
“Situació actual dels medicaments biosimilars”

13 Setembre 2018

"Tertulia de la FF &CA ,amb els amics del professor Ramon Salazar"

Elisabet Rosell I Vives

Fàrmacs biotecnològics

Molècules de síntesi química

- Compostos de síntesi
- molècules simples de baix pes molecular
- (<500Da)
- fàcils de produir i purificar
- lots reproduïbles

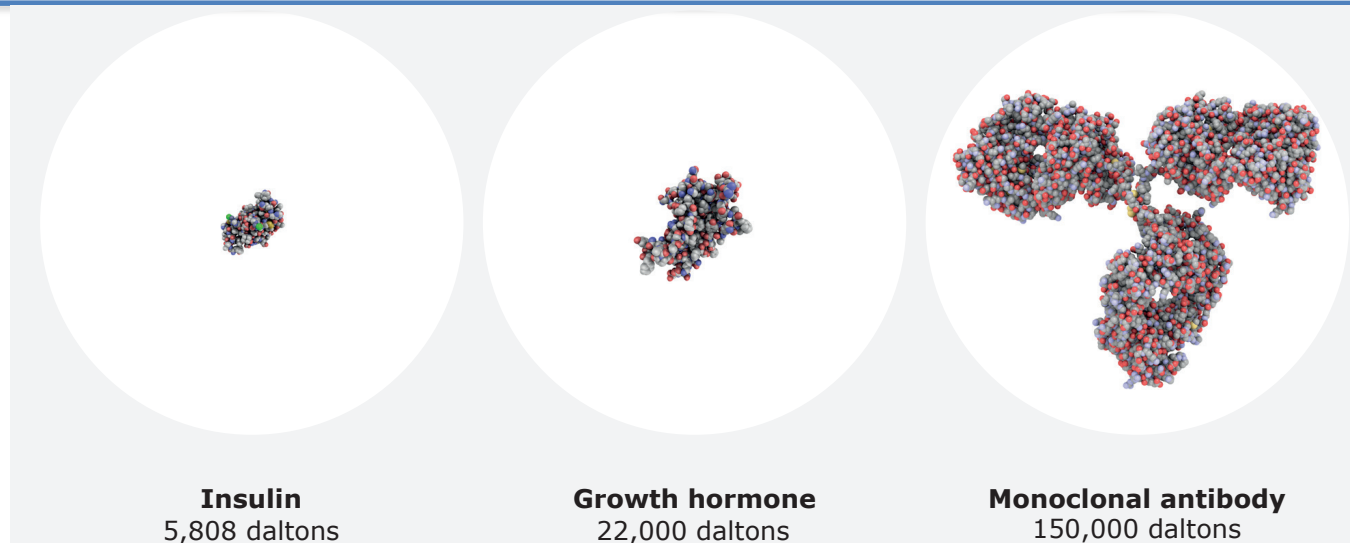
Biològics

- Principi actiu biològic
- Productes d'extracció: vacunes, derivats hematològics, sèrums
- Extractes de plantes
- al·lergens ...

Bioteconològics

- Producte biològic modificat
- obtingut a partir d'un sistema d'expressió
- alta complexitat biològica
- procés de manufacturació complex

Els fàrmacs biotecnològics són molècules complexes



Al tractar-se de proteïnes, els fàrmacs biològics estan sotmesos a estrictes controls de qualitat i caracterització:

- Estructura primària (Seqüència), secundària (plegament), terciària (interacció cadenes)
- Propietats fisico-químiques
- Activitat biològica (potència)
- Puresa. Cal determinar tots els possibles contaminants o altres compostos que acompanyen al principi actiu
- Pots disulfur, glicosilacions, modificacions post-traduccionals.
- Determinació agregats
- Esterilitat
- Estabilitat
- Immunogenicitat

Un biosimilar no es un genèric biològic

- Anomenem genèrics als productes que tenen la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principis actius, la mateixa forma farmacèutica amb el medicament de referència, i que hagi estat demostrada la bioequivalència en estudis de biodisponibilitat.
- Parlem de biosimilars quan ens referim a productes biotecnològics. Els productes biosimilars, no són idèntics a l'original o de referència.
- Els "biogenèrics", no existeixen.

Biosimilar

- A biosimilar medicine ('biosimilar') is a medicine **highly similar** to another biological medicine already marketed in the EU (the so-called '**reference medicine**').
- Since biosimilars are a type of biological medicine, all features pertinent to biological medicines apply. When the active substance is a protein, both the biosimilar and the reference medicine must contain the same protein (i.e. amino acid sequence) and the same '3D' structure (folding of the protein). Amino acid sequence and folding are the main factors that determine biological activity, which must be the same for the biosimilar and the reference medicine.
- For the finished medicine, both biosimilar and reference medicine must have the same **posology and route of administration**. Some differences may due to the natural variability of the biological source and to the manufacturing process unique to each manufacturer, **minor differences** can occur between the biosimilar and its reference medicine.
- Strict controls are always in place during manufacturing to ensure that minor differences do not affect the way the medicine works or its safety. Thus, these differences are not clinically meaningful in terms of **safety or efficacy**.

