
**Seminario de actores múltiples:
“Innovación, regulación y asistencia sanitaria centrada en el
paciente”**

Regulación de medicamentos biológicos e intercambiabilidad



Dr. José Josán

www.medicamentosbiologicos.org

Panama, Agosto 2015



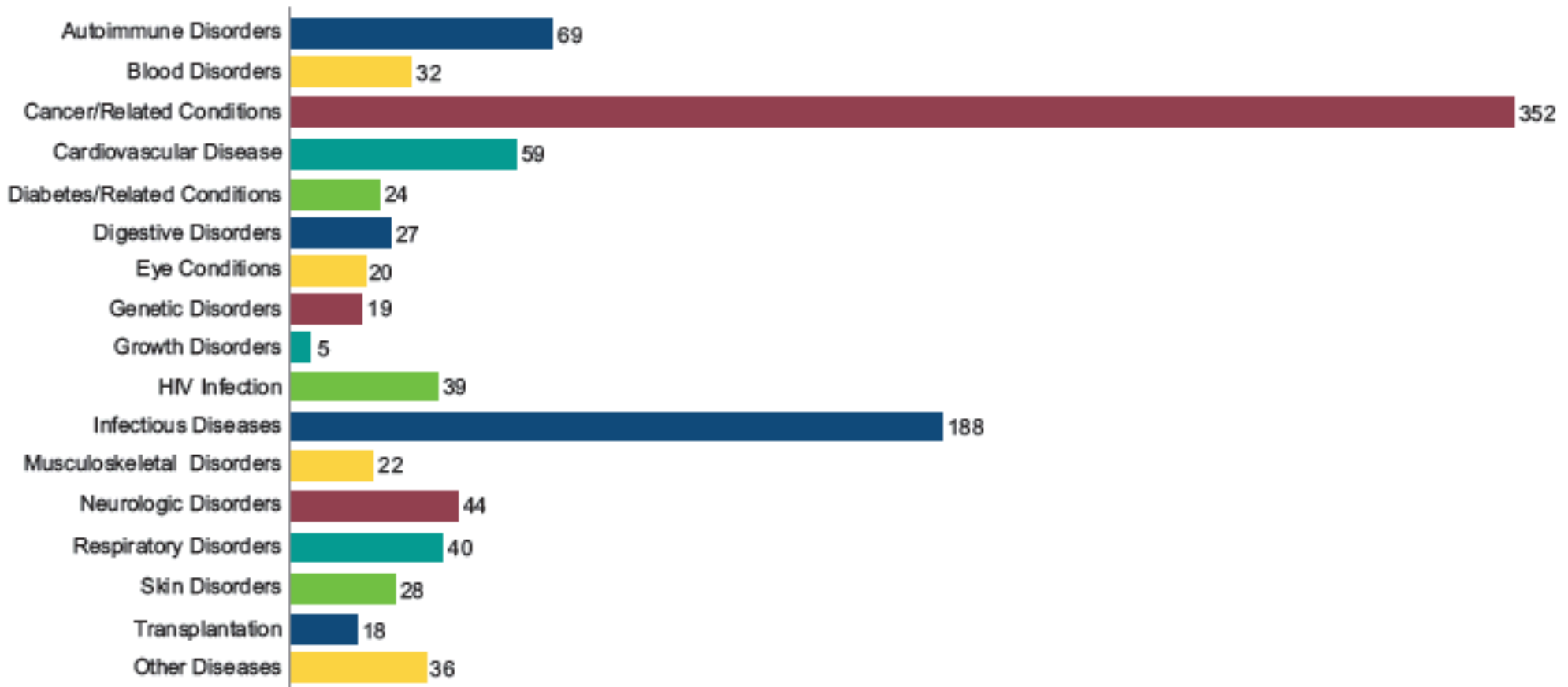
Medicina Biológica

Donde estamos hoy?

- **250** medicamentos biotecnológicos aprobados
 - **380** indicaciones
- Más de **900** productos biotecnológicos en ensayos clínicos
 - Más de **100** enfermedades severas

