



# **MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS**

---

**Dra. Q.F. Virginia Olmos**

# TEMAS

- Definición Medicamento biológico y biotecnológico.
- Que tienen de especial estos medicamentos? Proceso de producción.
- Biosimilares.
- Denominación común internacional.
- Comparabilidad.
- Consideraciones posteriores a la comercialización.
- Extrapolación.
- Conservación de los medicamentos biotecnológicos.
- Mercado de biotecnológicos en 2020.
- Consideraciones finales.

# MEDICAMENTOS BIOTECNOLOGICOS

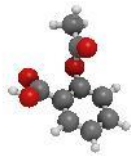
---

- Medicamento **biológico** es aquél cuyo principio activo es producido por un **organismo vivo** u obtenido a partir de él .
- Medicamentos **biotecnológicos (MB)** son aquéllos medicamentos **biológicos producidos por técnicas de ADN** recombinante o tecnología de hibridoma (anticuerpos monoclonales)". *OMS*
- Esta definición ubica a los medicamentos biotecnológicos como un grupo dentro de los medicamentos biológicos. Son también denominados "biofármacos" o "productos farmacéuticos biotecnológicos"

# Los Medicamentos Biológicos Son Mucho Más Complejos que Los Convencionales

## Medicamento Convencional ("molécula pequeña")

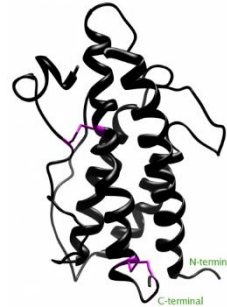
### Aspirina



180 daltons y  
cero aminoácidos

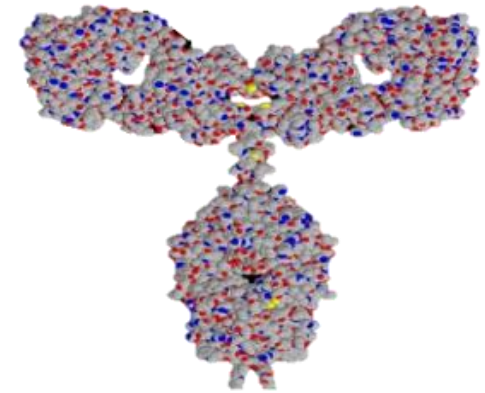
## Medicamentos Biológicos

### 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.

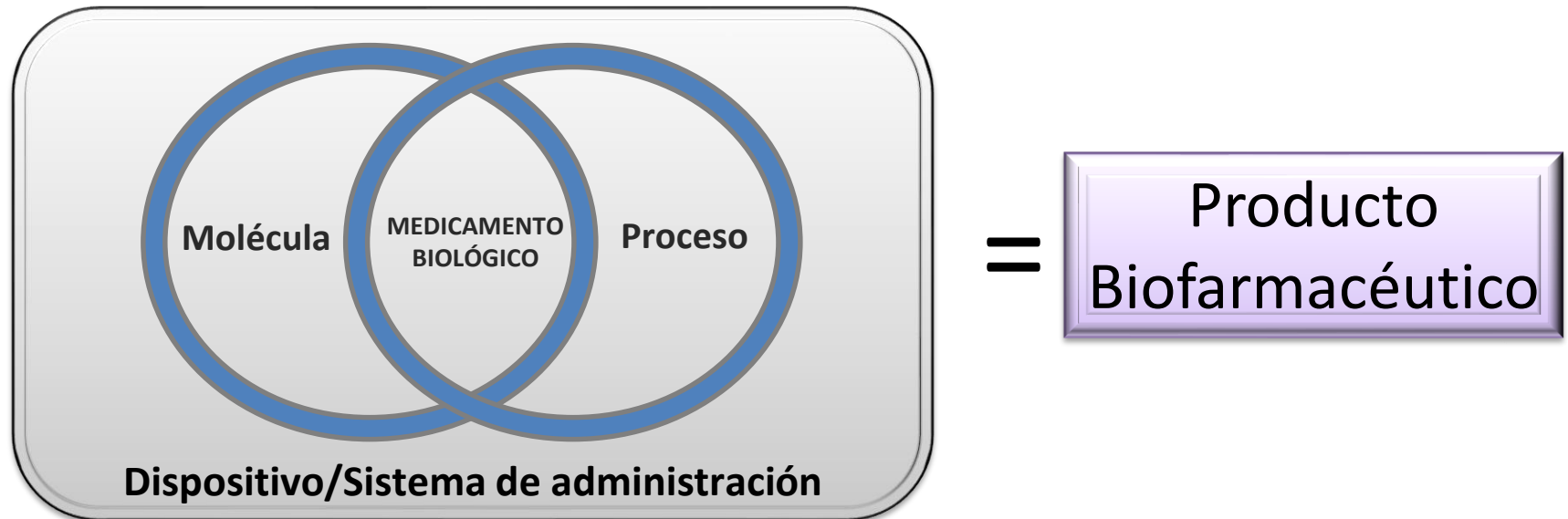
• La estructura molecular gráfica de adalimumab se encuentra en: <http://www.healio.com/orthopedics/arthritis/news/online/%7B7bfa55f8-fffe-4d03-bbe7-049421dbbdf9%7D/two-drugs-combined-better-for-ra-than-methotrexate-alone>

# ¿Qué es un Medicamento Biológico?

---

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

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



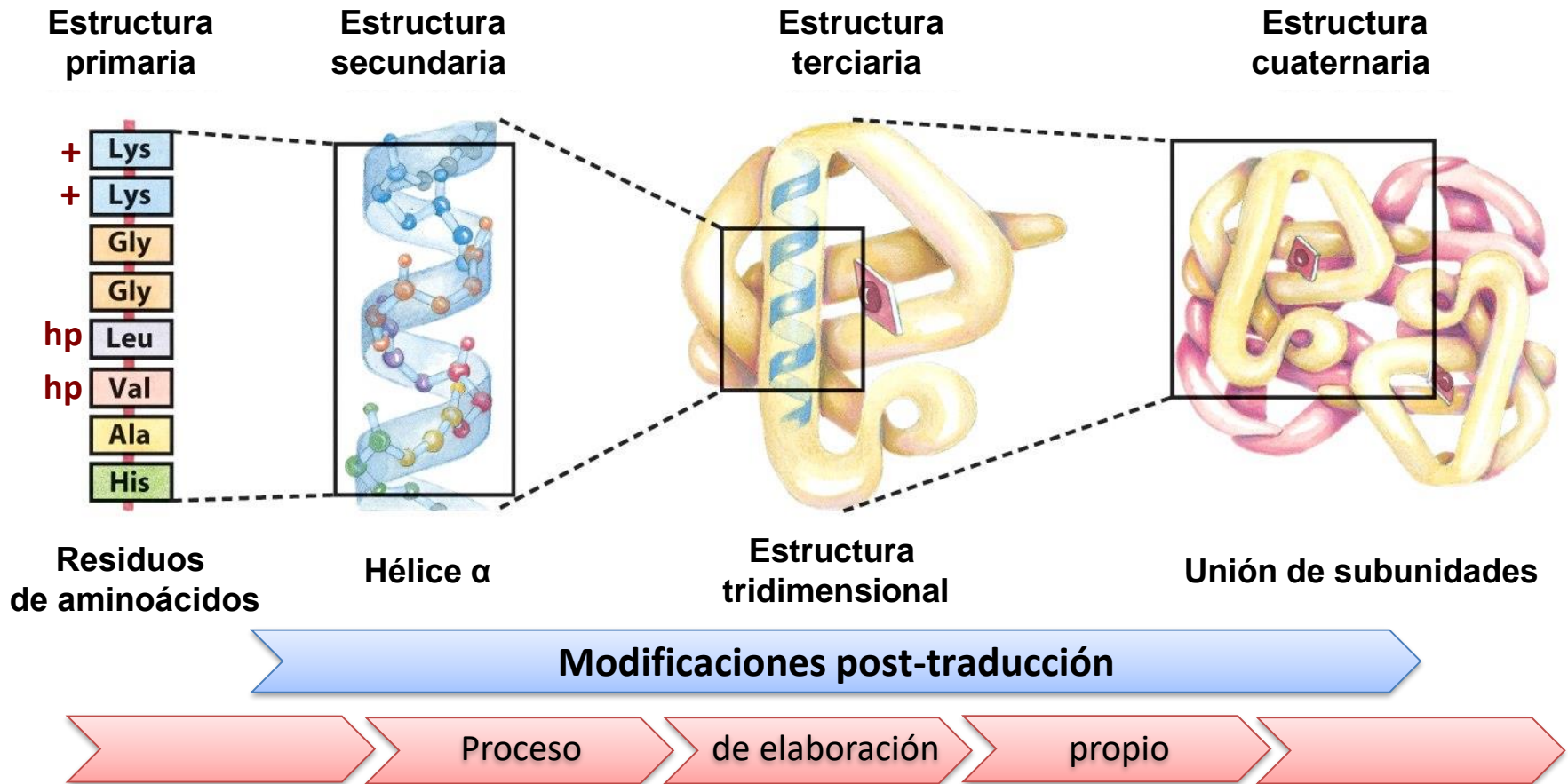
**Cada proceso, molécula y dispositivo = producto biológico único**