Biosimilitud



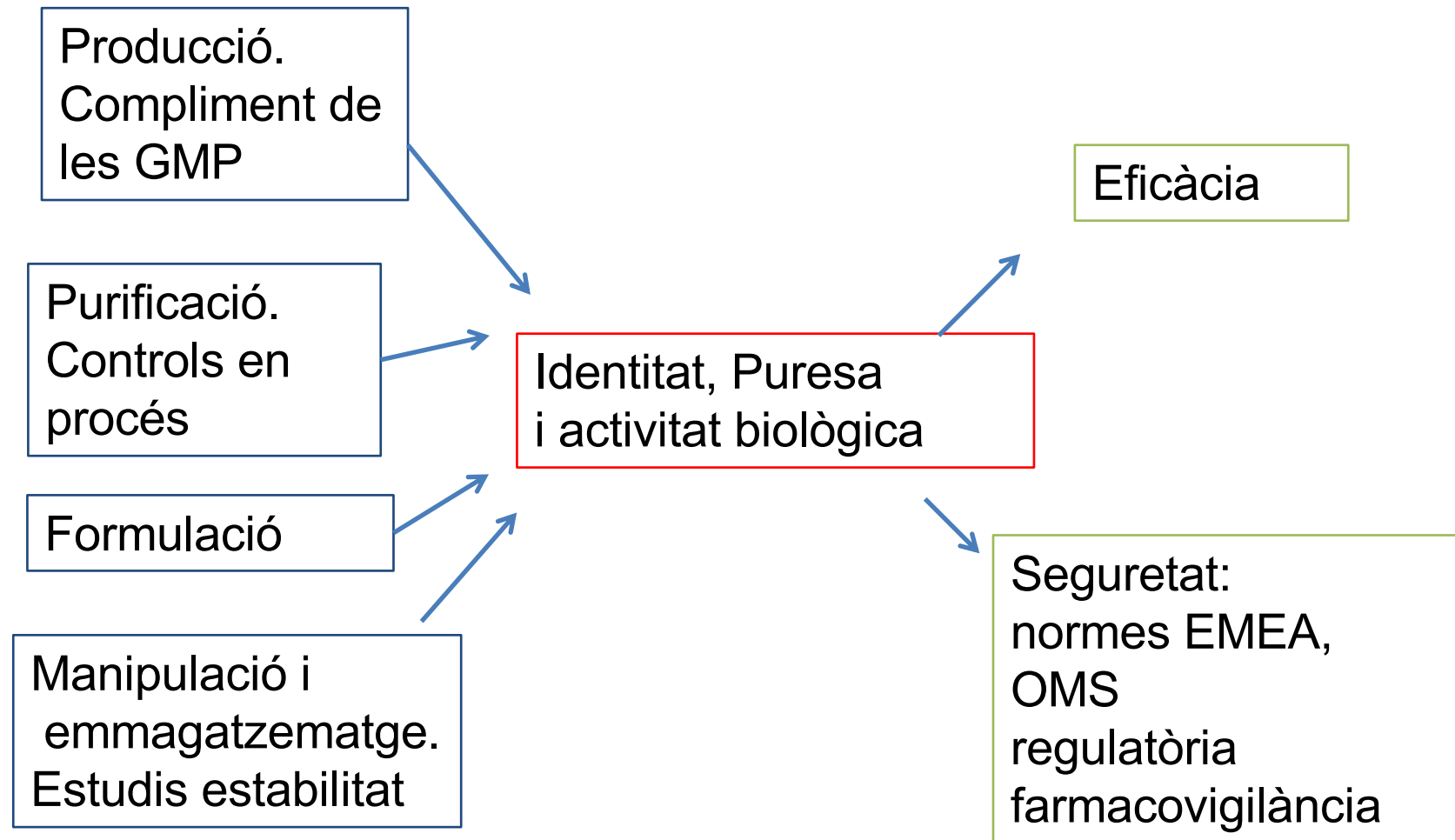
- Degut a la seva complexitat, els fàrmacs biològics no poden ser només caracteritzats per tècniques analítiques, com podria ser l'HPLC
- La Qualitat es determina per una combinació de la caracterització fisico-química i biològica, conjuntament amb el control de tot el procés productiu
- L'activitat biològica i la immunogenicitat dependran de les característiques estructurals
- En els fàrmacs biotecnològics considerem que “el procés és el producte”

Biosimilitud

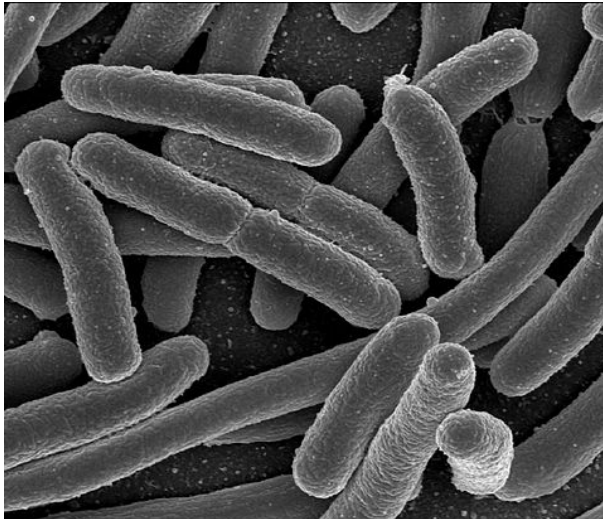
- Propietat d'un medicament per mostrar similitud i falta de diferències significatives en termes de qualitat, eficàcia i seguretat respecte a un medicament biològic de referència amb el qual s'ha comparat.

Type of manufacturing change	Expected impact	Comparability studies needed
1. Minor change (e.g. adding a more sensitive test method to characterise the active substance)	Does not affect the pharmaceutical quality of the medicine (no impact on product specifications)	Limited physicochemical studies comparing batches before and after the change
2. Significant change (e.g. changes to the cell system used to produce the active substance)	May affect product characteristics or specifications but not expected to affect safety or efficacy	Comprehensive physicochemical and functional in vitro studies
3. Major change (e.g. certain changes in the medicine's formulation)	May possibly affect safety or efficacy	Comprehensive physicochemical and in vitro functional studies complemented as needed by non-clinical and clinical studies

Complexitat de la producció de proteïnes biotecnològiques

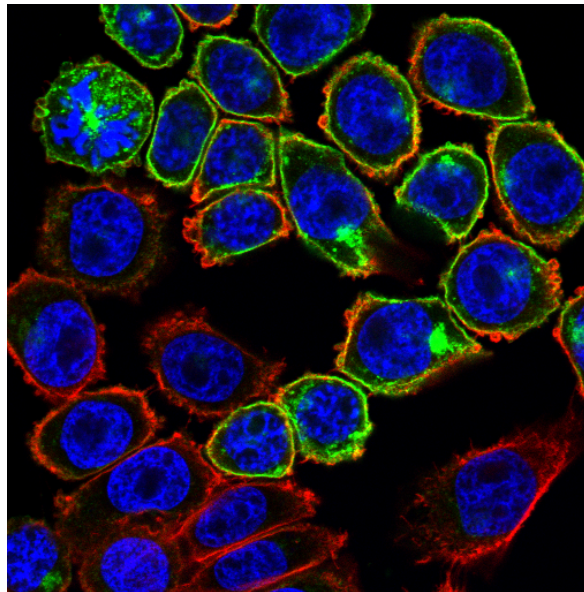


Sistemes de producció



Bacteris. *E coli*

Cèl.lula de mamífer
CHO (Chinese Hamster Ovary)
NSO (mieloma muri)
BHK (Baby Hamster Kidney)
HEK (Human Embryo Kidney)
PER.C6 (Human Retinal Cells)

