

Análisis Crítico de los Criterios para la Evaluación de Biosimilares de Heparina de Bajo Peso Molecular

Valdair F. Pinto; Miguel Antonio Moretti; Antonio Carlos P. Chagas

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG - Brasil

Productos biológicos son productos farmacéuticos, cuyos principios activos son obtenidos de procesos biotecnológicos y difieren de los medicamentos convencionales por ser mezclas de moléculas complejas, de caracterización química difícil y, muchas veces, incompleta. Para esa clase de medicamentos, el concepto clásico de genéricos no se aplica, y el término biosimilar es utilizado para calificar los productos desarrollados a semejanza del original que pueden ser considerados clínicamente equivalentes dentro de un margen establecido.

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) son clasificadas como productos biológicos, cuya complejidad molecular se debe al origen diverso del material de extracción (heparina no fraccionada de origen animal) y a los procesos de fraccionamiento y producción. La utilidad clínica de las HBPM está muy bien establecida en el tratamiento y en la prevención de trombosis arterial y venosa.

La *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) reconoce que la existencia de biosimilares de HBPM contribuye para la reducción del costo de tratamiento, pero es también fuente de preocupación, porque diferencias bioquímicas y biológicas pueden afectar la eficacia y la seguridad de esos productos. Con el objetivo de definir características del producto original que deben ser demostradas en los biosimilares, la ISTH estableció un consenso para asegurar la calidad de biosimilares de HBPM¹. Recomendando la realización de estudios clínicos, prospectivos, randomizados, doble-ciegos para mostrar la no inferioridad del biosimilar en relación al producto original.

Directrices específicas y más detalladas sobre ese asunto fueron publicadas por la Agencia Reguladora de Medicamentos de la Unión Europea (EMA), por medio del *Comité de Medicamentos de Uso Humano* (CHMP)². Es importante resaltar en esas recomendaciones: la correlación pobre entre los marcadores farmacodinámicos y la eficacia clínica; y la recomendación de estudios en prevención en

las cirugías ortopédicas de alto riesgo de tromboembolismo (artroplastia de rodilla y cadera), como modelo clínico de mayor sensibilidad para detectar potenciales diferencias de eficacia. La incidencia de eventos en esas indicaciones es más alta y razonablemente bien conocida, lo que permite una mejor planificación del estudio. Se estima que, en cirugías ortopédicas de gran porte, el riesgo de tromboembolismo venoso sin prevención es del orden de 40-70%³ y que el uso de HBPM reduce ese riesgo en cerca de 60%⁴. Así, se puede estimar que, en estudios de prevención en esos casos, la incidencia de eventos debe ser del orden de 15-25% y que, en esas condiciones, estudios de no inferioridad con un margen de 5-10% deben requerir estudios clínicos con 600 a 1.200 pacientes. Si la incidencia esperada de eventos se reduce a, por ejemplo, 5%, como ocurre en intervenciones de bajo riesgo, el tamaño de la muestra necesaria para el estudio, manteniendo las mismas propiedades estadísticas, será del orden de 3.700 pacientes.

Otra directriz sobre ese mismo tema fue editada por la *South Asian Society on Atherosclerosis & Thrombosis* (SASAT)⁵. Esa organización básicamente endosa la posición de la EMA, siendo, mientras tanto, más exigente en relación a los estudios clínicos, prescribiendo la necesidad de incluir dos estudios doble-ciegos y randomizados - uno en tromboembolismo venoso y otro en tromboembolismo arterial.

En el Brasil, no existe una directriz oficial específica para la evaluación de HBPM, pero, de forma genérica, la ANVISA reglamenta el registro de productos biológicos por medio de la Resolución de la Directoría Colegiada (RDC) nº 315 de 26 de octubre de 2005⁶. Ese documento instruyó, con detalles, el proceso burocrático de sumisión de un pedido de registro de un producto biológico e indica de forma sumaria, no obstante muy clara, los requerimientos pre-clínicos y clínicos. Establece la necesidad de un informe de experimentación terapéutica, conteniendo datos de toxicidad, actividad mutagénica y oncogénica y estudios clínicos de fases I, II y III. Además de eso, especifica que, en el caso de productos biológicos no nuevos (i.e., biosimilares), el solicitante del registro puede presentar, alternativamente, estudios clínicos de no inferioridad como demostración de la actividad terapéutica y de la seguridad. Recientemente, tres HBPM biosimilares a la enoxaparina recibieron aprobación regulatoria por la ANVISA. Los datos clínicos que respaldaron esa sumisión fueron hechos públicos, lo que permite analizarlos a la luz de las directrices encima presentadas.

