

NUEVO FACTOR HEMATOPOYÉTICO

El final de un negocio espectacular



¡40 billones de dólares a lo largo de 23 años!. Es el mayor negocio en el área de la biotecnología; que ahora parece tocar a su fin.

La [*Food and Drug Administration*](#) (FDA) [acaba de autorizar una alternativa farmacológica a la *Epoetina*](#) de

Amgen ([*Applied Molecular Genetics*](#)) con la indicación de incrementar el hematocrito en dos escenarios clínicos: anemia crónica en pacientes sometidos a [diálisis](#); y [anemias yatrogénicas causadas por la quimioterapia antineoplásica](#).

El nuevo medicamento ha sido desarrollado por una modesta empresa biotecnológica, [*Affymax*](#); y remeda el [mecanismo de acción de la *Epoetina*](#). Sin embargo, sus diferencias son lo suficientemente importantes como para no infringir las leyes de protección de patentes con las que *Amgen* trata de defender el que ha sido su producto más rentable.

El nuevo fármaco se denomina [*Omontys*](#)[®], y se trata de una nueva formulación de [*Peginesatida*](#). Su investigador y comercializador, *Affymax* (en una [joint venture](#) con la farmacéutica japonesa [*Takeda Pharmaceuticals*](#)) ha informado que su comercialización supondrá una significativa reducción de la factura de la diálisis. Como es bien sabido, la diálisis representa un importante gravamen para los sistemas de salud, tanto públicos como privados.

Amgen ha tenido el monopolio de *Epoetina* desde su comercialización a finales de la década de 1980. La facturación de *Epogen*[®] (nombre

registrado de Epoetina en Estados Unidos) disminuyó desde 2,5 billones de dólares en el año 2010 a 2 billones en el año 2011.

Una de las estratagemas de *Amgen* para excluir a *Affymax* del lucrativo mercado ha sido firmar acuerdos con los dos consorcios de diálisis más importantes de Estados Unidos que, en conjunto, atienden a dos de cada tres pacientes que requieren diálisis, procedimiento desarrollado durante la Segunda Guerra Mundial por un médico holandés, [Willem Jacok Kolff](#)¹, recientemente fallecido.

Otra de las cadenas de diálisis, [DaVita](#) acordó con *Amgen* cubrir al menos del 90% de sus requerimientos con *Epoetina* hasta el año 2018; y un cuarto suministrador de diálisis, [Fresenius](#), firmó un acuerdo de no-exclusividad de tres años de duración.

[John A. Orwin](#), jefe ejecutivo de *Affymax*, empresa asentada en *Palo Alto, California*, afirmó que, no obstante los acuerdos firmados por *Amgen*, todavía queda un mercado de diálisis de tamaño medio.

Affymax® se ha asociado con la multinacional farmacéutica japonesa *Takeda Pharmaceuticals*® para comercializar *Omontys*®.

La primera *Epoetina* humana recombinante comercializada (*Eprex*®) debía administrarse tres veces por semana. Las versiones modificadas (*Darbepoetina*, *CERA*,) permiten una administración más espaciada, una vez por semana (*Darbepoetina*), una vez al mes (*CERA*). Bajo este enfoque, *Omontys*® se ha formulado para una única administración mensual.

Los científicos de *Amgen* clonaron el gen de la eritropoyetina humana, desarrollando una versión recombinante de la hormona, denominada *Epoetina* sintetizada en cultivos de células de ovario de *hámster*. Este progreso científico hizo que *Amgen* se convirtiera en la empresa biotecnológica más importante del mundo.

Desde la aprobación de *Epogen*® en Estados Unidos en el año 1989, *Amgen* vendió más de 37 billones de dólares. [Johnson&Johnson](#), tras acuerdos con *Amgen*, vendió el mismo medicamento, bajo el nombre de *Procrit*®, para otras indicaciones.

Las ventas estimadas de *Aranesp*® (*Darbepoetina*) de *Amgen* han sido de 26 billones de dólares.

A lo largo de los años, *Amgen* ha defendido sus derechos de patente frente a [Genetics Institute](#), [Transkaryotic Therapies](#), y [Roche](#).

En Estados Unidos, *Amgen* dividió su trascendental descubrimiento en varias patentes, la primera de las cuales expiró en el año 2004; otras patentes mantienen su vigencia hasta el año 2015, mucho más de los 20 años que otorga la Ley de Patentes. Sin embargo, en Europa, se autorizó una patente única; y ésta expiró hace algunos años. Desde su vencimiento, *Amgen* ha presentado diversas demandas frente a versiones modificadas de la *Epoetina*, catalogadas de biosimilares.