- <http://www.bio.org/articles/how-do-drugs-and-biologics-differ> Consultado el 19 de noviembre de 2013

# ¿QUE TIENEN DE ESPECIAL ESTOS MEDICAMENTOS?

---

# Producción de Moléculas Biológicas: Aminoácidos Ensamblados para Crear Proteínas Complejas Únicas

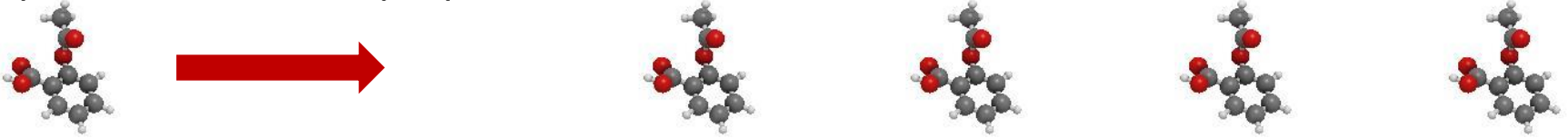


**La Estructura Final de una Molécula Es el Resultado Único del Proceso de Elaboración**

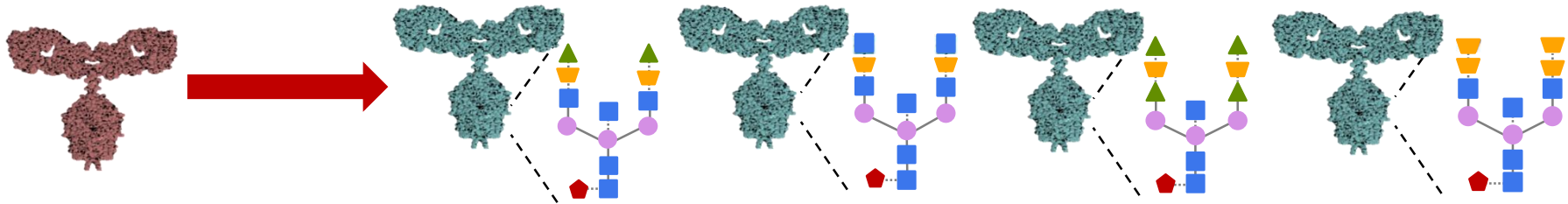
• Adaptado de: Biosimilars – An update focused on quality considerations. Steven Kozlowski, Office of Biotechnology Products. FDA. Aug 8, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/advisorycommitteeoforpharmaceuticalscienceandclinicalpharmacology/ucm315764.pdf>.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

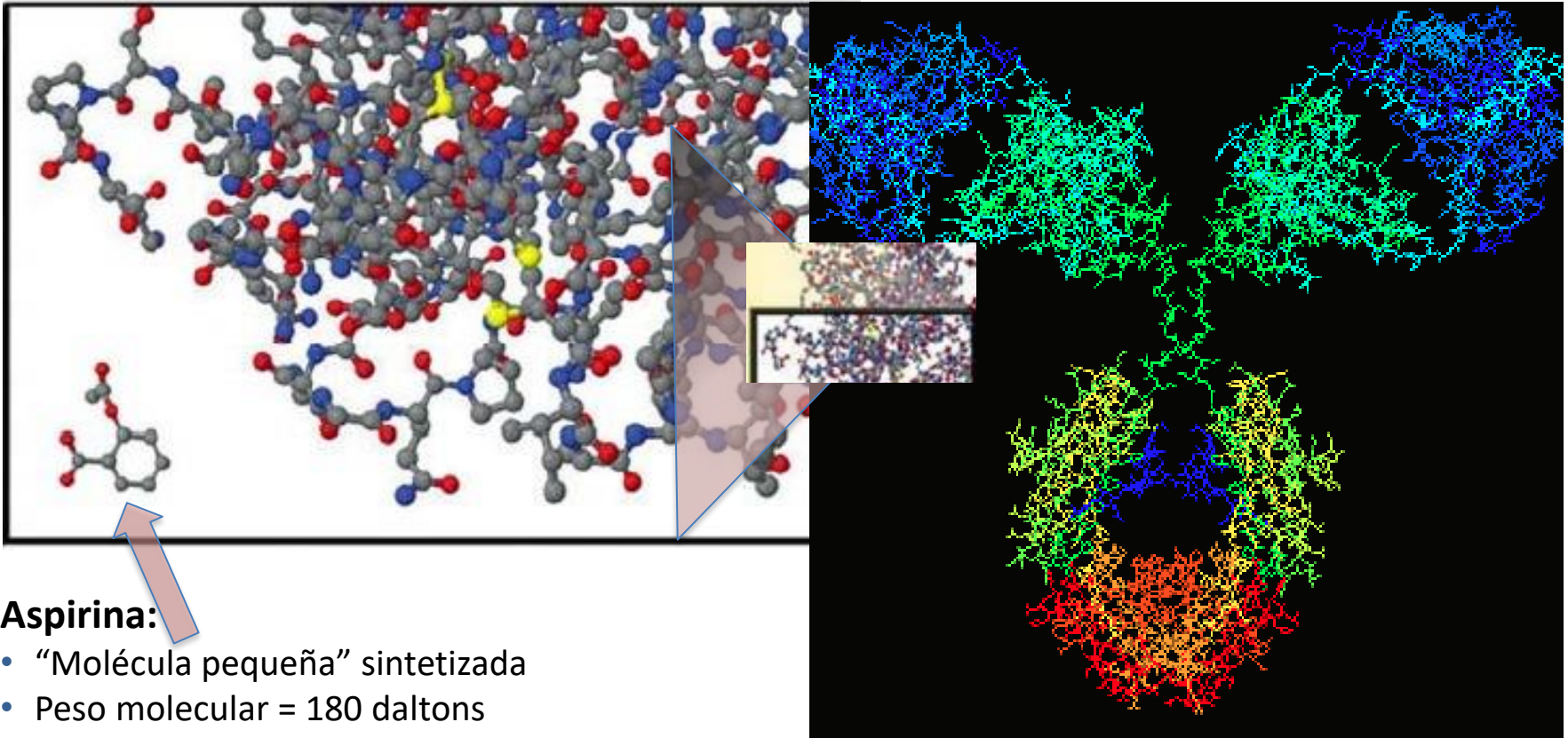
- Kozlowski and Swann. Advanc Drug Delivery Rev 2006;58:707–722



# Medicamentos biológicos: Complejidad Molecular

## Anticuerpo monoclonal:

- >1.000 aminoácidos
- >6.400 átomos de carbono
- Peso molecular  $\approx$  150.000 daltons



## Aspirina:

- “Molécula pequeña” sintetizada
- Peso molecular = 180 daltons

# Dos Procesos Diferentes Dan Origen a Dos Productos Biológicos Diferentes

## PRINCIPIO

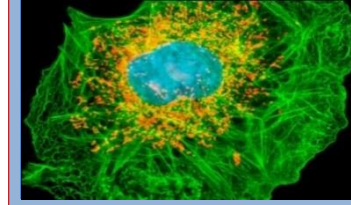
Ambos pueden usar la misma secuencia genética



Distintos vectores para insertar el gen



Distintas células huésped para que crezca la proteína



Diferentes condiciones de fermentación/cultivo

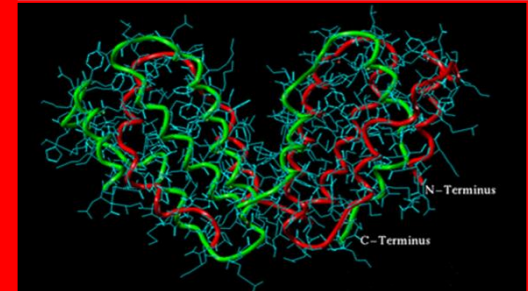


Diferentes procesos finales

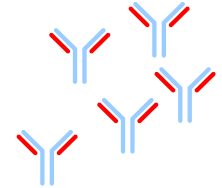
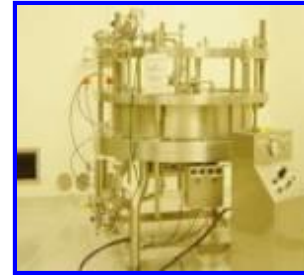


