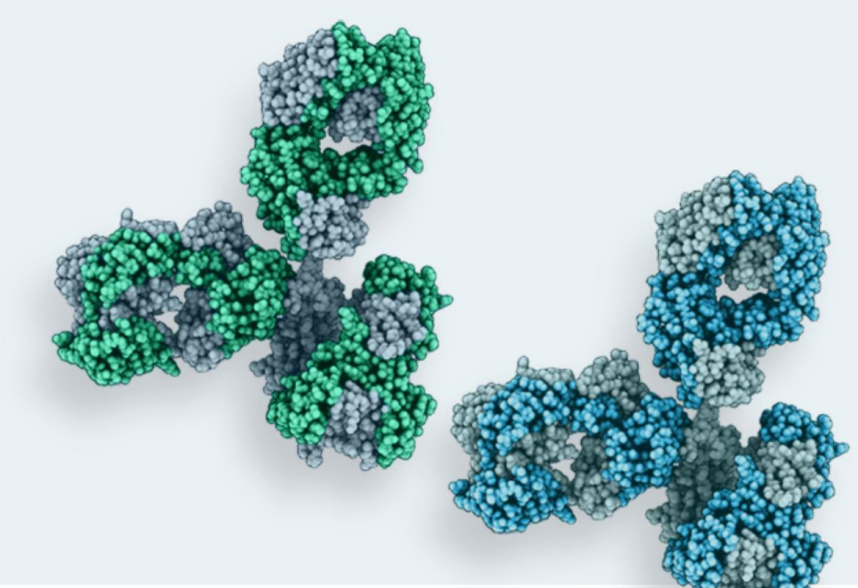
BIOsim

Un programa de capacitación para instructores de enfermería

Módulo 1



(Con el apoyo de una subvención
sin restricciones de Pfizer)

Antecedentes del desarrollo de los medicamentos biosimilares

- Objetivos de la sesión
- Al final de esta sesión el enfermero o enfermera será capaz de:
  - Comprender los antecedentes del desarrollo de los medicamentos biosimilares.
  - Tener una apreciación del proceso de crecimiento biológico.
  - Comprender los términos extrapolación e inmunogenicidad aplicados a los medicamentos biosimilares.
  - Comprender el beneficio para los pacientes y los sistemas de salud.

P. ¿A qué nos referimos cuando hablamos de un medicamento biológico?

Un medicamento biológico es:

- Una sustancia elaborada a partir de un organismo vivo o sus productos y que se utiliza en la prevención, el diagnóstico o el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. Los medicamentos biológicos incluyen anticuerpos, interluquinas y vacunas. También se denominan agentes biológicos.

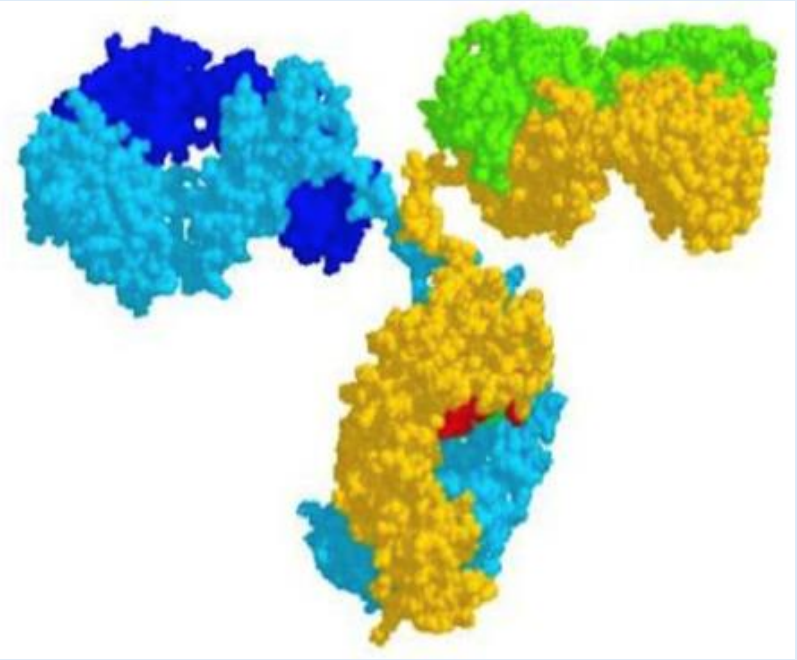
- https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biological-drug visitado en septiembre 2018

¿Qué son los productos biológicos?

