



# MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

---

Asociación Pacientes - 5 Jul 2017

Gustavo Arroyo, MD

Fundación Salud - SMU

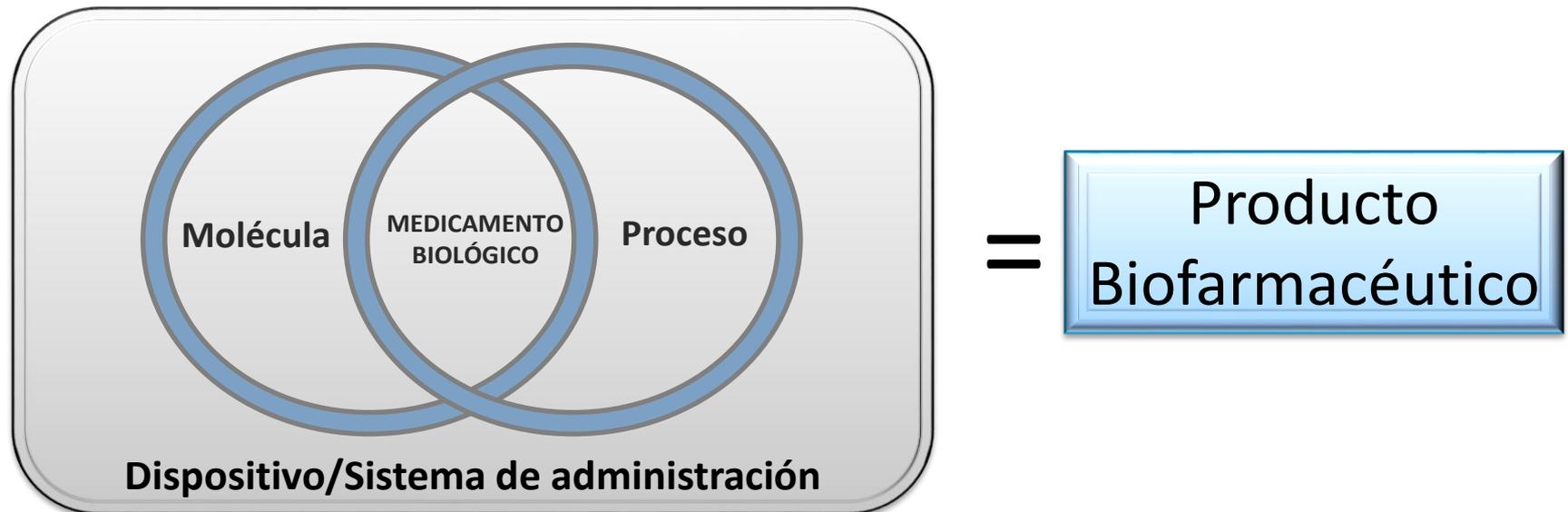




# ¿Qué es un Medicamento Biológico?

Biológico = **molécula** proteica + **proceso** específico de elaboración

**Medicamento** biológico = biológico + fórmula + dispositivo de administración



**Cada proceso, molécula y dispositivo = producto biológico único**

# Los Medicamentos Biológicos Son Mucho Más Complejos que Los Convencionales



## Medicamento Convencional ("molécula pequeña")

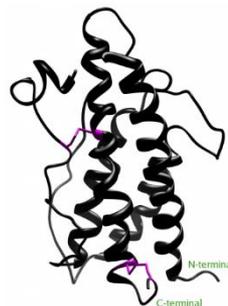
### Aspirina



180 daltons y  
cero aminoácidos

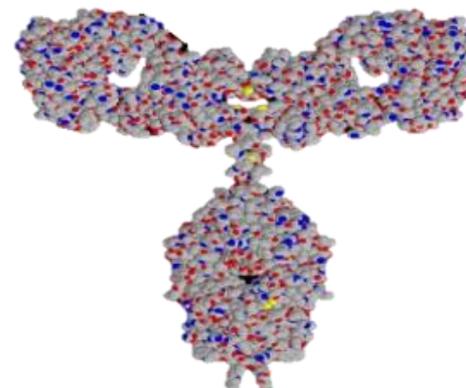
## Medicamentos Biológicos

### Hormona de Crecimiento Humano



22.125 daltons y  
191 aminoácidos  
Proteína  
*No Glucosilada*

### Anticuerpo monoclonal



148.000 daltons y  
1.330 aminoácidos

- Los medicamentos biológicos difieren en su tamaño, complejidad de elaboración y en la manera en que interactúan con las células y otras proteínas en el cuerpo.
- Se requieren diferentes sistemas de aprobación para medicamentos biosimilares y genéricos de moléculas pequeñas.