Producto final con diferentes características biofísicas

FIN



# Medicamentos Biológicos: Producción de Principios Activos



**Principio Activo**

**Banco de células**

**Cultivo celular**

**Purificación**

Escala de producción de 100 a 20.000 l  
Factores que alteran las propiedades de la molécula:

- Tiempo
- pH
- Temperatura
- Medio de cultivo
- Nivel de oxígeno/Acumulación de ácido láctico
- Mezcla

Propiedades más afectadas:

- Perfil de carbohidratos
- Coeficientes de especies cargadas
- Potencial de agregación o fragmentos

Escala de columnas, filtros de 10 cm a 1+ m  
Factores que alteran las propiedades de la molécula/el medicamento:

- Extracción del ADN de la célula huésped y las proteínas
- Extracción de fragmentos y agregados
- Concentración de la proteína
- Amortiguación de la fórmula final

- l: litro; cm: centímetro; m: metro; ADN: ácido desoxirribonucleico

# Consideraciones sobre la Complejidad de los Medicamentos Biológicos y su Fabricación

---

- El producto biofarmacéutico final (tanto el innovador como e biosimilar) se ve influenciado por muchas variables, como el tipo de sistema de expresión, las condiciones de crecimiento, el proceso de purificación, la fórmula y las condiciones a las que está sometido al ser almacenado y transportado.<sup>1</sup>
- Las modificaciones post-traducción pueden afectar la actividad biológica y generar una heterogeneidad molecular intrínseca.<sup>1</sup>

# 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**”<sup>1</sup>
- **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**<sup>2</sup>.
- **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.<sup>3</sup>

**Los biosimilares son productos “altamente similares” al producto biológico de referencia, el cual puede ser el innovador o no, 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](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: Son Similares, no idénticos.

---

- Los biosimilares no son medicamentos biológicos genéricos.<sup>1-3</sup>
- Los medicamentos **biosimilares utilizan diferentes procesos** y líneas de células huésped en su elaboración.<sup>1-3</sup>
- Los medicamentos biosimilares elaborados por distintos fabricantes no son idénticos al producto innovador<sup>1-3</sup> ni entre sí.<sup>3</sup>
- El desarrollo de medicamentos biosimilares tiene procesos diferentes al de referencia, por eso **deben probar la similaridad**, no inferioridad o superioridad a través de estudios.

- 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;](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/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_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

**POR QUÉ  
UNA DENOMINACIÓN ÚNICA  
PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

---



# 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 de un maB.<sup>2</sup>

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



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

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)

# 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.<sup>1,5</sup></p> <p data-bbox="171 432 877 519">Puede replicarse. Su fabricación es menos sensible a cambios de procesos.<sup>2</sup></p> <p data-bbox="156 658 890 795">Para registrarlos, solo se necesitan estudios analíticos/de CMC y de bioequivalencia farmacocinética.<sup>3</sup></p> <p data-bbox="164 872 882 959">Los productos genéricos y de marca tienen la misma denominación común.<sup>4</sup></p> <p data-bbox="208 1019 836 1106">Por lo general, admiten la sustitución automática.<sup>5</sup></p>	<p data-bbox="1078 318 1731 405">Ingrediente activo muy similar al del medicamento biológico de referencia.<sup>6</sup></p> <p data-bbox="1020 432 1789 615">Imposible hacer una réplica exacta debido a las distintas líneas de células huésped y a su <b>sensibilidad a diferencias en procesos de fabricación.</b><sup>6</sup></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.<sup>6</sup></p> <p data-bbox="987 856 1823 993">Muchos biosimilares se denominan igual que el producto biológico de referencia, por lo cual la denominación es objeto de debate.<sup>7</sup></p> <p data-bbox="987 1022 1823 1159">Que estén autorizados no implica que puedan intercambiarse con el medicamento de referencia ni reemplazarlo.<sup>8,9</sup></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

# Denominación de los Medicamentos Biosimilares en América Latina ...



•Referencias regulatorias/legislativas Argentina:  
•Disposición 3397/2012 para productos biológicos; Disposición 7729/2011 para medicamentos biosimilares; Brasil: (falta cita); Colombia: Decreto 1782 de 2014; México: NOM 257 y NOM 177; Chile: NORMA 170 6 de septiembre de 2014; Costa Rica: Reglamento Técnico RTCR 440:2010; Ecuador: Reglamento para la Obtención del Registro Sanitario, Control y Vigilancia de Medicamentos Biológicos para Uso y Consumo Humano emitido el 17 de mayo de 2013 (Capítulo VII); Formulario de requisitos que se deben adjuntar para el registro sanitario de medicamentos biológicos extranjeros en general y por homologación (8 de agosto de 2013); Guatemala: Ley 4245; Paraguay : Resolución S.G. 003 (16 de enero de 2015); Uruguay: Registro de Medicamentos Biotecnológicos (27 de enero de 2015)

# 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.

No se hace referencia a la DCI.



# DATOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS

---

# Datos Farmacocinéticos y Farmacodinámicos

---

- Los estudios farmacocinéticos miden lo que el cuerpo provoca en un medicamento
  - Absorción, distribución, metabolización y eliminación
- Los estudios farmacodinámicos miden lo que el medicamento provoca en el cuerpo
  - Miden lo relacionado a los efectos bioquímicos y fisiológicos del fármaco en el cuerpo

**Un tipo de estudio no duplica ni sustituye la información proporcionada por el otro**



# **DATOS DE SEGURIDAD Y EFICACIA**

---

# Diseño del Ensayo Clínico

---

- **Comparativo (H2H)**, doble ciego, aleatorio<sup>1-3</sup>
  - Otros diseños deben estar justificados científica/estadísticamente por el sponsor del medicamento biosimilar.
- **Estado de la enfermedad y población más sensibles dentro de la enfermedad en cuestión (según corresponda).**<sup>1-4</sup>
- El tamaño, la duración y los criterios de valoración deberían permitir lo siguiente:<sup>1-3</sup>
  - Suficiente exposición
  - Detección de diferencias clínicamente relevantes en materia de seguridad (lo que incluye la inmunogenicidad) y eficacia

- 1. FDA Draft Guidances – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;
  2. EMA: CHMP Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Non-clinical And Clinical Issues (22 February 2006);
  3. WHO Guidelines on Similar Biotherapeutic Products. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf);
  4. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012)



