



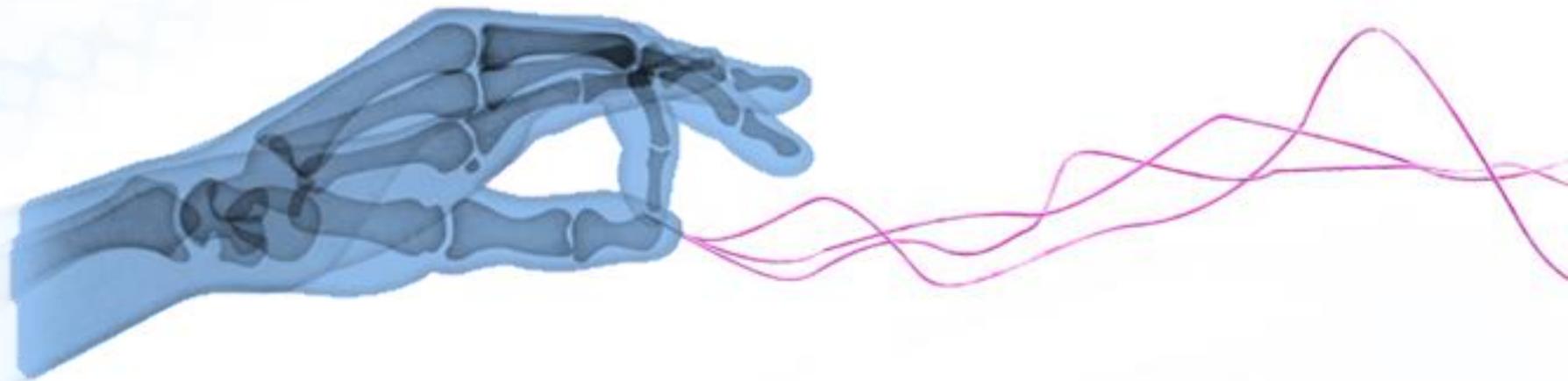
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

Asociación Pacientes – 27 Setiembre 2017

Gustavo Arroyo, MD

Fundación Salud SMU





MEDICAMENTOS BIOSIMILARES





¿Qué es un Medicamento Biosimilar?

- **Recomendaciones de la EMA:** El sponsor del biosimilar debe “**generar evidencia para confirmar la similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia del nuevo producto medicinal biológico similar y el producto medicinal de referencia elegido autorizado en la Comunidad**”¹
- **Definición de la FDA (BPCIA):** un medicamento biológico de continuación se define por las siguientes características.
 - El producto biológico es **muy similar al producto de referencia**, salvo por algunas diferencias menores en componentes clínicamente inactivos.
 - **No existen diferencias clínicamente significativas** entre el producto biológico y el producto de referencia **en cuanto a la seguridad, la pureza y la potencia**².
- **Definición de la OMS:** Los “Productos Bioterapéuticos Similares” son productos bioterapéuticos **similares** en términos de **calidad, seguridad y eficacia** a un producto bioterapéutico de referencia autorizado previamente.³

Los biosimilares son productos “altamente similares” al producto biológico de referencia en función de datos presentados sobre su calidad, seguridad y eficacia

EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; BPCIA: Ley de Competencia de Precios de Productos Biológicos; OMS: Organización Mundial de la Salud

1. FDA Draft Guidances – Quality and Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;
2. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf;
3. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products (October 2005)



Biosimilares: Similares Pero No Iguales

- Los biosimilares no son medicamentos biológicos genéricos.¹⁻³
- Los medicamentos biosimilares utilizan diferentes procesos y líneas de células huésped en su elaboración.¹⁻³
- Los medicamentos biosimilares elaborados por distintos fabricantes no son idénticos al producto innovador¹⁻³ ni entre sí.³
- El desarrollo de medicamentos biosimilares difiere sustancialmente de los cambios en el proceso de elaboración de productos innovadores; la mayoría de las agencias regulatorias del mundo (p. ej.: EMA⁴ y FDA⁵) lo reconocen.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c;

2. US FDA. Guidance for industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Draft Guidance. Feb 2012;

3. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf; 4. Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>; 5. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues EMA/CHMP/BWP/49348/2005



Los Biosimilares son Distintos de los Genéricos

| Medicamentos Genéricos | Medicamentos Biosimilares |
|--|---|
| <p data-bbox="171 318 877 405">Ingrediente activo químicamente idéntico a su equivalente de marca.^{1,5}</p> <p data-bbox="171 432 877 519">Puede replicarse. Su fabricación es menos sensible a cambios de procesos.²</p> <p data-bbox="156 661 890 793">Para registrarlos, solo se necesitan estudios analíticos/de CMC y de bioequivalencia farmacocinética.³</p> <p data-bbox="162 872 882 959">Los productos genéricos y de marca tienen la misma denominación común.⁴</p> <p data-bbox="208 1019 836 1106">Por lo general, admiten la sustitución automática.⁵</p> | <p data-bbox="1078 318 1731 405">Ingrediente activo muy similar al del medicamento biológico de referencia.⁶</p> <p data-bbox="1020 432 1789 615">Imposible hacer una réplica exacta debido a las distintas líneas de células huésped y a su sensibilidad a diferencias en procesos de fabricación.⁶</p> <p data-bbox="985 644 1827 828">Rápido registro mediante una presentación exhaustiva de datos analíticos/de CMC y de FC/FD así como datos clínicos para demostrar la similitud.⁶</p> <p data-bbox="987 856 1823 995">Muchos biosimilares se denominan igual que el producto biológico de referencia, por lo cual la denominación es objeto de debate.⁷</p> <p data-bbox="987 1019 1823 1158">Que estén autorizados no implica que puedan intercambiarse con el medicamento de referencia ni reemplazarlo.^{8,9}</p> |

CMC: química, manufactura y control; FC: farmacocinética; FD: farmacodinámica

1. Adaptado de: FDA Generic Drugs: Questions and Answers <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm>. Consultado el 1 de marzo de 2014; 2. FDA Therapeutic Equivalence of Generic Drugs Letter to Health Practitioners January 2008; 3. Lionberger R. FDA Critical Path Initiatives: Opportunities for Generic Drug Development AAPS Journal 2008; 10 (1):103-109; 4. Adaptado de: NHS Medicines Information- Brand names and generics 10/24/2012 <http://www.nhs.uk/Conditions/Medicinesinfo/Pages/Brandnamesandgenerics.aspx>. Consultado el 12 de abril de 2014; 5. Vivian J, US Pharm. 2008;33(6):30-34; 6. Reichert J et al. EMA Workshop on Biosimilars mAbs 2009 1:5; 7. Fitzhugh Burrill Report Generics and Biosimilars BIO argues Feb 2014; 8. Ventola LPT. Jun 2013; 38(6): 329-335; 9. Russell A et al, Clin. Rheumatol. 2012;31:1289-1292

SITUACION EN URUGUAY



En Uruguay este tema se establece en el decreto 38/015, donde se define como

Medicamento Biotecnológico de Referencia MBR,

Aquel que es el innovador y cuyas indicaciones han sido autorizadas en base a datos

Completos de calidad seguridad y eficacia

Medicamento Biotecnológico similar MBS el que es comparable a la referencia en cuanto a

Calidad seguridad y eficacia





PROBLEMAS MD, CONSULTANTES Y CIENTÍFICOS MÁS IMPORTANTES

- Intercambiabilidad, Sustitución y Cambio
- Inmunogenicidad



Intercambiabilidad y Sustitución

GENERICOS

- Las agencias reguladoras pueden designar los dos como **intercambiables**
- Dependiendo de las reglas locales o institucionales, los farmacéuticos podrían estar autorizados para, o hasta requerírseles, sustituir el medicamento original por un genérico sin informar al medico que prescribe (**sustitución automática**)

BIOSIMILARES

- El estatus de biosimilitud otorgado por un regulador **no implica intercambiabilidad**



Intercambiabilidad, Sustitución y Cambio

- **Intercambiabilidad** – **Especificación de la Autoridad de Salud o Regulatoria**
 - Primordialmente un estándar en los E.E.U.U.: La FDA puede designar a un biosimilar como intercambiable si¹
 - Se espera que produzca los mismos resultados clínicos que el PR en cualquier paciente dado
 - El cambio repetido entre biosimilar y PR no presenta mayor riesgo de seguridad o eficacia
 - La evaluación de la EMA no incluye recomendaciones sobre intercambiabilidad²
- **Cambio médico** – **Decisión del Medico Tratante**
 - Cuando el medico que prescribe cambia el medicamento usualmente por situaciones de eficacia o de seguridad

FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos; PR, producto de referencia; EMA, Agencia Europea de Medicamentos

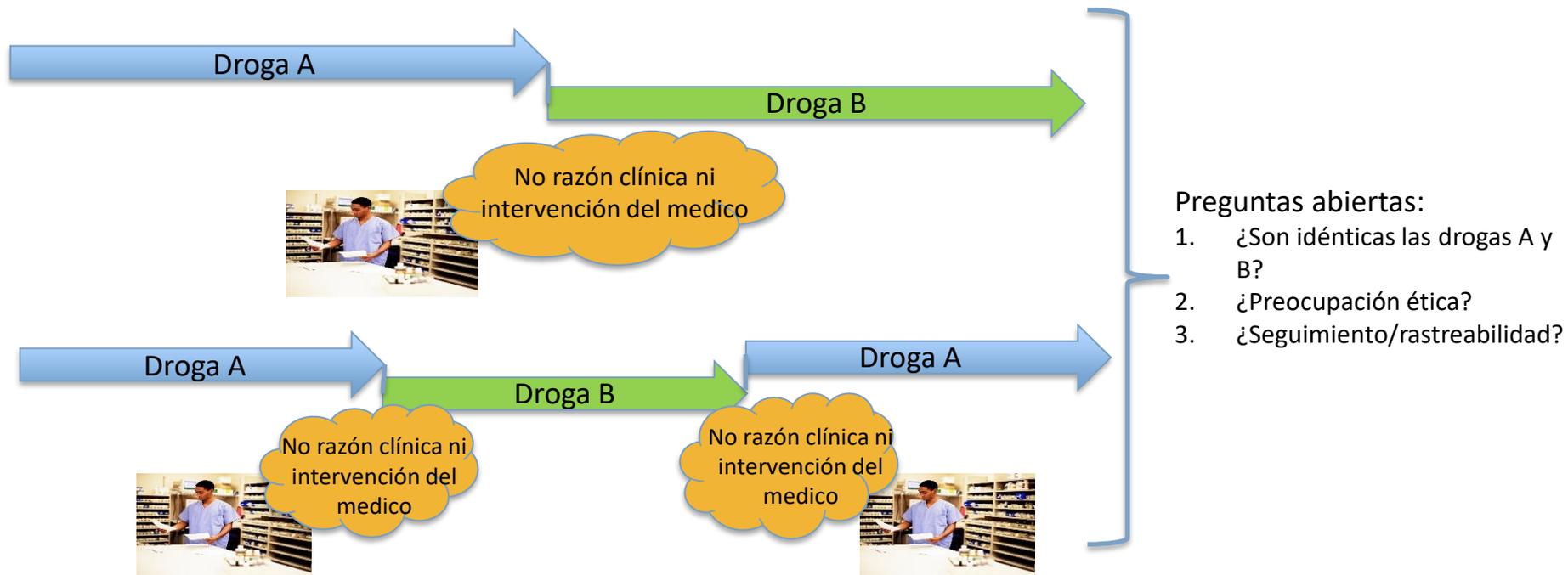
1. BPCI Act. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Federal Register 2010; H.R. 3590-686-702;

2. EMA Questions and answers on biosimilar medicines, 27 Sept 2012. EMA/837805/2011

Intercambiabilidad, Sustitución y Cambio

- **Sustitución** – Acción del farmacéutico

- Cuando un farmacéutico sustituye cierto producto prescrito por otro producto
- Si el médico que prescribe no es involucrado, se considera una sustitución “automática” o “involuntaria”



BPCI Act. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Federal Register 2010;H.R. 3590-686-702;

Dorner T. et al. Ann Rheum Dis 2012;72:322-328; European Commission: What you need to know about biosimilar medicinal products. Consensus Information Paper 2013; Endrenyi L et al. Statist. Med. 2013,32, 434-441



Intercambiabilidad y Sustitución

Consideraciones adicionales sobre la intercambiabilidad

- **Dispositivos**

- Para medicamentos auto inyectables, ¿deberían ser entrenados los consultantes después de la sustitución?
- Con el fin de prevenir errores en la inyección, ¿qué tan similares deben ser los dispositivos de entrega?

- **Infusión**

- ¿ Los consultantes recibirán un mix de dos productos (innovador/biosimilar 1/ biosimilar 2...) en la misma bolsa?

- **Etiquetado**

- ¿Debería tener un biosimilar intercambiable la misma etiqueta que el producto de referencia?

Inmunogenicidad



Virtualmente cualquier proteína exógena puede producir inmunogenicidad a corto o largo plazo.

Estructuras desnaturalizadas,
desdoblamiento incorrectos o agregados
pueden provocar inmunogenicidad



Inmunogenicidad: Desafíos del intercambio

- Cambios entre bioterapéuticos incrementan la inmunogenicidad con potenciales efectos clínicos negativos¹
 - La neutralización de principio activo con pérdida de eficacia es uno de los mayores riesgos asociados con el Intercambio
 - En los estudios clínicos de Intercambio la inmunogenicidad debería ser siempre evaluada, pues esto puede derivar en Eventos Serios o pérdida de eficacia.

