



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

### Biosimilares en dermatología. Situación actual (parte I)



L. Puig<sup>a,\*</sup>, G. Carretero<sup>b</sup>, E. Daudén<sup>c</sup>, C. Ferrándiz<sup>d</sup>, S.E. Marrón<sup>e</sup>, A. Martorell<sup>f</sup>,  
B. Pérez-Suárez<sup>g</sup>, C. Rodríguez-Cerdeira<sup>h</sup>, R. Ruiz-Villaverde<sup>i</sup>,  
J.L. Sánchez-Carazo<sup>j</sup> y M. Velasco<sup>k</sup>, en nombre del Grupo de Psoriasis de la Academia  
Española de Dermatología y Venereología

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGiT), Badalona, España

<sup>e</sup> Unidad Clínica de Dermatología, Hospital de Alcañiz, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Alcañiz, España

<sup>f</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de Manises, Valencia, España

<sup>g</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

<sup>h</sup> Servicio de Dermatología, Complejo hospitalario de Vigo, EOXI, Vigo, España

<sup>i</sup> UGC Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>j</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>k</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Recibido el 31 de enero de 2015; aceptado el 20 de abril de 2015

Disponible en Internet el 16 de mayo de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Psoriasis;  
Biosimilar;  
Biológico;  
Ensayos clínicos;  
Intercambiabilidad;  
Sustitución;  
Legislación;  
Infliximab;  
Etanercept;  
Adalimumab

**Resumen** El 16 de febrero de este año se han comercializado en España los primeros biosimilares de un tratamiento biológico para la psoriasis (infiximab), y en los próximos meses y años está prevista la incorporación de otros biosimilares, con un previsible impacto económico y en los hábitos de prescripción dermatológicos. En la presente revisión se abordan los aspectos regulatorios de la aprobación de biosimilares, con especial referencia al entorno de la Unión Europea, prestando especial atención a la caracterización analítica de la biosimilaridad y las consideraciones especiales referidas al diseño de ensayos clínicos con biosimilares. También se abordan aspectos objeto de cierta controversia, como la extrapolación de indicaciones, la intercambiabilidad y sustitución automática, los biosimilares en fase clínica de desarrollo con indicaciones que incluyen la psoriasis y unas consideraciones finales sobre el potencial de estos fármacos para proporcionar unas alternativas terapéuticas de eficacia y seguridad comparables a las de sus productos de referencia, contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario público.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lpuig@santpau.cat](mailto:lpuig@santpau.cat) (L. Puig).

**KEYWORDS**

Psoriasis;  
 Biosimilar;  
 Biologic;  
 Clinical trials;  
 Interchangeability;  
 Substitution;  
 Legislation;  
 Infiximab;  
 Etanercept;  
 Adalimumab

**Biosimilars in Dermatology: Current Situation (Part I)**

**Abstract** The first biosimilar version of a biologic agent used to treat psoriasis (infiximab) entered the Spanish market on February 16 of this year, and more biosimilars can be expected to follow in the coming months and years. Logically, this new situation will have economic repercussions and alter prescribing patterns among dermatologists. In this article, we review regulatory issues related to the approval of biosimilars, with a particular focus on the situation in the European Union. We will examine analytical characterization studies and special considerations for clinical trials with biosimilars, and also look at several somewhat contentious issues, such as the extrapolation of indications, interchangeability, and automatic substitution. Finally, we will review the biosimilars with indications for psoriasis currently in the clinical development pipeline and assess their potential to offer comparable efficacy and safety to the reference product while contributing to the sustainability of the public health care system.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

**Introducción**

El desarrollo de la terapia biológica acontecido en las últimas décadas ha tenido un impacto importante y favorable en el tratamiento de la psoriasis y artritis psoriásica (como en otras enfermedades inflamatorias crónicas), ofertando nuevos productos biológicos (anti-TNF, anti-IL12/23) como alternativa terapéutica segura y eficaz. Sin embargo, el elevado coste de su producción y comercialización, junto con el hecho de que algunos de ellos han perdido o perderán próximamente la patente de comercialización y la posibilidad tecnológica de producir nuevos fármacos similares a los biológicos, han suscitado un debate de interés con implicaciones médicas, sociales y de salud pública. Desde luego la posibilidad de ampliar la cobertura de este tipo de terapia al mayor número de pacientes, reduciendo los costes de producción, resulta el aspecto más atractivo de la aparición de los denominados biosimilares. Es en este punto donde las autoridades sanitarias y la evidencia deben aparecer como garantes de la equivalencia de estos productos respecto a los biológicos de referencia, en seguridad, eficacia, trazabilidad y farmacovigilancia. La presente revisión abarca tanto los aspectos técnicos de los biosimilares como de las controversias que su aparición plantea en el ámbito de la dermatología.

