



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Biosimilares o biosecuelas en Dermatología

Biosimilars or Follow-on Biologics in Dermatology

L. Puig

Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

La primera generación de fármacos biológicos elaborados mediante tecnología recombinante apareció en la década de 1980 y las patentes que los protegen están prontas a extinguirse, pese a haber sido objeto de extensiones en algunos casos. Al igual que ocurre con los fármacos convencionales, de pequeño tamaño molecular, la expiración de las patentes crea oportunidades para la entrada en el mercado de “genéricos”, cuya principal ventaja sería la reducción de costos, siempre deseada por las compañías de seguros, los gobiernos y, naturalmente, los pacientes si pagan el fármaco de su propio bolsillo. Ya han expirado las patentes de la eritropoyetina, la somatropina y algunos interferones β , y en el campo de la Dermatología es interesante recordar que las patentes de Humira[®], Enbrel[®] y Remicade[®] expiran en 2016, 2012 y 2018, respectivamente¹.

Debido a la complejidad de las moléculas biológicas —en las que tienen que tenerse en cuenta no sólo la secuencia de aminoácidos sino también la estructura terciaria, la glucosilación (que puede modificar la eficacia e incluso convertirlas en tóxicas) y las impurezas de producción (que pueden determinar cambios en la inmunogenicidad, la eficacia y el perfil de efectos adversos con respecto a la molécula original)—, los equivalentes de los genéricos se denominan “biosimilares” o “biosecuelas” (*‘follow-on biologics’*). Al ser los atributos clínicos tan dependientes del proceso de producción (objeto del correspondiente secreto a menos que exista un acuerdo entre compañías), no es aplicable la noción clásica de bioequivalencia en los fármacos genéricos. Sin embargo, en la actualidad existe la tecnología analítica y de validación que permite establecer el concepto de “biosimilitud”, aunque

serían necesarios, en cualquier caso, ensayos clínicos comparativos para demostrar la similitud en cuanto a eficacia y seguridad de un biosimilar con respecto al biológico original.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, European Medicines Agency) fue pionera (2003) en el desarrollo de una normativa que permite la evaluación y aprobación de productos biosimilares; en el año 2007 (en el que la EMA recomendó la aprobación de 3 versiones biosimilares de la eritropoyetina recombinante), el Comité de Salud del Senado de los Estados Unidos aprobó una legislación que permitirá el desarrollo de normativas de evaluación por parte de la Food and Drug Administration (FDA). El presidente Obama, en su presupuesto para el año federal 2010, que presentó en febrero y se aprobó en abril de 2009, incluyó planes para desarrollar una normativa para la aprobación rápida de biosimilares; a la semana siguiente, las acciones de las grandes compañías biotecnológicas Biogen Idec, Amgen, Celgene y Genzyme bajaron entre un 12 y un 24%², y en la página web del Center for Biologics Evaluation and Research de la FDA aparecieron numerosas ofertas de empleo para cubrir en el transcurso del verano de 2009³.

En junio de 2009, la Federal Trade Commission publicó un informe en el que rebate las ‘argumentaciones’ de la industria productora de biológicos a favor de mantener los derechos exclusivos de comercialización durante por lo menos 14 años, teniendo en cuenta que los propietarios del producto original mantendrán una cuota sustancial de mercado tras la introducción de los similares, ya que con toda probabilidad no serán intercambiables, y considera preferible que el (siempre escaso) dinero de la investigación se dedique a desarrollar nuevos medicamentos más que a confirmar los datos de eficacia clínica y seguridad de los ya existentes. En la actualidad, el Poder Legislativo estadou-

Correo electrónico: lpuig@santpau.cat

midense está evaluando 2 propuestas de ley que fijan el límite de exclusividad en 5 (propuesta de Ley Waxman) y 12 años (*Pathway for Biosimilars Act*), respectivamente; el Ejecutivo de Obama propone un “generoso compromiso” (7 años) que permita conseguir el objetivo de reformar el sistema sanitario americano al abaratar sus costes⁴. Por otra parte, en junio de 2009 se aprobó un proyecto de ley (H.R. 1706) que prohíbe la práctica de compensar (por parte de los propietarios de la marca comercial) a las compañías productoras de genéricos para que retrasen su salida al mercado; un posible efecto negativo de esta legislación es que dificultaría los acuerdos extrajudiciales en caso de demandas por parte del propietario del fármaco o biológico original⁵.