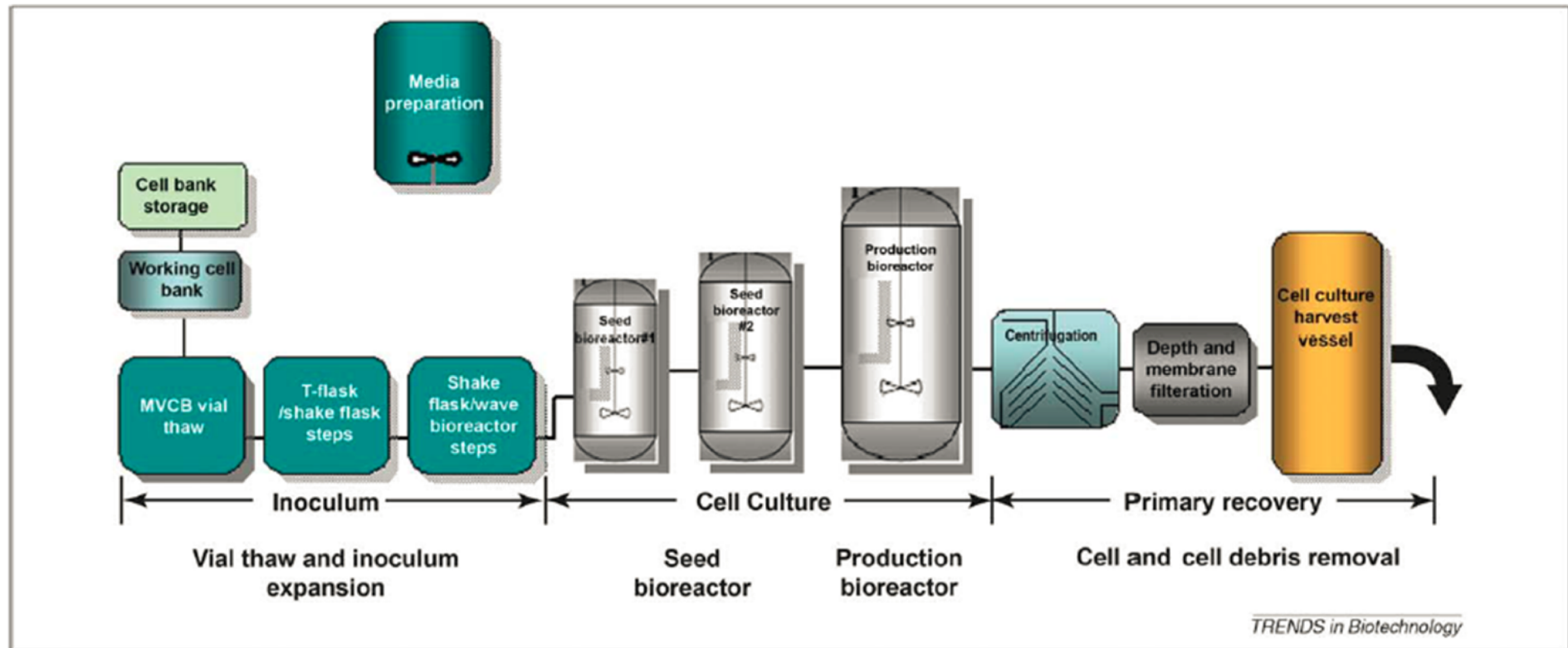


Llevats
Saccharomyces

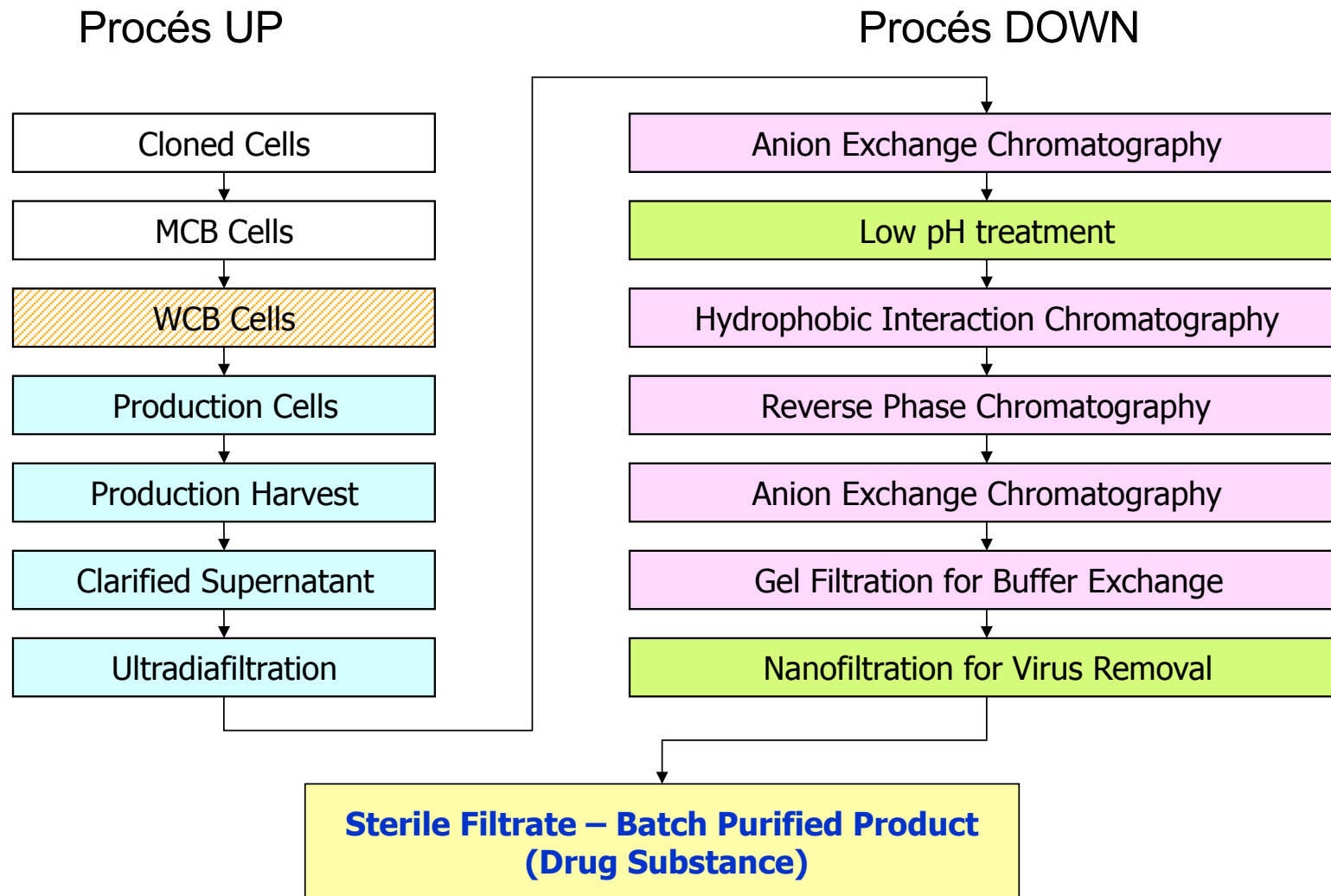


Desenvolupament DS (Drug Substance)

Producció de la proteïna o anticòs monoclonal



Producció DS



Desenvolupament DP (Drug Product)



1-Desenvolupament principi actiu:

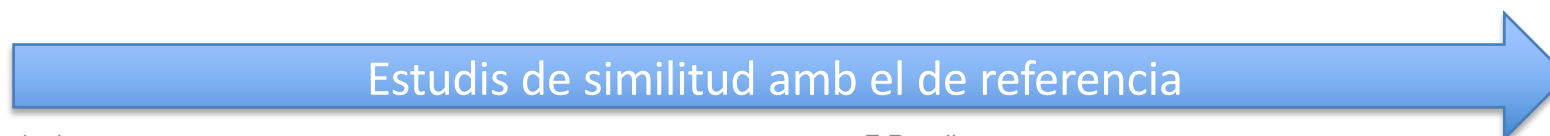
- Definició característiques
- Desenvolupament mètodes

2- Desenvolupament del fàrmac

- Validació dels mètodes
- Estudi dels excipients
- Estudi d'estabilitat
- Estudi dels contenidors primaris

