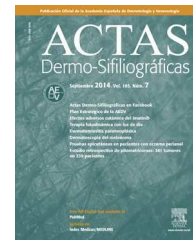




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Biosimilares en dermatología. Situación actual (parte II)



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

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

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGiT), Badalona, Barcelona, España

^e Unidad Clínica de Dermatología, Hospital de Alcañiz, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Alcañiz, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital de Manises, Valencia, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España

^h Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Vigo, EOXI, Vigo, España

ⁱ UGC Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^j Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^k Servicio de Dermatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Recibido el 23 de abril de 2015; aceptado el 24 de abril de 2015

Disponible en Internet el 3 de junio 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 (infliximab), 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 esta parte de la revisión 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.

Correos electrónicos: lpuig@santpau.cat, drlpuig@gmail.com (L. Puig).

KEYWORDS

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

Biosimilars in Dermatology: Current Situation (Part II)

Abstract The first biosimilar version of a biologic agent used to treat psoriasis (infliximab) 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 second part of the review, we will look at several somewhat contentious issues, such as the extrapolation of indications, interchangeability, and automatic substitution. We will also 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.

Extrapolación a otras indicaciones

En septiembre de 2013 la EMA aprobó el primer anticuerpo monoclonal biosimilar de infliximab. Este anticuerpo, desarrollado por Celltrion como CT-P13, ha sido comercializado en España el 16 de febrero de 2015 (al caducar la patente de Remicade®) como Remsima® (Celltrion Healthcare Hungary Kft., distribuido por Kern Pharma) e Inflectra® (Hospira UK Ltd.), que podrán utilizarse en todas las indicaciones de Remicade® (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis en placas y población pediátrica con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), aunque los ensayos clínicos comparativos solo se hayan realizado en pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante¹. La Agencia de Salud Canadiense (*Health Canada*), la EMA y la FDA son las principales agencias reguladoras que han emitido su postura sobre las consideraciones regulatorias para indicar la extrapolación en los medicamentos biosimilares. La EMA ha considerado que los resultados de los ensayos en pacientes con artritis reumatoide son lo suficientemente sensibles como para aprobar la extrapolación a todas las indicaciones, pero *Health Canada* no ha concedido la extrapolación para las indicaciones englobadas en la enfermedad inflamatoria intestinal debido a las diferencias observadas *in vitro* en ensayos de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, las potenciales diferencias en el mecanismo de acción en estas indicaciones y la ausencia de estudios clínicos².

Sobre la base de los estudios comparativos del primer anticuerpo monoclonal biosimilar aprobado hay que tener en cuenta algunas consideraciones³⁻⁵:

1. En los ensayos clínicos de comparación en pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante se ha permitido la utilización de metotrexato. El metotrexato por sí mismo es un medicamento indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, y asimismo potencia la acción de infliximab y otros antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), reduciendo su inmunogenicidad. En la artritis reumatoide es común que se use conjuntamente, sin embargo en otras indicaciones como artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y psoriasis en placas el anti-TNF suele usarse como

monoterapia o en combinación con otras medicaciones inmunosupresoras. Por ello es posible que la artritis reumatoide no sea la enfermedad más sensible para medir diferencias significativas entre estos medicamentos.