- A diferencia de la mayoría de los medicamentos que se sintetizan químicamente y cuya estructura se conoce, la mayoría de los productos biológicos son mezclas complejas que no son fáciles de identificar o caracterizar[1]

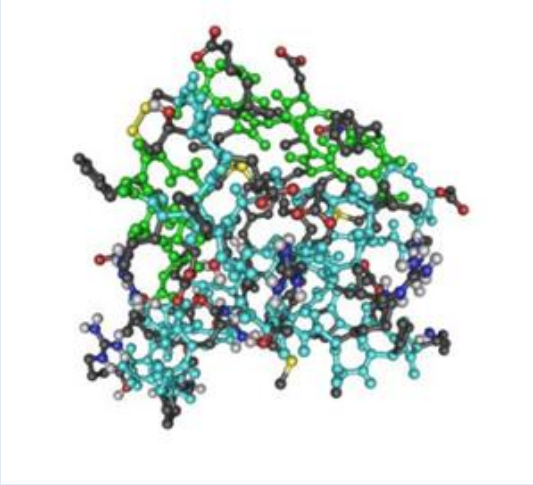
mAb (anticuerpos monoclonales)

150,000 Daltons



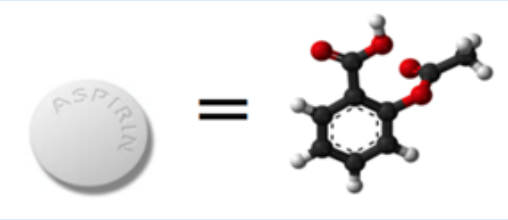
Insulina

5,700 Daltons



Aspirina
(Ácido acetilsalicílico)

180 Daltons



No está a escala

[1] FDA. What are "Biologics" Questions and Answers (¿Qué son los medicamentos "biológicos"? Preguntas y respuestas) [visitado en septiembre 2014]. http://www.fda.gov/AboutFDA/default.htm

Producción de medicamentos biológicos

- Los productos biológicos se producen a partir de organismos vivos.

Modificación de células huésped
(por ejemplo, bacterias, levaduras, mamíferas) para producir proteínas recombinantes

Cultivar células
bajo condiciones controladas (fermentación, proceso ascendente)

Extraer, replegar, purificar
para generar la sustancia farmacológica (proceso descendente)

Formulación de un producto farmacéutico estable
Ampollas, jeringa, cartucho

Adaptado del Manual de la EGA sobre medicamentos biosimilares, disponible en http://www.egagenerics.com/index.php/publications
http://cancervanguard.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/UK_MKT_SDZ_17_0027d-Vanguard-Introduction-Training-Slide-Set-for-website-FINALii-1.pdf (visitado en septiembre 2018)

https://www.pfizerbiosimilars.com/manufacturing-biosimilars

Definiciones

Producto de referencia

- Un producto de referencia es un producto biológico aprobado por la FDA bajo la Ley de Servicios de Salud Pública con base en una dotación completa de datos específicos del producto, incluidos datos clínicos y no clínicos.

Producto biosimilar

- Un producto biosimilar es un producto biológico que es altamente similar al producto de referencia a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos, y no tiene diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, pureza y potencia (seguridad y eficacia) comparadas con el producto de referencia.

¿Qué es un medicamento biosimilar?

Medicamentos biosimilares

Un biosimilar es un medicamento muy similar a un medicamento biológico, pero no es una copia exacta.

Los fabricantes deben demostrar que el tratamiento con un biosimilar es tan eficaz y seguro como el tratamiento con el producto de referencia.

Nombre del producto de referencia

Designación de cuatro letras para los medicamentos biosimilares

Medicamento biológico (producto de referencia)

- ✓ Eficaz
- ✓ Seguro
- ✓ Aprobado por la FDA

Medicamento biosimilar

- ✓ Eficaz
- ✓ Seguro
- ✓ Aprobado por la FDA
- ✓ Puede costar menos

JAMA Oncol. 2018;4(7):1023. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0999

¿Cuál es la diferencia entre un medicamento genérico y un medicamento biosimilar?

¿En qué se diferencian los medicamentos biosimilares de los genéricos?

Los medicamentos genéricos son una copia exacta de un medicamento de marca. Los fabricantes pueden hacer versiones idénticas de un medicamento cuando los ingredientes son sustancias químicas simples. Sin embargo, los ingredientes de algunos medicamentos, como las vacunas, los factores de crecimiento o los anticuerpos monoclonales utilizados para el cáncer, se fabrican a partir de células vivas y son demasiado complicados para convertirlos en una versión genérica. Estos medicamentos complejos se denominan biológicos. Los medicamentos biosimilares son medicamentos muy similares a estos biológicos, pero no son copias exactas. El medicamento biológico en el que se basa el biosimilar se denomina *producto de referencia.*

¿Por qué se le llama “biosimilar” y no “bioidéntico”?

- **Microheterogeneidad**
  - Un efecto de la variabilidad inherente del sistema biológico utilizado para la fabricación.
  - El producto resultante es una mezcla de diferentes formas de la misma proteína.