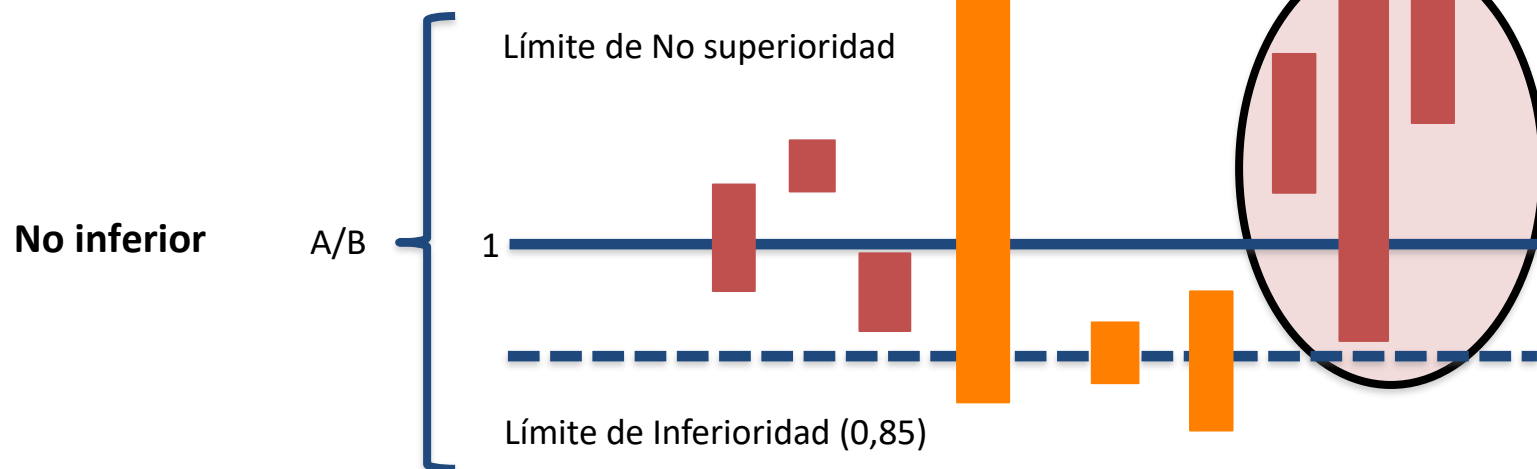
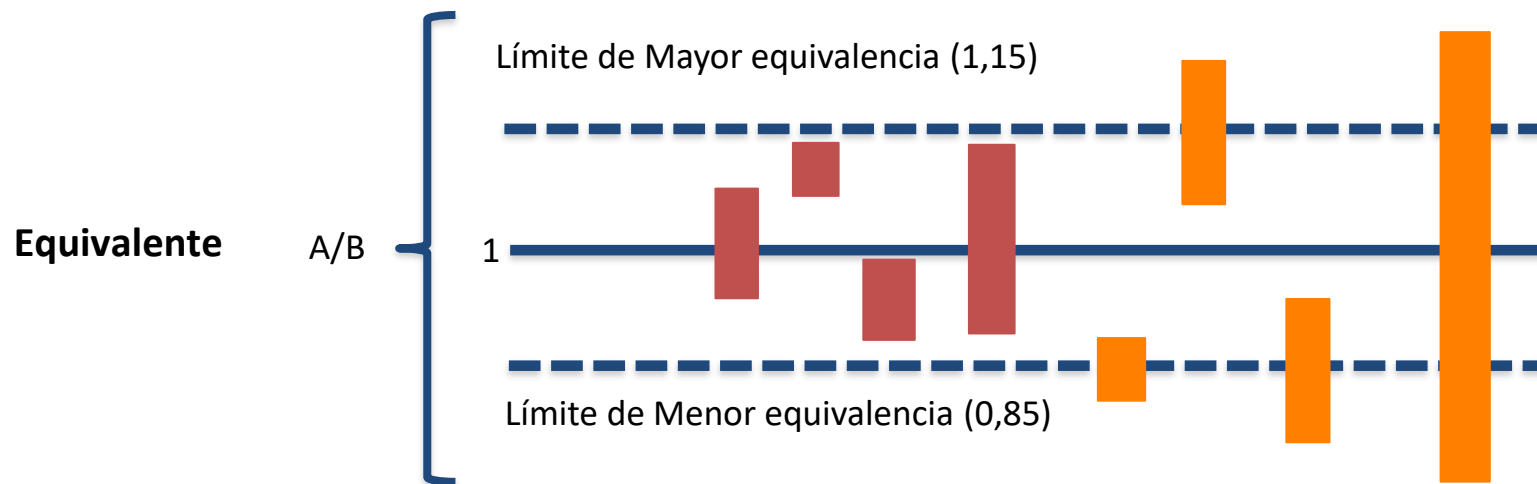
# Diseño del Ensayo Clínico<sup>1-4</sup>

---

- **Se prefieren los estudios de equivalencia** (que requieren dos márgenes de comparabilidad mayor y menor) para comparar la eficacia y la seguridad entre el potencial medicamento biosimilar y el biológico de referencia.
- **Diseños de no inferioridad** (requieren un solo margen)
  - **No necesariamente excluye que el biosimilar sea superior al innovador (“biosuperioridad”).**
  - Pueden considerarse si están debidamente justificados.

- 1. FDA Draft Guidances – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;
  2. EMA: CHMP Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Non-clinical And Clinical Issues (22 February 2006);
  3. 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);
  4. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012)

# Ser o No Ser (Equivalente Vs No Inferior)



Intervalo de confianza de 95 %

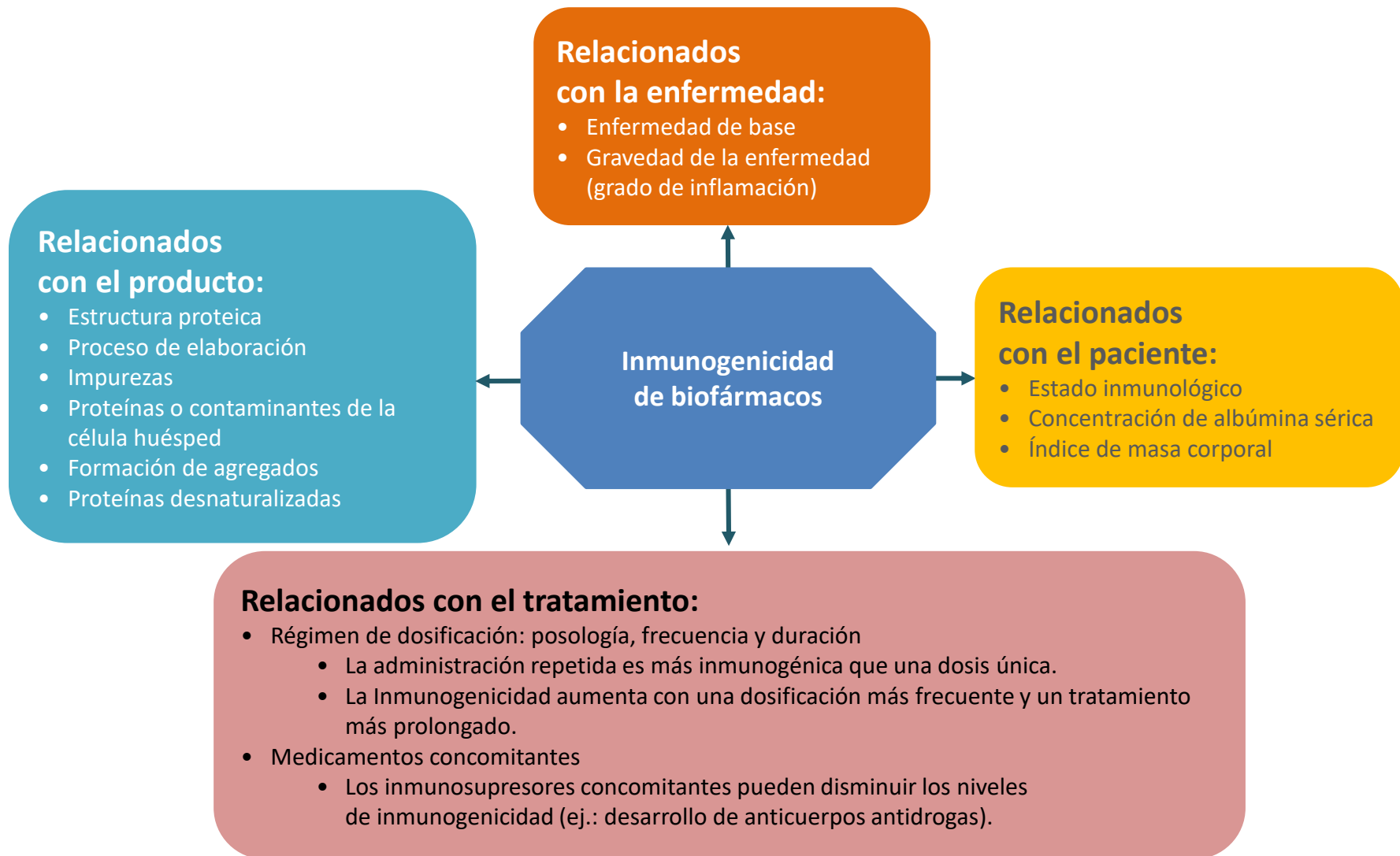
- █ No equivalente
- █ Equivalente



# **INFORMACIÓN DE INMUNOGENICIDAD**

---

# El Desarrollo de la Inmunogenicidad Responde a Diferentes Factores





**COMPARABILIDAD  
CAMBIOS EN LA PRODUCCIÓN Y  
DESARROLLO DE BIOSIMILARES**

---

# Cambios en la Producción y el Ejercicio de Comparabilidad<sup>1</sup>

---

- **Los fabricantes** de productos biológicos/biotecnológicos **suelen hacer cambios** a los procesos de elaboración de productos tanto durante su desarrollo como después de su aprobación.
- Los motivos de esos cambios incluyen **mejorar el proceso de elaboración, aumentar la escala, mejorar la estabilidad del producto y cumplir con los cambios en los requisitos regulatorios.**
- Cuando se hacen cambios al proceso de elaboración, **el fabricante suele evaluar los atributos de calidad relevantes** del producto para demostrar que las modificaciones efectuadas no tendrán consecuencias adversas sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.
- **Dicha evaluación debería indicar si corresponde realizar estudios clínicos y no clínicos de confirmación.**

• 1. ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. Consultado el 18 de diciembre de 2014

# Conocimiento acumulado

## El Componente Crítico de la Calidad Regulada

---

- La demostración de comparabilidad no implica necesariamente que los atributos de calidad del producto antes y después del cambio sean idénticos, pero sí demuestra que son muy similares y que **la información existente permite hacer predicciones** que garantizan que cualquier diferencia en los atributos de calidad no tendrá consecuencias negativas en la seguridad ni en la eficacia del medicamento.<sup>1</sup>

• 1. ICH Q5E Comparabilidad de productos biotecnológicos/biológicos sujetos a cambios en sus procesos de fabricación

# Cambiar el Proceso de fabricación

---

**Comparabilidad en la Producción:** Un cambio único o limitado por parte de un solo fabricante

con la garantía de que no tendrá impacto clínico en la seguridad ni en la eficacia.<sup>1</sup>

=> Alteración de un proceso existente  $\neq$  Producto diferente si se cumplan todos los criterios de calidad de ICH Q5E\*.