Algunas reacciones inmunogénicas pueden desarrollarse o detectarse sólo después de varios meses de tratamiento²

- Los análisis de inmunogenicidad deben realizarse en los trabajos que se realicen sobre efectos de intercambio^{3,4}

Puntos a Considerar antes de Intercambiar Biológicos (Incluyendo Biosimilares)



- **Similar NO es idéntico:** Debido a su complejidad intrínseca y a que en ningún caso dos líneas celulares desarrolladas pueden ser consideradas idénticas, los biofármacos no pueden ser copiados totalmente
- **Intercambiabilidad debe ser dictaminada por una Autoridad de Salud competente**
- **Inmunogenicidad:** La inmunogenicidad de biosimilares no puede ser predicha por estudios clínicos y preclínicos. Los cambios repetidos entre biosimilares y un producto original puede incrementar inmunogenicidad con efectos clínicos potenciales
- **Seguridad:** Como una consecuencia de su complejidad y de su perfil impuro, la sustitución automática o intercambiabilidad de biológicos o biosimilares podría conducir a diferentes (y muchas veces inesperados) eventos adversos
- **Confiablez de la trazabilidad o rastreabilidad post mercado:** La farmacovigilancia no es posible si no se puede conectar un evento adverso específico o una tendencia de eventos adversos con el producto asociado con esos eventos. El intercambio múltiple puede impactar la rastreabilidad o trazabilidad.



Intercambiabilidad y sustitución



Canada⁵

El depto. de Salud de Canadá no apoya la sustitución automática pero permite a las provincias determinar la intercambiabilidad



EEUU¹

Los requerimientos de la FDA para llegar al umbral de intercambio no están claros, el intercambio automático de drogas intercambiables será determinado a nivel local



EMA²

Las decisiones de intercambio y sustitución descansan en las autoridades nacionales competentes y están fuera de la jurisdicción de EMA/CHMP



Japan³

La intercambiabilidad y la sustitución automática son altamente desalentadas



Australia⁴

Los lineamientos de la TGA establecen que la IP en biosimilares incluya que "el reemplazo de (nombre del producto) con (un producto biológicamente similar) o vice versa, deberá ser reemplazado solo bajo la supervisión del médico practicante que realiza la prescripción"

FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos;

EMA, Agencia Europea de Medicinas;

CHMP, Comité Medicinal para Uso Humano;

TGA, Administración de Bienes Terapéuticos; IP, Inserción en Paquete

1. FDA Biosimilar Guidance Webinar, February 15, 2012; 2. EMA, Questions and Answers on biosimilar medicines; European Biopharmaceutical Enterprises (EBE) Survey on Biosimilars, May 2011; 3. MHLW Guideline for Ensuring Quality, Safety and Efficacy of Biosimilar Products, March 2009 ;

4. TGA Biosimilar Guidance; 30 July 2013; 5. Health Canada Interchangeability and Substitutability of Subsequent Entry Biologics, July 2010

SITUACION EN URUGUAY en la intercambiabilidad



No esta contemplado el tema de la intercambiabilidad en la regulación de Uruguay.
Solo la comparabilidad para el registro del biosimilar

ES parte de la responsabilidad de los tomadores de decisión evaluar la Intercambiabilidad, los profesionales involucrados en la prescripción y dispensación de los mismos debemos retroalimentar a la autoridad sanitaria y a los órganos de decisión de cada Hospital a través de un

programa de farmacovigilancia

Nuevos desafíos FV: Bioterapéuticos



Bioterapéuticos

Riesgo respuesta inmune no deseada

Biosimilares

El sistema inmune identifica pequeñas diferencias entre dos moléculas,

Farmacovigilancia Intensiva

Gestión de Riesgo:

única garantía para prevenir reacciones adversas

La trazabilidad del producto administrado al sujeto es clave

La **notificación** de Reacción Adversa con un Bioterapéutico innovador o con un biosimilar debe contar siempre con el dato de la marca comercial del producto, el número de lote y fecha de vencimiento.

Objetivo primario:

Proteger al sujeto

al prevenir reacciones adversas ...

durante toda la vida útil del medicamento..

y....





Intercambiabilidad y Sustitución

Conclusiones

- Dadas las limitaciones en cuanto a los datos posteriores a la autorización, hoy en día es imposible afirmar que el intercambio de medicamentos biológicos está libre de riesgos.¹
- Según la FDA, la aprobación de la biosimilitud no basta para establecer la intercambiabilidad o la sustituibilidad con respecto al producto de referencia.²
- Solo un médico tratante, mediante una consulta con el consultante, debería tomar la decisión de pasar a un régimen de tratamiento alternativo.³

FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

1. Ebbers H, et al. Expert Opin. Biol. Ther. (2012) 12(11); 2. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009;

3. Danese S, et al. J Crohn's and Colitis 2013; 7,(7); 586-589



RESUMEN