- **Modificaciones postraduccionales**

  Glicosilación, metilación, oxidación, desaminación
  - Pueden suceder tras un cambio en la línea celular o en el proceso de fabricación
  - El producto resultante es muy similar, pero no idéntico al orinal
  - Hace que las moléculas complejas, como los mAbs y las proteínas de fusión -cept, sean particularmente difíciles de replicar

Pero... los productos originales también están sujetos a variabilidad

(Weise M, et al. Nat Biotechnol 2011;29:690-3, European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products. A consensus information document. (Lo que necesita saber sobre los medicamentos biosimilares. Un documento informativo de consenso) [Visitado en setiembre 2014]. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf, Dörner T, et al. Ann Rheum Dis 2013;72:322-8.4. Schneider CK. Ann Rheum Dis 2013;72:315-8.)

Los mismos ingredientes, la misma receta.

Ambos pasteles, ambos comestibles.

Medición precisa de la configuración estructural de los mAbs: Métodos analíticos/biológicos para evaluar las relaciones estructura/función

Estructura primaria, por ejemplo:
Masa intacta LC-MS
Subunidades LC-MS
Mapeo de péptidos

Impurezas, por ejemplo:
Variantes ácidas y básicas CEX, cIEF
Glicación LC
Mapeo de péptidos desamidación, oxidación, mutación, glicación
agregación SEC/FFF/AUC

Actividad biológica, por ejemplo:
Ensayo de unión
Ensayo ADCC
Ensayo CDC

Estructura de orden superior, por ejemplo:
NMR
Espectroscopia CD
FT-IR

PTMs, por ejemplo:
N-glicanos NP-HPLC-(MS)
N-glicanos AEX
N-glicanos MALDI-TOF
N-glicanos HPAEC-PAD
O-glicanos MALDI-TOF
Ácidos siálicos HPAEC-PAD
Ácidos siálicos RP-HPLC

Combinación de atributos, por ejemplo:
MVDA, algoritmos matemáticos

Una serie exhaustiva y una combinación de métodos analíticos ortogonales que revelan las relaciones entre la estructura y la función, aportando información de comparabilidad a profundidad y permitiendo la extrapolación hacia atributos no medidos

Descargas de la Guía de la FDA: Biosimilares - Una actualización, http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMarterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf

Biológico
Físico
Químico
Micro-
biológico
ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD

La variabilidad de los atributos críticos de calidad en los lotes debe ser evaluada y controlada para garantizar la calidad constante del producto

Variación aceptable	• Es aceptable un cierto grado de variación siempre que el uso previsto no se vea afectado.
Controles de variabilidad	• Estrictamente controlada mediante la comprensión del control y la validación del proceso de fabricación evaluado con la dispensación de cada lote.
Especificación definida	• Se define como una lista de referencias de prueba para analizar el proceso y el marco de referencia adecuado, es decir, el rango o el límite.
Criterios de especificación	• Lista de criterios a los que debe ajustarse el medicamento en cualquier fase del proceso de fabricación.
Especificación en la dispensación de lotes	• Estándares de calidad propuestos y justificados por la FDA para garantizar la seguridad y efectividad por encima de la vida útil.

