



Biosimilares

Eficacia

Seguridad

Calidad

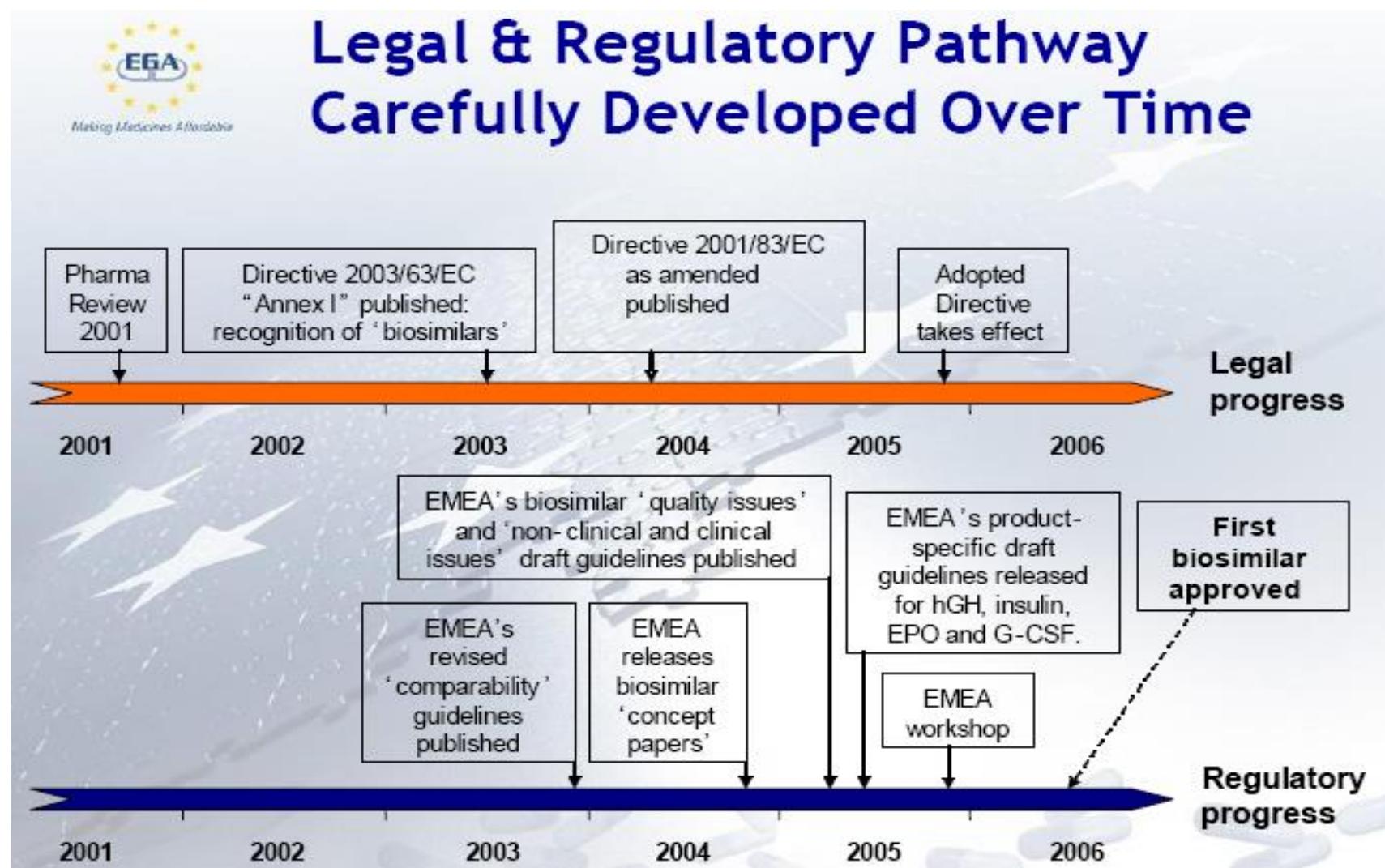


Biosimilares

- *¿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)

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.

