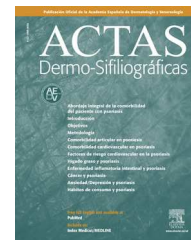




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Biosimilares y biológicos de referencia: la intercambiabilidad de los biosimilares requiere la participación del dermatólogo

Biosimilars and Reference Biologics: Decisions on Biosimilar Interchangeability Require the Involvement of Dermatologists

L. Puig

Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

El 13 de septiembre la *European Medicines Agency* (EMA) ha aprobado el primer anticuerpo monoclonal biosimilar^a, y entre sus indicaciones se incluirá el tratamiento de la psoriasis moderada a grave. No cabe duda de la relevancia de esta noticia para el dermatólogo y sus posibles implicaciones en la práctica prescriptora y en la estrategia de manejo en los pacientes con psoriasis moderada y grave.

El 27 de junio de 2013 el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) adoptó una opinión positiva, recomendando que la EMA concediera la autorización para comercializar Inflectra® (solicitada por Hospira UK Limited) y Remsima® (solicitada por Celltrion Healthcare Hungary Kft)¹. Se trata en ambos casos del mismo biosimilar (CT-P13, Remsima®), ya aprobado en Corea del Sur²; ambas empresas (Celltrion y Hospira) han alcanzado un acuerdo de comercialización para 8 biogénicos en Estados Unidos, Europa, Canadá, Australia y Nueva Zelanda. La sustancia activa en ambos casos es infliximab, y ambos son «productos medicinales biológicos» similares al producto de referencia Remicade® (infliximab) autorizado en la Unión Europea desde el 13 de agosto de 1999. Los estudios publicados han demostrado que ambos tienen un perfil de calidad, seguridad y eficacia similar a Remicade® (infliximab). Los ensayos clínicos PLANETRA³ y PLANETAS⁴ han permitido demostrar una eficacia similar al «infliximab innovador» en el tratamiento

de la artritis reumatoide activa (en combinación con metotrexato) y la espondilitis anquilopoyética, respectivamente, así como parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos, de seguridad e inmunogenicidad similares a los del infliximab original («infliximab innovador» en la terminología del CHMP). Llama la atención que la propuesta de autorización comercial de los biosimilares incluye todas las indicaciones aprobadas de Remicade®, lo que sienta un precedente en cuanto a la extrapolación de los resultados entre indicaciones que, según la normativa, debe examinarse caso por caso. Aunque la reducción de precio propuesta por la empresa promotora, Celltrion, podría ser superior al 30% con respecto al producto original, es poco probable que ambos biosimilares estén disponibles en la mayoría de países europeos antes de febrero de 2015, cuando expira la extensión de la patente conseguida por Johnson & Johnson, lo que podría dar lugar a acciones legales por parte de esta compañía o su socio Merck & Co. si se comercializa en ellos con anterioridad a dicha fecha⁵.

¿Cuáles son las implicaciones en nuestra práctica cotidiana de la autorización del primer biosimilar monoclonal, con extrapolación de indicaciones completa, en la Unión Europea?

La introducción de las terapias biológicas para el tratamiento de la psoriasis ha mejorado significativamente los resultados alcanzables habitualmente con los tratamientos sistémicos⁶ y ha determinado un verdadero cambio en los objetivos terapéuticos⁷. Con algunos de los productos de referencia próximos a la expiración de su patente, numerosos fabricantes están desarrollando versiones de continuación o biosimilares, que cabe esperar que permitan mejorar el acceso de los pacientes a estos fármacos en

Correos electrónicos: lpuig@santpau.cat, drlpuig@gmail.com

^a Remsima R, de Egis, que lo comercializará con este nombre en varios países de Europa central y oriental, y con el nombre de Flammegis R en varios miembros de la Comunidad de Estados Independientes.

sistemas sanitarios como el nuestro, reduciendo los costes de adquisición e introduciendo una competencia que permita reducir el precio de los biológicos originales.

Los biosimilares son productos biológicos muy semejantes al producto de referencia en términos de «calidad, seguridad y eficacia» (EMA) o «seguridad, pureza y potencia» (*Food and Drug Administration* [FDA]), definiéndose la similitud por la ausencia de una diferencia relevante en cada uno de los parámetros (calidad/pureza, seguridad, eficacia/potencia). La demostración de la similitud química no es suficiente para demostrar su funcionamiento equivalente, debiendo llevarse a cabo ensayos farmacocinéticos y farmacodinámicos comparativos en voluntarios sanos o pacientes y al menos un ensayo clínico para demostrar la equivalencia de cada formulación disponible⁸.