Cambios en el proceso

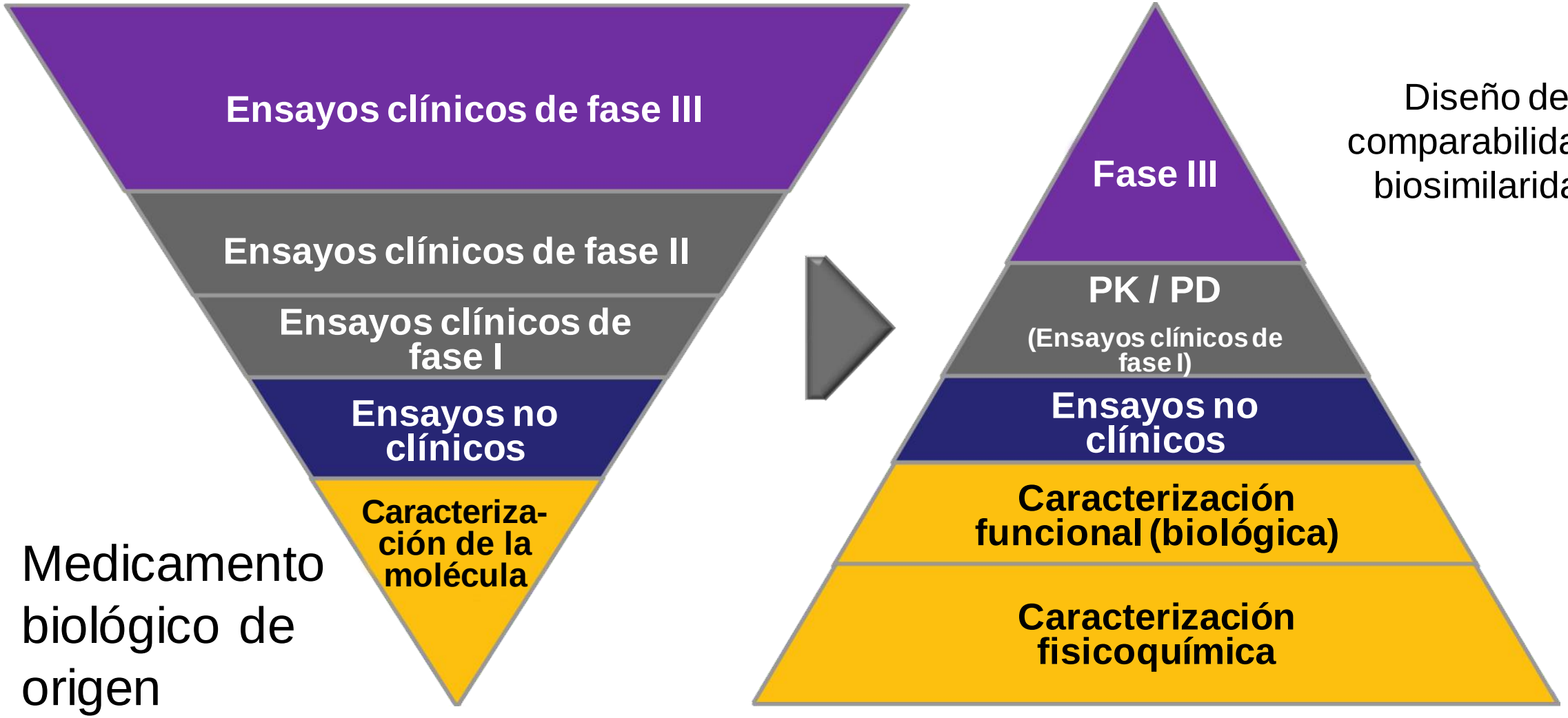
- La mayoría de los fabricantes de productos biológicos necesitan realizar cambios en sus sistemas de fabricación en algún momento, como cambiar el proveedor de materias primas o sustituir una pieza del equipo.
- Medidas como las especificaciones en la dispensación de lotes y los análisis de comparabilidad antes y después de los cambios de fabricación son comprobaciones necesarias para garantizar que la variabilidad del producto biológico se encuentra dentro de límites aceptables.
- Por lo tanto, aunque exista una variabilidad inherente entre tandas y lotes en los productos biológicos, las diferencias pueden evaluarse y gestionarse eficazmente.

Los procesos de regulación de los medicamentos biosimilares son diferentes pero no son menos rigurosos

¿Qué hay de la evidencia?

- ¿Necesitamos ensayos clínicos amplios para demostrar la misma eficacia?

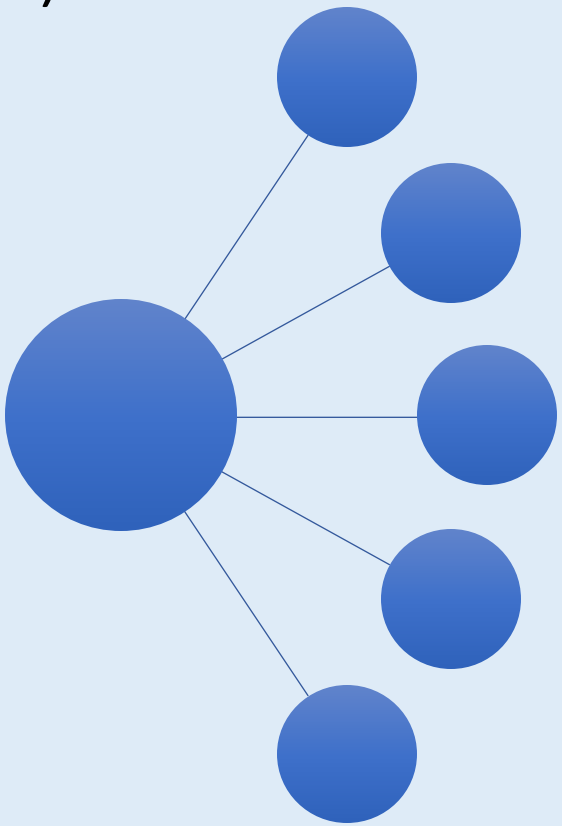
Evidencia científica para caracterizar los biológicos anticuerpo biosimilar



Diseño de comparabilidad y biosimilaridad

Medicamento biológico de origen

Entonces... Si se ha probado la seguridad del medicamento biosimilar en una población pequeña y adecuada, el medicamento puede ser extrapolado a otras poblaciones (más grandes).



