

AUTORIZACIÓN DEL PRIMER GENÉRICO DE UN FÁRMACO BIOLÓGICO



Un comité de expertos que asesora a la [Food and Drug Administration](#) (F.D.A.), recomendó por unanimidad (enero 2015) la aprobación de la primera [versión genérica](#) del fármaco biológico [Neupogen®](#) ([Filgrastim](#)). Esta decisión puede abrir la puerta a la comercialización en el mercado farmacéutico norteamericano de [versiones genéricas](#) de estos sofisticados y costosos medicamentos. La versión genérica de [Filgrastim](#) se denomina EP2006¹ que, con otro nombre registrado ([Zarzio®](#)) había sido [autorizado en la Unión Europea en el año 2009](#).

Hasta ahora, la compleja fabricación de estos medicamentos parecía una barrera insalvable para los laboratorios fabricantes de genéricos.

La denominación de «fármacos biológicos» hace referencia a que son sintetizados en cultivos celulares, a diferencia de los medicamentos convencionales que, bien se extraen de fuentes naturales o se sintetizan, total o parcialmente, mediante reacciones químicas. Algunos fármacos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes ([Remicade²®](#), [Humira³®](#) y [Enbrel⁴®](#)) o para el tratamiento del cáncer ([Herceptin⁵®](#), [Rituxan⁶®](#), [Avastin⁷®](#)) son paradigmáticos de la terapia «biológica».

¹ EP2006 se comercializará en Estados Unidos con el nombre registrado de [Zarzio®](#). [Con el nombre de [Zarzio®](#) está registrado en la Unión Europea desde el año 2009].

² [Remicade®](#) es [Infliximab](#).

³ [Humira®](#) es [Adalimumab](#).

Si la F.D.A. sigue las recomendaciones de su comité asesor⁸ se abrirá la puerta para la futura comercialización de múltiples versiones genéricas de medicamentos actualmente muy costosos.

[Express Scripts](#), el principal gestor de prescripciones de Estados Unidos, ha estimado que la comercialización de *Zarxio*® (EP2006) supondrá un ahorro para las agencias de salud, públicas y privadas, de alrededor de \$5.7 billones.

El asunto es muy trascendente: alrededor de un tercio de todas las prescripciones en Estados Unidos son de los denominados «fármacos biológicos».

EP2006 (*Zarxio*®, *Zarzio*®) es fabricado por [Sandoz](#), la división de medicamentos genéricos de la multinacional helvética [Novartis AG](#). La versión original de *Filgrastim* (*Neupogen*®) es comercializado por la compañía norteamericana [Amgen](#) (apócope de *Applied Molecular Genetics*).

Los «fármacos biológicos» fueron desarrollados por primera vez en la década de 1980. Al principio se consideraban demasiado especializados para que se pudiesen desarrollar copias genéricas. De hecho se acuñó el término «biosimilar» dando por sentado la imposibilidad de desarrollar copias genéricas de estos medicamentos. Sin embargo, el progreso tecnológico no permite el sostenimiento actual de esta actitud proteccionista.

Los medicamentos «biosimilares» cuestan alrededor de la tercera parte que los originales. Sin embargo, según analistas farmacéuticos [el descuento podría llegar al 90%](#) del precio del fármaco “de marca”.

Según estimaciones de *Express Scripts*, si durante la próxima década se autorizasen 11 medicamentos «biosimilares» el ahorro sería de aproximadamente \$250 billones.

[Albert B. Deisseroth](#), responsable de la División de Hematología de la F.D.A., afirmó que EP2006 (la versión genérica de *Filgrastim*) es clínicamente similar al *Filgrastim* original (*Neupogen*®).

El comité de expertos recomendó que EP2006 fuese autorizado para las cinco indicaciones de *Filgrastim*⁹. Ello es un éxito añadido para el fabricante, *Sandoz*, porque existía el temor de que las versiones genéricas de estos «fármacos biológicos» vieran limitadas las indicaciones en relación al medicamento original.

⁴ *Enbrel*® es *Etanercept*.

⁵ *Herceptin*® es *Trastuzumab*.

⁶ *Rituxan*® es *Rituximab*.

⁷ *Avastin*® es *Bevacizumab*.

⁸ Normalmente la F.D.A. sigue las recomendaciones de sus comités de expertos, pero hay excepciones.

⁹ Indicaciones de *Filgrastim*: (1ª) neutropenia inducida por quimioterapia; (2ª) trasplante de médula ósea *autóloga* y *allogénica*; (3ª) neutropenias idiopáticas, congénitas y cíclicas; (4ª) anemia *aplásica* y síndromes *mielodisplásicos*; y, (5ª) leucemias.

El asunto de la aprobación de medicamentos «biosimilares» no fue tenido en cuenta en la [Affordable Care Act](#). La F.D.A. ha elaborado una guía para las empresas que se propongan fabricar versiones genéricas de «medicamentos biosimilares».

FARMACOLOGÍA DEL FILGRASTIM

Filgrastim provoca los mismos efectos farmacológicos que el G-CSF (acrónimo de [Granulocyte-Colony Stimulating Factor](#)).

G-CSF es un factor de crecimiento que estimula la línea celular que conduce a la formación de neutrófilos y granulocitos. Además, activa la fagocitosis, *quimiotaxis* y citotoxicidad de estas estirpes celulares.

En adultos sanos, los niveles de G-CSF están en el límite de lo detectable¹⁰ por las técnicas más precisas (ELISA¹¹). Los niveles de G-CSF aumentan en condiciones patológicas (eg., infecciones bacterianas, post-quimioterapia antineoplásica).

G-CSF se sintetiza en monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Su secreción está regulada por la vía intrínseca (retroalimentación en función de los niveles y del recuento de neutrófilos), y extrínseca (dependiente de procesos inflamatorios, y mediado por el [Factor de Necrosis Tumoral](#), TNF α).

Filgrastim actúa de modo similar al G-CSF, uniéndose a receptores de alta afinidad en las células precursoras de granulocitos y neutrófilos, dirigiendo su diferenciación y multiplicación. Estos receptores no están presentes en otros tipos de células hematopoyéticas (vg, megacariocitos, *eritroblastos*, linfocitos).



Filgrastim se prepara insertando el gen humano de G-CSF en el genoma de la bacteria *Escherichia coli*. *Filgrastim* es un polipéptido de 175 aminoácidos con un peso molecular de 18.800 daltons¹². La secuencia de aminoácidos del *Filgrastim* es idéntica a la de la G-CSF humana, pero difiere de la glucoproteína humana endógena por la adición de un resto de metionina en el extremo N-terminal de la proteína, y por la ausencia de *glucosilación*. Es por ello que la denominación

abreviada de *Filgrastim* es *r-metHuG-CSF* (*r*, de recombinante; *met*, de metionina, *Hu*, de humano, y *G-CSF*, de *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*). La presencia del resto de metionina es necesario para la expresión del gen de G-CSF en *Escherichia coli*. La ausencia de *glucosilación* no altera la afinidad por los receptores aunque modifica aspectos tales como el comportamiento cinético, *antigenicidad* y efectos adversos.

Zaragoza, 14 de enero de 2015

¹⁰ 50pg/ml [1pg = 10⁻¹²g].

¹¹ ELISA: *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*

¹² 1dalton = 1 unidad de masa atómica.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza