



**JORNADA CONJUNTA DE LES SOCIETATS
CATALANES DE FARMÀCIA CLÍNICA, GESTIÓ
SANITÀRIA I REUMATOLOGIA**

Biosimilars: una alternativa segura i eficaç

Fernando de Mora

**Dpt. de Farmacologia, de Terapèutica i de
Toxicologia**



**Universitat
Autònoma
de Barcelona**

De la biosimilaridad a la sostenibilidad

Biosimilares: contra-argumentando en pro

Conclusiones

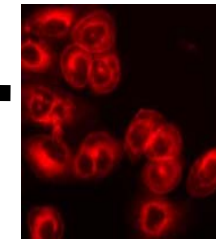
Difusión NO autorizada



¿Qué es un medicamento biotecnológico?

¿Se puede obtener Factor VIII **humano** de células no humanas?

SÍ, EN CÉLULAS **MANIPULADAS** DE OVARIO DE HAMSTER CHINO (CHO)



Genes de CHO manipulados

Producen Factor VIII humano

MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO
Procede de un organismo vivo “**manipulado-alterado**” genéticamente, (biotecnología)



PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS RECOMBINANTES

Interferones (hepatitis, esclerosis...)

Hormona de crecimiento,

Insulina (diabetes),

Eritropoyetina (EPO): oncología, Insuf. Renal,

Anticuerpos monoclonales e.g. rituximab

Adalimumab, Etc.. (oncología, artritis reumat. Etc.)

Biotechnológicos *versus* síntesis química

MEDICAMENTO **NO**
BIOTECNOLÓGICO
(síntesis química)

↓
Paracetamol
Acetaminofeno



MEDICAMENTO
BIOTECNOLÓGICO

Hormona
crecimiento



Anticuerpo
~ 1.000-10.000 >



Biotechnológicos

↑↑↑ **COMPLEJIDAD** producción, estructura y función
≠ medicamentos de síntesis química
(moléculas pequeñas)

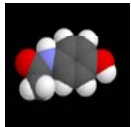
Difusión NO autorizada



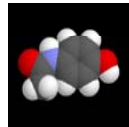
El producto es el proceso EN BIOTECNOLOGÍA

Producción de medicamentos de síntesis química Por diferentes procedimientos

Método 1



Método 2



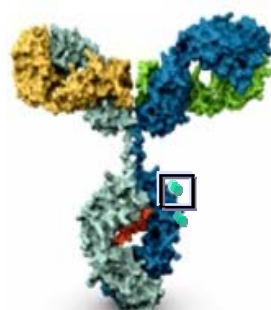
Virtualmente idénticos

Producción de un medicamento biotecnológico Por diferentes procedimientos

Método 1



Método 2

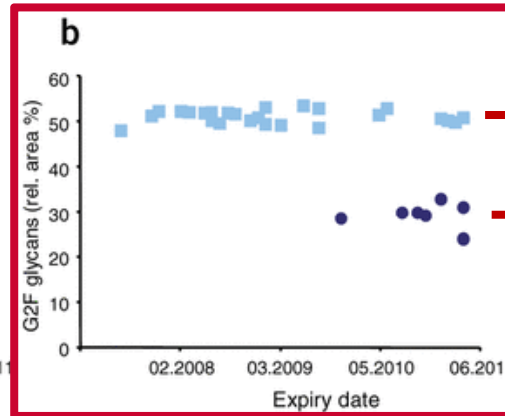
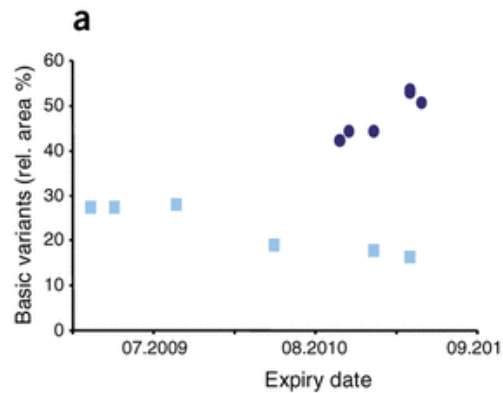


Diferencias estructurales (leves)
¿Impacto en eficacia y seguridad?

Ejemplos : Etanercept y EPO

Schiestl, M . Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals.

Nature biotechnology, 2011:29:4;310 -312



Estructura de producto comercializado HASTA 2009

Estructura de producto comercializado DESDE 2009

¿Cambio Manufactura?

Difusión NO autorizada



El producto es el proceso

The New England
Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

FEBRUARY 14, 2002

NUMBER 7



PURE RED-CELL APLASIA AND ANTIERYTHROPOIETIN ANTIBODIES IN PATIENTS TREATED WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

NICOLE CASADEVALL, M.D., JOELLE NATAF, M.D., BEATRICE VIRON, M.D., AMIR KOLTA, M.D., JEAN-JACQUES KILADJIAN, M.D., PHILIPPE MARTIN-DUPONT, M.D., PATRICK MICHAUD, M.D., THOMAS PAPO, M.D., VALÉRIE UGO, M.D., IRÈNE TEYSSANDIER, B.S., BRUNO VARET, M.D., AND PATRICK MAYEUX, PH.D.

**EFFECTOS ADVERSOS
(inmunogenicidad)**



¿En qué circunstancia se modifica la producción?



(a) Laboratorios innovadores modifican proceso productivo de su **biomedicamento original**

(b) Laboratorio quiere **reproducir un biomedicamento innovador** ya lanzado (cuya patente haya expirado)



Muy parecidos
No estructuralmente **IDÉNTICOS**

¿Importa?

Depende de si se altera la eficacia y/o la seguridad bajo nuevas condiciones de manufactura (o producción)

Difusión NO autorizada



¿Se pueden producir 2 biotecnológicos equivalentes? ¿Cómo se demuestra que lo son?



SÍ: BIOSIMILAR (o medicamento biológico similar):

Medicamento demostrado ser **mediante estudios adecuados** que es similar en **calidad, eficacia y seguridad** al producto innovador de referencia

Difusión NO autorizada



Biosimilar vs. Genérico: regulación

EXIGENCIAS REGULATORIAS DE LA EMA

Estudio exhaustivo de comparación **head-to-head** (en paralelo) con producto original de referencia

BIOSIMILARES

35-100 millones € / 5-8 años

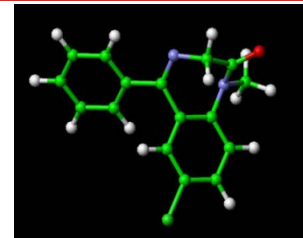


- Caract. fisicoquímica / biológica
- Manufactura (GMP)
- Controles en proceso

- **Estudios preclínicos**
- **Estudios clínicos PK/PD**
- **Estudios clínicos eficacia y seguridad**
- **Farmacovigilancia**

