



Biosimilares

Eficacia

Seguridad

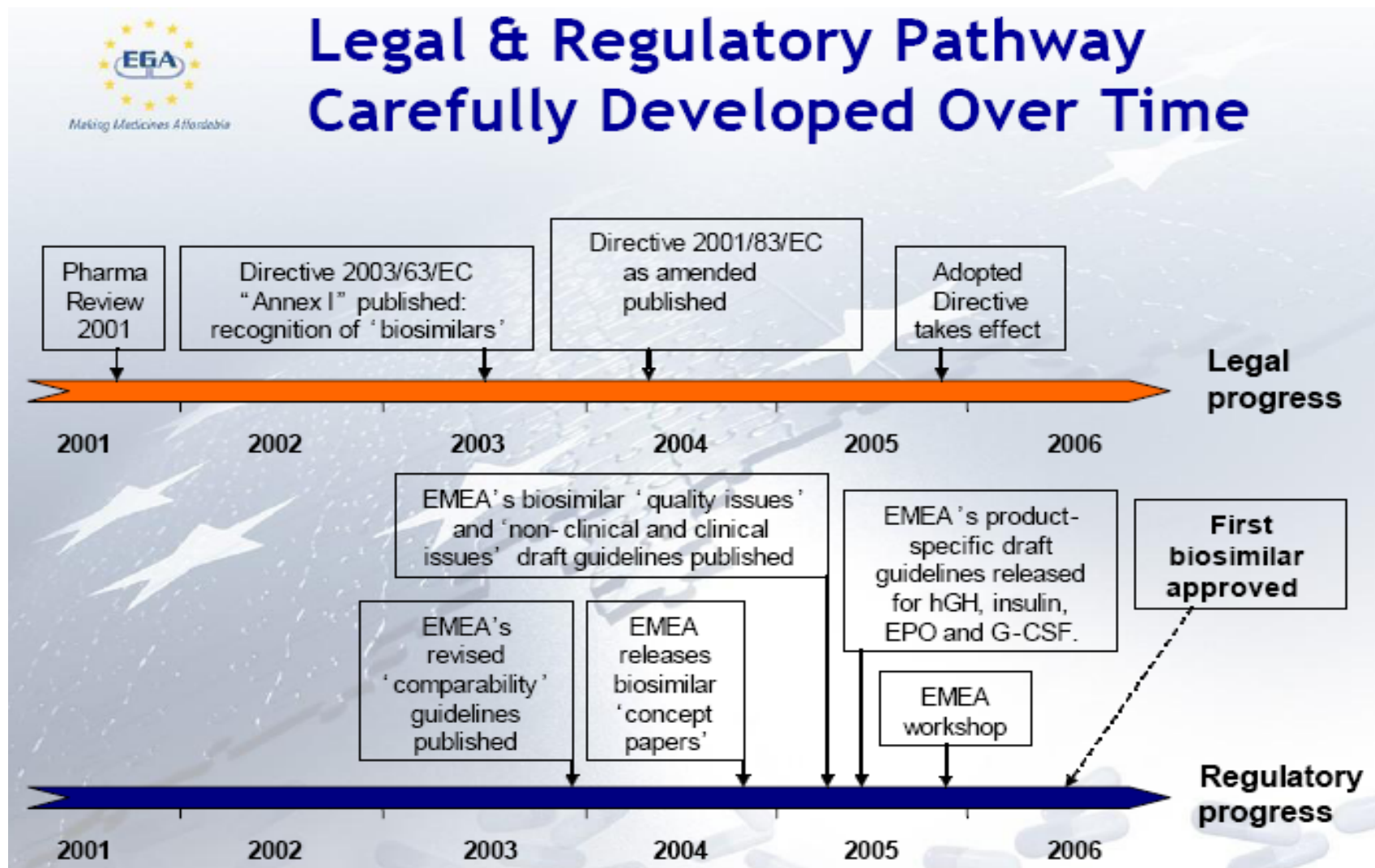
Calidad

Biosimilares

- *¿Qué son?*
- *Demostración de eficacia/seguridad*
- *Extrapolación de Indicaciones*
- *Farmacovigilancia*
- *Sustitución*

EU+ Noruega, Islandia y Liechtenstein

<http://www.ema.europa.eu/>



Procedimiento centralizado

«Los biosimilares **GENERALMENTE** son autorizados con este procedimiento porque son “productos biotecnológicos”

