

Revisión Especial | Febrero 2011

Perspectivas sobre la inmunogenicidad en productos biológicos y biotecnológicos: el asunto de los biosimilares

Los productos biológicos se definen como aquellos productos (mezclados o puros) obtenidos a partir de organismos vivos naturales (silvestres o adaptados), o genéticamente modificados, o por células o complejos celulares, que son administrados a otro ser vivo. Por otro lado, los productos biotecnológicos, son aquellos productos de alta pureza, con propiedades farmacológicas, obtenidos mediante procesos biotecnológicos, en los cuales se hace uso de organismos vivos genéticamente modificados¹ [1]. El término biosimilar hace referencia a una denominación de carácter regulatorio utilizada por la *European Medicines Agency* (EMA) y válida en el territorio europeo, para aquellos productos biológicos y biotecnológicos competidores que entran al mercado después del vencimiento de la patente del producto innovador.

El término inmunogenicidad se refiere a la capacidad del sistema inmune de reaccionar frente a un estímulo bioquímico, de naturaleza principalmente proteica. Cuando la inmunogenicidad hace parte de la actividad esperada (farmacodinámica de la formulación) para el caso de las vacunas, no se considera un efecto adverso, sin embargo, cuando dicha inmunogenicidad no hace parte de las propiedades farmacológicas de un producto cae dentro de las reacciones inmunotóxicas, que pueden afectar tanto la eficacia como la seguridad del medicamento. Varios factores son determinantes en la activación de respuestas inmunogénicas, entre los más relevantes están estructura de la proteína, el estado inmunitario del huésped (énfasis en sus características inmunogénicas), así como las vías y el régimen de la administración, del producto específico [3,4].

Estructura proteica

La naturaleza proteica de un producto biológico o biotecnológico, conlleva una mayor posibilidad de generar una respuesta inmune. Se espera que a mayor identidad con moléculas propias, el riesgo de inmunogenicidad sea menor (tolerancia inmune frente a lo propio). Sin embargo, las propiedades estructurales intrínsecas de la molécula biológica, incluidas las diferencias entre especies, secuencia de la proteína, diferencias en las modificaciones post-traduccionales y la presencia de neo-epítopes [3,4], son características asociadas con respuestas particulares e indeseables que afectan los parámetros de seguridad/eficacia de la formulación. En general, existe incertidumbre sobre la incidencia inmunogenicidad dependiendo si se trata de fármacos humanizados o quiméricos, derivados plasmáticos o recombinantes, por lo que esa inmunogenicidad debe evaluarse de manera integral desde la perspectiva de la caracterización inmunoquímica, la evidencia existente sobre uso e investigación clínica y las características poblacionales. [3].

Deficiencia genética

La tolerancia innata es la sensibilidad genéticamente determinada, que se observa ante la primera administración de una sustancia exógena. Cuando un individuo es genéticamente deficiente en una proteína específica, el sistema inmunológico no tiene la oportunidad de desarrollar la tolerancia hacia esa proteína. Por lo tanto la respuesta inmune se puede ver exacerbada en este tipo de pacientes [3].

¹ Este tipo de productos es objeto de variadas denominaciones (más de 10) según el contexto y la legislación local, se toma aquí la sugerida por la fundación IFARMA.

Otros componentes en la formulación del producto (excipientes)

Las impurezas de la formulación del producto, tales como endotoxinas, ADN o proteínas del organismo original, pueden provocar inmunogenicidad. La respuesta inmune en estos casos se genera mediante la evocación de "señales de peligro" como el pH no fisiológico o inadecuada osmolalidad, causando lesiones tisulares y activación del sistema inmune [2,3]. Estas señales son similares a las que ocurren en una infección o con los adyuvantes en las vacunas [3].

Se deduce entonces que la inmunogenicidad, depende además del control de los procesos productivos y el aseguramiento de la calidad de los mismos. Variaciones en la formulación pueden orientar potenciales efectos sobre la inmunogenicidad de las preparaciones, por lo cual es determinante establecer el perfil de impurezas del producto, que haría parte de la documentación entregada por el fabricante a la agencia regulatoria para solicitar la autorización de comercialización.

Efecto de la vía de administración, dosis y régimen de dosificación

Se ha encontrado que la inmunogenicidad depende en algunos casos de la dosis administrada. Sin embargo, existen respuestas inmunológicas que no dependen de la vía de administración ni de la dosis, como las reacciones de hipersensibilidad (incluyendo las respuestas alérgicas y anafilácticas). Hasta el momento no hay suficiente información que permita predecir y hacer comparaciones del tipo de reacción inmunológica que sucederá, dependiendo de la de administración, régimen y dosificación, aunque existe interés por este tipo de estudios [3].

El caso de los biosimilares, biocompetidores o biocomparables

Debido a la naturaleza molecular de los productos biológicos y a la naturaleza de sus procesos productivos, las estructuras moleculares de dos productos distintos nunca serán idénticas, a diferencia de lo que ocurre en los derivados farmoquímicos [1-5].

En términos regulatorios, la importancia del desarrollo de inmunogenicidad depende de la importancia clínica y relevancia de las características de la formulación en términos de estructura e impurezas y de la evidencia sobre eventos de naturaleza inmunogénica derivadas de la investigación clínica y del uso terapéutico. Dependiendo del contexto regulatorio, la evaluación de la inmunogenicidad se realiza considerando la caracterización inmunoquímica, perfil de impurezas, estructura de la proteína y pruebas pre clínicas, clínicas o postcomercialización [5].