Extrapolación

- La extrapolación es un principio científico y normativo que se refiere a la aprobación de un medicamento biosimilar para su uso en una indicación que tiene el producto de referencia pero que no se ha estudiado directamente en un ensayo clínico comparativo con un producto biosimilar.
- La extrapolación de los datos de eficacia y seguridad de una indicación a otra puede considerarse si se ha demostrado la biosimilitud con el producto de referencia mediante un programa completo de comparabilidad, que incluya la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad en una indicación clave que sea adecuada para detectar diferencias potencialmente relevantes desde el punto de vista clínico, y si existe una justificación científica suficiente para la extrapolación.
- La extrapolación de datos es un principio científico y normativo establecido que se viene ejerciendo desde hace muchos años.

- Si el medicamento biosimilar ha sido probado en una población Y el fabricante puede demostrar la seguridad en una población más pequeña Y un proceso de fabricación riguroso, la evidencia puede ser *aplicada* a otras poblaciones.

- Por lo tanto, no es necesario realizar más estudios d fase 3.

Extrapolación de indicaciones en la práctica

Indicación de ilFX	Indicación de CT-P13
Espondilitis anquilosante (AS, en inglés)	Ensayo de fase I, aleatorizado y doble ciego en 250 pacientes. Perfiles farmacocinéticos, de seguridad y de eficacia comparables a los de ilFX
Artritis reumatoide (RA, en inglés)	Ensayo de fase III, aleatorizado y doble ciego en 606 pacientes. Eficacia no inferior, inmunogenicidad y seguridad comparables a ilFX
Artritis psoriásica	
Psoriasis	
Enfermedad de Crohn	
Colitis ulcerosa	

Otras indicaciones extrapoladas sobre la base de datos exitosos sobre AS y RA, la prueba detallada de la **similitud molecular** y el reconocimiento de la **fisiopatología conservada** en todas las indicaciones actuales de ilFX.

Indicaciones obtenidas a través del programa tradicional de ensayos clínicos - £££ y muchos años. No es factible repetir esto para un medicamento biosimilar.

Biológicos: Perspectiva de la regulación

Característica	351(a) de origen	351 (k) Biosimilar	351(k)(4) Biosimilar intercambiable	351(a) Medicamento biológico que no es de origen	351(a) Nueva generación "biobetter"
Descripción	Primera molécula biológica en el mercado; probablemente será el producto de referencia	"Muy similar" al producto de referencia; aprobado por la vía de los biosimilares	Un biosimilar que puede sustituir al de referencia sin permiso del prescriptor	Es "otra marca" de un biológico ya aprobado	Biológico que ha sido alterado para lograr mejores resultados clínicos
Profundidad de los datos presentados a la FDA	Paquete de datos "estándar": eficacia y seguridad	Paquete de datos abreviado para la comparabilidad	Un paquete de datos más extenso para la comparabilidad que apoya que se anticipa que el biosimilar intercambiable produzca los mismos efectos clínicos para todas las condiciones autorizadas del producto de referencia	Paquete de datos "estándar": eficacia y seguridad	Paquete de datos "estándar": eficacia y seguridad
¿Comparado con el de origen?	N/A	Sí	Sí	Sí o no	Probable (estándar de atención)

Lucio SD, et al. Am J Health Syst Pharm. 2013;70:2004-2017. FDA. Consideraciones para demostrar la intercambiabilidad con un producto de referencia: guía para la industria. Enero de 2017.

Intercambiabilidad

- Los médicos y los farmacéuticos suelen intercambiar medicamentos por diferentes motivos.
  - Disponibilidad de una marca más barata.
  - Un efecto secundario desagradable.
  - Un acuerdo de contratación.

- Esto es común con los medicamentos genéricos.
- Sin embargo, la intercambiabilidad de los productos biológicos suscita algunas preocupaciones

Intercambiabilidad

- La intercambiabilidad es el uso de un biosimilar sin impacto en la seguridad o eficacia si se alterna o cambia entre el biosimilar y el innovador en comparación con el uso del innovador sin alternancia o cambio.
- La FDA ha publicado una guía para la evaluación de la intercambiabilidad de un biosimilar y un producto de referencia.
  - No hay biosimilares intercambiables aprobados.
- Un medicamento debe ser designado como intercambiable para permitir la sustitución por un farmacéutico sin el permiso del prescriptor.
  - Las normas y regulaciones de sustitución de medicamentos se determinan a nivel estatal.
  - La designación de un biosimilar como intercambiable no permite automáticamente la sustitución del medicamento.

Lucio SD, et al. Am J Health Syst Pharm. 2013;70:2004-2017. FDA. Consideraciones para demostrar la intercambiabilidad con un producto de referencia: guía para la industria. Enero de 2017.

