

Debate de una Propuesta sobre los Biosimilares de Enoxaparina en Brasil

Paulo A.S. Mourão, Bianca F. Glauser, Bruno C. Vairo, Mariana S. Pereira

Laboratório de Tecido Conjuntivo, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Instituto de Bioquímica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Resumen

Algunas patentes de las heparinas de bajo peso molecular caducaron y otras van por el mismo camino. Versiones biosimilares de esos fármacos están disponibles para el uso clínico en varios países. Sin embargo, todavía persiste el escepticismo sobre la posibilidad de obtener preparaciones similares al medicamento original en razón del complejo proceso para producir la heparina de bajo peso molecular. En los últimos años, nuestro laboratorio analizó muestras de enoxaparina disponibles para el uso clínico en Brasil. Ya hemos analizado 30 lotes distintos y 70 productos acabados. Esas preparaciones fueron evaluadas en cuanto a la estructura química, distribución de peso molecular, actividad anticoagulante *in vitro* y efectos farmacológicos en modelos animales de trombosis y sangramiento. Lógicamente que nuestros resultados indican que las preparaciones biosimilares de enoxaparina son similares al medicamento original. Nuestros resultados dan fe de que esas versiones biosimilares de enoxaparina son una alternativa terapéutica válida, pero que requieren una reglamentación adecuada para garantizar la atención de los requisitos reglamentarios pertinentes.

Introducción

Las heparinas de bajo peso molecular (LMWHs), son un gran avance en la prevención y en el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas y cardiovasculares. Los estudios comparativos de esos fármacos con las heparinas no fraccionadas (UFHs), revelan que las LMWHs poseen un efecto poco expresivo en el riesgo de sangramientos; tienen un vida media más larga; presentan un efecto terapéutico más duradero; y la posibilidad de administración por vía subcutánea. Además, las LMWHs pueden ser prescritas para el uso en pacientes ambulatoriales sin las exigencias de los monitoreos de laboratorio.

Algunas patentes de las LMWHs caducaron y otras van por el mismo camino. Versiones biosimilares de esos fármacos están a disposición para el uso clínico en varios países, incluyendo Brasil y Estados Unidos. Ellas permiten la reducción del coste de las LMWHs.

Palabras clave

Enoxaparina, Heparina, Heparina de Bajo Peso Molecular, Fibrinolíticos.

Correspondencia: Paulo A.S. Mourão •

Laboratório de Tecido Conjuntivo, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e Instituto de Bioquímica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 68041, Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brasil
E-mail: pmourao@hucff.ufrj.br

Artigo recebido em 24/05/11; revisado recebido em 11/07/11; aceito em 12/07/11.

La introducción de esos biosimilares de LMWHs ha suscitado el debate sobre sus similitudes con el fármaco original. En Brasil, se ha restringido a pocas discusiones públicas y a las dos publicaciones recientes^{1,2}. Sin embargo, en el exterior, el debate fue mucho más desafiante. Por ejemplo, se proponía que los azúcares cíclicos estarían involucrados en el mecanismo de acción del fármaco y que estarían disminuidos en los biosimilares de enoxaparina. Por falta de publicaciones consistentes que confirmasen esa hipótesis el debate no se sostuvo.

Otro aspecto introducido fue el de la imposibilidad de demostrar la similitud entre las preparaciones de heparina. Las heparinas no poseen un peso molecular preciso, porque son mezclas de productos con varios pesos moleculares y con una estructura heterogénea. ¿Sería entonces posible garantizar la similitud entre las preparaciones de heparina?

La cuestión trajo a colación un tema relevante sobre la acción de los fármacos. Demostrar la similitud entre dos moléculas con peso molecular reducido, usando los actuales métodos físico-químicos, es factible e incluso fácil de hacer. Inclusive para una proteína es posible hacerlo con el uso de los métodos corrientes de secuenciación de aminoácidos, asociados a la determinación de la conformación por métodos físico-químicos y al establecimiento del estándar de glicosilación.