Un medicamento biológico es el que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica. Dada la complejidad de estas moléculas y las posibles variaciones en su proceso de producción existe cierto grado de variabilidad, incluso entre distintos lotes del mismo medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) define así los medicamentos biosimilares: «un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento ya existente (el “medicamento biológico de referencia”）」<sup>1</sup>.

La Unión Europea (UE) fue la primera región en definir un marco jurídico y una vía normativa para los «medicamentos biológicos similares» (más frecuentemente llamados «biosimilares»), que ha inspirado a numerosos países de todo el mundo, tales como Australia, Canadá, Japón o EE. UU., así como a la Organización Mundial de la Salud (OMS). El primer medicamento biosimilar fue aprobado por

la Comisión Europea en 2006. En la UE la ley exige que las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos derivados de métodos biotecnológicos (incluidos los medicamentos biosimilares) sean evaluados de forma centralizada por la EMA. La Comisión Europea expide las autorizaciones de estos medicamentos basándose en las opiniones científicas de la EMA. La autorización de comercialización resultante es válida en todos los estados miembros de la UE. La autorización de un biosimilar implica que se ha demostrado que la variabilidad y las diferencias entre él y su medicamento de referencia no afectan de forma significativa a la seguridad ni a la eficacia, y su comercialización se efectúa cuando ha caducado la patente del mismo.

**Biosimilares y genéricos**

Los medicamentos biológicos se obtienen en sistemas vivos, y sus características y propiedades exactas dependen en gran medida del proceso de fabricación; los biosimilares cumplen unos estrictos requisitos de similitud analítica, farmacocinética, farmacodinámica, y equivalencia en eficacia y seguridad con respecto al biológico de referencia. Por el contrario, los genéricos son copias bioequivalentes, con el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica, la misma vía de administración y muy parecida biodisponibilidad, que se producen por medio de procesos químicos fáciles de reproducir y no requieren ensayos clínicos de equivalencia terapéutica para su aprobación. Tanto los biosimilares como los genéricos cuestan menos que los medicamentos originales, pero los biosimilares son normalmente más complejos y caros de producir, caracterizar analíticamente y desarrollar que los genéricos, y debe añadirse el coste de su desarrollo clínico, inferior al del biológico original, aunque con similares requisitos de farmacovigilancia<sup>2</sup>.

Los biosimilares son autorizados por las autoridades competentes sobre la base de una comparabilidad demostrada con el producto original, con una base de datos clínicos limitada y, a menudo, solo con datos referentes a la indicación principal (o a alguna de las indicaciones). Los fabricantes de biosimilares deben presentar todos los datos analíticos,

preclínicos y clínicos que sean necesarios para demostrar la similitud de su producto con el medicamento original<sup>3</sup>. La similitud con el producto originario debe demostrarse de manera convincente para recibir la autorización para indicaciones no ensayadas directamente en ensayos clínicos con el producto biosimilar, lo que se denomina *extrapolación*.

Se denomina *intercambiabilidad* a la práctica médica de cambiar un medicamento por otro del que se espera que tenga el mismo efecto clínico en un contexto clínico determinado y en cualquier paciente, por iniciativa del médico que lo prescribe o con su consentimiento; *sustitución* es la práctica de dispensar en la farmacia un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable, sin consultar al médico que ha hecho la prescripción. Las evaluaciones de la EMA no incluyen recomendaciones sobre la intercambiabilidad o sustitución de los medicamentos (incluyendo biológicos y biosimilares), siendo las decisiones finales competencia de los estados miembros. En algunos países, la sustitución por un genérico es obligatoria en determinadas circunstancias, por ejemplo, si el médico prescribe un medicamento utilizando la denominación común internacional, pero en la mayoría de los estados miembros de la UE no se admite la sustitución de un biológico por un biosimilar. En el caso de los biosimilares, una vez aprobados, según la EMA el nombre comercial es irrelevante por lo que se refiere a la eficacia, pero el nombre comercial y el número de lote son importantes con fines administrativos y de farmacovigilancia<sup>3</sup>.