Aparentemente, el primer producto⁷ tuvo su aprobación basada en un único estudio farmacodinámico, en que 59

Palabras clave

Productos biológicos, similar/efectos de drogas, heparina de bajo peso molecular, directrices, evaluación de medicamentos.

Correspondencia: Valdair F. Pinto •

Alameda dos Aicás, 229 - 04086-000 - Indianópolis - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: valdairpinto@hotmail.com

Artículo recibido en 30/07/10; revisado recibido en 19/08/10; aceptado en 27/08/10.

pacientes portadores de insuficiencia renal crónica, en régimen de hemodiálisis, fueron tratados con el biosimilar y la enoxaparina estándar por 12 sesiones de hemodiálisis. La evaluación fue hecha por medio del dosaje de dos marcadores, TTPa y anti-Xa. El informe de ese estudio no contiene los resultados medidos de los marcadores, apenas hace mención de que "fueron utilizados testes estadísticos de intercambiabilidad clínica entre las formulaciones", sin mayores detalles. El estudio declara equivalencia o no inferioridad sin haber sido planeado para ese tipo de comparación; además, usa modelo clínico inadecuado con marcadores substitutos que sabidamente no constituyen demostración de eficacia clínica.

El segundo producto⁸ fue también aprobado con una documentación clínica basada en un estudio de farmacodinámica, teniendo como variable primaria el anti-Xa. El estudio evaluó tratamiento y profilaxia de tromboembolismo arterial y venoso en 100 pacientes portadores de condiciones clínicas diversas en unidad de terapia intensiva. Fueron incluidos 50 pacientes en régimen de profilaxia y 50 pacientes en régimen de tratamiento. Para cada uno de ellos, los pacientes fueron randomizados en dos grupos de 25 pacientes, que recibieron biosimilar o enoxaparina estándar. Los resultados medidos del marcador no mostraron diferencias significativas entre los grupos, y erróneamente se concluyó por la equivalencia. Apenas un paciente en cada grupo presentó trombosis venosa profunda, número total de eventos insuficiente para evaluar los tratamientos. De la misma forma que el caso anterior, las medidas de anti-Xa no deberían ser utilizadas como alternativa de comprobación de eficacia clínica.

Un tercer producto⁹ fue evaluado en un estudio clínico realizado con 200 pacientes sometidos a cirugías abdominales y pélvicas no especificadas, pero seguramente de bajo riesgo, pues, al final del estudio, la incidencia de eventos tromboembólicos fue muy baja, del orden de 1% (2/200). El estudio fue comparativo, multicéntrico y abierto, en que los pacientes fueron ubicados por procedimiento determinístico, no aleatorio (alternancia sistemática) en dos grupos de tratamiento, enoxaparina estándar y biosimilar. La duración del tratamiento fue de siete a diez días, compatible, por lo tanto, con procedimientos de bajo riesgo. Los desenlaces clínicos fueron imprecisamente definidos, y la tolerabilidad fue evaluada por la ocurrencia de hemorragias mayores o menores, pero sin una caracterización clara.

Señales y síntomas de trombosis venosa profunda fueron reportados en dos pacientes del grupo enoxaparina estándar

(2% en intención de tratamiento) y en ningún paciente del grupo que recibió el biosimilar (0%). Eventos adversos clasificados como serios fueron relatados en seis pacientes del grupo enoxaparina estándar y en siete pacientes del grupo biosimilar. Sangrados referidos como menores ocurrieron en cuatro pacientes del grupo enoxaparina estándar y en tres pacientes del grupo biosimilar. Esas diferencias entre los grupos no son significativas.

