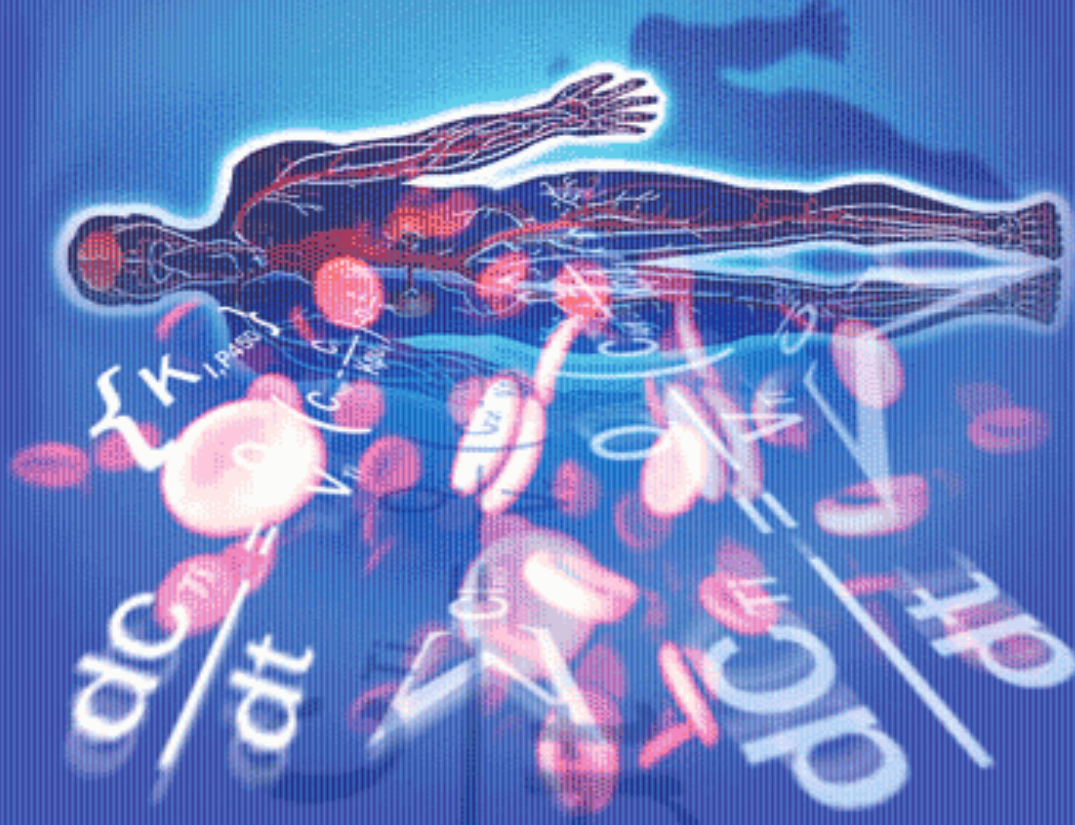
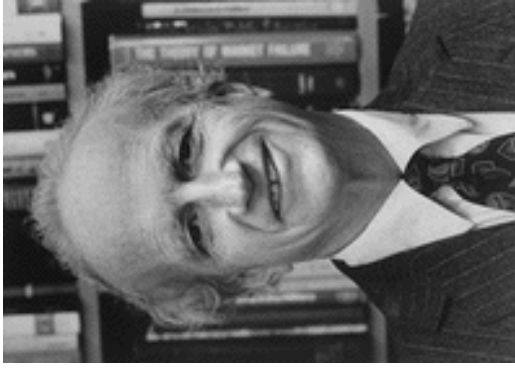


Desarrollo de los medicamentos biosimilares

María José Sánchez García
Catedrática de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica
Universidad de Salamanca





***“Las patentes son una
herramienta necesaria para
asegurar la innovación”***

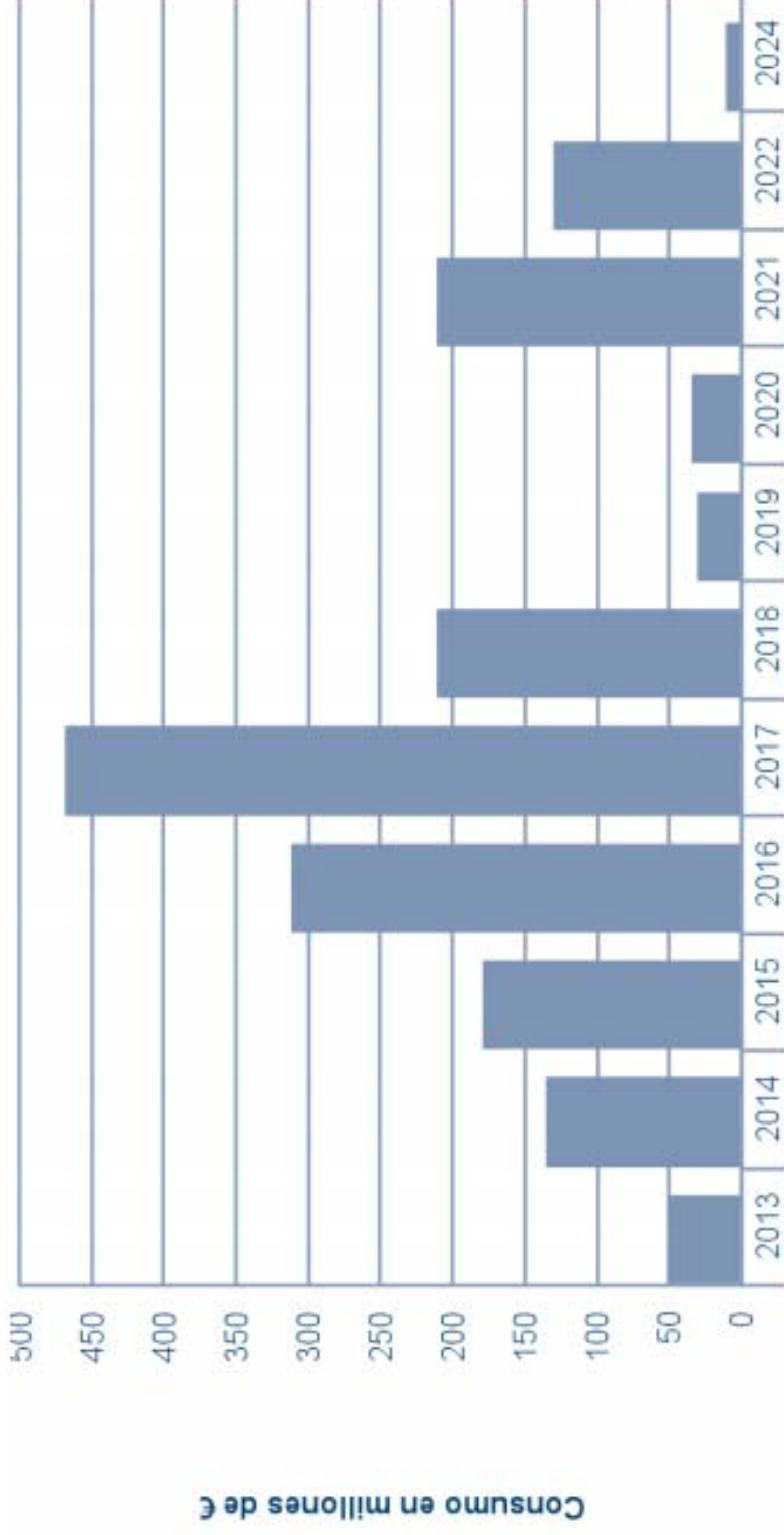
**Gary Becker, 2001
Nobel Prize in Economics**

...la expiración de las patentes también



Expiración de patentes en España

2017: año clave para el ahorro



Número de patentes	5	3	6	6	4	8	6	3	5	2	1
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---



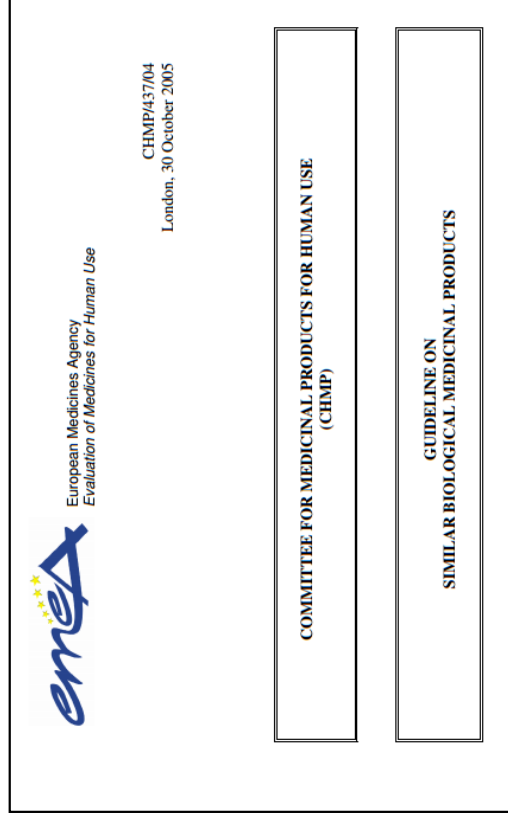
¿Qué es un biosimilar?

Fármaco de origen biotecnológico (ej. **DNA recombinante, tecnología de anticuerpos...**), producido de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la Agencia Europea del Medicamento referidas a calidad, eficacia y seguridad y que ha demostrado ser comparable al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado.

El nombre, apariencia y acondicionamiento de los biosimilares deben estar diferenciados del original.



Guías de la EMA sobre biosimilares



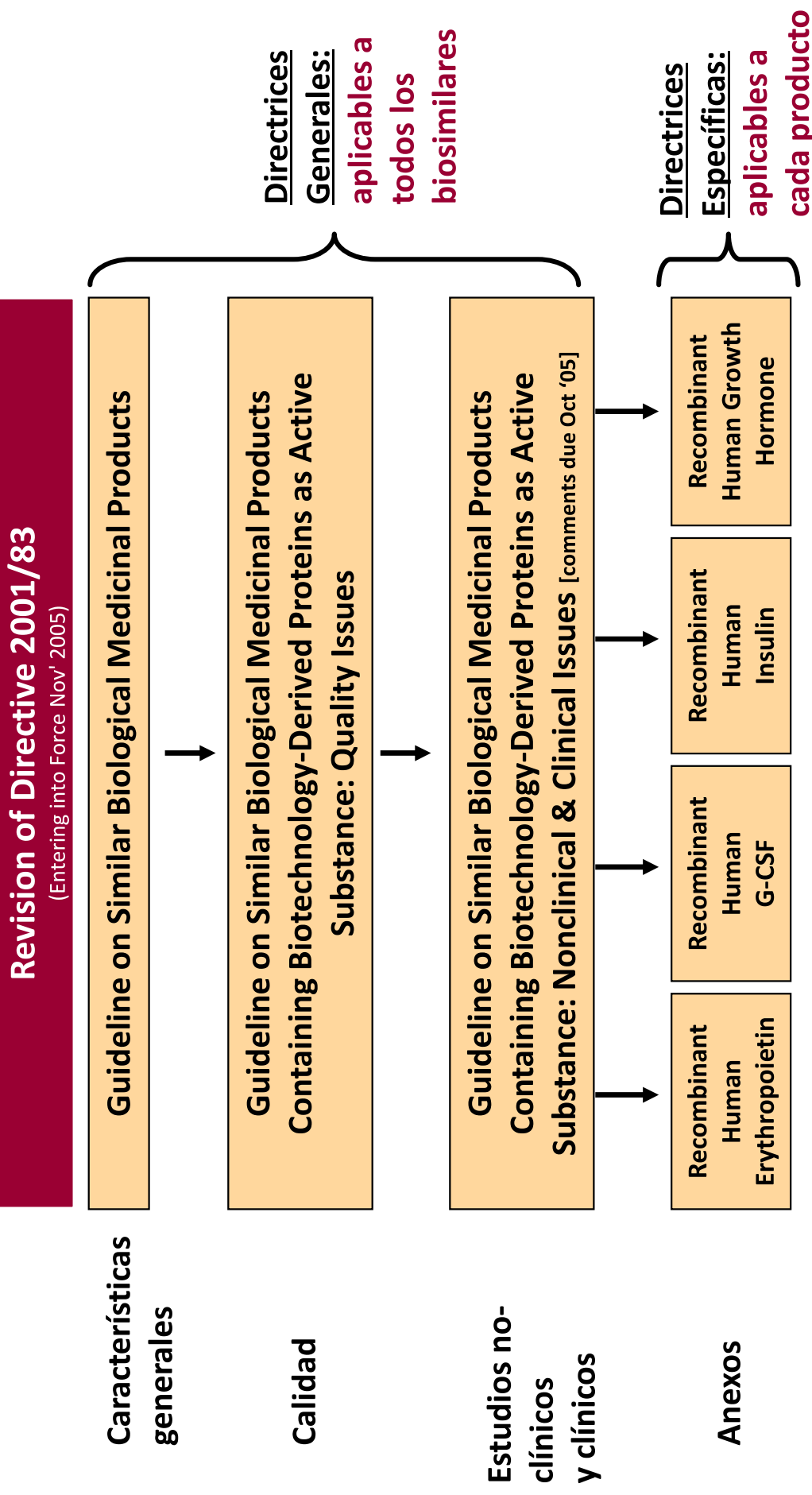
Directriz describe el concepto de medicamentos biosimilares así como los principios generales básicos a seguir en su aplicación.

- ✓ **Denominación: Medicamento biológico similar o biosimilar**
- ✓ **Introducido y definido en 2005 por la EMA**
- ✓ **Solicitud de autorización y comercialización (MAA: *Marketing Authorisation Application*)**
- ✓ **Similitud con un producto de referencia innovador previamente autorizado en la UE y cuya patente ha expirado.**

<http://www3.bio.org/healthcare/followonbkg/GuidelineonSimilarBiologicalProducts.pdf>



Guías para el desarrollo de biosimilares en la UE (Diciembre 2005)





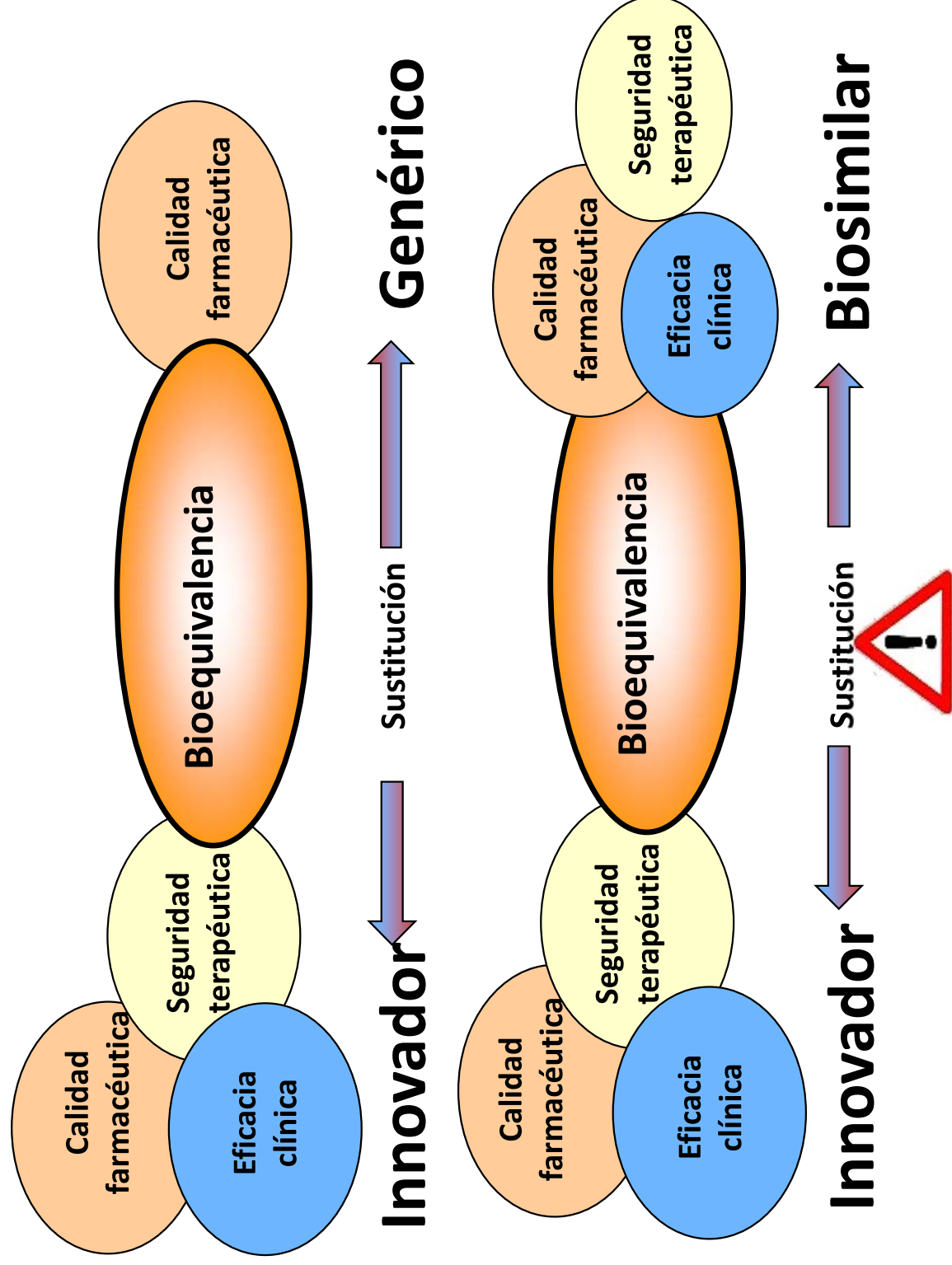
Diferencias entre genéricos y biosimilares