## Marco regulatorio

La EMA ha desarrollado directrices científicas, generales o específicas por clase de producto para los medicamentos biosimilares, que se publican en una página dedicada a tal efecto en el sitio Web de la EMA<sup>4</sup>. Actualmente en España todos los medicamentos biosimilares aprobados son de dispensación exclusiva en farmacia hospitalaria; esta situación, análoga a la de Portugal, difiere de la de otros estados del área económica europea, como Alemania, Francia o Italia<sup>5</sup>. La sustitución en la práctica clínica de un fármaco biológico por un fármaco biosimilar en España no es algo que se pueda realizar automáticamente por el simple hecho de que haya sido aprobada su comercialización. Se requiere la prescripción médica, como se recoge en la Orden SSCO/2874/2007 del Ministerio de Sanidad<sup>6</sup>. Los productos biológicos no son susceptibles de sustitución automática, solo pueden ser sustituidos bajo responsabilidad del médico prescriptor o de acuerdo con las normas internas del hospital; sin embargo, aún no se ha efectuado en España un desarrollo específico para los biosimilares del marco legislativo actual.

## Grado de similitud en el proceso de producción del producto farmacéutico

Las terapias biológicas son biopolímeros de moléculas orgánicas, generalmente de elevado peso molecular, producidas en sistemas vivos/orgánicos, como células animales o vegetales. Inicialmente se crea ADN recombinante que codifica la misma secuencia de aminoácidos que el biológico de referencia, y se inserta en un plásmido que se transfecta en una

línea celular que produce la nueva proteína recombinante, es decir el biosimilar. A continuación la proteína se purifica a partir del sobrenadante libre de células del tanque de cultivo. Las impurezas del proceso de producción incluyen sustancias que se encontraban en el medio de cultivo, restos celulares o microbianos, ADN utilizado como modelo o plantilla del producto, proteínas virales o ácidos nucleicos, enzimas y sales utilizadas en el proceso de purificación, que deben ser eliminadas. La proteína purificada es concentrada y transferida a un medio de formulación a través de un proceso denominado ultrafiltración que retiene las moléculas de elevado peso molecular, mientras que las de pequeño tamaño son capaces de pasar a través del filtro.

Las características del producto final vienen determinadas por el número y por la secuencia de pasos de purificación. Cada uno de estos procesos requiere un proceso de optimización y control de calidad exquisito, porque los cambios en la línea de cultivo, el medio, la temperatura y los procesos de purificación pueden determinar alteraciones cualitativas en el producto final. Su caracterización no se basa únicamente en el número y secuencia de aminoácidos, sino en la estructura terciaria y cuaternaria, que pueden verse alteradas por modificaciones postranscripcionales que determinan cambios en la glucosilación y la carga eléctrica, así como posibles impurezas que pueden afectar tanto la unión al antígeno diana (avidez y afinidad) como a la inmunogenicidad del biológico. La caracterización de los biológicos y biosimilares mediante espectrometría de masas y ensayos de glucosilación, acetilación, sulfatación, fosforilación, glucación (glucosilación no enzimática) y carga eléctrica constituye la base de la determinación de la «huella dactilar» (*fingerprinting*) de los biosimilares y los biológicos de referencia.

Todos estos factores pueden variar entre los diferentes lotes del mismo producto, incluso dentro de una misma fábrica<sup>7</sup>, y las compañías fabricantes de biológicos han monitorizado las modificaciones postraslacionales de la proteína conforme han ido modificando los procesos de producción, y están obligadas a comunicar a las agencias pertinentes los datos bioanalíticos (por ejemplo, glucosilación y carga eléctrica) de cada lote antes y después de un cambio, sin que haya sido necesario repetir los ensayos clínicos, porque se considera que variaciones menores en estas características no se traducirán en cambios significativos que afecten a la eficacia o seguridad del biológico.