La variabilidad de los fármacos biológicos depende no solo de su secuencia de aminoácidos o estructura primaria, sino también las modificaciones postranscripcionales tales como glucosilación, metilación, oxidación, desaminación, etc., que pueden influir en la estructura terciaria (plegamiento de las subunidades) y cuaternaria (configuración espacial de la molécula completa) y determinar las diferencias en la afinidad, selectividad, actividad funcional y biológica e inmunogenicidad de los biosimilares con respecto al biológico original. Debido a que los fabricantes de biosimilares no tienen acceso a la información sobre el proceso de producción del original patentado, resulta muy difícil replicar exactamente dichas modificaciones postranscripcionales, lo que diferencia al biosimilar de un fármaco genérico (que tiene exactamente la misma estructura molecular que el original). El biosimilar se compara con el biológico de referencia utilizando métodos analíticos validados que permiten establecer las propiedades físico-químicas, la actividad biológica y la pureza y posibles impurezas del biosimilar. Las directivas existentes admiten la posibilidad de que existan cambios en el proceso de fabricación con respecto al original, pero su posible impacto debe ser evaluado sistemáticamente. Si bien los biosimilares y los biológicos no son idénticos, lo mismo puede decirse de los diferentes lotes de un biológico original, puesto que los procesos de fabricación se van actualizando en el ciclo de vida de cualquier fármaco y los correspondientes cambios pueden incluir cambios en el proveedor de los medios de cultivo, nuevos métodos de purificación o incluso sustituciones en las plantas de fabricación⁹.

Los patrones de glucosilación son extremadamente sensibles a modificaciones mínimas en los procesos de fabricación, y es probable que determinen diferencias en la inmunogenicidad del biológico. En el caso de las eritropoyetinas el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco ha dado lugar a inmunidad cruzada contra la molécula fisiológica, con consecuencias potencialmente fatales¹⁰, lo que es poco probable en el caso de los anticuerpos anticitoquinas. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra cualquier biológico puede determinar un bloqueo de su efecto (anticuerpos neutralizantes) o un aumento de su aclaramiento, contribuyendo en cualquier caso a la pérdida de eficacia clínica¹¹. La naturaleza del anticuerpo (quimérico, humanizado o humano) también contribuye al desarrollo de anticuerpos (en grado decreciente) y las pautas de inducción se han diseñado en parte para conseguir concentraciones séricas elevadas y en parte para inducir tolerancia (a

lo que contribuye la administración por vía intravenosa) frente al desarrollo de dichos anticuerpos. El desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el agente biológico parece ser más común en pacientes con enfermedades autoinmunes, cuando la administración es intermitente y cuando no se utiliza medicación inmunosupresora de fondo (como el metotrexato). Un reciente metaanálisis en pacientes reumatológicos indica que la presencia de anticuerpos dirigidos contra el biológico aumenta el riesgo de abandonar el tratamiento y presentar reacciones de hipersensibilidad, mientras que el tratamiento concomitante con fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad disminuye el riesgo de desarrollar anticuerpos¹². La relevancia clínica de la pérdida de respuesta, que determina la retención del biológico y la necesidad de su sustitución, ha contribuido al desarrollo de ensayos de detección de anticuerpos anti-fármaco y de concentraciones séricas de los diferentes biológicos, actualmente comerciales y utilizables en el entorno clínico¹³. La utilidad de estas técnicas analíticas aumentará sin duda cuando se introduzcan los biosimilares, y está por ver hasta qué punto podrán ser útiles para diferenciarlos de los originales.

Los requisitos para demostrar la similitud de la eficacia clínica de un biosimilar y el biológico de referencia son algo diferentes en la Unión Europea (UE) y los Estados Unidos de América (EE. UU.), pero en ambos casos es necesario disponer de al menos un ensayo clínico de equivalencia con la potencia necesaria para determinar la comparabilidad de ambos en cuanto a eficacia y seguridad, que deben ser tanto «no inferiores» como «no superiores» a las del producto de referencia⁵. En cuanto a la inmunogenicidad, se debe evaluar durante el ensayo de seguridad según la EMA, mientras que la FDA de EE. UU. requiere un ensayo comparativo previo a la comercialización y otro posterior a la misma, y en ambos casos se exige el desarrollo de un programa de farmacovigilancia poscomercialización (para lo que resulta fundamental poder distinguir el biosimilar incluso en caso que se considere «intercambiable»).

Se ha discutido si los datos clínicos de un ensayo pueden extrapolarse a otras indicaciones, permitiendo la aprobación de un biosimilar para una indicación terapéutica en la que no haya sido evaluado clínicamente, lo que parece razonable cuando los mecanismos de acción sean conocidos y comunes. Cuando los mecanismos de acción sean diferentes o no se comprendan perfectamente, o cuando los órganos o sistemas diana difieran, probablemente sea necesario realizar ensayos clínicos independientes. De cualquier forma la extrapolación, si se produce, debería evaluarse caso por caso, y debe quedar reflejada en el *Summary of Product Characteristics* o prospecto del producto.