La bioequivalencia aporta al genérico las características de eficacia y seguridad propias del medicamento innovador.

La bioequivalencia es condición necesaria pero no suficiente para asegurar la equivalencia terapéutica de los biosimilares.



Diferencias entre genéricos y biosimilares

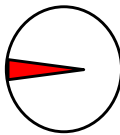
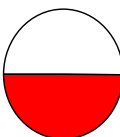
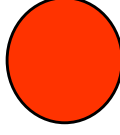




Diferencias: genéricos, biosimilares e innovadores

Desarrollo



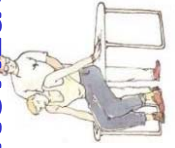
	Genéricos	Biosimilares	Originales
	 1,5 – 2,3 mill €	 76,6 – 115 mill €	 612 mill €

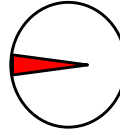
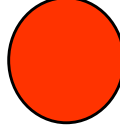
Tiempo para comercialización



	 2 – 3 años	 7 – 8 años	 8 – 10 años
--	---	--	--

Pacientes para autorización



	 20 – 50	 ~ 500	 800 – 1.000
--	--	---	--



Diferencias entre genéricos y biosimilares

	EFG	Biosimilar
Autorización	Nacional/DCP	Centralizado en EMA
Tiempo	2-3 años	6-7 años
Ensayos clínicos	Bioequivalencia en voluntarios sanos	Ensayos preclínicos y clínicos en pacientes
Ensayos toxicológicos	No	Sí
Farmacovigilancia	Normal	Especial
Coste i+D	0,6-4 millones de €	30-100 millones de €



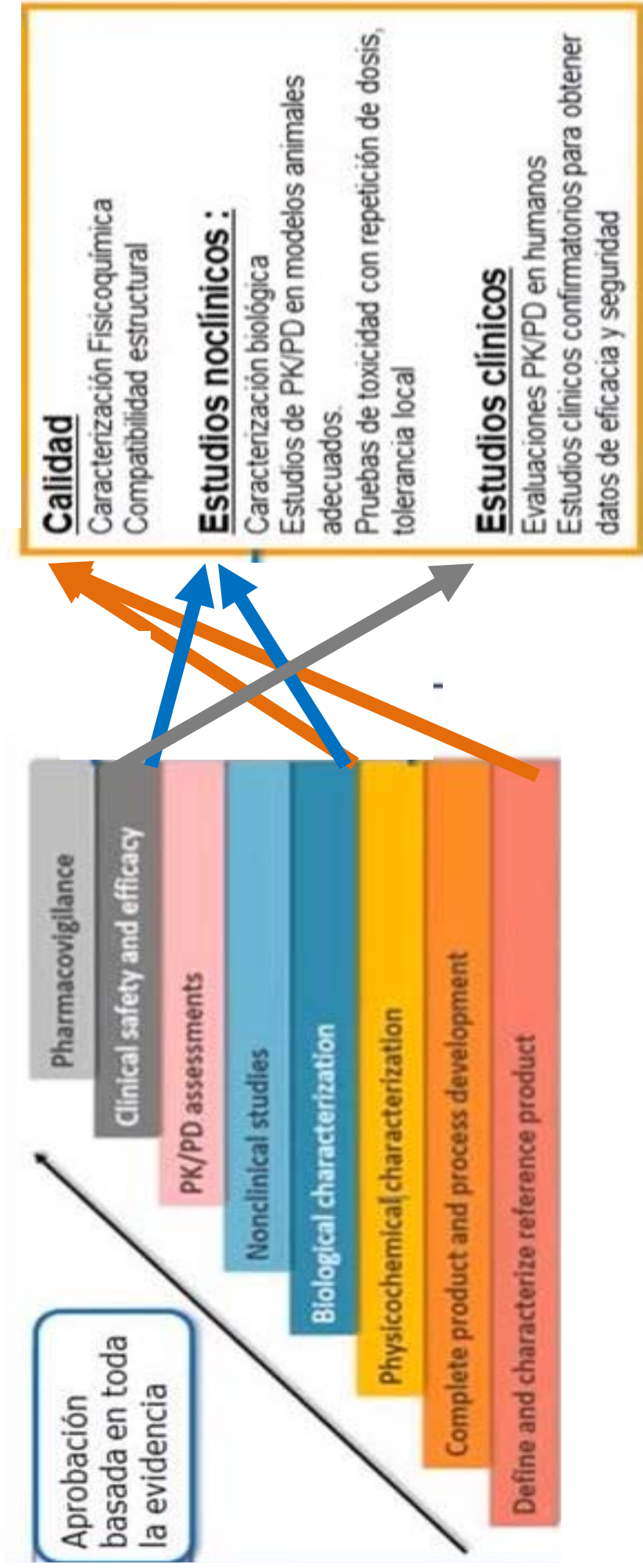
Producción de medicamentos biosimilares

1. Desarrollo y fabricación de biosimilares: estándares de calidad (GMP) = productos innovadores.
2. Caracterización de biosimilares es, en ocasiones, más precisa que la realizada, en su día, para los innovadores.
3. No son “idénticos” al innovador a diferencia de las pequeñas moléculas obtenidas por síntesis química.

La propuesta de autorización de los biosimilares corresponde al *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* de la EMA el mismo que para los productos innovadores.