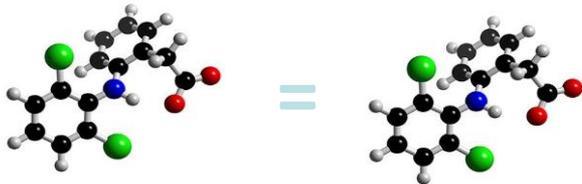
La estructura molecular gráfica de adalimumab se encuentra en: <http://www.healio.com/orthopedics/arthritis/news/online/%7B7bfa55f8-ffffe-4d03-bbe7-049421dbbdf9%7D/two-drugs-combined-better-for-ra-than-methotrexate-alone>

# Medicamentos síntesis química son producidos; Biológicos son cultivados



**Medicamentos químicos** son producidos por técnicas químicas. También son conocidos como **“moléculas pequeñas”** o **“medicamentos sintéticos”**

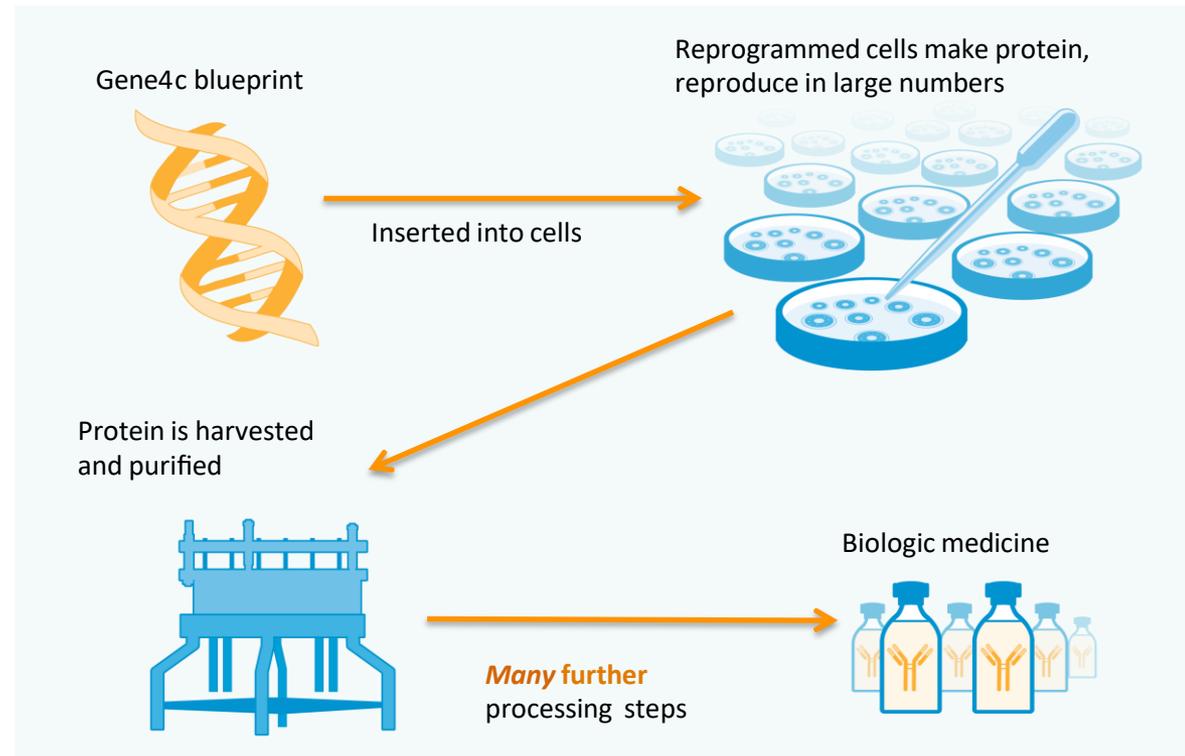
Siguiendo la misma "receta" **se obtiene exactamente el mismo producto**