GENÉRICOS

1-3 millones € / 1-2 años



- Caract. fisicoquímica / biológica
- Manufactura (GMP)
- Controles en proceso

- Bioequivalencia



Biosimilares: parte de la solución

BIOLÓGICO ORIGINAL



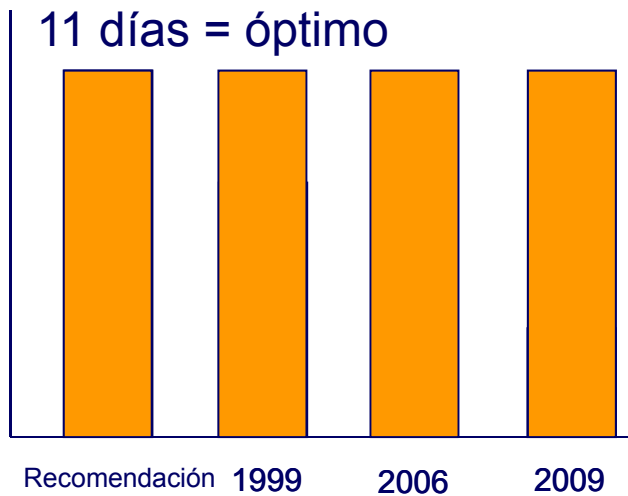
BIOSIMILAR



Ahorro en Europa*
De 11,8 a 33,4 billones €
Entre 2007-2020



MS Apro (April 2011)
Volume 13 (5), 234-238



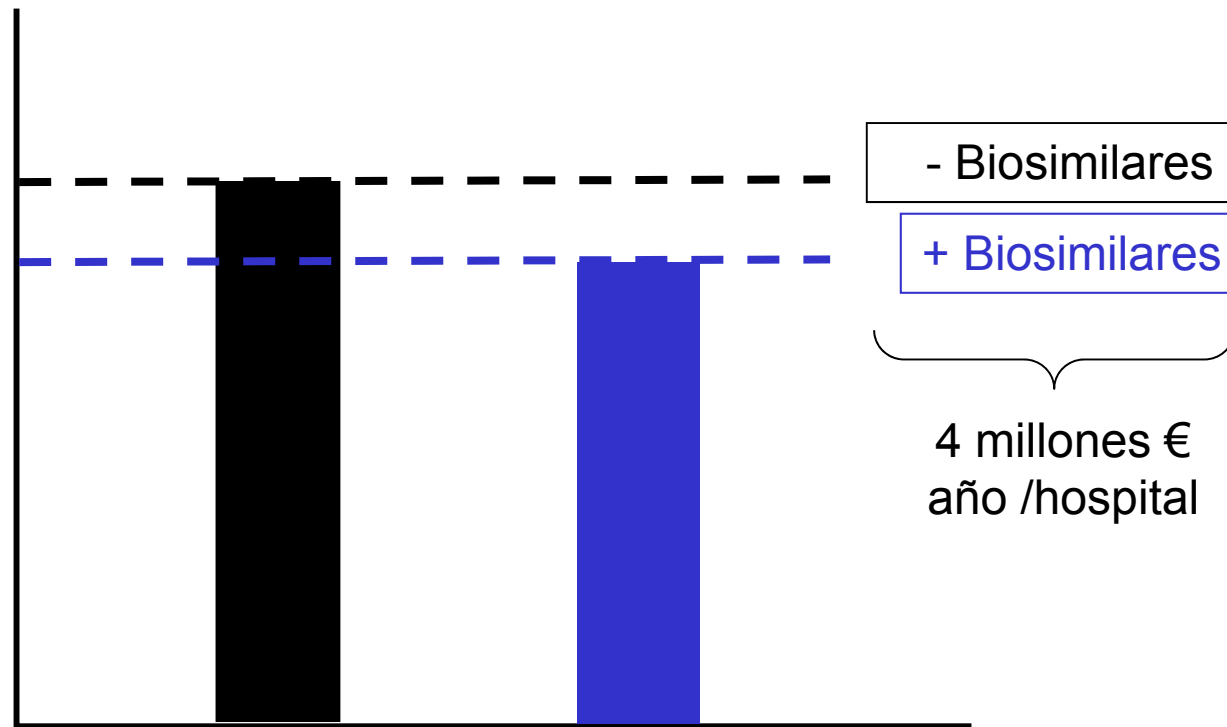
Difusión NO autorizada

*Haustein R. Saving money in the European Healthcare systems with biosimilars
[HTTP://gabi-journal.net/saving-money-in-the-european-healthcare-systems-with-biosimilars.html](http://gabi-journal.net/saving-money-in-the-european-healthcare-systems-with-biosimilars.html) December 2012

Factura medicamentos
(1 hospital)

25 millones €

21 millones €



4 millones €
año /hospital

El ahorro posible estimado en 2017 (ese hospital):
3-5 millones de €

Difusión NO autorizada



De la biosimilaridad a la sostenibilidad

Biosimilares: contra-argumentando en pro

Conclusiones

Difusión NO autorizada



Me dicen... "Exigencia de la EMA insuficiente"

EN DESACUERDO...

Ensayos clínicos comparados con medicamento innovador (original) han demostrado experimentalmente equivalente eficacia y seguridad (>> genéricos)

Marco regulatorio EMA exigente y garantista para el paciente
(Schellekens. Nature Biotechnology. 2010 28:1:28-31)

Experiencia clínica – comercial 8 -15 años del original
(e.g. el caso EPO innovadora permitió establecer requerimiento regulatorio acerca de la inmunogenicidad)

LA COMPARABILIDAD POR PROCEDIMIENTOS ABREVIADOS (ESTUDIOS BRIDGING) ES UN CONCEPTO ARRAIGADO EN EMA Y FDA



Me contestan... "Es que son distintas moléculas..."

