



# Biosimilares

Eficacia

Seguridad

Calidad

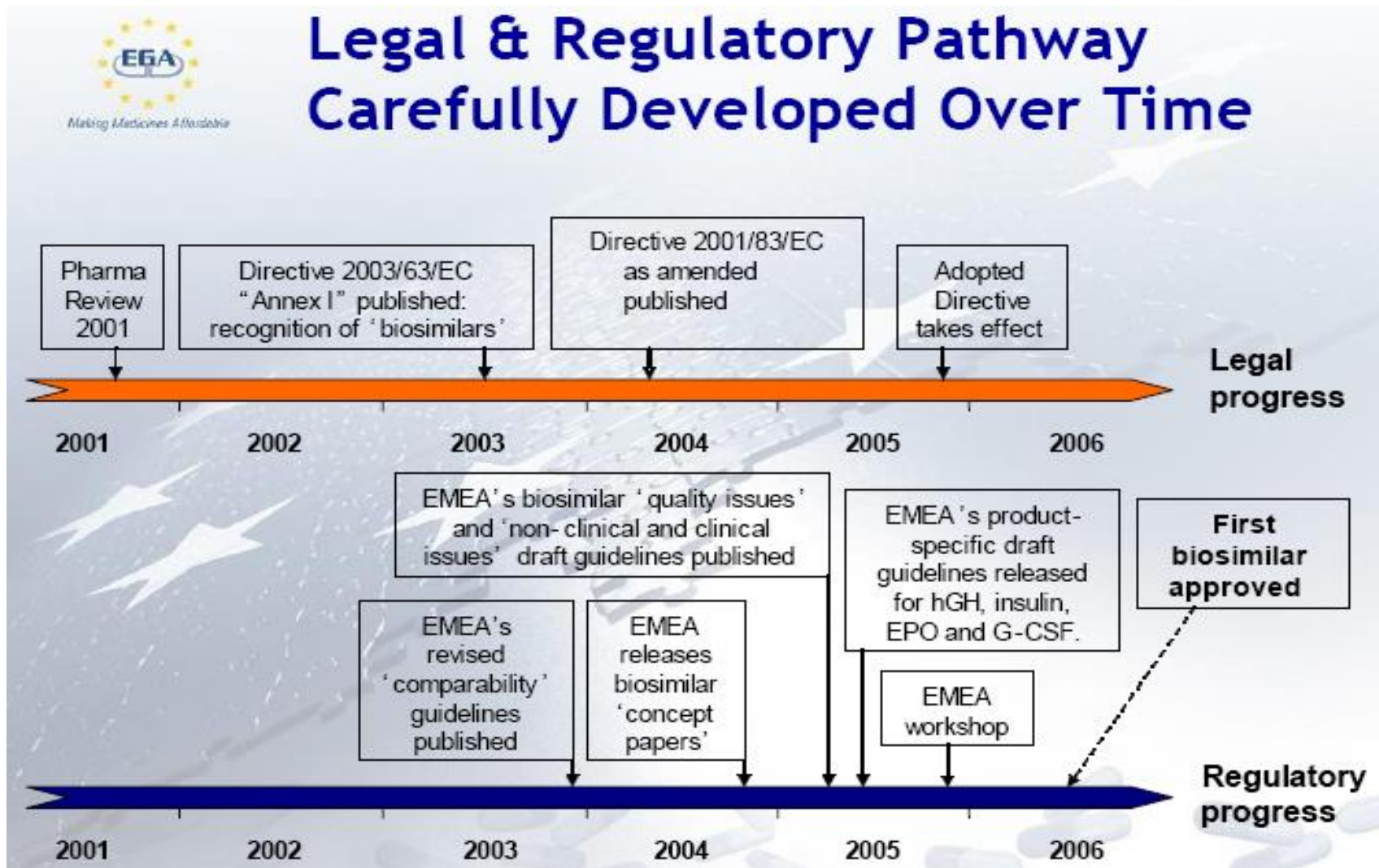


# Biosimilares

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

# 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

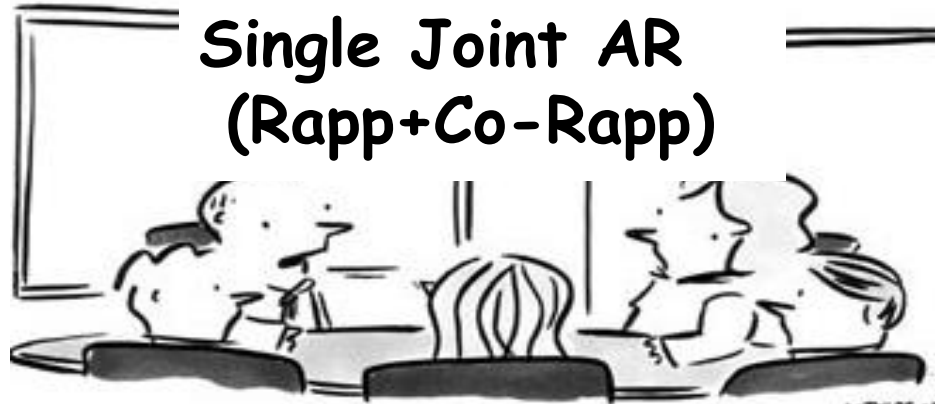


Rapporteur

Co-Rapporteur



Single Joint AR  
(Rapp+Co-Rapp)



"OK, now that we all agree, let's all go back to our desks and discuss why this won't work."



**CHMP**

**Comisión Europea**

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

## Directiva 2001/83/EC (consolidada a 2009)

Artículo 10(1) Genérico

