



Medicamentos Biológicos

Obstáculos al Acceso

Amit Sengupta

Traducido por Roberto Bissio

TWN

Third World Network

Medicamentos biológicos: obstáculos al acceso

Amit Sengupta

Traducido por Roberto Bissio

TWN
Third World Network

Medicamentos biológicos: obstáculos al acceso

es publicado por
Third World Network
131 Jalan Macalister
10400 Penang, Malasia
www.twn.my

© Amit Sengupta 2018

Publicación original en el 2018. Esta traducción del inglés publicada
en el 2018.

Diseño de portada: Lim Jee Yuan

Impreso por Jutaprint
2 Solok Sungai Pinang 3, Sg. Pinang
11600 Penang, Malasia

ISBN: 978-967-0747-27-9

Contenido

1.	La creciente importancia terapéutica y comercial de los biológicos	1
2.	Cómo difieron los medicamentos biológicos de los de molécula pequeña	6
3.	Tecnologías recombinantes en la fabricación de medicamentos biológicos	10
4.	Interés renovado en los medicamentos biológicos	13
5.	¿Por qué son tan caros los medicamentos biológicos y biosimilares?	18
6.	Biosimilares y genéricos de fármacos de molécula pequeña: diferentes tratamientos de los reguladores	21
7.	Barreras tecnológicas a la fabricación de biosimilares	23
8.	Barreras debidas a los derechos de propiedad intelectual y la exclusividad de los datos	25
9.	La evolución del marco regulatorio para la aprobación de biosimilares	29
10.	¿Son necesarios los requisitos actuales para establecer la similitud?	37
11.	Admisión de biosimilares en la práctica clínica: intercambiabilidad y Denominación Común Internacional (DCI)	38
12.	Conclusiones	41

Capítulo 1

La creciente importancia terapéutica y comercial de los biológicos

LOS medicamentos biológicos (comúnmente denominados “biológicos” o “biofarmacéuticos”) son medicamentos producidos a través de procesos biológicos. Actualmente tratan enfermedades que, hasta ahora, tenían muy pocas o ninguna opción de tratamiento, incluyendo varios tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades no transmisibles. Estos fármacos son diferentes porque se producen en células vivas. Los biológicos son de mayor tamaño y más complejos que los “medicamentos de molécula pequeña” (MMP) fabricados mediante procesos de síntesis química. Los productos biológicos tienen varias ventajas potenciales, ya que teóricamente pueden ser diseñados para alcanzar “objetivos” específicos en el cuerpo humano.

La lista global de medicamentos de mayor venta está cada vez más poblada por productos biológicos (ver Tabla 1). Los ingresos que generan los medicamentos biológicos son enormes: las ventas globales proyectadas del biológico más vendido, Humira (adalimumab) de AbbVie, un medicamento utilizado para trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide, son de 20 mil millones de dólares en 2018, equivalentes a dos tercios de todo el mercado farmacéutico en India en 2017.

La penetración de los medicamentos biológicos en las prácticas de tratamiento estándar es comparativamente más baja que la de los MMP, debido a sus altos costos, la disponibilidad de tratamientos para un número limitado de enfermedades y la necesidad de un sistema de salud desarrollado para supervisar los tratamientos con productos biológicos. Sin embargo, en algunas áreas terapéuticas el tratamiento con productos biológicos ya es bastante significativo, especialmente en los países de

altos ingresos. La artritis reumatoide es la enfermedad con mayor utilización de biológicos y se estima que el 19% de los pacientes que la sufren en Europa accedían a fármacos biológicos en 2010.¹ En 2014, había 3.1 millones de pacientes en los Estados Unidos tratados con uno de los siete productos biológicos más vendidos en el país.² En 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó dos nuevos medicamentos biológicos para el tratamiento del cáncer, trastuzumab y rituximab, en su lista de medicamentos esenciales.³ La lista ya contenía dos biológicos más antiguos: interferón alfa pegilado (2a o 2b) y filgrastim.

El segmento del mercado de biológicos de crecimiento más rápido -las proteínas glucosiladas recombinantes- crecerá a un ritmo anual de 25% en 2018. Dentro de este, el segmento de anticuerpos monoclonales solo tendrá una tasa de crecimiento anual compuesta compuesta del 41,9% a partir de 2013. hasta 2018. El mercado de Estados Unidos impulsa el crecimiento de los biológicos: entre 2013 y 2014, el gasto en medicamentos especializados, que incluye los productos biológicos, aumentó en un 32,4%, mientras que el gasto en MMP aumentó apenas un 6,8%. Las ventas en Estados Unidos representan más de la mitad de los ingresos generados por la venta de productos biológicos.⁴ En 2016, ocho de los 10 medicamentos más vendidos en Estados Unidos fueron productos biológicos.⁵

¹ Laires, Pedro A et al. (2013) Patient's Access to Healthcare and Treatment in Rheumatoid Arthritis: The Views of Stakeholders in Portugal. *BMC Musculoskeletal Disorders* 14 (2013): 279, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849024/>

² The Biosimilars Council (2017) Biosimilars in the United States: Providing More Patients Greater Access to Lifesaving Medicines. <http://biosimilarscouncil.org/wp-content/uploads/2017/09/Biosimilars-Council-Patient-Access-Study-090917.pdf>

³ Malik, Monica et al. (2016) Biosimilars in Low- and Middle-Income Markets: A Case Study of India and Russia. 26 May 2016, <https://am.asco.org/biosimilars-low-and-middle-income-markets-case-study-india-and-russia>

⁴ _____ (2013) Generating value in generics: Finding the next five years of growth. McKinsey and Company, May 2013, <http://www.mckinsey.com>

⁵ _____ (2016) The economic impact of biosimilars in the US. 29 July 2016, <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/The-economic-impact-of-biosimilars-in-the-US>

La tasa de crecimiento esperada de los mercados de biológicos y biosimilares excede por mucho a la de los mercados de MMP más establecidos. Se espera que el mercado de productos biológicos aumente su participación total en el mercado del 16.6% en 2015 al 22.2% en 2021.⁶

La creciente importancia comercial de los medicamentos biológicos también se evidencia por el aumento en la cantidad de patentes relacionadas con estos fármacos. En 2009, los biológicos representaron el 60% de las patentes presentadas por las 10 principales compañías farmacéuticas.⁷ Entre 2007 y 2009, el 80% de las solicitudes de patentes de Abbott estuvieron relacionadas con productos biológicos.⁸ El interés actual en los fármacos biológicos también es impulsado por el vencimiento, entre 2013 y 2018, de las patentes de varios de los productos biológicos más vendidos, incluyendo éxitos de taquilla como Rituxan/MabThera, Remicade, Herceptin, Humira, Avastin, Synagis, Erbitux y Lucentis.

⁶ Results Healthcare (2017) Pharma & Biotech 2017, Review of outsourced manufacturing. http://resultshealthcare.com/wp-content/uploads/2017/01/Results-Healthcare_Pharma-Biotech-2017-Review-of-outsourced-manufacturing_Whitepaper.pdf

⁷ Jack A (2012) Fall in number of patents filed by big pharma. *Financial Times*, 18 March 2012, <https://www.ft.com/content/0912c0ea-70f9-11e1-a7f1-00144feab49a>

⁸ Philippidis, Alex (2012) Higher percentage of large molecules compared to small molecules makes it to market. *Genetic Intelligence and Biotechnology News*, 9 April 2012, <http://www.genengnews.com/keywordsandtools/print/3/26751/>

Cuadro 1: Los 10 medicamentos más vendidos en 2015 y la proporción de productos biológicos⁹

Fármaco	Fabricante	Ingrediente	Indicado para	Biológico	Ventas 2015 (millones de US\$)
Humira	AbbVie	Adalimumab	Trastornos autoinmunes	SI	14,012
Harvoni	Gilead	Ledipasvir + sofosbuvir	Hepatitis C	NO	13,864
Rituxan	Roche	Rituximab	Linfoma no Hodgkin	SI	7,327
Lantus	Sanofi	Insulina glargine	Diabetes	SI	7,088
Avastin	Roche	Bevacizumab	Varios cánceres	SI	6,951
Herceptin	Roche	Trastuzumab	Cáncer de mama	SI	6,799
Remicade	Johnson & Johnson	Infliximab	Trastornos autoinmunes	SI	6,561
Prevnar	Pfizer	Vacuna <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vacuna	SI*	6,245
Januvia/Janumet	Merck	Sitagliptin	Diabetes	NO	6,014
Revlimid	Celgene	Lenalidomide	Mieloma múltiple	NO	5,801
* Si bien la fabricación de la vacuna es a través de un proceso biológico, no utiliza tecnología recombinante (ver a continuación)					

⁹ _____ (2016) FirstWord Lists: The 100 best selling pharmaceutical brands. <https://www.firstwordpharma.com/node/1375342>

Si bien las compañías especializadas en biotecnología continúan originando muchos de los descubrimientos de nuevos medicamentos biológicos, estos fármacos están siendo desarrollados cada vez más por grandes compañías farmacéuticas multinacionales (conocidas como ‘Big Pharma’) que tradicionalmente se habían concentrado en el desarrollo de MMP. En los últimos años, muchas compañías farmacéuticas tradicionales han ingresado al mercado de medicamentos biológicos, a menudo a través de adquisiciones de empresas biotecnológicas más pequeñas. Actualmente, los productos biológicos contribuyen significativamente a los ingresos de *Big Pharma*. Representaban el 22% de las ventas de las grandes compañías farmacéuticas en 2013, y se prevé que aumenten al 32% en 2023. Entre las empresas líderes que se beneficiarán de las crecientes ventas de fármacos biológicos figuran Abbott, Roche, Bristol-Myers Squibb, Merck, Eli Lilly y Sanofi.¹⁰

¹⁰ _____ (2015) Pharmaceuticals: Going large. *The Economist*, <http://www.economist.com/node/21637387/print>

Capítulo 2

Cómo difieron los medicamentos biológicos de los de molécula pequeña

LOS fármacos biológicos incluyen una amplia gama de productos, como vacunas, sangre y componentes sanguíneos, alergénicos, células somáticas, terapia génica, tejidos y proteínas terapéuticas recombinantes. Los productos biológicos pueden estar compuestos de azúcares, proteínas o ácidos nucleicos o combinaciones complejas de estas sustancias, o pueden ser entidades vivientes como células y tejidos. Los biológicos han sido aislados de una variedad de fuentes naturales, humanas, animales o microorganismos, y pueden ser producidos por métodos biotecnológicos y otras tecnologías nuevas.¹¹

Los biológicos se pueden producir a través de: a) procesos biológicos que no implican la creación de una nueva célula (para producir el producto) o a través de b) tecnología recombinante (ver Cuadro 1). La mayor innovación de las últimas dos décadas, que ha llevado a un renovado interés en la promesa de los biológicos, ha sido impulsada por el desarrollo de la tecnología recombinante. Sin embargo, debe recordarse que los medicamentos biológicos se habían producido antes de que las tecnologías recombinantes estuvieran disponibles, como, por ejemplo, en el caso de las vacunas y antibióticos, como la penicilina. Sin embargo, en este documento estamos limitando nuestro análisis a los medicamentos biológicos desarrollados a través de tecnologías recombinantes.

¹¹ US Food and Drug Administration (2016) What Are 'Biologics' Questions and Answers. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133077.htm>

Los medicamentos biológicos difieren en muchos aspectos de los MMP. Los productos biológicos son extremadamente sensibles al proceso de fabricación y al material de partida. Como el material de partida es una célula viva en el caso de nuevos productos biológicos que utilizan tecnología recombinante, es imposible tener células de partida exactamente similares. Además, cambios muy pequeños en el proceso de fabricación pueden provocar cambios en el producto final. Es imposible que una empresa que produce un producto biológico de seguimiento pueda replicar por completo una biomolécula grande y complicada, ya que no tiene acceso a los métodos y condiciones específicos que la empresa original tuvo para sintetizar y caracterizar el compuesto.¹² Esto tiene implicaciones para el desarrollo y la fabricación de estos productos por otros fabricantes. Aquí se puede observar, sin embargo, que incluso en el caso del producto original, existen variaciones en el producto entre lotes e incluso dentro del mismo lote. Los métodos analíticos actuales no pueden predecir completamente las propiedades estructurales de un fármaco biológico (la llamada “caracterización”), aunque el sistema inmunitario del cuerpo puede detectar alteraciones en los productos omitidas por los métodos analíticos. Sin embargo, esto está cambiando rápidamente a medida que se desarrollan métodos de análisis más sofisticados, y ahora es posible caracterizar casi por completo las grandes moléculas complejas de las que se componen los compuestos biológicos.

La incertidumbre relativa acerca de las características estructurales de los productos biológicos ha llevado a una reticencia a nombrar como genéricos a los fármacos biológicos producidos por un fabricante que no sea la empresa originadora. La industria de los productos biológicos ha introducido la noción de que, dado que es imposible fabricar una réplica exacta, los productos de continuación deberían llamarse biosimilares y no genéricos o biogénicos. Muchos ven esto como una estratagema para restringir el uso de productos de seguimiento al crear dudas en las mentes de los reguladores y prescriptores.

¹² Stembridge, Bob (2015) Unique solutions to biosimilar patenting. <http://ip.thomsonreuters.com/sites/default/files/m/Thomson-Article-TPL.pdf>

La complejidad del proceso de fabricación de productos biológicos es varios órdenes de magnitud mayor que la de los MMP. Los agentes farmacéuticos convencionales son productos químicos de molécula pequeña con una masa molecular definida típicamente entre 100 y 1.000 daltones. Por el contrario, los biológicos son proteínas grandes, complejas y heterogéneas con masas moleculares más variables, comúnmente de 18,000 a 145,000 Da.¹³ Además, los medicamentos biológicos tienen una alta inmunogenicidad, es decir, su capacidad de producir una respuesta inmune en el cuerpo es de un orden mucho más alto que los MMP. Esto impone limitaciones al uso de productos biológicos en entornos donde los pacientes no pueden ser supervisados adecuadamente mientras toman medicamentos biológicos. Los medicamentos biológicos se presentan en forma de inyectables, lo que limita aún más el acceso a estos en sistemas de atención de la salud de escasos recursos.

¹³ Schellekens, Huub (2009) Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? *NDT Plus* (2009) 2 [Suppl 1]: i27-i36; doi: 10.1093/ndtplus/sfn177

Cuadro 2: Diferencias entre biológicos y fármacos de moléculas pequeñas		
Características	Medicamentos de moléculas pequeñas	Medicamentos biológicos
Tamaño de la molécula	Pequeña	Grande
Producción del fármaco	Por síntesis química	Por métodos de ingeniería genética Producido en líneas celulares
Caracterización del producto	Bien caracterizado	Difícil de caracterizar ya que tiende a ser producido como una mezcla diversa de moléculas levemente diferentes una de otras
Purificación, posibilidad de contaminación	Fácil de purificar La contaminación puede ser generalmente evitada, es fácil de detectar y a menudo removible	Proceso de purificación largo y complicado Alta posibilidad de contaminación, difícil detección y la remoción es a menudo imposible
Análisis de laboratorio	Fácilmente analizable con exámenes rutinarios de laboratorio	Los métodos de análisis físico-químicos actuales o los bioensayos no pueden detectar todas las variaciones del producto
Susceptibilidad a los cambios ambientales o de proceso	No afectado por cambios ambientales o cambios en los pasos del proceso de producción: el producto es más importante que el proceso	Muy susceptible a los menores cambios en el ambiente, las cepas de células o el proceso de fabricación, que sigue siendo el aspecto más esencial de la producción
Inmunogenicidad	Baja inmunogenicidad	Generalmente inmunogénicos

Tecnologías recombinantes en la fabricación de medicamentos biológicos

Recuadro 1: ¿Qué son las tecnologías recombinantes?

La biotecnología involucra procesos biológicos que han sido manipulados o modificados de alguna manera a través de la ciencia moderna. Una aplicación industrial importante de la biotecnología es el desarrollo y la preparación de medicamentos biológicos utilizando bacterias, levaduras, hongos, células o incluso animales y plantas genéticamente modificados. Algunos de estos medicamentos biológicos se extrajeron originalmente de tejidos y secreciones, a menudo de origen humano y en cantidades relativamente pequeñas. Con el advenimiento de la tecnología de ADN recombinante, la preparación de grandes cantidades de materiales altamente purificados y caracterizados se hizo posible, incluidos los productos modificados intencionalmente por pegilación (tratamiento de una biomolécula compleja con polietilenglicol para estabilizarlo) o cambios en las secuencias de ADN, cambiando fundamentalmente la manera en que las sustancias biológicas como éstas se producen y estandarizan.¹⁴

En el caso de los medicamentos desarrollados a través de tecnologías recombinantes, hubo dos oleadas de descubrimientos de fármacos biológicos: versiones recombinantes de moléculas endógenas humanas (es decir, hormonas y enzimas que se encuentran dentro del cuerpo

¹⁴ World Health Organization (2016) Biotherapeutic Products. <http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/biotherapeutic-products/en/>

humano) desarrolladas en la década de 1980; y productos más complejos, como los anticuerpos monoclonales, a fines de la década de 1990.¹⁵

Los productos biológicos recombinantes incluyen: a) proteínas recombinantes no glicosiladas; b) proteínas glicosiladas recombinantes; y c) péptidos recombinantes. Las proteínas recombinantes no glicosiladas incluyen insulina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), interferones y hormona de crecimiento humana; las proteínas glicosiladas recombinantes incluyen eritropoyetina, anticuerpos monoclonales y folitropina; y los péptidos recombinantes incluyen calcitonina y glucagón. De estos, la nueva generación de medicamentos para el cáncer y las enfermedades autoinmunes comprende aquellos que se caracterizan como anticuerpos monoclonales (la convención para tales drogas es usar una Denominación Común Internacional (DCI) que termina en las tres letras ‘mab’).

Cuadro 3: Clasificación de productos biológicos recombinantes¹⁶	
Proteínas recombinantes no glicosiladas	Insulina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), interferones y hormona de crecimiento humana
Péptidos	Calcitonina, glucagón
Proteínas glicosiladas	Eritropoyetina, anticuerpos monoclonales y folitropina

¹⁵ Calo-Fernandez, Bruno y Juan Leonardo Martinez-Hurtado (2012) Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market. *Pharmaceuticals* 2012, 5: 1393-1408; doi:10.3390/ph5121393

¹⁶ Biosimilars Market Product (2013) <http://www.prnewswire.com/news-releases/biosimilars-market-product-recombinant-non-glycosylated-proteins-insulin-filgrastim-somatropin-glycosylated-monoclonal-antibodies-erythropoietin-peptides-glucagon-calcitonin—application-oncology-blood-disorders-233468431.html>

Recuadro 2: ¿Qué son los anticuerpos monoclonales?