Phrma, 2011 Report

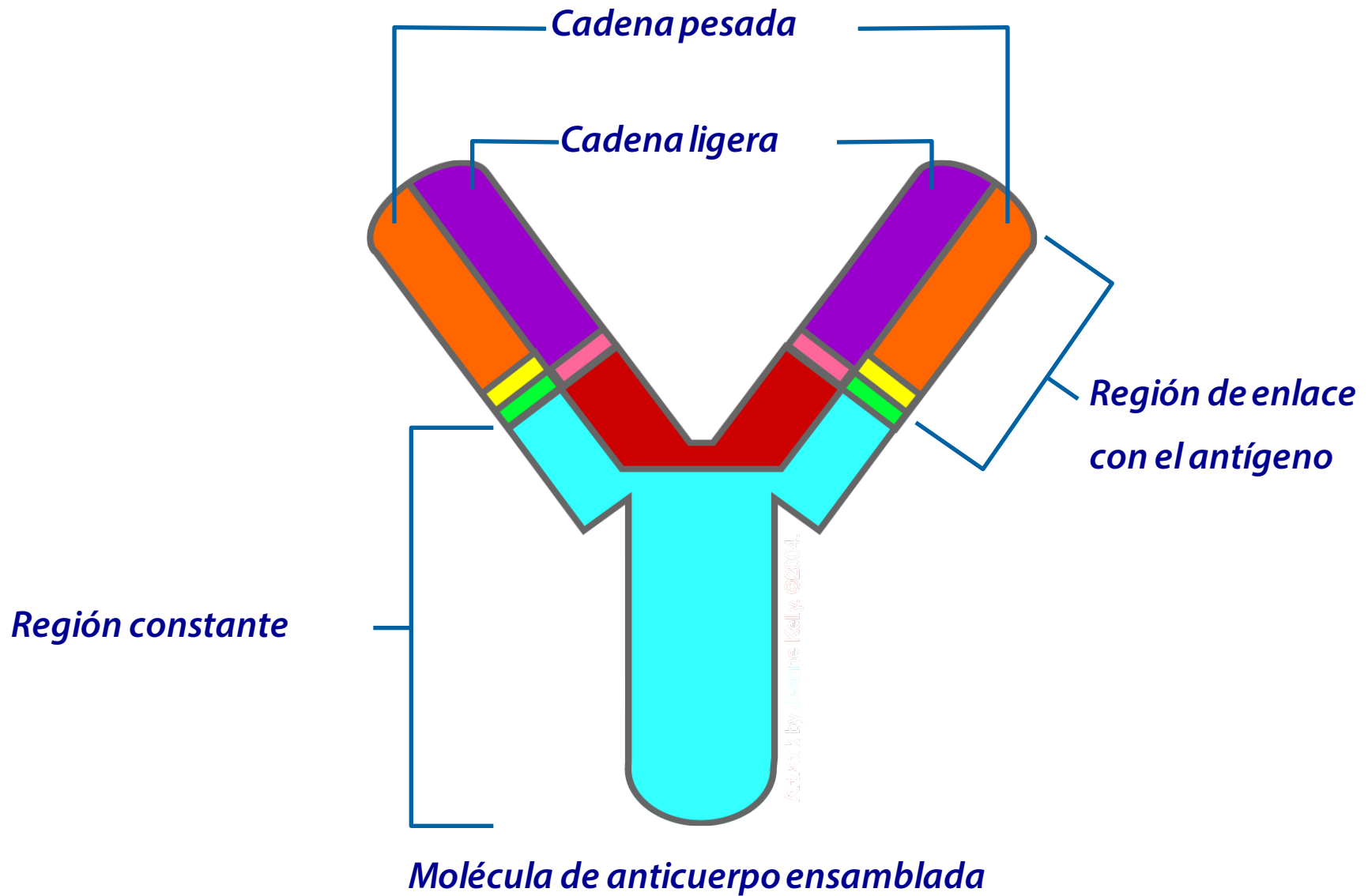
Medicinas Biotecnológicas en Desarrollo



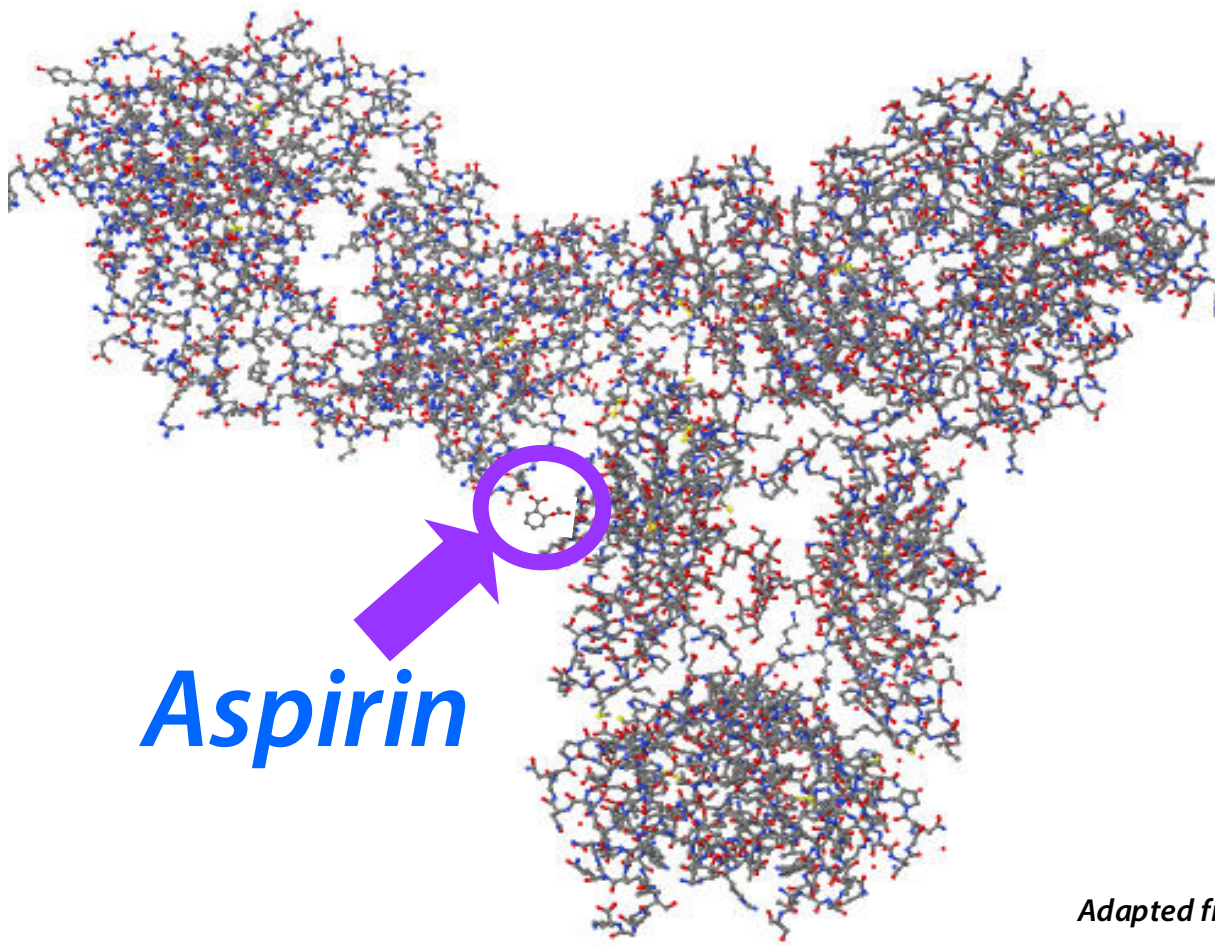
Pharma, 2011 Report

Tipos de medicamentos (iphone)

Anticuerpo

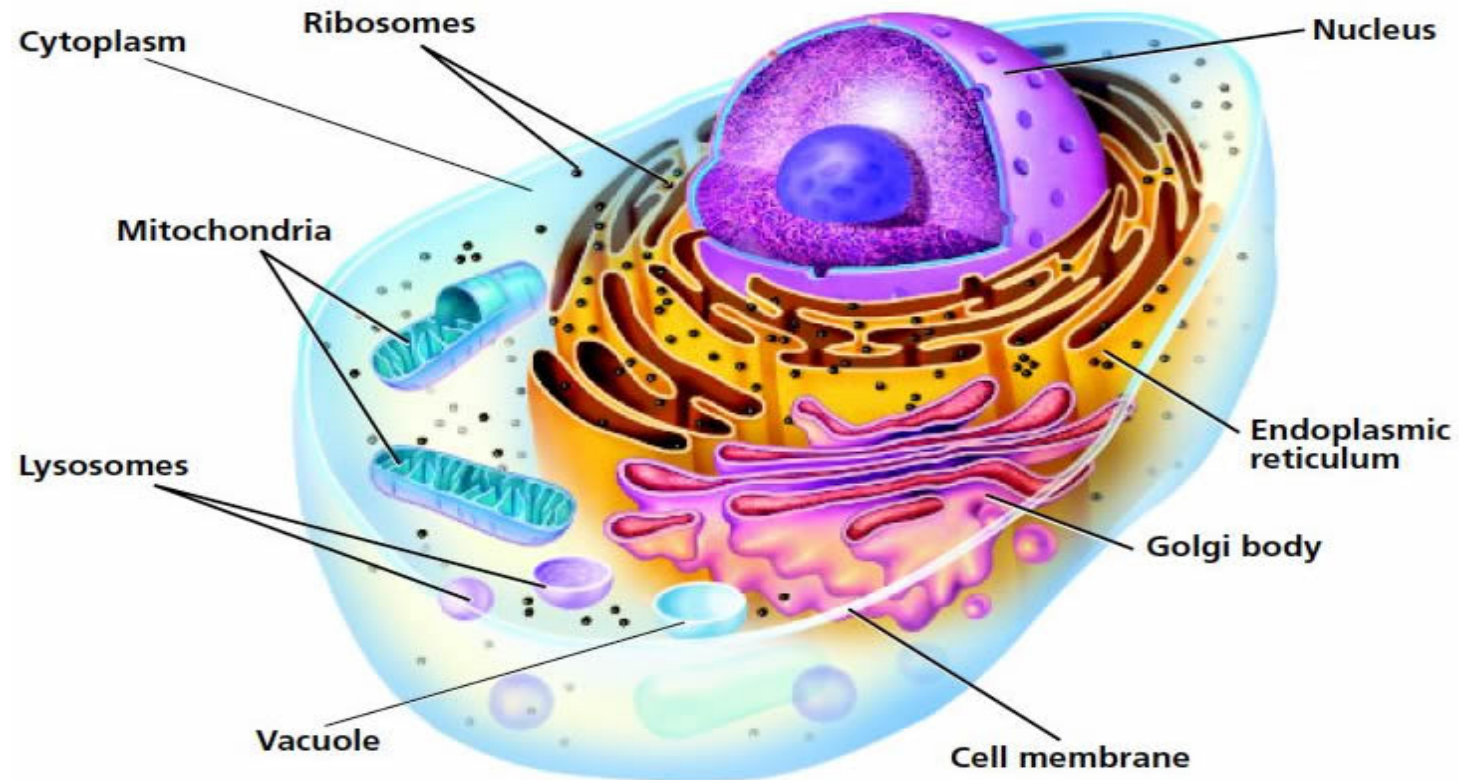


Estructura 3D entre un Quimico y un Anticuerpo Monoclonal

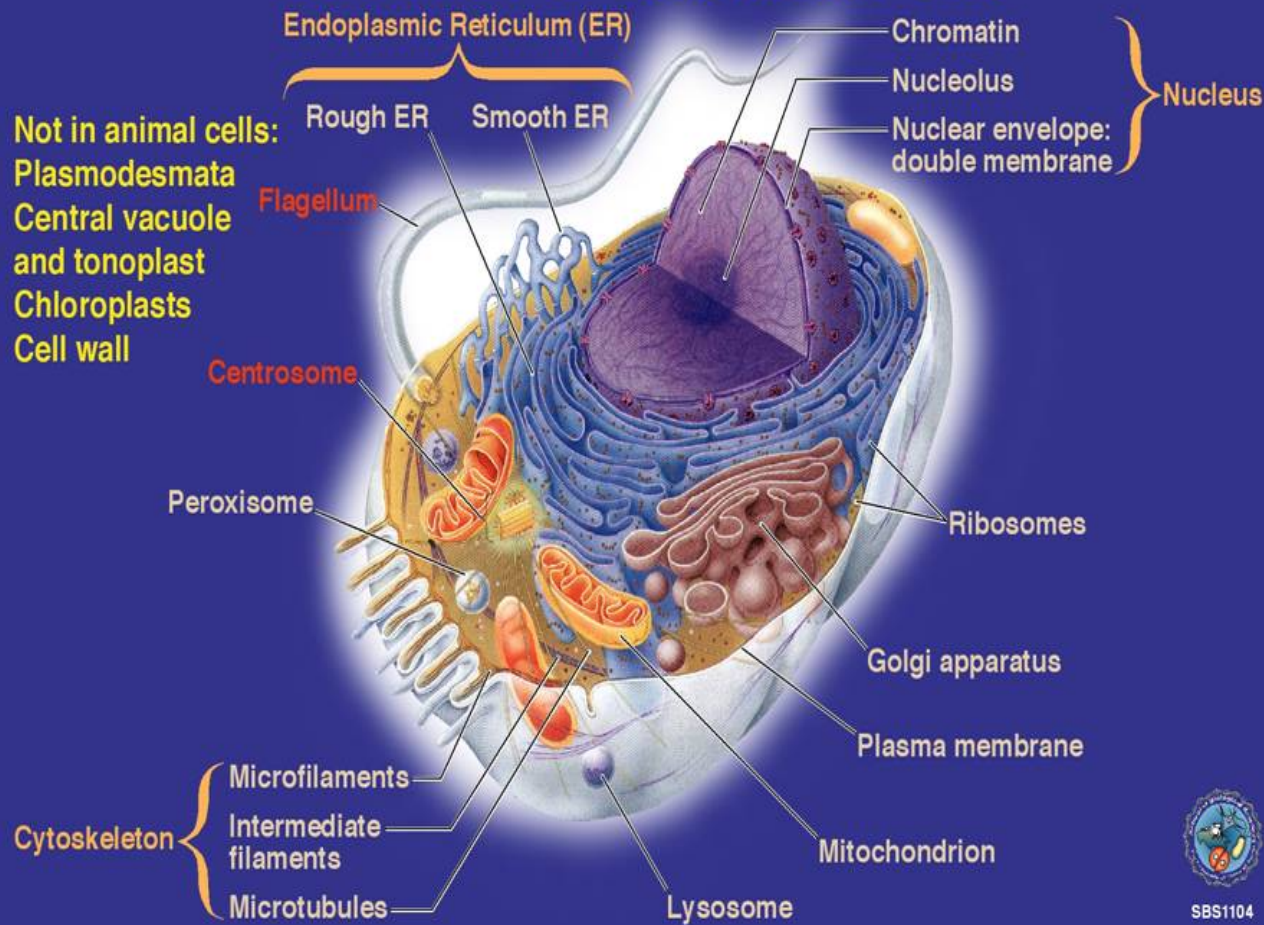


Adapted from: Steven Kozlowski, Director OBP, FDA

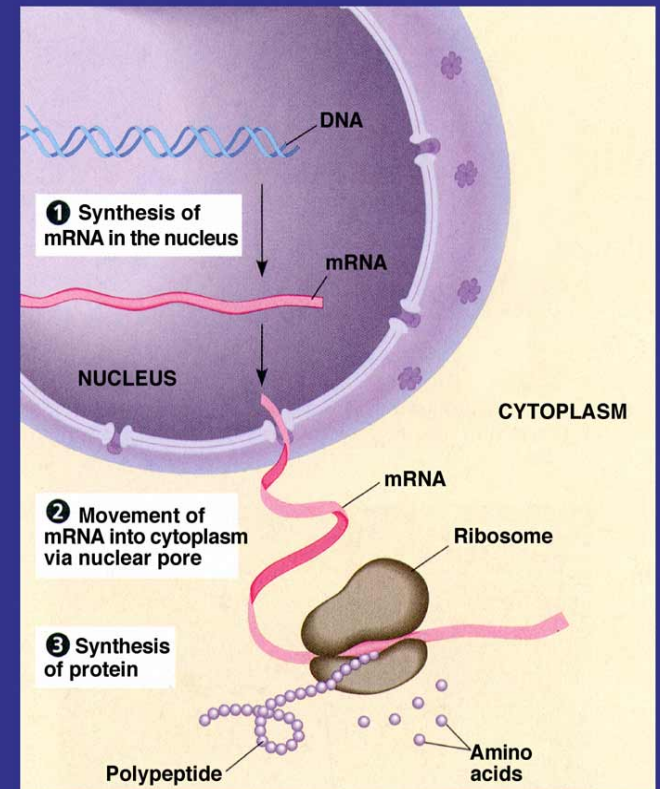
La célula – Generador de vida macroscópica



Overview of an Animal Cell



DNA → RNA → Protein:

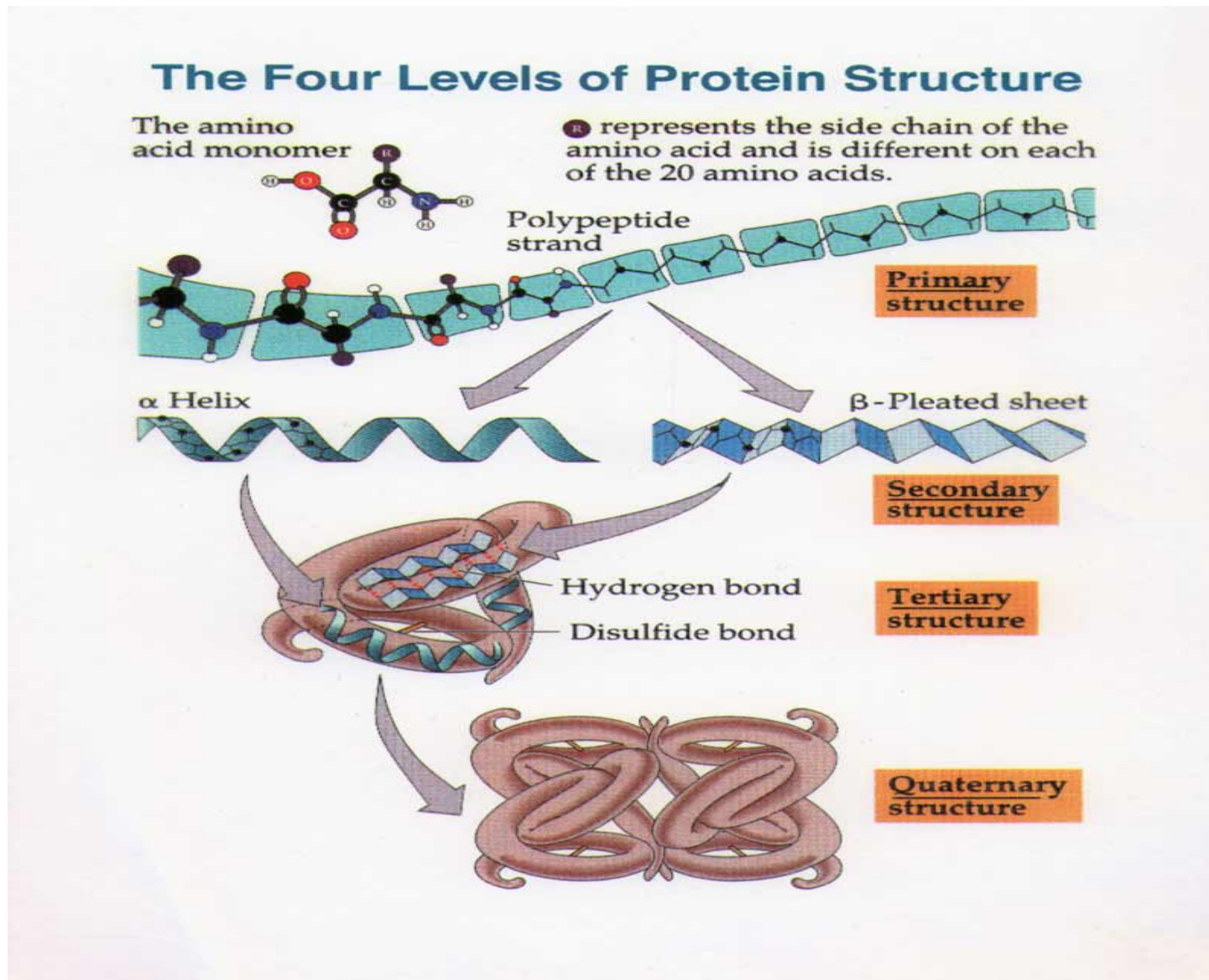


SBS1104

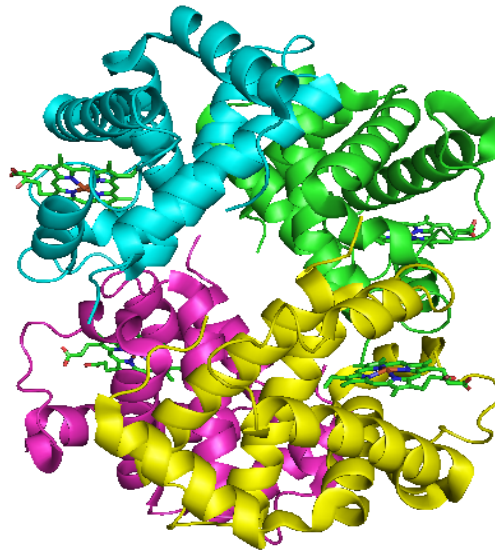


SBS1100

Proteínas Estructura Básica



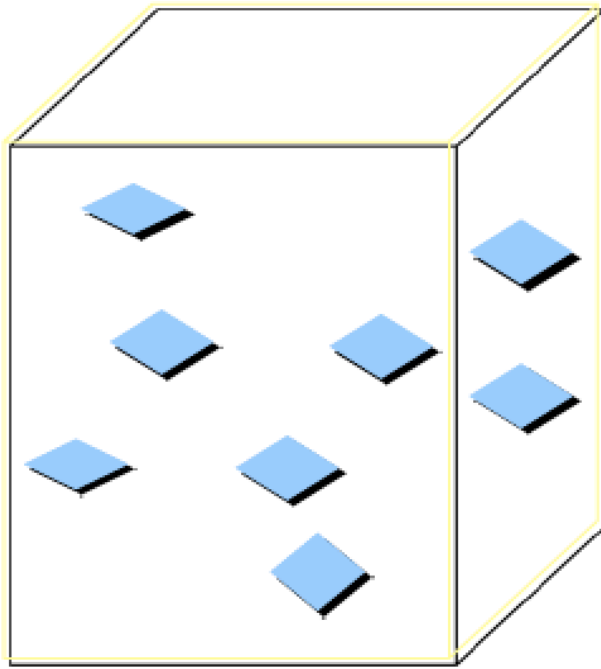
Estructura Cuaternaria: Las cadenas de polipéptidos pueden ensamblarse en estructuras de múltiples subunidades



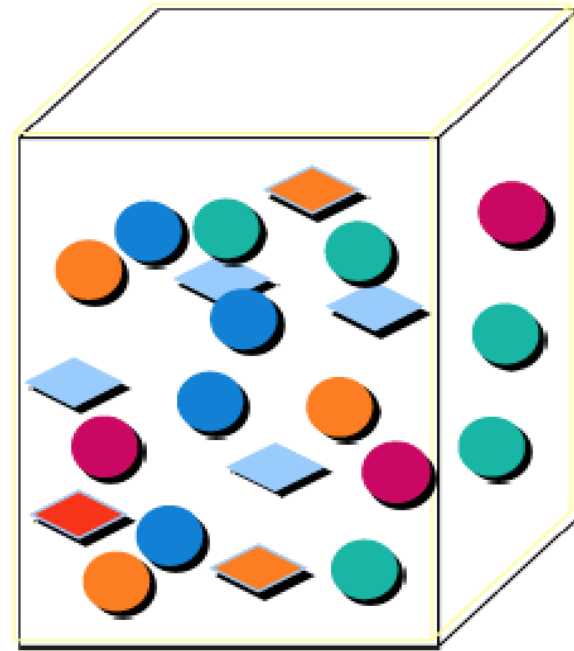
Human Haemoglobin

Adapted from EMBL: ProteinEvolutionEllsEmbISept2009

Microheterogenicidad de la proteína

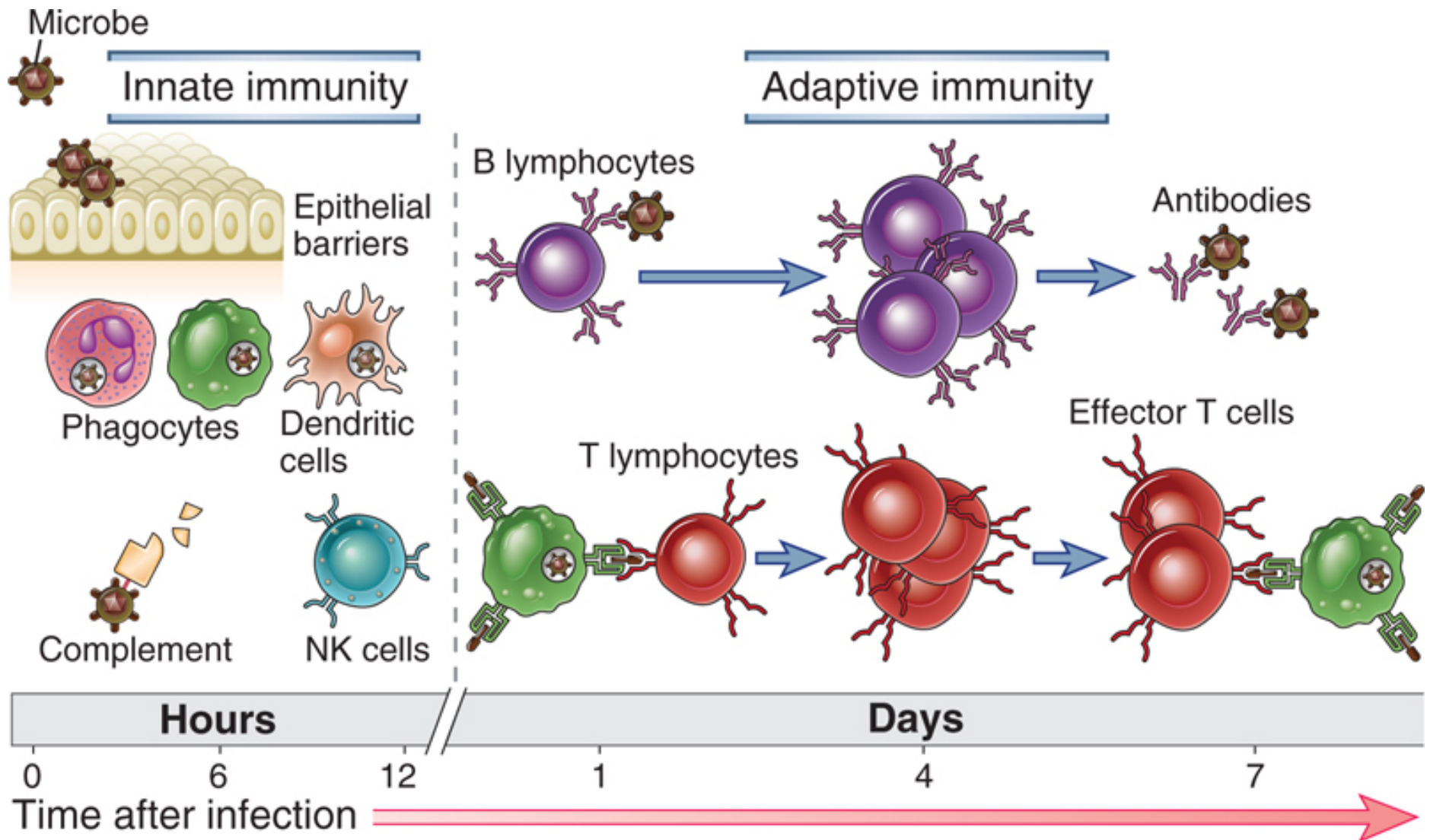


Molécula pequeña



Medicamento biológico

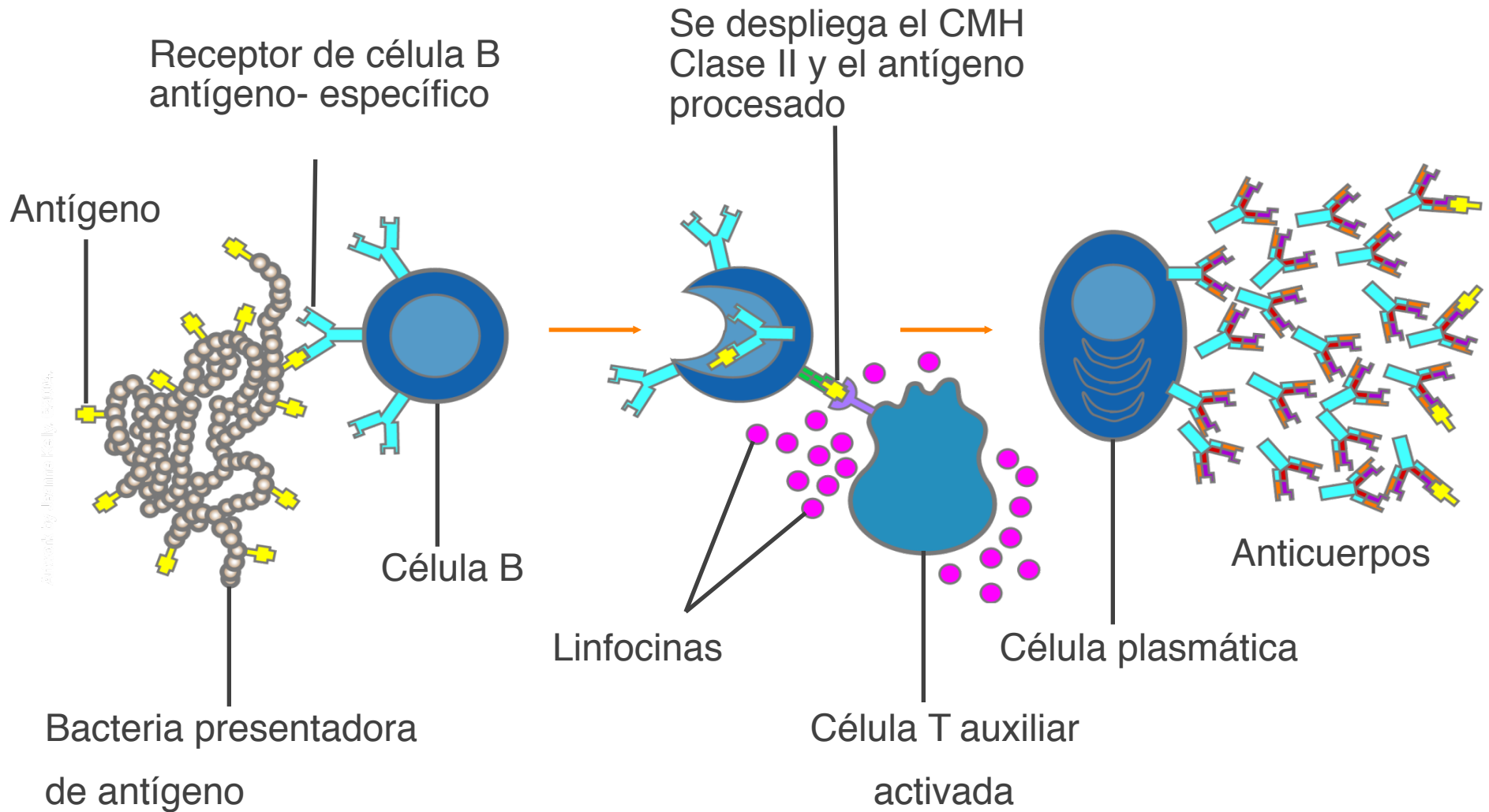
Tipos de inmunidad



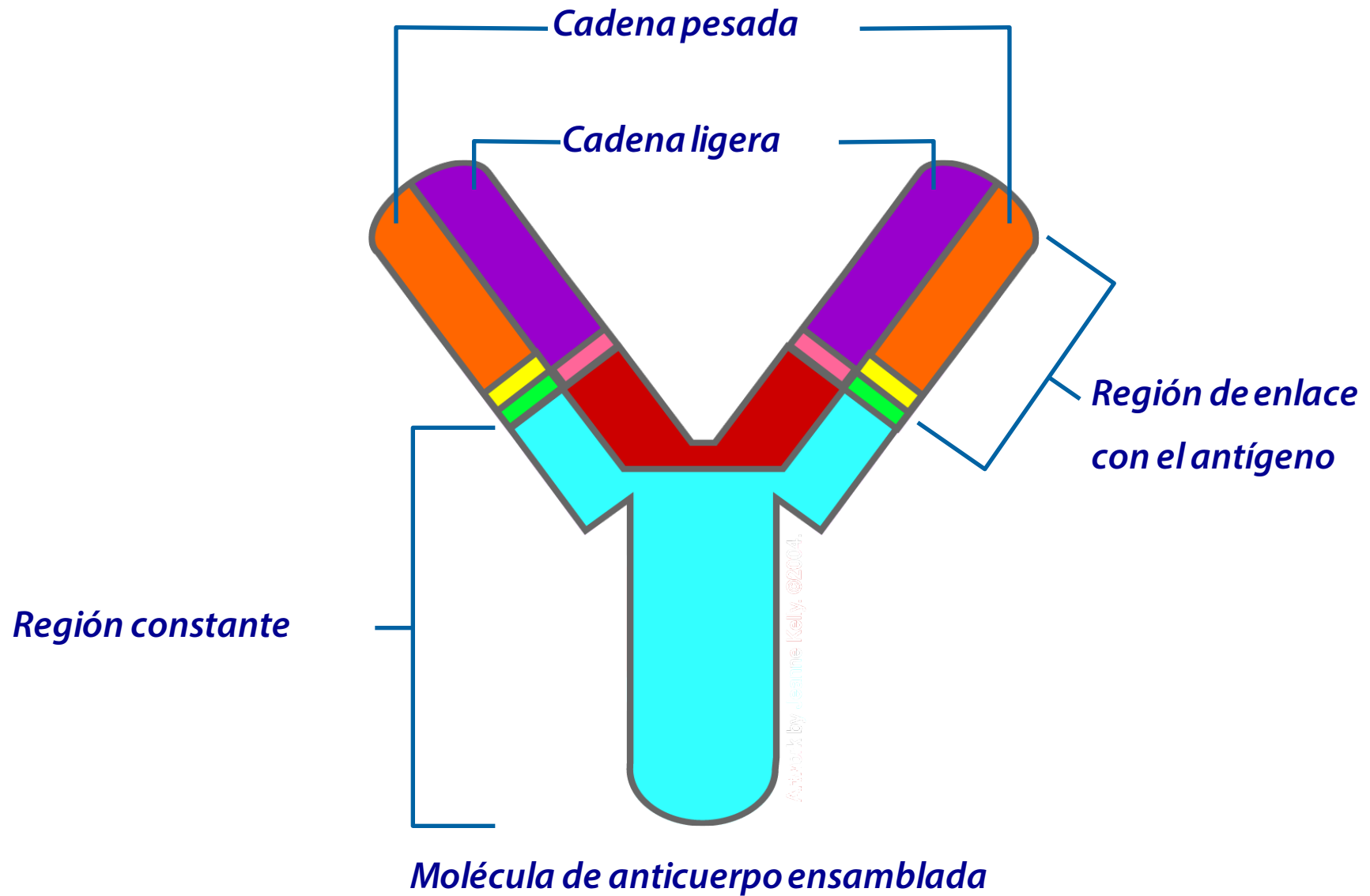
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Células B

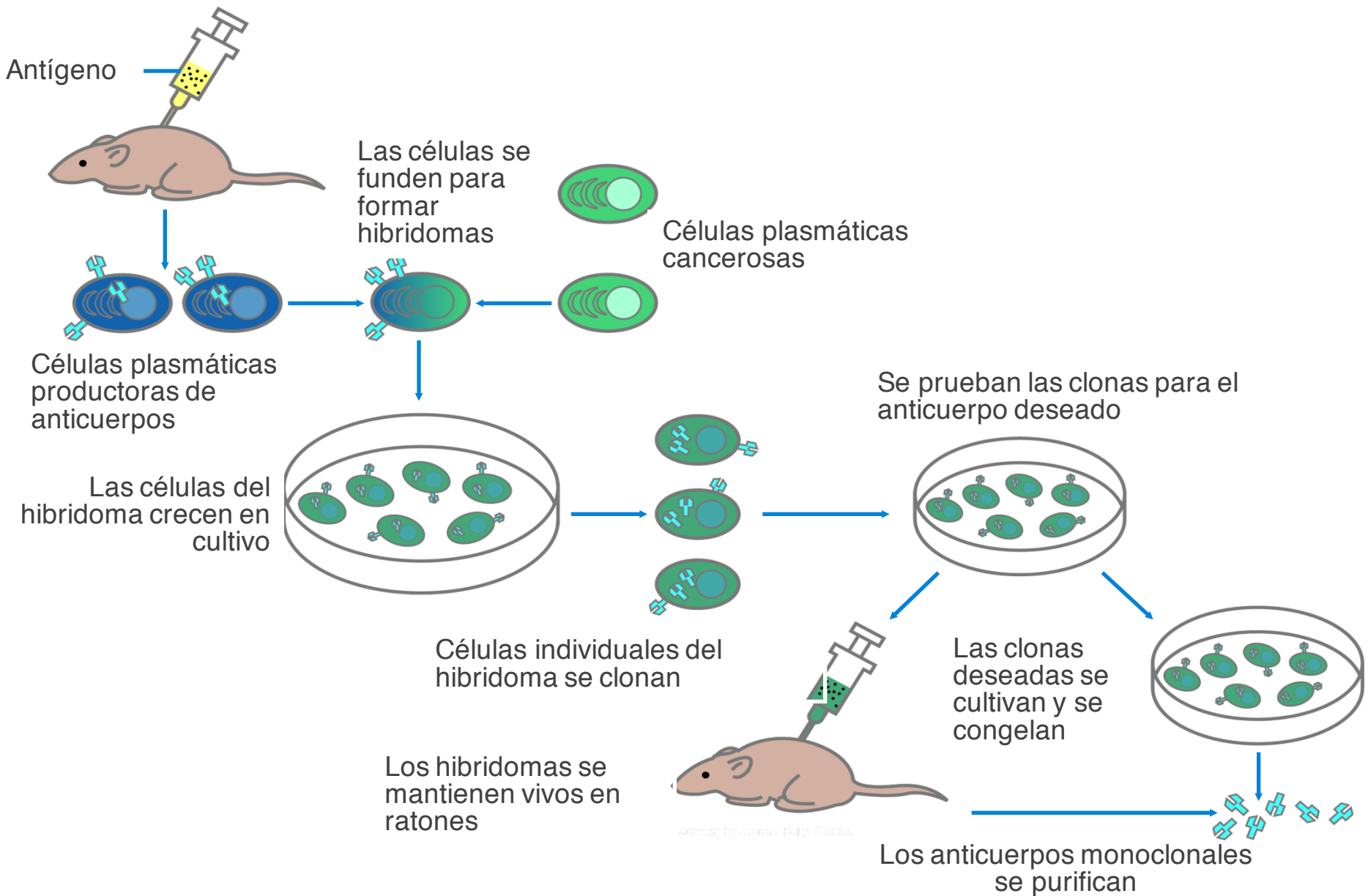


Anticuerpo

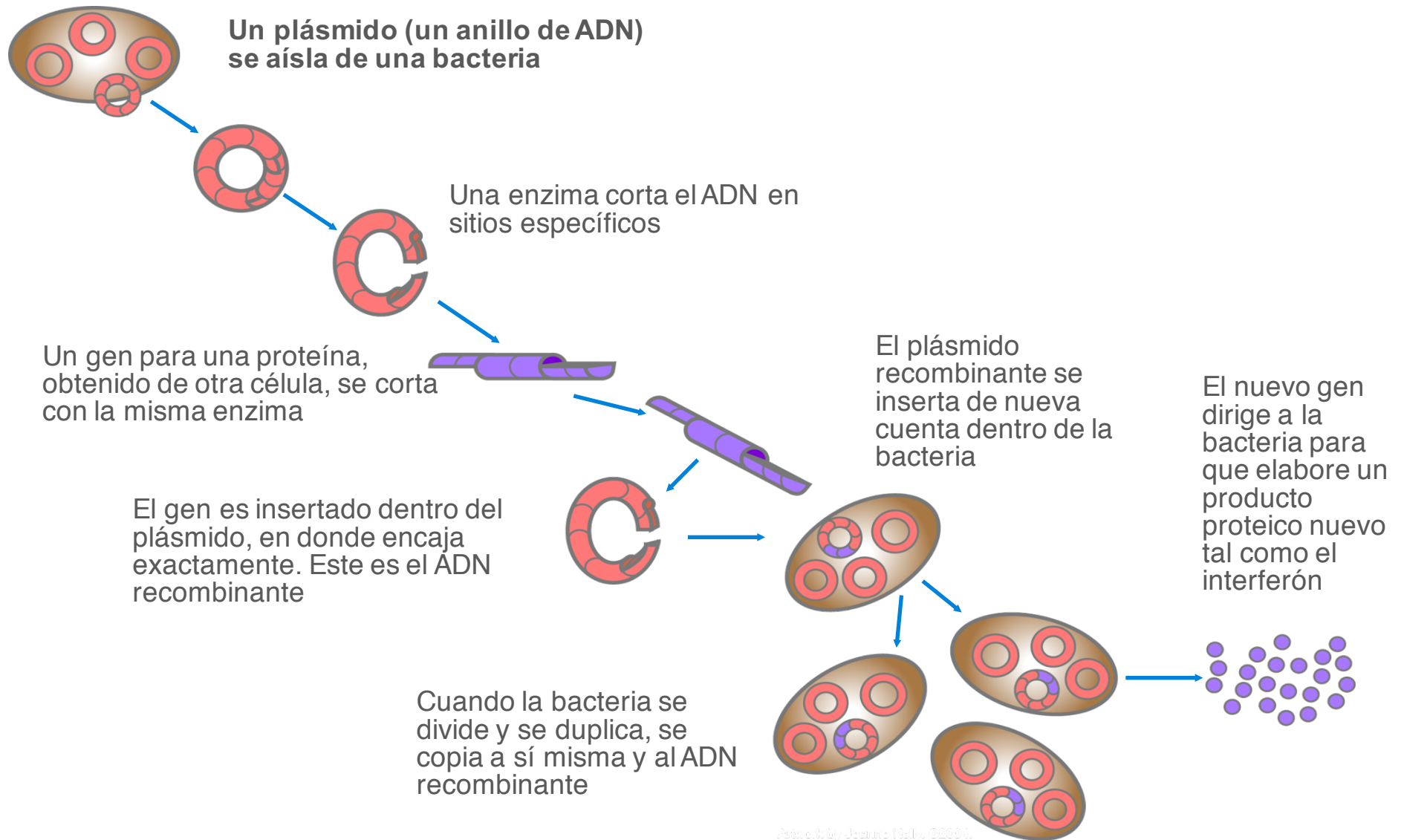


¿Cómo interviene la biotecnología?