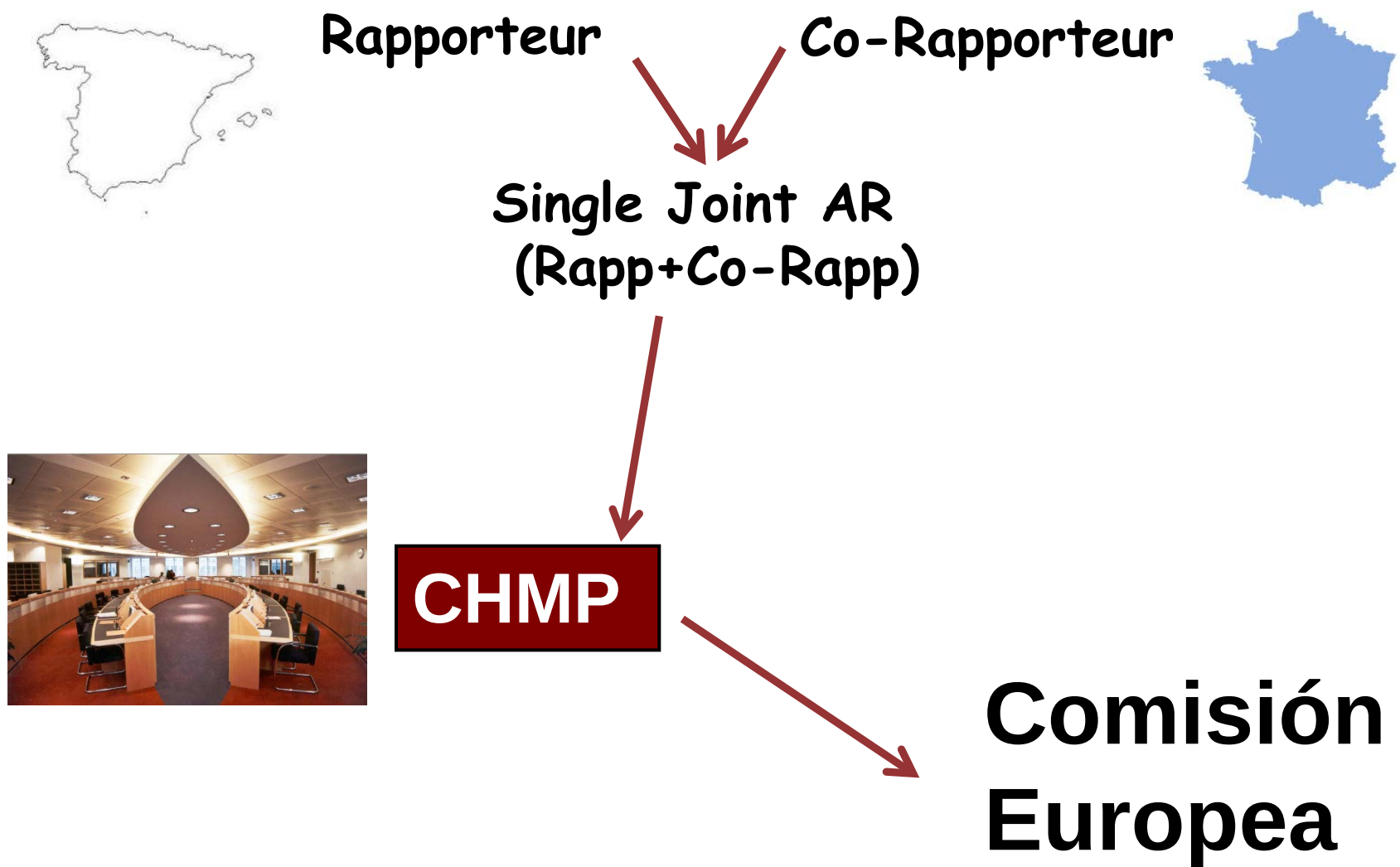
1.1 Medicinal products derived from biotechnology

Persons wishing to obtain a marketing authorisation for a medicinal product developed by means of one of the following biotechnological processes:

- Recombinant DNA technology,
- Controlled expression of genes coding for biologically active proteins in prokaryotes and eukaryotes including transformed mammalian cells,
- Hybridoma and monoclonal antibody methods

must submit the application to the EMEA and the application will be processed via the centralised procedure, as such products fall within the scope of Article 3(1) and point 1 of the Annex to the Regulation.