Los anticuerpos monoclonales, o MAbs por su sigla en inglés, son anticuerpos producidos en laboratorio que se unen a antígenos específicos producidos por las células, como una proteína que está presente en la superficie de las células cancerosas pero que está ausente (o presente en niveles inferiores) en las células normales.

Para crear MAbs, los investigadores inyectan ratones con un antígeno de las células humanas. Luego cosechan las células productoras de anticuerpos de los ratones y las fusionan individualmente con una célula de mieloma (célula B cancerosa) para producir una célula de fusión conocida como hibridoma. Luego, cada hibridoma se divide para producir células hijas o clones idénticos, de ahí el término “monoclonal”, y los anticuerpos secretados por diferentes clones se analizan para identificar los anticuerpos que se unen más fuertemente al antígeno. Grandes cantidades de anticuerpos pueden ser producidas por estas células de hibridoma inmortales. Debido a que los anticuerpos de ratón pueden provocar una respuesta inmune en los humanos, lo que reduciría su efectividad, los anticuerpos de ratón a menudo se “humanizan” reemplazando la porción de ratón del anticuerpo tanto como sea posible con porciones humanas. Esto se hace a través de la ingeniería genética.¹⁷

¹⁷ NIH National Cancer Institute (nd) Biological Therapies for Cancer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/bio-therapies-fact-sheet>

Capítulo 4

Interés renovado en los medicamentos biológicos

EN la actualidad, existe un renovado interés en el mercado de los productos biológicos y, en consecuencia, las empresas de biotecnología están atrayendo grandes cantidades de fondos. Según un informe de PricewaterhouseCoopers (PwC) y National Venture Capital Association (NVCA), en el segundo trimestre de 2015 se invirtieron más de 2.100 millones de dólares estadounidenses en empresas de biotecnología en los Estados Unidos. De los cinco trimestres previos, cuatro batieron los records de los últimos 10 años en financiación de capital de riesgo puesta a disposición de las empresas de biotecnología.

Cuando se canaliza más capital en un área particular que lo usual en las tendencias históricas, surgen dudas sobre posibles burbujas y sobrefinanciamiento. La pregunta es si existe una burbuja de financiación y valoración en el sector de la biotecnología. El creciente capital disponible en la actualidad podría disiparse rápidamente si el sentimiento del mercado se vuelve contra el sector biotecnológico.¹⁸

La pregunta es válida si uno repasa la historia de las promesas de la revolución biotecnológica. El cumplimiento de lo prometido por la biotecnología ha sido lento y las fallas previas sugerirían la necesidad de precaución. La última vez que la industria biotecnológica logró reunir los niveles actuales de financiación fue alrededor de 2000, cuando las empresas prometieron, y los inversores creían, que la genómica, especialmente

¹⁸ Booth, B (2015) The Venture Funding Boom in Biotech: A Few Things It's Not. *Forbes*, 23 July 2015, <http://www.forbes.com/sites/brucebooth/2015/07/23/the-venture-funding-boom-in-biotech-a-few-things-its-not/#4db49959439c>

después de la decodificación de la secuencia de ADN humano, revolucionaría el descubrimiento de fármacos. Sin embargo, los precios de las acciones de biotecnología finalmente colapsaron cuando la genómica no produjo la prometida bonanza.¹⁹

El entusiasmo actual en torno a los medicamentos biotecnológicos debe ser atemperado por el reconocimiento de que los medicamentos biológicos aun no han revolucionado la terapia en muchas áreas. La mayoría de las terapias disponibles que utilizan fármacos biológicos se agrupan en torno a trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la psoriasis, y en torno a algunas formas de cáncer. En el primer caso (trastornos autoinmunes), mientras que los pacientes tratados han visto una mejora significativa en la calidad de vida, los nuevos tratamientos basados en la biología no se dirigen a enfermedades que amenacen la vida de manera inmediata. Las terapias contra el cáncer en base a fármacos biológicos aún no muestran resultados espectaculares, más bien, en la mayoría de los casos, registran un aumento gradual de las tasas de supervivencia. De hecho, en el pasado reciente, han sido medicamentos de moléculas pequeñas como el imatinib (para la leucemia mieloide crónica) y el sofosbuvir (para la hepatitis C) los que han resultado en importantes avances terapéuticos.

Un problema asociado es el costo de los productos biológicos, incluso en las versiones de seguimiento (llamadas ‘biosimilares’ o ‘biogénicos’). El mercado estadounidense (y en cierta medida el mercado de la Unión Europea) está impulsando el crecimiento del sector de los productos biológicos, pero la capacidad de estos mercados para sostener el crecimiento de tales terapias de alto costo es incierta, a menos que haya nuevos fármacos revolucionarios disponibles.

¹⁹ Pollack, A (2015) Riding High, Biotech Firms Remain Wary. *New York Times*, 18 January 2015, http://www.nytimes.com/2015/01/19/technology/riding-high-biotech-firms-remain-wary.html?_r=0

Esto no quiere decir que el crecimiento previsto del mercado de productos biológicos (y biosimilares) sea un espejismo o una burbuja inducida por los fondos, pero las proyecciones futuras deben basarse en una mayor realización de las promesas de la biotecnología de promover mejores resultados en una gama más amplia de enfermedades.

El optimismo actual en torno al sector de la biotecnología está impulsado por dos factores. Como se mencionó anteriormente, el segmento de crecimiento más rápido del mercado de biológicos es el segmento de proteínas glicosiladas recombinantes, que se prevé que crezca anualmente al 25% en 2018. Uno de los impulsores de este crecimiento es la inversión de los fabricantes de medicamentos en el desarrollo de versiones biosimilares de anticuerpos monoclonales (más de 50 biosimilares de anticuerpos monoclonales están en proceso). Este interés se fortalece aún más porque las patentes sobre muchos medicamentos biológicos de gran venta han expirado o expiran pronto. Otros productos de crecimiento rápido (distintos de los anticuerpos monoclonales) incluyen la folitropina (para tratar la infertilidad) y eritropoyetina (útil en diversos tratamientos, de anemia secundaria a insuficiencia renal crónica). El optimismo en torno a las drogas biológicas también es impulsado por los altos precios de las drogas más vendidas.

Big Pharma no participó ni se benefició del éxito de las compañías innovadoras de biotecnología a fines de la década de 1990, pero los gigantes farmacéuticos recientemente adquirieron algunas de esas exitosas compañías de biotecnología para apuntalar sus capacidades en el sector de la biotecnología. Las megafusiones de Pfizer y Wyeth, Roche y Genentech, y Merck y Schering-Plough son ejemplos de adquisiciones recientes de *Big Pharma*. Sin embargo, la tasa de introducción de nuevos productos biológicos se ha desacelerado desde los picos de finales de la década de 1990. Una razón para esta desaceleración es que las empresas innovadoras de biotecnología han patentado y desarrollado productos que saturan las indicaciones aprobadas actualmente disponibles, y las agencias reguladoras requieren de los productos nuevos que muestren una mejor eficacia que los existentes.

La desaceleración en la introducción de nuevos productos biológicos está impulsando el interés en los biosimilares. *Big Pharma*, que perdió el autobús antes, ahora está ingresando al mercado de biosimilares. Esta es una opción atractiva para *Big Pharma*, dado que una cantidad de éxitos biológicos ha perdido o pronto perderá la exclusividad del mercado. Las principales empresas innovadoras de biotecnología también están ingresando al mercado de biosimilares. Por ejemplo, Amgen, la mayor empresa de fabricación de productos biológicos del mundo, firmó un acuerdo en julio de 2016 con la firma japonesa Daiichi a través de la cual Amgen obtuvo un acuerdo exclusivo para comercializar nueve biosimilares en Japón.²⁰ A principios de 2016, Amgen había anunciado planes para lanzar en los Estados Unidos su versión biosimilar del Humira (adalimumab) de AbbVie, la droga más exitosa del mundo.²¹

Los innovadores biotecnológicos establecidos financian sus operaciones de investigación y desarrollo (I + D) a través de los ingresos obtenidos de sus éxitos biológicos, la mayoría de los cuales fueron patentados durante la ola de descubrimientos de fármacos biológicos de finales de los años noventa. Las decisiones estratégicas de las compañías mega-genéricas y *Big Pharma* para ingresar al mercado de los biosimilares son, por lo tanto, una amenaza real para la supervivencia de las empresas innovadoras de biotecnología.²²

²⁰ _____ (2016) Amgen and Daiichi Sankyo Announce Agreement to Commercialize Biosimilars in Japan. 13 July 2016, <http://www.amgen.com/media/news-releases/2016/07/amgen-and-daiichi-sankyo-announce-agreement-to-commercialize-biosimilars-in-japan/>

²¹ Lawrence, S (2016) Amgen partners with Daiichi on biosimilars after positive FDA panel. FierceBiotech, 14 July 2016, <http://www.fiercebiotech.com/biotech/amgen-partners-daiichi-biosimilars-after-positive-fda-panel>

²² Calo-Fernandez, Bruno y Juan Leonardo Martinez-Hurtado (2012) Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market. *Pharmaceuticals* 2012, 5: 1393-1408; doi:10.3390/ph5121393

Empresas como Teva, Sandoz y Hospira, las mayores compañías de genéricos, ya comercializan hormonas biosimilares, citocinas y enzimas (por ejemplo, insulina, EPO, interferón, G-CSF e imiglucerasa). Entre los anticuerpos monoclonales, los tres productos que más tientan a los biosimilares son el rituximab, el infliximab y el adalimumab debido a sus altas ventas mundiales y su aprobaciones para múltiples indicaciones. Varios actores clave en el mercado de genéricos han comenzado a trabajar en la fabricación y los ensayos clínicos de MAbs. Bioexpress Therapeutic (Suiza) tiene 16 candidatos biosimilares de MAbs en preparación. Otras compañías importantes que han invertido en la producción de MAbs son Gene Techno Science (Japón), Celltrion (Corea del Sur), Zydus Cadila (India), Biocon (India) y Samsung Biologics (Corea del Sur). En todos los países, China y la India se consideran destinos atractivos para la subcontratación de I + D por parte de empresas extranjeras de biosimilares que buscan reducir sus crecientes costos de I + D e incrementar el número de solicitudes y aprobaciones de medicamentos.

