

Biosimilares:

Los fármacos biológicos (biofarmacéuticos) forman parte de unos de los mayores avances de la terapéutica farmacológica.

Constituyen una herramienta de alta precisión para enfermedades crónicas que no respondían adecuadamente a terapias convencionales.

Estructuralmente se caracterizan por ser grandes moléculas proteicas que son sintetizadas por organismos o células vivas a través de procesos biotecnológicos complejos.

Algunos ejemplos de agentes biológicos son las hormonas, interferones, interleukinas, anticuerpos monoclonales y vacunas.

La insulina humana fue el primer producto biofarmacéutico desarrollado con tecnología ADN recombinante.

Los fármacos biológicos son más complejos que aquellos de estructura química. A modo de ejemplo, la Aspirina (AAS) presenta una estructura química pequeña con un peso molecular (PM) de 180 Da, sin tener aminoácidos en su composición.

En el otro extremo podemos ubicar a los anticuerpos monoclonales, que son productos biológicos complejos con un PM aproximado de 150.000 Da y más de 1.000 aminoácidos (AA) en su estructura.

La insulina es un agente biológico simple con un PM aproximado de 5.800 Da, constituida por 51 AA.

Los productos biológicos tienen una estructura tridimensional particular, formada por una secuencia de AA (estructura primaria), pliegues y configuración espacial (estructuras secundarias y terciarias). Esto difiere de los productos de origen químico caracterizados por una composición simple.

Los **productos genéricos** son copias exactas de fármacos que se caracterizan por ser moléculas pequeñas derivados de una producción química sencilla. Tienen estructuras químicas idénticas a los productos ya comercializados.

Los **biosimilares**, en cambio, son versiones “similares” pero “no idénticas”. Tienen una secuencia de AA igual al fármaco de referencia, pero dada la complejidad de los procesos de producción biotecnológica, se asume que el producto final no es exactamente el mismo.

Las proteínas que componen estos productos no serán 100% idénticas a la proteína original.

La **EMA** (Agencia Europea de Medicamentos) es el organismo más experimentado en la aprobación de biosimilares. Es referente para todos los organismos reguladores de medicamentos incluso para la FDA.

La EMA define a los biosimilares como un producto “similar” a un medicamento biológico ya autorizado denominado medicamento de referencia.

La **ANMAT** en su disposición 7729/11 expresa que un producto biológico original o comparador debe estar ampliamente comercializado en otro país o grupo de países con regulaciones similares.

La nueva droga debe mostrar un comportamiento similar al comparador en cuanto a identidad, potencia y perfil de pureza.

Debe tener una eficacia y seguridad similar e igual forma farmacéutica e indicaciones que la droga de referencia.

Insulinas:

Durante muchos años la insulina se obtenía directamente de páncreas porcinos o bovinos.

Luego su producción comenzó a realizarse a través de bacterias o levaduras genéticamente modificadas, siendo esta la forma actual de producción.

A pesar de lograrse una secuencia de AA idéntica (estructura primaria), pueden diferir sus estructuras secundarias y terciarias, de manera de no ser idénticas a la proteína original.

Los análogos de insulina difieren de la insulina humana por la sustitución de AA, modificación de cargas eléctricas o por el agregado de algún ácido graso a su molécula.

En su producción pueden generarse impurezas, en particular formas desaminadas o glicosiladas que afecten su unión al receptor, su actividad biológica y su inmunogenicidad.

El sistema inmunológico puede reconocer pequeñas diferencias estructurales no detectadas por métodos habituales, no pudiéndose predecir el potencial inmunogénico de la insulina sintetizada.

En algunos casos las diferencias son mínimas (micro heterogeneidad) y no generan impacto clínico, pero en otros casos, pueden generar fenómenos de inmunogenicidad, afectar su biodisponibilidad y por lo tanto su eficacia.

La insulina ejerce su acción al unirse a un receptor propio pero también puede unirse, de forma menos acentuada, al receptor IGF-1 (Insulin growth factor- 1).

La generación de anticuerpos anti insulina es frecuente, especialmente por fenómenos de reacción cruzada. Generalmente no traen consecuencias clínicas. Sin embargo los riesgos potenciales de la respuesta inmune son desconocidos.

Las pequeñas diferencias en la conformación espacial de la insulina pueden afectar su unión al receptor y afectar la cadena de señalización intracelular.

En el historial del desarrollo de biosimilares se describen efectos adversos serios como el ocurrido con el biosimilar de Eritropoyetina. A pesar de no haberse detectado diferencias estructurales de la proteína, desencadenó una respuesta inmune grave con aplasia de la línea

roja celular. Aparentemente este efecto se adjudicó a pequeños cambios en el proceso de manufacturación.

Por este motivo se exige el estudio comparativo intensificado entre un agente biológico de referencia y su biosimilar.

En Argentina existe una insulina biosimilar (Basaglar®) que cumple con los requisitos exigidos por las entidades referentes a nivel mundial como la EMA y FDA con estudios preclínicos, estudios de Fase I y de Fase III en población con DMT1 y DMT2 (estudios EMINENT 1 y 2).