Procedimiento centralizado



Definición – “no es un genérico....pero”

Directiva 2001/83/EC (consolidada a 2009)

Artículo 10(1) Genérico

Artículo 10(3) Híbrido

Artículo 10(4)

Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones. El tipo y la cantidad de datos suplementarios deben ajustarse a los criterios pertinentes expuestos en el anexo I y a las directrices detalladas afines. No será necesario aportar los resultados de otras pruebas a partir del expediente del medicamento de referencia.

Definición – “*producto biológico*”

¿Que es un producto biológico?

«Asunciones :

a De origen biológico

a No es posible una caracterización completa

a Altamente dependiente del proceso de fabricación

Productos Biológicos en EMA

Anticuerpos
Monoclonales

Proteínas
Recombinantes

Alergenos

Inmunológicos
(sueros y
vacunas)

Hemoderivados

Terapias
avanzadas

TAMAÑO y COMPLEJIDAD

↓

Immunogenicidad

↓

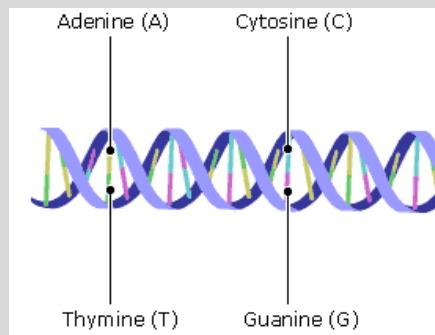
Actualmente problemas técnicos para demostrar igualdad en el principio activo

↓

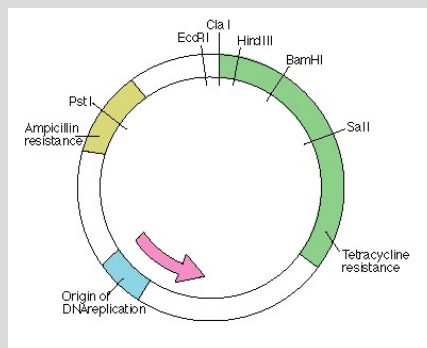
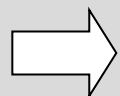
Mecanismo de acción no completamente establecido

¿Qué nos depara el futuro?

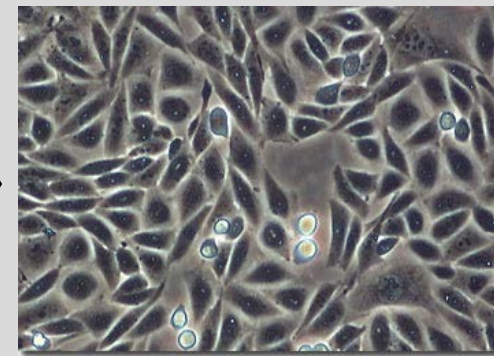
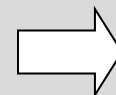
Problemas inherentes al método de fabricación para conseguir el mismo producto



Secuencia de ADN



Clonado

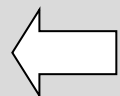


Expresión celular

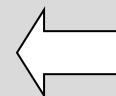
UN PROCESO, UN PRODUCTO



Formulación



Purificación



Fermentación

Biosimilares

- *¿Qué son?*
- ***Demostración de eficacia/seguridad***
- *Extrapolación de Indicaciones*
- *Farmacovigilancia*
- *Sustitución*

demuestran esa
similitud que les
confiere
seguridad/eficacia
?

Caracterización

Producto de síntesis química.

