

Biosimilares, el nuevo gran mercado de la industria farmacéutica

La biología ha explotado y esta explosión ha salpicado el mundo de los medicamentos. Ahora que la onda expansiva ya no avanza tan rápido, varias de las patentes que protegían muchos de los medicamentos biológicos empiezan a expirar. Así pues, ha empezado la era de los biosimilares.

JORDI GIBERT AMAT Y NIL PUIG ENGEL,
HEAD OF BIOTECHNOLOGY UNIT Y PROJECT
ENGINEER DE KLINEA, RESPECTIVAMENTE

El gran titular de los últimos meses, encontramos que recientemente la FDA ha aprobado la primera insulina “genérica”. La insulina, que siempre había sido un medicamento biológico protegido por patentes, con un mercado muy monopolizado por unos pocos jugadores y con un precio muy elevado, ahora podrá ser producida por otras compañías, gracias a la aparición de este biosimilar, y accesible a un precio mucho más reducido.

Los biosimilares son aquellos productos medicinales de origen biotecnológico similares a otros fármacos biológicos innovadores, cuya patente ha expirado. Son o serán producidos por nuevos fabricantes, en nuevas líneas celulares, con nuevos procesos y con nuevos métodos analíticos. Se trata de medicamentos que utilizan principios activos

similares -pero no exactamente idénticos- a los productos de referencia.

Un biosimilar no se considera un genérico de un medicamento biológico. Esto se debe, principalmente, a que la variabilidad natural y la fabricación más compleja de medicamentos biológicos no permiten una réplica exacta de una molécula biológica. Muchas veces esto no es solo debido a la complejidad intrínseca de la molécula, sino a las diferencias que puede ocasionar en la molécula biológica los distintos procesos y condiciones de producción (figura 1).

Son aceptables, por tanto, diferencias menores entre el producto de referencia y el producto biosimilar propuesto en sitios clínicamente inactivos.

Un fabricante que desarrolla un biosimilar demuestra que su producto es muy similar al producto de referencia al analizar exhaustivamente (es decir, caracterizar) la estructura y función tanto del producto de referencia como del biosimilar propuesto. Se utiliza tecnología

de punta para comparar características de los productos, como pureza, identidad química y bioactividad. El fabricante utiliza los resultados de estas pruebas comparativas junto con otra información, para demostrar que el biosimilar es muy similar al producto de referencia.

Como se mencionó anteriormente, se esperan ligeras diferencias (es decir, variaciones aceptables dentro del producto) durante el proceso de fabricación de productos biológicos. Tanto para los productos de referencia como para los biosimilares, las diferencias de lote a lote se controlan y monitorean cuidadosamente.

Un fabricante también debe demostrar que su producto biosimilar propuesto no tiene diferencias clínicamente significativas con el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia (seguridad y eficacia). Esto se demuestra generalmente a través de estudios de farmacocinética (exposición) y farmacodinámica (respuesta) en humanos, una evaluación de la inmunogenicidad clínica y, si es necesario, estudios clínicos adicionales.

La característica diferencial fundamental entre las moléculas de síntesis química y aquellas obtenidas por biotecnología es el riesgo de inmunogenicidad inherente a estas últimas. Al tratarse de moléculas biológicamente activas derivadas de células vivas, tienen el potencial de activar la respuesta inmunitaria y de desarrollar inmunogenicidad, con las posibles consecuencias clínicas que de este hecho se pueden derivar.

Una de las principales diferencias entre los medicamentos biológicos y los biosimilares de referencia es el objetivo del programa de ensayos clínicos que se realiza durante su desarrollo. Mientras en los biológicos se demuestra la eficacia clínica del producto, en el de los biosimilares es determinar que la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad e inmunogenicidad son comparables a las del biológico de referencia, es decir, demostrar el

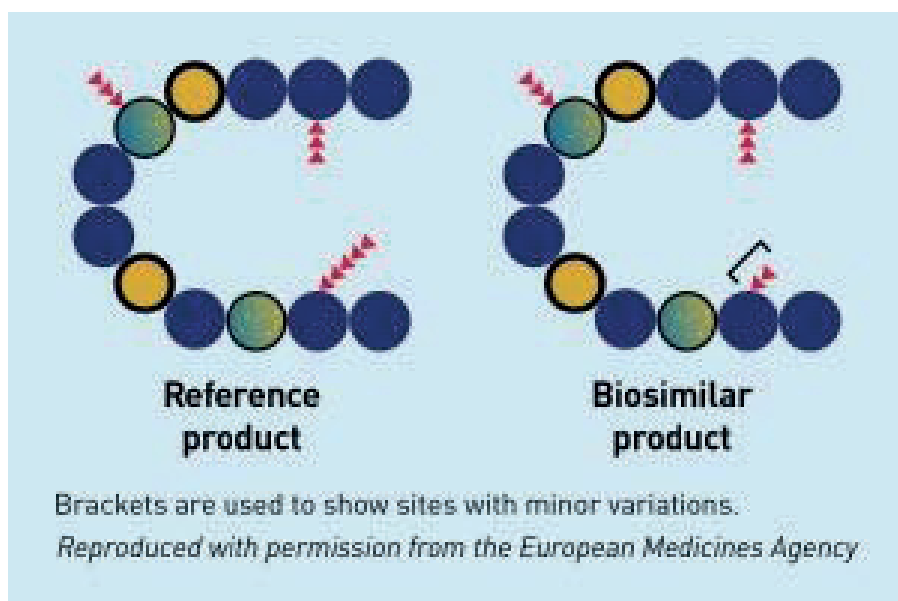


Figura 1. Ejemplo de diferencias estructurales aceptables en los biosimilares. Se utilizan corchetes para mostrar sitios con variaciones menores. Fuente: EMA.

	Genérico	Biológico	Biosimilar
Costes de desarrollo (\$)	2-3 millones	800-1200 millones	100-300 millones
Tiempo de salida al mercado (años)	2-3	8-10	7-8
Estudios clínicos	Bioequivalencia en voluntarios sanos	Fase clínica I a III, eficacia y seguridad	Comparativa farmacocinética y Fase clínica III
Pacientes	20 - 50	800 - 1000	100 - 500
Post-autorización	Farmacovigilancia	Fase IV. Gestión de riesgos. Farmacovigilancia	Fase IV. Gestión de riesgos. Farmacovigilancia

Tabla 1. Comparativa de las necesidades para el desarrollo de un medicamento genérico, un biológico y un biosimilar. Fuente: Adaptado de mAbxscience.

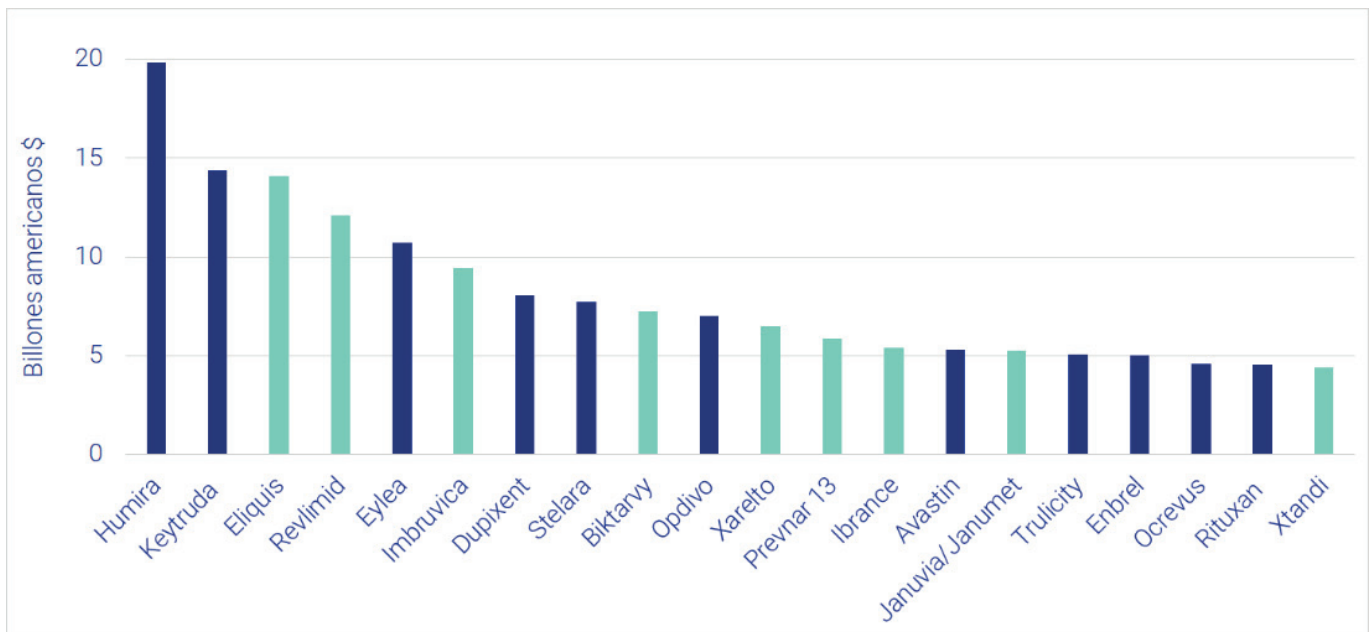


Figura 2: Medicamentos con mayor volumen de ventas en 2020. Fuente: '50 of 2020's best-selling pharmaceuticals'. Resaltados en azul marino los productos biológicos.

concepto científico de comparabilidad para constatar que las pequeñas diferencias que puedan encontrarse entre ellos no tengan un impacto relevante en el resultado terapéutico final (tabla 1).

Mercado actual de los biosimilares y previsiones de futuro

Más del 50% de los medicamentos con mayores ventas en el año 2020 son ya medicamentos biológicos (figura 2). Varias de estas moléculas estrella, con ventas máximas anuales que ascienden a 60 mil millones de dólares, perderán la exclusividad entre 2020 y 2025, entrando previsiblemente al mercado de biosimilares. A medida que evolucionan los entornos regulatorios, particularmente en los Estados Unidos, China y Japón, aumentan las oportunidades para los biosimilares. Esta dinámica ya es evidente en Europa, que ha aprobado más de 60 productos y representa la mitad del mercado mundial de biosimilares por valor (tabla 2).

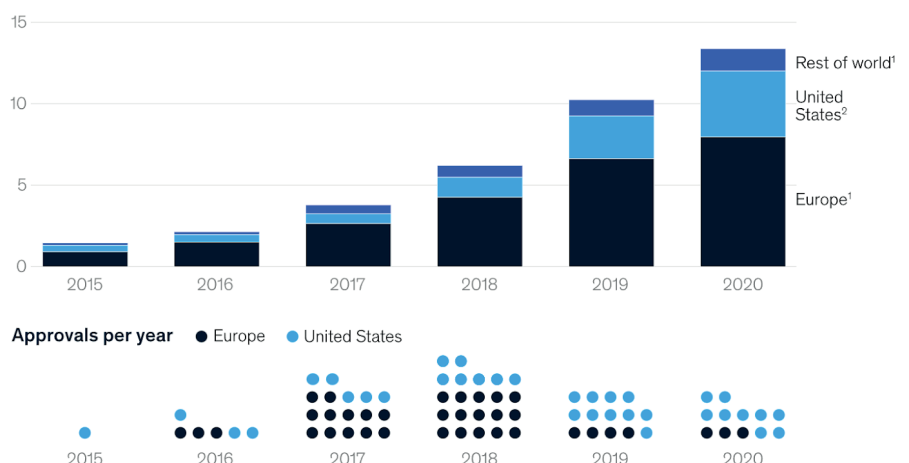
Los biosimilares han experimentado un enorme crecimiento en los últimos 5 años.

Las estimaciones sugieren que las ventas globales han superado los 15.000 millones de dólares en 2020, lo que representa una tasa de crecimiento anual compuesta del 56%

desde 2015 (figura 3). Según la consultora McKinsey&Company, el futuro parece igualmente prometedor. Según el modelo de mercado de biosimilares de McKinsey, el merca-

Biosimilars have recorded impressive growth in recent years.

Global biosimilars market, \$ billion



Approvals per year ● Europe ● United States

Figura 3: Evolución del valor de mercado de los medicamentos similares durante los últimos 5 años y número de biosimilares aprobados. Fuente McKinsey.

Nombre medicamento	Fabricante	Ventas 2020	Prescripción	Fecha concesión	Fecha caducidad
Humira (adalimumab)	AbbVie	\$ 19.832.000.000	artritis reumatoide y psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa	EU Sep 2003	EU Oct 2018
				US Dec 2002	US Dec 2022
Keytruda (pembrolizumab)	Merck	\$ 14.380.000.000	varias formas de cáncer	EU Jul 2015	EU Jun 2028
				US Sep 2014	US Nov 2036
Eylea (aflibercept)	Regeneron Pharmaceuticals, Bayer	\$ 10.722.220.000	degeneración macular relacionada con la edad, edema macular y retinopatía diabética	EU Nov 2012	EU Jun 2027
				US Nov 2011	US Jun 2027
Dupixent (dupilumab)	Sanofi, Genzyme, Regeneron Pharmaceuticals	\$ 8.073.560.000	dermatitis atópica, asma, rinosinusitis crónica con pólipos nasales.	EU Sep 2017	EU nd
				US Mar 2017	US nd
Stelara (ustekinumab)	Janssen (Johnson & Johnson)	\$ 7.707.000.000	psoriasis en placas y artritis psoriásica	EU Jan 2009	EU Jan 2024
				US Sep 2009	US Sep 2023
Opdivo (nivolumab)	Bristol Myers Squibb	\$ 6.992.000.000	varias formas de cáncer	EU Jun 2015	EU May 2026
				US Dec 2014	US Jun 2027
Avastin (bevacizumab)	Roche	\$ 5.325.380.765	cáncer colorrectal, de pulmón, glioblastoma, de riñón, de cuello uterino y de ovario	EU Jan 2005	EU Jan 2022
				US Feb 2004	US Jul 2019
Trulicity (dulaglutide)	Eli Lilly	\$ 5.068.100.000	diabetes tipo 2	EU Nov 2014	Nov Jan 2024
				US Sep 2014	US 2024/2026
Enbrel (etanercept)	Amgen	\$ 4.996.000.000	psoriasis en placas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil y espondilitis anquilosante	EU Feb 2000	EU Aug 2015
				US Nov 1998	US Nov 2028
Ocrevus (ocrelizumab)	Roche	\$ 4.579.827.458	esclerosis múltiple progresiva primaria o recurrente	EU Mar 2017	EU Mar 2027
				US Mar 2017	US Mar 2029
Rituxan (rituximab)	Roche, Pharmstandard	\$ 4.520.000.000	Varias enfermedades autoinmunes y cánceres	EU Jun 1998	EU Nov 2013
				US Nov 1997	US Sep 2016

Tabla 2. Fecha de concesión y de caducidad de las patentes de e los medicamentos biológicos con mayores ventas en 2020. Fuente: '50 of 2020's best-selling pharmaceuticals y Patent expiry dates for biologicals: 2018 update'.

do continuará su crecimiento de dos dígitos, duplicando su tamaño a más de 30.000 millones de dólares en 2025 y llegando a más de 60.000 mil millones de dólares para el final de la década. Otras estimaciones son incluso más optimistas, proyectando llegar a esta última cifra ya en 2025.