2. En relación con el mecanismo de acción, la neutralización antigénica solo requiere la unión a la fracción Fab de la inmunoglobulina, mientras que la citotoxicidad celular dependiente de antígeno y la inducción de apoptosis requieren la participación de las fracciones Fab y Fc del anticuerpo monoclonal actuando sobre los receptores apropiados de la célula efectora. El primer mecanismo de acción parece ser clave en la artritis reumatoide, mientras que el segundo lo sería en la enfermedad inflamatoria intestinal.
3. Por lo que respecta a la inmunogenicidad la FDA recomienda usar como población más sensible para detectarla aquella que presente un mayor riesgo de desarrollar una respuesta inmunológica frente al medicamento mediante la formación de anticuerpos antifármaco, que se correlacionan estrechamente con los efectos secundarios, principalmente agudos, como las reacciones infusionales en el caso de infliximab. En este supuesto la población con espondilitis anquilosante quizá no sea la más sensible al haberse demostrado que sus pacientes desarrollan menos anticuerpos antifármaco que los pacientes con psoriasis en placas, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
4. En términos de seguridad, los estudios clínicos comparativos en pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante no han incluido pacientes pediátricos ni pacientes que reciban otra medicación inmunosupresora diferente del metotrexato, por lo que la extrapolación en estos casos exigiría suma cautelosa.
5. Desde el punto de vista farmacocinético también existen diferencias entre la tasa de aclaramiento según la enfermedad basal del paciente, ya que esta es un 45% mayor en pacientes con enfermedad de Crohn que en los pacientes con artritis reumatoide. Esta tasa de aclaramiento también se puede afectar por el uso de medicación concomitante y si el paciente ha desarrollado o no anticuerpos antifármaco.

Algunas sociedades científicas se han empezado a pronunciar en contra de la extrapolación de indicaciones o a

favor de admitirlas, siempre y cuando se asegure un uso clínico eficaz y seguro avalado por los adecuados sistemas de farmacovigilancia postautorización del producto^{5,6}. Cuando el órgano diana (sistema musculoesquelético, aparato digestivo o piel) difiere y puede haber diferencias en cuanto al mecanismo de acción es recomendable disponer de ensayos clínicos independientes que confirmen la extrapolación, siendo evaluado cada caso de forma individual⁷. Aunque la absoluta certeza es imposible de conseguir, el grado de incertidumbre resulta inferior para los biosimilares que para un producto innovador. De hecho, los biosimilares llevan varios años en el mercado europeo y su rendimiento ha sido el esperado en todas las indicaciones aprobadas, incluyendo las extrapoladas⁸.

Trazabilidad

La EMA, en colaboración con los Estados miembros de la UE, tiene que configurar, mantener y hacer pública la lista de los medicamentos que están sujetos a un seguimiento adicional, es decir los medicamentos autorizados en la UE que contienen una sustancia activa nueva que el 1 de enero de 2011 no figuraba en ningún medicamento autorizado en la UE, así como cualquier medicamento biológico autorizado después de esta fecha (artículos 17 y 23 de la Regulación [EC] 1235/2010). Por lo que respecta a la farmacovigilancia y la comunicación de acontecimientos adversos, la Directiva 2010/84/EU enmienda el artículo 102 de la Directiva 2001/83/EU, requiriendo a los Estados miembros que pongan en práctica todas las medidas apropiadas para identificar claramente cualquier medicamento biológico prescrito, dispensado o vendido en su territorio, registrando el nombre comercial y el número de lote en caso de que se reporte un acontecimiento adverso.

En cualquier caso, la trazabilidad será posible solo a través de grandes bases de datos de farmacovigilancia y a partir de estudios específicos o registros, siendo necesario que se identifique la cadena de suministro y sea posible rastrear el medicamento en caso de que se produzcan reacciones adversas durante el tratamiento⁹.

Intercambiabilidad y sustitución

Los requisitos de intercambiabilidad todavía no han sido completamente definidos¹⁰. En los EE. UU. la *Biologics Price Competition and Innovation (BPCI) Act* define las condiciones para que un biosimilar pueda ser intercambiable¹¹: a) el biológico debe ser biosimilar al fármaco de referencia; b) se puede esperar que el biosimilar obtenga el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente; y c) cuando un biosimilar se administre en más de una ocasión el riesgo de pérdida de eficacia o seguridad al cambiar o alternar el fármaco no debe ser superior al de mantener el fármaco de referencia.

Por lo que se refiere a la sustitución (por parte del farmacéutico, sin autorización del prescriptor) muchos expertos sostienen que puede ser perjudicial para el paciente, dificultando la farmacovigilancia y trazabilidad del biosimilar¹².