...Descripción del producto

Identificación por IR, HPLC

Contenido en agua

Metales pesados

Cenizas

Impurezas por HPLC

Contenido por HPLC



BIOEQUIVALENCIA CUANDO ES NECESARIA

100% de fiabilidad

Biosimilares

Ejercicio comparativo





Biosimilares

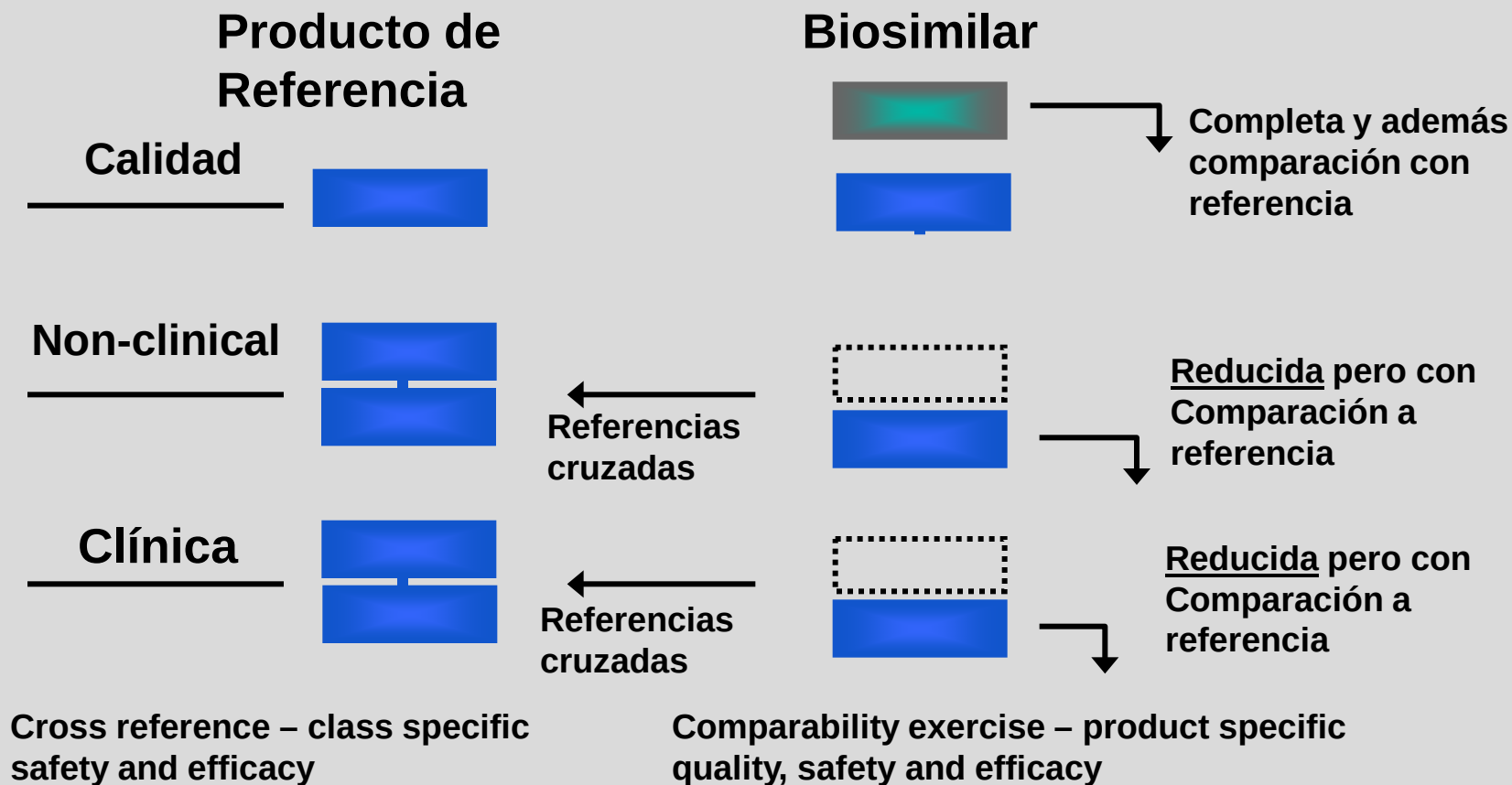
Ejercicio comparativo

Enfoque clínico

**Ensayos
clínicos**

Requisitos en biosimilares

Stepwise comparison & head-to-head comparison



Caracterización

Molecular Parameter	Attribute	Methods for control and characterisation
Primary structure	Amino acid sequence	Orthogonal peptide maps with high-resolution MS and MS/MS sequencing; N-terminal sequencing
Higher order structure	Disulfide bridging	Non-reducing peptide mapping
	Free cysteines	Ellman's assay, non-reducing peptide mapping
	Thioether bridging	Peptide mapping, -, CE-
	Secondary and tertiary structure	CD spectroscopy
Molecular Mass/Size	Molecular mass	MALDI-ToF; -MALLS;
	Molecular size	SEC, -PAGE (reducing/non-reducing with colloidal Coomassie and/or silver staining); CE-; DLS
Charge	Degree of sialylation	AEX
	Charge/Size	2D-
Heterogeneity: Glycosylation	N-glycan isoforms: Major (bG0, bG1, bG2) Minor (e.g. unfucosylated, α -Gal)	NP-HPLC (after sialidase digestion) of 2AB labelled glycans coupled to -MS, exoglycosidase digestion followed by NP-HPLC
	O-Glycans	MALDI-ToF of released O-glycans (after sialidase digestion)
	Glycosylation site occupancy and site specific (e.g. Fc part)	Peptide mapping coupled to -MS
	N-glycan analysis	
	Sialic Acids incl. NGNA (N-glycolylneuraminic acid)	Overall sialylation by AEX, WAX of 2-AB labelled N-glycans, NP-HPLC of 2AB labelled N-glycans coupled to -MS, exoglycosidase digestion, MALDI-ToF of chemically released O-glycans, RP-HPLC of DMB labelled sialic acids released from N- and O-glycans
Heterogeneity: AA-sequence	Variability of N-terminus (- Leu, - Leu-Pro)	Peptide Mapping
	Variability of C-terminus: -, truncation to proline amide	Cation exchange chromatography of the desialylated molecule; Peptide Mapping