La **EMA** exige una serie de requisitos para aprobar un biosimilar de insulina:

- 1- El laboratorio que desarrolla un **biosimilar debe enviar a la entidad regulatoria la información** de todos los procesos de producción, incluidos la validación y las formas de control de las variaciones entre cada lote.
- 2- El biosimilar debe ser **comparado con el producto de referencia** habilitado por la entidad regulatoria correspondiente.
- 3- **Estudios *in vitro*** que evalúen y comparen la afinidad de la insulina con su receptor. Su actividad biológica debe evaluarse a dos niveles, evaluando la autofosforilación del receptor y su actividad metabólica. No siempre se requiere evaluar la actividad mitogénica vía IGF-1.
- 4- Se debe efectuar al menos un estudio de **farmacocinética (PK)** clínica. Para las insulinas de acción rápida e intermedia, el área bajo la curva (AUC) y la Cmax (concentración máxima) son los endpoints primarios; la Tmax (tiempo para Cmax) y Vida media plasmática se consideran endpoints secundarios.
Para las insulinas análogas lentas, que exhiben típicamente un perfil cinético plano, la Cmax y Tmax generalmente no se evalúan. En estos casos el endpoint primario es el AUC (AUC 0-T; AUC 0-50%, AUC 50%-T) y el endpoint secundario es la vida media.
- 5- Salvo casos predefinidos, el rango habitualmente aceptado para bioequivalencia es de **80-125%** (intervalo de confianza para el cociente insulina prueba vs referencia).
- 6- La **variabilidad PK** puede verse afectada por la dosis de insulina, el sitio de aplicación y las características propias del tejido subcutáneo.
- 7- Los estudios **farmacodinámicos (PD)** se deben realizar con Clamp euglicémico, para comparar el perfil del tiempo de acción insulínica. La tasa de infusión de glucosa (GIR) se utiliza para describir el tiempo de acción de la insulina. En general se requiere medir la GIR – AUC (0-t) y GIR max como endpoints primarios y T-GIR max como secundario.
- 8- En todos los casos se debe hacer **pesquisa de inmunogenicidad** a través de detección de anticuerpos.
- 9- Los estudios deben tener una duración de **al menos seis meses**, tiempo requerido para la eventual generación de anticuerpos.
- 10- Se debe establecer un **plan de farmacovigilancia**.

La **IDF** (Federación Internacional de Diabetes en 2017 publica un informe de posición sobre las insulinas biosimilares para personas con diabetes.

Al respecto remarca que **no existen suficientes datos** obtenidos a través de estudios clínicos y experimentales **que garanticen que no existan diferencias** farmacocinéticas (como tiempo de acción y pico plasmático), eficacia y efectos adversos entre el producto de referencia y su biosimilar. Aún pequeñas diferencias pueden afectar la biodisponibilidad, la unión a su receptor y la duración de acción y afectar así sus efectos hipoglucemiantes. Los biosimilares no son idénticos y pueden tener un riesgo inmunogénico alto.

Una insulina biosimilar puede tener un perfil PK y PD similar pero esto **no significa que pueda intercambiarse o sustituirse por el producto de referencia.**

Recomiendan, a los profesionales de la salud, **asegurarse que las personas con diabetes que se encuentren estables con un régimen insulínico determinado, no cambien a otra formulación insulínica, incluido biosimilares, sin alguna buena razón clínica que lo justifique o sin evidencia de intercambiabilidad.**

NICE (National Institute for Health and Care Excellence), respecto a biosimilares manifiesta que debieran prescribirse por su nombre comercial y no con el nombre de la droga.

Si bien el biosimilar y su producto de referencia comparten el mismo nombre de droga (INN: international non-proprietary name), no debemos asumir que son idénticos como sí lo son los genéricos con sus referentes no biológicos.

La **prescripción por nombre comercial asegura que el producto que recibe el paciente es el indicado y evita que se produzca su sustitución al momento de dispensarse.** La indicación de un biosimilar o su referente debe ser decidido entre el profesional y el paciente.

Bibliografía:

- Biosimilar insulins. Lutz Heinemann. Expert opinion. Review. 2012.
- Biosimilars: A multidisciplinary perspective. Majed Khraishi, et al. Clinical Therapeutics/ vol. 38, number 5, 2016.
- www.nice.org.uk Drug Safety Update Feb 2008; Vol 1, Issue 7: 8
- ANMAT. Ministerio de Salud. Información química farmacéutica de productos obtenidos por la vía de ADN recombinante. Disposición 3397, 2012.
- ANMAT: reglamentación general sobre productos biológicos. Disposición 7075/11.
- ANMAT: requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico. Disposición 7729/11.
- European Medicines Agency (EMA): Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human Insulin and Insulin analogues. (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005).
- IDF Europe position on Biosimilars in the treatment of people with diabetes. IDF Nov 2017.