Tecnología del Hibridoma

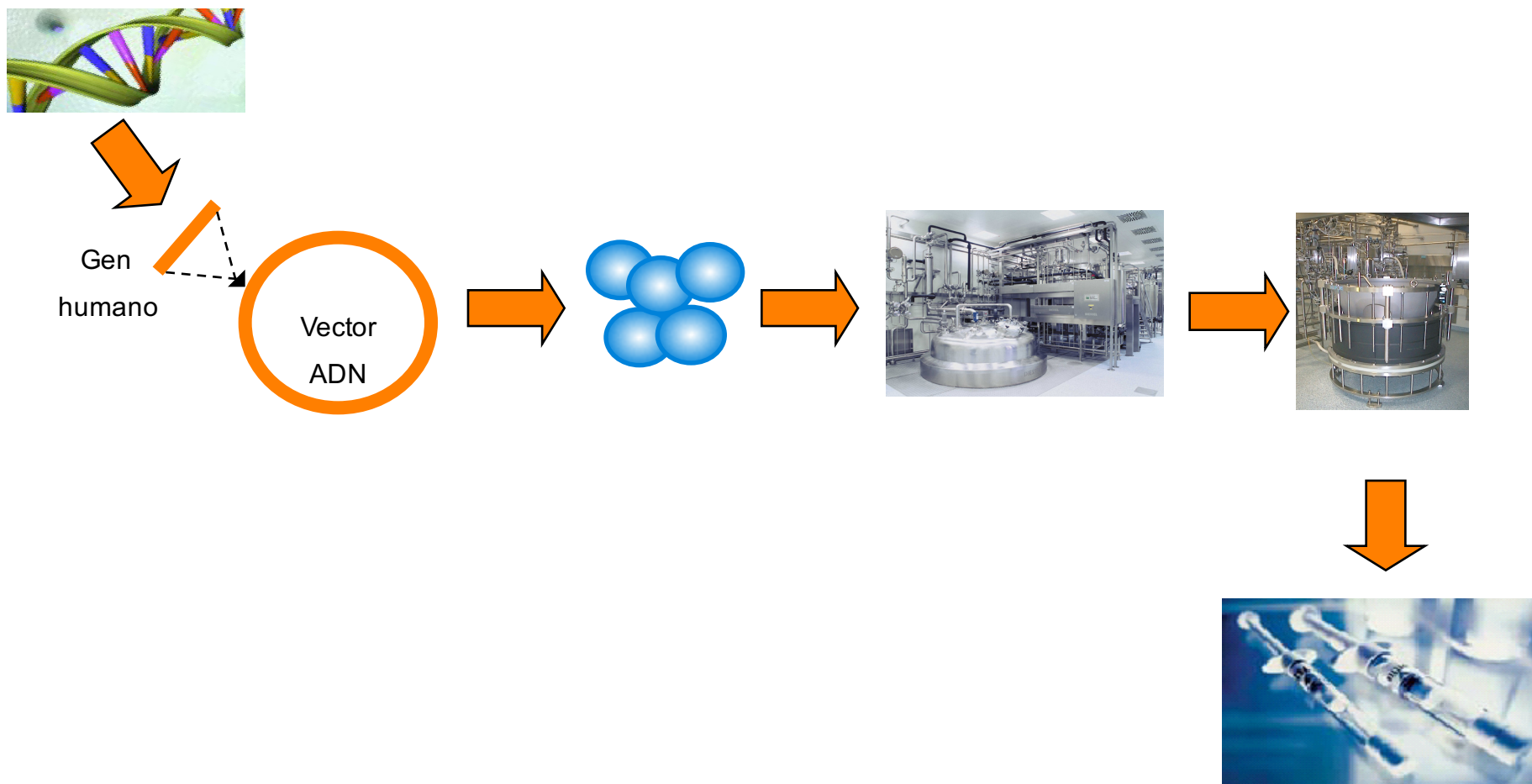


Ingeniería Genética

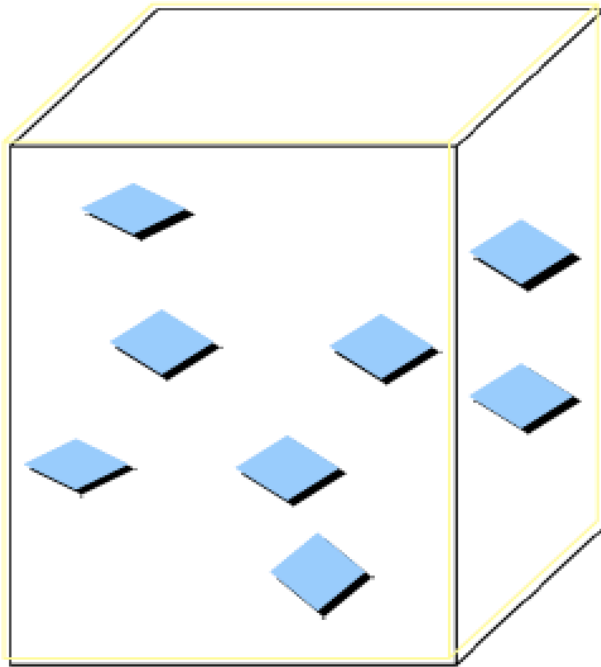


Proceso de Elaboración:

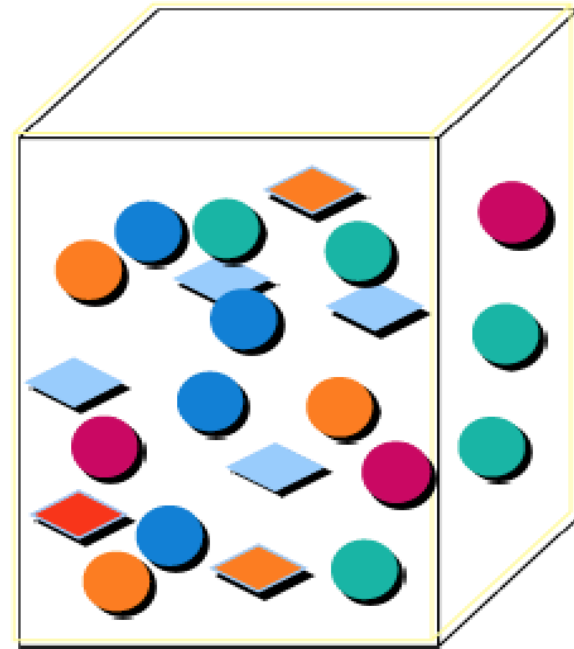
Una visión general



Microheterogenicidad de la proteína

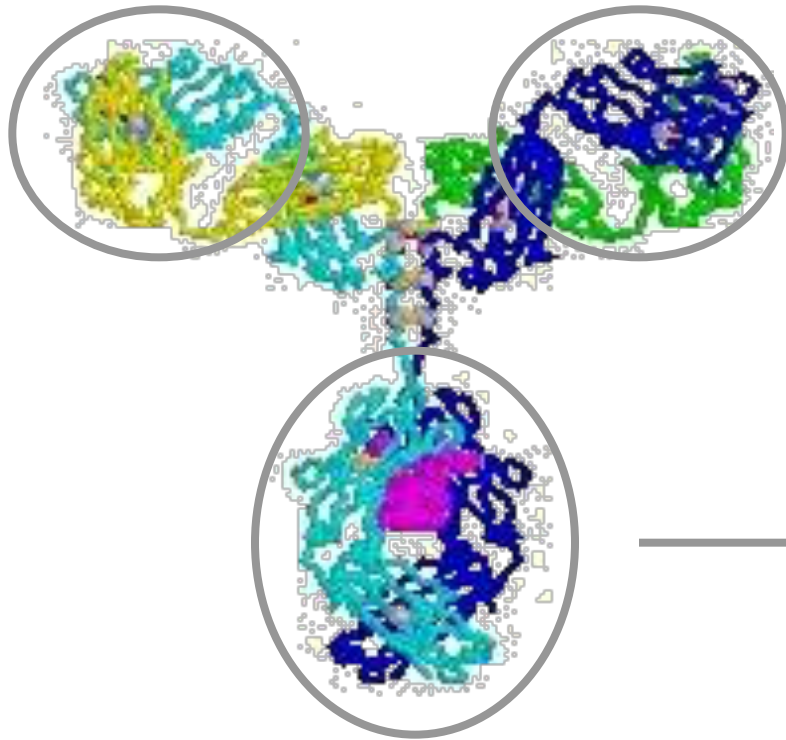


Molécula pequeña



Medicamentos biológico

Anticuerpos Monoclonales: *Moléculas multifuncionales*



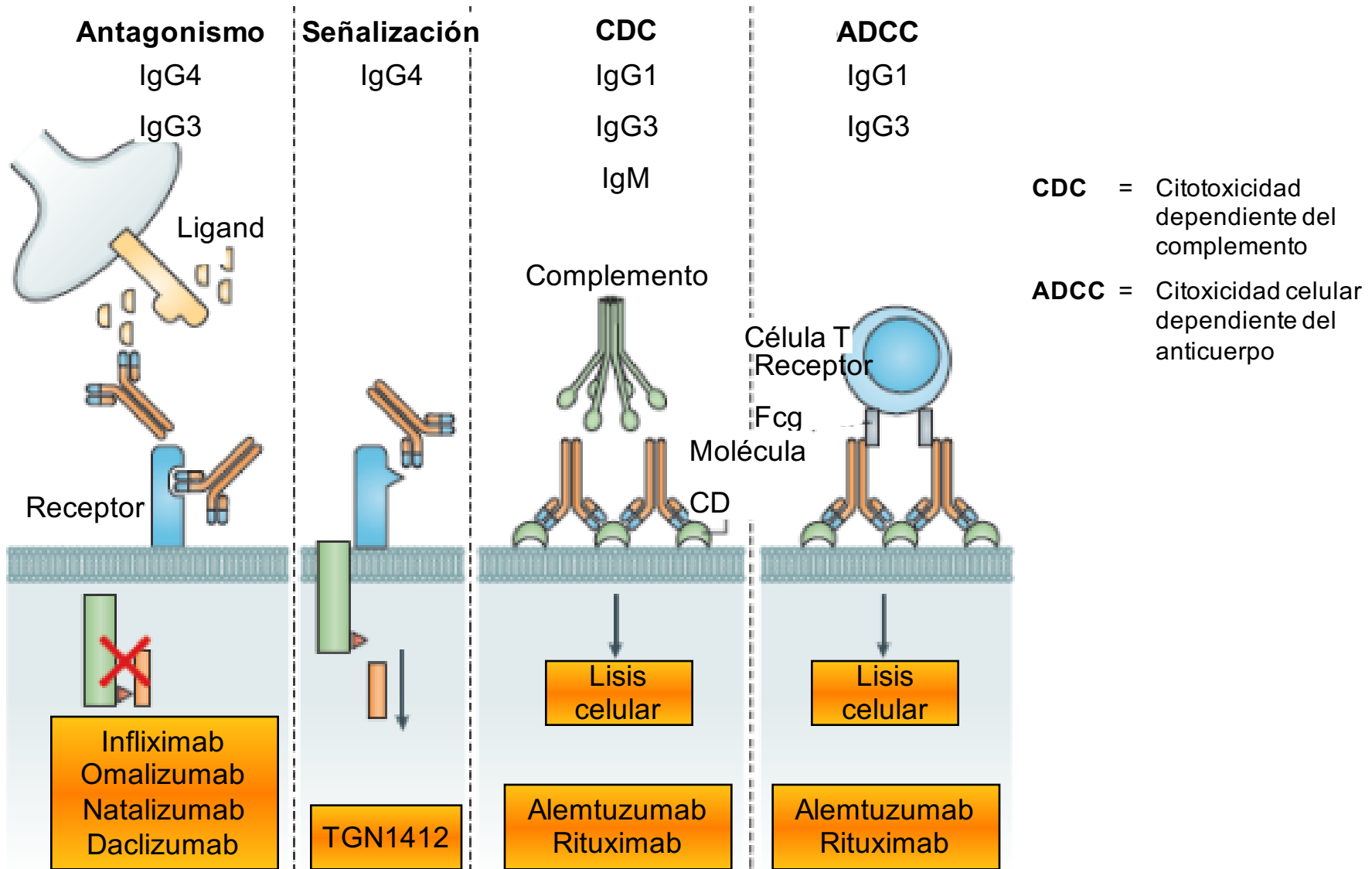
CDRs

- Seleccionados para efectos óptimos mediados por el objetivo (dominios de unión variables de cadena pesada)