La regulación legal varía en cada zona. En los EE. UU. la FDA ha establecido que si un biosimilar demuestra que cumple los requisitos del decreto BPCI es automáticamente

sustituible. En Europa la EMA delega esta posibilidad en los Estados miembros. De momento pocos de ellos se han definido claramente en esta cuestión, y la situación regulatoria en España es confusa y pendiente de desarrollo.

Las sociedades científicas de las diferentes especialidades que usan biológicos se están definiendo, entre otras cuestiones que afectan a los biosimilares, sobre la posible sustitución. Así, la Sociedad Española de Reumatología en su reciente documento de posicionamiento concluye en su punto 3 que «Los fármacos biológicos no son genéricos de sus fármacos de referencia, por lo que no son automáticamente intercambiables. La sustitución de un biológico por su biosimilar es un acto médico que debe ser realizado exclusivamente por el médico prescriptor con el consentimiento del paciente¹³». Por su parte, la Sociedad Española de Patología Digestiva, en un artículo de posición institucional firmado junto a la Sociedad Española de Farmacología, concluye en el punto 5 que sustituir por un biosimilar el fármaco biológico de referencia es una práctica no aceptable¹⁴. Las organizaciones de pacientes con enfermedades crónicas (que agrupan a más de 5 millones de pacientes) también se han pronunciado a este respecto, manifestándose en contra de la intercambiabilidad y sustitución de un biológico por su biosimilar¹⁵.

Situación actual en dermatología y horizonte temporal

La aprobación de infliximab por parte de la EMA ha allanado el camino para otros biosimilares de biológicos originales cuya patente está próxima a expirar¹⁶.

En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos de biosimilares de etanercept y adalimumab, tanto en psoriasis como en artritis reumatoide; por lo que se refiere a la psoriasis el ensayo NCT01891864 del biosimilar de etanercept GP2015 (Sandoz/Hexal), con 546 pacientes, está previsto que finalice en abril de 2015, y están en marcha ensayos clínicos con 2 biosimilares de adalimumab (cuya patente expira en 2018): el ABP 501 de Amgen, con 350 pacientes (NCT01970488), a finalizar en junio de 2015, y el GP2017 de Sandoz/Hexal, con 448 pacientes (NCT02016105), a finalizar en agosto de 2015.

Ahora bien, no todos los fármacos que pretenden denominarse o se han comercializado en algunos países como biosimilares cumplirían con la legislación europea; por ejemplo, etanercept tiene 2 copias chinas, una de las cuales, pese a presentar una afinidad similar y niveles de bioactividad semejantes al original, tiene diferencias en masa, composición de aminoácidos y glucosilación, con lo cual no cumpliría con los requisitos de la UE para ser reconocida como biosimilar¹⁷, pudiendo ser considerada solo como un intento de copia. Se hace necesaria una armonización regulatoria y el desarrollo de sistemas de farmacovigilancia en países con normas menos estrictas que las de la EMA¹⁸.

Consideraciones finales

El mercado de los biológicos mueve enormes sumas de dinero, pero no carece de riesgos empresariales, por lo que aparentemente solo las grandes compañías van a poder introducirse en él en los entornos regulados. Parte de la

inversión inicial debe dedicarse a adquirir el producto original para los ensayos clínicos, y también a implementar las medidas de farmacovigilancia requeridas por las autoridades reguladoras, pero además, existe el riesgo de sobrecostes derivados de la extensión de la patente del original o de litigios relacionados con la propiedad intelectual, que además pueden retrasar el lanzamiento del producto almacenado, dando lugar a posibles pérdidas si caduca. A pesar de todo, el proceso de fabricación de biosimilares es mucho más barato que el del original, ya que la tecnología empleada es más novedosa, y no son sometidos a todos los ensayos clínicos por los que debe pasar el original para ser aprobado en diferentes indicaciones. También está a su favor la predisposición de las administraciones sanitarias hacia los fármacos biosimilares por el ahorro previsto en los costes de adquisición, por la rebaja tanto en el precio del biosimilar como en el del correspondiente original, ya sea por la presión del mercado o por imposiciones regulatorias.