TAMAÑO y COMPLEJIDAD



Inmunogenicidad

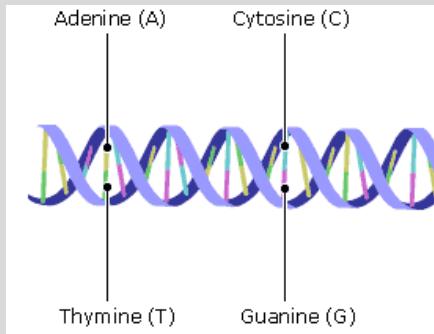


Mecanismo de
acción no
completamente
establecido

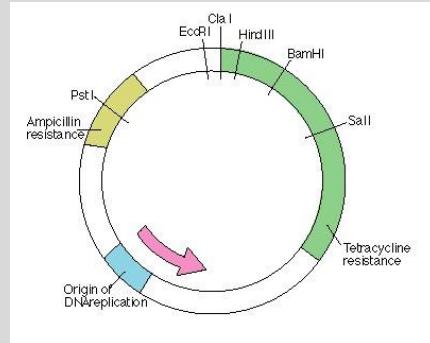
Actualmente problemas
técnicos para demostrar
igualdad en el principio
activo

¿Qué nos depara el futuro?

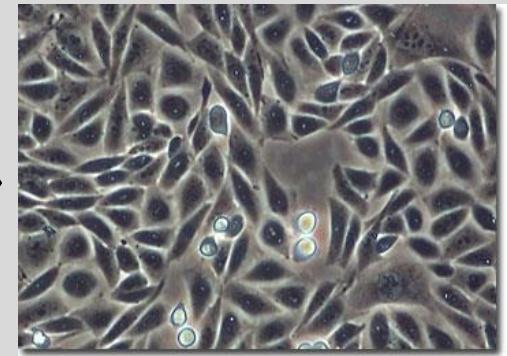
Problemas inherentes al método de fabricación para conseguir el mismo producto



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-alpha)

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

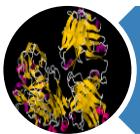
Rituximab

- 18. Truxima
- 20. Ryximio, etc

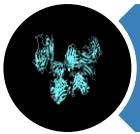
Adalimumab

- 19. Solymbic, Amgevita
- 23. Imraldi

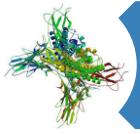
Próximos Biosimilares



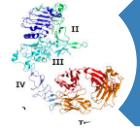
Infliximab*



Adalimumab*



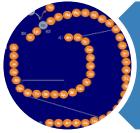
Filgrastim Pegilado*



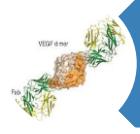
Trastuzumab*



Bevacizumab**



Insulina glargin*



Ranibizumab



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

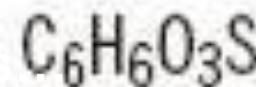
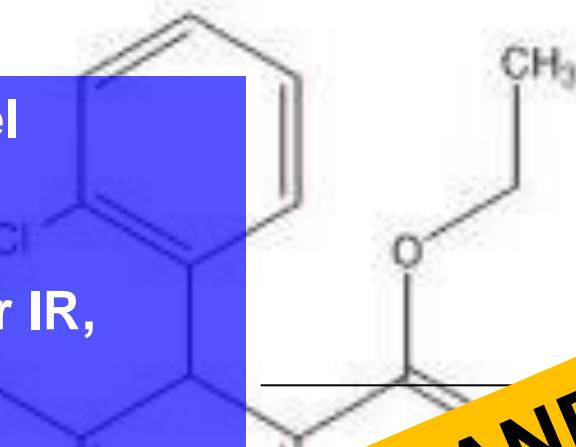
Contenido en agua

Metales pesados

Centro de contaminadas

Impurezas por HPLC

Contenido por HPLC



BIOEQUIVALENCIA CUANDO ES NECESARIA



Biosimilares

Ejercicio comparativo



Biosimilares

Ejercicio comparativo

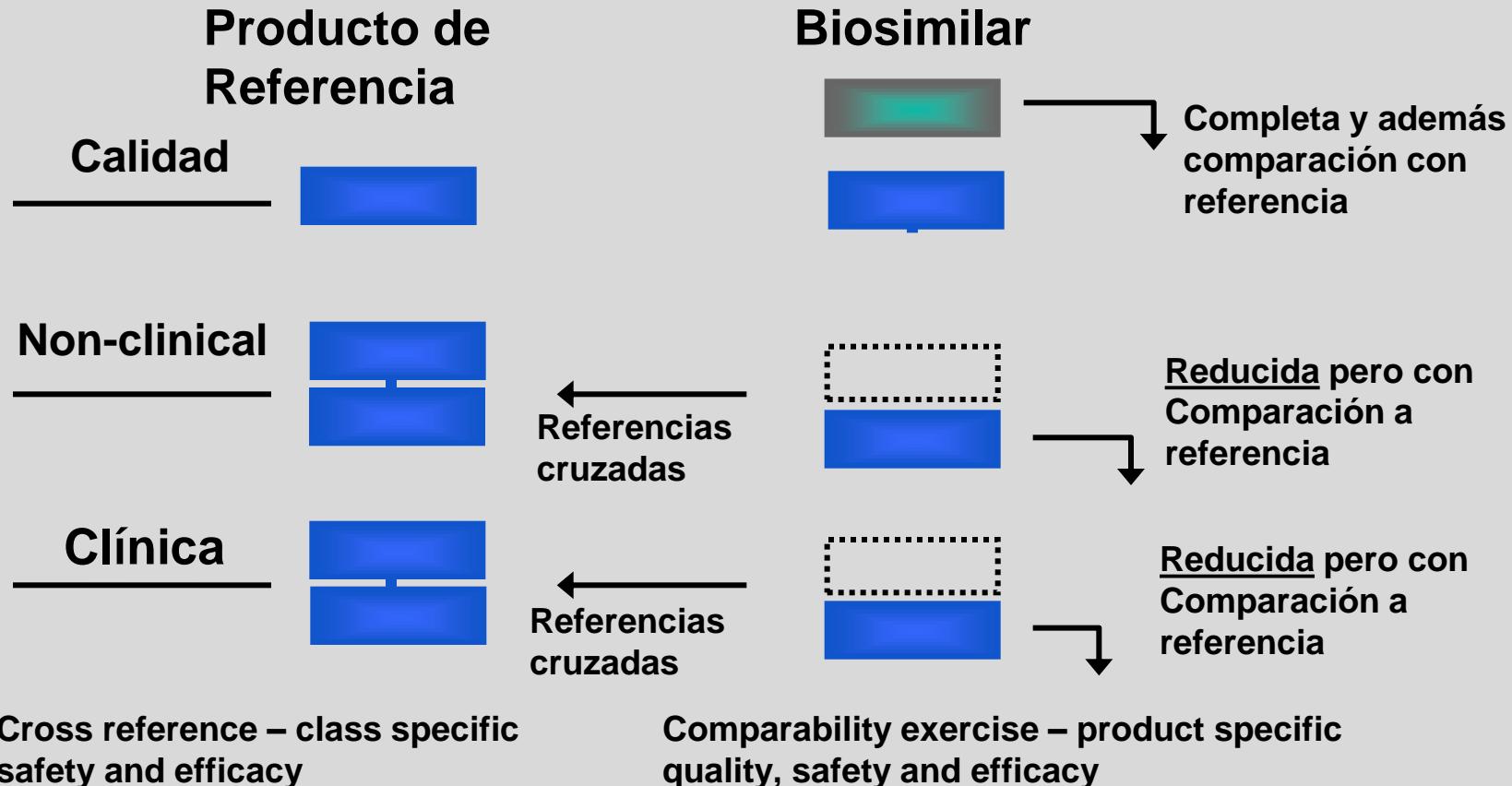
Enfoque clínico



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	Non-reducing peptide mapping	
	Free cysteines	Ellman's assay, non-reducing peptide mapping	
	Thioether bridging	Peptide mapping, -, CE-	
Higher order structure	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) O-Glycans Glycosylation site occupancy and site specific (e.g. Fc part) N-glycan analysis Sialic Acids incl. NGNA (N-glycolylneuraminic acid)	NP-HPLC (after sialidase digestion) of 2AB labelled glycans coupled to -MS, exoglycosidase digestion followed by NP-HPLC	
		MALDI-ToF of released O-glycans (after sialidase digestion) Peptide mapping coupled to -MS	
		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		
	Oxidation	, CE-, -PAGE	
		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
	FcγRIII binding assay	Surface plasmon resonance assay	Characterisation, comparability
In-vitro bioassays	FcγRn binding assay	Surface plasmon resonance assay	Characterisation, comparability
	TNF-α neutralisation reporter gene assay	Recombinant HEK293 cells expressing NFκB-luciferase reporter gene	Release of DS, early development phase, characterisation, comparability
	TNF-β neutralisation reporter gene assay	Recombinant HEK293 cells expressing NFκB-luciferase reporter gene	Early development phase, characterisation, comparability

