

# Biosimilares y equivalencia terapéutica

Olga Delgado  
Hospital Son Espases  
Palma

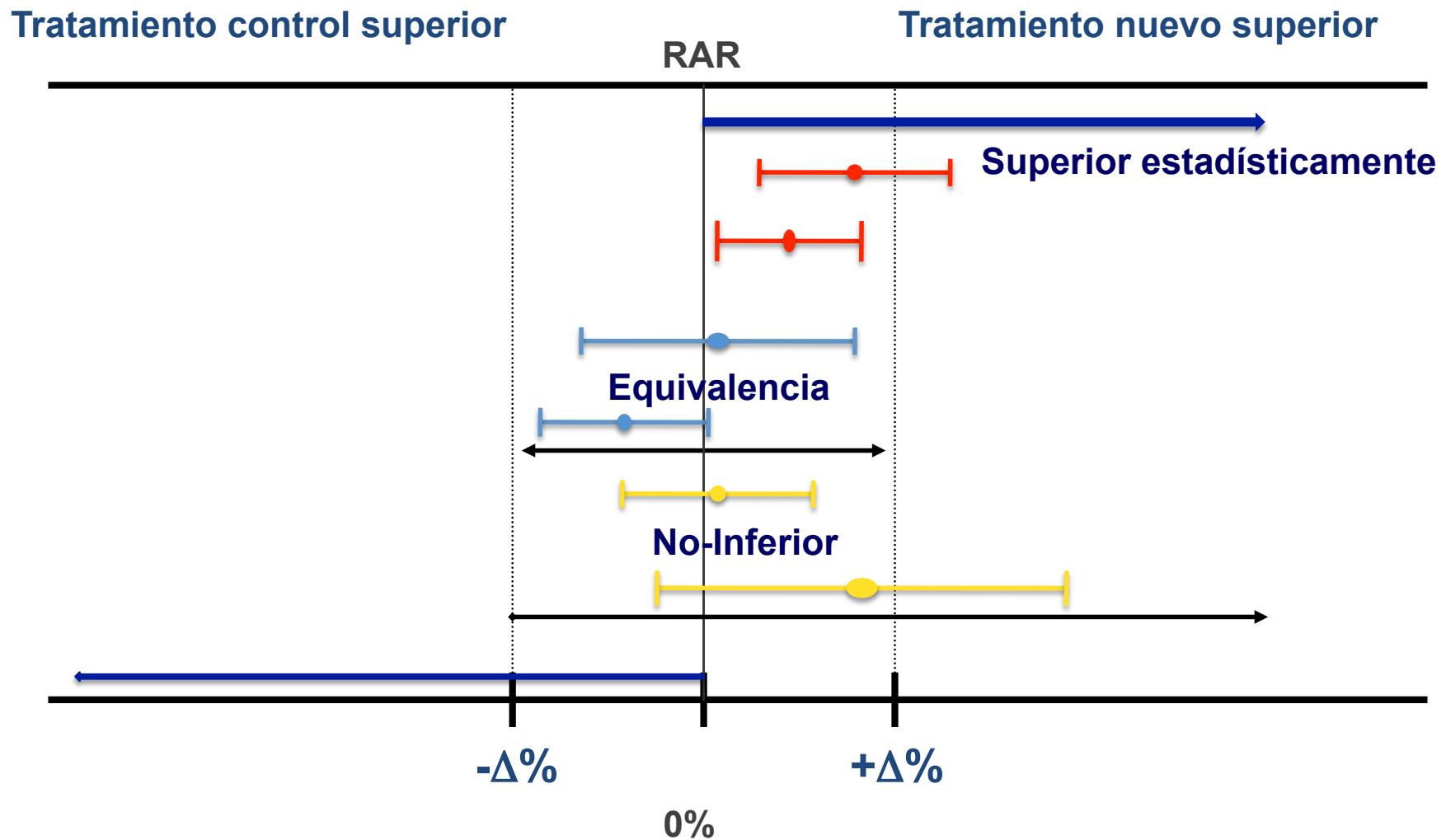
Palma, viernes 11 mayo 2012  
20 minutos