No todo va a ser un camino de rosas para los biosimilares, ya que deberán poseer una logística de distribución y mantenimiento adecuada, así como un plan especial de farmacovigilancia, poniendo el máximo interés en los efectos adversos potencialmente graves. También deberán vencer la reticencia inicial de los médicos a utilizar un producto que no ha sido objeto de ensayos clínicos específicos para la indicación en que se va a usar, y que carece de la experiencia de años que ofrecen los fármacos de referencia. Tampoco es factible en nuestro medio la sustitución automática del original por el similar sin prescripción médica. Además, si los precios de venta, única ventaja inicial de los biológicos, se igualan para estos y el original, resultará complicado convencer a los facultativos de su uso como primera opción.

En todo caso, el tiempo dirá si los biosimilares serán la solución para que un amplio sector de la población tenga acceso seguro, eficaz y probablemente más barato a ciertos tratamientos que de otra manera serían casi imposibles de costear por numerosos sistemas sanitarios, o bien si se seguirán usando mayoritariamente las moléculas originales por un abaratamiento de los precios que consiga que sean competitivas frente a sus biosimilares.

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. Inflectra Assessment report [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf
2. Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: A Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *J Clin Pharmacol.* 2015;55 Suppl 3. S123-32.
3. Ebbers HC. Biosimilars: In support of extrapolation of indications. *J Crohns Colitis.* 2014;8:431-5.
4. Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, Gladman DD, Ho V, Meibohm B, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologics.* 2014;42:177-83.
5. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, Orlando A, Danese S, Olivieri I. SIR, SIDeMaST, and IG-IBD. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev.* 2014;13:751-5.
6. Fonseca JE, Gonçalves J, Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Canhão H, et al. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars. *Acta Reumatol Port.* 2014;39:60-71.
7. Puig L. Biosimilars and reference biologics: Decisions on biosimilar interchangeability require the involvement of dermatologists. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:435-7.
8. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: The science of extrapolation. *Blood.* 2014;124:3191-6.
9. Miletich J, Eich G, Grampp G, Mounho B. Biosimilars 2.0: Guiding principles for a global patients first standard. *MAbs.* 2011;3:318-25.
10. Tothfalusi L, Endrenyi L, Chow S. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *Eur J Health Econ.* 2014;15 Suppl 1:S5-11.
11. Biologics Price Competition and Innovation Act. Federal register. 2010; H.R. 3590-686-702. [consultado 8 May 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf>

12. Endrenyi L, Chang CH, Chow S, Tothfalusi L. On the interchangeability of biologic drug products. *Statist Med.* 2013;32:434–41.
13. Sociedad Española de Reumatología. Documento de posicionamiento de la SER sobre fármacos biosimilares [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.ser.es/actualidad/noticias/documento-de-posicionamiento-de-la-ser-sobre-farmacos-biosimilares/1842>
14. Argüelles-Arias F, Barreiro de Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Posición conjunta de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Farmacología sobre el tratamiento con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:37–43.
15. Confederación de Asociaciones de Enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa de España. Contra la intercambiabilidad de fármacos biosimilares. [consultado 25 Ene 2015]. Disponible en: <http://accuesp.com/news/es/2013/05/30/0001/contra-la-intercambiabilidad-de-farmacos-biosimilares>
16. Puig L. Biosimilars in psoriasis 2015: What is next? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12843> [Epub ahead of print].
17. Tan Q, Guo Q, Fang C, Wang C, Li B, Wang H, et al. Characterization and comparison of commercially available TNF receptor 2-Fc fusion protein products. *MAbs.* 2012;4:761–74.
18. Azevedo VF, Galli N, Kleinfelder A, D'Ippolito J, Urbano PC. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int.* 2015;35:197–209.