Nuestro laboratorio recientemente publicó relatos de similitudes entre preparaciones de enoxaparina³ y falta de similitudes entre UFHs⁴. Si nos aseguramos de que un productor obtuvo lotes similares de enoxaparina, ¿por qué no podemos, con el uso de las mismas metodologías, garantizar que una preparación biosimilar es similar a la enoxaparina original? Sí, ése es el principio básico de los conceptos de la farmacopea. Por tanto, el debate sobre la dificultad de garantizar una similitud entre las preparaciones de LMWHs también ha quedado sin fundamento.

Al clarificar esa discusión conceptual que empezó en el exterior, la cuestión esencial para nosotros es la siguiente: ¿los biosimilares de enoxaparina disponibles en Brasil son similares a la medicación original?

Los dos artículos publicados recientemente^{1,2} en esta revista, solo nos traen informaciones sobre las exigencias para los ensayos clínicos con esos fármacos, pero no nos traen datos que nos permitan responder a la cuestión esencial de la similitud entre ellos. De hecho, son artículos de opinión.

El estudio de un determinado fármaco, molécula o compuesto tiene etapas bastante definidas que deben ser secundadas, como ha sido formulado en algunos manuales propuestos para el análisis de las versiones biosimilares de

LMWHs⁵. La secuencia de las etapas involucra la determinación de la estructura de la molécula; sus efectos biológicos *in vitro*; ensayos en modelos farmacológicos (incluyendo experimentos en modelos animales); farmacodinámica y/o farmacocinética; y finalmente, los test clínicos.

Análisis de Biosimilares de enoxaparinas disponibles en Brasil

Nuestro laboratorio analizó las muestras de biosimilares de enoxaparina que están disponibles para el uso clínico en Brasil (30 lotes distintos y 70 productos acabados)³. Esos compuestos fueron inicialmente analizados por las metodologías descritas en las farmacopeas norteamericana y europea⁶. Los resultados demostraron una clara similitud entre los biosimilares de enoxaparina disponibles en Brasil y la medicación original (fig. 1). Para los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN), se usó el más moderno espectrómetro del que se dispone comercialmente. Es posible observar la coincidencia entre las dos muestras (negro vs. azul, Panel A). Los valores cuantitativos de las integrales de los espectros de ¹H-RMN aparecen en la tabla 1. Otros valores están en la referencia 3.

El análisis de la distribución de peso molecular de los oligosacáridos encontrados en las preparaciones de enoxaparina también muestra la similitud entre las enoxaparinas biosimilares y la medicación original, tanto en el análisis por absorción a 232 nm (A_{232nm}), como por el índice de refracción (negro vs. azul en los Paneles B y C, respectivamente). Los valores cuantitativos de la distribución de peso molecular aparecen en la tabla 1. Finalmente, las actividades anti-Xa y anti-IIa son parecidas para las muestras de las enoxaparinas biosimilares y la medicación original (Panel D y E; tab. 1). También analizamos 70 lotes de productos acabados de enoxaparinas biosimilares que mostraron $99 \pm 4\%$ (promedio \pm DE) y $102 \pm 3\%$ del valor declarado de actividad anti-Xa y anti-IIa, respectivamente.

Estudios farmacológicos

El efecto antitrombótico de la enoxaparina biosimilar se comparó con el de la enoxaparina original y de la UFH en un modelo clásico de trombosis venosa experimental (Panel F). Vimos con claridad, que la enoxaparina necesita una dosis más elevada que la de la UFH para inhibir la trombosis. Sin embargo, el hecho más significativo fue que la enoxaparina biosimilar y la original poseen curvas dosis-respuesta parecidas. Finalmente comparamos la tendencia hemorrágica de esas dos LMWHs usando un modelo experimental en ratones. Los resultados también demostraron efectos parecidos, una vez que ambas poseen una tendencia de sangramiento significativamente más reducida que la UFH (Panel G).

Estudios clínicos

En Brasil, el debate sobre el uso de versiones biosimilares de enoxaparina no enfatiza los estudios físico-químicos, los test *in vitro* y los ensayos farmacológicos. Sin embargo, destacan el estudio clínico que es de alto coste, más demorado y de realización mucho más compleja. La nueva versión de la farmacopea brasileña de diciembre de 2010, no contiene una

monografía sobre LMWHs. Los ensayos citados son más fáciles, con menor coste, factibles y rápidos. Inexplicablemente no despiertan el interés que deberían despertar.