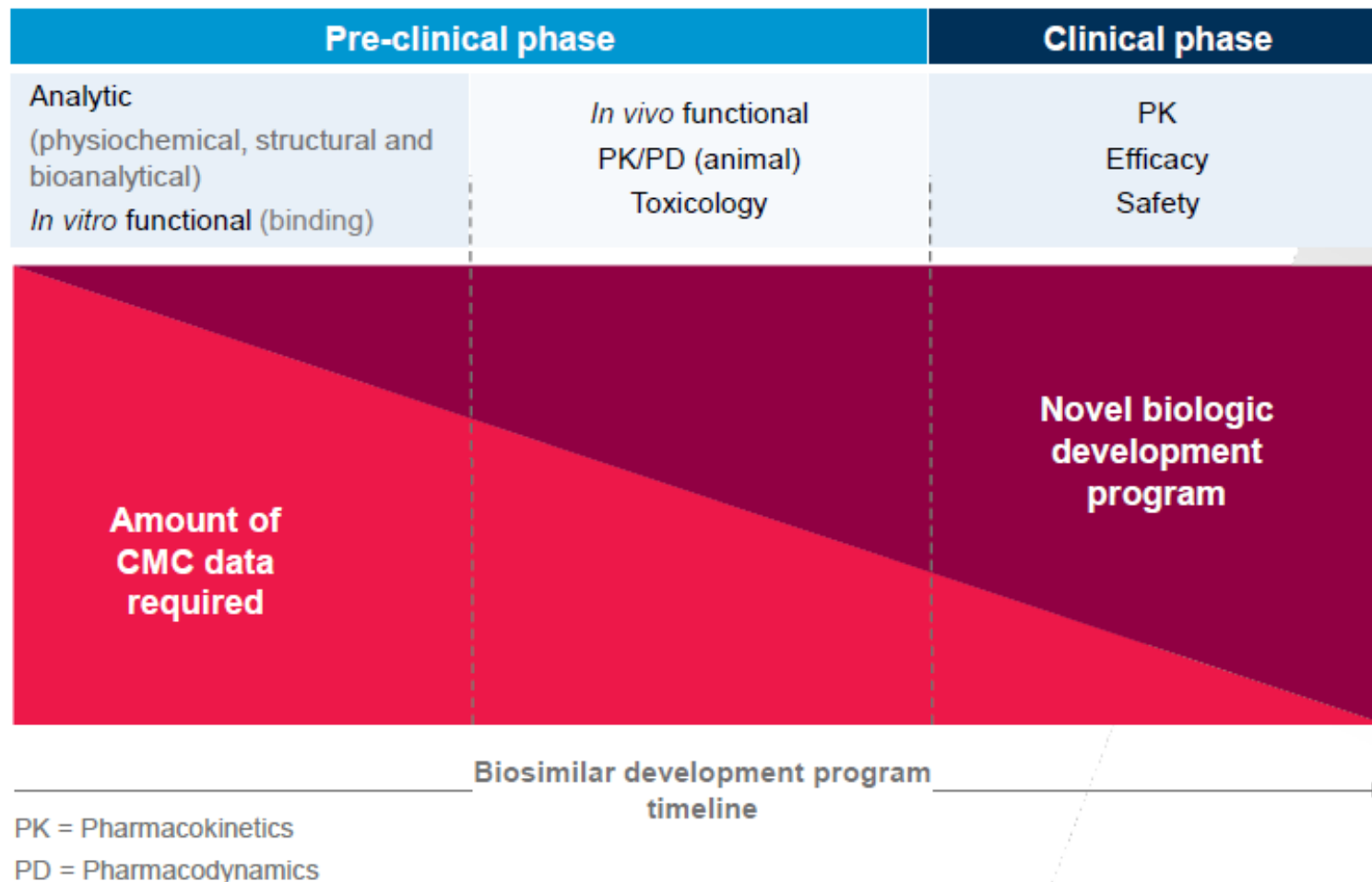
3 Desenvolupament del procés

- Definició dels paràmetres del procés
- Estudis d'estabilitat



Desenvolupament

- CMC: Chemistry, Manufacturing and Control



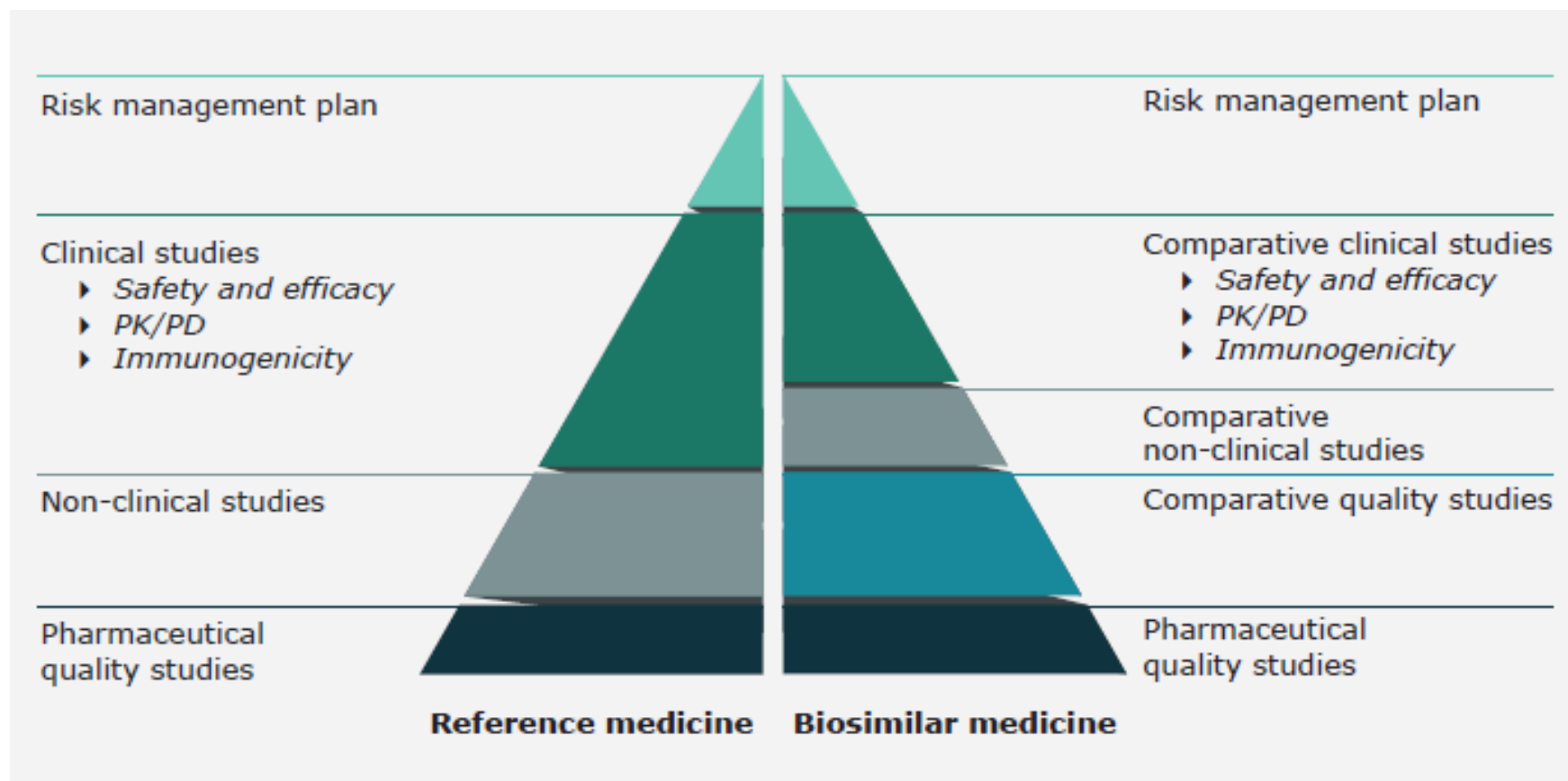
Es essencial la caracterització exhaustiva de diversos lots de l'innovador per poder definir bé els límits d'acceptació dels diferents paràmetres del nostre biosimilar

Definició del TPP (Target Product Profile)

- Indicacions i us
- Dosi i administració
- Contraindicacions
- Precaucions
- Reaccions adverses
- Interaccions amb altres drogues
- Us en poblacions específiques
- Dependència
- Sobredosi
- Descripció del producte
- Farmacologia clínica
- Toxicologia
- Estudis clínics
- Referències
- Producció i emmagatzematge
- Informació al pacient