Capítulo 5

¿Por qué son tan caros los medicamentos biológicos y biosimilares?

A DIFERENCIA del los MMP, donde los equivalentes genéricos están disponibles poco después de que expiren las patentes de estos fármacos (o en situaciones donde la patente no es reconocida en un territorio particular), no existe competencia efectiva en el mercado de productos biológicos, incluso en situaciones donde las patentes sobre las moléculas originales han expirado o no se otorgan. Contribuyen a esto lo que describimos antes: las estructuras complejas de los productos biológicos y su dependencia de procesos de fabricación relativamente complejos que involucran células vivas. Esta complejidad introduce diversas barreras a la competencia en el mercado. Por lo tanto, además de las barreras relacionadas con la propiedad intelectual (similar a lo que vemos en el caso de los MMP), la introducción temprana de biosimilares también enfrenta barreras tecnológicas y regulatorias.

En consecuencia, los productos biológicos son extremadamente caros y, por consiguiente, no son fácilmente accesibles para los pacientes, especialmente en países de ingresos bajos y medios (PIBM). Por ejemplo, un vial de adalimumab (el fármaco vendido como ‘Humira’ por AbbVie) cuesta aproximadamente mil dólares estadounidenses, casi equivalente al salario anual promedio en un país de bajos ingresos. Los altos precios de los medicamentos biológicos representan una carga importante para el presupuesto de salud pública de muchos PIBM que han introducido estos medicamentos. Por ejemplo, en 2015 los medicamentos biológicos representaron el 35% del mercado farmacéutico en Colombia. Del mismo modo, en Brasil, mientras que los medicamentos biológicos son 4% del volumen de medicamentos distribuidos a través de su Sistema Nacional

de Salud, representan más de la mitad de los gastos en fármacos del Ministerio de Salud.²³ La entrada de biosimilares en los mercados regulados de la Unión Europea y los estados Unidos también ha sido muy lenta; los biosimilares en 2014 representaron menos del 0,5% del mercado de medicamentos biológicos.²⁴

Aunque versiones biosimilares de muchas de las drogas biológicas más vendidas están siendo producidas por compañías que no son las originarias, existen varios factores que limitan el acceso a ellas. Los regímenes regulatorios actuales requieren que se realicen ensayos clínicos para establecer que el biosimilar concuerda con la potencia, seguridad y eficacia del original. Este requisito, junto con los costosos procesos de fabricación, aumenta los costos de desarrollo de los biosimilares. El costo estimado para el desarrollo de un biosimilar es de entre US \$ 75 y US \$ 250 millones, un orden de magnitud mayor que el costo de los genéricos.²⁵

A diferencia de lo que sucede en la industria de genéricos de molécula pequeña, muchas empresas farmacéuticas multinacionales están entrando en el área de la fabricación biogénérica. Estas empresas tienen interés en mantener los precios de los biosimilares comparativamente altos, lo que justifica el argumento de la industria de que la introducción de biosimilares conducirá a una modesta caída de 10-50% en los precios.²⁶ Entre las diferentes estimaciones sobre el costo de desarrollar un biosimilar, la Comisión Federal de Comercio de Estados Unidos estima que el costo estará en el rango de US \$ 100-200 millones y el desarrollo llevará entre 8 y 10 años (en contraste con 2-3 años para los genéricos de molécula

²³ Barry, F (2015) Filgrastim biosimilar is first Latin copy biologic, says Brazil. BioPharma Reporter, 24 November 2015, <http://www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/Filgrastim-biosimilar-is-first-Latin-copy-biologic-says-Brazil>

²⁴ Dorey, Emma (2014) How the biologics landscape is evolving. *The Pharmaceutical Journal*, 17 November 2014

²⁵ Calo-Fernandez, Bruno y Juan Leonardo Martinez-Hurtado (2012) Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market. *Pharmaceuticals* 2012, 5: 1393-1408; doi:10.3390/ph5121393

²⁶ Mulcahy, AW, Z Predmore y S Matthe (nd) The Cost Savings Potential of Biosimilar Drugs in the United States. Rand Corporation, https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf

pequeña). Se dice que la inversión y el riesgo altos reducirían los costos en apenas un 10-35% en comparación con el costo del biológico original.²⁷ Sin embargo, estas afirmaciones son desmentidas por otras evidencias: por ejemplo, la versión de adalimumab producida por Zydus Cadila de la India (Exemptia) condujo a una reducción del 80% del precio.²⁸ En Europa, ya se observan caídas de precios en el rango del 45-70% en los segmentos donde hay competencia de los biosimilares.

Algunos analistas ahora dicen que el costo de desarrollar un biosimilar está cerca de los US \$ 60 millones. De estos, se estima que US \$ 7 a 15 millones es el costo típico de analizar la molécula original durante un período de cuatro años. Steinar Madsen, de la Agencia Noruega de Medicamentos, postula que el costo de fabricación de un producto biológico es menos del 10% del costo de mercado del medicamento. También se proyecta que los regímenes regulatorios, en un futuro próximo, renunciarán en gran medida a la necesidad de realizar costosos ensayos de Fase III antes de que se aprueben los biosimilares, reduciendo drásticamente el costo del desarrollo de biosimilares.²⁹

²⁷ Dorey, Emma (2014) How the biologics landscape is evolving. *The Pharmaceutical Journal*, 17 November 2014

²⁸ Press Trust of India (2014) Zydus Cadila launches biosimilar of AbbVie's Humira in India. *Economic Times*, 9 December 2014, http://articles.economictimes.indiatimes.com/2014-12-09/news/56879703_1_rheumatoid-arthritis-first-biosimilar-humira

²⁹ Stanton, Dan (2015) Number of biosimilar developers growing as costs plummet, say CPhI experts. 21 October 2015, <http://www.biopharma-reporter.com>

Capítulo 6

Biosimilares y genéricos de fármacos de molécula pequeña: diferentes tratamientos de los reguladores

LA experiencia con MMP nos dice que la introducción de medicamentos genéricos (es decir, copias de MMP fabricadas por empresas no originadoras) produce competencia en el mercado, deprime los precios y mejora el acceso. Un ejemplo clásico es el de los medicamentos contra el VIH, cuyos precios experimentaron una caída del 97,5% a principios de la década de 2000, luego de la introducción de genéricos por parte de compañías indias. Esto no ha sucedido en el caso de las drogas biológicas. Como discutimos anteriormente, las complejas estructuras de alto peso molecular y tridimensionales de los fármacos biológicos, su heterogeneidad y su dependencia de la producción en células vivas hacen que sea difícil hacer copias exactas.

Los genéricos convencionales se consideran terapéuticamente equivalentes a una referencia una vez que se ha establecido la equivalencia farmacéutica (es decir, sustancias activas idénticas) y la bioequivalencia (es decir, farmacocinética comparable). En general, no se requieren estudios estrictos de eficacia clínica y seguridad. En contraste, como discutiremos más adelante, en el caso de los biosimilares, se exigen ensayos clínicos que confirmen la seguridad y la eficacia antes de que se les otorgue la aprobación de comercialización. Se argumenta que los efectos de un fármaco biológico dependen de su estabilidad estructural, y los factores que causan la inestabilidad física y química alteran la estructura tridi-

mensional y el patrón de plegamiento de las proteínas, lo que puede conducir a cambios en sus propiedades inmunogénicas³⁰ – lo que agrega un nuevo escalón de complejidad a los exámenes de seguridad.

Debe subrayarse aquí que no todos los medicamentos desarrollados a través de procesos biológicos presentan el mismo nivel de complejidad. De hecho, versiones “similares” de drogas biológicas han estado en el mercado durante más de cinco décadas, por ejemplo en el caso de la penicilina, que se produce a través de la tecnología de fermentación. Del mismo modo, la fabricación de vacunas ahora es llevada a cabo por una serie de empresas que no son la empresa originadora. Más recientemente, ha habido varias versiones de insulina humana disponibles en el mercado. Las discusiones descritas a continuación sobre los desafíos para la fabricación de biosimilares se refieren a medicamentos biológicos más recientes que usan tecnología recombinante, y especialmente a anticuerpos monoclonales. Estos desafíos son particularmente relevantes ya que los recientes fármacos biológicos de importancia terapéutica se incluyen en esta categoría.

