

Murcia, 30 de Noviembre de 2016

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES



M^a del Rocío Gutiérrez Cívicos
Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario Santa Lucía



Somufarh
Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

ÍNDICE

- Introducción
- Concepto de medicamento biosimilar y biológico
- Desarrollo de medicamentos biotecnológicos
- Regulación de los biosimilares
- Diferencias entre biosimilar y medicamento genérico
- Factores a tener en cuenta en la evaluación
 - Comparabilidad
 - Inmunogenicidad
 - Farmacovigilancia
 - Intercambiabilidad
 - Extrapolación de las indicaciones
- Conclusiones

INTRODUCCIÓN

Las terapias biológicas están en constante crecimiento en el mercado farmacéutico y han supuesto una gran contribución para mejorar patologías tan relevantes como **ARTRITIS REUMATOIDE, DIABETES o CÁNCER**



Sin embargo, los beneficios van acompañados de un incremento en los costes de los tratamientos, que genera dificultades para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios; y tras expirar su patente, aparecen los llamados **FÁRMACOS BIOSIMILARES**. Su desarrollo se considera un potente incentivo al fomento de la innovación y desarrollo de nuevas moléculas.

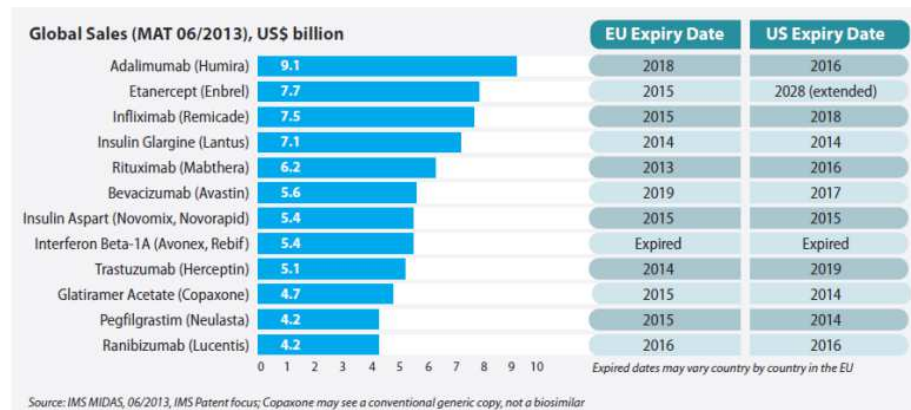


- Según el IMS Health, 8 de los 10 medicamentos con mayor gasto en Europa en 2013 fueron biológicos.

PRODUCT TYPE	PRODUCT	EU VALUE MARKET SHARE	EU EXPIRY DATE
BIOLOGIC	HUMIRA	1.7%	2018
BIOLOGIC	ENBREL	1.2%	2015
NON-BIOLOGIC	SERETIDE	1.2%	
BIOLOGIC	HERCEPTIN	1.1%	2014
BIOLOGIC	REMICADE	1.0%	EXPIRED
BIOLOGIC	MABTHERA	1.0%	EXPIRED
BIOLOGIC	AVASTIN	1.0%	2019
BIOLOGIC	LOVENOX	1.0%	EXPIRED
NON-BIOLOGIC	LYRICA	0.9%	
BIOLOGIC	LUCENTIS	0.9%	2016

Source: IMS MIDAS, 2013; based on market sales at ex-manufacturer price before rebates and discounts

FIGURE 3: TOP BIOLOGIC PATENT EXPIRATIONS



- La patente de algunos biológicos ya ha expirado y desde el año 2015 y hasta 2020 ocho medicamentos biológicos más perderán la exclusividad de mercado, como **rituximab** y **trastuzumab**, entre otros

¿QUÉ ES UN BIOSIMILAR?