En 2009, se realizó un simposio en Boston con el fin de discutir los biosimilares de LMWHs⁷. Durante las discusiones, se fueron eligiendo las exigencias para la aprobación de las medicaciones biosimilares de LMWHs, inclusive para sus estudios clínicos. En un determinado momento del simposio, el Prof. JI Weitz (McMaster University, Canadá), hizo el siguiente cuestionamiento: “¿Cuántos pacientes son necesarios para un estudio clínico de LMWHs? ¿Cerca de 3000 a 4000 pacientes? ¿Ustedes creen que es posible la realización de esos estudios por parte de las empresas que proponen la comercialización de los Biosimilares de LMWHs para los diversos tipos de enfermedades que existen? Los fabricantes de los fármacos originales pudieron pagar esos estudios porque tuvieron 10 años de monopolio mundial; eso no es factible para los nuevos productores. ¿Han pensado ustedes en lo que están proponiendo?”.

A partir de esa intervención, el debate perdió fuerza. Creo yo que las evaluaciones como las de JI Weitz estén relacionadas con la decisión reciente del FDA de los Estados Unidos, de aprobar la comercialización de una versión biosimilar de enoxaparina basándose en los estudios físico-químicos y farmacológicos, pese a la ausencia de una evaluación clínica.

Por tanto, ¿alguien cree que pueda ser posible proponerle a las cinco empresas que comercian la enoxaparina la realización de estudios clínicos con tres mil a cuatro mil pacientes en Brasil, involucrando las diversas enfermedades que requieren LMWHs? Retomo las palabras de JI Weitz: ¿Han pensado ustedes en lo que están proponiendo?”.

Proposiciones

La polémica sobre el uso de Biosimilares de LMWHs en Brasil necesita pasar necesariamente hacia una fase de propuesta. Tal vez sea esta la oportunidad para una asociación más estrecha entre los investigadores y los órganos reguladores, para establecer metodologías más factibles que garanticen a los médicos y a los pacientes el uso de un fármaco con una elevada eficacia terapéutica aunque todavía sea cara, y no esté disponible para la mayoría de la población brasileña.

Proponemos las siguientes etapas:

- 1) Incorporar una monografía sobre LMWHs en la Farmacopea Brasileña para normalizar los análisis de los lotes y de los productos acabados conteniendo enoxaparina;
- 2) Establecer un protocolo de estudios farmacológicos que será realizado por las empresas que comercian biosimilares de LMWHs;
- 3) Crear un Comité de expertos con una comprobada experiencia en el área, para analizar los resultados de los análisis de las versiones biosimilares de LMWHs que están disponibles en Brasil y eventualmente, proponer estudios adicionales.

Concluyendo, necesitamos recordar que la demostración de la falta de semejanza es un reto fácil en la ciencia. Basta mostrar que dos sustancias se distinguen en un solo detalle