Heterogeneity: Size	Aggregation	, FFF, SEC/FFF-MALLS, DLS, AUC
Amino acid modifications	Fragmentation	, CE-, -PAGE
	Oxidation	RP-HPLC, Peptide Mapping
	Deamidation	CEX; Peptide Mapping, IEF of desialylated molecule

	Test	Method / cell line	Used for
Binding assays	TNF- α binding assay	Surface plasmon resonance assay	Characterisation, comparability
	Fc γ RIII binding assay	Surface plasmon resonance assay	Characterisation, comparability
	Fc γ Rn binding assay	Surface plasmon resonance assay	Characterisation, comparability
In-vitro bioassays	TNF- α neutralisation reporter gene assay	Recombinant HEK293 cells expressing NFkB-luciferase reporter gene	Release of DS, early development phase, characterisation, comparability
	TNF- β neutralisation reporter gene assay	Recombinant HEK293 cells expressing NFkB-luciferase reporter gene	Early development phase, characterisation, comparability

Datos de clínica necesarios para aprobación

1. Following Dose 3, further doses could be administered every 8 weeks up to Week 54 continuing with assigned treatment.
2. A dose visit window of ± 3 days is allowed up to and including Dose 6; a dose visit window of ± 5 days is allowed thereafter, including the End-of-Study Visit.

Treatment Group	n/N' (%)	Estimate of Treatment Difference ¹	95% CI of Treatment Difference ²
All-Randomized Population			
CT-P13	184/302 (60.9)	0.02	(−0.06, 0.10)
Remicade	178/304 (58.6)		
Per-Protocol Population			
CT-P13	182/248 (73.4)	0.04	(−0.04, 0.12)
Remicade	175/251 (69.7)		

Note: N' =the number of patients with an assessment, n =the number of patients with the event,
 $(\%)=n/N' \times 100$.

1. Estimate of the difference in proportions between the 2 treatment groups (CT-P13 – Remicade) using the exact binomial test.
2. Therapeutic equivalence was concluded if the 95% CI for the difference in proportions between the 2 treatment groups was entirely contained within the range -15% to 15%.