Los ensayos preclínicos también son clave en la evaluación de la similitud entre los biosimilares y sus biológicos de referencia. Debe evaluarse la afinidad y avidez por la diana del fármaco, así como la capacidad de neutralizar su efecto biológico en ensayos basados en modelos celulares. También se están poniendo a punto técnicas para predecir *in vitro* el perfil de inmunogenicidad. Finalmente, un ensayo de fase I es obligatorio para establecer la comparabilidad farmacocinética del biosimilar con su referente.

## Diseño de ensayos clínicos

La demostración de la similitud bioquímica no implica una equivalencia funcional, y deben llevarse a cabo ensayos farmacocinéticos y farmacodinámicos comparativos, debiendo demostrarse la equivalencia de cada formulación disponible

en por lo menos un ensayo clínico de fase I<sup>8</sup>. Los requisitos para demostrar la similitud de la eficacia clínica entre un biosimilar y su biológico de referencia difieren en la UE y en EE. UU., pero en ambos casos se requiere por lo menos un ensayo clínico de equivalencia con suficiente potencia estadística para demostrar la comparabilidad de ambos productos en términos de eficacia y seguridad, y específicamente que el biosimilar es simultáneamente no inferior y no superior al producto de referencia<sup>9</sup>. La EMA tiene preferencia por los ensayos de equivalencia de grupos paralelos, mientras que la FDA recomienda que el fabricante lleve a cabo un estudio de no inferioridad con una prueba bilateral, basado en un margen de equivalencia especificado previamente. Bajo circunstancias especiales se puede permitir un diseño de no inferioridad unilateral. La variable de eficacia principal debe ser clínicamente relevante y suficientemente sensible para detectar referencias clínicamente significativas, pero no tiene que ser necesariamente la misma que en los ensayos clínicos originales. El cálculo del tamaño de la muestra para los ensayos de equivalencia requiere la introducción de un margen de equivalencia predefinido, o delta, que puede o no ser igual que la «mínima diferencia clínicamente importante» (una diferencia estadísticamente significativa no tiene por qué ser relevante para el paciente o el médico)<sup>10</sup>. La elección del valor de delta es en gran medida arbitraria, pero los reguladores prefieren el método 95-95 para determinarlo<sup>11</sup>. A tal fin se emplea un metaanálisis para determinar el intervalo de confianza del 95% inferior de la diferencia en el riesgo absoluto de respuesta o el cociente de riesgo entre el biológico original y el placebo, y se define delta como el 50-75% de dicho valor.

En los ensayos de no inferioridad se prueba primero la primera hipótesis (es decir, que el biosimilar no es inferior al biológico de referencia), y luego se evalúa la hipótesis de superioridad. En este diseño el margen de no inferioridad es análogo al utilizado en un diseño de equivalencia. Los ensayos de no inferioridad tienen varios resultados posibles, que van desde no concluyente hasta estadísticamente o estadísticamente y «clínicamente» superior/inferior al fármaco de referencia.

Según los requisitos de la EMA, la inmunogenicidad del biosimilar debe evaluarse durante el ensayo de seguridad, mientras que la FDA requiere un ensayo comparativo antes de la comercialización y otro después de la misma. En ambas agencias se exige la implementación de un plan de farmacovigilancia, lo que implica que el biosimilar ha de poder ser distinguible aunque sea intercambiable en cuanto a la prescripción.

La intercambiabilidad depende de la biosimilaridad, pero no puede deducirse directamente de la misma; para la FDA un biosimilar intercambiable «puede esperarse que produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente, y para un producto que se administra repetidamente los riesgos de seguridad y disminución de eficacia al alternar o intercambiar los productos no deben ser mayores que con el uso repetido del producto de referencia»<sup>12</sup>.

En el diseño de ensayos clínicos destinados a demostrar la intercambiabilidad de un biosimilar (B) con su biológico de referencia (R) debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente haya estado previamente expuesto a B y/o R, por lo que es necesario un diseño que permita evaluar las

diferentes secuencias de exposición, teniendo en cuenta la semivida del biológico, con los siguientes brazos (secuencias de exposición): RRR, BBB, RBR, BRB, RRB, RBB, BRR y BBR<sup>13</sup>. Sin embargo, es más factible un diseño con las secuencias RR, BB, RBR y BRB<sup>14</sup>.