Por último, ¿qué hay de la respuesta inmunitaria a los medicamentos biosimilares?

Inmunogenicidad

Capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria.

La inmunogenicidad de las proteínas complejas, como los mAbs, es imprevisible; dos productos proteicos complejos similares pueden ser inmunogénicos en pacientes diferentes.

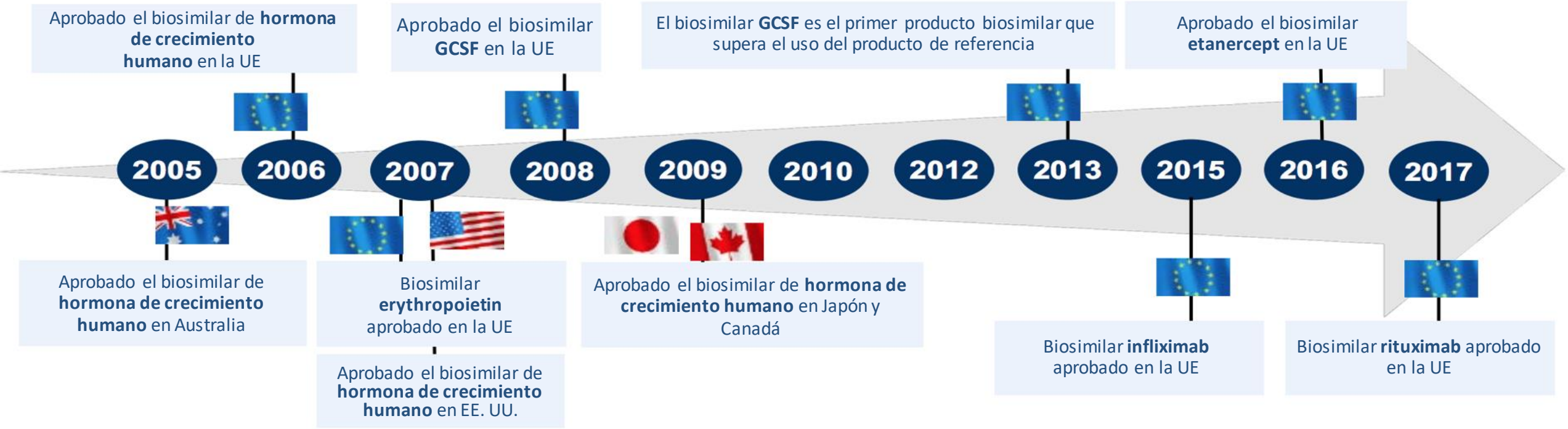
SE SABE QUE...

- Todas las terapias con anticuerpos monoclonales (mAb), incluidos los biosimilares, están sujetas al desarrollo de anticuerpos.
- Muchos factores influyen en la inmunogenicidad (naturaleza del fármaco, impurezas, excipientes, estabilidad, vía de administración, régimen de dosificación, características del paciente, viales, tapones).
- Los pacientes que desarrollan anticuerpos son más propensos a tener reacciones a la infusión.

LO QUE NO SE SABE ES...

- ¿Cuál es el perfil de eventos adversos a largo plazo de los medicamentos biosimilares?
- ¿Afectará a la eficacia y la seguridad el desarrollo de anticuerpos a los medicamentos biosimilares?

Los biosimilares no son nada nuevo



- En 2006, el primer biosimilar estuvo disponible en el Reino Unido
- Desde entonces, el perfil de seguridad de los biosimilares ha sido consistente con los productos de referencia y de clase 1,2,3
- Los biosimilares se utilizan ya de forma rutinaria en el Servicio Nacional de Salud (NHS, en inglés), sobre todo en reumatología y gastroenterología

1. Gascon P et al Support Care Cancer. 2013; 21(10): 2925—2932
2. Romer et al Horm Res 2009; 72(6): 359-369.
3. Para consultar los efectos adversos, consulte las fichas técnicas de Zarzio y Omnitrope, disponibles en: www.medicines.org.uk/emc