Artículo 10(3) Híbrido

### Artículo 10(4)

*Quando 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.*

# TAMAÑO y COMPLEJIDAD

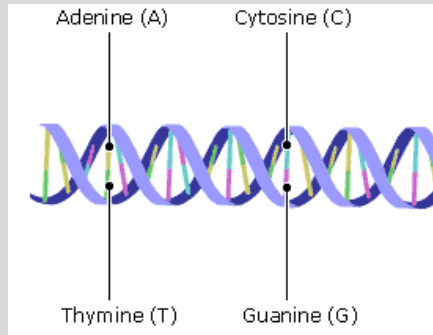
Inmunogenicidad

Mecanismo de acción no completamente establecido

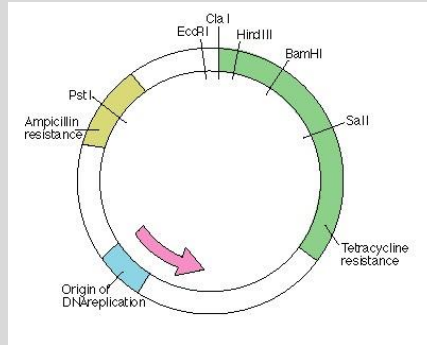
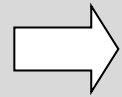
Actualmente problemas técnicos para demostrar igualdad en el principio activo

¿Qué nos depara el futuro?

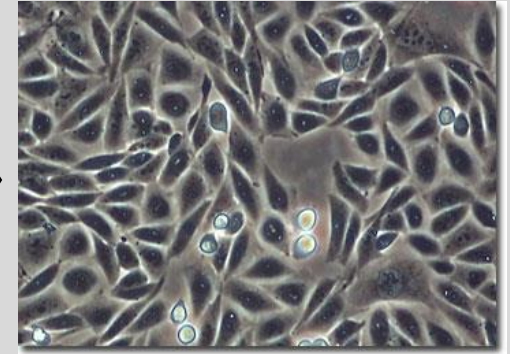
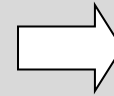
## Problemas inherentes al método de fabricación para conseguir el mismo producto



Secuencia de ADN



Clonado

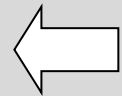


Expresión celular

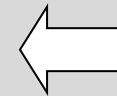
# UN PROCESO, UN PRODUCTO



Formulación



Purificación



Fermentación

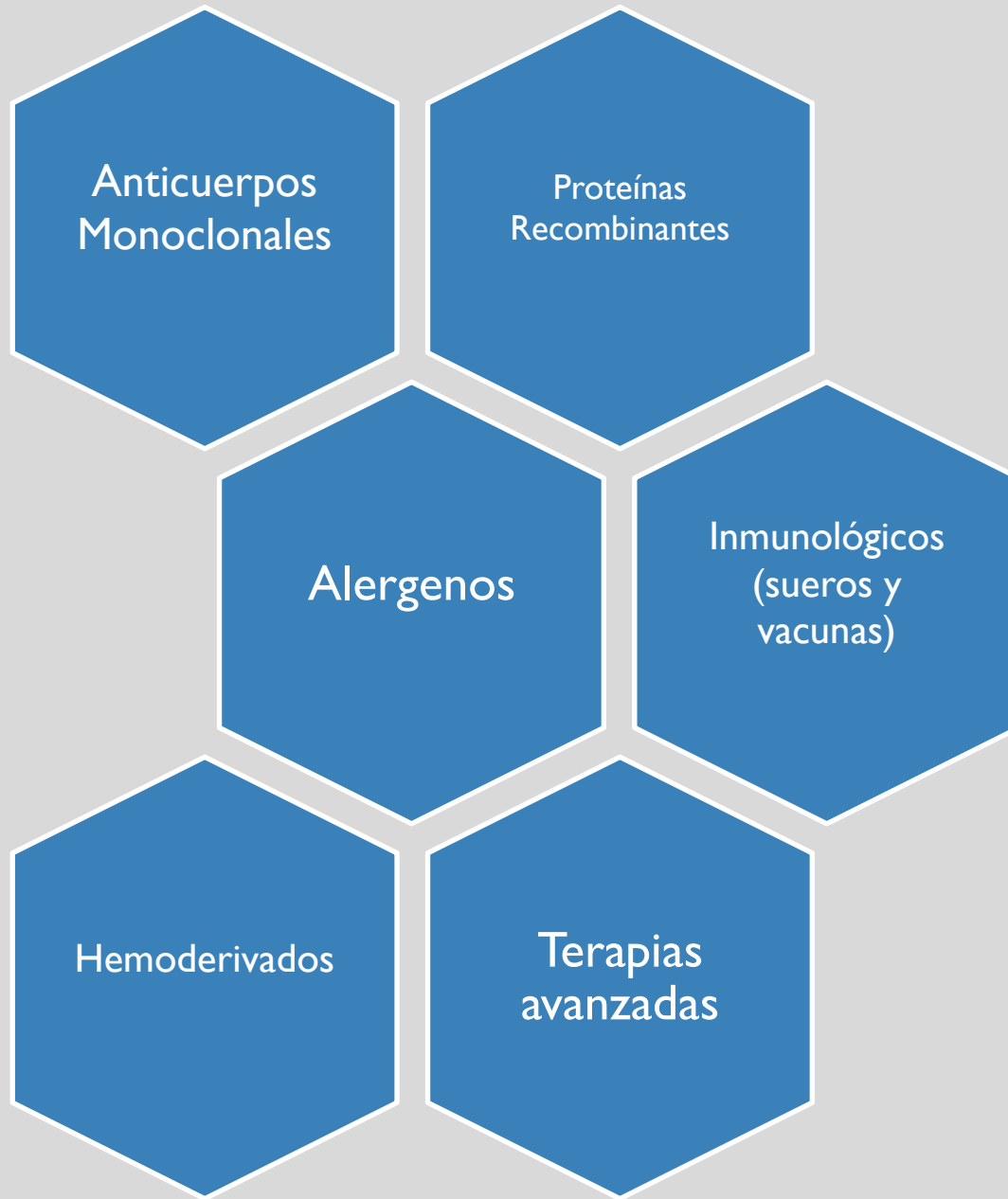


# Definición – “*producto biológico*”

## ¿Que es un producto biológico?

- ▣ Asunciones :
  - De origen biológico
  - No es posible una caracterización completa
  - Altamente dependiente del proceso de fabricación

# Productos Biológicos en EMA



# Biosimilares 2017

## Hormona Crecimiento

1. Omnitrope

2. Valtropin

## Epoetina

3. Binocrit, Epoetin-alpha Hexal, Abseamed)

4. Silapo, Retacrit

Epostim retirado

## IFN-alfa

Alpheon rechazado (IFN-alfa)