Diclofenac

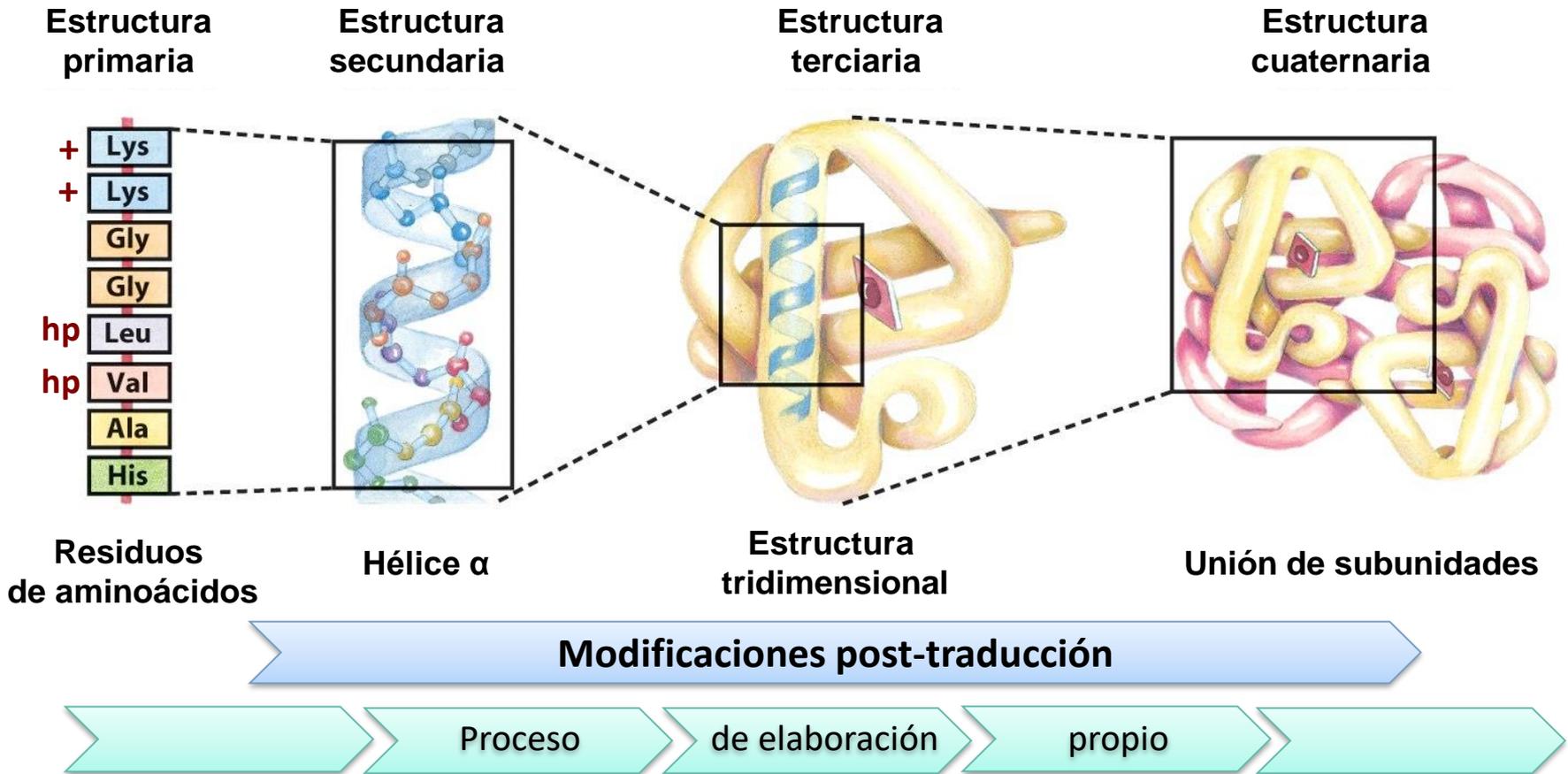
Los biológicos son cultivados a partir de células vivas u organismos  
Un biológico debe ser manufacturado bajo condiciones muy precisas, siguiendo pasos exactos, para obtener un producto consistente