## **Biosimilitud:**

- El fabricante de un producto [biosimilar] probablemente tenga una *línea celular, materia prima, equipos, procesos, controles y criterios de aceptación diferentes* a los del producto de referencia y carezca de conocimientos directos sobre el proceso de elaboración del producto de referencia.<sup>2</sup>
- => Proceso diferente = Producto diferente aunque se cumplan todos los criterios de calidad.
- Como los conocimientos son limitados, hace falta realizar estudios clínicos para disminuir el riesgo de diferencias en el producto.<sup>2</sup>

\*ICH Q5E, EMA guidelines on the Comparability of Biotechnological/Biological Products

• 1. ICH Q5E [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf);

2. Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. US FDA Feb. 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>



# ¿Desarrollar un Medicamento Biosimilar Equivale a Cambiar un Proceso de Elaboración?

---

## **Comparabilidad**

Una evaluación para **confirmar** si el perfil establecido de seguridad y de eficacia de un producto biológico en circulación se mantiene igual tras la implementación de cambios bien definidos en los procesos de elaboración por parte de la empresa de origen.



**Se rigen por distintos requisitos regulatorios**



## **Biosimilitud**

Una evaluación para **establecer** el perfil de seguridad y de eficacia de un producto biosimilar elaborado por una empresa de medicamentos biosimilares. Como tal, requiere datos preclínicos, clínicos y de comparación de calidad.

# Distinción entre Ejercicios de Comparabilidad de la FDA

---

Demostrar que un producto determinado es biosimilar a un producto de referencia suele ser más complicado que evaluar la comparabilidad de un producto antes y después de haber sido sometido a cambios en su elaboración por parte del mismo fabricante.

Esto se debe a que un fabricante que modifica su propio proceso de elaboración tiene información y conocimientos exhaustivos sobre el producto y el proceso vigente, incluso sobre los controles y parámetros de aceptación establecidos.

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

- Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product  
• <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances>

# Distinción entre Ejercicios de Comparabilidad de la EMA

---

La normativa no hace referencia al ejercicio de comparabilidad para cambios introducidos en el proceso de elaboración de un producto determinado.

El ejercicio de comparabilidad para un producto medicinal biológico similar frente a un producto medicinal de referencia es un elemento adicional a los requisitos de calidad habituales y debe manejarse por separado a la hora de presentar la información.

\*\*ICH Q5E: Recomendaciones emitidas por la Conferencia Internacional de Armonización sobre la evaluación de cambios en el proceso de elaboración de productos biológicos/biotecnológicos  
EMA: Agencia Europea de Medicamentos

- Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues EMA/CHMP/BWP/49348/2005; <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

# Por Qué un Cambio en la Producción en la Misma Empresa ≠ Desarrollo de un Medicamento Biosimilar

---

Por lo tanto, aunque algunos de los principios científicos expuestos en ICH Q5E\* puedan aplicarse en la demostración de biosimilitud, en general, se necesita más información para establecer la biosimilitud que para determinar que un cambio a un producto efectuado por el fabricante posteriormente a su elaboración es comparable al cambio previo a la elaboración.<sup>1</sup>

Lo mejor que puede hacer el fabricante de un producto biológico es mantener una coherencia en su elaboración, con atributos que respondan a criterios de especificación aceptables avalados por las autoridades regulatorias después de un proceso de pruebas y de caracterización.<sup>2</sup>

- \*ICH Q5E, EMA guidelines on the Comparability of Biotechnological/Biological Products

•1. Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. US FDA Feb. 2012.<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances>; 2. Berkowitz SA. Nature Reviews (July) 2012;11

# Evaluación de Cambios en la Producción<sup>1</sup>

Tipo de cambio	Nueva marca de filtros	Nuevos equipos en la misma planta	Nueva planta de elaboración	Cambio de medio de cultivo/células	Nueva línea celular o cambio en la fórmula
Nivel de riesgo y datos requeridos					

La naturaleza del cambio en el proceso de elaboración determina el volumen y el tipo de información necesaria para evaluar la comparabilidad.

• 1. Lee JF, et al. Curr Med Res Opin 2012;28:1053–8

# Desvío ≠ Cambios en la producción

---

Un desvío es un cambio **imprevisto** que se produce en el tiempo en alguna/s característica/s de un producto biotecnológico si no se controla debidamente.<sup>1</sup>

- Todos los medicamentos biológicos, ya sean innovadores o biosimilares, pueden presentar desvíos si no se controlan como corresponde.
- Los fabricantes deben aplicar los sistemas y controles de calidad necesarios para detectar y mitigar posibles desvíos.

**El desvío y los cambios en la producción son conceptos muy diferentes**



• 1. Ramanan S, Grampp G. BioDrugs 2014;28:363–72 DOI 10.1007/s40259-014-0088-z

# Resumen y Conclusiones sobre Ejercicios de Comparabilidad

---

- Demostrar la biosimilitud con un producto de referencia no es lo mismo que evaluar la comparabilidad de elaboración de un producto antes y después de haber sido sometido a cambios en la producción por parte del mismo fabricante.<sup>1-3</sup>
- Los medicamentos biosimilares se elaboran mediante un proceso diferente y tendrán su propia demostración de comparabilidad cuando realicen cambios en el mismo.
- La **comparabilidad no implica que los atributos de calidad se mantengan iguales**, pero sí demuestra que son muy similares y que la información existente permite hacer predicciones que **garantizan que cualquier diferencia en atributos de calidad no tendrá consecuencias adversas en la seguridad ni en la eficacia** del medicamento.<sup>3</sup>
- Un desvío es un cambio imprevisto que se produce en el tiempo en alguna/s característica/s de un producto biotecnológico si no se controla debidamente.

• 1. Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. US FDA Feb. 2012.  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/>

2. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality Issues. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005;

3. ICH Q5E Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process



# **CONSIDERACIONES POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN**

---



# Consideraciones Posteriores a la Comercialización<sup>1-4..</sup>

---

- El **monitoreo posterior a la comercialización es clave** para garantizar la seguridad y la eficacia a largo plazo de los productos biológicos, tanto de biosimilares como referencias.
- Se necesitan mecanismos adecuados para diferenciar entre EA asociados al producto de referencia y al medicamento biosimilar.
- Es necesario prestar atención a los riesgos de seguridad poco comunes pero posiblemente graves que tal vez no se detecten antes de la aprobación.
- En definitiva la **farmacovigilancia** es fundamental para cualquier medicamento biológico.

EA: evento adverso; RMP: plan de administración de riesgos; REMS: estrategias de evaluación y mitigación de riesgo;  
PASS: estudio de seguridad posterior a la aprobación

- 1. FDA Draft Guidances – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;
- 2. EMA: CHMP Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Non-clinical And Clinical Issues (22 February 2006);
- 3. 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);
- 4. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012)

# Definición de Farmacovigilancia<sup>1</sup>

---

- **La farmacovigilancia** es “la ciencia y las actividades relacionadas con la **detección, la evaluación, la comprensión y la prevención** de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con un medicamento”.<sup>2</sup>
- Los objetivos de un sistema de farmacovigilancia son los siguientes:
  - **Evaluar continuamente** la relación riesgo-beneficio de cada medicamento.<sup>3,4</sup>
  - **Minimizar los riesgos** asociados a su uso.<sup>3,4</sup>
  - Entender los potenciales riesgos de un medicamento para **evitar el daño al paciente**.<sup>3,4</sup>
- **Seguimiento después de la aprobación:** permite a las autoridades de salud evaluar si un medicamento aprobado alcanza el mismo grado de eficacia y seguridad que durante su desarrollo clínico.<sup>3</sup>
- Los análisis de reacciones adversas a medicamentos detectan tendencias y señales de alerta para que las autoridades de salud puedan **identificar rápidamente el problema y atribuirlo a un producto determinado**.<sup>5,6</sup>

•1. Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment HHS FDA/CBER/CDER Mar 2005;

2. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products. Geneva, 19 to 23 October 2009;

3. Zuñiga L, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010; 19: 661–669; 4. Casadevall N et al Exp Opin Biol Ther 2013;13(7): 1039-1047;