Equivalencia
terapéutica

Pk/Pd
comparativo

Preclínica

Caracterización biológica

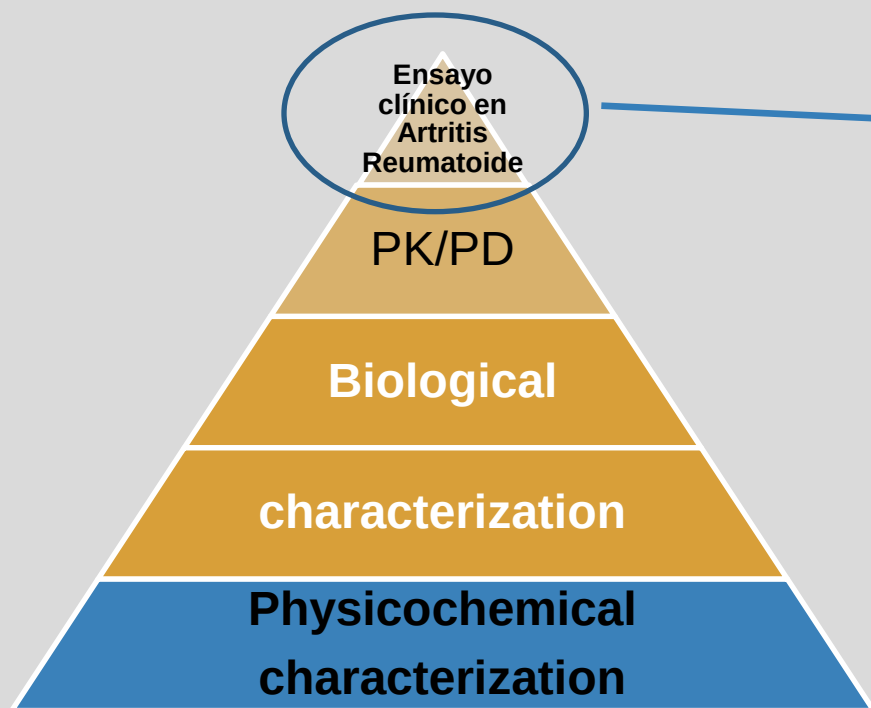
Caracterización Físicoquímica



Biosimilares

- *¿Qué son?*
- *Demostración de eficacia/seguridad*
- ***Extrapolación de Indicaciones***
- *Farmacovigilancia*
- *Sustitución*

Extrapolación de indicaciones



Infliximab BIOSIMILAR

- «Artritis reumatoide
- «Enfermedad de Crohn en adultos
- «Enfermedad de Crohn en pediatría
- «Colitis ulcerosa
- «Colitis ulcerosa en pediatría
- «Espondilitis anquilosante
- «Artritis psoriásica
- «Psoriasis

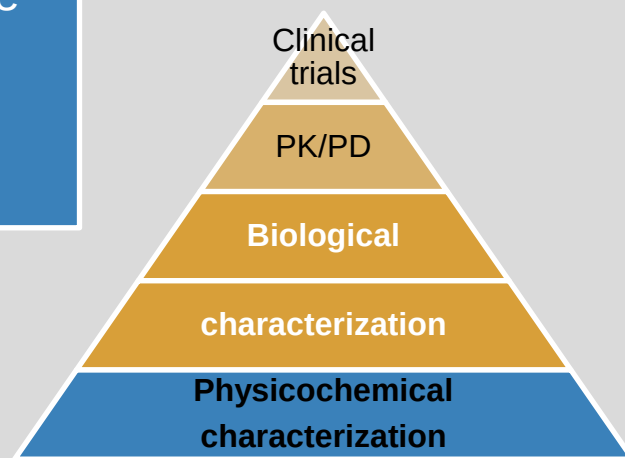
Extrapolación de indicaciones

Está contemplada y se ha realizado

No se aplica de forma sistemática

Es necesario un conocimiento exhaustivo del mecanismo de acción y del propio fármaco