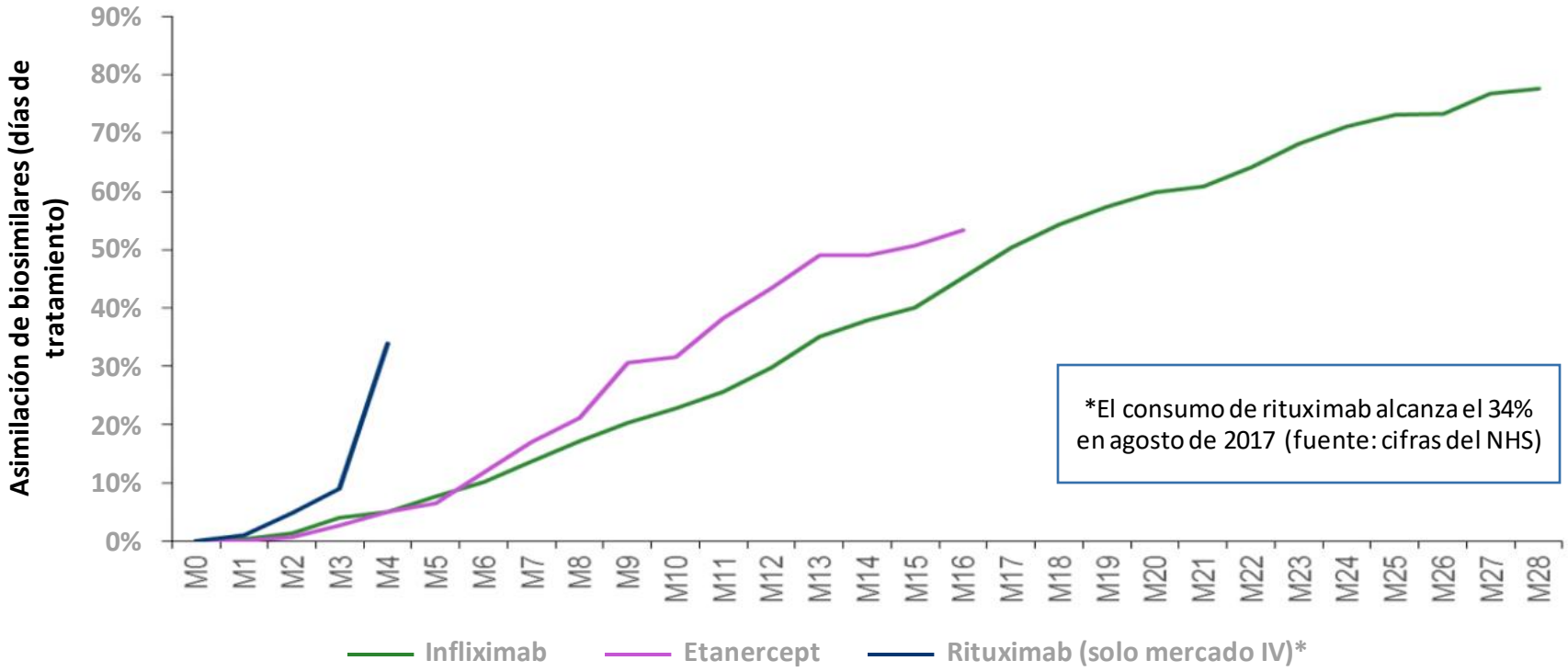
Un ejemplo del Reino Unido

- Biosimilar de rituximab

Primeras experiencias con RMH y UCLH

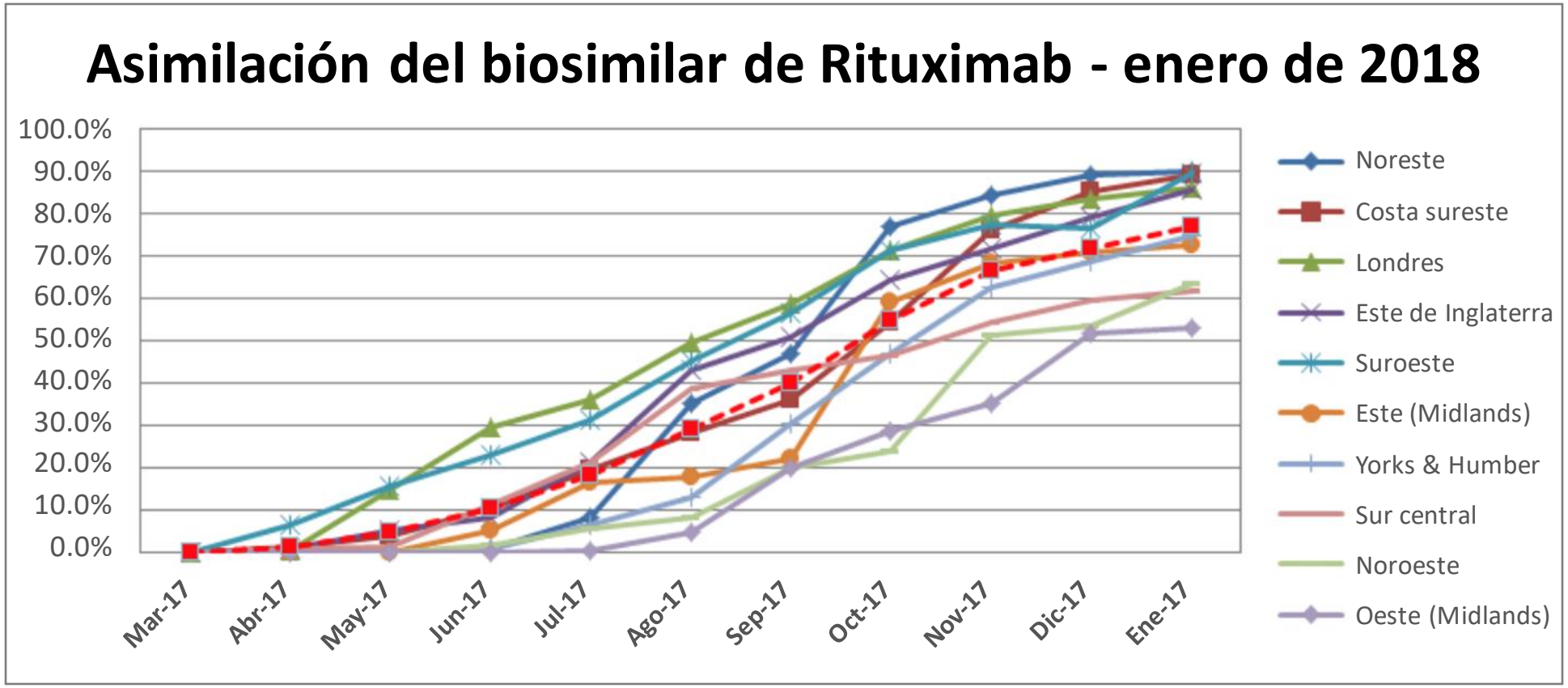
- 17 de julio - cambio completo a biosimilar de Rituximab en todos los pacientes
- Finales de septiembre de 2017 en RMH y UCLH:
  - 317 pacientes tratados con biosimilar de Rituximab
  - 796 infusiones
  - Principalmente reacciones de grado 1 y 2 en línea con el de origen
- No se observaron problemas prácticos