El estudio fue inconclusivo principalmente por incluir un número insuficiente de pacientes y con una incidencia muy baja de eventos. Además de eso, el estudio fue reportado incorrectamente como de no inferioridad - no hubo definición de margen de no inferioridad, no hubo control de sensibilidad de ensayo, tampoco fue calculado el tamaño de la muestra para esa modalidad de estudio. Según se mencionó anteriormente, un estudio de no inferioridad en profilaxia de tromboembolismo venoso, en cirugía de alto riesgo, con un aceptable margen de no inferioridad exigiría un número mínimo de pacientes de tres a seis veces superior al número reclutado en este estudio. Además, hubo una selección incorrecta de pacientes (riesgo muy bajo de tromboembolismo venoso), ubicados entre los grupos de forma determinística, y el tamaño de la muestra siendo insuficiente volvió el estudio sin sensibilidad y con bajo poder estadístico. La gran mayoría de los criterios de evaluación de biosimilares de HBPM no fue observada.

Los estudios aquí analizados tienen un error básico de inferencia al asumir la ausencia de significancia estadística como demostración de equivalencia¹⁰. En un estudio clínico, el no rechazo de la hipótesis nula no implica su sustentación como verdadera. Probar que dos tratamientos son equivalentes es, en realidad, mucho más difícil que demostrar diferencia entre ellos¹¹. El presente análisis sugiere mayor cuidado en la aprobación regulatoria de productos biológicos.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Harenberg J, Kakkar A, Bergqvist D, Barrowcliffe T, Casu B, Fareld J, et al. (on Behalf of The Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH). Recommendations on biosimilar low-molecular-weight heparins. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (7): 1222-5.
2. European Medicine Agency. EMEA. Committee for Proprietary Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. March 2009. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007. {Accessed 2009 Nov 20}. Available from http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/scientific_guideline/2009/09/WC500003927.pdf.
3. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous

thromboembolic disease. *Chest*. 1986; 89 (Suppl. 2): 26S-35S.

4. European Medicine Agency. EMEA. Committee for Proprietary Medicinal Products for Human USE (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. November 2007. EMEA/CHMP/EWP/707/98.[Accessed 2008 Oct 12] Available from http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/scientific_guideline/2009/09/WC500003318.pdf.
5. South Asian Society on Atherosclerosis & Thrombosis (SASAT) Proposal for Regulatory Guidelines for Generic Low Molecular Weight Heparins (LMWHs). October 2007 and October 2008 respectively.[Accessed 2009 Feb 15] Available from: <http://www.natfonline.org/Nov08SASATpaper.pdf>
6. Ministério da Saúde. Anvisa. Resolução RDC 315/05. Regulamento Técnico de Registro. Alterações por Registro e Revalidação de Registro de Produtos Biológicos Terminados. Diário Oficial da União (DOU). Brasília, de 31 de outubro de 2005.
7. Juliato EG. Estudo clínico para avaliação da segurança do uso do fármaco enoxaparina sódica produzida pelo Laboratório Blauziegel quando comparada ao Clexane produzida pelo Laboratório Sanofi-Aventis em pacientes com insuficiência renal crônica [pôster]. In: 40º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental. Águas de Lindóia (SP) 16-19 de outubro de 2008.
8. Lage SG, Carvalho R, Kopel L, Bastos JF, Ribeiro MA. Estudo de segurança e eficácia da enoxaparina sódica na profilaxia e terapêutica anti-trombótica. *Rev Bras Terap Intensiva*. 2007; 19 (1): 67-73.
9. Gomes M, Ramacciotti E, Henriques AC, Araujo GR, Szultan LA, Miranda Jr F. Enoxaparina Eurofarma versus referencia na prevenção de tromboembolismo venoso após cirurgia abdominal de grande porte. Estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado. *J Vasc Bras*. 2009; 8 (supl. 2): S17-S21.
10. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*. 1995; 311 (7003): 485.
11. Locke GR, Zinsmeister AR. Perils and pitfalls of small negative clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 (10): 2185-6.