Ejercicio de comparabilidad



Adaptado de Biosimilars Handbook. European Generic Medicines Association. Second edition 2011

<https://www.youtube.com/watch?v=l6cjeT1QZfo&autoplay=1>



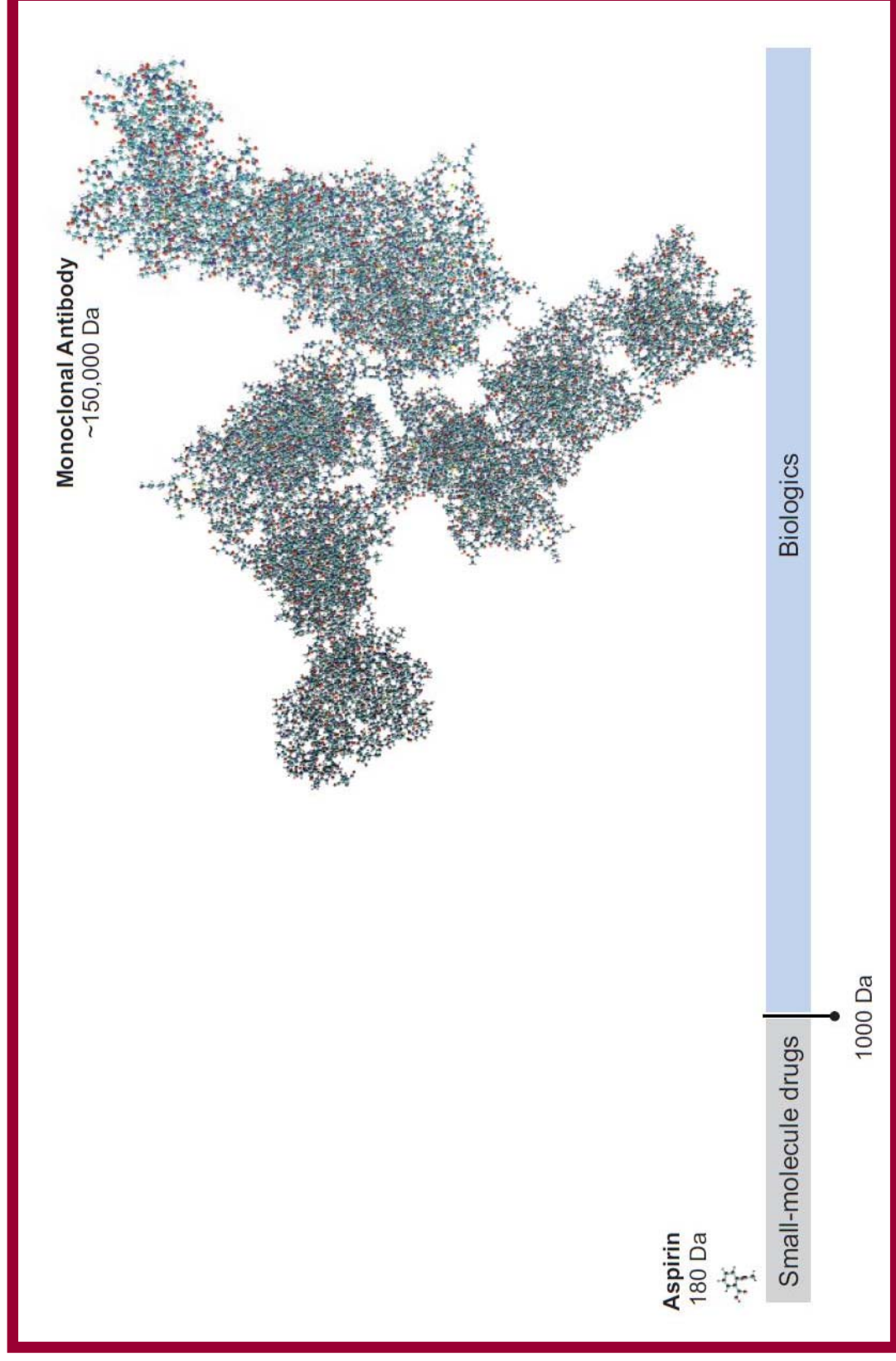
Caracterización estructural y analítica

Los productos de síntesis química (moléculas pequeñas y simples conformacionalmente), pueden ser virtualmente idénticos a un producto original aunque las condiciones de fabricación difieran.

Los productos biológicos no pueden presentar identidad estructural: similitud estructural (extrapolable a la eficacia y seguridad)



Tamaño molecular de fármacos biológicos



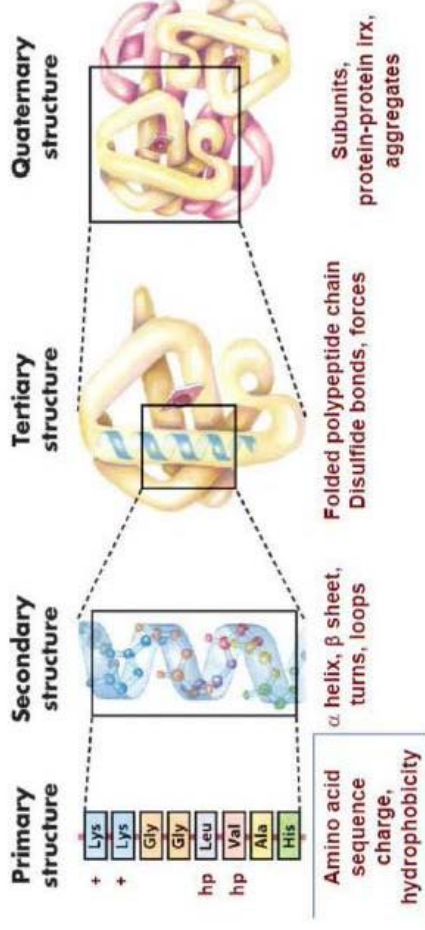
Stevenson et al. *Annals of Pharmacotherapy* 51(7)



Caracterización estructural y analítica

En biotecnología “el proceso es el producto”

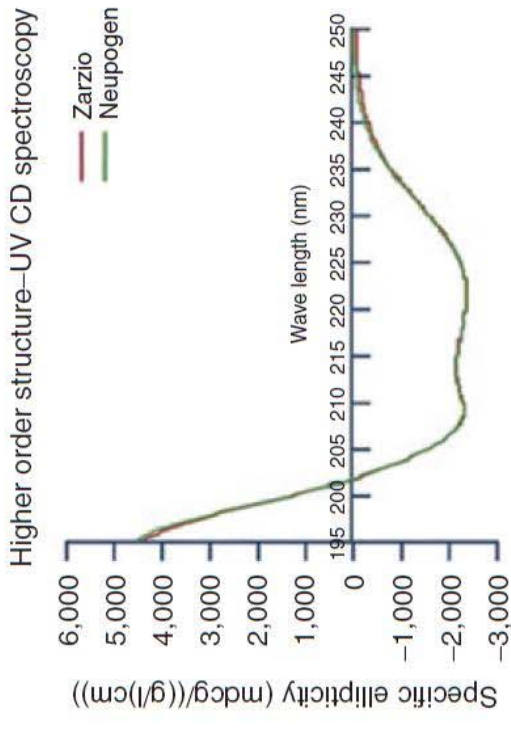
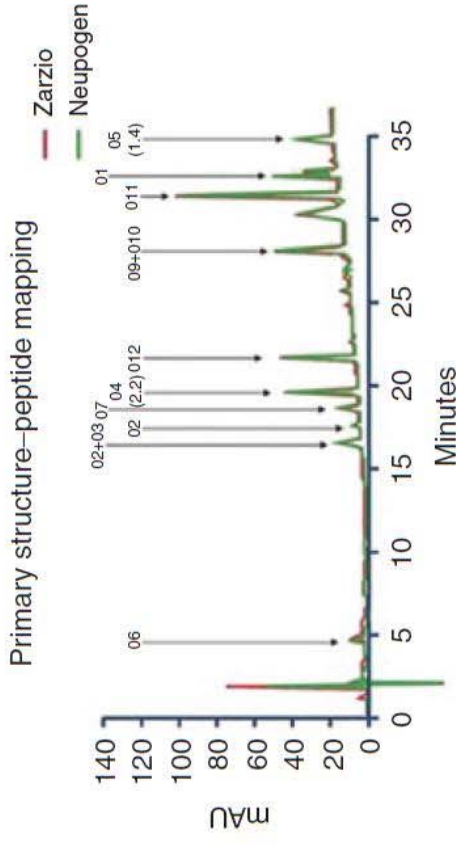
Cada paso en la fabricación de un producto biológico puede repercutir en su **conformación estructural** (cambios de pH, temperatura, volumen de producción, etc.) y quizás funcionales que pueden incidir en su **eficacia y/o su seguridad.**



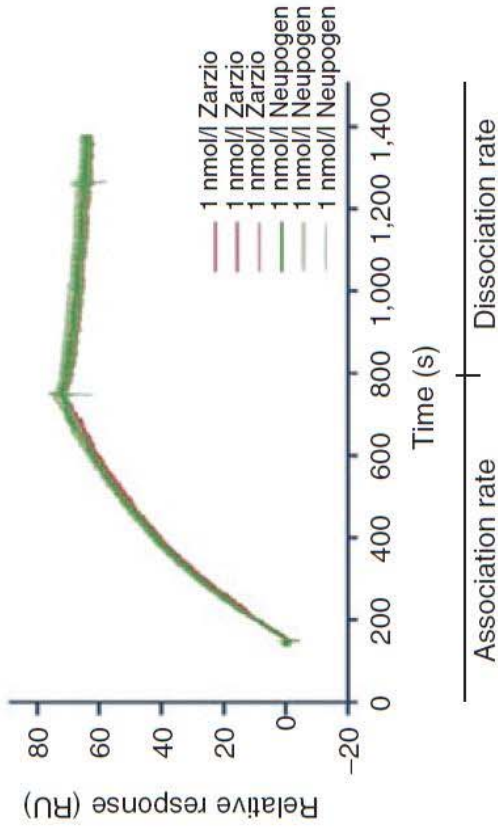
Adapted from Dr. Emily Shacter, Chief,
Laboratory of Biochemistry, US FDA, WCBP
Biosimilar Strategy Forum, Jan 2012



Caracterización estructural y analítica: Filgrastim



Bioactivity-surface plasmon resonance spectroscopy



Comparability performed for EU biosimilar applications showed highly similar results with state of the art methods for the two filgrastims Neupogen and Zarzio

Neupogen® vs Zarzio®

similar filgrastim compared to reference product (Neupogen) using three state-of-the-art analytical techniques.



Estudios comparativos de eficacia

- OBJETIVO:** detectar diferencias clínicamente significativas entre el medicamento de referencia y el biosimilar
- ✓ **Estudios comparativos PK/PD:** comparabilidad clínica?
 - ✓ **Ensayo clínico controlado, aleatorizado, de grupos paralelos y doble ciego**
 - ✓ **Población representativa de la indicación terapéutica autorizada**
 - ✓ **Márgenes de comparabilidad clínica pre-especificados y justificados (criterios clínicos y estadísticos)**



Determinación de la eficacia clínica

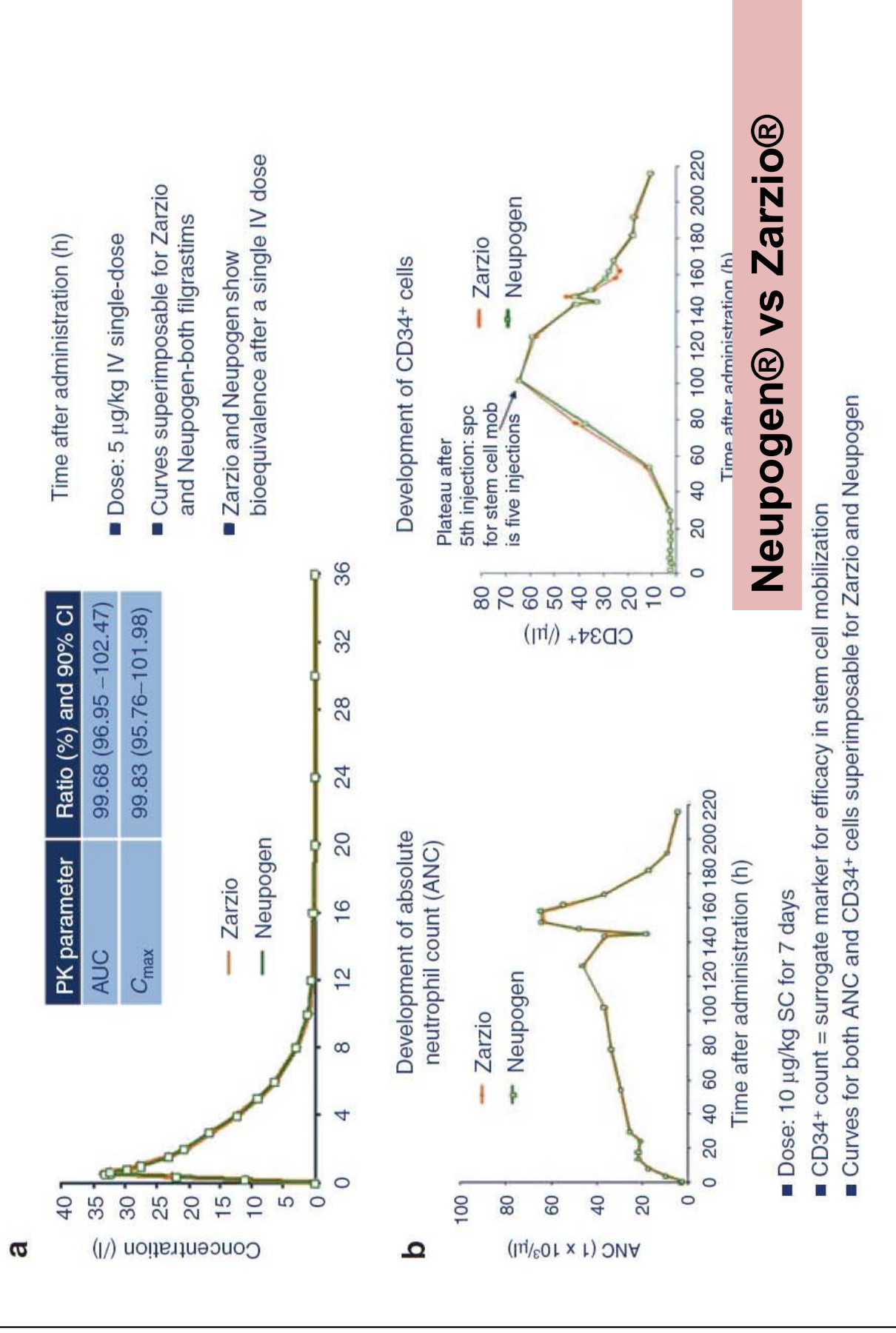
Parámetros farmacodinámicos (variables subrogadas), relacionados con la **eficacia clínica**.

Ejemplos:

- ✓ **Tasa infusión celular de glucosa: insulinas de acción corta**
- ✓ **Recuento absoluto de neutrófilos: G-CSF**
- ✓ **Reducción de la carga viral en hepatitis C: Interferón alfa**
- ✓ **Afinidad por factores de necrosis tumoral, inflamación: anti-TNFs (ej. Infiximab)**



PK y eficacia clínica: Filgrastim





Desarrollo de biosimilares: infliximab

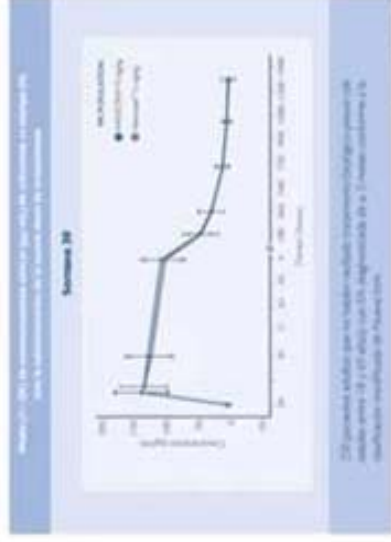
Remicade® vs. Inflectra®

Producto original



Características físico-químicas bien definidas

Farmacocinética Clínica²



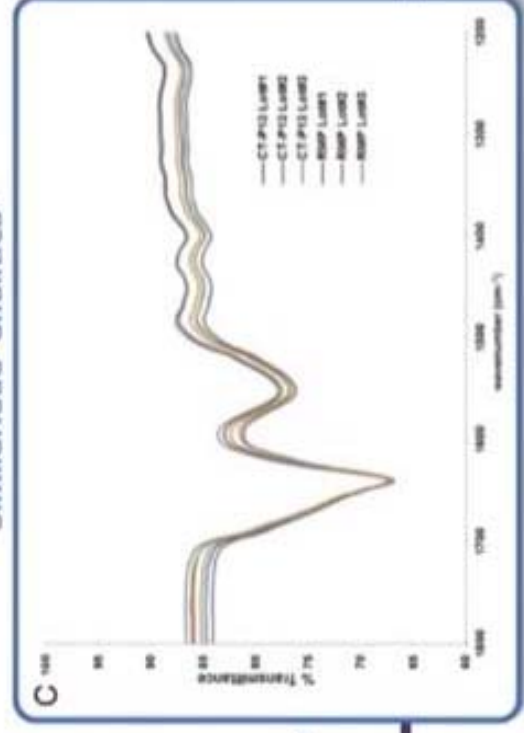
Producto biosimilar



Altamente similares a nivel físico-químico

Eficacia Clínica²

Similaridad analítica¹



Parámetros por Tratamiento (Comparación de los Medicamentos y sus Parámetros) (PDL35)



1. Jung et al. mAbs. 2015;6(5):1163-77. 2. Inflectra EPAR. 2013



Extrapolación de indicaciones

Ensayos clínicos comparativos en la indicación “más sensible” (EMA).

Las indicaciones autorizadas se **amplían al resto de indicaciones** del fármaco innovador solo si el mecanismo de acción es el mismo que para la indicación para la que se han llevado a cabo los ensayos clínicos.

Directrices específicas de la EMA sobre desarrollo de biosimilares



Evaluación continua riesgo/beneficio

Plan de vigilancia post-comercialización continuo:

medicamentos biológicos innovadores y biosimilares.



Descripción del plan de gestión de riesgos

- ✓ Sistema de Farmacovigilancia*
- ✓ Inmunogenicidad específica
- ✓ Trazabilidad: principio activo, nombre comercial y nº de lote

*identificación con un ▼ durante los 5 primeros años de comercialización



Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR)

Documentos que publica la **EMA** en su página web, recogen datos consultables sobre los ensayos realizados con los biosimilares y sus resultados

Ejemplo: **infiximab (inflectra®)**

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf



Intercambiabilidad y sustitución

- ✓ El medicamento biosimilar pasa a ser un **tratamiento alternativo** adicional de la clase terapéutica
- ✓ El concepto de intercambiabilidad no está contemplado en las directrices europeas en el ámbito de evaluación de la **EMA**.
- ✓ Las políticas de sustitución se adaptan a la legislación vigente en cada **Estado**.



Intercambiabilidad y sustitución

- ✓ Países que impiden la sustitución automática:
 - Francia, Alemania y España.
- ✓ La sustitución debe realizarse bajo la responsabilidad del facultativo
- ✓ En el ámbito hospitalario el uso de biosimilares debe realizarse de forma consuada y con garantías de seguridad y seguimiento individualizado
- ✓ Se precisa la trazabilidad de las sustituciones: paciente, producto y lote



España: No sustitución automática

ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006 [...] (25):

“no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:

- Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos) [...]”

En España los medicamentos biotecnológicos (tanto los medicamentos innovadores como los medicamentos biosimilares), no son sustituibles sin el conocimiento del prescriptor.



Autorización de biosimilares en la UE

- ✓ Autorización de comercialización (EMA) mediante el **procedimiento abreviado centralizado**:
 - **Válida en todos los países de la UE, con una misma ficha técnica y con las mismas indicaciones terapéuticas**
- ✓ La **autoridad nacional** fija su **inclusión** y **precio** en el sistema nacional de seguridad social (motivos sanitarios, económicos y sociales)



1º Biosimilares autorizados en Europa

Abril 2006:

Omnitrope[®] (Genotropin[®])

Valtropin[®] (Humatrope[®])

Han demostrado que las características físico-químicas y biológicas fundamentales son análogas al innovador y que su perfil de eficacia y seguridad es comparable dentro de los límites de variabilidad entre lotes autorizados para el producto de referencia.



Biosimilares autorizados en Europa

En septiembre de 2013 la EMA autorizó los dos primeros biosimilares de un **ANTICUERPO MONOCLONAL**:

- Infliximab* (artritis reumatoide)
- Rituximab (leucemia linfática crónica y el linfoma no- Hodgkin)

*1º AM en expirar la patente en EU (Noviembre, 2013).



Experiencia con biosimilares de infliximab

Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial

481 pacientes (EC, CU, EA, AR, psoriasis); 129 EC / 75 CU

202/206 IFX (ORIGINAL)/CT-P13



El análisis de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EC y CU) no encontró diferencias entre los pacientes tratados con IFX original vs CT-P13 en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

Jorgensen K et al. The Lancet 2017



Experiencia con biosimilares de infliximab

Switching from remicade® to biosimilar ct-p13 in inflammatory bowel disease patients: one year follow-up of a prospective observational cohort study

Lisa Smits, Anna Grelack, Joost Drenth, Dirk J. De Jong, Ronald Boshuizen, Aura van Esch, Lauranne Derikx, Frank Hoentjen

Conclusions:

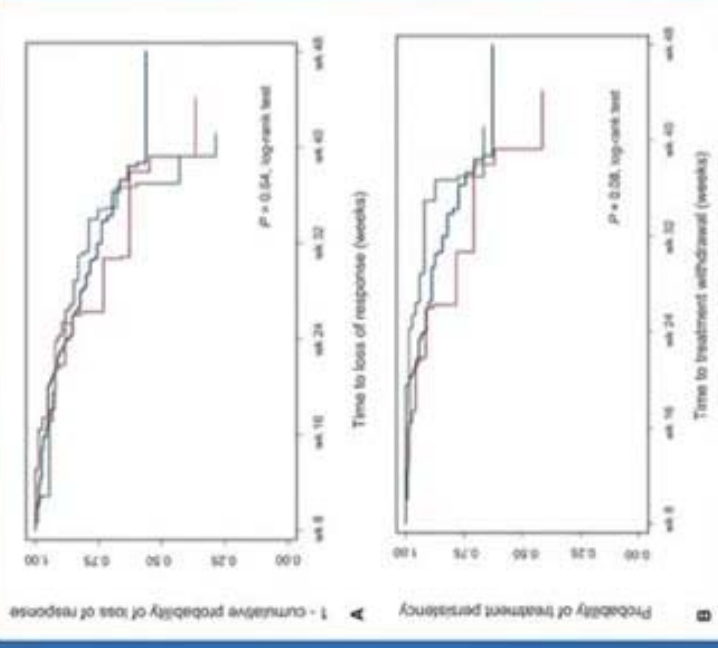
Eighty-two percent of the patients continued CT-P13 through 52 weeks after switching from Remicade®. Disease activity scores and inflammatory markers remained unchanged during follow-up and no CT-P13-related serious adverse events occurred. These 1-year data suggest that switching to CT-P13 in Remicade®-treated IBD patients is feasible.

AGA Abstracts, 2017



Experiencias con infliximab

The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar



547 pacientes: 312 EC / 235 CU
seguimiento 4 meses

No diferencias en la respuesta clínica entre pacientes naive a los que se administró CT-P13 comparado con pacientes que si habían recibido tratamiento previo anti-TNF. Resultados también similares en pacientes a los que se le realizó (SWITCH).

El efecto adverso que más se repitió fueron las reacciones infusionales (58%), más frecuentes en pacientes expuestos previamente a anti-TNF.

UGC Aparato Digestivo HUPM, Unidad EIC

Florino G et al IBD 2017



Experiencia clínica del HUPM

CONCLUSIONES

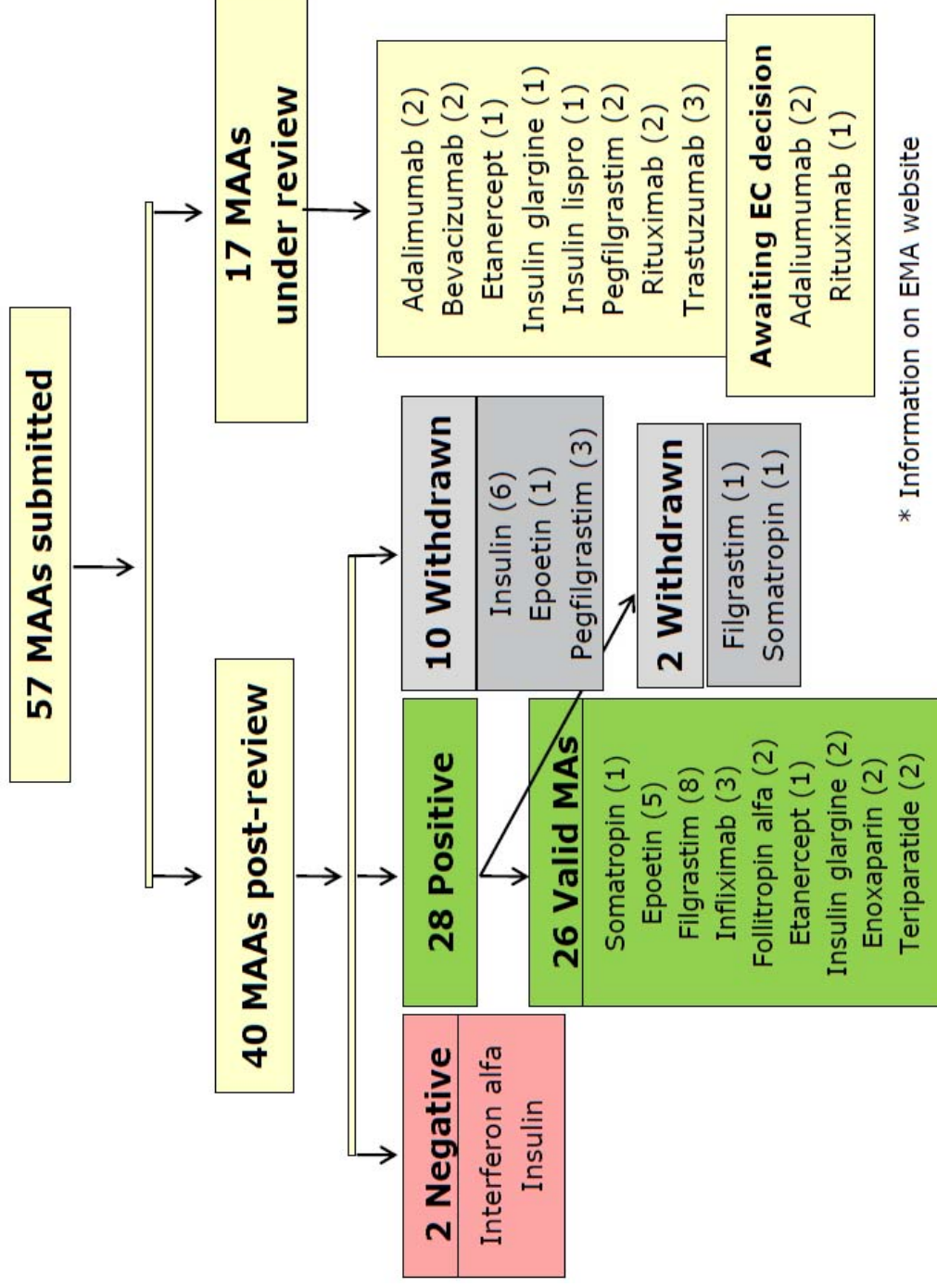
- Con los datos disponibles en la actualidad el biosimilar de IFX (CT-P13) ha demostrado ser equivalente al IFX original (Remicade®) en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad para el tratamiento de pacientes con EII.
- Eficacia tanto en pacientes naive como en pacientes que habían sido tratados previamente con biológicos
- En pacientes tratados previamente con IFX original (Remicade®) es recomendable prestar especial atención a la aparición de reacciones infusionales, debido a la presencia de reacciones cruzadas de hipersensibilidad al administrar el fármaco biosimilar.

UGC Aparato Digestivo HUPM. Unidad EIIIC



Situación actual en Europa

Biosimilar Product Review (Jan 2017) *

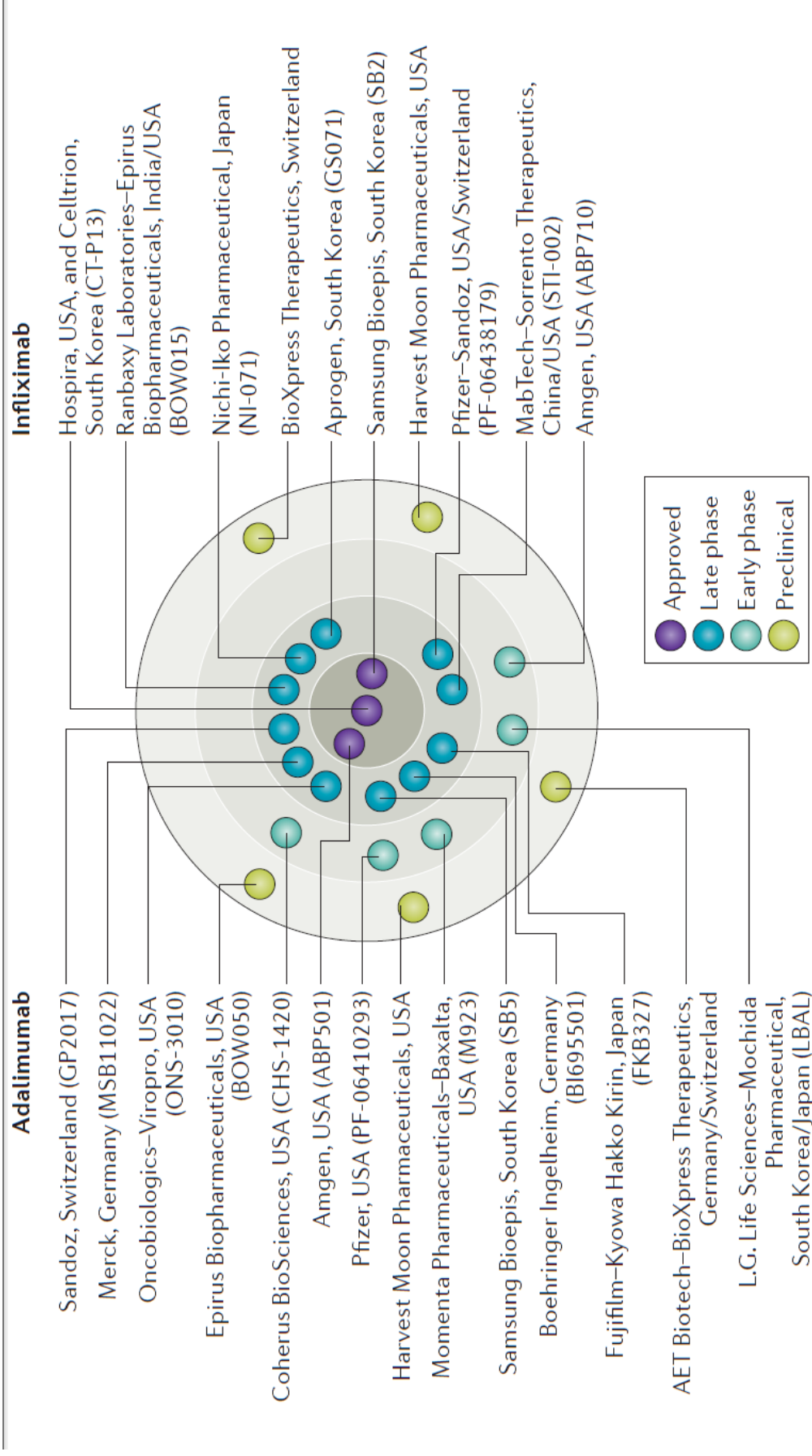


* Information on EMA website





Biosimilars for adalimumab and infliximab in the pipeline.