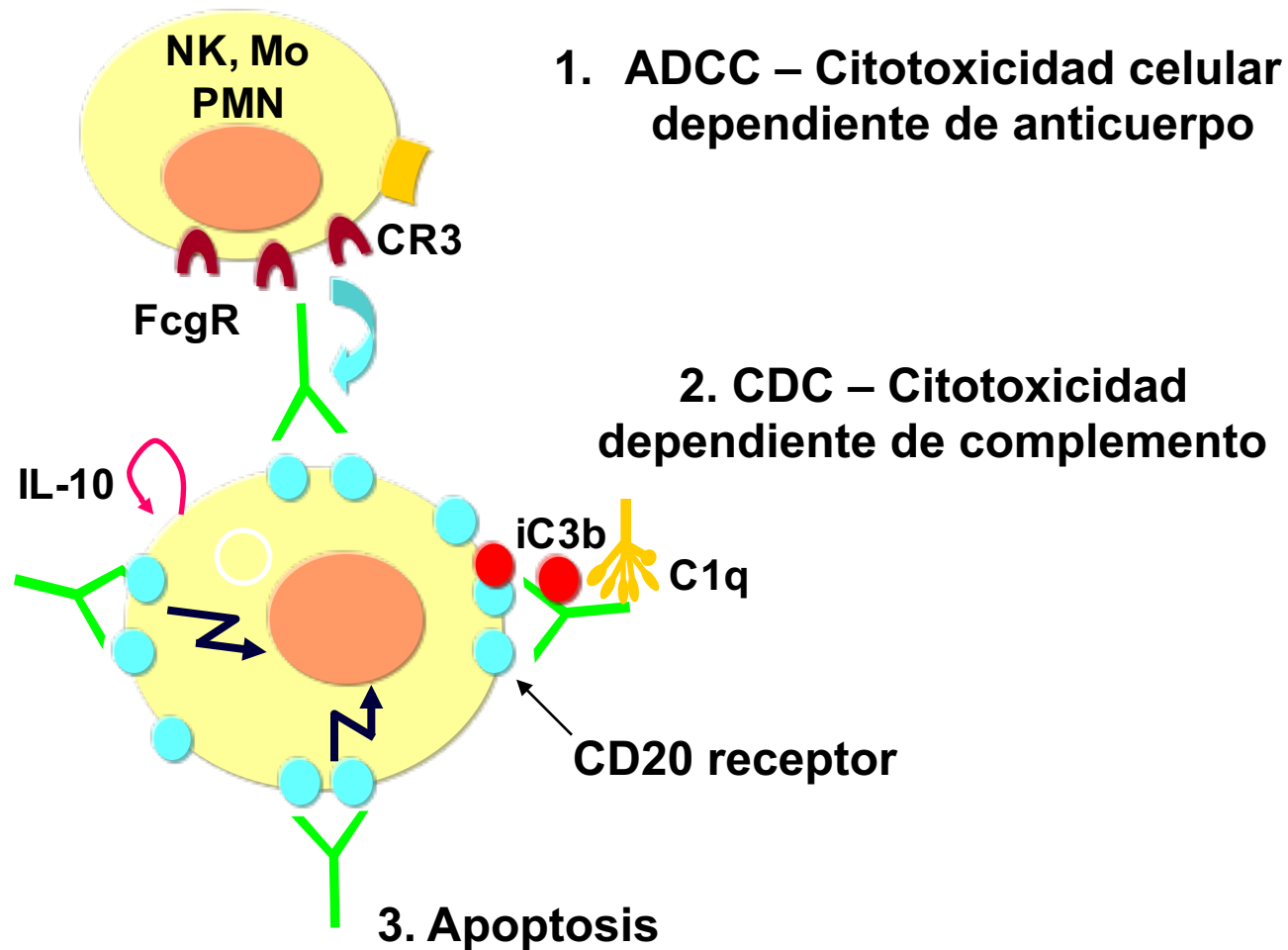
Región Fc

- Isotipos diferentes con diferentes funciones de efector
- Contiene 2 lugares de glicosilación (1 en cada una de las 2 cadenas)

Los Anticuerpos Actúan de Diferentes Formas

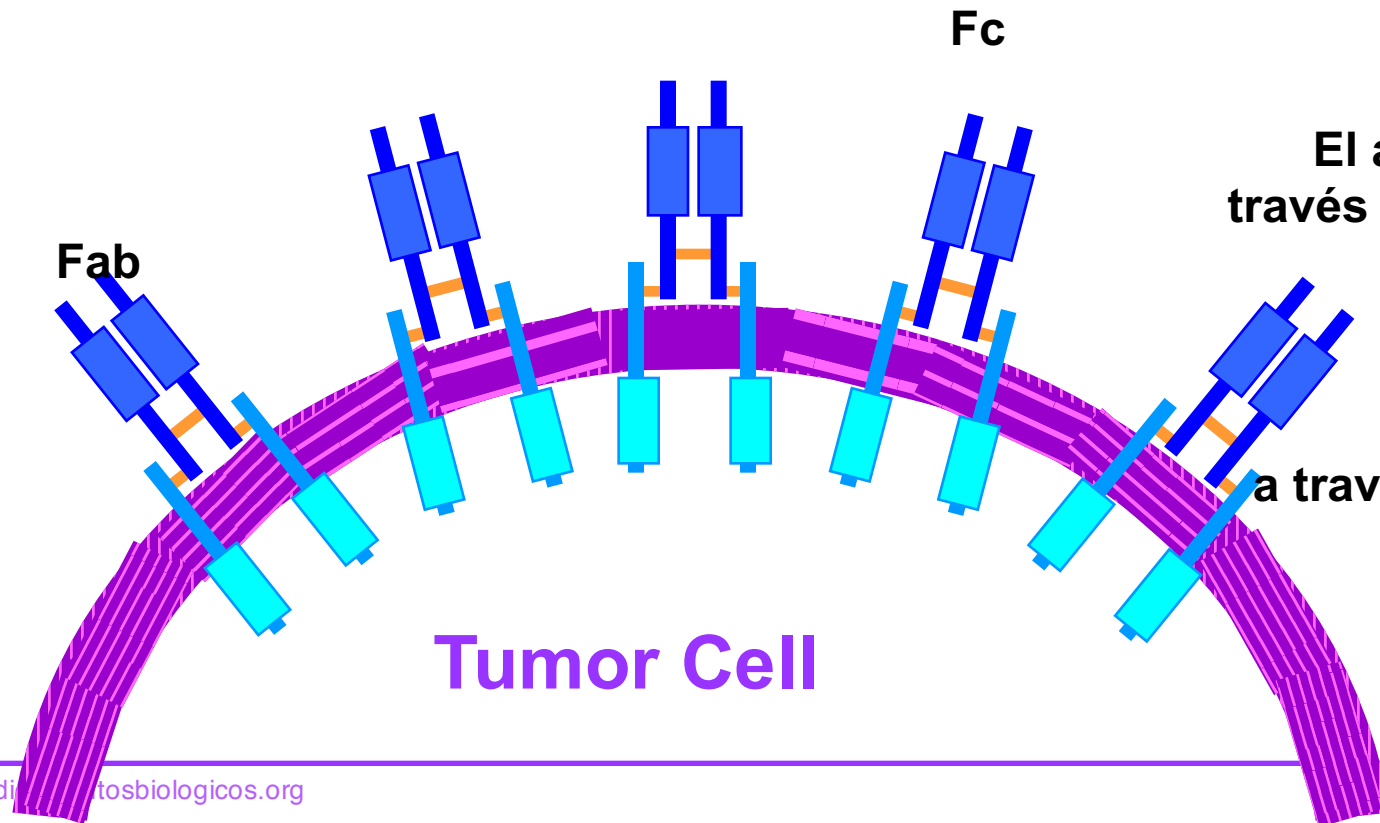


Rituximab- Mecanismo de acción – 3 principales vía



Celular Citotoxicidad Anticuerpo-Dependiente (ADCC)