Biológicos son muy sensibles a las condiciones de manufactura



# Producción de Moléculas Biológicas:

Aminoácidos Ensamblados para Crear Proteínas Complejas Únicas

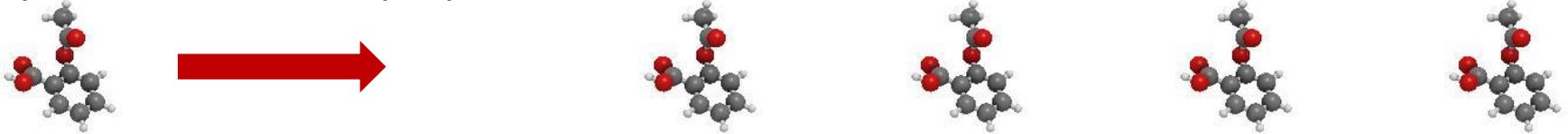


**La Estructura Final de una Molécula Es el Resultado Único del Proceso de Elaboración**

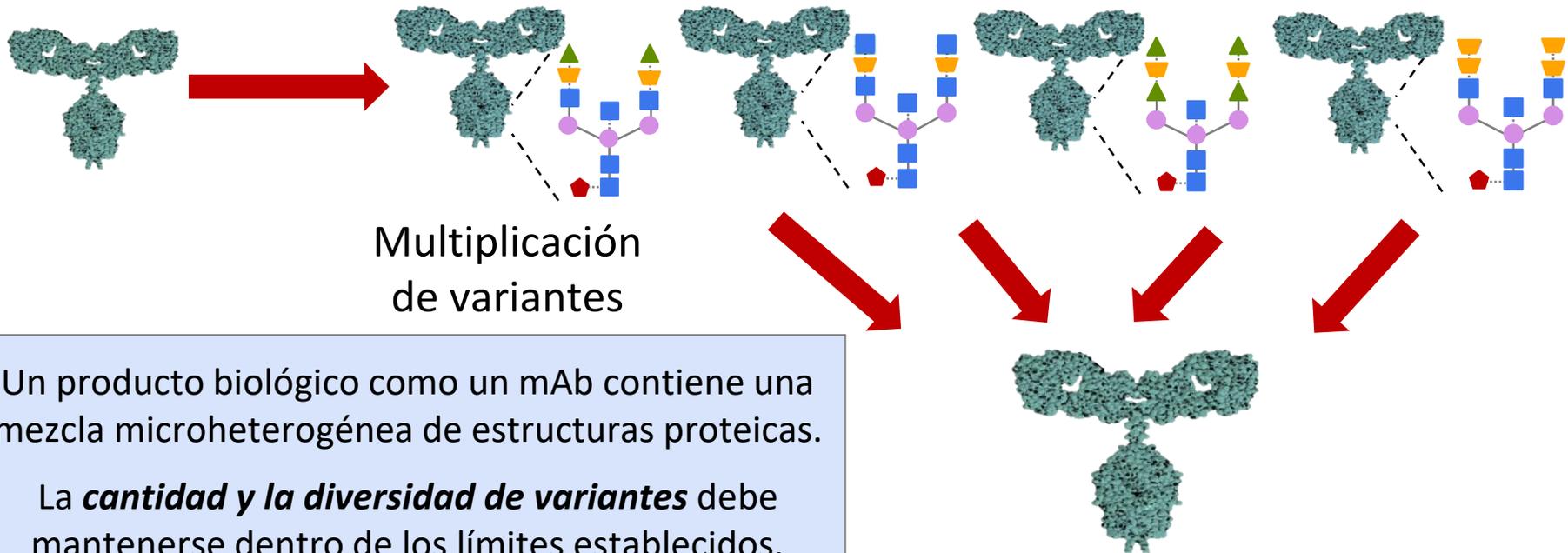
Adaptado de: Biosimilars – An update focused on quality considerations. Steven Kozlowski, Office of Biotechnology Products. FDA. Aug 8, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/advisorycommitteeofpharmaceuticalscienceandclinicalpharmacology/ucm315764.pdf>. Consultado el 10 de diciembre de 2013

# Heterogeneidad de Proteínas y Anticuerpos Monoclonales

Copias de moléculas pequeñas



Variedades de proteínas después de la glucosilación



Multiplicación de variantes

Un producto biológico como un mAb contiene una mezcla microheterogénea de estructuras proteicas.  
La **cantidad y la diversidad de variantes** debe mantenerse dentro de los límites establecidos.

