

Antecedentes regulatorios de los medicamentos de origen biológico similares en Argentina

He leído con gran interés el artículo de Raimondo y col.: *Biosimilares: Consenso de Expertos de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (SOLAPSO) en Argentina*¹, donde se informa sobre los aspectos regulatorios de los medicamentos de origen biológicos-similares, también conocidos como “biosimilares”. El propósito de esta carta es aclarar algunos aspectos sobre los antecedentes de la definición de biosimilares empleada en ese artículo, ya que aunque este término es de uso generalizado en la literatura especializada y entes reguladores de medicamentos de todo el mundo, no se emplea en las disposiciones de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

El artículo de Raimondo y col. plantea que en la disposición 5.755/96 de la ANMAT se establece la definición de medicamentos biosimilares citando el texto de su artículo 5¹. Por otro lado, en el artículo 6 de esa disposición se define en forma alternativa como una especialidad farmacéutica similar a un “producto conteniendo idénticos principios activos, en la misma concentración, en similar forma farmacéutica, e idénticas vías de administración, posología, e indicaciones terapéuticas” y como un “producto conteniendo idéntica estructura molecular terapéuticamente activa de los principios activos, pudiendo diferir la sal o el éster, en la misma concentración de la estructura molecular terapéuticamente activa, en idéntica o similar forma farmacéutica, e idénticas vías de administración, posología, e indicaciones terapéuticas y que es equivalente al producto de referencia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, envase primario y período de vida útil”. Sin embargo, estas definiciones serían de aplicación preferentemente para medicamentos similares, también conocidos como genéricos, que son virtualmente idénticos al producto de referencia. Estos son en su mayoría pequeñas moléculas generadas por síntesis química, con un tamaño promedio de 180 Da, una estructura claramente definida y que se podrían caracterizar con métodos relativamente sencillos.

En contraste, los medicamentos de origen biológico son moléculas complejas que, en el caso de los anticuerpos monoclonales, pueden tener un tamaño de alrededor de 145 000 Da. En particular, los anticuerpos monoclonales son heterotetrámeros con estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. Sus modificaciones postraduccionales incluyen distintos grados de glicosila-

ción, cisteinilación, variantes de puentes disulfuro, recorte de lisina C-terminal, ciclación en un ácido piroglutámico N-terminal, deamidación, oxidación, isomerización y carbamilación; que son dependientes del proceso de manufactura². Por este motivo, a diferencias de las moléculas pequeñas idénticas producidas por síntesis química, los biológicos presentan microheterogeneidades que se observan en sus atributos críticos de calidad en los distintos lotes del producto original^{2,3}. También es conocido que, dentro de cierto rango, algunas de estas diferencias son aceptables y no afectan significativamente su seguridad y eficacia³. Por este motivo, actualmente para aprobar un medicamento biológico similar se deben presentar estudios exhaustivos de comparabilidad con el biológico de referencia demostrando que es similar en términos de estructura, actividad biológica, calidad, pureza, eficacia y seguridad.

En el artículo de Raimondo y col. se indica que las disposiciones 7.025/11, 7.729/11 y 3.397/12 de ANMAT son las que regulan los medicamentos de origen biológico y se realiza una detallada comparación con la regulación establecida por la *European Medicine Agency* (EMA) en Europa y la *Food and Drug Administration* (FDA) en los EE.UU. para los medicamentos biológicos similares. Estas disposiciones de ANMAT se establecieron para actualizar los criterios de aprobación de medicamentos biológicos, en línea con estándares internacionales para garantizar su calidad, eficacia y seguridad. En 2017 ANMAT renovó su calificación como Autoridad de Referencia Regional Nivel IV en Medicamentos y Productos Biológicos por la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). En su disposición 7.025/11, ANMAT establece las definiciones de medicamento de origen biológico, biotecnológico, hemoderivado, inmunológico y terapia avanzada. Por otro lado, en el artículo 1 de la disposición 7.729/11 de ANMAT se “aprueban los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cuali-cuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esta Agencia u otra Autoridad Sanitaria Reguladora (medicamento biológico de referencia o comparador), de las que exista evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de su perfil riesgo-beneficio”. Esta disposición es la que regula a los medicamentos biológicos similares, o “biosimilares” pero, a diferencia de los biológicos o de los biotecnológicos, no aparece su definición en los anexos. Por este motivo es necesario aclarar que, a diferencia

de la FDA, en Argentina ANMAT no brinda ninguna definición que incluya el término “biosimilar” ni en su disposición 5.575/96 ni en las disposiciones 7.025/11, 7.729/11 y 3.397/12 que regulan a los medicamentos de origen biológico. Por último, aunque actualmente el término “biosimilar” es ampliamente utilizado en la literatura especializada, normalmente también se aclara que en la regulación argentina esta palabra no es empleada en las disposiciones de ANMAT^{4,5}.

Gustavo Helguera

Instituto de Biología y Medicina Experimental
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y
Tecnológicas
e-mail: gustavoh@ibyme.conicet.gov.ar

1. Raimondo N, Echeverría C, Stengel F, et al. Biosimilares: Consenso de expertos de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (SOLAPSO) en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 272-81
2. Beyer B, Schuster M, Jungbauer A, Lingg N. Microheterogeneity of recombinant antibodies: analytics and functional impact. *Biotechnol J* 2018; 13: doi: 10.1002/biot.201700476.
3. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 310-2.
4. de la Cruz C, de Carvalho AVE, Dorantes GL, et al. Biosimilars in psoriasis: Clinical practice and regulatory perspectives in Latin America. *J Dermatol* 2017; 44: 3-12.
5. Bas TG. Biosimilars in two developing economies of South America (Argentina and Brazil) and one developed economy of Oceania (Australia). Facts, regulations and evolution. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2016; 7: 1794-809.

Los que han recibido una educación ordenada, asistido a las aulas, rendido exámenes, sentídose fuertes por la adquisición de diplomas de capacidad, no pueden juzgar de las emociones de novedad, de pavor, de esperanza y de miedo que me agitaba al lanzar mi primer escrito en la prensa de Chile. Si me hubiese preguntado a mí mismo entonces si sabía algo de política, de literatura, de economía y de crítica, habríame respondido francamente que no, y como el caminante solitario se acerca a una grande ciudad ve sólo de lejos las cúpulas, pináculos y torres de edificios excelsos, yo no veía público ante mí, sino nombres como Bello, Oro, Olañeta, colegios, cámaras, foro como otros tantos centros de saber y criterio. Mi obscuridad, mi aislamiento, me anonadaban menos que la novedad del teatro, y esta masa enorme de hombres desconocidos que se me presentaban a la imaginación cual si estuvieran todos esperando que yo hablase para juzgarme. [...]

Domingo Faustino Sarmiento (1811-1888)

Recuerdos de provincia (1850), Buenos Aires; Eudeba, 1960; p 211

**El Mercurio*, 11 de febrero de 1841. Grafía original conservada.