³⁰ Undela, Krishna (2011) Biogenerics or Biosimilars: An overview of the current situation in India. *International Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences* 1: 1-10, https://www.researchgate.net/publication/236894615_Biogenerics_or_Biosimilars_An_overview_of_the_current_situation_in_India

Barreras tecnológicas a la fabricación de biosimilares

UN biosimilar ha sido definido como un medicamento biológico que ha demostrado, a través de un proceso regulatorio, tener una gran similitud con un medicamento biológico de referencia (también conocido como el originador o el medicamento biológico original). La secuencia de aminoácidos primaria de un biosimilar coincide con la de la medicina biológica de referencia con solo pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos. Los biosimilares están aprobados por las autoridades reguladoras para cumplir con los estándares de similitud en la calidad, eficacia y seguridad del medicamento de referencia biológico.³¹

La fabricación de biológicos utilizando tecnología recombinante requiere varias etapas de cultivo y purificación celular, procesos que son confidenciales para la empresa que desarrolla el producto. Dado que las empresas que producen biosimilares no pueden acceder directamente a este *know-how*, su proceso de fabricación será diferente al del originador, y la variabilidad estructural del producto puede ser más pronunciada. Por ejemplo, diferentes líneas celulares podrían alterar la estructura tridimensional del producto final. Estas alteraciones pueden, teóricamente, llevar a consecuencias adversas para la salud del paciente, tales como respuestas inmunogénicas no deseadas.³²

³¹ International Union of Pure and Applied Chemistry (1997) *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd edition. Cambridge Healthcare Institute

³² Calo-Fernandez, Bruno y Juan Leonardo Martínez-Hurtado (2012) Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market. *Pharmaceuticals* 2012, 5: 1393-1408; doi:10.3390/ph5121393

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que todos los fármacos biológicos son intrínsecamente variables debido a que se producen a partir de organismos vivos. Esta variabilidad existe (incluso cuando la empresa originaria fabrica el medicamento) dentro de lotes, de lote a lote, y cuando los procesos de producción se mejoran o cambian o difieren entre los fabricantes. Así, rara vez se reconoce que diferentes lotes de fármacos biológicos de empresas innovadoras (biológicos de marca) también difieren ligeramente.³³

³³ Welch, Anna Rose (2016) The Norwegian Biosimilar Phenomenon: From Biosimilar To 'Biogeneric'. *Biosimilar Development*, 26 July 2016, <http://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-norwegian-biosimilar-phenomenon-from-biosimilar-to-biogeneric-0001>

Barreras debidas a los derechos de propiedad intelectual y la exclusividad de los datos

LOS medicamentos biológicos están protegidos por patentes (sobre productos y procesos), secretos comerciales y exclusividad de datos. A diferencia del caso de los MMP, las patentes de procesos pueden actuar como una barrera importante a la introducción de biosimilares. Por razón de sus moléculas grandes los biológicos están a menudo más protegidos por patentes que los fármacos de moléculas pequeñas. El tamaño molecular significativo de los productos biológicos hace que sea más fácil ‘re-inventar’ aspectos laterales de una patente existente, reduciendo el alcance de la cobertura de una patente de producto³⁴ y volviendo comparativamente más importante las patentes de proceso.

Las patentes constituyen la primera barrera a la entrada de biosimilares. Gran parte del interés reciente en el desarrollo de biosimilares se debe a que varios de los productos biológicos de mayor venta han perdido recientemente la exclusividad de las patentes o están a punto de perderla pronto. El valor combinado de ocho productos biológicos de gran venta que pierden la protección de patentes o de otras medidas entre 2015 y 2020 en Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido, así como en los Estados Unidos fue de € 42.3 mil millones en 2015.³⁵ Esto incluye uno de los medicamentos más vendidos de todos los tiempos en el mundo, Humira de AbbVie (adalimumab), que tuvo ventas de 10.800 millones de euros en cinco países de la Unión Europea y los Estados Unidos y que

³⁴ Globberman, Steven (ed) (2016) *Intellectual Property Rights and the Promotion of Biologics, Medical Devices, and Trade in Pharmaceuticals*. Fraser Institute, <http://www.fraserinstitute.org>

³⁵ Brennan, Zachary (2016) IMS: Biosimilars Could Save Up to \$110B in EU, US Through 2020. 29 March 2016, <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/03/29/24671/IMS-Biosimilars-Could-Save-Up-to-110B-in-EU-US-Through-2020/>

pierde la exclusividad en la UE en 2018 y en los EE. UU. en 2016. Del mismo modo, Enbrel (etanercept) de Amgen y Pfizer, que se utiliza en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias crónicas y que ganó 6.900 millones de euros en la Unión Europea y los Estados Unidos, ha perdido la exclusividad en la UE. El medicamento para la diabetes de Sanofi-Aventis, Lantus (insulina glargine), que tuvo ventas de 8.700 millones de euros en la Unión Europea y Estados Unidos el año pasado, perdió exclusividad en la UE en 2014 y en los EE. UU. en 2015.³⁶

Cuadro 4: Expiración de patentes de los productos biológicos de mayor venta (ventas globales > 4.500 millones de USD)³⁷					
Fármaco	Ingrediente	Empresa	Indicación	Patente UE expira en	Patente EE.UU. expira en
Humira	Adalimumab	AbbVie	Trastornos autoinmunes	2018	2016
Lantus	Insulina glargine	Sanofi	Diabetes	2014	2015
Enbrel	Etanercept	Amgen	Trastornos autoinmunes	2015	2028
Remicade	Infliximab	Johnson & Johnson	Trastornos autoinmunes	2015	2018
MabThera	Rituximab	Roche	Cánceres; Trastornos autoinmunes	Expirado	2018
Avastin	Bevacizumab	Roche	Cánceres	2019	2019
Herceptin	Trastuzumab	Roche	Cáncer de mama	2014	2019
Avonex/ Rebif	Interferon Beta-1A	Biogen/ Pfizer	Múltiple esclerosis	2015	2016
Copaxone	Glatirameracetate	Teva	Múltiple esclerosis	2017	2014
Neulasta	Pegfilgastrim	Amgen	Adjunto a la quimioterapia del cáncer	2015	2015
Lucentis	Ranibizumab	Genentech	Degeneración macular	2016	2016

³⁶ Ibid.

³⁷ Ver: http://whocc.goeg.at/Downloads/Conference2015/Presentations/DI/1030_strandI_Vulto.pdf

Al mismo tiempo, se estima que 30 compañías están desarrollando activamente biosimilares, en particular para infliximab, etanercept, rituximab y adalimumab.³⁸

Sin embargo, incluso después de que los productos biológicos originales pierdan la exclusividad de la patente, los secretos comerciales pueden seguir creando barreras para la entrada de biosimilares. La mayoría de los medicamentos de moléculas pequeñas se pueden fabricar fácilmente una vez que se conoce su estructura química. Sin embargo, debido a la complejidad de producir biológicos, las empresas mantienen secretos los métodos de fabricación y el pasaje del laboratorio a la producción industrial es considerado como secreto comercial. Esto obliga a los fabricantes de biosimilares a desarrollar sus propios métodos de fabricación y posterior validación (para mostrar similitud con el originador al solicitar la aprobación de comercialización), a menudo con grandes gastos.³⁹

Fuentes de la industria también afirman que las patentes de productos y procesos son inadecuadas (o menos efectivas en comparación con el caso de los MMP) para proteger la propiedad intelectual de los datos sobre seguridad y eficacia de la empresa innovadora. Por lo tanto, reclaman disposiciones de exclusividad de datos para mejorar la protección de los medicamentos innovadoras.⁴⁰ Dichas disposiciones son ‘TRIPS-plus’, es decir, no requeridas por el Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC, más conocidos como ‘TRIPS’ por su sigla en inglés). La importancia asignada a las disposiciones de exclusividad de datos por las empresas biotecnológicas innovadoras se hizo evidente en las prolongadas negociaciones sobre el tema durante las discusiones sobre el acuerdo de libre comercio transpacífico (TPP). Los Estados Unidos (entre otros) negociaron mucho para introducir un período

³⁸ Ibid.

³⁹ Sherkow, Jacob S (2016) Protecting products versus platforms. <http://www.nature.com/bioent/2016/160401/full/bioe.2016.4.html>

⁴⁰ Lybecker, KM (2016) The Biologics Revolution in the production of drugs. Fraser Institute, July 2016, <https://www.fraserinstitute.org/sites/default/files/biologics-revolution-in-the-production-of-drugs.pdf>

de protección especial de 12 años de exclusividad para productos biológicos,⁴¹ contra la oposición de Australia y Nueva Zelanda. El acuerdo final requiere que los países implementen una de dos opciones: (1) otorgar 8 años de exclusividad en su mercado a partir de la fecha en que se aprueba el biológico en el país en cuestión; o (2) 5 años de exclusividad en el mercado a partir de la fecha en que se aprueba el biológico en el país en cuestión y otras medidas para entregar un resultado de mercado comparable. Varios gobiernos del TPP, como Australia, Chile, Nueva Zelanda y Singapur, argumentan que la disposición no exige que los países otorguen más de 5 años de exclusividad biológica.⁴²

⁴¹ Jackson, T y D Koedyk (2015) Piggy-backing to market? TPP negotiations bring data exclusivity periods of biologics into public spotlight. Baldwins, 7 September 2015, <https://www.baldwins.com/news/piggy-backing-to-market-tpp-negotiations-bring-data-exclusivity-periods-of>

⁴² Por ejemplo, Australia: <http://dfat.gov.au/trade/agreements/tpp/outcomes-documents/Pages/outcomes-biologics.aspx>; Chile: <https://ustr.gov/about-us/policy-offices/press-office/speechestranscripts/2015/october/transcript-trans-pacific>; Nueva Zelanda: http://tpp.mfat.govt.nz/assets/docs/TPP_factsheet_Intellectual-Property.PDF; Singapur: <https://www.politicopro.com/trade/story/2015/10/pro-trade-tppbiologics-behsudi-059493>.