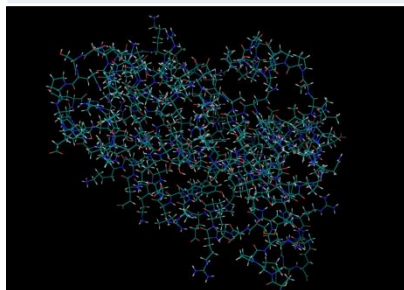
5. FDA CDER Advances in FDA Safety Program for marketed drugs Drug Safety Report 2012 <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm301165.htm> accessed 4/20/14; 6. Nosek R et al, Advances in Patient Safety Vol 4 Rockville, Md. AHRQ 2005 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20623/>. Consultado el 30 de abril de 2014

# **EXTRAPOLACIÓN EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

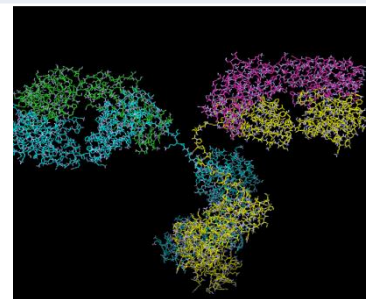
---

# ¿Todos los Bioterapéuticos Presentan el Mismo Reto en la Indicación de Extrapolación?

Bioterapéuticos anteriores: EPO, rhGH, rG-CSF <sup>1</sup>	Nuevos bioterapéuticos: mAbs, -cepts <sup>2-9</sup>
<p>Homólogos de proteínas humanas</p> <p>Función central bien conocida</p> <p>Terapia de apoyo o complementaria</p> <p>Modo y sitio de acción idénticos en todas las indicaciones/poblaciones</p>	<p>Actividad No Fisiológica</p> <p>Actividad Central y Local</p> <p>Terapia de Modificación de la Enfermedad</p> <p>Modo de acción desconocido/no bien establecido</p>
<p><b>Asimismo, las propiedades farmacocinéticas de los anticuerpos monoclonales difieren de las de los anticuerpos endógenos, citoquinas y hormonas<sup>10</sup></b></p>	



MW: 18,464.5  
Formula:  $C_{821}H_{1,331}N_{233}O_{238}S_5$



MW: 148,683.5  
Formula:  $C_{6,440}H_{9,928}N_{1,704}O_{2,011}S_{56}$

NOTE: Images are not at scale

- **EMA** estableció directrices específicas para la indicación de extrapolación en biosimilares de Bioterapéuticos tempranos (ej. epoetinas, rhGH y G-CSF), con base en principios científicos<sup>11,12,13</sup>
- **EMA** también estableció directriz específica en la indicación de extrapolación para nuevos Bioterapéuticos, incluido el interferon  $\beta^{14}$  y los mAbs<sup>15</sup>

•EPO, epoetin; rhGH, hormona recombinante del crecimiento humano; rG-CSF, factor recombinante estimulador de colonias granulocitarias; mAb, anticuerpo monoclonal;; MW, peso molecular; EMA, Agencia Europea de Medicamentos

•1. In "Ganong's Review of Medical Physiology", 24th Edition, LANGE Basic Science, 2012; 2. Miletich J et al. mAbs 3:3, 1-8; May/June 2011; 3. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012); 4. Brinks V. GaBI Journal 2013; Volume 2, Issue 4 (accessed online 04/06/2014); 5. Tracey D et al. Pharmacol Ther 2008; 117:244-279; 6. Vos ACW et al, Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 401-408; 7. Vos ACW et al, Gastroenterology 2011; 140: 221-230; 8. Kou TT et al. mAbs 3:5, 422-430; September/October 2011; 9. Peake STC et al. Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 1546-1555; 10. Glassman & Balthasar. Cancer Biol Med 2014;11:20-33; 11. Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor; London, 22 February 2006 EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005; 12. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision); 18 March 2010 EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.; 13. Guidance on Similar Medicinal Products Containing Somatotropin; London, 22 February 2006 EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 14. Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta; 21 February 2013, EMA/CHMP/BMWP/652000/2010; 15. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues; 30 May 2012 EMA/CHMP/BMWP/403543/2010

# Sobre la Extrapolación de indicaciones.

---

- La indicación de extrapolación se da cuando los biosimilares son aprobados para indicaciones en las que no han sido clínicamente estudiados, pero para las cuales el producto de referencia ha sido aprobado<sup>1-5</sup>
- Los factores clave para la indicación de extrapolación **son los mecanismos de acción del producto y/o el receptor o receptores y la definición de la indicación mas sensible para detectar diferencias clínicamente relevantes**<sup>2-5</sup>
- En el caso de los biológicos complejos, como los anticuerpos monoclonales, es usual que los mecanismos de acción no estén bien definidos y es muy difícil definir a la población de pacientes mas sensible entre los padecimientos complejos que tratan<sup>6-12</sup>
- Por tanto, el principio a seguir para dichos biosimilares complejos es la posibilidad de requerir la realización de pruebas clínicas abreviadas como evidencia de la seguridad y eficacia para cada indicación.

•1. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (EMA/129698/2012); issued 19 March 2012;

2. FDA Draft Guidances – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;

3. EMA: CHMP Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Non-clinical And Clinical Issues (22 February 2006); 4. WHO Guidelines on Similar Biotherapeutic Products. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf); 5. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012); 6. Miletich J et al. mAbs 3:3, 1-8; May/June 2011; 7. Tracey D et al. Pharmacol Ther 2008; 117:244-279; 8. Vos ACW et al, Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 401-408; 9. Vos ACW et al, Gastroenterology 2011; 140: 221-230; 10. Kou TT et al. mAbs 3:5, 422-430; September/October 2011; 11. Peake STC et al. Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 1546-1555; 12. Lee H, The AAPS Journal (published online: 11 October 2013); DOI: 10.1208/s12248-013-9534-y

# **CONSERVACION DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

---

# Medicamentos biológicos conservación

---

- Dado que los medicamentos biológicos en su mayoría son proteínas y deben conservarse en temperatura de frío, hay que tener muchas precauciones con los lugares de conservación domésticos.
- La cadena de frío se conserva desde su fabricación, hasta el momento de su utilización

# Cadena de Frio

---

- Es un conjunto de elementos y procedimientos necesarios para el manejo, la conservación, el almacenamiento y la distribución de productos dentro de un rango de temperaturas específicas, que garantiza su calidad desde la salida del laboratorio fabricante hasta su administración al paciente.



# Cadena de Frío

ACUMULADORES DE FRIO

CONTROLADORES DE TEMPERATURA

VEHICULOS FRIGORIFICOS

CAJAS CONTENIENDO LOTES DE PRODUCTOS

TRANSPORTE

MANIPULACIÓN

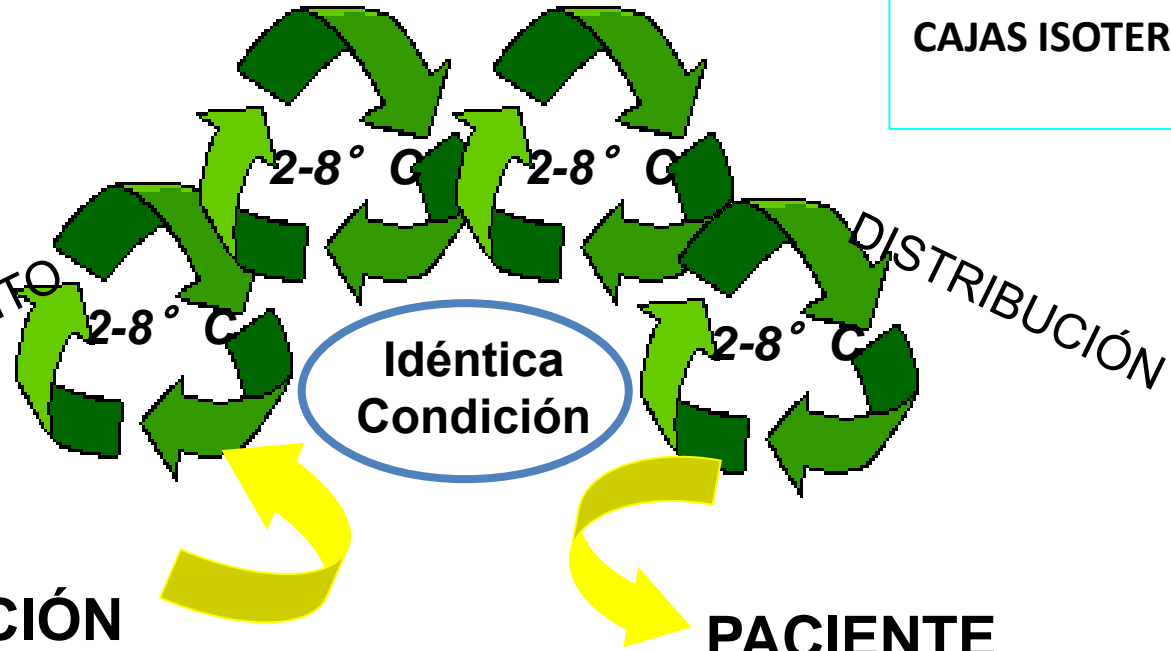
CAJAS ISOTERMICAS

ALMACENAMIENTO

DISTRIBUCIÓN

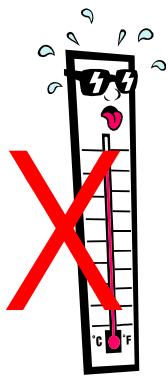
FABRICACIÓN

PACIENTE

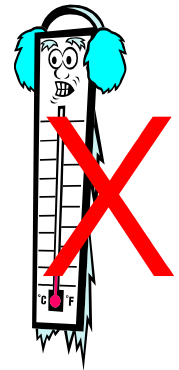


# Cadena de Frío

**Mantener la cadena de frío en todo momento asegura la eficacia del producto**



La eficacia se puede ver disminuida o incluso perder si los productos se exponen a condiciones inadecuadas de temperatura.