LA IDENTIDAD ESTRUCTURAL ABSOLUTA NO EXISTE NI ENTRE INNOVADORES



Los cambios en proceso de manufactura ocurren en originales (*life cycle of a medicine*) y generan cambios estructurales / funcionales*

Caso de inmunogenicidad con producto comercializado: EPO original



Puede haber leves diferencias estructurales....pero sin impacto clínico



Estructura / actividad muy similar con leves modificaciones (a veces indetectables)

Difusión NO autorizada



Ej: farmacodinamia EPO biosimilar

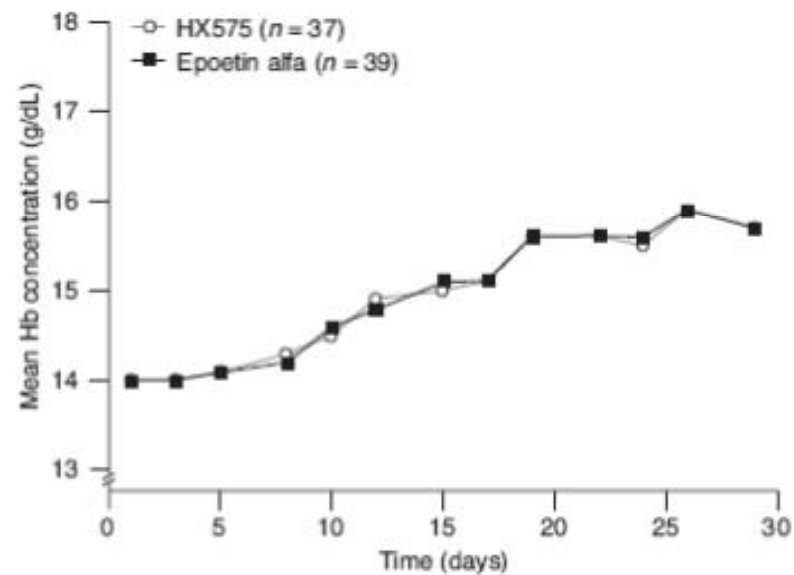


Figure 2
Mean haemoglobin concentration-versus-time profiles during treatment.

Difusión NO autorizada

Añaden...” *riesgo de productos India, etc*”

NO TE CONFUNDIRÁS CON...



....”*BIOCUESTIONABLES*” de países con regulación menos exigente como China, India, etc...(Ej. Reditux)



No han entrado en la UE



El “caso Remsima”?
(Celltrion)

Difusión NO autorizada



Y ADEMÁS...

ESPAÑA PENETRACIÓN ↑↑ DE BIOTECNOLÓGICOS INNOVADORES

¿supone un mayor riesgo para el paciente la utilización de un biosimilar que la de un medicamento contra nuevo target?

NO HE DETECTADO TANTA PREOCUPACIÓN CUANDO PRODUCTO INNOVADOR MODIFICADO ESTRUCTURALMENTE

¿supone un mayor riesgo la leve diferencia estructural de un biosimilar que la notable diferencia derivada de la pegilación?

Ejemplo: EPO sustituida por PegEPO



Se llega a comentar... "No hay datos publicados...."

LOS HAY...

Creciente número de artículos

Informes PUBLICOS de los biosimilares aprobados por la EMA: calidad, preclínica y ensayos clínicos



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

European Public Assessment Report (EPAR)
25-40 PÁGINAS

1. Introduction
2. **Quality aspects** (comparación con referencia)
Estudios estructurales y de calidad del API y el producto
3. **Non-clinical aspects** (comparación con referencia)
Estudios farmacológicos, toxicológicos in vitro y en animales
4. **Clinical aspects** (18-19 páginas)
 - Ensayos comparados Fase I: farmacocinética y farmacodinamia
 - Ensayos comparados Fase III eficacia y seguridad
 - Plan de Farmacovigilancia
5. **Overall conclusions, risk/benefit assessment and recommendation**

Difusión NO autorizada



De la biosimilaridad a la sostenibilidad

Biosimilares: contra-argumentando en pro

Conclusiones

Difusión NO autorizada

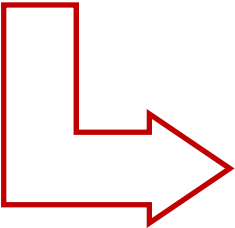


RESUMEN

Biosimilares, ni más...ni menos

“Los medicamentos biotecnológicos biosimilares están **tan garantizados en eficacia y seguridad** como los medicamentos biotecnológicos originales”

Un biosimilar es un biotecnológico más (no hay categorías): mismos evaluadores EMA



La decisión de adquirir o no biosimilares no debe ampararse en diferencias en seguridad/eficacia no demostradas

AGRADECIDO

Fernando de Mora

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

Universidad Autónoma de Barcelona

Difusión NO autorizada

