



# MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

---

Gustavo Arroyo, MD

Alianza de Pacientes UY 19Mar2019

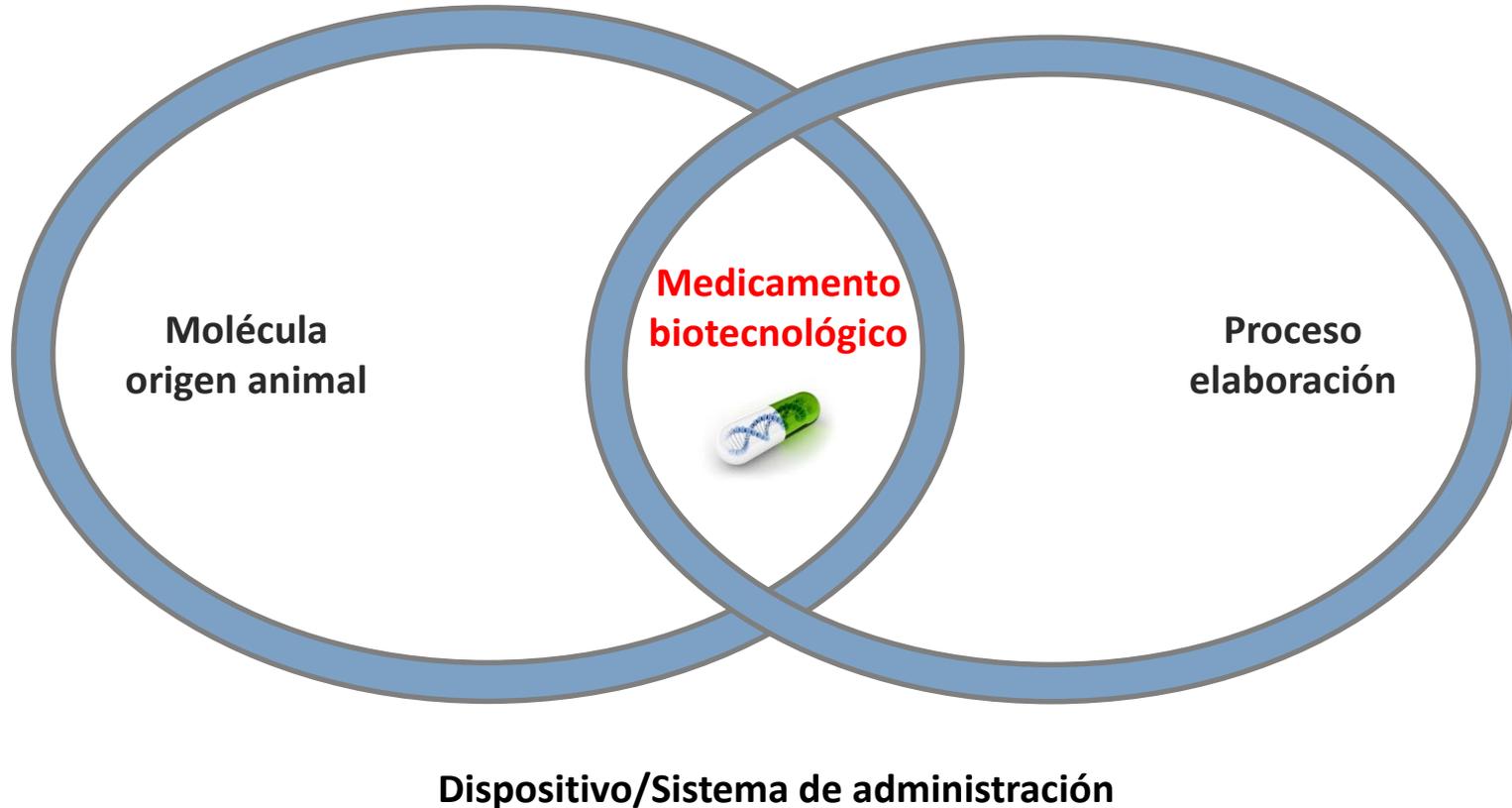
# Objetivo

---

- Que es un medicamento biotecnológico?
- Biotecnológico vs. Biosimilar
- Desafíos relación médico/consultante
- Consenso Latinoamericano de Principios: Acceso del consultante a biológicos y biosimilares seguros

# ¿Qué es un Medicamento Biotecnológico?

---



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

# Medicamentos Biológicos

## Mucho Más Complejos que los Convencionales

---

### Medicamento Convencional

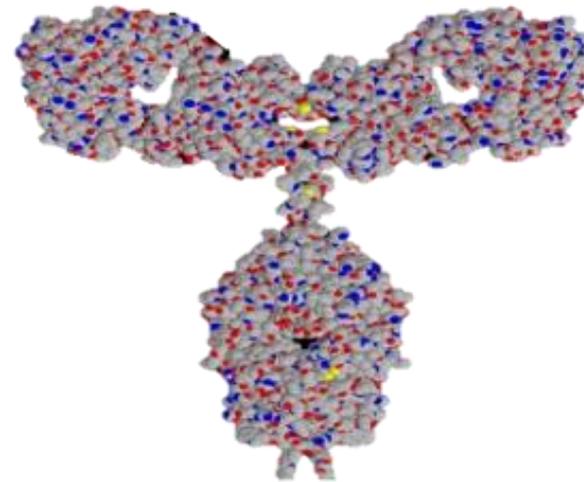
#### Aspirina



180 daltons  
0 AA

### Medicamentos Biológicos

#### Anticuerpo monoclonal



148.000 daltons  
1.330 AA

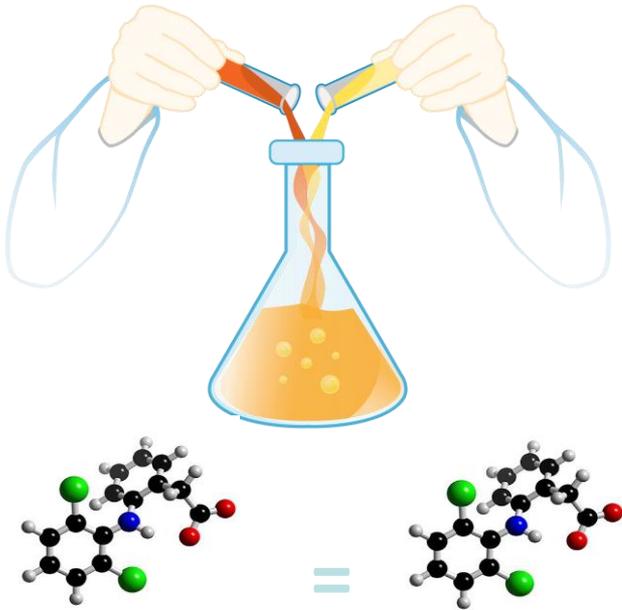
Difieren en su tamaño, elaboración y en la manera en que interactúan con las células y otras proteínas en el cuerpo.

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

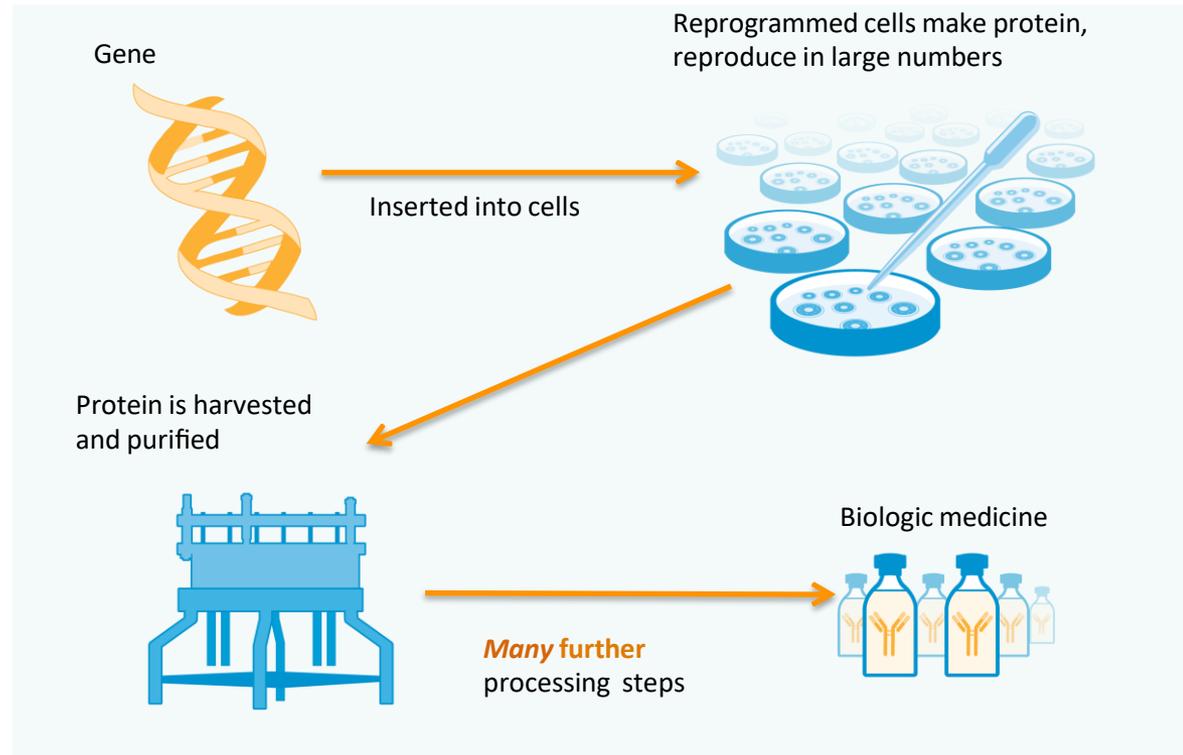
## Síntesis química

Siguiendo la misma "receta" se  
Obtiene el mismo producto



## Biológicos

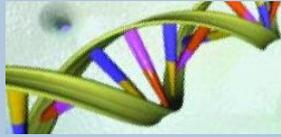
cultivados a partir de células vivas, condiciones muy precisas,



# Dos procesos diferentes producen Dos productos Biológicos diferentes

## PRINCIPIO

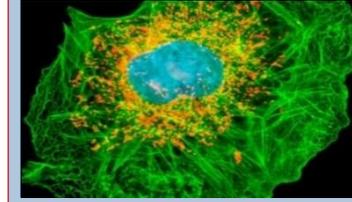
Ambos pueden usar  
la misma secuencia  
genética



Distintos vectores  
para insertar el gen



Distintas células  
huésped para que  
crezca la proteína



Diferentes condiciones  
de fermentación/cultivo

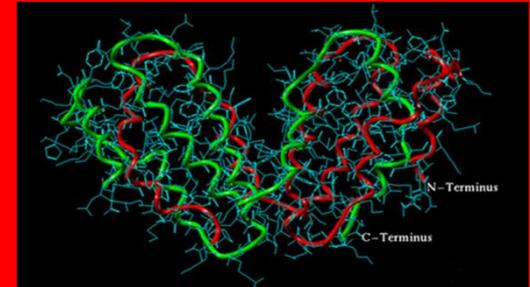


Diferentes procesos  
finales

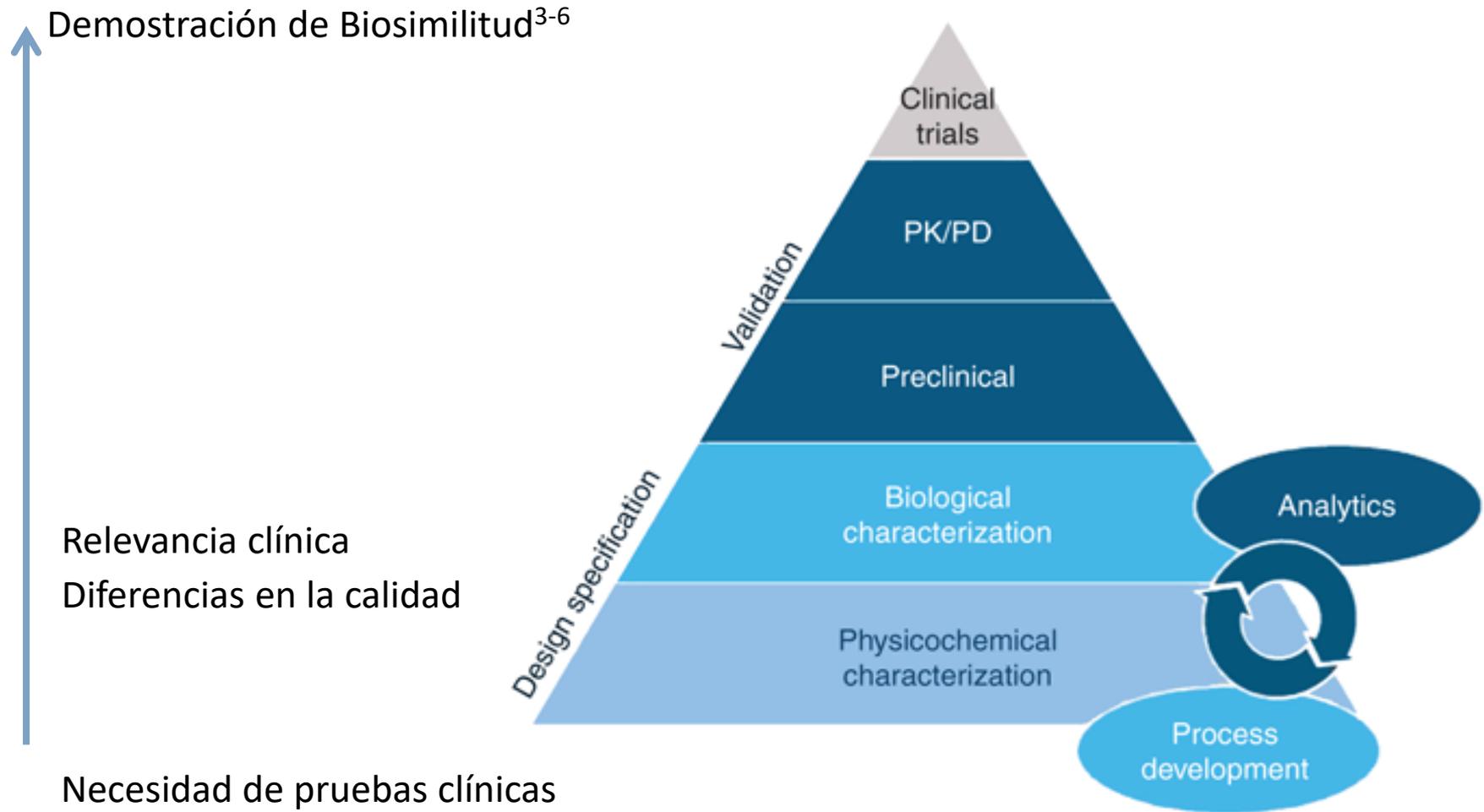


Producto final con diferentes  
características biofísicas

FIN

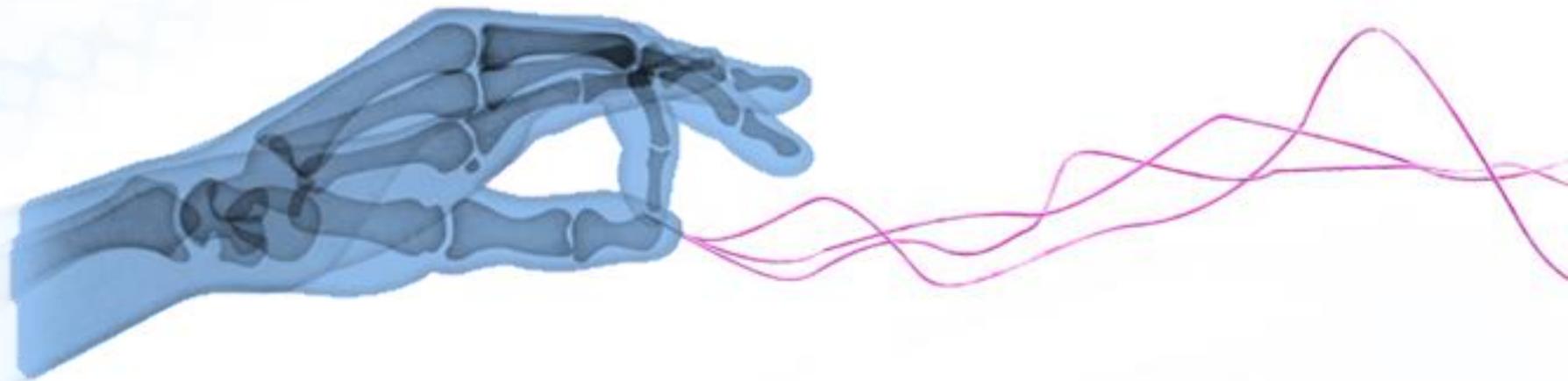


# Caracterización de productos biológicos



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.pdfz](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdfz)





# **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”<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 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: Similares Pero No Iguales

---

- utilizan diferentes procesos y líneas celulares en su elaboración.<sup>1-3</sup>
- desarrollados por distintos fabricantes<sup>1-3</sup>.
- que estén autorizados no implica que puedan intercambiarse con el medicamento de referencia ni reemplazarlo.<sup>8,9</sup>



- **Uruguay Decreto 38/015: Medicamentos biotecnológicos**

- **Referencia**

- indicaciones autorizadas en base a datos completos de calidad seguridad y eficacia

- **Similar**

- comparable a la referencia en cuanto a calidad seguridad y eficacia

[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. 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 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

# Intercambiabilidad, Sustitución, Cambio

---

- **Intercambiabilidad/Autoridad Regulatoria**
  - En USA, FDA si<sup>1</sup> produce los mismos resultados clínicos que el PR en cualquier paciente y el cambio no presenta mayor riesgo de seguridad o eficacia
  - En Europa, EMA no incluye recomendaciones sobre intercambiabilidad<sup>2</sup>
- **Cambio médico/Médico tratante**
  - cambia el medicamento por situaciones de eficacia o de seguridad
- **Sustitución automática o involuntaria/Farmacéutico**
  - sustituye producto prescrito por el MD por otro producto
- Adicionales: dispositivos, plan infusión, trazabilidad, **Inmunogenicidad?**



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

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;

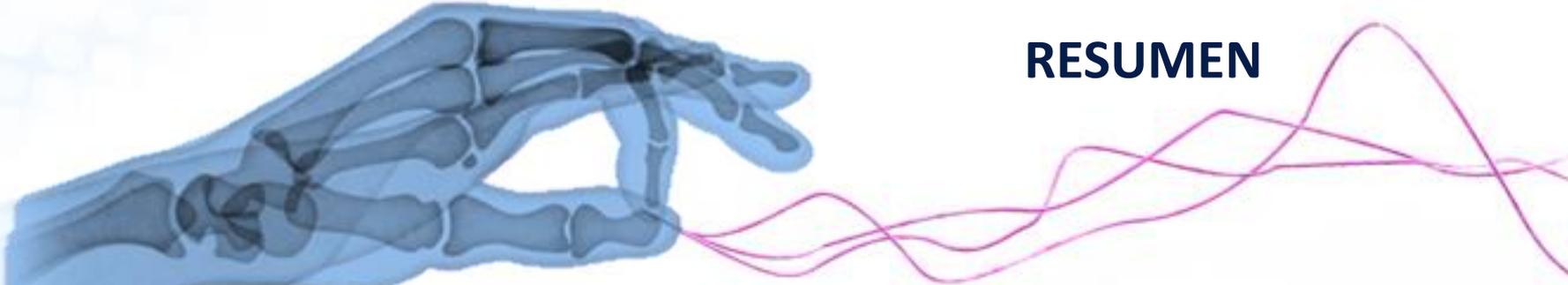
2. EMA Questions and answers on biosimilar medicines, 27 Sept 2012. EMA/837805/2011

# Intercambiabilidad Uruguay

---



- No esta contemplada
- Solo la comparabilidad para registro del biosimilar
- Es responsabilidad de los tomadores de decisión y del prescriptor
  
- Farmacovigilancia activa
  - notificación de un evento: marca comercial, N° lote, fecha, dato filiatorio.



## RESUMEN

### Consenso Latinoamericano de Principios: Acceso del consultante a biológicos y biosimilares seguros

*P1. Biosimilares deben llevar denominaciones comunes internacionales distinguibles que protegen la seguridad del paciente, asegurando que los pacientes y los proveedores puedan rápidamente, identificar con precisión qué medicamento se utiliza.*

*P2. Es necesario ~~determinar la intercambiabilidad de los biosimilares con su producto de referencia~~ basado en datos científicos rigurosos;*

*P3. Prescriptores y proveedores de salud deben ser notificados de manera oportuna cuando la medicina biológica que prescriben está siendo sustituida con un biosimilar por el farmacéutico dispensador.*

*P4. Los medicamentos biosimilares deben ser sometidos a ensayos clínicos propios para evaluar su efecto y la eficacia en todos los estadios de la enfermedad grupos de pacientes para los que fueron aprobados.*

*P5. Información de prescripción de los medicamentos biosimilares deben ser transparente al: a) Identificar el producto como un biosimilar, b) Proporcionar los datos de pruebas clínicas específicas para el biosimilar, c) Aclarar qué datos provienen de las pruebas del biosimilar y que datos provienen de las*



Los doctores son hombres que prescriben medicinas que conocen poco, curan enfermedades que conocen menos, en seres humanos de los que no saben nada.

---

Voltaire (1694-1778)

**Gracias por su atención!**

[arroyog48@gmail.com](mailto:arroyog48@gmail.com)

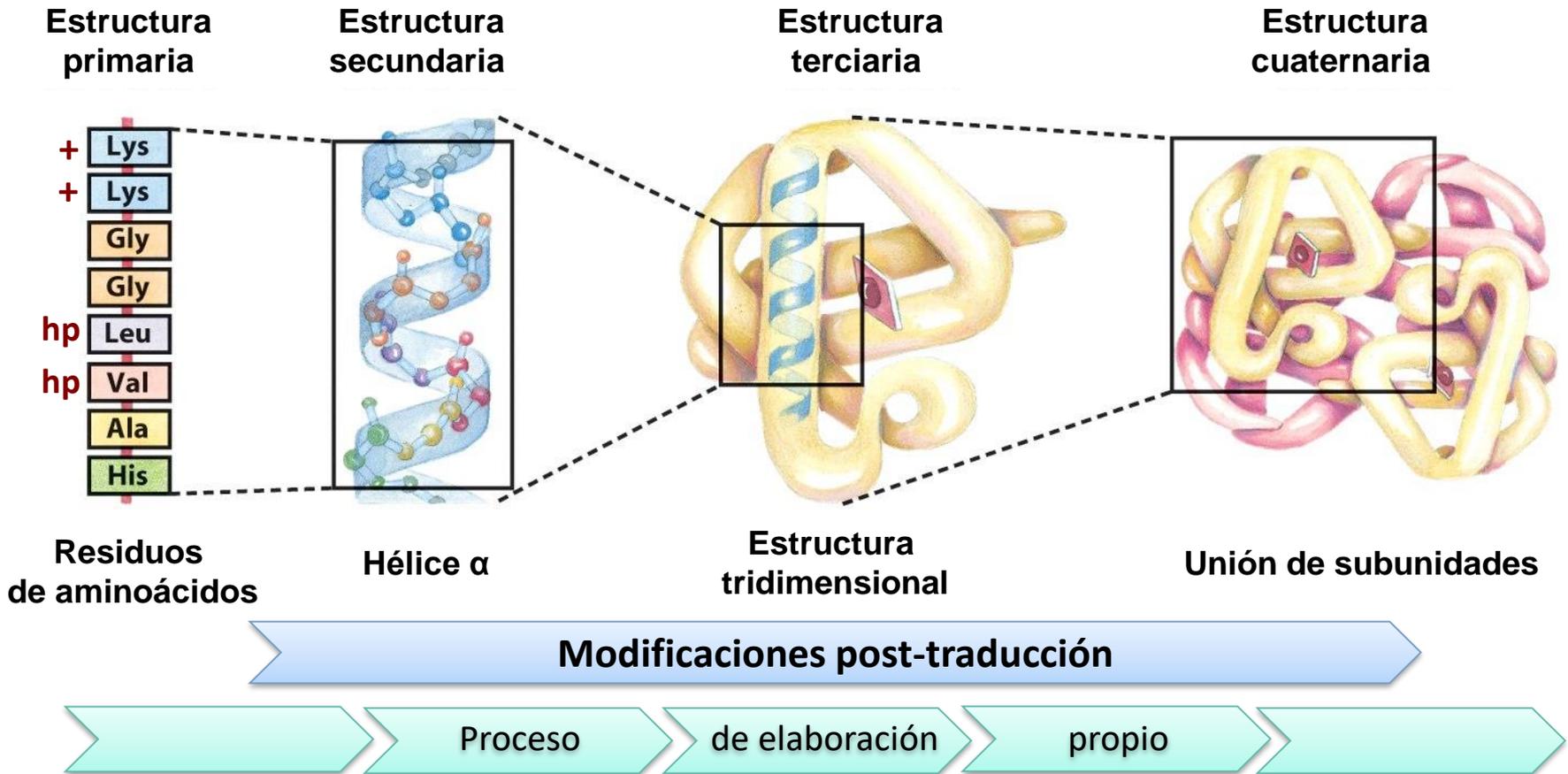


# Back up

---

# 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

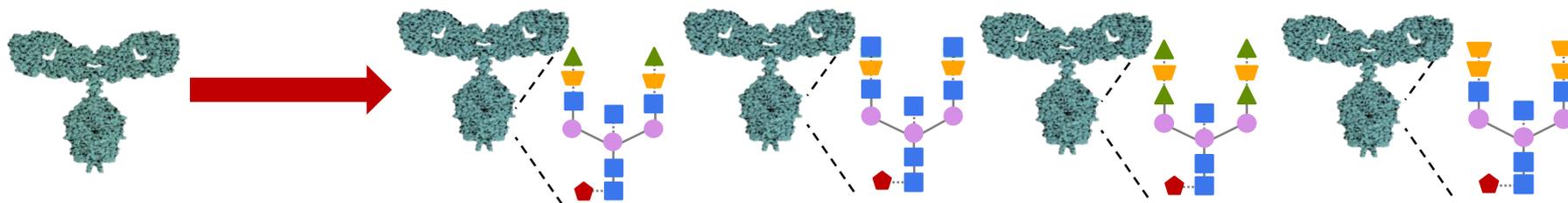


# Heterogeneidad de Proteínas y Anticuerpos Monoclonales

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.

mAb: anticuerpo monoclonal

Hasta  $\approx 10^8$  de resultados posibles

# Los Biosimilares son Distintos de los Genéricos



Medicamentos Genéricos	Medicamentos Biosimilares
<p data-bbox="171 318 875 405">Ingrediente activo químicamente idéntico a su equivalente de marca.<sup>1,5</sup></p> <p data-bbox="171 432 875 519">Puede replicarse. Su fabricación es menos sensible a cambios de procesos.<sup>2</sup></p> <p data-bbox="156 661 890 791">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="210 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 996">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 1019 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

# 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

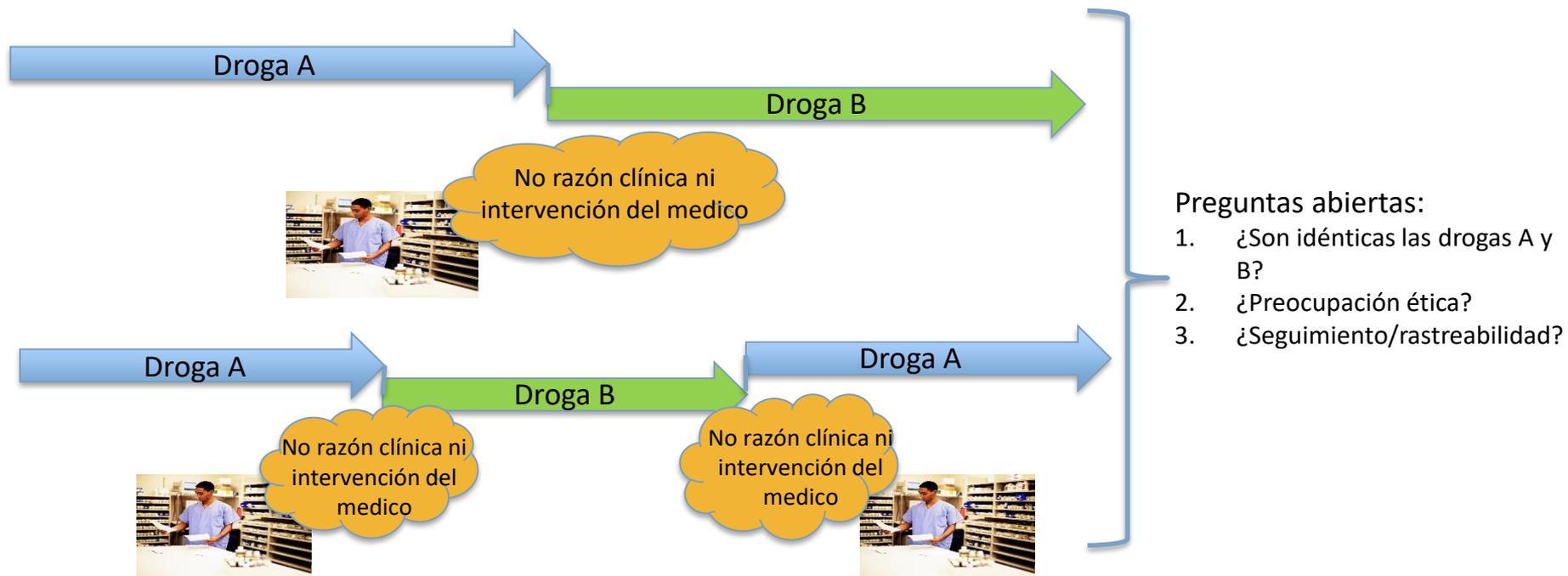
**Medicamento Biotecnológico similar MBS** el que es comparable a la referencia en cuanto a calidad seguridad y eficacia



# 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?



# Intercambiabilidad y Sustitución

---

## BIOSIMILARES

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

# Inmunogenicidad: Desafíos del intercambio

- Cambios entre bioterapéuticos incrementan la inmunogenicidad con potenciales efectos clínicos negativos<sup>1</sup>
  - 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 tratamiento<sup>2</sup>

- Los análisis de inmunogenicidad deben realizarse en los trabajos que se realicen sobre efectos de intercambio<sup>3,4</sup>

# Puntos a considerar antes de intercambiar biológicos

---

- **Similar NO es idéntico.**
- **Intercambiabilidad debe ser dictaminada por la Autoridad Regulatoria**
- **Inmunogenicidad**
- **Seguridad**
- **Confiabilidad de la trazabilidad o rastreabilidad post mercado**



# Intercambiabilidad y sustitución



## Canada<sup>5</sup>

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



## EEUU<sup>1</sup>

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



## EMA<sup>2</sup>

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



## Japan<sup>3</sup>

La intercambiabilidad y la sustitución automática son altamente desalentadas



## Australia<sup>4</sup>

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

# Inmunogenicidad

- Virtualmente cualquier proteína exógena puede producir inmunogenicidad a corto o largo plazo.
- Estructuras desnaturalizadas, desdoblamientos incorrectos o agregados pueden provocar inmunogenicidad



# 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.

## Farmacovigilancia

# 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.<sup>1</sup>
- Según la FDA, la aprobación de la biosimilitud no basta para establecer la intercambiabilidad o la sustituibilidad con respecto al producto de referencia.<sup>2</sup>
- Solo un médico tratante, mediante una consulta con el consultante, debería tomar la decisión de pasar a un régimen de tratamiento alternativo.<sup>3</sup>

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



# PROBLEMAS MD, CONSULTANTES Y CIENTÍFICOS MÁS IMPORTANTES

---

- Intercambiabilidad, Sustitución y Cambio
- Inmunogenicidad