Impacto de los biosimilares en la sociedad

El nivel de descuento de un biosimilar que entra en el mercado es típicamente de alrededor del 20% del precio del producto de referencia. O del 30 al 50% para varios biosimilares que entran al mercado simultáneamente.

Sin embargo, el alto coste de desarrollo de los fármacos biosimilares una de las principales razones que impiden que aumenten las tasas de aceptación en los países subdesarrollados y en desarrollo. Por lo tanto, la industria de los biosimilares necesita reducir sus costos, particularmente en el desarrollo de fármacos, para preservar su sostenibilidad.

Aunque el desarrollo de un biosimilar es infinitamente más costoso que el desarrollo de un genérico (tabla 1), la oportunidad de mercado que ofrecen los medicamentos biológicos biosimilares hace impensable que no sean masivamente adoptados por la industria farmacéutica. La futura aparición de un mercado competitivo hace muy importante ser de los primeros en adentrarse en el para aprovechar al máximo esta oportunidad.

Como ha quedado patente, el proceso productivo de un biosimilar es extremadamente importante ●

Fuentes

- 50 of 2020's best-selling pharmaceuticals. 14 Mayo 2021 (<https://www.drugdiscoverytrends.com/50-of-2020s-best-selling-pharmaceuticals/>)
- An inflection point for biosimilars | McKinsey. 7 Junio 2021 (<https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/an-inflection-point-for-biosimilars>)
- Biosimilars market size by product forecast report 2019-2025. Mayo 2019 (<https://www.gminsights.com/industry-analysis/biosimilars-market>)
- Patent expiry dates for biologicals: 2018 update. 15 Febrero 2019 (<http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2018-update.html>)
- Genérico, biológico y biosimilar: quién es quién. Consultado septiembre 2021 (<https://www.mabxience.com/es/productos/biosimilares/genericos-biologicos-biosimilares-quien-quien/>)
- Biosimilar medicines: Overview (EMA). Consultado septiembre 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>)
- Biosimilars (FDA). Consultado septiembre 2021 (<https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>)

10º SALÓN INTERNACIONAL DE LA TECNOLOGÍA
Y EL PROCESAMIENTO DE SÓLIDOS

10TH INTERNATIONAL EXHIBITION FOR THE TECHNOLOGY
AND PROCESSING OF SOLIDS

EXPO SOLIDOS

WWW.EXPOSOLIDOS.COM

Organizado por / Organizaed by

**PRO
FF** PROMOCIÓN
DE FERIAS
INTERNACIONALES



01-03 FEB.'22

LA FARGA DE L'HOSPITALET
& FIRA DE CORNELLÀ
BARCELONA
SPAIN



3^{ER} SALÓN DE LA TECNOLOGÍA
PARA LA CAPTACIÓN Y FILTRACIÓN

3RD EXHIBITION FOR DEDUSTING
AND FILTRATION TECHNOLOGY

POLU SOLIDOS

WWW.POLUSOLIDOS.COM

Organizado por / Organizaed by

**PRO
FF** PROMOCIÓN
DE FERIAS
INTERNACIONALES



01-03 FEB.'22

LA FARGA DE L'HOSPITALET
& FIRA DE CORNELLÀ
BARCELONA
SPAIN



SALÓN INTERNACIONAL DE LA TECNOLOGÍA
PARA EL PROCESO DE FLUIDOS

INTERNATIONAL EXHIBITION OF TECHNOLOGY
FOR THE FLUID PROCESS

EXPO FLUIDOS

WWW.EXPOFLUIDOS.COM

Organizado por / Organizaed by

**PRO
FF** PROMOCIÓN
DE FERIAS
INTERNACIONALES



01-03 FEB.'22

LA FARGA DE L'HOSPITALET
& FIRA DE CORNELLÀ
BARCELONA
SPAIN