Más pronto que tarde, la FDA establecerá una normativa para aprobar biosimilares, que probablemente requerirá la práctica de ensayos clínicos comparativos para demostrar la similitud de eficacia y seguridad, y es muy difícil que plantee la sustitución automática por parte de la oficina de farmacia (como sí ocurre en algunos países de la Unión Europea); el precio será un motor importante de este mercado, pero sin coartar la libertad de prescripción del facultativo.

Pese a los retrasos regulatorios de la FDA y la oposición de las compañías que poseen los derechos de las moléculas originales, el área de los biosimilares representa en la actualidad una de las que ostenta mayores expectativas y un desarrollo más rápido en la industria farmacéutica. El principal motor para el desarrollo de biosimilares es el éxito de los anticuerpos monoclonales, que representaron a finales de 2007 unas ventas de unos 26.000 millones de dólares (EE.UU.) en los 7 principales mercados del mundo, cifra que podría doblarse en el año 2013⁶. Los fármacos biológicos representan actualmente un 10% del volumen de todas las ventas de fármacos, con una tasa de crecimiento anual (en 2007) del 15%⁷, y el desarrollo de biosimilares representa una gran oportunidad de negocio de la que podrían beneficiarse las mismas grandes compañías que han introducido los biológicos originales (o subsidiarias suyas), puesto que disponen de la tecnología, las plantas de producción y las redes de ventas necesarias.

En la actualidad, China y la India son puertos francos para la producción de fármacos de bajo costo (copias o genéricos) y constituyen la ubicación natural para el desarrollo de biosimilares. De hecho, la compañía china 3SBio⁸ produce desde hace tiempo para el mercado local una versión de la eritropoyetina de Amgen (que esta compañía jamás se preocupó de registrar en China: ¿para qué?), denominada EPIAO[®], con la aprobación del equivalente chino de la FDA; entre su catálogo de productos también incluye un interferón α -2a (Intefen[®]) y una interleucina-2 (Inleusin[®]) recombinantes. Incluso con unos precios muy bajos, el margen comercial de estos productos es de aproximadamente el 90%⁹, y China tiene la ventaja de su inmenso mercado pero el inconveniente de una mala reputación en lo que se refiere a los controles de calidad (juguetes tóxicos, melamina en productos alimentarios, etc.). La posible ventaja de la India es que dispone de compañías farmacéuticas de mayor tamaño, como Ranbaxy y Dr. Reddy's, acostumbradas a negociar con la EMEA y la FDA, y preparadas para hacer frente a los costos del desarrollo clínico y los ensayos necesarios para conseguir la aprobación final del

biosimilar. Si bien el coste de producción de los biotecnológicos es elevado, no hace falta disponer de grandes factorías: unos pocos biorreactores son suficientes y no es difícil disponer de personal técnico adecuadamente preparado: Chris Zhisheng Chen, el jefe operativo de Shanghai Celgen Bio-Pharmaceutical Co., Ltd., cuyo principal producto es un biosimilar del etanercept, después de doctorarse en Ingeniería Química en la Universidad de Delaware, trabajó 5 años como gerente de Bioprocesos en Merck y luego 3 años en Lilly como director de producción en Biotecnología antes de regresar a China¹⁰. El desarrollo de este biosimilar del etanercept representa un caso ejemplar que se discutió en un congreso que tuvo lugar en septiembre de 2009 en Pekín¹¹, en el que se abordaron aspectos técnicos (líneas de cultivo celular, medios de cultivo, control analítico y de calidad, aspectos regulatorios) en el terreno de la biofarmacología, con presencia de representantes de la gran industria (Merck, Pfizer, Bayer Healthcare) que podrían plantearse externalizar la futura producción de biosimilares. Teniendo en cuenta que sólo en Estados Unidos existen más de 40 compañías que están desarrollando biosimilares y que entre los principales actores se encuentran Teva, Sandoz, Mylan, Momenta e incluso gigantes como Merck y Pfizer (que acaban de comprar a Schering-Plough y Wyeth, respectivamente), la idea de mantener el carácter exclusivo de este mercado no parece que sea muy popular, ni siquiera entre al menos parte de la industria farmacéutica.