# Conflictos intereses

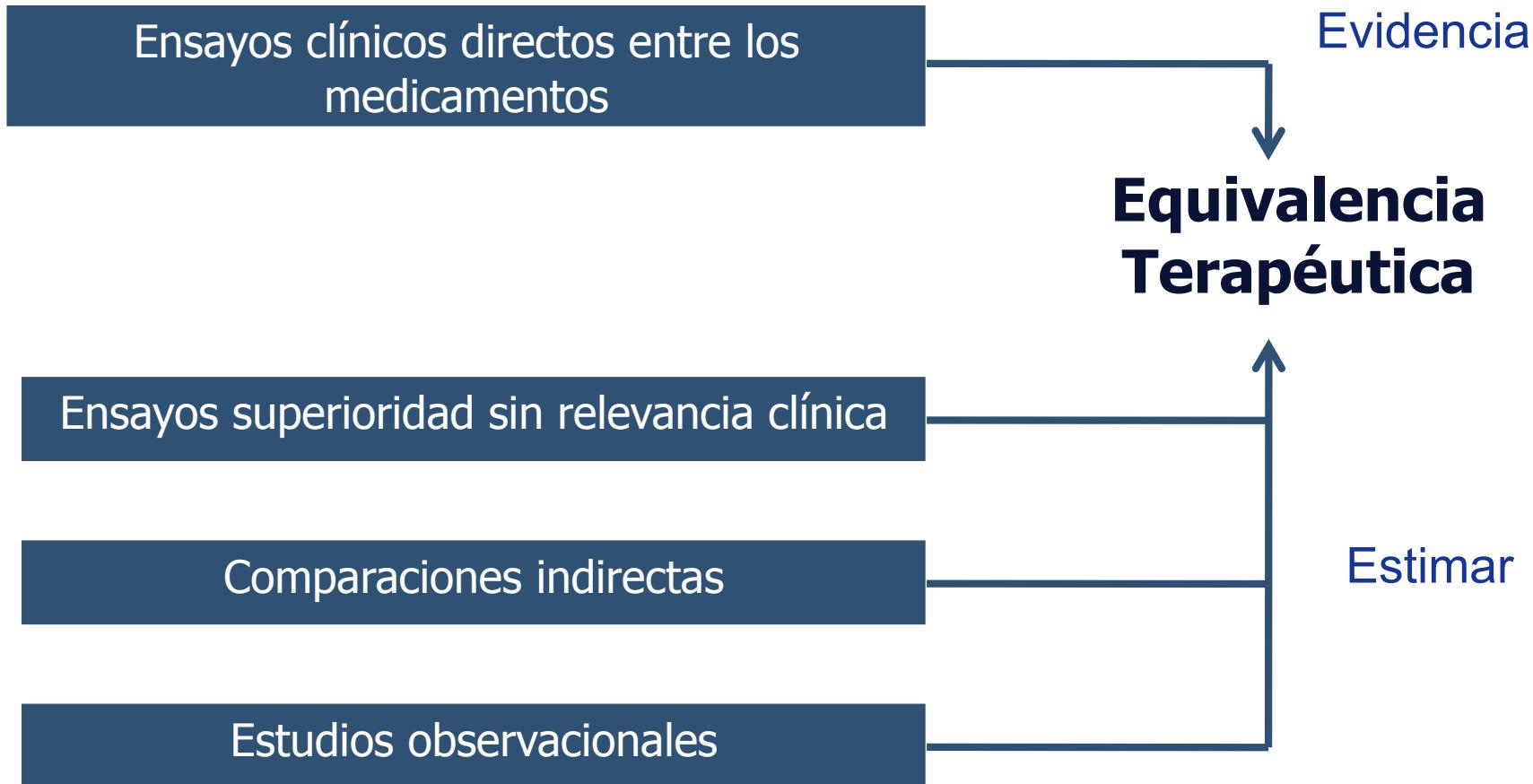


Barcelona, 21 juny 2011  
12:30- 14:00h

# Comparación gráfica de tipos de estudios



# Equivalencia Terapéutica





## How is a biosimilar medicine authorised?

Like all medicines, a biosimilar medicine needs to receive a marketing authorisation before it can be marketed. The marketing authorisation is granted after a regulatory authority has conducted a scientific evaluation of the efficacy, safety and quality of the medicine.

Innovative medicines benefit from a period of data protection following the pharmaceutical legislation. After expiry of this period, companies can apply for a marketing authorisation for a biosimilar medicine.

## How is a biosimilar medicine evaluated?

As the biological reference medicine has been authorised for several years, there is available information, which does not need to be reproduced. The legislation defines the studies that need to be carried out to show that the biosimilar medicine is similar and as safe and effective as the biological reference medicine.

Due to the complex method of production of biological medicines, the active substance may differ slightly between the biological reference and the biosimilar medicine. Therefore, studies comparing the two medicines have to be carried out. These studies involve a step-by-step process starting with a comparison of the quality and the consistency of the medicinal product and of the manufacturing process. Studies are also conducted to compare the safety and efficacy of the medicines. These studies should demonstrate that there are no meaningful differences between the biosimilar and the biological reference medicines in terms of safety or efficacy. When the biological reference medicine is used to treat different diseases, the efficacy and safety of the biosimilar medicine may also have to be assessed using specific tests or studies for each disease.

- ✓ Estudios de equivalencia terapéutica entre dos medicamentos
- ✓ Comparador es el medicamento de referencia
- ✓ El margen delta aprobado
- ✓ La variable reconocida

¿Habrá dudas de equivalencia?

¿se pueden copiar los medicamentos biotecnológicos?

¿tienen más riesgos que beneficios?

# Controversias biosimilares

---

- Condiciones de autorización
  - Indicaciones clínicas
  - Seguridad (inmunogenicidad)
  - Nomenclatura
- 
- Intercambio terapéutico
  - Paciente agudo y crónico
  - Costes

# ¿qué es un medicamento biotecnológico?

---

**Medicamento cuyo principio activo se produce por material de origen biológico (microorganismos, tejidos u órganos, células o fluidos de origen animal o vegetal).**

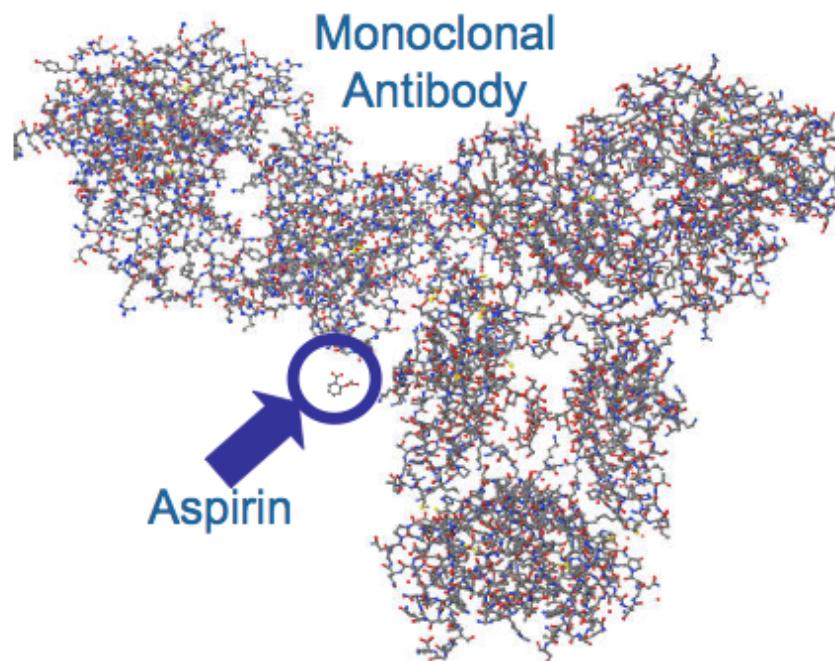
Implantación de material genético por la tecnología del DNA recombinante, convirtiéndolos en productores de sustancias que necesitamos.

Oligopépticos y proteínas naturales, después mejoradas.

Complejas: anticuerpos poli o monoclonales.

# Características medicamento biotecnológico

	Síntesis química	Biología
Tamaño molécula	Pequeñas	Grandes (tridimensionales)
Estructura	Simple	Proteínas (glicosiladas)
Métodos caracterización	Análisis químicos	Ensayos clínicos



# Regulación

---

“Ejercicio de comparabilidad” para establecer la similitud entre el biosimilar y el producto de referencia.

- Producto comparador: innovador
- Forma farmacéutica, dosis y vía
- Calidad, eficacia y seguridad



## Calidad:

Caracterización físico química  
Actividad biológica  
Pureza

## Eficacia

Estudios no clínicos *in vitro* e *in vivo*  
Estudios toxicológicos repetición dosis  
Eficacia clínica:

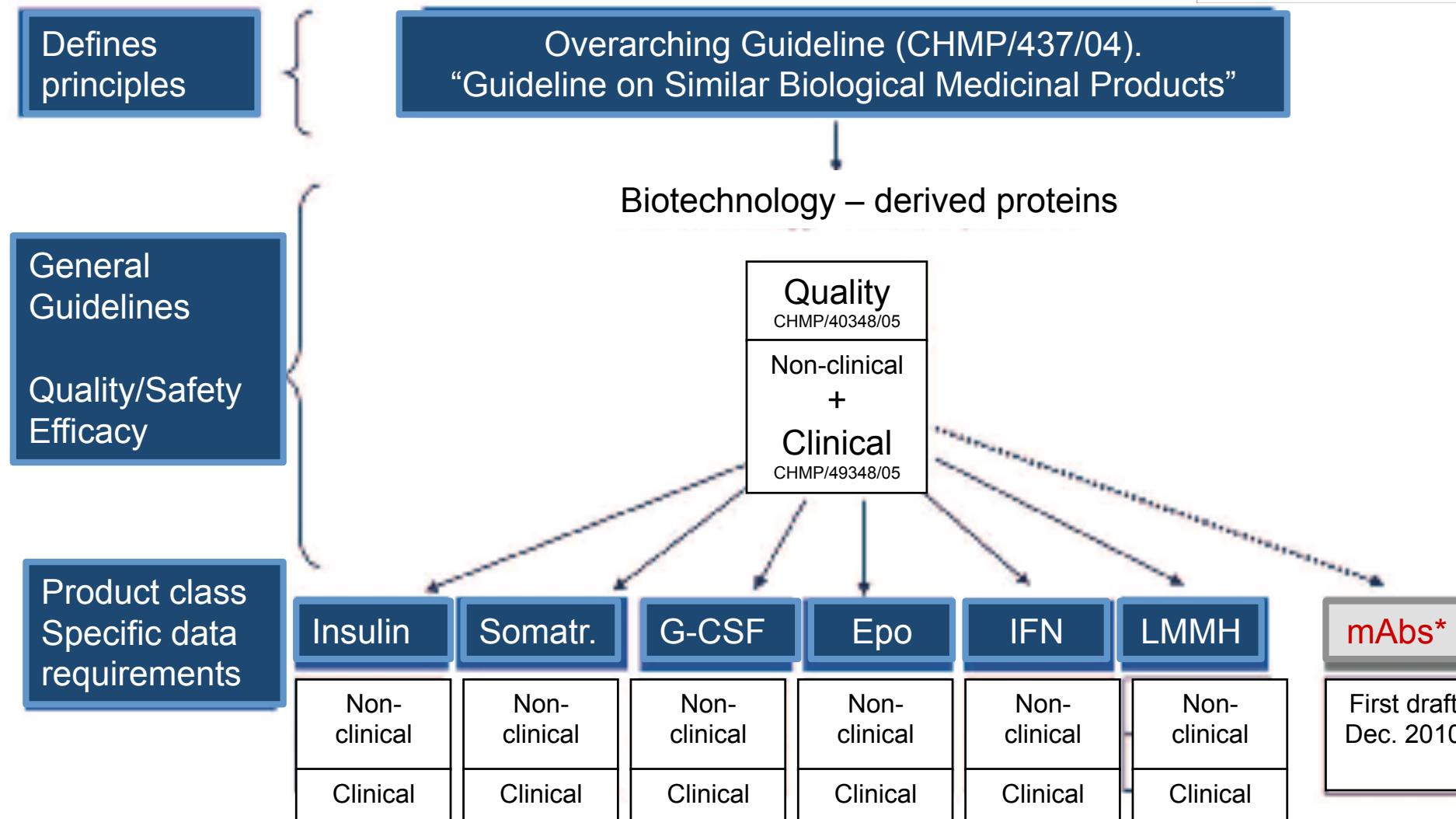
Farmacocinéticos  
Ensayos clínicos 2-3 brazos

## Seguridad

Perfil efectos adversos  
Inmunogenicidad  
Plan farmacovigilancia postcomercialización



# European Biosimilar Guidelines





## European Medicines Agency - Multidisciplinary - Multidisciplinary: Biosimilar

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\_content\_00040 C ema

RunKeeper ssib SEFH https://mill.../index.html nejm Sa Nostra 2051308986 BBVA 4218020032068528 Novasol EML763 5983 Biblosalut Google Maps Wikipedia Noticias Populares Cocina PubMed

http://www.ema.europa.eu/docs... European Medicines Agency - Mu... + 12

Advanced therapies

Inspections

Product defects and recalls

Parallel distribution

Pandemic influenza

Non-pharmaceutical products

New countries/EFTA

Fees

Veterinary medicines

## Product-specific biosimilar guidelines

[Back to top ▲](#)

Topic	Documents	Reference number	Publication date	Effective date	Remarks
Similar biological medicinal products containing interferon beta	<a href="#">Draft guideline</a>	CHMP/BMWP/652000/2010	Released for consultation December 2011		Deadline for comments 31 May 2012
Similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone	<a href="#">Draft guideline</a> <a href="#">Concept paper</a>	CHMP/BMWP/671292/2010	Released for consultation November 2011		Deadline for comments 31 May 2012
Similar biological medicinal product containing recombinant interferon beta	<a href="#">Concept paper</a>	EMA/CHMP/BMWP/86572/2010	Released for consultation Mar 2010		Deadline for comments 11 June 2010
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies	<a href="#">Draft guideline</a> <a href="#">Concept paper</a>	EMA/CHMP/BMWP/403543/2010	Released for consultation November 2010		Deadline for comments 31 May 2011
Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	<a href="#">Overview of comments</a> <a href="#">Adopted guideline</a> <a href="#">Draft guideline</a> <a href="#">Concept</a>	EMEA/CHMP/BMWP/301636/08	April 2010	30 September 2010	



# Eficacia

- "If dose comparative and highly sensitive PD studies cannot be performed convincingly showing comparability in a clinically relevant manner, similar clinical efficacy between the similar and the reference product should be demonstrated in adequately powered, randomised, parallel group comparative clinical trial(s), preferably double-blinded and normally equivalence trials"
  - That is: In some occasions, PD may be acceptable as pivotal proof
  - "Normally" equivalence trials: Acknowledges debates as regards acceptance of non-inferiority

Somatropina	<u>Omnitrope</u> (Sandoz) 2006 <i>E.coli</i>	Genotropin (Pfizer) <i>E.coli</i>
	Valtropin (Biopartners) <i>E.coli</i>	Humatrop (BioPartner) <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
rHuEpo	Abseamed (Renctschler) <u>Binocrit</u> (Renctschler) Epoetin alfa HEXAL (Renctschler)  <u>Retacrit</u> (Norbitec) epo zeta (Hospira) Silapo (Norbitec) epo zeta <u>Epo Ratio</u> (Ratiopharm) epo theta	Eprex (Epoetin alfa)   Epoetin beta
G-CSF	<u>Ratiograstim</u> (Ratiopharm) <u>Filgrastim</u> (Ratiopharm) <u>Biograstim</u> (CT Arzneimittel) <u>Tevagrastim</u> (Teva)	Neupogen (Amgen)



March 2010: legislación  
Biosimilarity: highly similar



SBN: Similar Biotherapeutic Products  
April 2010: Guidelines on Evaluation of SBPs



Australian Government  
Department of Health and Ageing  
Therapeutic Goods Administration

2006...  
Australia, Japón, Canadá

# Indicaciones

---

- Se estudia en la indicación más sensible
- Datos sólidos de eficacia en esta indicación
- Mecanismo de acción común para el efecto clínico deseado
- Extrapolación de las indicaciones

# Modificación en la regulación

---

## Biosimilares de estimulantes eritropoyesis

Molécula	INN	Comercial
HX575	Epoetin alfa	Abseamed (Renctschler) <u>Binocrit</u> (Renctschler) Epoetin alfa HEXAL (Renctschler)
SB309	Epoetin zeta	<u>Retacrit</u> (Norbitec) epo zeta (Hospira) Silapo (Norbitec) epo zeta

# Aspectos sorprendentes

## Epoetina theta pacientes oncológicos

**Dose of Epoetin theta or Epoetin beta at the time of partial or complete haemoglobin response:**

**Table 18:** Mean $\pm$ SD of Epoetin theta (and Epoetin beta) dose at the time of response

Study	Type of response	Epoetin theta (IU)	Epoetin beta (IU)
XM01-21	Complete response	30,000.0 $\pm$ 12,936.3	42,230.8 $\pm$ 23,455.9
	Partial response	27,826.1 $\pm$ 12,469.9	39,827.3 $\pm$ 21,831.5
XM01-22	Complete response	27,681.2 $\pm$ 14,260.7	n/a
	Partial response	24,871.8 $\pm$ 10,659.3	n/a
XM01-23	Complete response	30,517.2 $\pm$ 15,151.0	n/a
	Partial response	25,144.9 $\pm$ 11,179.4	n/a

For study XM01-21, it should be noted that the mean dose at baseline was higher for Epoetin beta (31050 IU) compared to Epoetin theta (20000 IU).

Epo Onco	Neorecormon	Eporatio
Dosis	Cáncer: 30.000 UI/semana	Cáncer: 20.000 UI semana
Indicación	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tratamiento anemia sintomática asociada IRC adultos y pediátricos.</li> <li>•Tratamiento de anemia sintomática en adultos con neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia.</li> <li>•Aumentar el rendimiento de la sangre autóloga de pacientes incluidos en un programa de predonación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tratamiento de la anemia sintomática asociada a IRC en pacientes adultos</li> <li>•Tratamiento anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer de neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia</li> </ul>
Coste	76,13€	38,27€

# Seguridad

---

## The New England Journal of Medicine

---

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

---

VOLUME 346

FEBRUARY 14, 2002

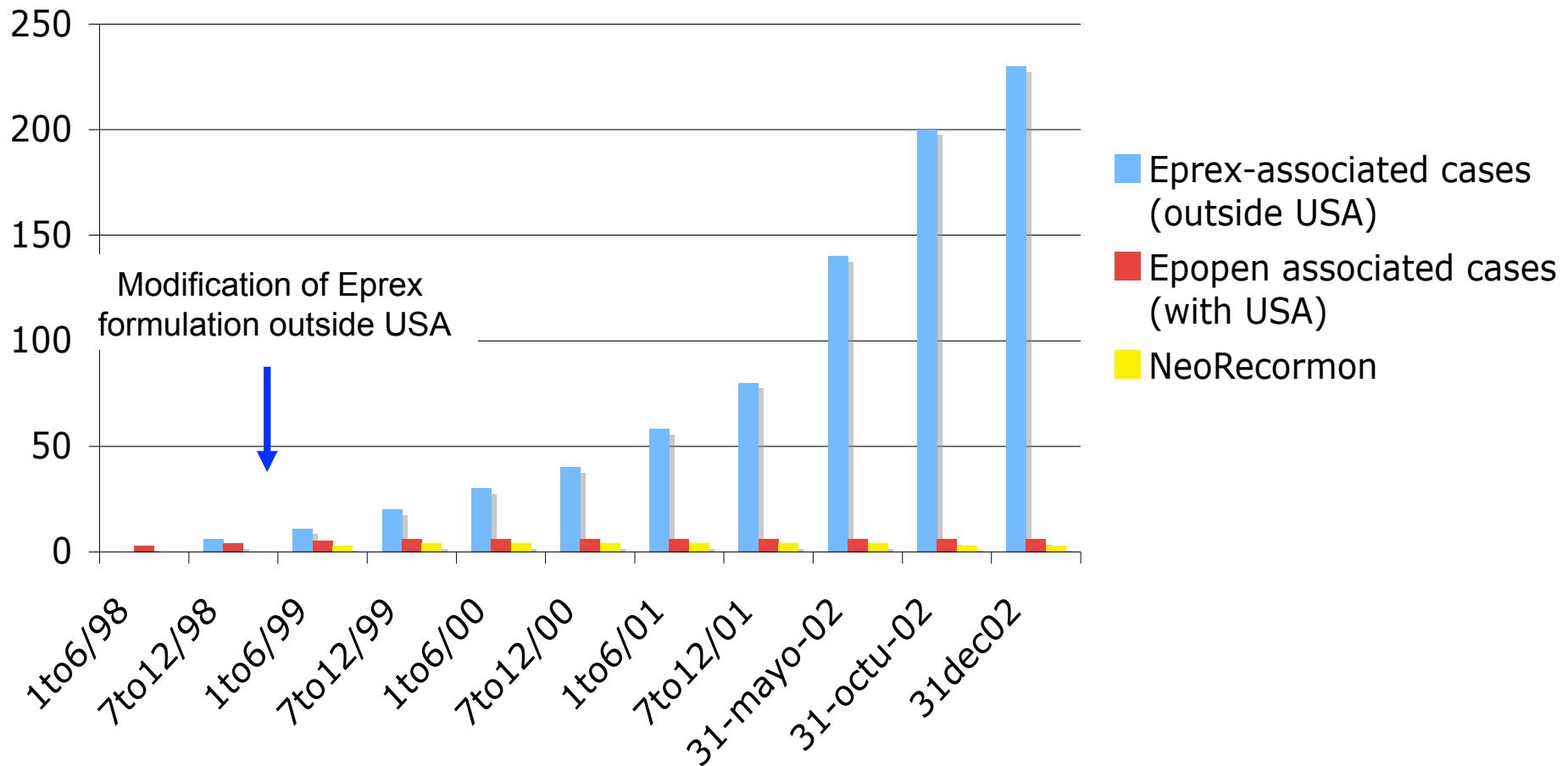
NUMBER 7



### PURE RED-CELL APLASIA AND ANTIERYTHROPOIETIN ANTIBODIES IN PATIENTS TREATED WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

NICOLE CASADEVALL, M.D., JOELLE NATAF, M.D., BÉATRICE VIRON, M.D., AMIR KOLTA, M.D.,  
JEAN-JACQUES KILADJIAN, M.D., PHILIPPE MARTIN-DUPONT, M.D., PATRICK MICHAUD, M.D., THOMAS PAPO, M.D.,  
VALÉRIE UGO, M.D., IRÈNE TEYSSANDIER, B.S., BRUNO VARET, M.D., AND PATRICK MAYEUX, Ph.D.

## Antibodymediated puer red cell aplasia cases, 1997-2002. Data from Schellekens.



# Seguridad

---

Potencial inmunogénico, muy diferente entre productos muy similares.

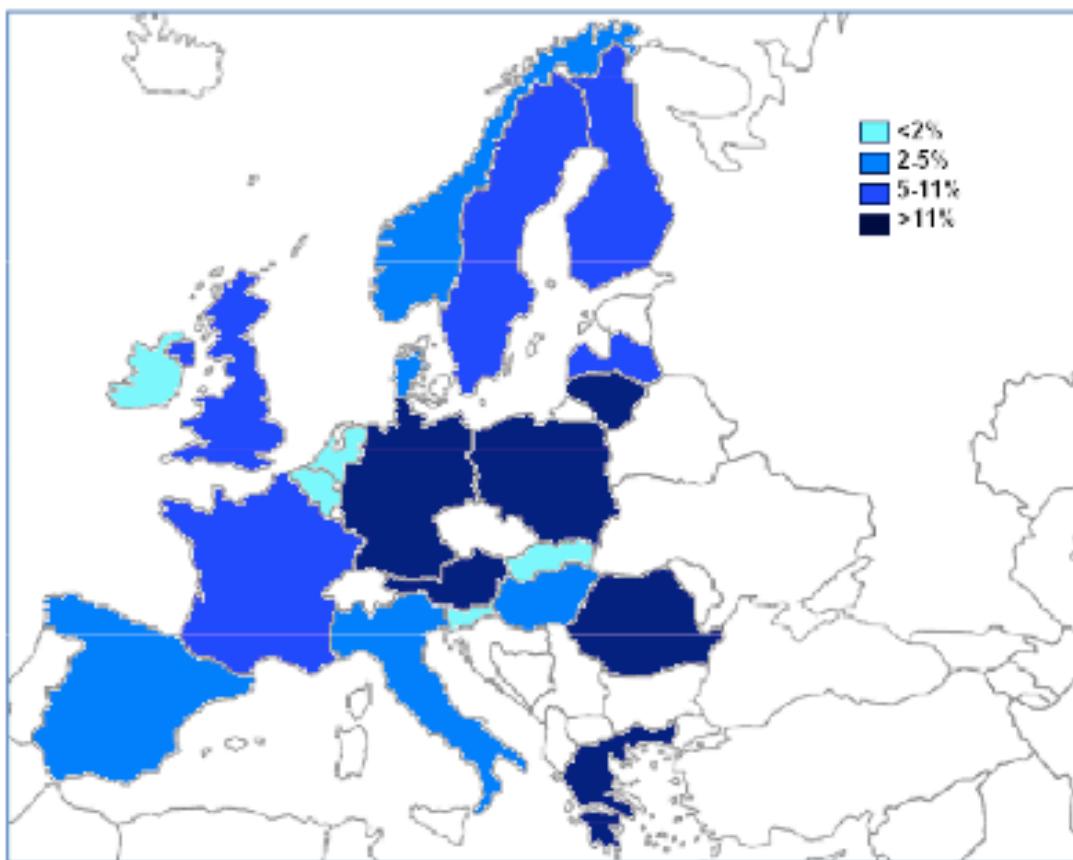
Algoritmos informáticos, pero impredecible.

Producción de Ac puede ser banal o muy importante

# Large differences exist in biosimilar penetration across countries

---

Biosimilar Market penetration (share Biosimilars vs. Biosimilars + Originator) (2009):



Source: Own elaboration based on EMA and IMS Midas Data

Biosimilars in the European Market. Leandro Lindner, Emmanuel Gimenez, Joan Rovira, Jaime Espín, Antonio Olry, Leticia García- IMS Health – Congreso Economía de la Salud. Palma, 2011.

# Intercambiabilidad y sustitución

---

Artículo único. *Medicamentos no sustituibles.*

1. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:
  - a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).
  - b) Los medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico incluidos en el anexo I, excepto cuando se administren por vía intravenosa.
  - c) Los medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad y que se relacionan en el anexo II.
  - d) Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria.

Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre

## Interchangeability

FDA will have the authority to determine whether the biosimilar product is interchangeable with the reference product based upon data submitted in the application. To be deemed interchangeable, a biosimilar's "risk of safety and diminished efficacy" will need to be ascertained by "alternating or switching" between the two products in multiple administrations. In the end, the risk of using the biosimilar cannot be higher than that of the reference product if interchangeability is to be allowed. The risk evaluation and mitigation regulations as outlined in the *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* also apply to biosimilars.



- FDA contempla la designación de intercambiable entre biosimilares
- El farmacéutico puede cambiarlos sin prescripción médica específica
- Mayor introducción mercado, mejor acceso y ahorro económico

# Denominación (International Nonproprietary Name)



**World Health  
Organization**

INN Working Document 07.211  
Distr.: LIMITED  
ENGLISH ONLY

## *WHO Informal Consultation on International Nonproprietary Names (INN) Policy for Biosimilar Products*

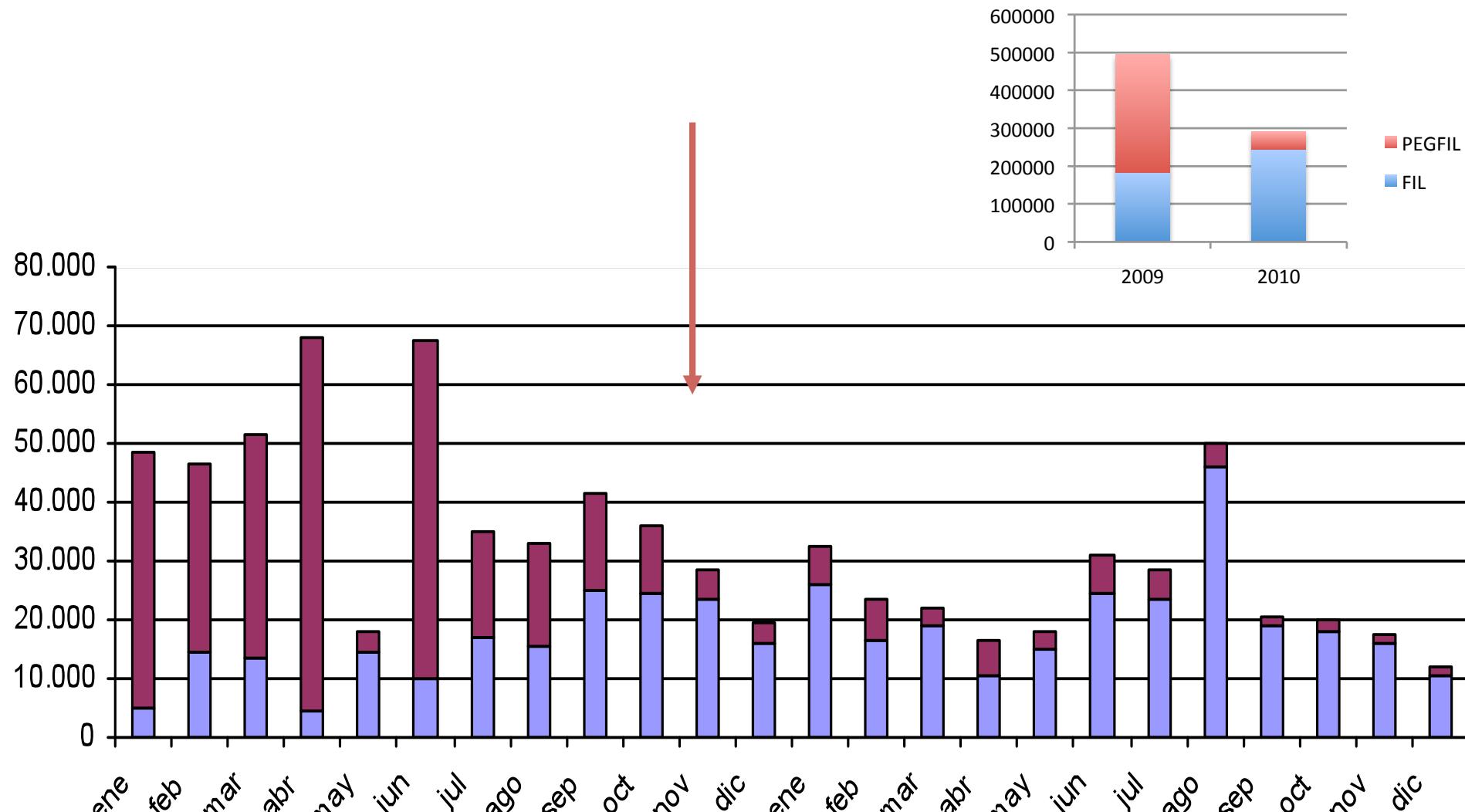
*Geneva, 4-5 September 2006*

### Recommendations

To the WHO INN Expert Group

- 1) INNs should be based, as now, on considerations of molecular characteristics and pharmacological class. No specific process should be introduced for naming biosimilars. INNs for these products should be assigned according to the standard process for naming biologicals. There should be no change in policy and no distinctive INN designation introduced to indicate a biosimilar product.

# Experiencia Filgrastim



	2009	2010	Diferencia
FILGRASTIM+PEGFILGRASTIM	493.859 €	271.557 €	-222.301 €

# **INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL CON FILGRASTIM Y PEGFILGRASTIM EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO ADYUVANTE CON DOCETAXEL, ADRIAMICINA Y CICLOFOSFAMIDA**

Martorell Puigserver C., García Álvarez A., Delgado Sánchez O., Alarcón Company J., Periáñez Parraga L., Terrasa Pons J.

36 pacientes (1 hombre) Ca mama, 51 años.

8,6% NF (serie histórica Pegfilgrastim 6,7%; p: 0,31)

Coste profilaxis NF Pegfilgrastim: 3.852€

Coste profilaxis NF Filgrastim biosilar: 959€ (25%)

Ahorro: 2.892€/paciente

Ahorro estimado anual: 69.413 euros

# Conclusión

---

- Criterios de regulación para garantizar la calidad, eficacia y seguridad.
- Características de registro específicas que es necesario conocer.
- Biosimilares están cada día más presentes en hospitales, contribuir al acceso de todos los pacientes a tratamientos biológicos.