Biosimilares en EMA: *Datos de clínica necesarios para aprobación*

	Dose-Loading Phase			Maintenance Phase ¹	
	Dose 1 Week 0 (Day 0)	Dose 2 Week 2 (Day 14)	Dose 3 Week 6 (Day 42)	Dose 4, 5, & 6 Weeks 14, 22, & 30 (Days 98, 154, & 210)	Doses 7, 8, & 9 Weeks 38, 46, & 54 (Days 266, 322, & 378)
CT-P13 ²	X	X	X	X	X
Remicade ²	X	X	X	X	X
Primary Efficacy Evaluation				↔	↔
Week 30 Pharmacokinetic Evaluation	↔			↔	↔
Week 30 Pharmacodynamic Evaluation	↔			↔	↔
Week 30 Safety Evaluation	↔			↔	↔
Efficacy Evaluation	↔				↔
Pharmacokinetic Evaluation	↔				↔
Pharmacodynamic Evaluation	↔				↔
Safety Evaluation	↔				↔

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.

Table 28 Proportion of ACR20 responders at Week 30 (exact binomial method)

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)		

ACR20, American College of Rheumatology definition of a 20% improvement; CI, confidence interval.

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 Fisicoquímica

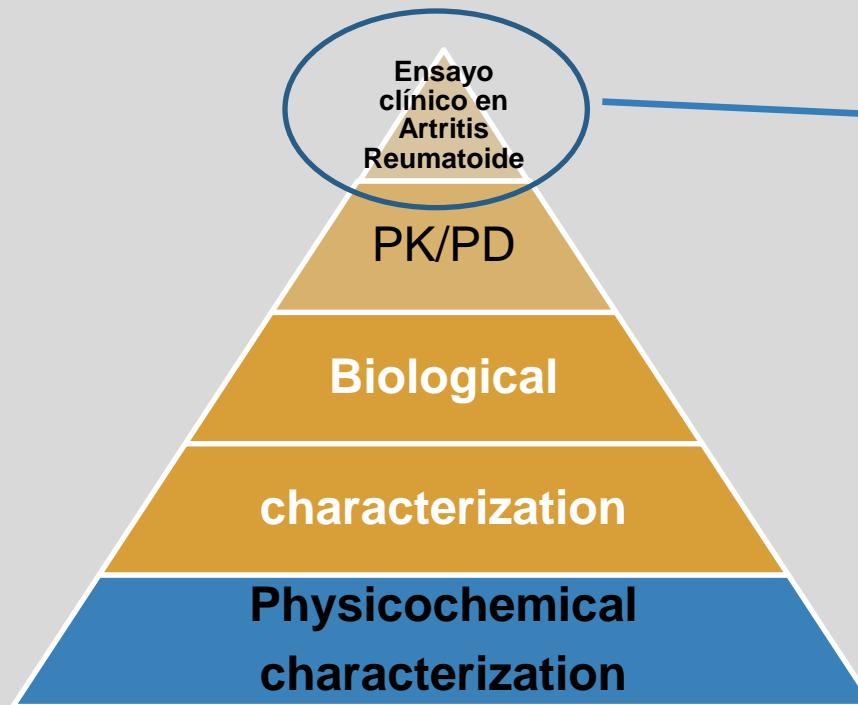




Biosimilares

- *¿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

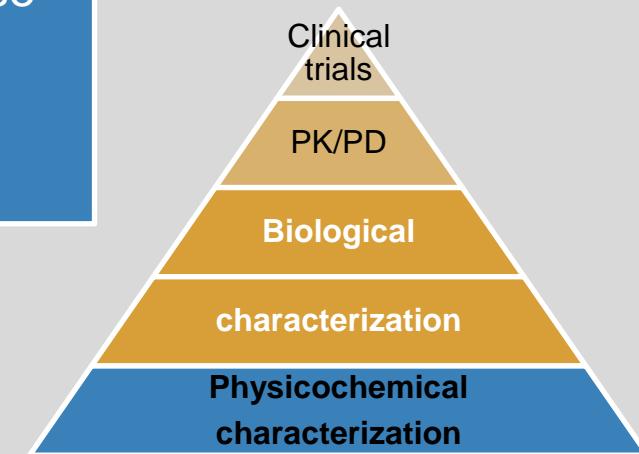
Extrapolación de indicaciones

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



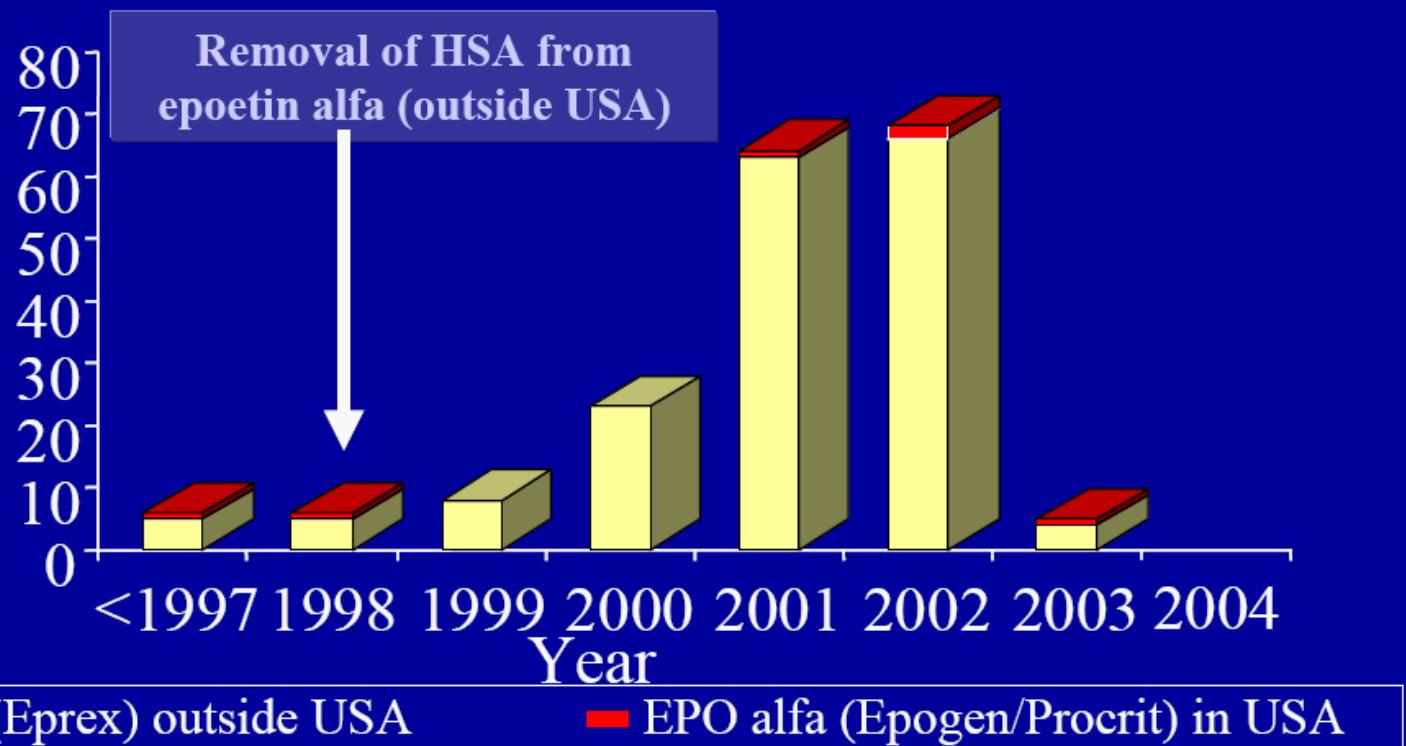


Biosimilares

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

EPO alfa PRCA cases

No. of EPO alfa PRCA cases



- 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 el prospecto.

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