## G-CSF

5. Biograstim  
Ratiograstim  
Filgrastim  
Ratiopharm  
Tevagrastim

6. Filgrastim  
Hexal Zarzio

7. Nivestim

10. Grastofil

13. Accofil

## Infliximab

8. Inflectra, Remsima

15. Flixabi

## Folitropin Alfa

9. Ovaleap

11. Bemfola

## Insulinas

Insulinas Marvel retirado

Solumarv (Insulina) rechazado

12. Insulina Glargina (Abasria)

18. Insulina Glargina (Lusduna)

22. Insulina Lispro (Sanofi)

## Etanercept

14. Benepali

21. Erelzi

## Enoxaparina

16. Inhixa

## Teriparatide

17. Terrosa, Movymia

## Rituximab

18. Truxima

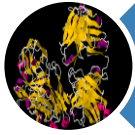
20. Ryximio, etc

## Adalimumab

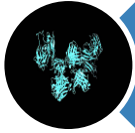
19. Solymbic, Amgevita

23. Imraldi

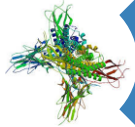
# Próximos Biosimilares



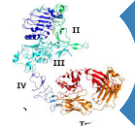
Infliximab\*



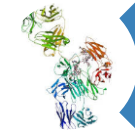
Adalimumab\*



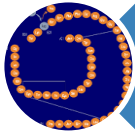
Filgrastim Pegilado\*



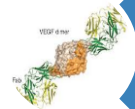
Trastuzumab\*



Bevacizumab\*\*



Insulina glargine\*



Ranibizumab

\*en evaluación \*\*pendiente autorización Comisión



# Biosimilares

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

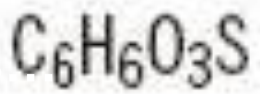
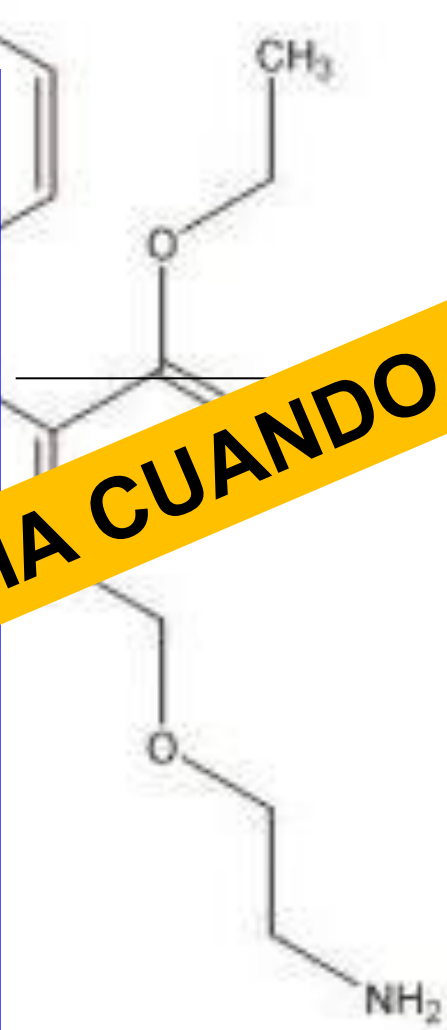


