

Biofármacos y Biosimilares - Riesgos y desafíos en los nuevos desarrollos

Pablo Matar

*Doctor en Bioquímica, Investigador Adjunto CONICET,
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario*



RESUMEN

HEMATOLOGIA, Vol. 12 N° 2: 57-59
Mayo-Agosto, 2008

Una definición clásica de biofármaco utilizada tanto en ámbitos académicos como en la industria es: "Producto medicinal, terapéutico, profiláctico, o de diagnóstico *in vivo*, cuyo principio activo es de naturaleza biológica y es producido por Biotecnología". Los biofármacos (también denominados fármacos biotecnológicos) son una nueva clase terapéutica emergente en la clínica, con características diferenciales en origen, producción, estructura química y propiedades farmacéuticas y farmacológicas. Los biofármacos incluyen proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores de material genético, fragmentos de anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, vacunas, y otros.

Las características diferenciales más relevantes de los biofármacos respecto a las tradicionales drogas químicas son: elevado peso y tamaño molecular, estructura tridimensional compleja e inestable, microheterogeneidad, inestabilidad física y química, posibles impurezas de difícil caracterización, actividad biológica condicionada por el proceso de producción y características farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares. Tanto la producción de anticuerpos monoclonales por tecnología del hibridoma y sus modificaciones, librería de fagos y animales transgénicos, así como también la obtención o modificación de biomoléculas por técnicas de ADN recombinante, son procesos extraordinariamente complejos consistentes en numerosas etapas sometidas a estrictos controles de calidad.

Desde el año 2002, la FDA (*US Food and Drug Administration*) autorizó más biofármacos que drogas químicas para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes e infecciosas, y otras. La mayoría de estos biofármacos son anticuerpos monoclonales, los cuales se han convertido en una herramienta clave en la terapéutica de estas enfermedades, en particular del cáncer. Actualmente existen más de 20 anticuerpos monoclonales autorizados para su utilización en humanos, y más de 500 están siendo evaluados en ensayos clínicos.

El tratamiento actual del cáncer aún presenta dos importantes desafíos a superar: su falta de especificidad (capacidad de distinguir células tumorales de células normales) y bajos índices terapéuticos (respuesta terapéutica sin toxicidad intolerable para el paciente). Los anticuerpos monoclonales representan una estrategia terapéutica atractiva, con potencial capacidad para conseguir revertir ambos inconvenientes. Estas macromoléculas son diseñadas para reconocer específicamente blancos moleculares presentes en las células tumorales y originar una variedad de respuestas luego de esta interacción. Los anticuerpos monoclonales pueden matar células tumorales mediante sustancias tóxicas conjugadas a ellos, activando el sistema inmune, bloqueando receptores o secuestrando factores de crecimiento.

Los anticuerpos monoclonales aprobados para su utilización en pacientes con cáncer son el resultado de años de trabajo en dos áreas de investigación críticas: desarrollo de tecnologías de ingeniería genética y producción para las cuatro categorías de anticuerpos monoclonales terapéuticos (murinos, quiméricos, humanizados y humanos) y estudios de los mecanismos de acción. De los actuales anticuerpos monoclonales aprobados para la terapéutica del cáncer, los productos humanizados son los más numerosos de las cuatro categorías, y la activación de componentes del sistema inmune o el bloqueo de receptores/ligandos son los mecanismos de acción más comunes.

Los biofármacos, tanto proteínas recombinantes como anticuerpos monoclonales, son producidos a partir de sistemas biológicos vivos (bacterias, hongos, levaduras, células de mamíferos, tejidos de origen vegetal o animal, animales de laboratorio). El proceso completo incluye técnicas de ingeniería genética para la clonación de una secuencia genética dentro de un vector de expresión apropiado (virus, plásmidos, otros), seguido por la construcción de un sistema de expresión celular (procariota o eucariota), y finalmente el diseño de un sistema de producción

industrial a gran escala. Luego, la proteína deseada debe ser aislada y purificada utilizando técnicas que no alteren su estructura e integridad funcional. Finalmente el producto purificado debe ser formulado adecuadamente para no perder actividad biológica antes de ser administrado en pacientes.

Cada etapa del proceso global de producción de un biofármaco es un área de permanente investigación y desarrollo. Cualquier cambio en algunas de estas etapas puede tener un profundo efecto sobre la actividad biológica y perfil de seguridad del producto final. Uno de los ejemplos más relevantes en este sentido son las modificaciones post-traduccionales a las cuales son sometidas las proteínas recombinantes luego de su síntesis. La glicosilación (incorporación de residuos de carbohidratos) es la modificación química con mayores implicancias en diferentes características del producto final: vida media, actividad biológica, afinidad de unión, etc. Otras modificaciones post-traduccionales incluyen fosforilación, incorporación de lípidos y clivaje. Las consecuencias no deseadas más significativas de las modificaciones en algunas de las etapas del proceso de producción de un biofármaco son los cambios en eficacia, seguridad e inmunogenicidad. En resumen, la singularidad de cada proceso de producción de un biofármaco en particular ha conducido a la afirmación de que “el producto final es el proceso mismo”.