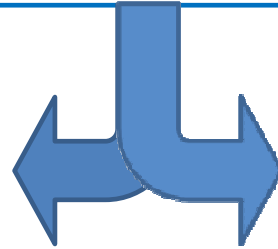
Un **BIOSIMILAR** es un medicamento biológico **similar** a otro ya comercializado (“de referencia” o “innovador”) que se desarrolla de acuerdo a estrictos requisitos exigidos por la **Agencia Europea del Medicamento (EMA)** en cuanto a CALIDAD, EFICACIA Y SEGURIDAD una vez que la patente del “medicamento de referencia” ha expirado

MEDICAMENTO BIOLÓGICO: contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una **fente biológica** (fluidos, tejidos humanos o animales, microorganismos...).



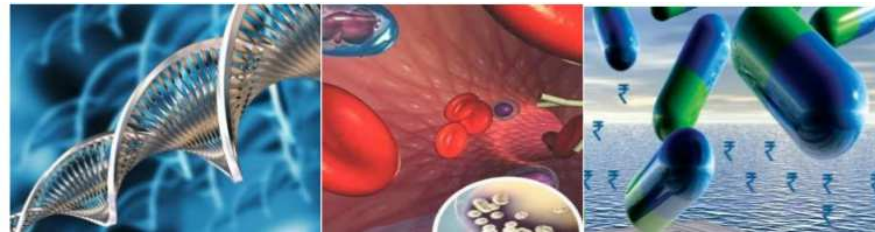
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Directamente por el organismo vivo
(factores de coagulación del
plasma humano)



Biosíntesis en células, bacterias,
levaduras y virus mediante
biotecnología que implican la
manipulación del material
genético (medicamentos
biotecnológicos)

- **Anticuerpos monoclonales**
- Proteínas. Receptores
- Vacunas
- Albúmina
- Inmunoglobulinas
- Factores de coagulación
- Hormonas de crecimiento
- Gonadotropinas
- Enzimas

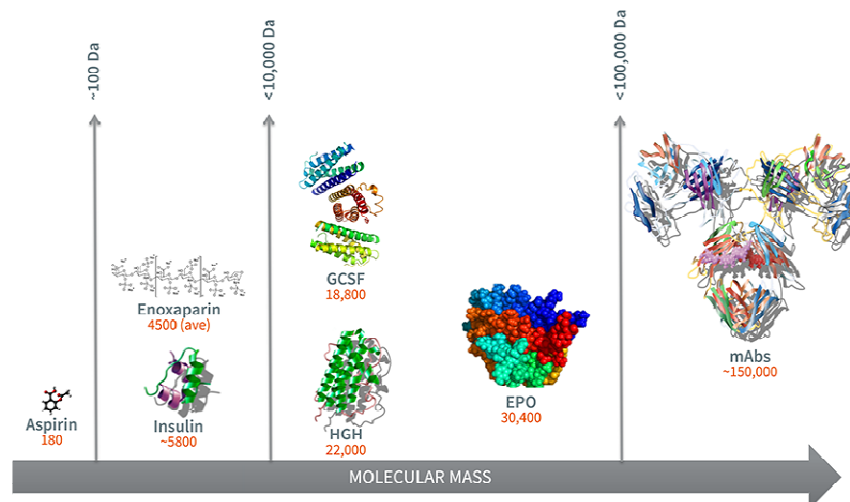


Desarrollo de los medicamentos biotecnológicos (biosimilares e innovadores)

La mayoría de medicamentos biotecnológicos son **PROTEÍNAS GRANDES y COMPLEJAS** cuyo desarrollo es complicado.

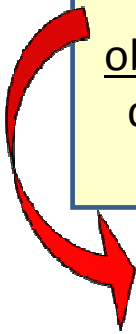
El proceso de fabricación, sean biosimilares o no, es muy **SENSIBLE** y pequeños cambios pueden dar lugar a diferencias mínimas en su estructura, de ahí que se suele decir que “**el proceso es el producto**”.

No solo es esencial el origen del producto, sino también el **proceso de producción**.