## Conflicto de intereses

L. Puig ha recibido honorarios en concepto de asesoría y/o conferencias de Abbvie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Janssen, Leo-Pharma, Lilly, MSD, Merck-Serono, Novartis y Pfizer y participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Amgen, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer y VBL.

G. Carretero ha participado en ensayos clínicos y estudios postautorización patrocinados o financiados por Abbvie, Celgene, Janssen, Lilly, MSD, Novartis y Pfizer. Ha percibido honorarios como consultor o conferenciante de Abbvie, Celgene, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer y Leo Pharma.

E. Daudén realiza o ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie/Abbott, Amgen, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Celgene y Lilly.

S.E. Marrón ha recibido honorarios en concepto de asesoría y/o conferencias de Abbvie, Janssen, Merck-Serono, MSD y Pfizer. Ha participado en ensayos clínicos patrocinados por AMGEN y VBL.

A. Martorell ha recibido honorarios en concepto de asesoría y/o conferencias y/o participado en ensayos clínicos patrocinados por Novartis, Abbvie, Janssen, Galderma y Pfizer.

B. Pérez-Suárez ha recibido honorarios en concepto de asesoría y/o conferencias y/o participado en ensayos clínicos patrocinados por Almirall, Abbvie, Janssen y Pfizer.

C. Rodríguez-Cerdeira ha recibido honorarios en concepto de asesoría y/o conferencias de Abbvie, Janssen, Merck-Serono, MSD y Almirall.

R. Ruiz-Villaverde ha recibido honorarios en concepto de asesoría y/o conferencias de Abbvie, Janssen, Merck-Serono, MSD, Novartis y Pfizer.

J.L. Sánchez-Carazo ha recibido honorarios en concepto de asesoría, miembro de Advisory Board y/o conferencias de Abbvie, Amgen, Celgene, Janssen, Lilly, MSD, Merck-Serono, Novartis y Pfizer, y ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Amgen, Janssen, Novartis, Pfizer.

M. Velasco ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Pfizer España y ha recibido honorarios por ejercer como asesor y participar como ponente en actividades patrocinadas por Abbvie, Merck, Janssen y Pfizer.

El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—non-clinical and clinical issues. 2012b. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)

2. EuropaBio. Guide to biological medicines. A focus on biosimilar medicines. 2011 [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.europabio.org/guide-biological-medicines-focus-biosimilar-medicines>
3. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products. A consensus information document. 2013 [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242>
4. European Medicines Agency's scientific guidelines on biosimilar medicines. [Consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp)
5. Table with information on the reimbursement status of biosimilar medicinal products in EEA countries [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_reimbursement\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_reimbursement_en.pdf)
6. Orden SSCO/2874/2007 del Ministerio de Sanidad. [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>
7. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: The wind of change. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:315–8.
8. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: Current status and future challenges. *Bio Drugs*. 2013;27:203–11.
9. New drugs online report for infliximab biosimilar (CT-P13) [consultado 23 Sep 2014]. Disponible en: [http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record\\_view\\_open.asp?newDrugID=5794](http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=5794)
10. Puig L. Los tratamientos biológicos de la psoriasis moderada a grave no son alternativas terapéuticas equivalentes. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:483–6.
11. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, Amir E. Clinical trial design in biosimilar drug development. *Invest New Drugs*. 2013;31:479–87.
12. Chhina M. Biosimilar biological products. US Food and Drug Administration. 2013 [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM365448.pdf>
13. Anderson S, Hauck WW. Consideration of individual bioequivalence. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1990;18:259–73.
14. Chow SC, Ju C. Assessing biosimilarity and interchangeability of biosimilar products under the biologics price competition and innovation act. *GaBI J*. 2013;2:20–5 [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <http://gabi-journal.net/assessing-biosimilarity-and-interchangeability-of-biosimilar-products-under-the-biologics-price-competition-and-innovation-act.html>