Hasta  $\approx 10^8$  de resultados posibles

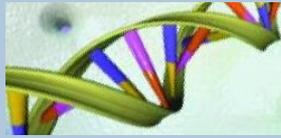
mAb: anticuerpo monoclonal

# Dos Procesos Diferentes Dan Origen a Dos Productos Biológicos Diferentes



## PRINCIPIO

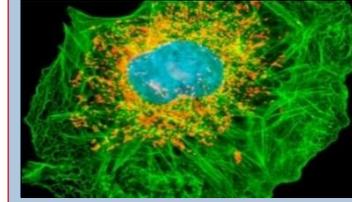
Ambos pueden usar la misma secuencia genética



Distintos vectores para insertar el gen



Distintas células huésped para que crezca la proteína



Diferentes condiciones de fermentación/cultivo

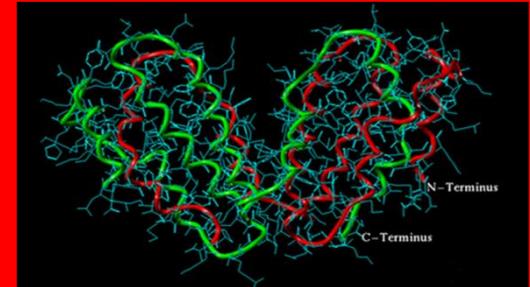


Diferentes procesos finales



Producto final con diferentes características biofísicas

FIN



# Algunas Consideraciones Relacionadas con la Caracterización de los Productos Biológicos



## Detección de diferencias en la calidad

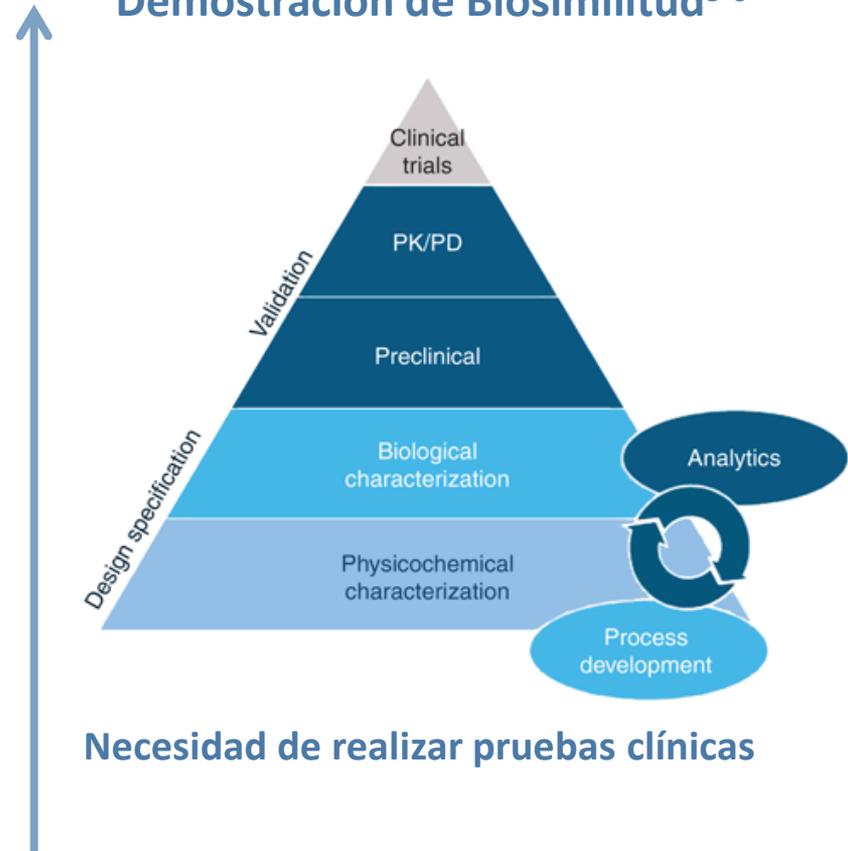
- Las diferencias en la calidad pueden variar según los distintos procesos de elaboración y no pueden definirse a la perfección.<sup>1</sup>
- Pese a las nuevas técnicas, debido a la complejidad inherente de los medicamentos biológicos no se puede definir un panorama completo.<sup>1</sup>

## Relevancia clínica de las diferencias en la calidad

- Dados los conocimientos con los que contamos hoy en día, puede ser difícil interpretar la relevancia de diferencias menores de calidad en la caracterización fisicoquímica y biológica a la hora de comparar un mAb de un biosimilar con un mAb de un producto de referencia.<sup>2</sup>

mAb: anticuerpo monoclonal; FC: farmacocinética; FD: farmacodinámica

## Demostración de Biosimilitud<sup>3-6</sup>



1. Sekhon BS et al Biosimilars 2011;1:1-11; 2. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies –Non-clinical and Clinical Issues/EMA/CHMP/BMWP/403543/2010; 3. FDA Draft Guidances – Quality and Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance; 4. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products (October 2005); 5. Health Canada: Guideline for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs) (March 2010); 6. WHO Guidelines on Similar Biotherapeutic Products. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)