Contrariamente a lo que sucede con los productos medicinales de síntesis química, para los cuales es posible obtener fórmulas similares (genéricos) capaces de ser comparadas por métodos físico-químicos y evaluadas a través de ensayos de bioequivalencia, los biofármacos son moléculas únicas, cuya formulación final es altamente dependiente del proceso global de producción, lo que hace prácticamente imposible obtener copias a la manera de los genéricos tradicionales. Cada biofármaco debe ser caracterizado mediante ensayos pre-clínicos y estudios clínicos apropiados para evaluar su actividad biológica y terapéutica, no siendo aplicables los principios de similitud y equivalencia de los clásicos genéricos.

Actualmente muchas empresas de Biotecnología están intentando desarrollar copias de biofármacos originales; a estas copias se las denomina biosimilares y son motivo de un profundo debate en ámbitos científicos, médicos y de agencias de control de medicamentos. Por todo lo expuesto anteriormente, los expertos en cada área coinciden en que un biosimilar no es igual a un genérico, o lo que es lo mismo, que un biosimilar es “similar” pero no “idéntico” a un biofármaco original de referencia. En todo caso se trata de productos netamente diferentes. Esto significa que, en la práctica médica, la sustitución de un

biofármaco original por una copia (biosimilar) puede tener consecuencias clínicas desfavorables para el paciente, que pueden ser desde moderadas a graves. La consecuencia clínica más relevante de los cambios en el proceso de producción de un biofármaco y de la posible sustitución de un biofármaco innovador por una copia es la inmunogenicidad. La respuesta inmune hacia biosimilares que no han cumplido con los exhaustivos controles de calidad pre-clínicos y clínicos a los cuales son sometidos los biofármacos originales, puede causar reacciones anafilácticas, neutralización del producto, alteraciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas por formación de complejos inmunes, e incluso falta de eficacia terapéutica. El peor escenario se pone de manifiesto cuando en ciertas ocasiones la respuesta inmune neutraliza las proteínas endógenas. Aunque la tecnología aplicada a la caracterización de las estructuras y actividades de los productos biológicos ha evolucionado en gran medida en los últimos años, actualmente no existe ninguna técnica que permita predecir cómo el sistema inmune responderá a un biosimilar cuando se han producido cambios en el proceso de producción respecto al biofármaco original. Son necesarios e indispensables los estudios clínicos pertinentes y la posterior farmacovigilancia continuada en el tiempo.

Los anticuerpos monoclonales actualmente aprobados por el tratamiento del cáncer, tanto tumores sólidos como hematológicos, incluyen aquellos dirigidos contra factores de crecimiento y sus receptores, moléculas de adhesión y de la familia CD (*cluster of differentiation*). A pesar de la sensible mejora en los perfiles de seguridad conseguidos con los anticuerpos quiméricos y humanizados (la mayoría de ellos son anticuerpos humanizados), aún se suelen detectar bajos niveles de inmunogenicidad cuando algunos de estos anticuerpos son administrados en pacientes. Este inconveniente está motivando en las empresas farmacéuticas y de biotecnología la necesidad de introducir modificaciones en las formulaciones a través de nuevas tecnologías con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica y reducir los riesgos del producto. Este esfuerzo está derivando en la implementación de nuevas plataformas tecnológicas, como la utilización de animales transgénicos, libería de fagos y linfocitos B humanos inmunizados *in vitro*. La implementación de modificaciones moleculares específicas dentro de los actuales anticuerpos monoclonales desarrollados por las empresas que producen biofármacos innovadores, con el objetivo de mejorar su efectividad terapéutica y disminuir los efectos indeseados, introduce un mayor nivel de complejidad en el proceso de producción que significa un

obstáculo adicional para las compañías que intentan desarrollar biosimilares de estos productos originales. Un desafío adicional es el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra otros blancos moleculares de las células tumorales diferentes a los utilizados actualmente; para tal fin se investiga la expresión génica de miles de genes simultáneamente a través de tecnologías de chips de ADN (*DNA microarrays*) y proteómica.

La complejidad de los biofármacos, su investigación, desarrollo industrial y el control de su utilización para el tratamiento de enfermedades humanas, requiere de una legislación particular y actualizada que contemple el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para su aprobación por las agencias de

control, siendo indispensables los datos aportados por ensayos clínicos diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de cada uno de ellos, así como también de las modificaciones en los procesos de elaboración que se puedan implementar.

BIBLIOGRAFÍA

- Reichert JM, Valge-Archer VE. Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Dis* 2007; 6: 349-356.
- Walsh G, Jefferis R. Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1241-1252.
- Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1147-1157.
- Roger SD, Mikhail A. Biosimilars: opportunity or cause for concern? *J Pharm Pharmaceut Sci* 2007; 10: 405-410.