Impacto de este cambio comparado a Infliximab y Etanercept



Fuente: QI MIDAS Restricted MTH Jun 2017; La cuota de cada día de tratamiento del producto se calcula con respecto al mercado accesible relevante individual.

Cancer Vanguard es una asociación entre Greater Manchester Cancer Vanguard Innovation, RM Partners y UCLH Cancer Collaborative.



Ahorro de todo el año al 80% = £80m

LOS BIOSIMILARES PUEDEN OFRECER UNA SERIE DE BENEFICIOS POTENCIALES A DIVERSAS PARTES INTERESADAS

El potencial de los biosimilares para pacientes, pagadores y proveedores

Mayor uso de productos biológicos

Más opciones de tratamiento a menor costo para el sistema de salud

Mejor acceso y resultados

Aumenta el acceso a los productos biológicos, lo que puede conducir a mejores resultados de salud en general

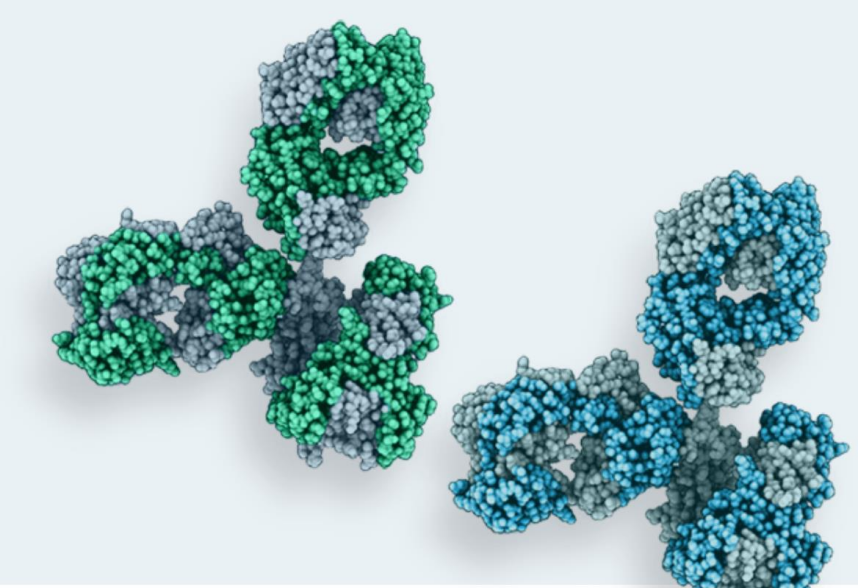
Eficiencia del sistema de salud

Posibles ahorros y eficiencias para el sistema de salud

Más opciones para los pacientes

Ofrece una variedad de opciones terapéuticas

https://www.pfizerbiosimilars.com/health-care-system-benefits visitado en julio 2018

BIOsim

¿Preguntas?