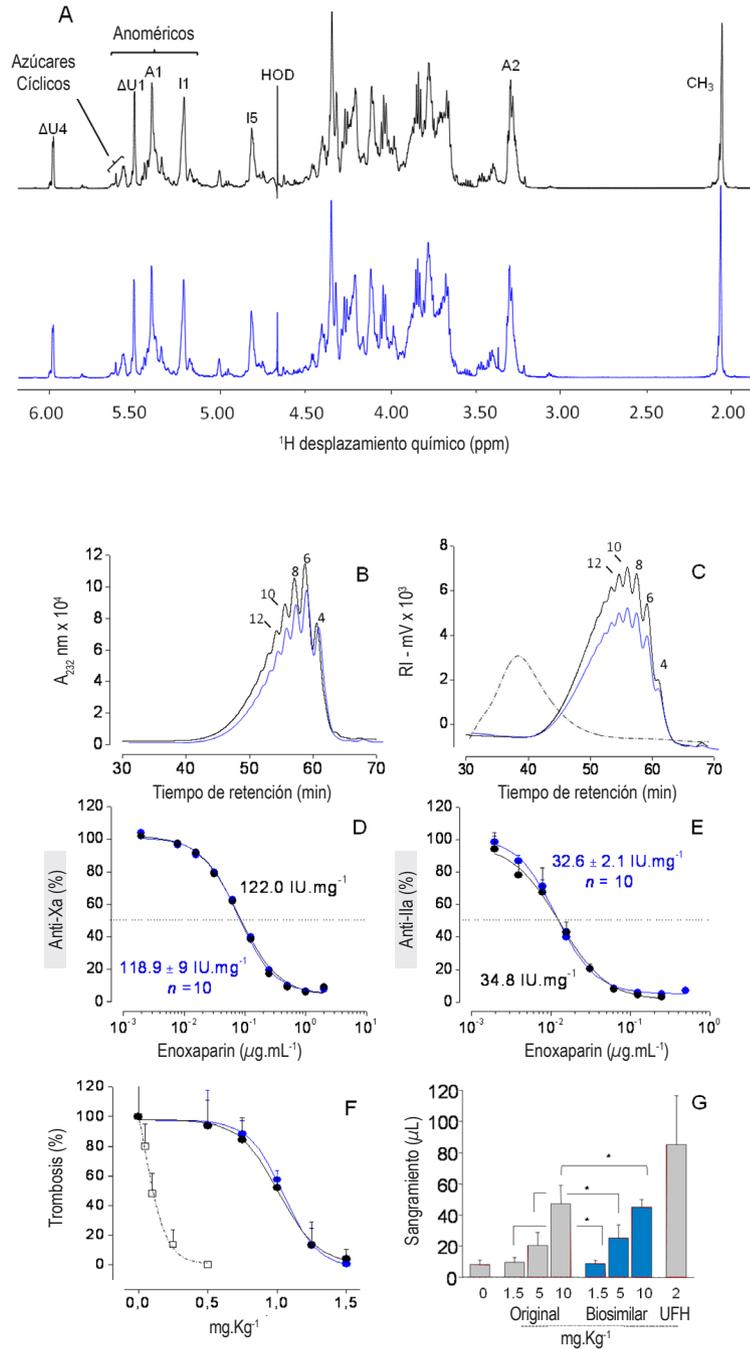


Figura 1 – Análisis comparativo entre las versiones biosimilares de enoxaparina (en azul) y la medicación original (en negro). Panel A: cerca de 20 mg de las muestras fueron disueltas en 0,5 mL de 99,9% D₂O y el espectro de resonancia magnética nuclear (1D ^1H RMN) a 800 MHz registrado a 35°C. A, I y ΔU indican residuos de α-glucosamina N- y 6-disulfatada, ácido α-idurónico 2-sulfatado y ácido hexurónico 2-sulfatado, 4,5-insaturado de los terminales no reductores, respectivamente. Paneles B y C: cromatografía de filtración en gel usando columnas de TSK G2000 y TSK G3000, acopladas en serie a un sistema de HPLC, monitorizando la dilución por $A_{232\text{nm}}$ (Panel B) y por el índice de refracción (RI) (Panel C). Los números en los paneles indican dilución de tetrasacárido (4), hexasacárido (6), octasacárido (8), decaesacárido (10) y dodecasacárido (12). En el Panel C las líneas discontinuas muestran la dilución de la UFH en la filtración en gel. Paneles D y E: determinación de las actividades anti-Xa (Panel D) y anti-IIa (Panel E) utilizando el método cinético. Los números mostrados en los paneles son el promedio \pm DE para las 10 muestras de las versiones biosimilares de enoxaparina comparadas con la medicación original. Panel F: Actividad antitrombótica en modelo venoso inducida por estímulo hipercoagulante y estasis de la vena cava en ratones. Los valores obtenidos para UFH aparecen en las líneas discontinuas. Panel G: Evaluación de la tendencia de sangramiento inducida por enoxaparina y por UFH. Los fármacos se le administraron a los ratones por vía intravascular y después de 5 minutos el sangramiento se evaluó en la cola del animal por el volumen de sangre extravasado. Los resultados están expresados en promedio \pm DE. * indica diferencias no significativas ($p > 0,05$) por medio del test T. Todas las metodologías utilizadas en esos ensayos aparecen en las referencias 3 y 4.