Desarrollo de los medicamentos biotecnológicos (biosimilares e innovadores)

Estas variaciones estructurales entre dos fármacos biotecnológicos de un mismo principio activo se pueden producir entre **DOS INNOVADORES** obtenidos en distintas líneas celulares, entre **UN FÁRMACO** antes y después de hacer modificaciones en su proceso de fabricación, y también entre un **BIOSIMILAR Y SU INNOVADOR**.



**Entre diferentes LOTES
del medicamento**

- Aunque puede haber pequeñas diferencias entre ellos, la autorización del **BIOSIMILAR** se basa en la demostración de **NO** tienen relevancia clínica ni conducen a diferencias en la seguridad o eficacia.

Regulación de los biosimilares

El concepto de biosimilar fue introducido por 1ª vez en la legislación europea hace más de 10 años (*Commission Directive 2003/63/EC, Directive 2004/27/EC*) y entró en vigor en 2005.

Hace ya casi 10 años que se aprobó el primer biosimilar y desde entonces se han aprobado **21 especialidades de 8 moléculas diferentes**.

De acuerdo con la legislación europea:

Todos los medicamentos biotecnológicos (incluidos biosimilares) son evaluados de FORMA CENTRALIZADA por la EMA



Autorización válida de todos los estados miembro



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Regulación de los biosimilares

- Deben ser evaluado por el **Comité de Medicamentos para Uso Humano** (CHMP) formado por representantes de cada una de las autoridades reguladoras de medicamentos de la UE y por miembros de expertos. Emite una **opinión científica** que se transmite a la **EMA** (organismo que dicta la resolución final).
- En la página web de la EMA se publican los informes **EPAR** (*Informe Público de Evaluación Europeo*) con el resumen de la **evidencia científica** que fundamenta la autorización del medicamento.
- Debido a la complejidad y heterogeneidad de estos medicamentos, la UE ha desarrollado un **marco regulatorio específico** para ellos, basado en unos principios diferentes y más complejos que para los medicamentos genéricos

Regulación de los biosimilares

Guías de la EMA de los medicamentos biosimilares

Principios generales	<i>Guideline on Similar Biological Medicine Products</i>	CHMP/437/04 Rev 1 Octubre 2014/Abril 2015
Calidad	<i>Guideline on similar biological medicinal product containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues</i>	CHMP/BWP/247713/2012 Mayo 2014/Diciembre 2014
Estudios clínicos y no clínicos	<i>Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issue</i>	CHMP/BMWP7/42832/2005 Rev 1 Diciembre 2014 / Julio de 2015
Guías específicas por grupo	Insulina humana recombinante y análogos Hormona de crecimiento Interferón alfa Interferón beta Hormona foliculo-estimulante	Eritropoyetina recombinante G-CSF Anticuerpos monoclonales Heparinas de bajo peso molecular

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES APROBADOS POR LA EMA

Principio activo	Medicamento de referencia	Medicamento biosimilar	Indicación
Epoetina alfa	Eporex®	Abseamed** Binocrit® Epoetin Alfa Hexal®	Anemia sintomática
Epoetina zeta	Eporex®	Retacrit® Silapo®	Anemia sintomática
Etanercept	Enbrel®	Benepali®	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis
Filgrastim	Neupogen®	Accofil® Biograstim® Filgrastim Hexal® Grastofil® Nivestim® Ratiograstim® Tevagrastim® Zarzio®	Neutropenia febril
Folitropina alfa (hormona foliculo-estimulante)	Gonal F®	Bemfol® Ovaleap®	Anovulación
Infliximab	Remicade®	Flixabi® Inflectra® Remsima®	Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, colitis ulcerosa
Insulina glargina	Lantus®	Abasaglar®	Diabetes mellitus
Somatropina (hormona de crecimiento)	Genotonorm®	Omnitrope®	Alteraciones del crecimiento

* Medicamentos biosimilares autorizados por la EMA pero todavía no comercializados en España.