Este evento es de carácter irreversible ! !

# Medicamentos de cadena de frío

---

- La correcta administración de los recursos humanos y técnicos de la cadena de frío son claves **para garantizar que los productos altamente especializados lleguen al destino final y cumplan los estándares para los cuales fueron diseñados,** con el fin de ser eficientes en la prevención de las enfermedades que aquejan a nuestra sociedad.

# Medicamentos de cadena de frío

---

- El desarrollo de la industria farmacéutica está orientado a la medicina preventiva, con la producción de medicamentos biotecnológicos que requieren una **cadena de frío de 2° C a 8° C**.
- Veremos aspectos clave para el desarrollo de una adecuada logística, que garantice la calidad de los productos, manteniendo las mismas condiciones a lo largo de todo el proceso, desde que estos salen de la planta de manufactura hasta que llegan al paciente.

# Medicamentos de cadena de frío

---

- El 20% de los productos farmacéuticos más vendidos son sensibles a la temperatura.
- Más de 130 billones de dólares del mercado farmacéutico están re-presentados por productos sensibles a la temperatura.

# Medicamentos de cadena de frío

---

- Cerca del 100% de las vacunas y 68% de los productos comercializados por compañías de biotecnología necesitan ser almacenados y transportados en un rango de temperatura de 2° C a 8° C

# CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

---

Las familias de temperatura de almacenaje más utilizadas son:

- Temperatura ambiente (zonas climáticas).
- Fresco: menos de 25 ° C
- **Refrigerado: 2 a 8° C**
- No congelar: no llegar a 0°C
- Congelado: -10 a -25°C
- Congelación criogénica: -70 o -180° C.

# Todo el proceso con cadena de frío

---

- Desde que el medicamento se fabrica debe conservarse las condiciones de temperatura entre 2 a 8 oC.
- El traslado, la recepción, el almacenamiento, la distribución del mismo se hace en condiciones de frío,



# Recepción en centros logísticos

---

- Notificación de llegada.- Diseñar un sistema que permita a los responsables de los almacenes dar aviso de qué productos de cadena de frío van a ingresar, y darles prioridad de ingreso a los vehículos.
- Inspección de vehículos.- Asegurar que los vehículos lleguen en las condiciones acordes con las buenas prácticas de transporte: limpios, con control de temperatura si requiere, furgones cerrados y con los precintos de seguridad correspondientes. Se debe llevar un registro escrito de esta inspección.
- Inmediatamente el producto es ingresado en el área de cuarentena de la cámara fría.

# Transporte

---

Aspectos relativos al transporte:

- Lo ideal es que el transporte sea refrigerado y el mismo haya sido validado.
- Si eso no es posible entonces se debe seleccionar el medio de transporte de acuerdo con el estudio de validación de los empaques.
- La calificación de los embalajes se efectúa en las rutas definidas como críticas.
- Se debe registrar las condiciones del vehículo

# Transporte internacional

---

Durante el transporte de productos suele presentarse una serie de riesgos, como múltiples manipulaciones, cupos llenos en las rutas validadas, trasbordos, procesos de nacionalización, tiempos de viaje y perfiles de temperatura, pérdidas y daños, y falla de los equipos de refrigeración.

Es imprescindible colocar monitores de temperaturas para el control del mismo.

Los embalajes deberán estar validados acorde a los tiempos y medios de traslado

# Almacenamiento

---

- A nivel asistencial debe realizarse en cámara de frío de 2 a 8C perfectamente calificada, eso quiere decir que se ha realizado un mapeo de la misma para garantizar que en todos los puntos de la misma la temperatura está entre 2 a 8C.
- En el uso doméstico debe estar en la heladera, en un lugar lejos del freezer o congelador, nunca en la tapa. Es conveniente medir la temperatura en diferentes puntos de la heladera con termómetro calibrado, y detectar la temperatura ajustando la misma con el display. Se puede medir con un termómetro con sonda interior y lectura externa, dejando la puerta cerrada y observando en que momento sube de 8 grados, en caso que haya corte de luz se deja cerrada sabiendo que ese es el tiempo que asegura el almacenamiento correcto

# CAMARA DE FRIO

---

Los cuartos fríos son recintos aislados, alejados de fuentes de calor, contruidos con un sistema de refrigeración y con un control de temperatura interior que les permite conservar la temperatura de almacenamiento dentro del rango establecido.

Deben contener una ante cámara, para evitar los cambios de temperaturas al abrir y cerrar las puertas

Detalles a tener en cuenta:

- La panelería debe estar aprobada y certificada por compañías aseguradoras.
- El cuarto debe estar calificado
- Se debe tener un *logbook* para el cuarto frío, en donde se registran todos los eventos relacionados con este (mantenimientos, fallas, activación de alarmas, etcétera).

# Alarmas

---

Las cámaras de frío deben tener sistemas de alarmas sonoras y visuales, locales y remotas (reporte vía celular, correo electrónico, softwar) para detectar salidas del rango de temperatura o fallas en el funcionamiento. Estas alarmas deben contar idealmente con una fuente alterna de energía para que en caso de corte del suministro principal de energía, se puedan accionar.

- Las alarmas deben contemplar no solo temas relacionados con las variaciones de temperatura, sino también en los siguientes casos:
  - Alarma en el caso de que una persona quede atrapada dentro de la cámara de frío.
  - Alarma de puerta abierta,
  - Alarma de señal eléctrica de las conexiones del equipamiento, para que si el equipo de refrigeración falla, se pueda alternar con un equipo *backup*.
- Instalar registradores continuos

# Distribución

---

- Para el despacho y la distribución de productos refrigerados entre 2° C y 8° C existe una serie de elementos que conforman su embalaje:
- Cajas térmicas de poliuretano expandido (EPS)
- Mantas de aluminio
- Geles refrigerantes o similares, denominados elementos fríos, que permiten desarrollar un microclima dentro del empaque, con el fin de que garanticen el mantenimiento de la temperatura adecuada en los embalajes validados.

# Empaques

---

Los empaques pueden ser de diferente tipos:

## FRIO PASIVO

Cajas térmicas, que pueden ser de EPS (poliuretano expandido) o de poliuretano con refrigerantes, que pueden ser geles o *ice pack*; aislantes, y monitores de temperatura.

En lo que respecta a los embalajes, se deben tener en cuenta ciertas especificaciones técnicas, como la configuración de los geles; los embalajes

## FRIO ACTIVO

Son conservadoras o contenedores que mantienen el frío mediante una fuente de energía, eléctrica o batería.