La evolución del marco regulatorio para la aprobación de biosimilares

SI bien la introducción temprana de biosimilares más baratos enfrenta la propiedad intelectual y los obstáculos tecnológicos, las barreras regulatorias impuestas por las agencias reguladoras en diferentes países son actualmente las más significativas. El papel de la OMS en esto ha sido poco facilitador y su enfoque conservador ha tenido un efecto desalentador en la introducción temprana de los biosimilares.

Desde finales de la década de 1990, los productos biológicos no originales se conocen por diferentes nombres, a saber, biológicos de seguimiento (follow-on), biogénicos, biosimilares, etc. En general, estas nomenclaturas están estrechamente relacionadas con las vías regulatorias seguidas para la aprobación de estos productos. Curiosamente, las vías regulatorias para los productos biológicos no originales se reconocieron en muchos países asiáticos (India, Corea del Sur, etc.) ya en la década de 1990, es decir, mucho antes de que existieran vías regulatorias en la Unión Europea y los Estados Unidos. Por consiguiente, los productos biológicos no originales estaban disponibles en países como India una década o más antes de su entrada en el mercado europeo.

La vía reguladora seguida inicialmente en los países asiáticos fue diferente de la vía regulatoria biosimilar defendida por la Consejo Internacional sobre Armonización (ICH), un organismo regulador de normas cerrado creado por las autoridades reguladoras de medicamentos de la Unión Europea (Agencia Europea de Medicamentos – EMA), Japón (Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar – JMHLW) y los Estados Unidos (Administración de Alimentos y Medicamentos – FDA) y las asociaciones de la industria farmacéutica de esos países (Federación Europea de

Asociaciones de Industrias Farmacéuticas – EFPIA, Asociación de Fabricantes de Productos Farmacéuticos de Japón – JPMA, y los Investigadores y Fabricantes Farmacéuticos de América – PhRMA). Las posiciones que promueve la ICH reflejan los intereses de las empresas originadoras.⁴³

Los biosimilares, incluidos los anticuerpos monoclonales, recibieron aprobación regulatoria en India y Corea del Sur mucho antes que en los mercados de los países desarrollados. Hasta la fecha, India ha aprobado más de 50 productos ‘biológicos similares’ para su mercado. Por el contrario, los requisitos más estrictos de los países alineados con la ICH (principalmente países desarrollados) tienen aprobaciones limitadas hasta el momento. Hasta el año 2015, Australia había aprobado ocho, Japón había aprobado siete y Canadá tres.⁴⁴ La UE había aprobado aproximadamente 24, mientras que Estados Unidos aprobó su primer biosimilar para filgrastim en 2015. En junio de 2013, la primera aprobación para un anticuerpo monoclonal biosimilar en la Unión Europea para infliximab.⁴⁵

Las directrices indias para la introducción de biosimilares se modificaron en 2012. Antes de 2012, las directrices eran menos onerosas para los fabricantes de biosimilares. Consulte el Cuadro 5 para ver las divergencias importantes entre las reglamentaciones anteriores a 2012 en India y las directrices de la OMS (ver a continuación). Las directrices de 2012 en la India se basaron en las directrices de la EMA existentes en ese momento

⁴³ Third World Network (2014) WHO: Alliance with industry raises concerns over medicine regulation. TWN Info Service on Health Issues, 20 May 2014, <http://www.twn.my/title2/health.info/2014/hi140502.htm>

⁴⁴ Scott, Cheryl y S Anne Montgomery (2015) Biosimilars and Biobetters Offer Unique Benefits – and Risks. 16 June 2015, <http://www.bioprocessintl.com>

⁴⁵ Generics and Biosimilars Initiative (2018) Biosimilars approved in Europe. 2 February 2018, <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>

y en las directrices de la OMS,⁴⁶ reduciendo así drásticamente las divergencias. Estas directrices fueron modificadas nuevamente en 2016.⁴⁷

Cuadro 5: Divergencias importantes entre las directrices indias pre-2012 y las de la OMS⁴⁸	
Directrices Indias Pre-2012	Directrices de la OMS
PK/PD comparativos no son obligatorios	PK/PD comparativos son requeridos
CT comparativos no son obligatorios	CT comparativos son requeridos
La extrapolación a otras indicaciones puede ser obtenida	La extrapolación a otras sólo puede ser aprobada si el modo de acción es similar
La inmunogenicidad no es obligatoria, aunque sí recomendable	La inmunogenicidad es obligatoria

Notas: PK: farmacocinética; PD: farmacodinámica; CT: ensayos clínicos

Las directrices de la OMS y la decisión de la Asamblea Mundial de la Salud

En 2009, el Comité de Expertos de la OMS en Estandarización Biológica adoptó las Directrices para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares. Estas directrices se basaron en gran medida en las posturas defendidas por el ICH y, desde entonces, ha habido un gran impulso para la adopción en otros países de directrices biosimilares basadas en las posturas del ICH y las directrices de la Unión Europea. [Las directrices de la UE se han modificado desde entonces y ahora son mucho menos onerosas (ver más abajo).] Las directrices de la OMS de 2009 requieren una comparabilidad “palmo a palmo” del producto no originario con el producto original.

⁴⁶ Ohly, C (2012) The New India Guidelines on Similar Biologics: Regulatory and Market Authorization Requirements. Spicy IP, <https://spicyip.com/2012/10/guest-post-new-india-guidelines-on.html>

⁴⁷ _____ (2017) India updates its similar biologics guidelines, Generics and Biosimilars Initiative, <http://www.gabionline.net/Guidelines/India-updates-its-similar-biologics-guidelines>

⁴⁸ Malhotra, H (2011) Biosimilars and non-innovator biotherapeutics in India: An overview of the current situation. *Biologicals* 39 (2011): 321-324, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784652>

Los principios subyacentes al enfoque de los biosimilares incluidos en las directrices de la OMS son:⁴⁹

- Dossier completo de calidad, incluyendo comparaciones con el original
- Dossier preclínico limitado que incluye la comparación farmacocinética con el original
- Similitud clínica donde el parámetro clínico estricto no es necesario
- Extrapolación posible
- Estudios de seguridad post-comercialización incluyendo inmunogenicidad.

La demostración de similitud con el original requiere ensayos clínicos comparativos con éste. Según fuentes de la industria, una gran proporción del costo de desarrollo de un biosimilar surge como resultado de la necesidad de comprar el producto original. Además, la carga de la prueba sobre la similitud también aumenta la duración del desarrollo biosimilar. Estos requisitos regulatorios onerosos retrasan la introducción de biosimilares y evitan una caída significativa de los precios cuando se introducen los biosimilares. Por lo tanto, los requisitos reglamentarios representan una de las barreras más importantes para un acceso asequible a los productos biológicos. Además, incluso con los ensayos clínicos menos demandantes que requieren las normativas actuales, los patrocinadores de biosimilares enfrentan desafíos para identificar sitios clínicos e investigadores que entiendan sus problemas específicos de desarrollo y puedan atraer a un número suficiente de participantes.⁵⁰

Las directrices de la OMS han sido criticadas por los analistas por su “requisito de prueba de similitud”: “La orientación regulatoria de biosimilares debe revisarse a la luz no solo de la experiencia científica y normativa adquirida con el tiempo, sino también de las necesidades e intereses de los sistemas nacionales de salud y los mercados farmacéuticos

⁴⁹ Ver: http://bcn2012.europeanbioanalysisforum.eu/slides/day%202/ii%20biosimilars/1_schellekens.pdf

⁵⁰ Wechsler, J (2016) Biosimilar trials differ notably from innovator studies. <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/biosimilar-trials-differ-notably-innovator-studies>

en países de bajos recursos. Las autoridades reguladoras rigurosas, como la EMA, ya han comenzado a suspender los requisitos de ejercicios de comparabilidad a nivel clínico, cuando las circunstancias son apropiadas. Este enfoque es apoyado por expertos académicos que afirman que los ensayos clínicos no comparativos son suficientes para fines regulatorios, y que requieren enfoques pragmáticos centrados principalmente en los resultados clínicos de los pacientes y en los principios científicos, utilizando las herramientas más avanzadas.”⁵¹

Como reflejo de las preocupaciones sobre la no disponibilidad de productos biológicos a precios asequibles, la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) aprobó una resolución en 2014 que instaba a los Estados miembros a “trabajar para garantizar que la introducción de nuevas reglamentaciones nacionales, cuando corresponda, no constituya una barrera para acceder a productos bioterapéuticos de calidad, seguros, eficaces y asequibles, incluidos los productos bioterapéuticos similares”.⁵² En la resolución se pedía además al Director General de la OMS una “convocatoria al Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS para actualizar las directrices de 2009, teniendo en cuenta los avances tecnológicos para la caracterización de productos bioterapéuticos y considerando las necesidades y capacidades nacionales de regulación y para informar sobre la actualización de la Junta Ejecutiva” de la OMS.