Boletín informativo Infac: Medicamentos biosimilares: Aclarando conceptos. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_24_n_3_biosimilares.pdf

Diferencias entre un biosimilar y un medicamento genérico

	BIOSIMILAR	GENÉRICO
OBTENCIÓN	Organismos vivos, fuente biológica	Síntesis química
ESTRUCTURA MOLECULAR	✓ Similar al de referencia ✓ Compleja ✓ Difícil de reproducir ✓ Elevado peso molecular ✓ Capacidad inmunogénica	✓ Idéntica al de referencia ✓ Sencilla ✓ Fácilmente reproducible ✓ Bajo peso molecular ✓ No provocan inmunogenicidad
DESARROLLO: -TIEMPO -INVERSIÓN	6-7 años 30-100 millones €	2-3 años 0,6-4 millones €
REGULACIÓN: -AUTORIZACIÓN -APROBACIÓN - NECESIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS	✓ Centralizada (EMA) ✓ Biosimilitud ✓ Sí	✓ Nacional o centralizada (EMA) ✓ Bioequivalencia ✓ Solamente ensayos de biodisponibilidad
FARMACOVIGILANCIA	Seguimiento especial (plan de gestión de riesgos)	Seguimiento habitual

FACTORES A TENER EN CUENTA EN LA EVALUACIÓN

COMPARABILIDAD

INMUNOGENICIDAD

FARMACOVIGILANCIA

INTERCAMBIABILIDAD

EXTRAPOLACIÓN DE LAS INDICACIONES

1. COMPARABILIDAD

El principio básico para la autorización de un biosimilar es la demostración de la similitud con el medicamento biológico original mediante una **COMPARACIÓN DIRECTA Y EXHAUSTIVA**.

COMPARABILIDAD: concepto científico que se refiere al ejercicio de comparar todos los aspectos moleculares y clínicos entre dos productos biológicos, lo que incluye realizar estudios de [Calidad](#), [Eficacia](#), [Actividad Biológica](#) y [Seguridad](#).

BIOSIMILITUD es el término legal utilizado en la UE que expresa la comparabilidad entre un biosimilar y el medicamento de referencia.

OBJETIVO FINAL:

**Excluir cualquier diferencia relevante
entre ambos**



1. COMPARABILIDAD

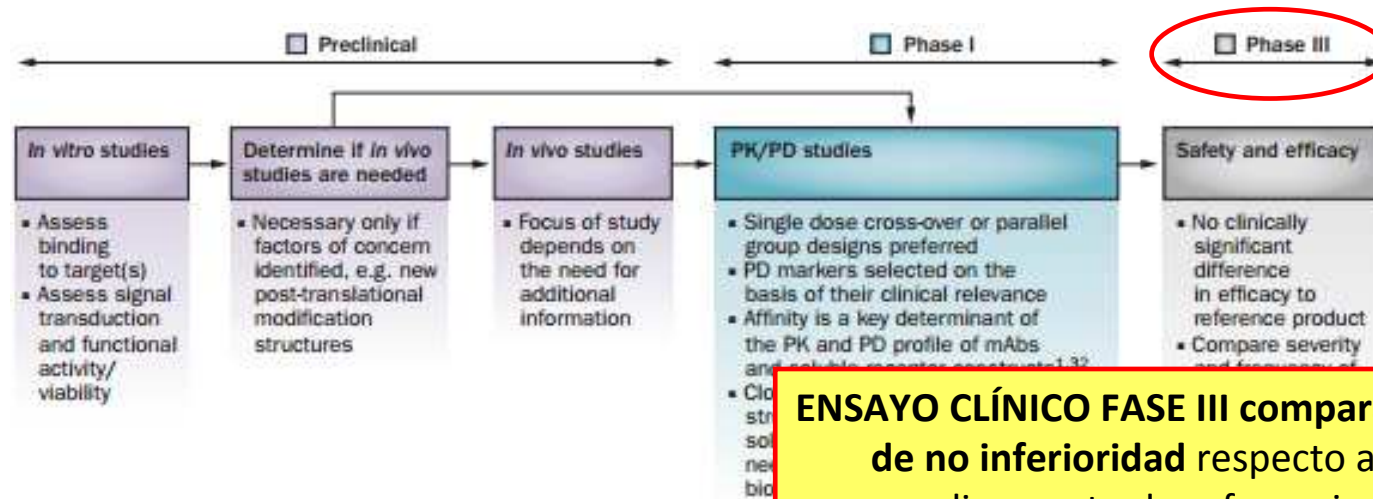


Figure 2 | EMA guidance on biosimilar mAbs: a stepwise approach. The guidance requires a stepwise approach that is different to conventional introduction of mAbs. Abbreviations: mAb, monoclonal antibody; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic.

NO-CLÍNICA

- Características fisicoquímicas
- Caracterización biológica
- Pruebas preclínicas
- Farmacocinética y Farmacodinamia (PK/PD)

CLÍNICA

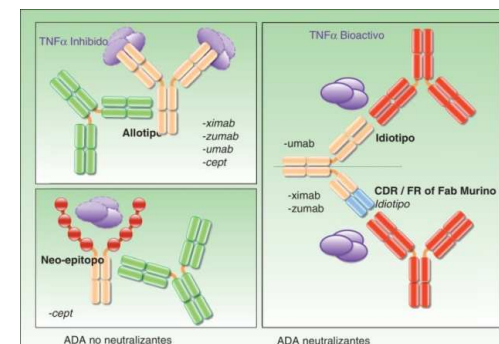
- PK/PD en humanos
- EECC fase III de eficacia y seguridad

2. INMUNOGENICIDAD

INMUNOGENICIDAD: capacidad para inducir respuesta inmune, inherente a cualquier medicamento biológico. Depende de numerosos factores como la **genética del individuo**, el tipo de **enfermedad**, el **proceso de producción**, el **tipo de molécula**, etc.

La **EMA** dispone de **directrices específicas** para todos los **fármacos biotecnológicos** (adoptadas en 2006 y revisada en 2013) que describen como se debe evaluar la inmunogenicidad.

En el caso de los biosimilares, la normativa contempla que la inmunogenicidad del biosimilar y del producto de referencia debe ser **comparada tanto *in vitro* como en ensayos clínicos**.



3. FARMACOVIGILANCIA

- Debido al potencial riesgo de reacciones de inmunogenicidad, la legislación establece que los medicamentos biológicos, tanto medicamentos de referencia como biosimilares, están sujetos a un **seguimiento adicional** (▼) particularmente riguroso e intensivo por parte de las autoridades sanitarias.
- Todos los medicamentos de origen biológico requieren un **plan específico de vigilancia post-comercialización**: *Plan de Gestión de Riesgos*



Registrar acontecimientos adversos poco frecuentes

- Notificación espontánea de posibles RA
- Informes de Actualización de Seguridad Periódicos
- Estudios de seguridad post-autorización

3. FARMACOVIGILANCIA

- Según la *Directiva 2001/83/CE*, dadas las especiales características de los medicamentos biológicos anteriormente indicadas, en la **prescripción**, la **marca comercial debe utilizarse**, con el fin de asegurar su trazabilidad



3. FARMACOVIGILANCIA

- Asegurar la **TRAZABILIDAD** es esencial debido a la preocupación existente de que se pudiera producir cambios repetidos entre el biosimilar y el medicamento de referencia que favoreciera la inmunogenicidad.
- Actualmente, los biosimilares reciben la misma DCI que su biológico de referencia, pero la prescripción debe realizarse por **principio activo más marca comercial**, para asegurar esa trazabilidad.
- Contar con la tecnología adecuada (sistemas de prescripción electrónica, códigos de barras...) va a facilitar que se pueda asegurar la completa trazabilidad.

4. INTERCAMBIABILIDAD

La decisión de *INTERCAMBIABILIDAD* y/o *SUSTITUCIÓN* están fuera del ámbito de la EMA, depende de las **AUTORIDADES COMPETENTES** de cada país.



- ✓ En el ÁMBITO HOSPITALARIO, las **Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFyT)**, son las responsables de la selección de medicamentos que conformarán la GF del hospital.
- ✓ La mayor parte de los medicamentos biológicos autorizados en España son de **uso hospitalario o diagnóstico hospitalario de dispensación hospitalaria**, por lo que las CFyT deben establecer los criterios de **INCLUSIÓN Y POSICIONAMIENTO** de los biosimilares respecto al MR.

4. INTERCAMBIABILIDAD

Se puede realizar un intercambio terapéutico con un seguimiento clínico, compartiendo la información.



**INTERCAMBIABILIDAD PROTOCOLIZADA CON UN
SEGUIMIENTO CLÍNICO**

Protocolo

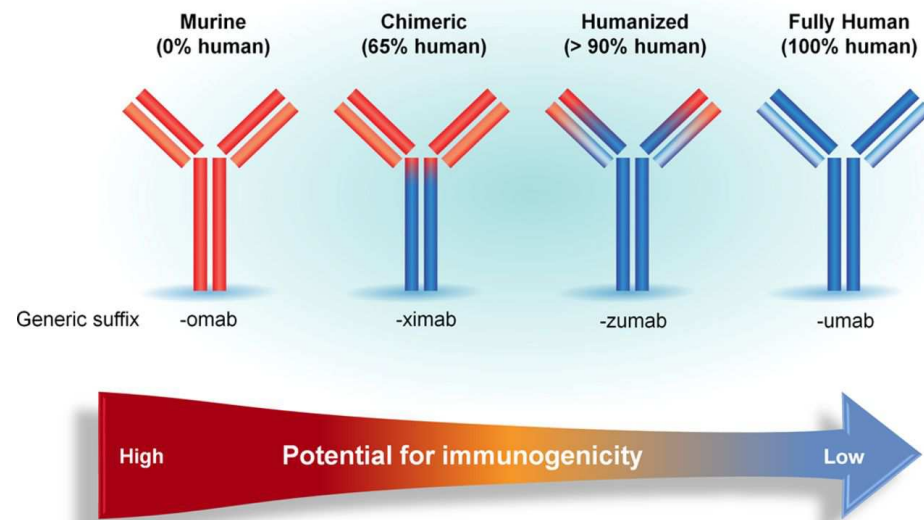


5. EXTRAPOLACIÓN DE LAS INDICACIONES

- Si el biosimilar ha demostrado ser comparable, para una determinada indicación, al medicamento de referencia mediante **análisis físico-químicos, estructurales**, pruebas **in vitro y datos clínicos** de seguridad y eficacia, es esperable que estos datos también sean extrapolables para otras indicaciones del medicamento de referencia.
- La EMA permiten extrapolar al biosimilar otras indicaciones del medicamento de referencia, **sin** la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos ADICCIONALES. La extrapolación de indicaciones requiere una adecuada **justificación científica** y un ejercicio de **comparabilidad** (se contempla en las guías específicas o en el Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de cada biosimilar autorizado)

AcMo BIOSIMILARES APROBADOS

- Los primeros anticuerpos monoclonales aprobados por la EMA han sido para **infliximab**: **Inflecta®** y **Remsima®**.





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Biologicals

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biologicals



Review

Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health



Jürgen Braun^a, Alex Kudrin^{b,*}

^a Rheumazentrum Ruhrgebiet, Claudiusstr. 45, 44649 Herne, Germany

^b Celltrion Inc, Celltrion, 23 Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon 406-840, South Korea

Table 1

Randomized clinical trials and observational studies for switchability of CT-P13.