La seguretat del producte, l'eficàcia i la qualitat del fàrmac de referència i del biosimilar no han de presentar diferències significatives

Establiment de la biosimilitud i desenvolupament clínic



Increment de la caracterització, disminució dels estudis clínics

Regulació

1. Caracterització estructural i funcional
2. Caracterització *in vivo*: avaluació toxicitat i immunogenicitat
3. Avaluació clínica: avaluació de la farmacocinètica, farmacodinàmica i immuogenicitat
4. Assaig clínic: s'ha de comparar amb el de referència per verificar l'eficàcia en una de les malalties o indicacions que té l'innovador

Immunogenicitat

- La immunogenicitat pot dependre de diversos factors, entre ells:
 - Creació de neoantígens per diferent plegament, agregació...
 - Presència de contaminants
 - Diferències patró glicosilació o altres modificacions post-traduccionals
- En els estudis clínics s'ha de quantificar la resposta immune contra el fàrmac, determinant els anticossos neutralitzants
- El principal problema de la reacció del sistema immuno contra el biofàrmac és la disminució de l'eficàcia
- La resposta immune també dependrà de l'estat del pacient. Cal avaluar el risc prèviament
 - Estat immunocompetent del pacient
 - Atòpia
 - Ruta d'administració, dosi i freqüència d'administració
 - Fenotip del pacient, sistema HLA
 - tolerància, especialment a les proteïnes endògenes (teràpia substitutiva)
- De manera excepcional podrien haver problemes greus: hipersensibilitat tipus II (formació de immuocomplexos), anafilaxi

Extrapolació

- Un biosimilar que te una alta similitud amb el fàrmac de referència i que te un perfil de seguretat i eficàcia comparable en una de les indicacions, les dades de eficàcia i seguretat poden **EXTRAPOLAR-SE** a les altres indicacions que tingui el de referència.
- L'extrapolació necessita tenir el suport científic generat al dur a terme els estudis de comparabilitat:
 - Qualitat
 - Estudis pre-clínics
 - Estudi clínic
- L'extrapolació a més d'una indicació permet rebaixar el cost de desenvolupament (clínic) i escurçar el temps fins la sortida a mercat

Nota: s'han de conèixer bé els mecanismes farmacològics d'acció del fàrmac en les diverses indicacions.

Intercambiabilitat

-Intercambiabilitat: possibilitat de canvi de una medicina a una altre, sempre i quan tinguin el mateix efecte clínic. El fàrmac innovador es podria canviar per el biosimiar, en dues condicions:

- Switching: commutació. El prescriptor decideix canviar una medicina per una altre
- Substitució: a nivell de farmàcia es dispensa una medicina per una altre equivalent sense consultar al prescriptor.

☺ No hi ha evidències que la commutació sigui problemàtica.

➤ Ull amb l'immunogenicitat!

☹ La substitució no està permesa, de moment aquí. Els biosimilars es recepten per marca, no per principi actiu.

Panorama actual

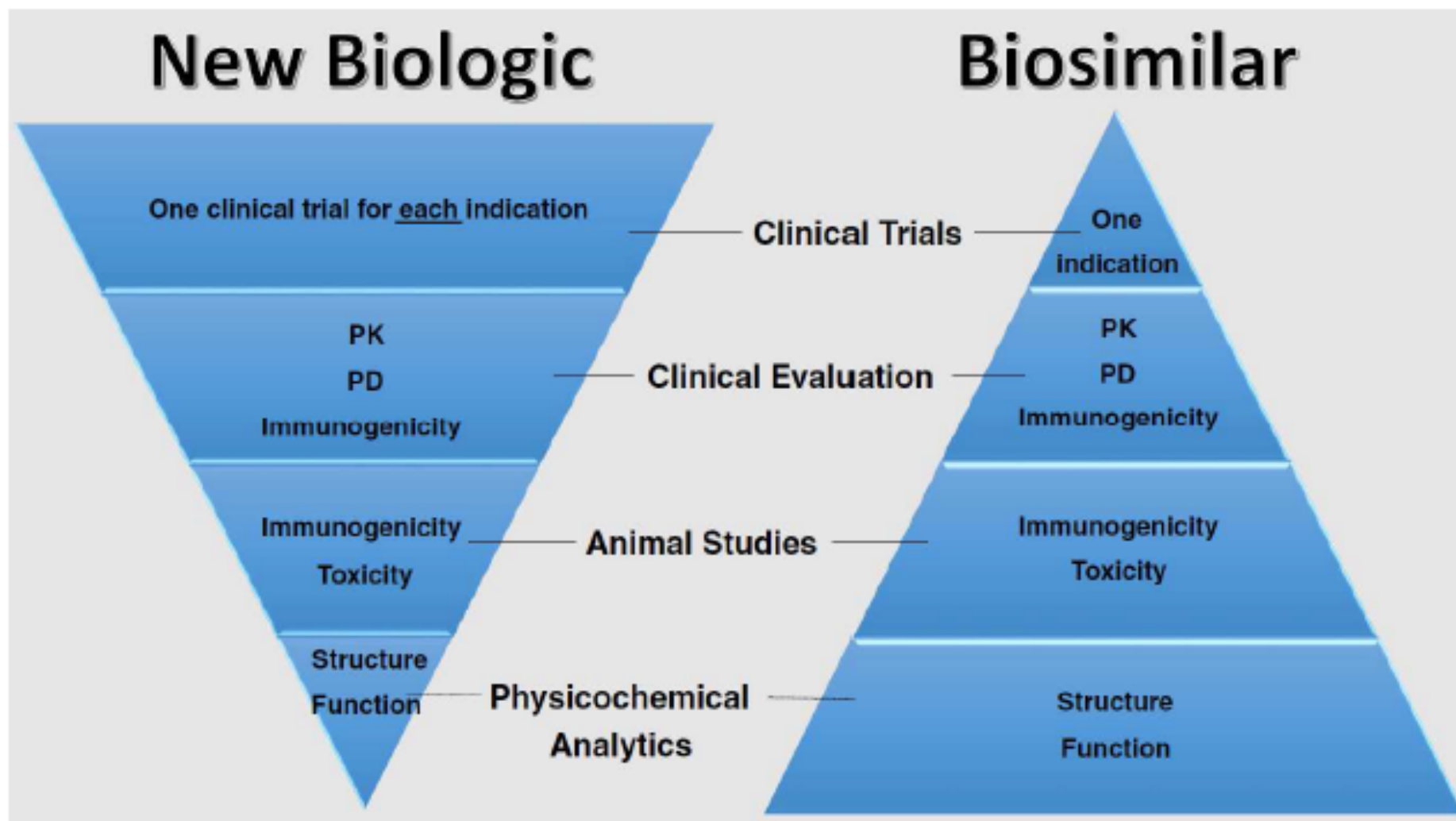
Els fàrmacs biològics guanyen dia a dia quota de mercat i és una de les principals fonts de despesa del sistema sanitari.