Los biosimilares aparecieron en el mercado europeo en 2006 y en la actualidad incluyen diversas proteínas, entre las que se incluyen la somatropina, la eritropoyetina y diversos factores de crecimiento de colonias, con un descuento de un 20-30% con respecto a la molécula original. Aunque en el momento actual no existe ningún biosimilar de un anticuerpo monoclonal en el mercado europeo, la Comisión Europea ha dado luz verde a la formación de una empresa conjunta formada por Teva (un especialista en genéricos con interés en el mercado de biosimilares) y Lonza (una empresa de biotecnología que produce tanques, medios y otros materiales de cultivo celular a demanda), y se especula que su cartera de productos podría incluir al etanercept y al rituximab¹².

En octubre de 2005 entró en vigor la directriz sobre productos medicinales biológicos similares¹³, que define el marco regulatorio y las directrices aplicables para los estudios comparativos en cuanto a calidad, seguridad y eficacia que determinan la evaluación y la aprobación final de un biosimilar, que debe tener, en principio, la misma forma farmacéutica, potencia y vía de administración que el biológico de referencia (previamente autorizado en la Unión Europea). En la directriz sobre aspectos de calidad¹⁴ se desarrollan los requerimientos para demostrar la *comparabilidad* mediante métodos analíticos adecuadamente validados que permitan establecer las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica y la pureza/impureza del biosimilar (incluso en situaciones de estrés que puedan afectar a la estabilidad del producto y teniendo en cuenta sus vías de degradación y su posible modificación postraducción) y compararlas con las del biológico de referencia. La directriz admite que cabe esperar que se produzcan diferencias relacionadas con el bioproceso de producción, cuyo impacto debería confirmarse mediante los estudios apropiados (no clínicos o clínicos) que se detallan en la correspondiente directriz¹⁵; finalmente, los requisitos de *comparabilidad* en lo que respecta a la inmunogenicidad se recogen en la correspondiente directriz¹⁶, que en el caso de los

anticuerpos monoclonales va a ser objeto de un anexo actualmente en proceso de elaboración¹⁷.

En conclusión, el desarrollo de los biológicos, que han creado un nuevo paradigma terapéutico en nuestra especialidad, ha revolucionado la industria farmacéutica: los fármacos “superventas” destinados a proporcionar un moderado beneficio a un gran porcentaje de la población se han visto sustituidos por los biológicos como determinantes de su estrategia comercial. Por otra parte, las fuerzas del mercado y la contención de gastos en época de crisis están promoviendo el desarrollo de biosimilares, en cuya regulación la EMEA tuvo un papel pionero (han adoptado sus directrices países como Australia). Los requerimientos para demostrar la biosimilitud desde el punto de vista de calidad, actividad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad son estrictos, pero permitirán disfrutar de biosimilares a precio reducido, lo que extenderá su beneficio terapéutico a un mayor número de pacientes y promoverá que las compañías innovadoras dediquen sus recursos de investigación al estudio de nuevas vías patogénicas y mecanismos de la enfermedad. Los dermatólogos estamos llamados a tener un importante papel en el desarrollo tanto de los nuevos biológicos como de los biosimilares y podemos considerarnos extremadamente afortunados por tener que afrontar los consiguientes retos en el transcurso de nuestra vida profesional.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. <http://www.biotechnologyhealthcare.com/journal/fulltext/3/4/BH0304022.pdf?CFID=40860173&CFTOKEN=54534645>.
2. <http://online.wsj.com/article/SB123614292238326905.html>.
3. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CBER/ucm103202.htm>.
4. <http://www.fiercebiotech.com/story/obama-offers-generous-compromise-biosimilar-bill/2009-06-26>.
5. <http://healthcenter.bna.com/pic2/hc.nsf/id/BNAP-7SXNM7?OpenDocument>.
6. http://www.pharmafocus.com/cda/focusH/1,2109,21-0-0-MAR_2009-focus_news_detail-0-492573,00.html.
7. <http://www.themarketechgroup.com/minute/tmtg-min19-Garidel.pdf>.
8. http://bbs.3sbio.com/en/company/company_browse.aspx?id=9.
9. <http://seekingalpha.com/article/38394-biosimilars-and-china-a-natural-combination-but-will-it-happen>.
10. <http://www.linkedin.com/pub/chris-zhisheng-chen/8/a49/450>.
11. <http://www.the-infoshop.com/conference/bioprocess-china09/catalog.pdf>.
12. http://www.pharmafocus.com/cda/focusH/1,2109,21-0-0-MAY_2009-focus_news_detail-0-492780,00.html.
13. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>.
14. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>.
15. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/10169506enfin.pdf>.
16. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf>.
17. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/bmwpworkprogramme.pdf>.