Una situación completamente diferente es la de la intercambiabilidad de los productos biosimilares por los originales y, por lo tanto, la posible equivalencia clínica o terapéutica, que se discute en un artículo aparecido en este mismo número. Cualquier medicamento genérico es intercambiable por el original, y el farmacéutico puede hacer la sustitución sin autorización previa del médico prescriptor. Las normas EMA no hacen referencia a la intercambiabilidad, y deja las correspondientes decisiones a las autoridades sanitarias de cada país miembro de la UE, mientras que la legislación de EE. UU. permite a la FDA determinar qué biosimilares son intercambiables sin consultar con el

médico, pero aún no se ha publicado la normativa definitiva. La intercambiabilidad de los biosimilares dificultará en cualquier caso la farmacovigilancia; los farmacéuticos hospitalarios deberán atenerse a la normativa de cada país y tener en cuenta en todo caso que la conservación del nombre genérico internacional (INN) en el caso de los biológicos no debería determinar su intercambiabilidad automática.

El papel de los biosimilares en el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades dermatológicas vendrá determinado en parte por la confianza que transmitan a los dermatólogos las exigencias regulatorias de su proceso de aprobación, y en gran medida por las presiones de las autoridades sanitarias nacionales y autonómicas y los gestores hospitalarios destinadas al ahorro de costes. Aunque un ahorro del 15-30% parece pequeño en comparación con los genéricos, el impacto de los biológicos sobre el presupuesto farmacéutico hospitalario es muy elevado, y el reducido coste de adquisición de los biosimilares cabe esperar que haga bajar el precio de los biológicos originales, especialmente en condiciones de concurso de compra. Por otra parte, los mismos fabricantes de los biológicos originales están desarrollando biosimilares de la competencia, en un esfuerzo por diversificar el negocio, minimizar las reducciones de precios y evitar el consiguiente impacto sobre la valoración bursátil de las correspondientes empresas.

En conclusión, la próxima introducción de los biosimilares como alternativas terapéuticas en dermatología debe ser bienvenida si permite un ahorro económico y una mayor accesibilidad de los pacientes al tratamiento. La regulación introducida por la EMA en principio garantiza la similitud de los biosimilares aprobados con respecto al producto innovador, tanto desde el punto de vista bioquímico como farmacocinético, farmacodinámico, de inmunogenicidad y de eficacia en las indicaciones en las que se efectúan ensayos clínicos. Hay que tener en cuenta que los biológicos innovadores acaban en muchos casos siendo biosimilares de ellos mismos (por cambios en el proceso de fabricación), y de hecho no está tan bien definida la regulación de su comparabilidad como en el caso de los biosimilares. Aunque se puede aceptar *a priori* el buen criterio de los expertos de la EMA cuando evalúan la extrapolación de indicaciones, existen muchas lagunas en cuanto al conocimiento completo del mecanismo de acción de los diferentes biológicos, que puede diferir en diferentes órganos diana, y aumentaría mucho la confianza del clínico disponer de ensayos clínicos que demostraran la capacidad de extrapolar la indicación del biosimilar a las del biológico original cuando cambia el sistema/órgano diana (musculo-esquelético, digestivo o piel). Por otro lado, la intercambiabilidad plantea problemas de farmacovigilancia (si no se puede distinguir entre biosimilares y originales) y éticos (¿debe o puede sustituirse el tratamiento en un paciente con buena respuesta sin intervención del prescriptor y consentimiento del paciente?). En cualquier caso, creemos imperativo que se mantenga el papel del médico especialista prescriptor en la toma de decisiones terapéuticas referentes a tratamientos biológicos.

Conflicto de intereses

El Dr. Lluís Puig ha recibido honorarios en concepto de asesorías y/o conferencias de Abbvie, Boehringer, Janssen, Merck-Serono, MSD, Novartis y Pfizer. He participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Amgen, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer y VBL.

Bibliografía

1. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal antibody biosimilars. Recommendation marks extension of biosimilar concept to new product-class [acceso 12 Jul 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. Puig L. Biosimilars in dermatology: Starting with infliximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:175-80.
3. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: The PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1613-20.
4. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605-12.
5. New Drugs Online Report for infliximab biosimilar (CT-P13) [acceso 12 Jul 2013]. Disponible en: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=5794
6. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165:1109-17.
7. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Fátima Lafuente-Urrez R, Belinchón I, et al., Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2013, doi:pii: S0001-7310(13)00157-9. 10.1016/j.ad.2013.04.003. [Epub ahead of print].
8. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: Current status and future challenges. *BioDrugs.* 2013;27:203-11.
9. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: The wind of change. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:315-8.
10. Roger SD. Biosimilars: Current status and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10:1011-8.
11. Garcês S, Demengeot J, Benito-García E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012 [Epub ahead of print].
12. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: Systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;24:1-13.
13. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:322-8.