Sin embargo, la OMS no parece haber seguido el espíritu de la resolución de la AMS. En cambio, ha publicado en su sitio web ciertas “aclaraciones” en forma de preguntas y respuestas.⁵³ Con ello, la OMS no ha actualizado sus directrices de 2009 y, en cambio, ha emitido varios informes de su Comité de Expertos en Normalización Biológica que continúan fortaleciendo las obligaciones de los fabricantes de biosimilares

⁵¹ Milani, B y S Gaspani (2013) Pathway to affordable, quality based sources of pegylated interferon alpha for treating Hepatitis C. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, Volume 2, 2013, Issue 4, p. 194, <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21311en/s21311en.pdf>

⁵² World Health Organization (2014) Sixty Seventh World Health Assembly, Resolutions and Decisions Annexes, p. 68, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-en.pdf#page=25

⁵³ Ver: [http://www.who.int/biologicals/QA_for_SBP_HK_12_Dec_2017_\(2\).pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/QA_for_SBP_HK_12_Dec_2017_(2).pdf?ua=1)

establecidas en las directrices de 2009. Un informe del comité de expertos publicado en 2016 recomienda la reevaluación o reinscripción de productos introducidos en situaciones en las que no se siguieron las directrices de la OMS.⁵⁴ El informe de 2016 recomienda, entre otras cosas, que: “Se debe prestar atención a cualquier diferencia clave entre los requisitos nacionales y las Directrices de la OMS, como la falta de un ejercicio de comparabilidad directa para un SBP [producto bioterapéutico similar]. La ANR [autoridad nacional de reglamentación] debería proporcionar a los fabricantes un conjunto de datos críticos para el nuevo registro de dichos productos. Es posible que se necesiten cambios en los requisitos reglamentarios, así como enmiendas al marco legal del país en cuestión, para permitir la implementación de tales nuevos requisitos.”

Directrices europeas

En Octubre de 2014, la EMA finalizó las nuevas directrices regulatorias sobre biosimilares en la Unión Europea.⁵⁵ Las directrices actualizan las pautas de octubre de 2005 sobre la biosimilaridad (desarrolladas en base a los estándares ICH), que según los funcionarios se habían vuelto obsoletas. Se afirma que las nuevas directrices aclararán cómo las empresas pueden establecer la biosimilitud entre su biológico de seguimiento y el producto biológico original, aprobado por la EMA. Las pautas también incluyen una discusión sobre los ‘principios para establecer la biosimilaridad’. La EMA recomienda un “enfoque paso a paso” diseñado para construir sobre datos rigurosos en cada etapa del proceso de evaluación. La EMA explica: ‘Si el ejercicio de comparabilidad biosimilar indica que existen diferencias relevantes entre el biosimilar deseado y el medicamento de referencia, es poco probable que se establezca finalmente la biosimilaridad, un desarrollo independiente para respaldar una Solicitud

⁵⁴ World Health Organization (2016) WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-sixth report. WHO technical report series No. 999, http://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_999_corrigenda_web.pdf

⁵⁵ Se puede acceder a las pautas de EMA aquí: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

de Autorización de Comercialización (MAA) completa. se debe considerar en su lugar ... Los datos clínicos no se pueden usar para justificar diferencias sustanciales en los atributos de calidad.⁵⁶ Esencialmente, lo que implica este enfoque gradual es una evaluación de la similitud en cada paso. Si, en cualquier paso, la divergencia en la similitud se considera demasiado grande, la molécula similar se tratará como una nueva molécula que requiere la presentación de un dossier completo.

Directrices de Estados Unidos

A fines de marzo de 2010, Estados Unidos promulgó la Ley de Competencia e Innovación de Precios Biológicos (BPCI). El BPCI define un producto biosimilar como “(A) ... muy similar al producto de referencia a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos; y (B) ... no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia del producto”.⁵⁷ En cuanto a la intercambiabilidad entre productos originales y biosimilares, la Ley establece que el producto intercambiable debe cumplir los mismos requisitos que un producto de referencia y, además, tener la misma vía de administración, forma de dosificación y fuerza que el producto de referencia.⁵⁸ En muchos estados de Estados Unidos, un producto intercambiable puede ser sustituido por el producto de referencia sin la intervención del proveedor de atención médica que prescribió el producto de referencia, ya que esto se rige por las leyes estatales de farmacia. La FDA de los Estados Unidos declara al respecto: “Una vez que la FDA ha aprobado un biosimilar, los pacientes y

⁵⁶ Ver: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

⁵⁷ Lemery, SJ, FJ Esteva y M Weise (2016) Biosimilars: Here and Now. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: e151-e157; doi: 10.14694/EDBK_155954. <https://meetinglibrary.asco.org/record/50599/edbook#fulltext>

⁵⁸ Ver: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM606115.pdf>

los proveedores de atención médica pueden estar seguros de la seguridad y efectividad del biosimilar, al igual que lo harían con el producto de referencia.”⁵⁹

No existen diferencias fundamentales entre las directrices de la Unión Europea y de Estados Unidos relativas a las estrategias de ensayos clínicos y no clínicos. Sin embargo, en Estados Unidos se permite extrapolar los datos de inmunogenicidad de una indicación a otra, pero no en la UE. La Comisión Europea emitió una directiva en 2012 que exige que los productos biológicos se identifiquen por marca y no por la DCI. Sin embargo, la FDA de los Estados Unidos es menos precisa en este contexto, y solo dice que el nombre y el etiquetado del medicamento deberían facilitar la toma de decisiones por parte del profesional de la salud que prescribe.⁶⁰

⁵⁹ Ver: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580430.htm#sub>

⁶⁰ Blank, Tobias (2013) Safety and toxicity of biosimilars – EU versus US regulation. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2013; 2(3): 144-150; doi: 10.5639/gabij.2013.0203.039

¿Son necesarios los requisitos actuales para establecer la similitud?

VARIOS expertos han argumentado que los méritos y/o el valor agregado del ejercicio de comparabilidad son cuestionables ya que la comparación de las características de calidad entre el producto biosimilar y el producto de referencia siempre mostrará diferencias. Además, se argumenta que existen muchas razones para cuestionar la utilidad de los ensayos farmacocinéticos comparativos. “Los ensayos para determinar los niveles de producto a menudo son demasiado imprecisos; la relación entre los parámetros farmacocinéticos y el efecto clínico de los productos biológicos no está clara; la curva dosis-respuesta de las proteínas terapéuticas a menudo tiene forma de campana (lo que significa que niveles de proteínas muy diferentes tienen el mismo efecto clínico); y el rango de aceptación de los parámetros farmacocinéticos entre los productos biosimilares y de referencia es difícil o imposible de predefinir y justificar... Eliminar la obligación de realizar el ejercicio de comparabilidad facilitará el desarrollo de biosimilares más complejos, como los anticuerpos monoclonales (mAbs) y las vacunas.”^{61 62}

Además, el valor de los ensayos clínicos comparativos para mostrar la equivalencia clínica de los biosimilares que demuestran un alto grado de similitud en las características físicas, químicas, estructurales y biológicas con el producto original es cada vez más cuestionado, y los avances en métodos analíticos que proporcionan los datos deberían reducir la necesidad de una amplia comparación clínica.⁶³

⁶¹ Schellekens, H y E Moors (2010) Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nature Biotechnology* 28: 28-31

⁶² Frapaise FX (2018) The End of Phase 3 Clinical Trials in Biosimilars Development?. *BioDrugs*, August 2018

⁶³ Schellekens, H et al. (2016) Safety and efficacy of biosimilars in oncology. *The Lancet*, [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(16\)30374-6.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(16)30374-6.pdf)

Admisión de biosimilares en la práctica clínica: intercambiabilidad y Denominación Común Internacional (DCI)

EL papel de las agencias reguladoras es crítico en la adopción de biosimilares en la práctica clínica. En la Unión Europea, diferentes países tienen diferentes enfoques sobre la cuestión de la intercambiabilidad entre biológicos y biosimilares. La mayoría de los estados miembros de la UE no autorizan explícitamente la sustitución de productos biológicos de diferentes fabricantes, y algunos han llegado a prohibir esta práctica.⁶⁴ Sin embargo, Noruega se ha convertido en un líder en la introducción de biosimilares en la UE, dirigido por el Dr. Steinar Madsen de la Agencia Noruega de Medicamentos.