En caso de duda no se realiza

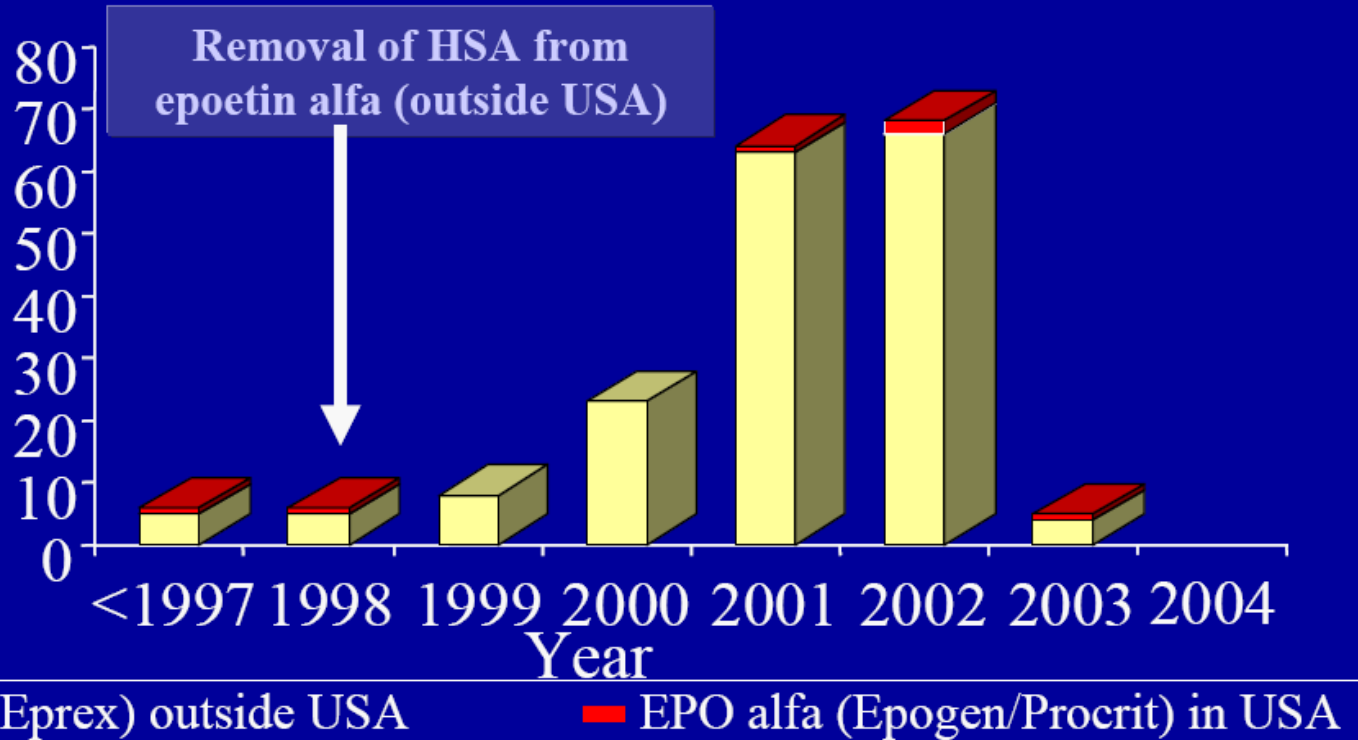


Biosimilares

- *¿Qué son?*
- *Demstración de eficacia/seguridad*
- *Extrapolación de Indicaciones*
- **Farmacovigilancia**
- *Sustitución*

EPO alfa PRCA cases

No. of EPO alfa
PRCA cases



- Epoetin α formulation in US still contains HSA

- No increase in EPO-associated PRCA in USA

Lecciones aprendidas

- ✓ El desarrollo de anticuerpos **no se puede anticipar** (reacciones muy raras). Con incidencias de 1-3/100.000 no es posible detectarlo pre-autorización en ensayos clínicos.
- ✓ Cuando son detectados es demasiado tarde.
- ✓ Sólo un “Risk Management Plan” sólido es capaz de ver este tipo de efectos.
- ✓ De asuntos como este surgen las disposiciones sobre especial vigilancia de la Directiva 2010/84 de Farmacovigilancia.

Farmacovigilancia

«Medicamentos sujetos a un seguimiento adicional»

Es importante que el refuerzo del sistema de farmacovigilancia no conduzca a la concesión prematura de autorizaciones de comercialización. No obstante, algunos medicamentos se autorizan a reserva de un seguimiento adicional. Entre ellos se encuentran todos los medicamentos con un nuevo principio activo y los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, que en farmacovigilancia son prioritarios.

Los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional deben identificarse mediante un símbolo negro y una frase explicativa estándar adecuada en el resumen de las características del producto y en y en el prospecto.

Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Biosimilares

- *¿Qué son?*
- *Demostración de eficacia/seguridad*
- *Extrapolación de Indicaciones*
- *Farmacovigilancia*
- **Sustitución**

SUSTITUCION

La evaluación no garantiza la intercambiabilidad

- ✓ Nuestro reglamento exige una relación beneficio/riesgo positiva
- ✓ Metodológicamente esa demostración es de elevada complejidad
- ✓ Tampoco se hace en el resto de medicamentos
- ✓ Actuar con precaución (conocimiento del médico y del paciente)