Consecuencias del desarrollo de inmunogenicidad

Las consecuencias del desarrollo de una respuesta inmune, anticuerpos por ejemplo, dependen de la naturaleza del producto. El desarrollo de anticuerpos contra productos como el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), la eritropoyetina, y el factor de crecimiento derivado de trombopoyetina y megacariocitos (TPO/MGDF), ha resultado nocivo para la salud de los pacientes. Lo anterior debido principalmente a la gran similitud de las moléculas exógenas con las endógenas y a las funciones fisiológicas críticas que éstas juegan, siendo determinante la aparición de reactividad cruzada entre ambas. La respuesta inmune contra otros productos como la estreptoquinasa, la asparaginasa, o la toxina botulínica, sin embargo, no ha atentado críticamente contra los resultados del tratamiento o la salud de los pacientes [3]. Lo que sugiere que el análisis y requerimiento de pruebas debe evaluarse caso a caso

Se han desarrollado numerosas estrategias para determinar la inmunogenicidad de estos productos en

contextos preclínicos: *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Estos estudios de inmunogenicidad predictivos, en su mayoría, necesitan ser validados para asegurar su correlación con resultados clínicos. Algunos estudios de este tipo han mostrado una buena correlación, como los realizados sobre distintas formulaciones de interferón beta. Sin embargo, otros, no han logrado este objetivo [3,6].

Las investigaciones en curso harán posible muy probablemente que la inmunogenicidad pueda ser predecible en estudios preclínicos, e incluso, mitigada en las fases de diseño molecular. El establecimiento de métodos validados según el tipo de producto, podría ser una solución para facilitar la evaluación de los productos competidores antes de su entrada al mercado en términos económicos y éticos (evitando la realización de estudios clínicos o preclínicos innecesarios, con el reclutamiento de humanos o animales correspondiente). De esta manera se favorecería la competencia y por tanto el acceso.

Mientras tanto, la evaluación de las diferencias de inmunogenicidad entre competidores debe abordarse caso por caso. La FDA propone clasificar los productos en términos del riesgo que constituyen si se desarrolla inmunogenicidad, exigiendo requisitos más severos en los productos de alto riesgo. Para la EMA los requerimientos son específicos, de acuerdo al tipo de producto, pero en todos los casos se requiere demostrar eficacia y seguridad comparables clínicamente [4-8]. Se ha criticado que algunas de estas regulaciones pueden plantear problemas de acceso al bloquear la entrada de competidores al mercado y en la actualidad, se discuten estrategias para reducir las pruebas en animales y humanos haciendo uso de la tecnología disponible, de la evidencia del uso y de la investigación clínica ya realizada [1].

En todos los casos, la inmunogenicidad debe ser parte fundamental de la vigilancia poscomercialización (farmacovigilancia), ya que estos estudios juegan un papel determinante en la valoración real del riesgo.

Como ya se ha mencionado, la inmunogenicidad depende de muchos factores asociados tanto al producto como al paciente, incluido el modo de empleo.

Cabe destacar que en Colombia no existe aún un marco legal claro que permita evaluar y regular productos biológicos y biotecnológicos. En general, en el país las entidades regulatorias se guían por lo documentado por agencias extranjeras y organismos internacionales como la OMS, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), las farmacopeas internacionales y locales; y algunos otros documentos como guías para la regulación de vacunas, hemoderivados y productos de derivados biológicos en general [1]. La regulación de productos biológicos es un tema ampliamente discutido a nivel global, que urge ser abordado con mucha responsabilidad con un enfoque técnico-científico. Se ha documentado la gran diversidad de las situaciones regulatorias en distintos países [9].

Referencias

[1] Fundación IFARMA. Regulación de Medicamentos Biotecnológicos: una propuesta de la sociedad civil. Abril 2011.

[2] María L. Pombo, José L. Di Fabio and María de los A. Cortés, "Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries", *Biologicals*, Volume 37, Issue 5, October 2009, Pages 271-276.

[3] R. Ponce, L. Abad, L. Amaravadi, T. Gelzleichter, E. Gore, J. Green, S. *et al*, Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: Assessment and interpretation of nonclinical safety studies, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 54 (2), July 2009, Pages 164-182.

[4] Shankar G; Pendley C; Stein KE, A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs, *Nat Biotechnol* 2007 May; Vol. 25(5), pp. 555-61.

[5] G. Shankar, E. Shores, C. Wagner and A. Mire-Sluis, "Scientific and regulatory

considerations on the immunogenicity of biologics", *Trends in Biotechnology* 2006 24, (6) 274-280.

[6] Brinks, V. Jiskoot, W. Schellekens, H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: The Use of Animal Models. *Pharm Res* (2011) 28:2379-2385

[7] FDA. Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 [En línea] 2011 [Consultado el 6 de febrero de 2011] Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm215089.htm>

[8] EMA. Biologicals: Drug substance. Scientific Guidelines. [En línea] 2011 [Consultado el 6 de febrero de 2011] Disponible URL

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000330.jsp&mid=WC0b01ac058002956b#ComparabilityBiosimilarity

[9] Kang H. Summary of the diverse situation of similar biotherapeutic products in the selected countries (August 2010). *Biologicals* 39 (2011) 304-307