**¿Cómo demuestran  
esa similitud que  
les confiere  
seguridad/eficacia?**

# 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

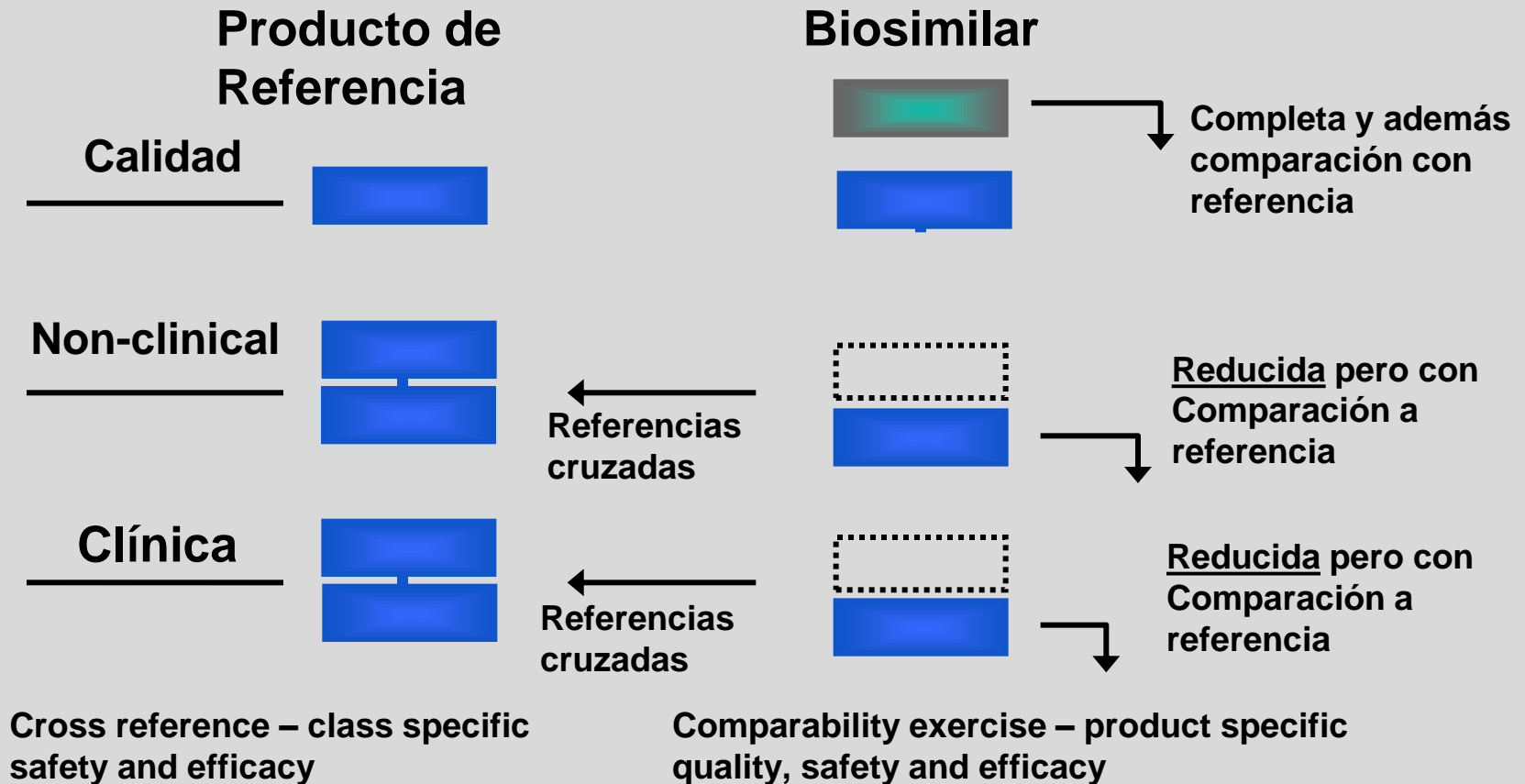
### Enfoque clínico



**Ensayos  
clínicos**

# Requisitos en biosimilares

## Stepwise comparison & head-to-head comparison

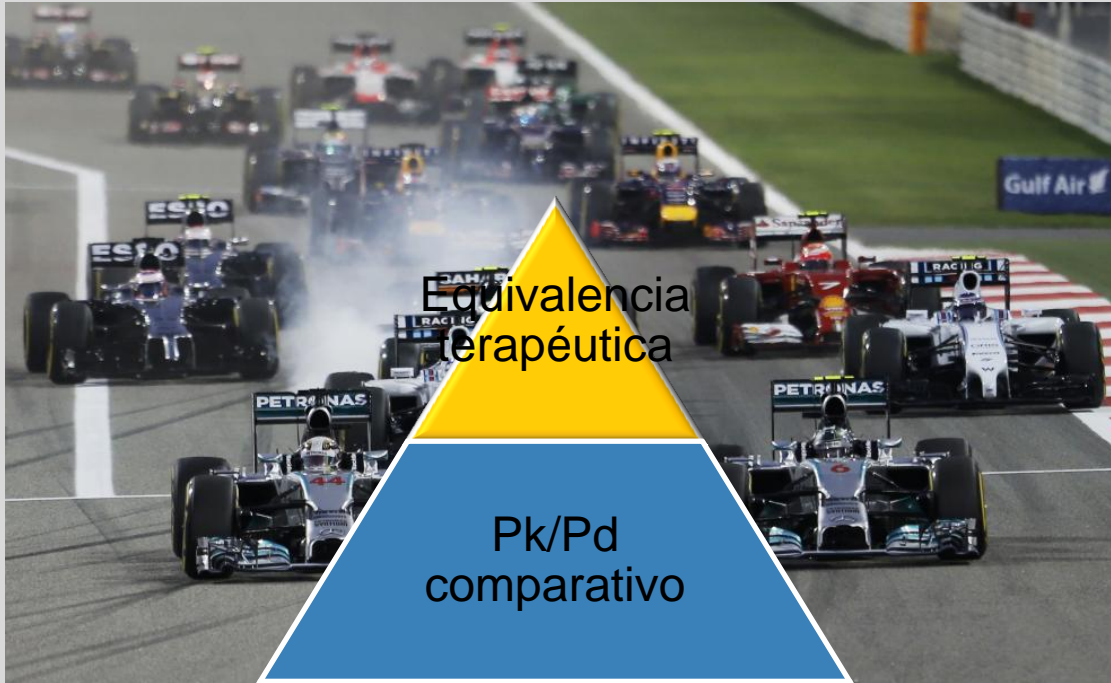


# Caracterización

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
	Disulfide bridging Free cysteines Thioether bridging	Non-reducing peptide mapping Ellman's assay, non-reducing peptide mapping
Higher order structure	Secondary and tertiary structure	Peptide mapping, -, CE- 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, $\alpha$ -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- $\alpha$ binding assay	Surface plasmon resonance assay	Characterisation, comparability
	Fc $\gamma$ RIII binding assay	Surface plasmon resonance assay	Characterisation, comparability
	Fc $\gamma$ Rn binding assay	Surface plasmon resonance assay	Characterisation, comparability
In-vitro bioassays	TNF- $\alpha$ neutralisation reporter gene assay	Recombinant HEK293 cells expressing NFkB-luciferase reporter gene	Release of DS, early development phase, characterisation, comparability
	TNF- $\beta$ neutralisation reporter gene assay	Recombinant HEK293 cells expressing NFkB-luciferase reporter gene	Early development phase, characterisation, comparability