A diferencia de las versiones contra las que *Amgen* ha presentado diversos pleitos, *Omontys*® de *Affymax/Takeda*, no es una versión modificada de *Epoetina*, pues mientras ésta es obtenida a partir de cultivos celulares, aquélla consiste en dos péptidos obtenidos por síntesis química; sin apenas homología con la secuencia de aminoácidos (estructura primaria) de la eritropoyetina.

Los problemas detectados hasta con *Peginesatida* (*Omontys*®) parecen ser similares a los observados con otros medicamentos de su grupo terapéutico. Así pues, bajo criterios de “no inferioridad”, *Omontys*® recibió una valoración favorable (15 votos frente a 1 abstención) por parte del Comité Asesor en el que se basa la decisión última de la *Food and Drug Administration* (*FDA*), quien suele seguir las recomendaciones de sus Comités de Expertos.

Peginesatide también está registrado como *Hematide*®². Se han completado dos ensayos clínicos fase III denominados EMERALD1 y EMERALD2.

El estudio clínico [EMERALD1](#)³, denominado técnicamente *AFX01-12 A Phase 3, Randomized, Active-controlled, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of Hematide™ for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients Previously Treated With Epoetin Alfa* (**EMERALD 1**), iniciado en septiembre de 2007, incluyó a 803 pacientes. Se trata de un ensayo realizado con 803 pacientes de más de

18 años, a los que se distribuyó de modo aleatorio en dos grupos, tratados respectivamente con Hematide® y Epoetina-α.

El estudio [EMERALD2](#)⁴, técnicamente *AFX-01-014 A Phase 3, Randomized, Active-controlled, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of Hematide™ for the Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients Previously Treated With Epoetin* (**EMERALD 2**, comenzó en octubre de 2007 con 823 pacientes de más de 18 años de edad.

En ambos estudios, el criterio primario fue la variación de la hemoglobina en sangre durante el periodo de estudio. Se consideró rango normal de valores de hemoglobina: 10g/dL↔12g/dL.

Aun cuando los resultados definitivos no se han publicado al día de la fecha (junio 2012), los resultados provisionales indican que Hematide® cumple los criterios de “no inferioridad” en relación a la Epoetina-α.

Otra importante indicación para Hematide® (u Omontys®) es el tratamiento de la [anemia aplásica](#), ya que los anticuerpos anti-Epoetina no tienen reacción cruzada con Peginesatida.

Nos hallamos ante un nuevo fármaco eritropoyético que, a diferencia de las distintas versiones de Epoetina de origen recombinante, se obtiene por síntesis química, como se ha escrito antes. Pero, a semejanza de las Epoetinas, es un agonista del [receptor para la eritropoyetina](#) (r-HuEPO), activando dos rutas de señalización celular: [la proteína-quinasa](#)⁵ [JAK2](#)⁶ y [STAT5](#)⁷.

Algunas de las limitaciones de la terapéutica basada en proteínas se pueden soslayar con Hematide® (Omontys®): el proceso de fabricación es más barato, debido a su síntesis química en lugar de la obtención a partir de cultivos celulares; las mejores condiciones de conservación, al no precisar refrigeración; y la menor inmunogenicidad.

Una sola administración mensual parece ser la más adecuada para mantener la concentración de hemoglobina en plasma dentro del rango fisiológico [10g/dL↔12g/dL].

No se puede descartar la posibilidad de algún efecto adverso de muy baja incidencia, que puede pasar desapercibido durante los ensayos clínicos fase III. Así sucedió con otros fármacos estimulantes de la eritropoyesis, donde las primeras comunicaciones de casos de anemia aplásica se presentaron durante el seguimiento post-comercialización (estudios fase IV), debido a su muy baja incidencia, aproximadamente 1 caso cada 10.000.

Además de *Hematide*® (*Omontys*®, Peginesatida) existen otros estimulantes de la eritropoyesis en distintos estadios de desarrollo: [Epoetina-δ \(Dynepo](#)®), producida en una [línea celular de fibrosarcoma humano](#), se aprobó en Europa en el año 2007, pero no en Estados Unidos.

Otras moléculas en estadios muy preliminares de investigación incluyen: “inhibidores de la propil-hidrolasa”, [FG2216](#) y [FG4592](#) (ambos de [FibroGen Inc/Astellas Pharma Inc](#)) – estos en ensayo clínico fase II-; “[inhibidores del GATA](#)” e “inhibidores de la fosfatasa de las células hematopoyéticas”.

Zaragoza 9 de julio de 2012

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza