Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

Ricardo Garcia, MD

Miembro de la Junta Asesora del Centro Latinoamericano de Investigacion de Biológicos

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Departamento de Clínica Médica
Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

Conflicts of Interest

Researcher at National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS) CNPq/Brazil.

Researcher and director at Latin American Research Center of Biotechnology - CLAPBio

Member of the advisory board at the Technological Development Center at University of Brasilia (UnB), Brazil

Director Vice President at the Brazilian Society of Biotechnology (SBBiotec)

Ricardo Garcia is an speaker/advisor and usually is paid for giving lectures by: AbbVie, Janssen, Pfizer, Roche and Genzyme.
The speaker's point of view does not necessarily reflect the opinion of any sponsor.

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

World Health Organization

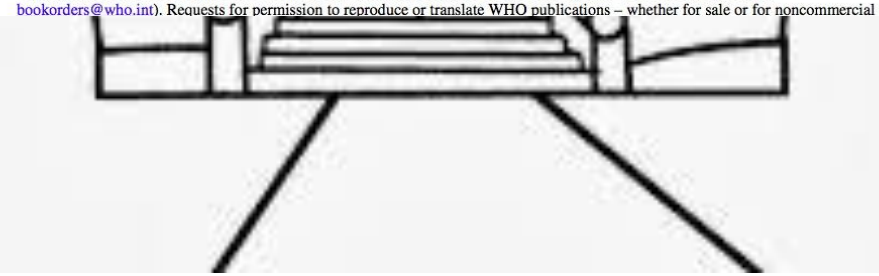
ENGLISH ONLY
FINAL

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Geneva, 19 to 23 October 2009

GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (SBPs)

© World Health Organization 2009

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial



¿Porqué los biosimilares no son genéricos?

- Las drogas convencionales son producidas por técnicas químicas. La estructura molecular se sabe perfectamente.
- Los productos bioterapéuticos son proteínas más largas y complejas producidas por células vivas (biotecnología).
- Es extremadamente improbable que se obtenga dos moléculas idénticas (innovador y biosimilar) con procesos diferentes, debido a su tamaño y complejidad.
- Por lo tanto, la bioequivalencia no se puede establecer sobre la base de las concentraciones plasmáticas, como en los genéricos.

CLAPBio

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

“Regulación de los Medicamentos Biológicos”

Puntos clave de la directriz de biosimilares de la OMS

CLAPBio

- La guia estandard global basada en un racional científico debido a la complejidad de los biológicos
- Basada en la demostración de similaridad de calidad, eficacia y seguridad
  - Require estudios de calidad, clínicos y pre-clínicos al referente
  - Diseño de equivalencia en estudios clínicos es la opción de preferencia, sin embargo, los diseños de no-inferioridad pueden ser considerados si son justificados apropiadamente
  - La extrapolación a través de indicaciones es posible si ciertas condiciones son cumplidas

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

Puntos clave de la directriz de biosimilares de la OMS

- La normativa no considera intercambiabilidad/sustitución.
- La farmacovigilancia es debidamente considerada. Sin embargo los países tienen que tener marcos PhV apropiados relevantes para los biológicos.

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

WHO – Organizacion Mundial de la Salud

World Health Organization	La OMS, una subdivision de la Organizacion de las Naciones Unidas (ONU, por sus siglas en espanol), es una agencia internacional especializada en salud. Entre sus multiples poderes recae la publicación de los alineamientos para la estandarización de las intervenciones de salud para los países miembros.
Región	Global
Posicionamiento Biológicos/ Biosimilares **OMS Alineamiento Abril 2010**	• El alineamiento fue publicado en abril del 2010, pero iniciado por ICDRA en 2006 • **Miembros**: OMS, la FDA de Korea, Canadá Salud, expertos de la EMA, regulatorios y manufactureros de India, China, Korea del Sur, Tailandia, Cuba, Brasil, Iran, E.E.U.U., Canada, Japón y otros países que dieron su aporte. • **Objetivo**: establecer principios aceptados globalmente para la licencia de SBPs. Basados en los mismos principios que el sistema biosimilar europeo: similaridad demostrada en términos de calidad, efectividad, y eficacia al producto referente. • **La OMS actualmente está envuelta en trabajos regionales y nacionales sobre la implementacion de los alineamientos de los SBP.** • Enlace en línea de las guías de la OMS sobre SBP: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

CLAPBio

CALIDAD

EFICACIA

SEGURIDAD

Denominación de los Medicamentos Biosimilares en América Latina

México: normas finalizadas en noviembre de 2014; detallan requisitos para registrar medicamentos biológicos y biosimilares; desarrollo de pautas individuales por producto.

Venezuela: se publicó un borrador de las normas para bioterapéuticos; se está redactando uno nuevo.

Colombia: emitió un decreto en octubre de 2014 para crear la "3ª vía"; se está trabajando para implementar las normas, que incluyen pautas de inmunogenicidad.

Ecuador: no tiene normas vigentes específicas para medicamentos biosimilares .

Perú: se emitió un borrador de las normas en noviembre de 2014.

Bolivia: se está desarrollando un borrador

Chile: normas vigentes desde septiembre de 2014.

Argentina: normas vigentes desde noviembre de 2011 y junio de 2012.

América Central y el Caribe:
Panamá: hay un interés supuesto por adoptar la 3ª vía como en Colombia; no hay normas específicas para los productos biosimilares.
República Dominicana:
Se están desarrollando normas.
Guatemala: legislación vigente desde noviembre de 2011.
Costa Rica: normas vigentes desde marzo de 2012.

Brasil: normas vigentes desde diciembre de 2010; tiene una 3ª vía (individual) de desarrollo; no ha sido utilizada aún.

Paraguay: se está desarrollando un borrador

Uruguay: normas vigentes desde enero de 2015.

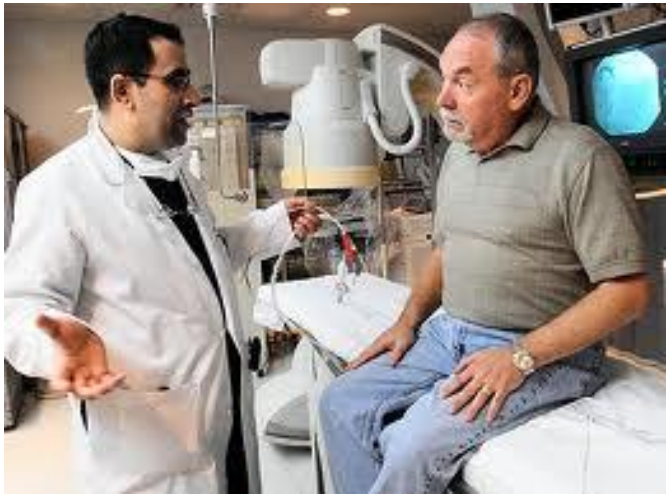
Referencias regulatorias/legislativas Argentina:
Disposición 3397/2012 para productos biológicos; Disposición 7729/2011 para medicamentos biosimilares; Brasil: (falta cita); Colombia: Decreto 1782 de 2014; México: NOM 257 y NOM 177; Chile: NORMA 170 6 de septiembre de 2014; Costa Rica: Reglamento Técnico RTCR 440:2010; Ecuador: Reglamento para la Obtención del Registro Sanitario, Control y Vigilancia de Medicamentos Biológicos para Uso y Consumo Humano emitido el 17 de mayo de 2013 (Capítulo VII); Formulario de requisitos que se deben adjuntar para el registro sanitario de medicamentos biológicos extranjeros en general y por homologación (8 de agosto de 2013); Guatemala: Ley 4245; Paraguay : Resolución S.G. 003 (16 de enero de 2015); Uruguay: Registro de Medicamentos Biotecnológicos (27 de enero de 2015)

Los 4 Pilares de la Regulación de los Medicamentos Biológicos

CLAPBio

Estudios comparativos

Calidad, No-clinicos, Clinicos e Inmunogenicidad



ESTUDIOS DE COMPARABILIDAD

Los productos biológicos producidos utilizando procesos de manufactura totalmente diferentes no pueden ser idénticos. Por lo tanto, los datos de un producto biológico en relación a la calidad, eficacia y/o seguridad del mismo, no pueden ser utilizados como basis para un producto biosimilar que es producido utilizando un proceso de elaboración totalmente diferente.

OMS Guía de Biosimilares: *Requerimientos No-clínicos*

- Principios generales:
  - Dirigir la evaluación fármaco-toxicológica de los SBP
  - Debe ser conducida con la formulación final dirigida para uso clínico.
  - Mínimo: estudios toxicológicos comparativos de cabeza a cabeza
  - Datos no-clínicos adicionales dependerán de las especificaciones del producto en cuestión
- Estudios *In vitro*
  - Propósito: establecer la comparabilidad de la actividad biológica/farmacodinámica del SBP y del RBP
  - Criterios de valoración
    - Actividad biológica/farmacodinámica relevante a la aplicación clínica
    - Toxicidad no-clínica según lo determinado por al menos un estudio de toxicidad de dosis repetidas, con una especie relevante e incluyendo medidas toxicocinéticas.

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

OMS Guía de Biosimilares: *Requerimientos clínicos*

CLAPBio

- Designados para demostrar eficacia y seguridad similar del SBP al RBP
- Ejercício de comparabilidad clínica: procedimiento tipo paso a paso; seguido por ensayos clínicos esenciales
- Estudios de eficacia
  - Demostrado en estudios clínicos de grupos paralelos y randomizados
  - Los diseños de equivalencia son preferidos para comparación de eficacia y seguridad de los SBP con los RBP, sin embargo los diseños de no-inferioridad deben ser considerados; equivalencia/márgenes de no-inferioridad tienen que ser pre-específicos y justificados
- Estudios de seguridad
  - Datos de seguridad pre-licencia deben ser obtenidos de un número suficiente de pacientes.
  - Comparación con los RBP debe ser de tipo, frecuencia y severidad de Aes

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

Datos Farmacocinéticos y Farmacodinámicos

- Los estudios farmacocinéticos miden lo que **el cuerpo provoca en un medicamento**
  - Absorción, distribución, metabolización y eliminación

- Los estudios farmacodinámicos miden **lo que el medicamento provoca en el cuerpo**
  - Miden lo relacionado a los efectos bioquímicos y fisiológicos del fármaco en el cuerpo

Un tipo de estudio no duplica ni sustituye la información proporcionada por el otro

Datos Farmacocinéticos y Farmacodinámicos[1–4]

- **Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos (si es que la medida farmacodinámica es relevante) humanos comparativos son elementos esenciales para un ejercicio de biosimilitud**
  - Estos parámetros no pueden predecirse a partir de estudios analíticos/no clínicos (incluidos estudios **in vivo).**
  - La experiencia con genéricos de moléculas pequeñas nos ha enseñado que una farmacocinética altamente similar a la del producto de referencia es un requisito ineludible.
  - En el caso de los medicamentos biosimilares, un alto grado de similitud farmacocinética o farmacodinámica **no** establece la bioequivalencia.
    - ⇨ hay que considerar la *totalidad de la evidencia*
- **Justificación científica para la población de pacientes**
  - Voluntarios sanos vs pacientes
    - Relevancia de la población: más sensible vs más similar a la población "de la vida real"; incluye comedicamentos y comorbilidad.
    - Potencial considerable de reacciones adversas/toxicidad ⇨ estudiado en pacientes únicamente.
    - Utilizado para enfermedades raras/con peligro de muerte ⇨ estudiado en pacientes únicamente.
    - Población estudiada para el producto de referencia.
    - Variabilidad de datos farmacocinéticos y farmacodinámicos humanos en pacientes y entre pacientes.

1. FDA Draft Guidances – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;
2. EMA: CHMP Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Non-clinical And Clinical Issues (22 February 2006);
3. WHO Guidelines on Similar Biotherapeutic Products. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf;
4. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012)

Datos Farmacocinéticos y Farmacodinámicos[1–4]

- **Estudios farmacocinéticos**
  - Los criterios de aceptación tienen que estar definidos y justificados con anticipación.
    - P. ej.: margen típico 80–125 %
  - Una sola dosis, se prefiere el diseño cruzado, pero se acepta el diseño paralelo.
    - Cuando la farmacocinética difiere según las dosis, se pueden utilizar diferentes dosis y/o la más sensible para detectar las posibles diferencias entre los medicamentos.
  - Dosis múltiples, incluso estado estacionario ⇨ para productos con farmacocinética dependiente del tiempo y/o de la dosis.
- **Estudios farmacodinámicos**
  - En general, solo si hay medidas clínicamente relevantes disponibles (¿múltiples medidas farmacodinámicas?).
- **Otras consideraciones**
  - La dosis elegida debe ser la más sensible para detectar diferencias.
    - En general, en la parte más elevada de la curva de respuesta a la dosis (considerar la cinética de saturación).
  - Se deben utilizar valoraciones sensibles y relevantes.
  - Se pueden combinar los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos.

FC: farmacocinética; FD: farmacodinámica

1. FDA Draft Guidances – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;
2. EMA: CHMP Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Non-clinical And Clinical Issues (22 February 2006); 3. WHO Guidelines on Similar Biotherapeutic Products. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf;
4. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012)

Datos Farmacocinéticos y Farmacodinámicos[1–4]

- **Los estudios farmacodinámicos pueden disminuir la necesidad de estudios fase III para medir la eficacia**
  - Los estudios FC/FD demuestran una alta similitud con el producto de referencia.
  - El/los mecanismo/s de acción del producto de referencia está/n bien establecido/s.
  - La relación entre la dosis/exposición, los marcadores farmacodinámicos y la respuesta/eficacia clínica ha sido establecida.
  - Se han utilizado la población, la/s dosis y la vía de administración más sensibles.
  - El tipo o la gravedad del resultado lo permite (“riesgo de diferencia”).

- **Sin embargo, los estudios FD para demostrar la eficacia clínica comparable no eliminan la necesidad de demostrar la seguridad clínica, incluida la inmunogenicidad**
  - Siempre hay que demostrarla a través de uno o más estudios con suficiente poder estadístico.

FC: farmacocinéticos; FD: farmacodinámicos

1. FDA Draft Guidances – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;
2. EMA: CHMP Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Non-clinical And Clinical Issues (22 February 2006); 3. WHO Guidelines on Similar Biotherapeutic Products. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf;
4. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012)

OMS Guía de Biosimilares:
Requerimientos clínicos

CLAPBio

INMUNOGENICIDAD

La habilidad de una sustancia en particular de provocar una respuesta inmune.

Es la producción de anticuerpos del huésped dirigidos a una modalidad terapéutica (Anti-drug antibodies: ADA)

Todos los medicamentos proteicos pueden inducir una respuesta inmune que puede variar de no significativa a severa

OMS Guia de Biosimilares:
Requisitos de inmunogenicidad

CLAPBio

- La inmunogenicidad de los productos bioterapeuticos siempre debe ser investigada previo a la autorización. Aún cuando la eficacia y la seguridad del SBP y los RBP hayan mostrado similaridad, la inmunogenicidad puede ser diferente.
- En el caso de administración crónica, un año de datos usualmente es apropiado antes del licenciamiento para analizar la incidencia de anticuerpos y posibles implicaciones clínicas.
- Como los datos de inmunogenicidad pre-licencia son típicamente limitados, la caracterización del perfil de inmunogenicidad puede ser necesária post-mercadeo, particularmente, si eventos adversos serios relacionados con anticuerpos ocurren cuando no son típicamente detectados en la fase de pre-mercadeo.

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

Factores que impactan en la inmunogenicidad

- **Específicos del producto**
  - Estructurales
  - Agregación
  - Degradación
  - Oxidación/Deaminación
  - Glicosilación
  - Impurezas

- **Específicos del paciente**
  - Competencia inmune
  - Pre-existencia de anticuerpos
  - Estado de la enfermedad
  - Genética
  - Edad
  - Sexo

- **Factores específicos del diseño**
  - Ruta de administración (IV, IM, SC)
  - Dosis y frecuencia de administración
  - Propiedades inmunomoduladoras del producto
  - Lugar de desarrollo

- **Objetivo biológico**
  - Objetivo unido a la célula o soluble
  - Objetivo en la superficie celular

Extrapolación de Indicación

La extrapolación de indicaciones requiere un analisis bien balanceado y pudiera no ser posible en muchos casos.

- Los mecanismos de acción multiples del mAb contribuyen en niveles variados al desempeño clínico y pueden variar de indicación a indicación.

- La extrapolación de una indicación a otra es generalmente no apropiado ya que la gran mayoria de las enfermedades donde los anticuerpos monoclonales son aplicados, son complejas en relación a los factores del paciente, el regímen de tratamiento y las medicinas concomitantes.

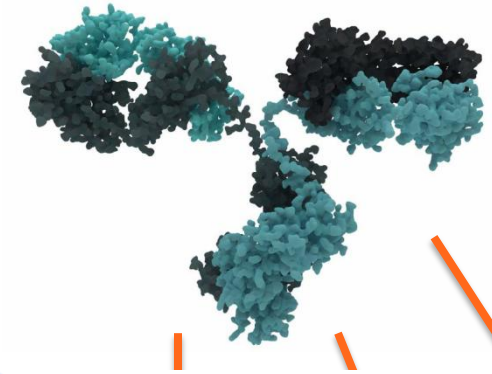
- Las indicaciones agudas versus las crónicas en distintas poblaciones de pacientes también requieren consideraciones diferentes en relación a la seguridad y eficacia.

Indicación de Extrapolación1–4

El producto de referencia fue aprobado para las indicaciones A, B, C y D

Aprobación para indicación **A**

2



3 ¿Extrapolación a otros padecimientos o poblaciones de pacientes?

1 Estudios comparativos CMC/ de calidad, seguridad y eficacia de un biosimilar en una sola enfermedad o población especifica de pacientes (Indicación **A**)

Indicación **B**

Indicación **C**

Indicación **D**

- CMC: química, manufactura y control

- Adapted from: 1.FDA Draft Guidances – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance; 2. EMA: CHMP Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Non-clinical And Clinical Issues (22 February 2006); 3. WHO Guidelines on Similar Biotherapeutic Products. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf; 4. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012)

Principios Generales de Extrapolación de Indicación para Productos Biosimilares

CLAPBio

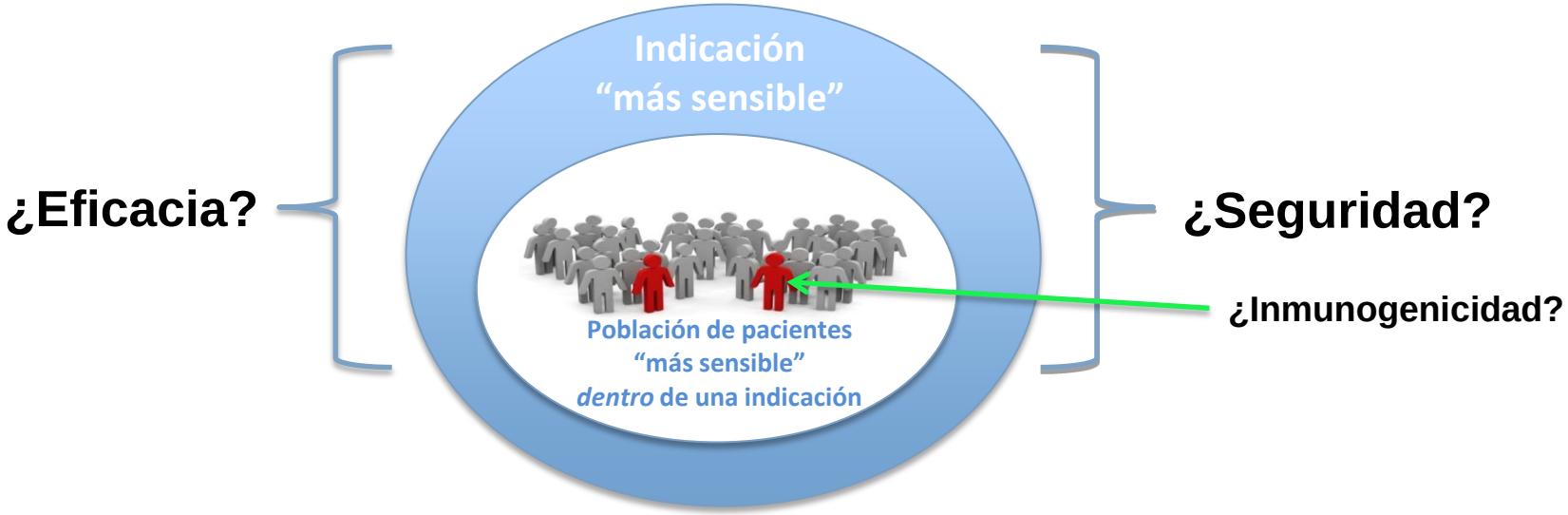
- **Con la justificación adecuada**[1–4] es posible extrapolar la similitud terapéutica de una indicación a otras indicaciones del PR
- **La justificación científica debe cubrir los siguientes temas:**
  1. **Los MDAs de las distintas indicaciones terapeuticas**[1–4]
     - Incluyendo evidencia de que las indicaciones terapéuticas son las mismas e involucran sitios farmacológicos activos y/o receptores de células objetivo
     - Si existieran diferencias o incertidumbre, se requeriría un razonamiento científico solido[2] y/o datos relevantes [2–4`]
  2. **La indicación probada debe ser la mas sensible** para poder detectar diferencias significativas en seguridad y efectividad (incluyendo inmunogenicidad)[1,3]
  3. **Diferencias en los perfiles de seguridad esperados** para cada condición y población de pacientes (co-medicación, estatus inmunológico …)[1–4]
- La eficacia y seguridad del biosimilar puede, de ser necesario, demostrarse separadamente para cada una de las indicaciones para las que dice servir[1–4]
  - **El volumen de dichos datos debe ser evaluado a la luz de la totalidad de evidencia del ejercicio de comparabilidad y las potenciales incertidumbres que prevalezcan**

PR, producto de referencia; MDA, mecanismo de acción

1. FDA Draft Guidances – Quality and Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;
2. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products (October 2005); 3. WHO Guidelines on Similar Biotherapeutic Products http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf;
4. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing mAbs– Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012)

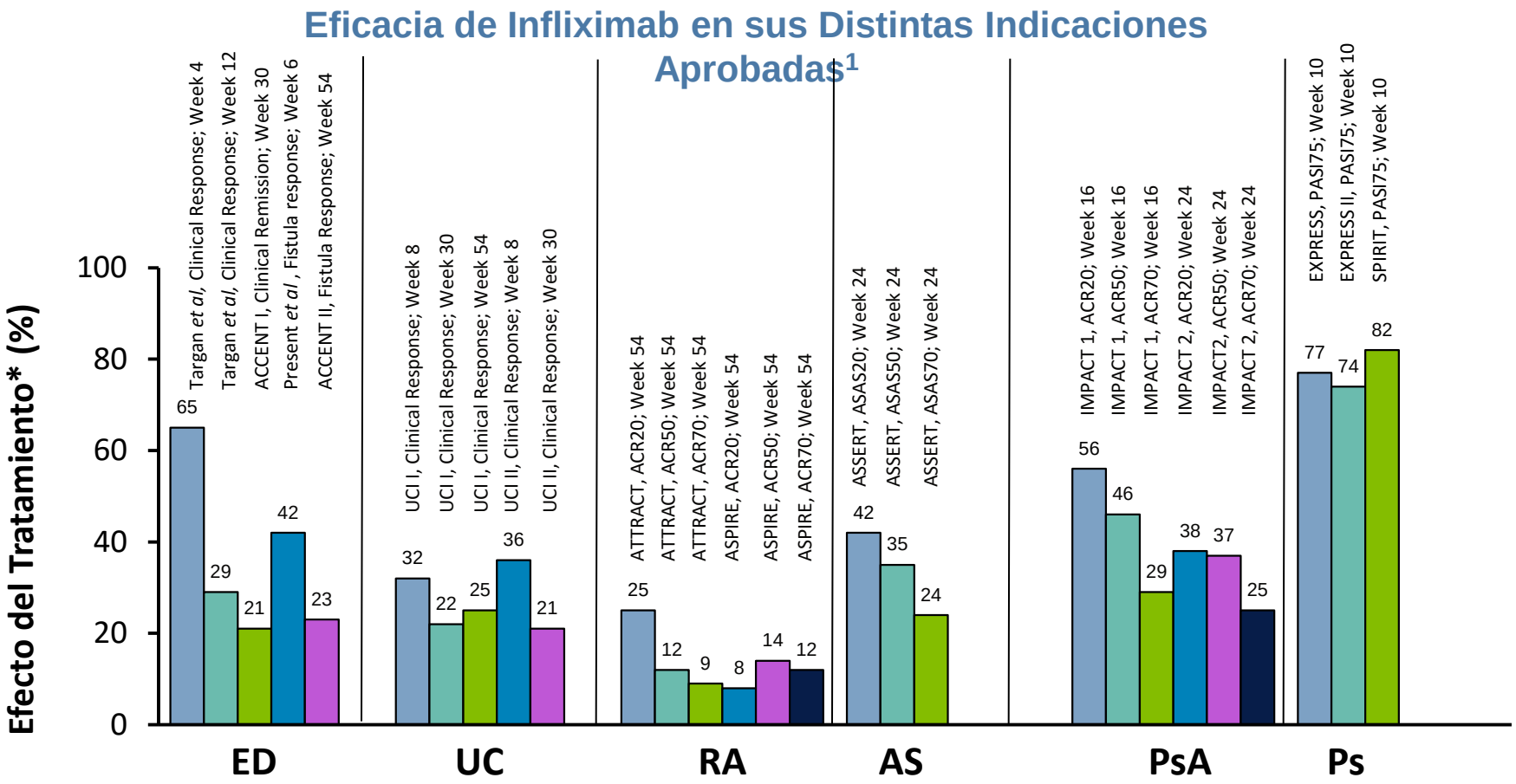
Principios Generales sobre los Datos Clínicos Requeridos[1–3]

- La población objetivo así como la dosis empleada para una indicación en particular para la que se busca aprobación deberían constituir un sistema de pruebas clínicas lo suficientemente **sensible** para detectar diferencias posiblemente significativas entre el medicamento biosimilar y su producto biológico de referencia.[1]



1. FDA Draft Guidances – Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance;
2. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products (October 2005) WHO Guidelines on Similar Biotherapeutic Products. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

¿Cual Modelo Clínico es el Mas Sensible para la Detección de Diferencias de Eficacia?



"Si la diferencia en eficacia entre un tratamiento y el placebo es pequeña, es difícil (ej. menos sensible) mostrar una diferencia entre el tratamiento y otro tratamiento similar, aun si la hubiera" [1]

ED, Enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerativa; AR, artritis reumatoide; SA, espondilitis anquilosante; APs, artiritis psoriasica; PS, psoriasis

* Diferencia ajustada al Placebo (ej. infliximab menos placebo) en puntos porcentuales

1. Adaptado de: Lee H, The AAPS Journal (publico online: 11 Octubre 2013); DOI: 10.1208/s12248-013-9534-y

Incertidumbre Residual de la Extrapolación de Pruebas Clínicas en Humanos a Otras Condiciones y Tipos de Pacientes

CT-P13 Infliximab: Indicaciones por Tipo de Aprobación

Indicación	Corea del S 2012	UE 2013	Canadá 2014
Artritis Reumatoide	CT	CT	CT
Espondilitis Anquilosante	CT	CT	CT
Artritis Psoriásica	E	E	E
Psoriasis	E	E	E
Enfermedad de Crohn(ED)	E	E	No aprobado
ED *Pediátrica*	No aprobado	E	No aprobado
Colitis Ulcerativa (CU)	E	E	No aprobado
CU *Pediátrica*	No aprobado	E	No aprobado

UE, Unión Europea
CT, Aprobado con paquete completo de datos incluyendo pruebas clínicas
E, Indicación extrapolada sin prueba clínica de fase I o III

REMSIMA™ / INFLECTRA™ product information accessed February 24, 2014: S. Korea: http://www.celltrion.com/en/BIO/bio01.asp?menu_num=1; EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/002576/WC500150872.pdf; Canadian Product Monograph; Inflectra www.hc-sc.gc.ca

Residual Uncertainty of Extrapolating Human Clinical Trial Results to Other Conditions & Patient Types

CT-P13 Infliximab Indications by Type of Approval

Indication	BR 2015	Chile 2014	México 2015
Rheumatoid Arthritis	CT	CT	CT
Ankylosing Spondylitis	CT	CT	Not approved
Psoriatic Arthritis	E	Not approved	Not approved
Psoriasis	E	Not approved	Not approved
Crohn's Disease (CD)	E	Not approved	Not approved
Pediatric CD	E	Not approved	Not approved
Ulcerative Colitis (UC)	E	Not approved	Not approved
Pediatric UC	E	Not approved	Not approved

BR, Brazil;
CT, Approved with a complete data package including a single clinical trial;
E, Extrapolated indication without a phase I or III clinical trial

REMSIMA™ / INFLECTRA™ product information accessed February 24, 2014: S. Korea: http://www.celltrion.com/en/BIO/bio01.asp?menu_num=1; EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/002576/WC500150872.pdf; Canadian Product Monograph; Inflectra www.hc-sc.gc.ca

Intercambiabilidad y sustitución automática de los productos biológicos referentes

Intercambiabilidad

La calidad del producto que permite intercambiar a otro producto equivalente sin el riesgo de que un resultado adverso ocurra a consecuencia del intercambio.

Biofármacos no son considerados intercambiables porque pueden ser similares pero no idénticos. Los biosimilares tienen experiencia clínica limitada en el momento de aprobación.

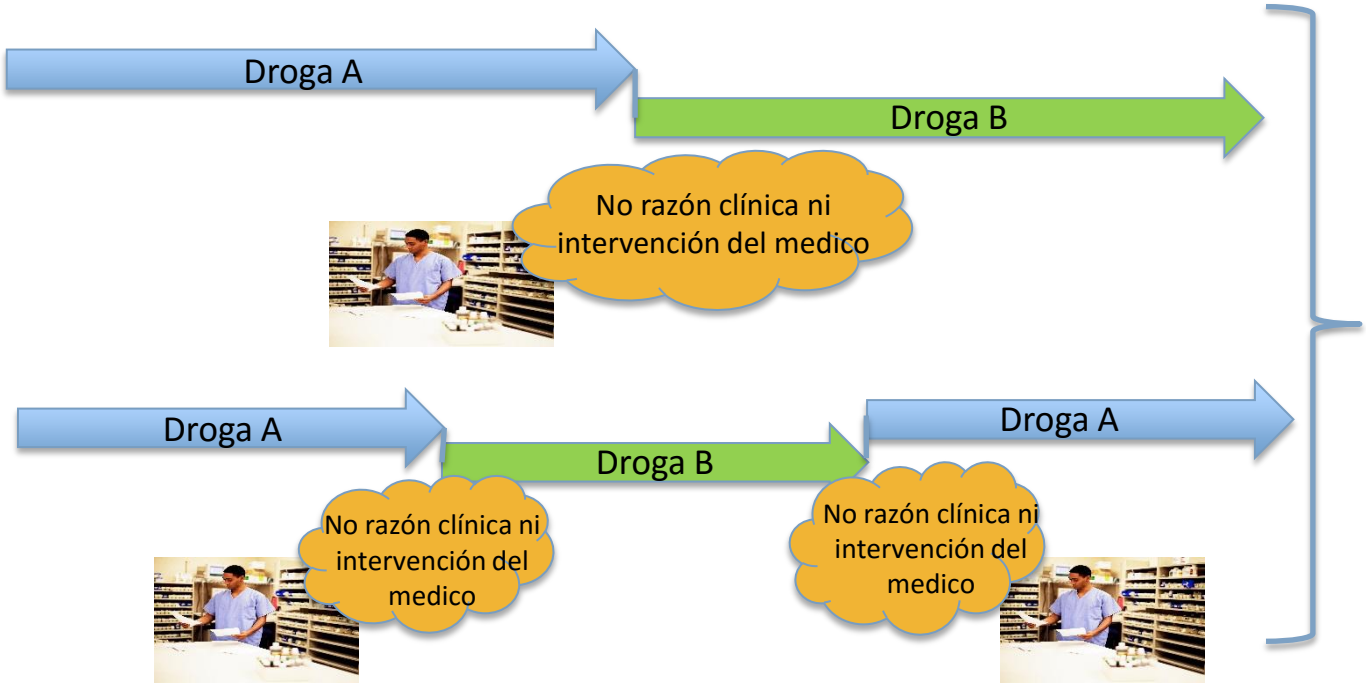
Intercambiabilidad, Sustitución, Switching: Cual es la diferencia?

CLAPBio

- **Intercambiable**
  - La designación dada por la autoridad regulatoria luego que el biosimilar a demostrado que:
    1. produce los mismos resultados clínicos que el producto innovador de referencia en cualquier paciente; y
    2. switching entre el biosimilar y el innovador no presenta un riesgo mayor en términos de eficacia y seguridad que el continuo uso de el producto de referencia
- **Sustitución**
  - El proceso que permite al farmacéutico la sustitución de un producto prescripto por otro equivalente.
  - Si esto ocurre sin el permiso o el conocimiento del medico prescriptor (por ej. El farmacéutico), esto es considerado “sustitución automática” o “sustitución involuntaria”.
- **Switching**
  - Cuando el medico prescriptor determina (en consulta con el paciente) que el cambio del tratamiento es apropiado ya sea otro biológico o biosimilar

Intercambiabilidad, Sustitución y Cambio

- **Sustitución – Acción del farmacéutico**
  - Cuando un farmacéutico sustituye cierto producto prescrito por otro producto
  - Si el medico que prescribe no es involucrado, se considera una sustitución "automática" o "involuntaria"

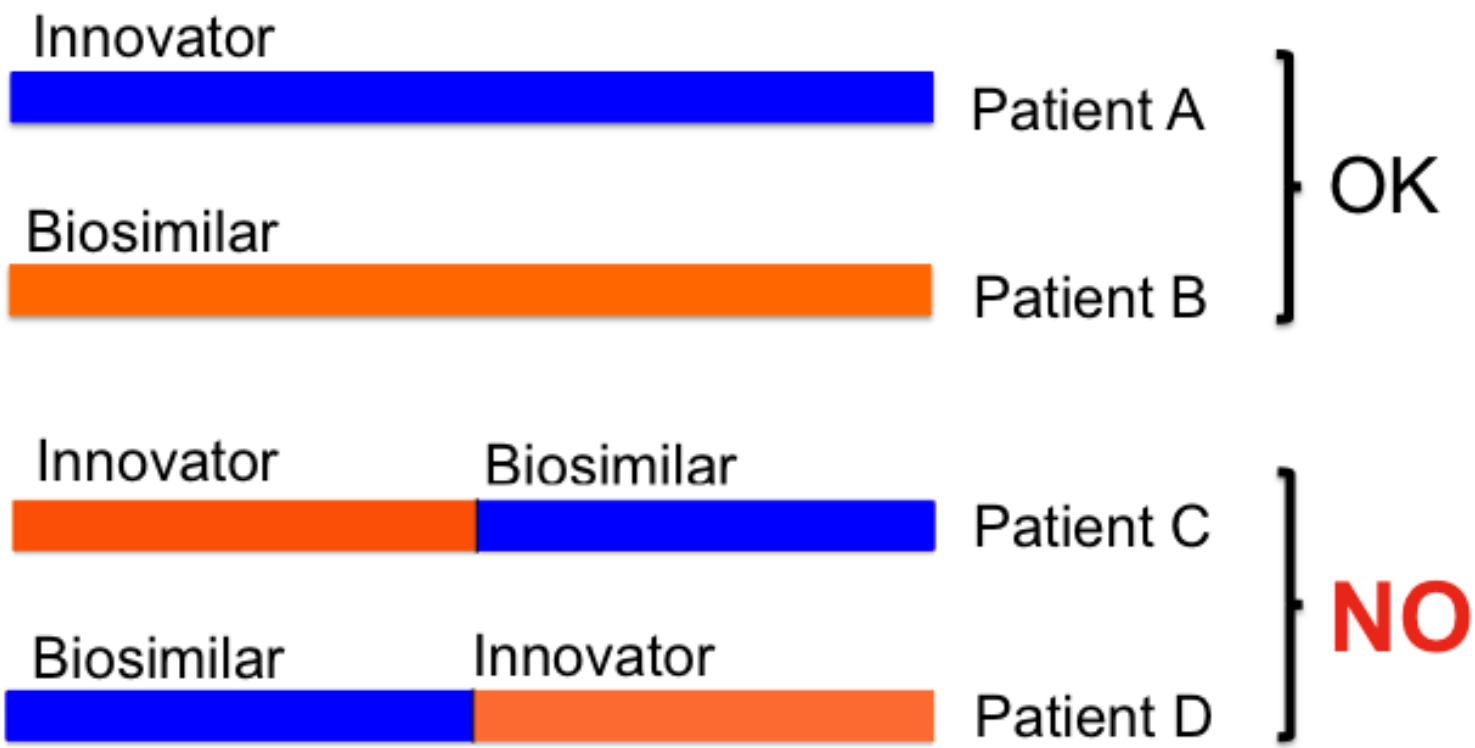


Preguntas abiertas:

1. ¿Son idénticas las drogas A y B?
2. ¿Preocupación ética?
3. ¿Seguimiento/rastreabilidad?

BPCI Act. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Federal Register 2010;H.R. 3590-686-702; Dorner T. et al. Ann Rheum Dis 2012;72:322-328; European Comission: What you need to know about biosimilar medicinal products. Consensus Information Paper 2013; Endrenyi L et al. Statist. Med. 2013,32, 434-441

Uso de biosimilares e innovadores



El uso terapéutico puede crear una intensa confusión en términos de farmacovigilancia.

Intercambiabilidad y sustitución

Canada[5]
El depto. de Salud de Canadá no apoya la sustitución automática pero permite a las provincias determinar la intercambiabilidad

EEUU[1]
Los requerimientos de la FDA para llegar al umbral de intercambio no están claros, el intercambio automático de drogas intercambiables será determinado a nivel local

EMA[2]
Las decisiones de intercambio y sustitución descansan en las autoridades nacionales competentes y están fuera de la jurisdicción de EMA/CHMP

Japan[3]
La intercambiabilidad y la sustitución automática son altamente desalentadas

Australia[4]
Los lineamientos de la TGA establecen que la IP en biosimilares incluya que "el reemplazo de (nombre del producto) con (un producto biológicamente similar) o vice versa, deberá ser reemplazado solo bajo la supervisión del médico practicante que realiza la prescripción"

FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos;

EMA, Agencia Europea de Medicinas;
CHMP, Comité Medicinal para Uso Humano;
TGA, Administración de Bienes Terapéuticos; IP, Inserción en Paquete

1. FDA Biosimilar Guidance Webinar, February 15, 2012; 2. EMA, Questions and Answers on biosimilar medicines; European Biopharmaceutical Enterprises (EBE) Survey on Biosimilars, May 2011; 3. MHLW Guideline for Ensuring Quality, Safety and Efficacy of Biosimilar Products, March 2009 ;
4. TGA Biosimilar Guidance; 30 July 2013; 5. Health Canada Interchangeability and Substitutability of Subsequent Entry Biologics, July 2010

Intercambiabilidad y Sustitución (1)

Rastreo y trazabilidad

La sustitución puede complicar la farmacovigilancia efectiva:

- Si los médicos no están informados, se puede subvertir la habilidad de atribuir eventos al agente apropiado[1]
- Si se demora el comienzo de una reacción adversa: algunas reacciones adversas, incluyendo reacciones inmunogénicas tales como la aplasia eritrocitaria pura (PRCA, por sus siglas en inglés), podría desarrollarse después de meses de tratamiento[2]

1. Dorner T, et al. Ann Rheum Dis 2012; 00:1-7 ;
2.Gershon, Sharon K, et al. PureRed-CellAplasia and Recombinant Erythropoietin. New England Journal of Medicine. 2002, Vol. 346, 20.47

Intercambiabilidad y Sustitución (2)

COMUNICADO A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

Reacciones anafilácticas por el uso de RITUXIMAB

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CFNV) ha recibido algunos casos de reacciones anafilácticas posiblemente asociados al uso de "Rituximab", dichos reportes involucran el uso de los dos medicamentos que actualmente se encuentran comercializados en el mercado mexicano con el mismo principio activo. Al análisis de los casos se encontró que las reacciones adversas observadas se manifestaron después del cambio en la terapia de uno por el otro.

El CNFV ya había recibido algunos reportes de reacciones como: disnea, eritema, náuseas, entre otras y solo un reporte de anafilaxia posiblemente atribuidas al innovador, sin embargo dado la presencia en el mercado de un biocomparable es necesario vigilar la seguridad de ambos productos dado los casos anteriormente mencionados.

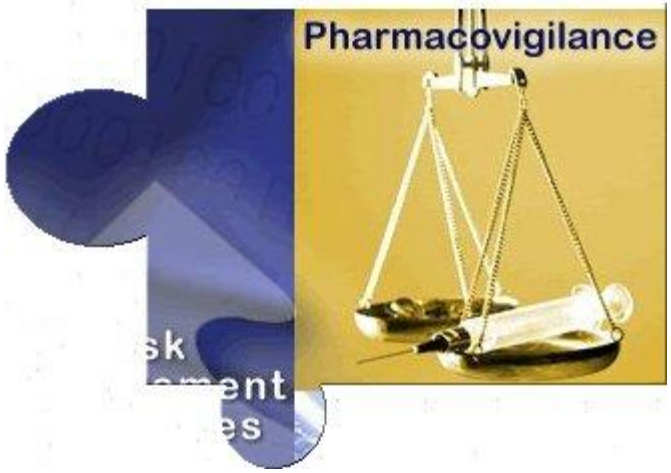
Por otro lado, se informa que los titulares del registro del innovador y del biocomparable, están realizando acciones para vigilar la seguridad de sus productos.

Por parte, el CNFV solicita a todos los profesionales de salud que prescriban a sus pacientes Rituximab de cualquier marca comercial, reporten a este centro cualquier reacción adversa que aparezca después de la administración de dichos medicamentos.

BVG/GRR

COFEPRIS: Comunicado a los Profesionales de la Salud; Marzo 2014

Farmacovigilancia



Los procedimientos de control de seguridad por los cuales las medicinas son sujetas antes, durante y después de la aprobación regulatoria.

- Medidas apropiadas de farmacovigilancia son requisito de seguimiento esencial para la licencia de todo producto biológico nuevo:

– Seguimiento de seguridad a largo plazo puede identificar eventos adversos que no fueron identificados durante los estudios clínicos.

– Este tipo de requirimiento regulatorio debe ser aplicado igualmente tanto a los biosimilares como a los biológicos innovadores.

- Seguir un programa de farmacovigilancia sistemático demuestra el compromiso de la manufacturera con la seguridad del paciente.

OMS Guia de Biosimilares: *Farmacovigilancia*

- Monitorear de cerca la seguridad clínica: enfoque en (raros) sérios AEs en todas las indicaciones aprobadas
- Identificación de los PBSs: 1) marca; 2) INN; 3) número del lote; 4) país de origen
- Sistema de farmacovigilancia debe ser implementado en el momento de la autorización para la comercialización
- La compañía debe someter un plan de farmacovigilancia e el momento de someter el dossier
- Plan de farmacovigilancia debe contener actividades y métodos planeados con base en especificaciones de seguridad
- Informes pós-comercialización: deberán ser evaluados de forma cientíifica, incluyendo frecuencia de los AEs

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

Conclusión sobre principios internacionales

CLAPBio

- Biológicos son moléculas grandes y complejas
- El proceso de manufactura confiere propiedades únicas a un producto biológico
- Biosimilares no son idénticos a la molécula original
- Regulaciones
  - Todos los biosimilares deben seguir comparaciones de paso a paso y cabeza a cabeza con los originales/innovadores
  - Reacciones inmunogénicas pueden ocurrir a los biológicos y son impredecibles
  - Inmunogenicidad debe ser evaluada antes de la aprobación
  - Actualmente, la sustitución automática para cualquier biológica, incluidos los biosimilares no se admite científicamente
  - Farmacovigilancia es requerida
  - Biosimilares requieren separados y distintos identificadores únicos, incluyendo diferentes INN

Posturas Sobre el Uso de Denominaciones Comunes Distinguibles e Idénticas para Biofármacos

Borrador de la propuesta de la OMS: incluir un Calificador Biológico en la DCI. Orientación final pendiente.

Canadá[4]
Se usa la DCI siempre que exista. A la espera de la decisión final de la OMS.

EE. UU.[1-2]
La FDA no ha fijado pautas. Las últimas decisiones indican usar prefijos (tbo-filgrastim, ziv-aflibercept).

CE/EMA[3]
En contra de las DCI distinguibles. La EMA está a favor de recetar por denominación de marca; p. ej., el biosimilar de infliximab (Remsima) recibe la misma DCI que el medicamento innovador.

Japón[6]
Exige un Calificador Biológico: se debe especificar un medicamento biológico de continuación; las denominaciones comunes y de marca deben ser fácilmente distinguibles.

Brasil[7]
Las directivas con respecto a productos biosimilares no mencionan el tema.

Australia[5]
A favor de la denominación común distinguible, pero aguarda la pauta oficial de la OMS, "mientras tanto, para los medicamentos biosimilares se utilizará el nombre del biológico en Australia sin una terminación que lo identifique como biosimilar; p. ej., un producto biosimilar al producto de referencia Neupogen filgrastim se denominará de la siguiente manera: NOMBRECOMERCIAL filgrastim".

1. CDER Zaltrap application summary: Consultado el 1 de agosto de 2013; 2. FDA Week (vol. 18, No. 36, 7 de septiembre de 2012);
3. Eu Comm. Pharmaceutical Committee Meeting. 23 de octubre de 2013; 4. Health Canada Drug Products Database: Terminology;
5. Australian TGA 21 de enero de 2015. Naming Conventions for Biosimilars; 6. WHO 57th Consultation on INNs Geneva Switzerland 2013; 7. Brasil: RDC 55/2010

Denominación de los Medicamentos Biosimilares en América Latina

Muchos países latinoamericanos han redactado normas para los medicamentos biosimilares, **pero ninguno ha abordado la cuestión de la DCI.**

México: normas finalizadas en noviembre de 2014; detallan requisitos para registrar medicamentos biológicos y biosimilares; desarrollo de pautas individuales por producto.

Venezuela: se publicó un borrador de las normas para bioterapéuticos; se está redactando uno nuevo.

Colombia: emitió un decreto en octubre de 2014 para crear la "3ª vía"; se está trabajando para implementar las normas, que incluyen pautas de inmunogenicidad.

Ecuador: no tiene normas vigentes específicas para medicamentos biosimilares .

Perú: se emitió un borrador de las normas en noviembre de 2014.

Bolivia: se está desarrollando un borrador

Chile: normas vigentes desde septiembre de 2014.

Argentina: normas vigentes desde noviembre de 2011 y junio de 2012.

América Central y el Caribe:
Panamá: hay un interés supuesto por adoptar la 3ª vía como en Colombia; no hay normas específicas para los productos biosimilares.
República Dominicana:
Se están desarrollando normas.
Guatemala: legislación vigente desde noviembre de 2011.
Costa Rica: normas vigentes desde marzo de 2012.

Brasil: normas vigentes desde diciembre de 2010; tiene una 3ª vía (individual) de desarrollo; no ha sido utilizada aún.

Paraguay: se está desarrollando un borrador

Uruguay: normas vigentes desde enero de 2015.

Referencias regulatorias/legislativas Argentina: Disposición 3397/2012 para productos biológicos; Disposición 7729/2011 para medicamentos biosimilares; Brasil: (falta cita); Colombia: Decreto 1782 de 2014; México: NOM 257 y NOM 177; Chile: NORMA 170 6 de septiembre de 2014; Costa Rica: Reglamento Técnico RTCR 440:2010; Ecuador: Reglamento para la Obtención del Registro Sanitario, Control y Vigilancia de Medicamentos Biológicos para Uso y Consumo Humano emitido el 17 de mayo de 2013 (Capítulo VII); Formulario de requisitos que se deben adjuntar para el registro sanitario de medicamentos biológicos extranjeros en general y por homologación (8 de agosto de 2013); Guatemala: Ley 4245; Paraguay : Resolución S.G. 003 (16 de enero de 2015); Uruguay: Registro de Medicamentos Biotecnológicos (27 de enero de 2015)

Propuesta actual de la OMS

- Asignación de un Calificador Biológico (BQ) a sustancias bioterapéuticas activas fabricada en un lugar específico
  - Si la sustancia se fabrica en más de un lugar, se aplicará el mismo código de BQ a los lugares alternativos autorizados dentro de la misma jurisdicción regulatoria.

- Se propone usar un código de cuatro letras
  - Cada código de cuatro letras será asignado al azar. Las letras se elegirán de modo que el código pueda utilizarse en varios idiomas y evitando que se formen palabras con algún significado o inapropiadas.
  - Ejemplo: Según la propuesta, para un producto biológico como epoetina alfa, la solución sería usar denominaciones como “epoetina alfa bbbb” y “epoetina alfa cccc”.

Biological Qualifier An INN Proposal Programme on International Nonproprietary Names (INN) INN Working Doc. 14.342 Borrador revisado en julio de 2014; www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201407.pdf?ua=1

Denominación y Trazabilidad en Bioterapéuticos

Resumen

- Dadas las particularidades de composición y prescripción de cada producto, todos los medicamentos bioterapéuticos requieren pautas y sistemas integrales de farmacovigilancia.[1]
- Las estrategias para evitar denominaciones confusas de nuevos medicamentos, comunes o de marca, son más eficaces si se aplican antes de su aprobación.[2]
- El uso de identificadores distinguibles para productos biológicos y biosimilares innovadores aumentará la transparencia en los informes.
- Asignar DCI únicas para todos los medicamentos bioterapéuticos, los biológicos y biosimilares innovadores mejorará la transparencia, la seguridad y la eficacia.[3]

DCI: denominación común internacional

1. Discussion Topics for FDA's Public Workshop Determination of System Attributes for Tracking and Tracing of Prescription Drugs Feb 15-16, 2011; 2. http://www.labatecpharma.com/wp-content/uploads/2012/02/2008MEDMARX-DataReport.pdf; 3. WHO INN 55th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances Working Document 13.329 2012

CLAPBio

CALIDAD

EFICACIA

SEGURIDAD

CLAPBio

Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

UERJ

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Manifiesto por la seguridad del paciente en los tratamientos biológicos

abrale

AMAVI Associação MariaVitoria

ANAPAR

APYPS

CASA HUNTER

encontrar

gada

Productos biológicos tienen un histórico de éxito en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y que traen riesgo a la vida. Recientemente, el vencimiento de patentes para algunos biológicos de referencia dio inicio a una era de productos que son proyectados para ser "similares" a un producto original licenciado. Es importante recordar que por su naturaleza biológica, alto peso molecular y complejidad, esos medicamentos no son "copiables", esto es, no es posible con las tecnologías actuales obtener un medicamento biológico idéntico a otro. Siendo así, no existen medicamentos biológicos "genéricos", pero sí biosimilares de los medicamentos de referencia, una vez que no son idénticos.

En septiembre de 2013, fue aprobado el primer biosimilar de un anticuerpo monoclonal por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), denominado Remsima™. El medicamento desarrollado por la empresa Sur Coreana Celltrion™ es un biosimilar del Infliximabe, originalmente desarrollado por la industria farmacéutica Janssen™ (nombre comercial Remicade®). El anuncio

Universidad del Estado de Rio de Janeiro
Departamento de Clínica Médica
Centro Latinoamericano de Pesquisa en Biológicos

Muchas Gracias

ricardogarcia@clapbio.com

www.clapbio.com