Europa aprobó Omnitrope, su primer biosimilar, en 2006. Poco después vino el aumento de lo que Madsen denominó la “resistencia biosimilar”. Los países de la Unión Europea encontraron numerosas afirmaciones de que los biosimilares eran productos inferiores y, por lo tanto, no debería permitirse el “cambio” (es decir, la intercambiabilidad entre los biológicos de mayor costo y los biosimilares de bajo costo). Sin embargo, Noruega alentó el cambio y los resultados a menudo fueron dramáticos. En Noruega, el infliximab biosimilar (Remsima) tiene una cuota de mercado del 92,9% (abril de 2016). Otros países escandinavos han seguido su ejemplo; en Dinamarca, el biosimilar de infliximab tiene el 96% del mercado, y en Finlandia el 88%. En ausencia de estrategias similares en Suecia, los biosimilares solo representan el 33.5% del mercado.⁶⁵

⁶⁴ (2015) Biosimilars and interchangeability. Generics and Biosimilars Initiative, 13 November 2015, <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Biosimilars-and-interchangeability>

⁶⁵ Welch, Anna Rose (2016) The Norwegian Biosimilar Phenomenon: From Biosimilar To ‘Biogeneric’. *Biosimilar Development*, 26 July 2016, <http://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-norwegian-biosimilar-phenomenon-from-biosimilar-to-biogeneric-0001>

Del mismo modo, en los Estados Unidos varios estados han aprobado legislación que exige que un biosimilar sea considerado intercambiable por la FDA antes de que un farmacéutico pueda sustituir automáticamente un biosimilar por uno biológico. Ningún biosimilar intercambiables ha sido aprobado en Estados Unidos hasta el momento.⁶⁶

En 2015, las autoridades regulatorias australianas hicieron la primera recomendación del mundo que permite a los médicos y farmacéuticos la opción de sustituir los costosos medicamentos biológicos en la farmacia si existe un reemplazo más barato o biosimilar disponible que los expertos hayan determinado como un tratamiento seguro e igualmente efectivo. La recomendación no requiere que los farmacéuticos notifiquen a médicos o pacientes sobre una sustitución, ni especifica que los farmacéuticos deben mantener un registro de la sustitución.⁶⁷

La forma de nombrar a los biosimilares también tiene un impacto en la disposición de los médicos de cambiar entre productos biológicos de marca y biosimilares. Mientras que en el caso de los medicamentos de moléculas pequeñas los equivalentes genéricos reciben la misma DCI que los medicamentos innovadores, no existe uniformidad al respecto en los diferentes regímenes regulatorios para productos biológicos.

El Grupo de Expertos en DCI de la OMS ha propuesto el uso de un Calificador Biológico (BQ), separado del esquema de DCI, para identificar la fuente de una sustancia biológica que “permita rastrear el seguimiento de sustancias en diferentes sistemas de licencias, ya sea que se clasifiquen como ‘sustancias biológicas similares’ o no”.⁶⁸ Compuesto por cuatro consonantes aleatorias y una suma de comprobación opcional de dos

⁶⁶ Brennan, Zachary (2016) IMS: Biosimilars Could Save Up to \$110B in EU, US Through 2020. 29 March 2016, <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/03/29/24671/IMS-Biosimilars-Could-Save-Up-to-110B-in-EU-US-Through-2020/>

⁶⁷ Hernandez, R (2015) Australia Allows Pharmacy-Level Substitution of Biologics. <http://www.biopharminternational.com/australia-allows-pharmacy-level-substitution-biologics>

⁶⁸ World Health Organization (2016) International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review). <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioReview2016.pdf?ua=1>

dígitos, el BQ se propone como un identificador que sigue el nombre no patentado de cada producto biológico y biosimilar. Esta recomendación es, de hecho, contraria a la recomendación de una consulta informal en 2006 convocada por la OMS. Esta consulta recomendó: “Las DCI deben basarse, como ahora, en consideraciones de características moleculares y clase farmacológica. No se debe introducir ningún proceso específico para nombrar biosimilares.”⁶⁹ Los fabricantes de biosimilares argumentan que los nombres distintos impedirán la adopción de biosimilares.⁷⁰ En la actualidad, la OMS ha archivado la propuesta sobre BQ, pero podría resucitarla en el futuro a petición de algunos Estados miembros de la OMS que optan por ponerse del lado de la industria.

La resistencia a la sustitución de biológicos innovadores por biosimilares, incluso en la profesión médica, surge de la idea de que, dadas las características únicas de los medicamentos biológicos, las copias en forma de biosimilares simplemente no podrán coincidir con el original. Sin embargo, algunas investigaciones recientes parecen sugerir que los biosimilares parecen ser tan buenos como los productos biológicos originales. Un estudio reciente revisó datos de 19 estudios realizados hasta abril de 2016, que compararon versiones biológicas y biosimilares de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estos tratamientos suprimen la sobreactividad del sistema inmune en la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria del intestino (como la enfermedad de Crohn) y la psoriasis. Incluyen productos biológicos bien conocidos: Enbrel de Amgen, Humira de AbbVie y Remicade de Johnson & Johnson. Los hallazgos, publicados en *Annals of Internal Medicine*, sugieren que las formas biosimilares de los inhibidores de TNF- α son tan seguras y efectivas como sus contrapartes biológicas.⁷¹

⁶⁹ Ver: http://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN_Report.pdf

⁷⁰ Li, S y I Royzman (2016) Final WHO Biosimilar Naming Proposal Resembles FDA Approach. *Biologics Blog*, 3 February 2016, <https://www.biologicsblog.com/final-who-biosimilars-naming-proposal-resembles-fda-approach>

⁷¹ Guzowski, S (2016) How do biosimilars compare with brand-name biologics?. <http://www.dddmag.com/article/2016/08/how-do-biosimilars-compare-brand-name-biologics>

Conclusiones

ESTE trabajo ha discutido el ecosistema que informa el acceso a las drogas biológicas, incluidos los biosimilares. El análisis llevado a cabo en el documento nos lleva a las siguientes conclusiones y recomendaciones:

- El papel potencial de las drogas biológicas en la promoción de avances terapéuticos reales necesita un análisis más profundo. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que jugarán un papel cada vez más importante en el futuro en el avance de los resultados terapéuticos para varias enfermedades autoinmunes y degenerativas y en el tratamiento del cáncer.
- Los medicamentos biológicos son extremadamente caros. Sus altos precios son un reflejo de la oferta monopólica protegida en el sector de la biotecnología. Además, a diferencia de los MMP, la caída anticipada de los precios después de la introducción de los biosimilares se fija convencionalmente en apenas el 30%. No hay razones técnicas claras por las que las caídas de precios no puedan ser mucho más grandes.
- Las barreras regulatorias (es decir, los requisitos onerosos para la aprobación regulatoria) son factores clave que impiden la introducción de productos de seguimiento más baratos de seguridad y eficacia equivalentes. Los regímenes reguladores actuales y las directrices subyacentes de la OMS no están sincronizados con los avances en la ciencia de los productos biológicos. La insistencia, por parte de las agencias reguladoras y en las directrices de la OMS, en las comparaciones directas, que incluyen estudios comparativos de farmacocinética, entre productos innovadores y seguimientos ya no es justificable. Además, es posible obviar la necesidad de ensayos

clínicos costosos y difíciles de diseñar con mejores técnicas para la caracterización de los fármacos de seguimiento, que podrían combinarse con estudios en animales. Los regímenes normativos y las directrices, incluidas las directrices de la OMS, deben revisarse teniendo en cuenta lo anterior.

- Dados los monopolios que disfrutaban los productos biológicos innovadores y sus muy altos precios de mercado, parece haber pocos incentivos disponibles para reducir el costo de la fabricación de productos biológicos mediante la introducción de tecnologías más eficientes. Por otro lado, los fabricantes de productos complementarios parecen estar en mejores condiciones para introducir tecnologías más eficientes y económicas.
- La protección de la propiedad intelectual, al igual que en el caso de los MMP, promueve monopolios y evita la introducción temprana de productos biológicos de seguimiento. Las patentes de proceso y los secretos comerciales son las principales barreras para la introducción de biosimilares. Además, la industria de la biotecnología es más agresiva al exigir reglas de exclusividad de datos. Todos estos actúan como barreras adicionales para la introducción temprana de biosimilares más baratos.
- La introducción propuesta de “Calificadores biológicos” para etiquetar las DCI para biosimilares no está justificada y la OMS no debería seguir con esta propuesta.
- Es necesario armonizar las reglas y permitir la intercambiabilidad entre los productos innovadores y los biosimilares que han recibido aprobación regulatoria. Esto facilitaría la absorción de biosimilares en la práctica clínica.



EN ESTE TRABAJO examinamos el panorama de los medicamentos biológicos y analizamos las características de los medicamentos biológicos que los distinguen de los fármacos de moléculas pequeñas (DME). Estas características de los medicamentos biológicos impactan sobre la forma en que se fabrican; sobre el desarrollo de versiones de seguimiento de los fármacos biológicos innovadores; sobre la forma como se regulan las drogas biológicas, tanto las innovadoras como las secundarias; sobre su protección bajo diferentes tipos de derechos de propiedad intelectual (DPI) y mecanismos de protección de datos; y sobre las oportunidades y obstáculos en la introducción de drogas biológicas, incluidos los biosimilares, en una variedad de países.

El **Dr. Amit Sengupta** es médico y ha estudiado temas relacionados con la salud pública, la política farmacéutica y otros temas de políticas públicas relacionados con la ciencia y la tecnología, tal como los derechos de propiedad intelectual.

El Dr. Sengupta ha estado asociado en India con el Movimiento de Ciencia Popular y con el Movimiento de Salud Popular (PHM) en India y a nivel mundial. Actualmente es el Coordinador Global Asociado del PHM, responsable de la coordinación del Programa Global "Health Watch" de PHM y editor general de Global Health Watch. Además, es responsable de coordinar la participación de PHM en instancias políticas, desarrollar sumarios de políticas y documentos de toma de posición, y coordinar la participación y vínculo de PHM con otros movimientos y redes sociales, incluido el Foro Social Mundial.

ISBN 978-967-0747-27-9



9 789670 747279