Tabla 1 – Comparación entre las preparaciones Biosimilares de enoxaparina y la medicación original por ¹H-RMN, distribución de peso molecular y actividad anticoagulante in vitro*

		Original		Biosimilares	
		Promedio ± DE	No lotes	Promedio ± DE	No lotes
a) Integrales de los espectros de ¹ H-RMN (fig. 1A)	ΔU1	0,46 ± 0,02	3	0,48 ± 0,03	30
	ΔU4	0,25 ± 0,01	3	0,26 ± 0,02	30
	A1	1,00 ± 0,03	3	0,98 ± 0,03	30
b) Distribución del peso molecular (% del total), basándonos en el índice de refracción (fig. 1C)	>8.000	12,4 ± 4,1 (<18)**	3	12,2 ± 3,7	19
	2.000-8.000	71,2 ± 3,8 (68-82)**	3	70,0 ± 3,3	19
	<2.000	16,3 ± 0,3 (12-20)**	3	17,7 ± 2,0	19
c) Actividad anticoagulante <i>in vitro</i> (fig. 1D y E)	Anti-Xa	122,0 ± 6,0	3	118,9 ± 9,6	10
	Anti-IIa	34,8 ± 1,5	3	32,6 ± 2,1	10

*Valores en promedio ± DE. $P > 0,05$ para la comparación entre enoxaparina biosimilar vs. medicación original usando el test T en los ítems a, b y c; **Valores de las farmacopeas europea y norteamericana ([HTTP://www.usp.org/USPNF/notices/enoxaparinsodiuminjection.html](http://www.usp.org/USPNF/notices/enoxaparinsodiuminjection.html)).

estructural o en un determinado efecto biológico para afirmar que son distintas. Al contrario, la demostración de la similitud/igualdad es un camino sin fin. Siempre podremos argumentar que falta un nuevo aspecto a ser investigado para afirmar que no existen diferencias entre ellas. Es necesario ser pragmático. También necesitamos evaluar los datos factibles que tienen que ser obtenidos, y cuál es el impacto de la disponibilidad del fármaco en la población que necesita la medicación. Es evidente que para eso, hay que tener en cuenta la seguridad, la eficiencia y el coste del producto. Son esos los retos que necesitamos enfrentar, con cientificismo y sensatez, en el transcurso de las preparaciones de enoxaparina disponibles para el uso clínico en Brasil.

Referencias

- Gomes M, Ramacciotti E, Litinas E, Fareed J. Considerações sobre o uso de enoxaparina genérica em síndrome coronariana aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):551-2.
- Pinto VF, Moretti MA, Chagas ACP. Análise crítica dos critérios para a avaliação de biosimilares de heparina de baixo peso molecular. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):e105-7.
- Glauser BF, Vairo BC, Oliveira CPM, Cinelli LP, Pereira MS, Mourão PAS. Generic versions of enoxaparin available for clinical use in Brazil are similar to the original drug. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7):1419-22.
- Aquino RS, Pereira MS, Vairo BC, Cinelli LP, Santos GRC, Fonseca RJC, et al. Heparins from porcine and bovine intestine mucosa: are they similar drugs? *Thromb Haemost.* 2010;103(5):1005-15.
- Harenberg J, Kakkar A, Bergqvist D, Barrowcliffe T, Casu B, Fareed J, et al. Recommendations on biosimilar low-molecular-weight-heparins. *J Thromb Haemost.* 2009;7(7):1222-5.
- Enoxaparin Sodium and Enoxaparin Sodium Injection Monographs. [Acesso em 2011 jun 10]. Available from: <http://www.usp.org/USPNF/notices/enoxaparinsodiuminjection.html>.
- The North America Thrombosis Forum. [Access in 2010 Aug 13]. Available from http://www.natfonline.org/submmit_2009.php.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

CNPQ y FAPERJ financiarán el presente estudio.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Bianca F. Glauser, por Universidade Federal do Rio de Janeiro.