Equivalencia  
terapéutica

Pk/Pd  
comparativo

Preclínica

Caracterización biológica

Caracterización Físicoquímica

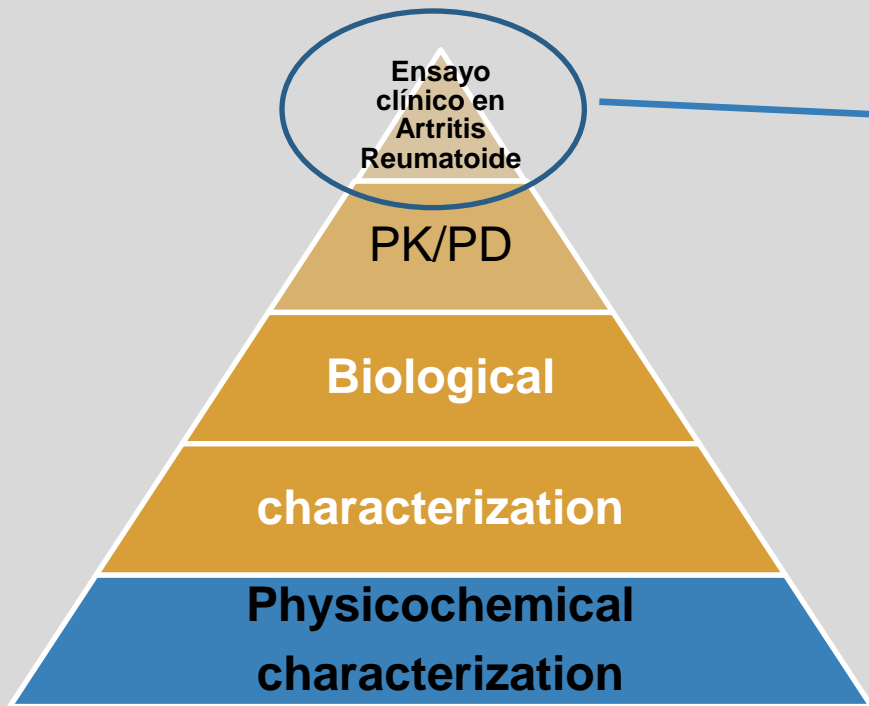




# Biosimilares

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

# 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

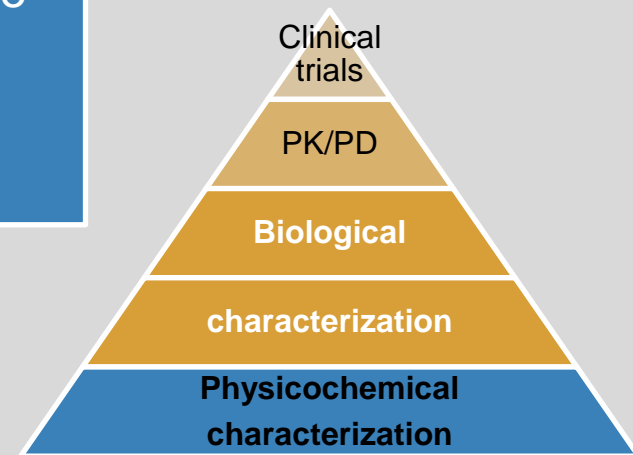
# Extrapolación de indicaciones

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





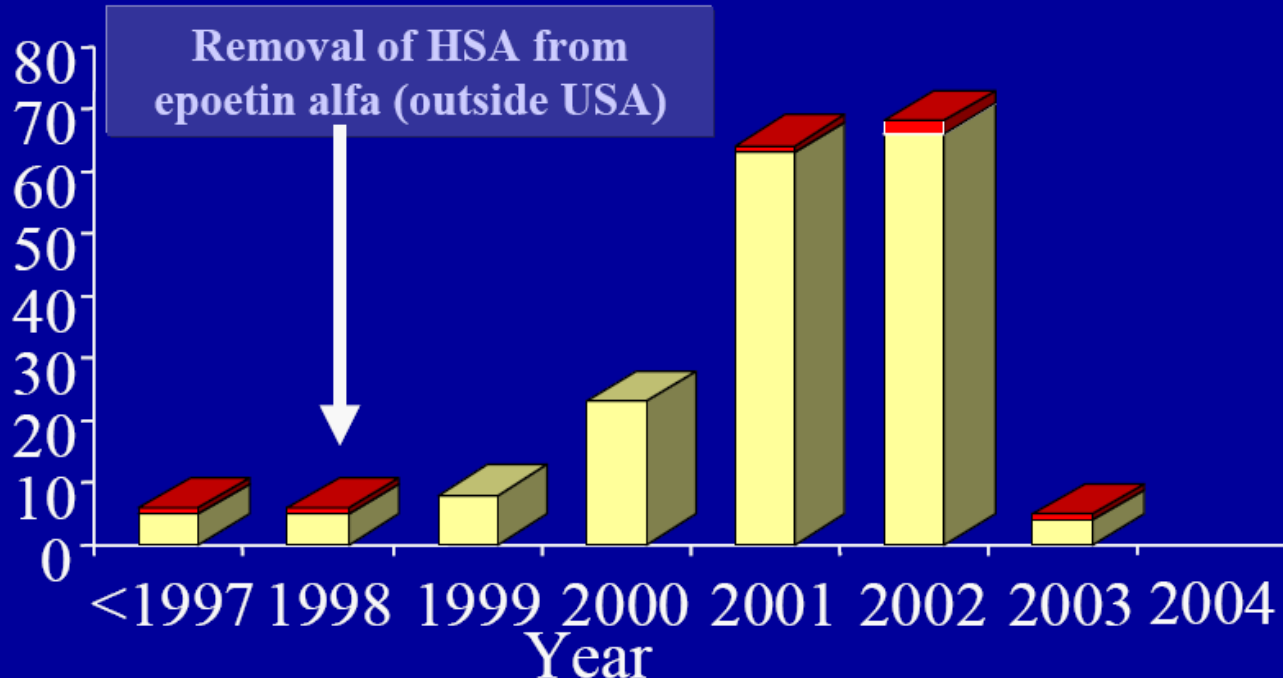


# Biosimilares

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

# EPO alfa PRCA cases

No. of EPO alfa  
PRCA cases



■ EPO alfa (Eprex) outside USA

■ EPO alfa (Epogen/Procrit) in USA

- Epoetin  $\alpha$  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.