September 2016

S Danese GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY. VOLUME 14 | JANUARY 2017



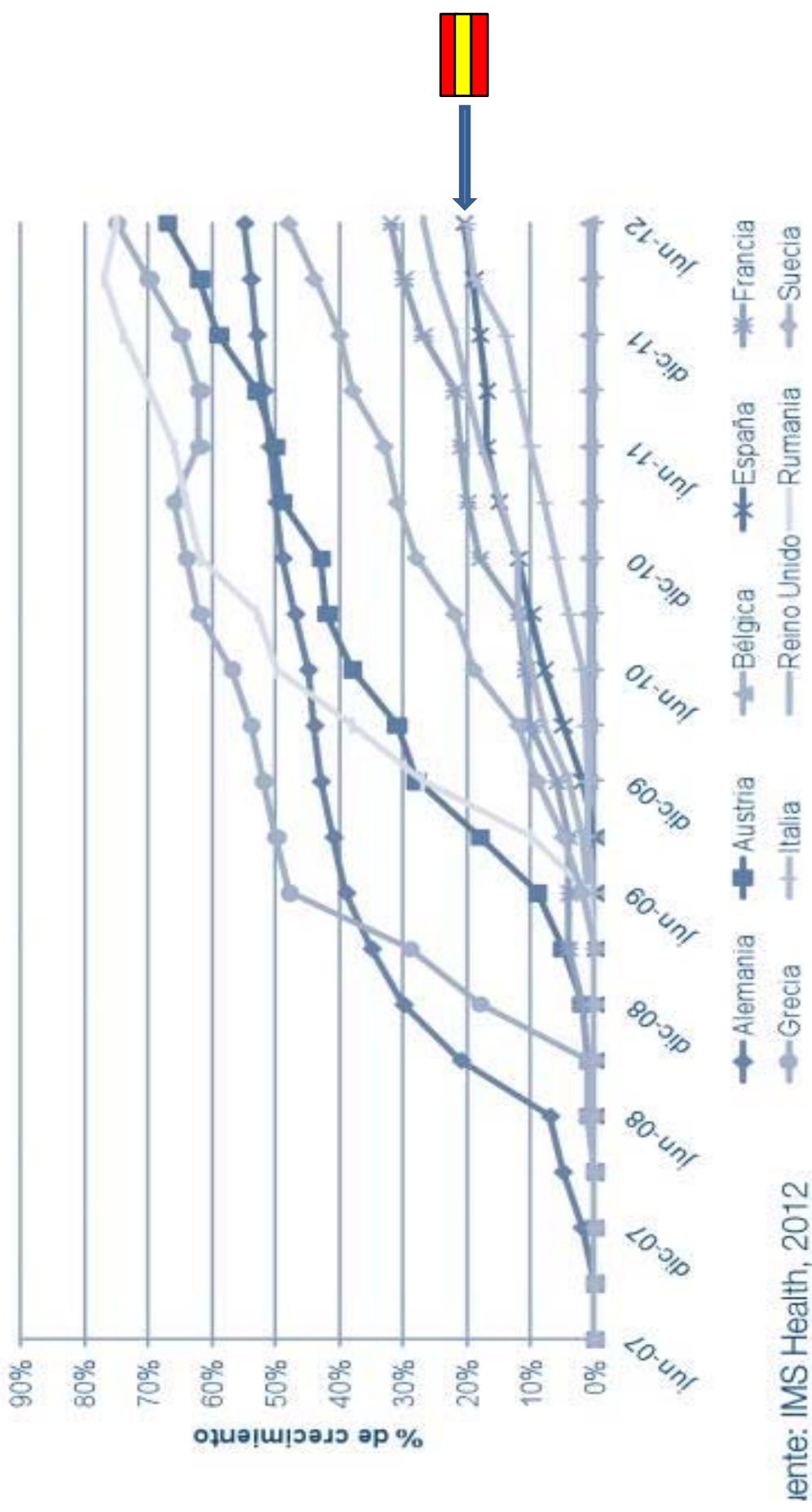
Biosimilares autorizados en Europa y España

Medicamento	Sustancia activa	Titular de la autorización	Fecha de autorización
Amgevita	adalimumab	Amgen	CHMP: 26/1/2017
Solymbic	adalimumab	Amgen	CHMP: 26/1/2017
Inhixa	enoxaparina sódica	Techdow Europe AB	15/09/2016
Thorinane	enoxaparina sódica	Pharmathen S.A.	15/09/2016
Abseamed	epoetin alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Binocrit	epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Hexal AG	28/08/2007
Retacrit	epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
Silapo	epoetin zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	14/01/2016
Accofil	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
Grastofil	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Nivestim	filgrastim	Hospira UK Ltd	08/06/2010
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Tevagrastim	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
Zarzio	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
Bemfola	follitropin alfa	Gedeon Richter Plc.	27/03/2014
Ovaleap	follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Flixabi	infliximab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	26/05/2016
Inflectra	infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
Remsima	infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
Abasaglar (antes Abasria)	insulina glargina	Eli Lilly Regional Operations GmbH	09/09/2014
Lusduna	insulina glargina	Merck Sharp & Dohme Limited	04/01/2017
Truxima	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	22/02/2017
Omnitrope	somatropina	Sandoz GmbH	12/04/2006
Movymia	teriparatida	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Terrosa	teriparatida	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017

Fuente: Agencia Europa del medicamento



Distribución del consumo de biosimilares en Europa





Barreras del acceso al mercado de biosimilares

- **Limitaciones científicas y tecnológicas para su desarrollo: alto coste y complejidad**
- **Lentitud de la EMA para su autorización**
- **Falta de experiencia de los profesionales sanitarios**
- **Poca disponibilidad a cambiar el biológico innovador por el biosimilar: dudas sobre su eficacia y seguridad**
- **Bajada de precios del original al expirar la patente**



Compañía biotecnológica en León: mAbxience

mAbxience pone en marcha en León su primera planta europea para desarrollar biosimilares

Investigamos y desarrollamos anticuerpos monoclonales para combatir el cáncer o las enfermedades autoinmunes.

Biosimilares para las terapias médicas del futuro



mAbxience

From lab to life



Actualmente los fármacos biológicos son más del 40% de la factura hospitalaria y solo el 50% de los pacientes que deberían recibir terapias biológicas en Europa tienen acceso a ellas.

Han comercializado Rituximab en Argentina

<http://www.chemogroup.com/es/soluciones/mabxience>



Asociación nacional de fabricantes de biosimilares

INDUSTRIA FARMACÉUTICA /

Nace Biosim, la patronal que
aglutina a las compañías de
biosimilares





Difusión en la prensa científica

EL GLOBALnet

Editorial/Opinion

Política Sanitaria

Farmacia

Industria Farmacéutica

Suplemento

¿Cuál es la aportación a la sostenibilidad del sistema sanitario que realiza el biosimilar?

■ Los expertos en economía de la salud sitúan en un 30 por ciento el ahorro de estos fármacos respecto a su referencia





Difusión en la prensa científica

EL GLOBAL*net*

Lun

Suplementos

Industria Farmacéutica

Farmacia

Política Sanitaria

Editorial/Opinion

El biosimilar cumple 11 años en Europa con 28 aprobaciones y ningún problema de seguridad

■ La EMA publica una guía de información para profesionales de la salud sobre el uso de estos medicamentos



Biosimilars: Practical Considerations for Pharmacists

Pharmacists will play an important role in managing the introduction of **biosimilars** into **health care systems**. As pharmacists consider biosimilar products for **formulary inclusion**, they should evaluate the totality of the evidence for **biosimilarity**, including **analytical, nonclinical, and clinical data** that demonstrate product **quality, safety, and efficacy**; economic factors, such as reimbursement and **treatment costs**; **postmarketing pharmacovigilance data**, if available;

Stevenson et al. Annals of Pharmacotherapy 51(2017)



Contribución de los biosimilares

- ✓ Contribuyen a la **sostenibilidad del sistema sanitario**. Diferencias de precio con el innovador (15-30%) < genéricos (hasta 80%)
- ✓ Permiten que un **mayor número de pacientes** se beneficien de tratamientos con MB manteniendo un coste global similar.
- ✓ La reducción del **gasto farmacéutico en MB** permite **abordar el tratamiento con fármacos innovadores** de mayor coste
- ✓ **Estimula la investigación** de las empresas innovadoras que, centran sus esfuerzos en la investigación de moléculas que supongan avances terapéuticos (mantienen sus cuotas de mercado).
- ✓ Los biosimilares provocarán, previsiblemente, un **descenso en el coste de adquisición de los innovadores**



Reflexión final

*“La disponibilidad de **medicamentos biosimilares** promueve la competencia, con la posibilidad de mejorar el acceso de los pacientes a fármacos biológicos y contribuir así a la sostenibilidad económica de los sistemas sanitarios de la Unión Europea(UE). Por tanto, su disponibilidad ofrece un potencial **beneficio económico a los sistemas sanitarios de la UE**, a la vez que aborda el problema de las nuevas opciones terapéuticas desarrolladas gracias a los avances en medicina”*

Documento informativo de consenso de la CE: “What you need to know about biosimilar medicinal products” - 2013.



Muchas gracias por vuestra atención

*Solicitud de copias de esta presentación en:
mjgarcia@usal.es*