Els sistemes sanitaris europeus pretenen millorar l'accés del pacient a les millors teràpies avançades per millorar la salut de la població.

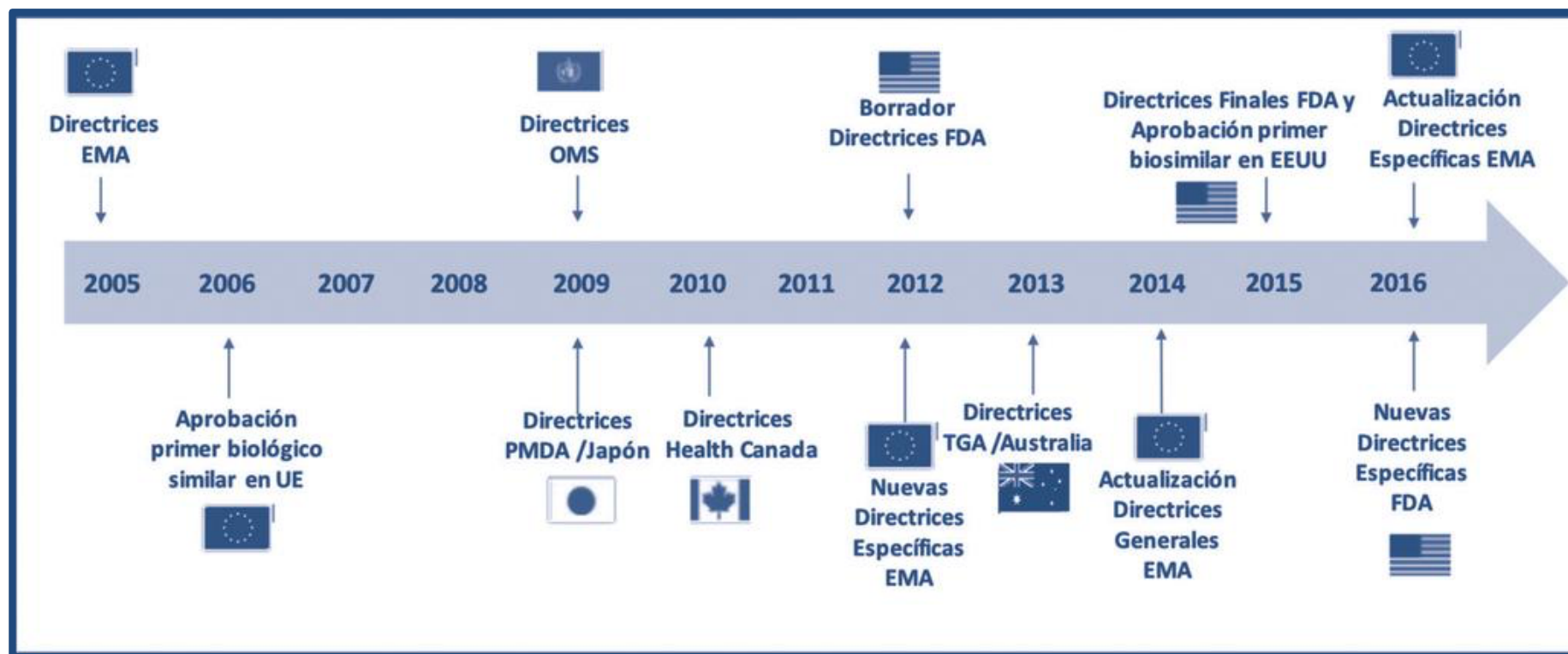
A causa de la seva major assequibilitat, els biosimilars poden representar una important solució que millori l'accés als medicaments biològics, en ocasions restringit a causa dels costos dels tractaments biològics originals.

El sistema sanitari serà universal i sostenible si es racionalitza el cost del tractament amb fàrmacs biològics

Que “guanyem” amb un biosimilar?