# Insumos y elementos fríos



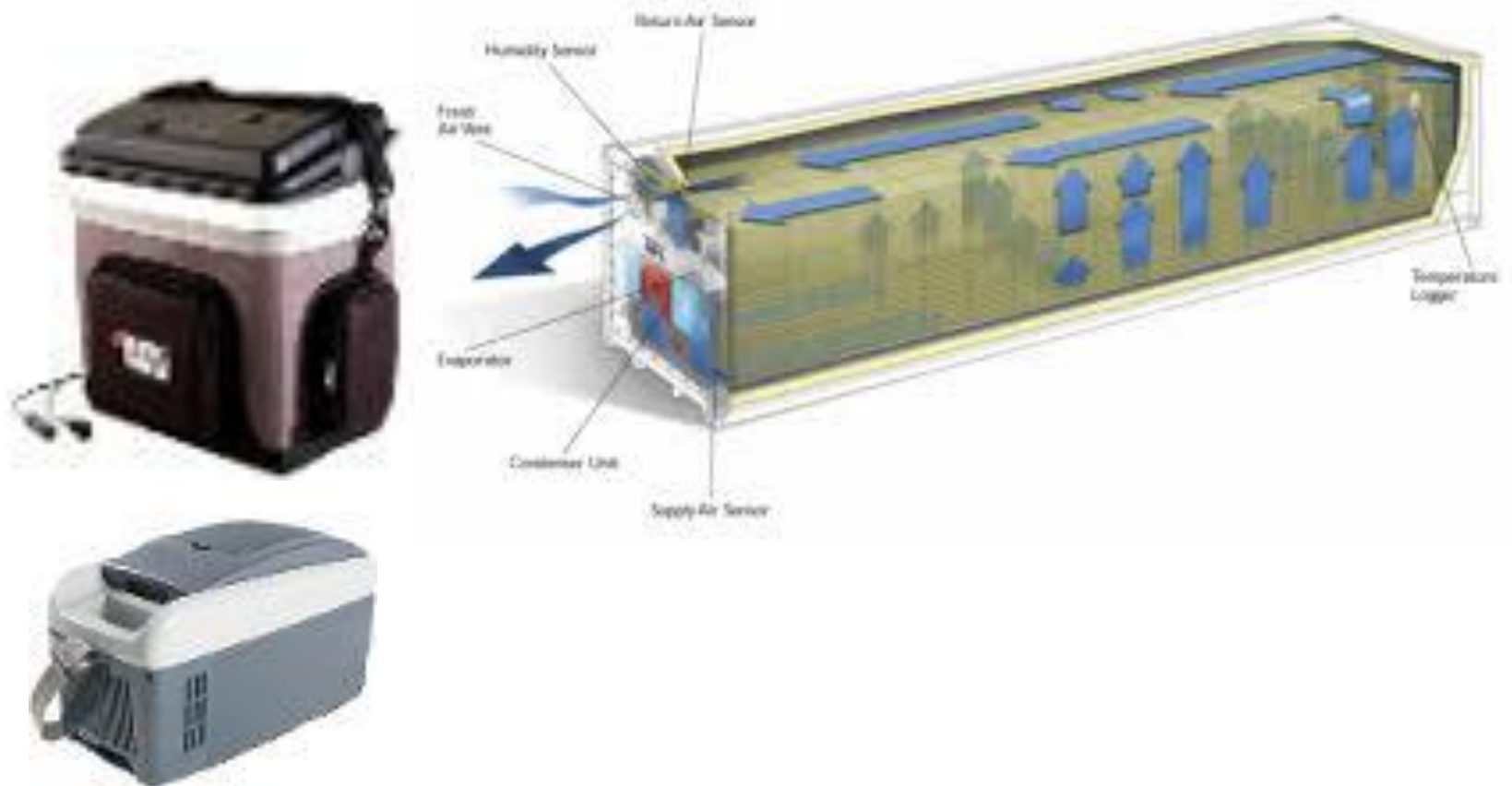
# FRIO PASIVO

---

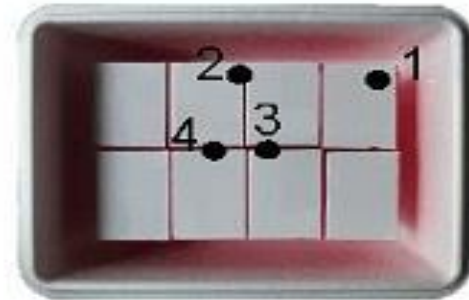


*Cierre Hermético*

# Frio Activo



# Configuraciones



# Termometros



# **MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

---

# Mercado de Medicamentos Biotecnológicos para 2020

- Se estima que para el año **2020 el 50% de todos los medicamentos existentes serán biológicos y que habrá más** de 3000 medicamentos nuevos de este tipo en proceso de desarrollo.
- Para el 2020 el 80% de los medicamentos actuales habrá perdido la patente
- Actualmente hay 300 productos disponibles en el mercado mundial producidos con biotecnología. **Se estima que más de 350 millones de pacientes se beneficiaron de los medicamentos biotecnológicos y tecnologías genómicas.**
- Se estima que el 50% de todos los medicamentos nuevos proceden del desarrollo biotecnológico.
- Son los medicamentos con mayor potencial en la actualidad.

# Mercado de Medicamentos Biotecnológicos para 2020

Hoy más de **900 medicamentos biológicos** están en desarrollo o recientemente aprobados con el fin de tratar más de 100 enfermedades.

Entre estos medicamentos se encuentran productos para los siguientes grupos de enfermedades:

- 71 medicamentos para desórdenes autoinmunes,
- 43 desórdenes sanguíneos,
- 338 medicamentos para tratar el cáncer,
- 58 para la enfermedad cardiovascular,
- 28 para diabetes y sus complicaciones,
- 26 para desórdenes digestivos,
- 25 para condiciones oculares,
- 30 para desórdenes genéticos primarios,
- 176 para enfermedades infecciosas, entre ellas VIH/SIDA,
- 34 para desórdenes músculo-esqueléticos,
- 39 para enfermedades neurológicas,
- 38 para enfermedades respiratorias,
- 30 para enfermedades de la piel,
- 13 para trasplantes y
- 58 para tratar otras enfermedades diversas, en total 907 medicamentos.

- \* PhRMA (The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America), para el año 2013,





# OBSERVACIONES FINALES

---

# Resumen: ¿Qué Sabemos Hoy Sobre los Medicamentos Biosimilares?..

---

- No son copias genéricas del producto de referencia.<sup>1-3</sup>
- Se espera que **muestren la misma eficacia y seguridad** para las indicaciones que comparten con su producto de referencia.<sup>1-3</sup>
- La **extrapolación no esta aconsejada** por la complejidad de las moléculas sobre todo en Mabs.

- 1. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c;](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](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf); 4. FDA Biosimilar Guidance Webinar, February 15, 2012;  
5. EMA, Questions and Answers on biosimilar medicines; European Biopharmaceutical Enterprises (EBE) Survey on Biosimilars, May 2011; 6. ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process; 7. Edwin Choy & Jacobs IA Seminar in oncology, Vol.41, Nº S1, Feb 2014, S3-S14; 8. Mould DR and Greens B- Concepts and Lessons for drug development Biodrugs 2010; 24(1): 23-39

- \*ICH Q5E, EMA guidelines on the Comparability of Biotechnological/Biological Products

# Resumen: Aspectos que Todavía Requieren de Investigación/Normativa

---

- A pesar de las nuevas tecnologías, **los atributos de calidad de los biofármacos no pueden definirse a la perfección.**<sup>1</sup>
  - La relevancia clínica de las diferencias de calidad menores en la caracterización de los mAb son difíciles de interpretar.<sup>2</sup>
  - Todavía no se han elaborado marcos científicos para que los enfoques de extrapolación permitan la autorización medicinal para productos biosimilares.<sup>3</sup>
  - La definición del sistema de denominación de los medicamentos biosimilares con el objetivo de optimizar la transparencia y la trazabilidad está siendo debatida.<sup>9</sup>
- 
- mAb: anticuerpo monoclonal; PR: producto de referencia

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. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (EMA/129698/2012); issued 19 March 2013;  
4. Ebbers H, et al. Expert Opin. Biol. Ther. (2012) 12(11); 5. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (BPCIA) – U.S. Law;  
6. Lu Y; Chow SC et al. Drug Designing 2013, Vol. 2; Issue 3; page 2 to 6; 7. Endrenyi L et al. Statist. Med. 2013,32, 434-441; 8. Chow S-C et al. Statist. Med. 2013,32, 442-4481; 9. WHO INN 55th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances Working Document 13.329 2012 [http://www.who.int/medicines/services/inn/55th\\_Executive\\_Summary.pdf](http://www.who.int/medicines/services/inn/55th_Executive_Summary.pdf)

?



**MUCHAS GRACIAS**

---

# AUTOEVALUACION

---

- 
- La definición de medicamento Biológico es más amplia que la de biotecnológico

- 
- La única diferencia entre medicamento farmoquímico y biotecnológico es su peso molecular.



- 
- Para un medicamento biotecnológico es cierto que el producto es el proceso

- 
- Un biosimilar es un medicamento genérico

- 
- Un medicamento biosimilar siempre es intercambiable con el medicamento original

- 
- Se puede comenzar un tratamiento con un biosimilar

- 
- Para una indicación aprobada sobre la base de una indicación extrapolada, la intercambiabilidad puede ser determinada adecuadamente

- 
- Esta regulado en la legislación de nuestro país la intercambiabilidad de medicamentos biotecnológicos

- 
- La cadena de frío puede cortarse en la casa