Country (study)	Patient numbers	Indication	Efficacy	Safety	Ref
16 countries (PLANETRA)	302 (maintenance group = 158, switch group = 144)	RA	Highly similar efficacy between maintenance and switch groups based on ACR 25/50/70, DAS28-ESR, DAS28-CRP, EULAR-ESR, and EULAR-CRP	Comparable immunogenicity and treatment-emergent adverse event profiles	[73]
8 countries (PLANETAS)	174 (maintenance group = 88, switch group = 86)	AS	Highly similar efficacy between maintenance and switch groups based on ASAS 20/40, ASAS partial remission rate, BASDAI, BASFI, BASMI and chest expansion	Comparable immunogenicity and generally comparable safety profiles	[74,75]
South Korea	110 (CD = 59: 32 infliximab-naïve, 27 switch), (UC = 51: 42 infliximab-naïve, 9 switched)	IBD	Naïve: - Response: 95.5% and 91.3% in CD and UC patients, respectively at week 30 - Remission: 77.3% and 47.8% in CD and UC patients at week 30 Switch: Efficacy of CT-P13 was maintained in 92.6% and 66.7% of CD and UC patients, respectively	AEs related to CT-P13 occurred in 11.8% of UC patients	[76]
South Korea	173 (CD = 83: 43 infliximab-naïve, 40 switch), (FCD = 12: 8 infliximab-naïve, 4 switch), (UC = 78: 62 infliximab-naïve, 16 switch).	IBD	Naïve: - Response: 79.5%, 66.7%, and 72.2% in CD, FCD, and UC patients, respectively at week 30 - Remission: 59.0%, 50%, and 37% in CD, FCD, and UC patients at week 30 Switch: 80.6%, 50%, and 45.5% of CD, FCD, and UC patients, respectively, achieved or maintained remission	No unexpected AEs, well-tolerated	[77]
South Korea	17 (CD = 8: 3 infliximab-naïve, 5 switch, (UC = 9: 5 infliximab-naïve, 4 switch)	IBD	Naïve: - Response & remission: 87.5% in IBD patients at week8 Switch: - 88.9% showed a similar clinical outcome compared with originator biologic	One UC patient experienced arthralgia	[78]
Poland	32 (switch)	Pediatric CD	Switch: - Response & remission: median PCDAI 48 (at start of RMP) → 8.5 (at switch to CT-P13) → 7.5 (at second CT-P13 infusion)	No unexpected AEs	[79]
Finland	39 (switch)	RA	Switch: - No statistical significant difference in terms of AUC for pain (VAS), fatigue, PtGlob, PtAct, HAQ, DrGlob, ESR, CRP at after CT-P13 injection for 11 months	No immediate safety signals were observed	[80]

Table 2

Ongoing registries and post marketing studies for evaluation of CT-P13.

Study	Country	Patients number	Indication	Study type (ClinicalTrials.gov identifier)
NOR-SWITCH study	Norway	500	RA, SpA, PsA, UC, CD, and PsO	RCT (NCT02148640)
CD switching study	19 countries	214	CD	RCT (NCT02096861)
RA switching study	Japan	~100	RA	RCT
RA registry in Korea, EU	7 countries	2450	RA	Registry
IBD registry in Korea, EU	9 countries		IBD (CD,UC)	Registry
AS registry in Korea, EU	5 countries		AS	Registry
Post-marketing study in Korea	Korea	1600	RA, AS, IBD, PsA, PsO	Post-marketing Study
BSRBR	UK	500	RA	Registry
RABBIT	Germany	500	RA	Registry

RCT: Randomized clinical trial.

BSRBR: The British Society for Rheumatology Biologics Registers.

RABBIT: Rheumatoid Arthritis oBservaTion of Biologic Therapy.

CONCLUSIONES

- Cambio de original a biosimilar es eficaz y seguro con un marco regulatorio establecido.
- Promover el uso de biosimilar.
- Los biosimilares pueden favorecer el acceso a más fármacos biológicos.
- Control y registro de uso de medicamentos biológicos. La incorporación de tecnologías en los procesos de prescripción y dispensación es indispensable para mejorar su trazabilidad.
- La Equipo multidisciplinar