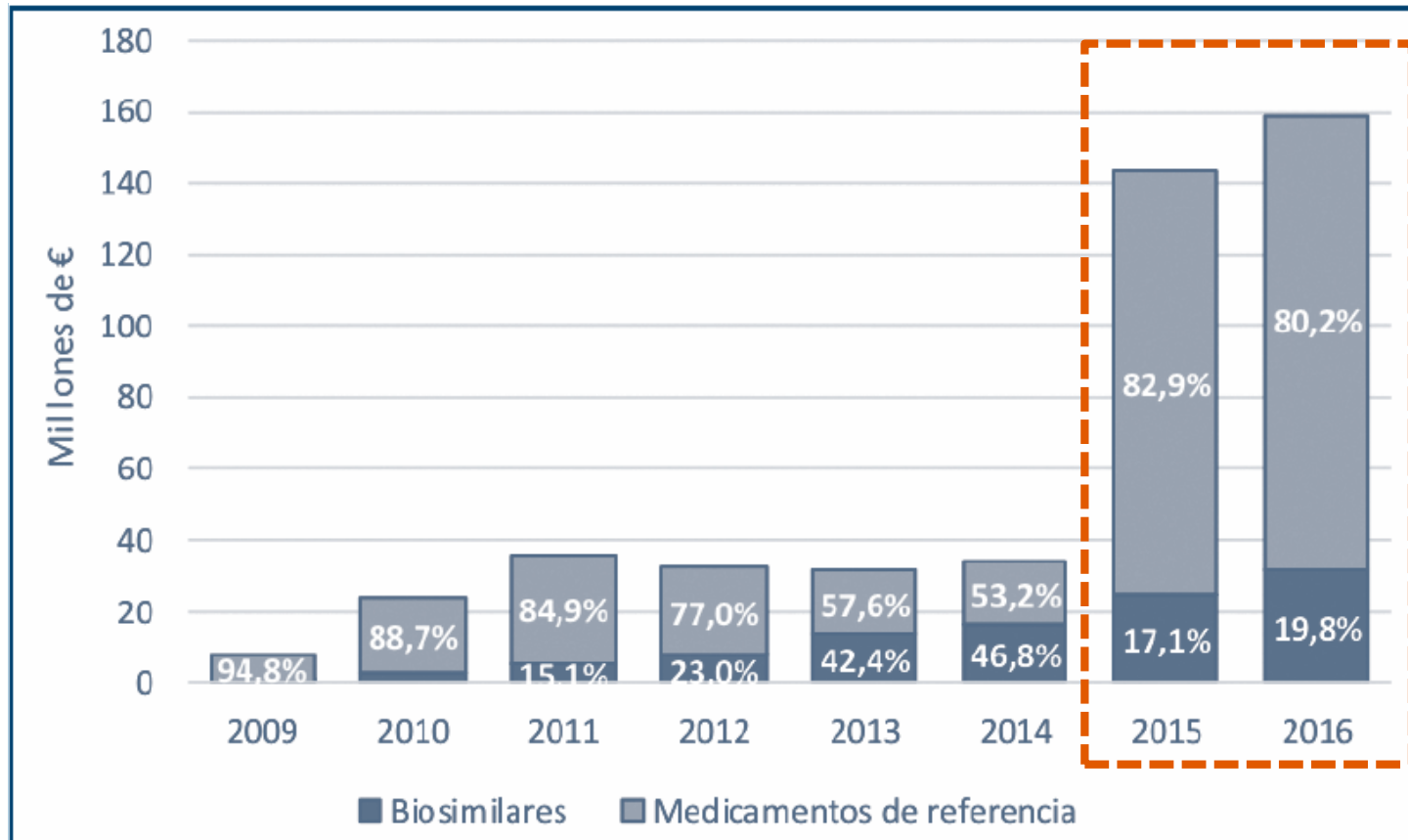


Evolució



Estalvi?

Distribució de l'estalvi anual entre els biosimilars i els fàrmacs biològics de referència



L'estalvi principal és degut a la baixada de preu dels fàrmacs originals (de referencia) una vegada s'ha exhaurit la seva patent

Oportunitats

- Quines oportunitats ofereix el desenvolupament de biosimilars a les empreses?
- Són una oportunitat per a les petites empresa biotecnològiques que podran abastar només les primeres etapes del desenvolupament, havent de buscar un soci per al desenvolupament final.
- Empreses dedicades a "genèrics" s'estan introduint en el món dels biosimilars, bé llicenciant, bé desenvolupant projectes. Aposta per fer productes de més valor.
- Les empreses biotecnològiques o farmacèutiques grans (Amgen, Bayer) estan plenament involucrades en el desenvolupament de biosimilars.

Exemples

La división de genéricos de [Novartis](#) tiene previsto lanzar cinco medicamentos biosimilares en [oncología](#) e inmunología antes de 2020, “con el ánimo de facilitar el acceso a las terapias biológicas”

13.06.2018 [Kern Pharma](#) Biologics ha lanzado en España y [Portugal](#) Herzuma, el biosimilar de [trastuzumab](#) desarrollado por [Celltrion](#) del que la firma española tiene los derechos de comercialización para toda la península ibérica.

04.09.2018 [Amgen](#) ha anunciado el lanzamiento en España de Kanjinti, biosimilar de [trastuzumab](#), el primer producto de estas características que lanza en nuestro país, y que servirá como alternativa terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, tanto precoz como metastásico, y para el cáncer gástrico metastásico.

Missatges per endur-se a casa

- Europa és pionera en l'ús de biosimilars, el primer fou aprovat al 2006.
- Al estar produïts per organismes vius, els biosimilars poden tenir petites diferències amb les medicines de referència, però no hi poden haver diferències en la seguretat i l'eficàcia, complint les normes de qualitat pertinents.
- Els biosimilars han de demostrar una alta similitut en estructura, en activitat biològica, en eficàcia, en seguretat i un dels punts crítics és el perfil immunològic.
- Durant més de 10 anys d'experiència clínica, no s'han identificat diferències en els efectes adversos entre els fàrmacs biosimilars i els respectius de referència. Es més, els biosimilars al estar produïts i caracteritzats per tecnologies noves i més resolutives són moltes vegades millors que els de referència.
- La marca identifica el producte que haurà de ser validat lot a lot
- L'Extrapolació d'indicacions es possible sempre que tinguin el suport d'evidències científiques

Elements per discussió

- Seguretat fàrmac de referència i biosimilar. Immunogenicitat
- Relació benefici/Risc. Els biosimilars poden ser un 25-30% més barats, tenen més risc ?
- El sistema sanitari pot beneficiar-se de la competitivitat si hi ha diversos proveïdors d'un fàrmac similar. Garanteix el preu i el subministrament
- Intercambiabilitat i substitució
- Desinformació !!. És necessària la interacció entre els diferents actors que han de rebre informació i formació
 - Decisors / compradors
 - personal sanitari / prescriptors
 - Pacient
 - associacions de pacients

-
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
 - http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf
 - <https://www.biosim.es/documentos/Biosimilares%20position%20paper.pdf>
 - <https://www.biosim.es/documentos/decalogo-del-medicamento-biosimilar.pdf>