FcγRIIR

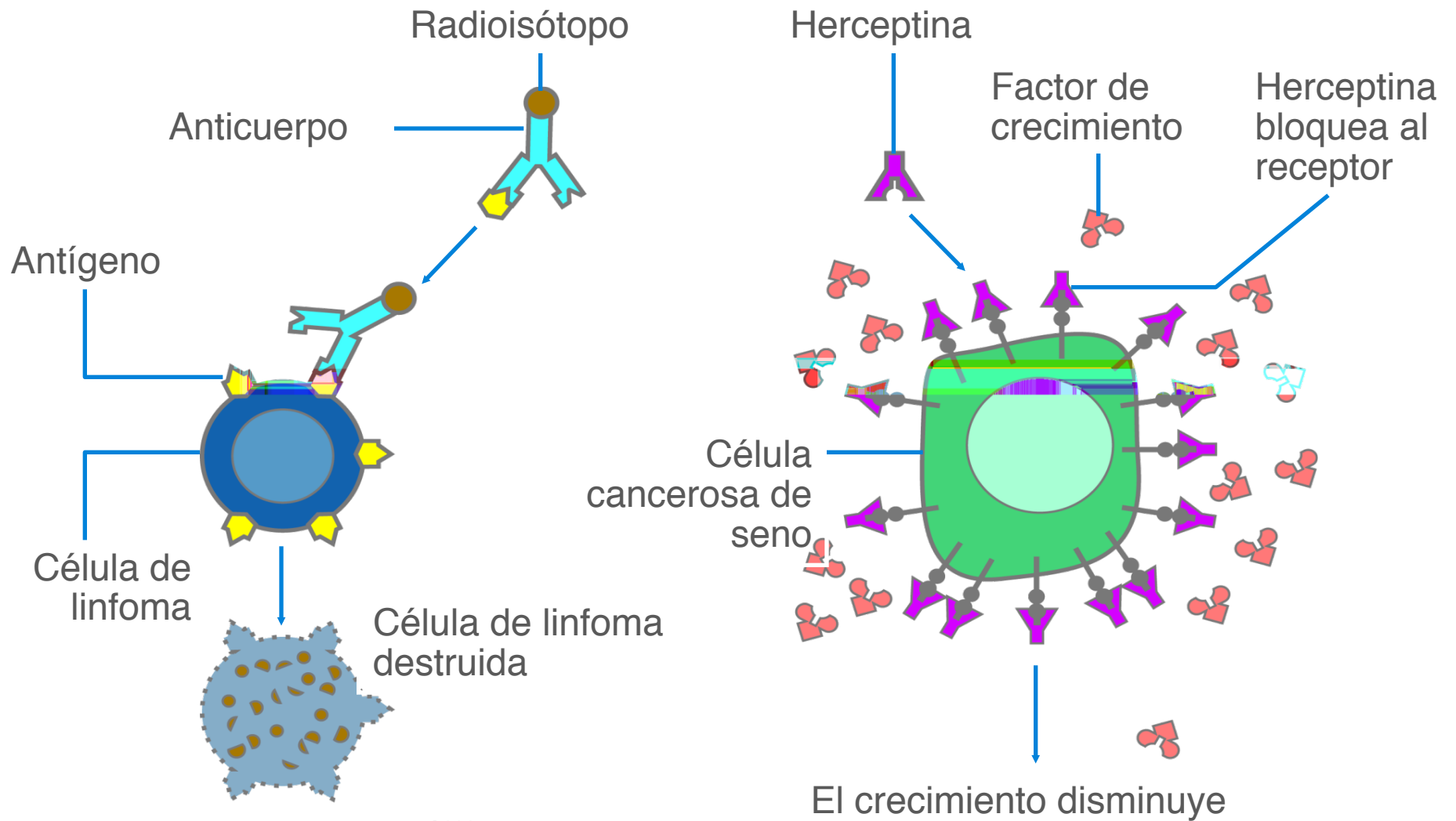


El anticuerpo se une a través de su porción Fab...

... y recluta las células inmunes a través de su porción Fc

Lisis de la célula objetivo

Inmunoterapia



Artwork by Jeanne Kelly ©2004.

<http://www.herceptin.com/hcp/testing/about.html>

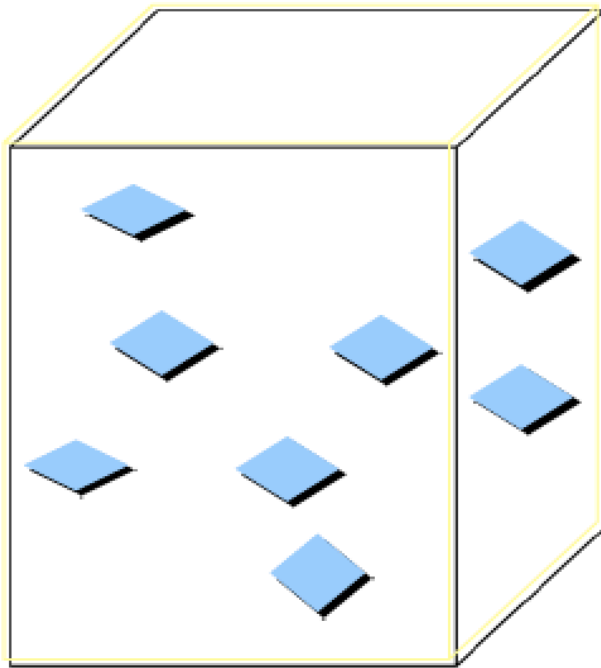


MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS - BIOSIMILARES ALGUNAS CONSIDERACIONES CLÍNICAS

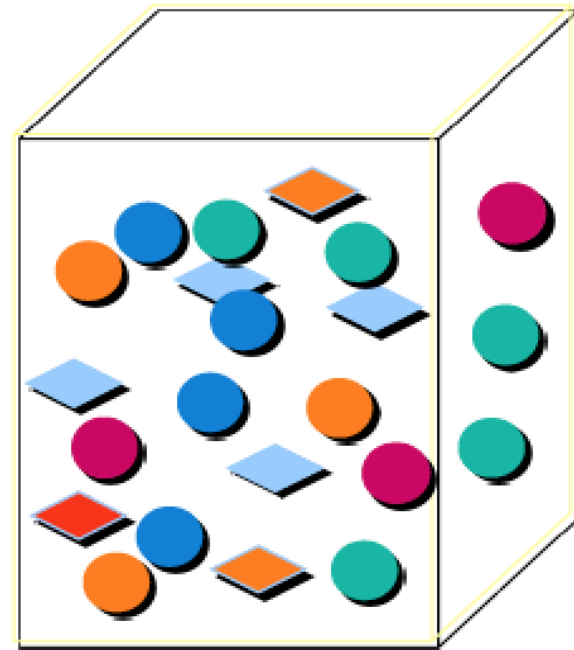
Consideraciones clínicas y regulatorias de medicamentos biológicos y biosimilares

- **Seguridad: inmunogenicidad**
- **Farmacovigilancia: INN**
- **Extrapolación**
- **Intercambiabilidad**
- **Sustitución**

Microheterogenicidad de la proteína

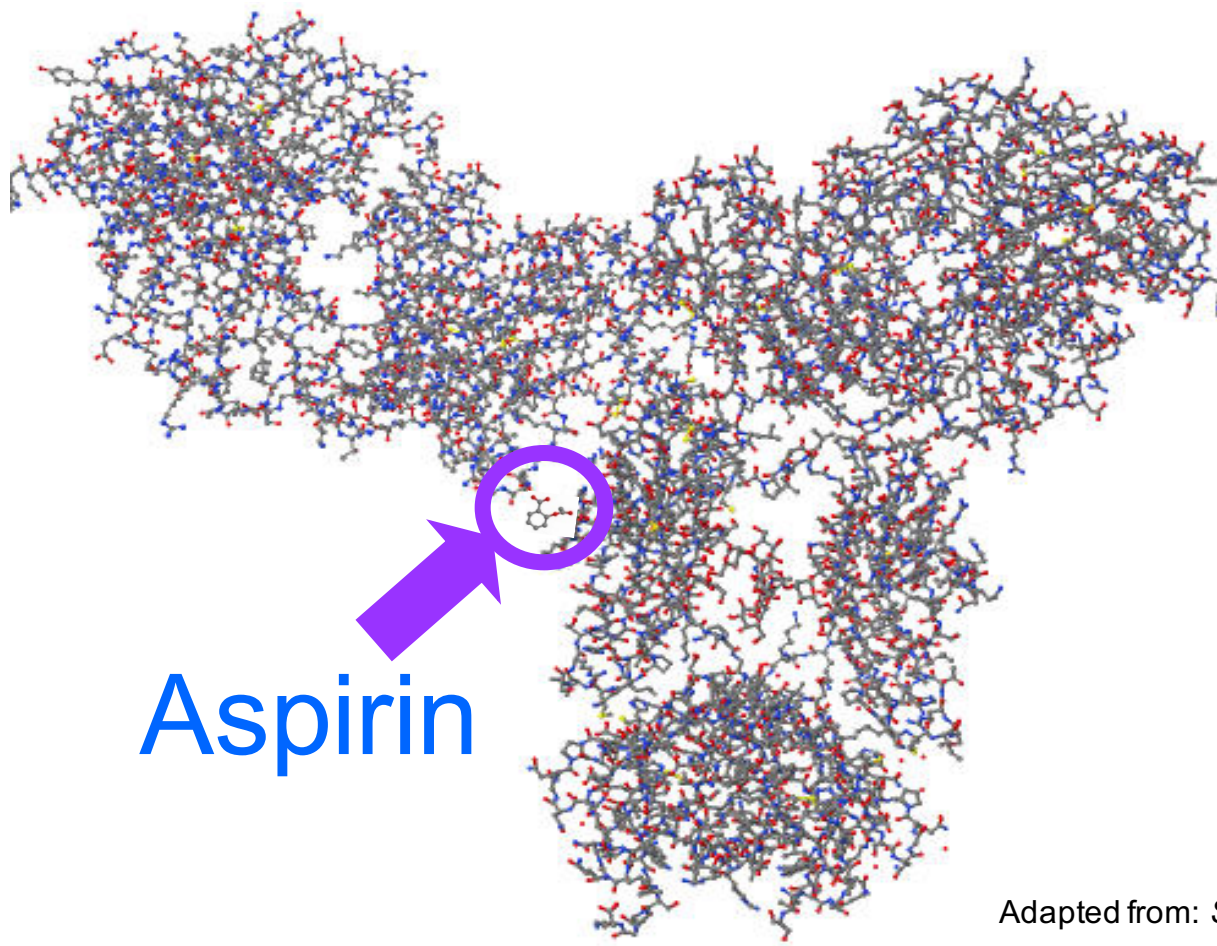


Molécula pequeña



Medicamentos biológico

Estructura 3D entre un Químico y un Anticuerpo Monoclonal



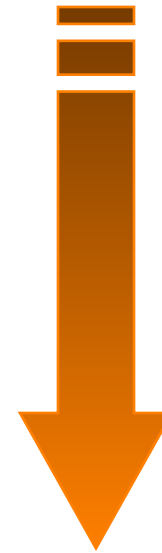
Adapted from: *Steven Kozlowski, Director OBP, FDA*

Seguridad: Inmunogenicidad

Historia de los productos biofarmacéuticos

Durante la última década, ha aumentado la disponibilidad de los productos biofarmacéuticos, pero su origen ha cambiado en un intento de disminuir la inmunogenicidad

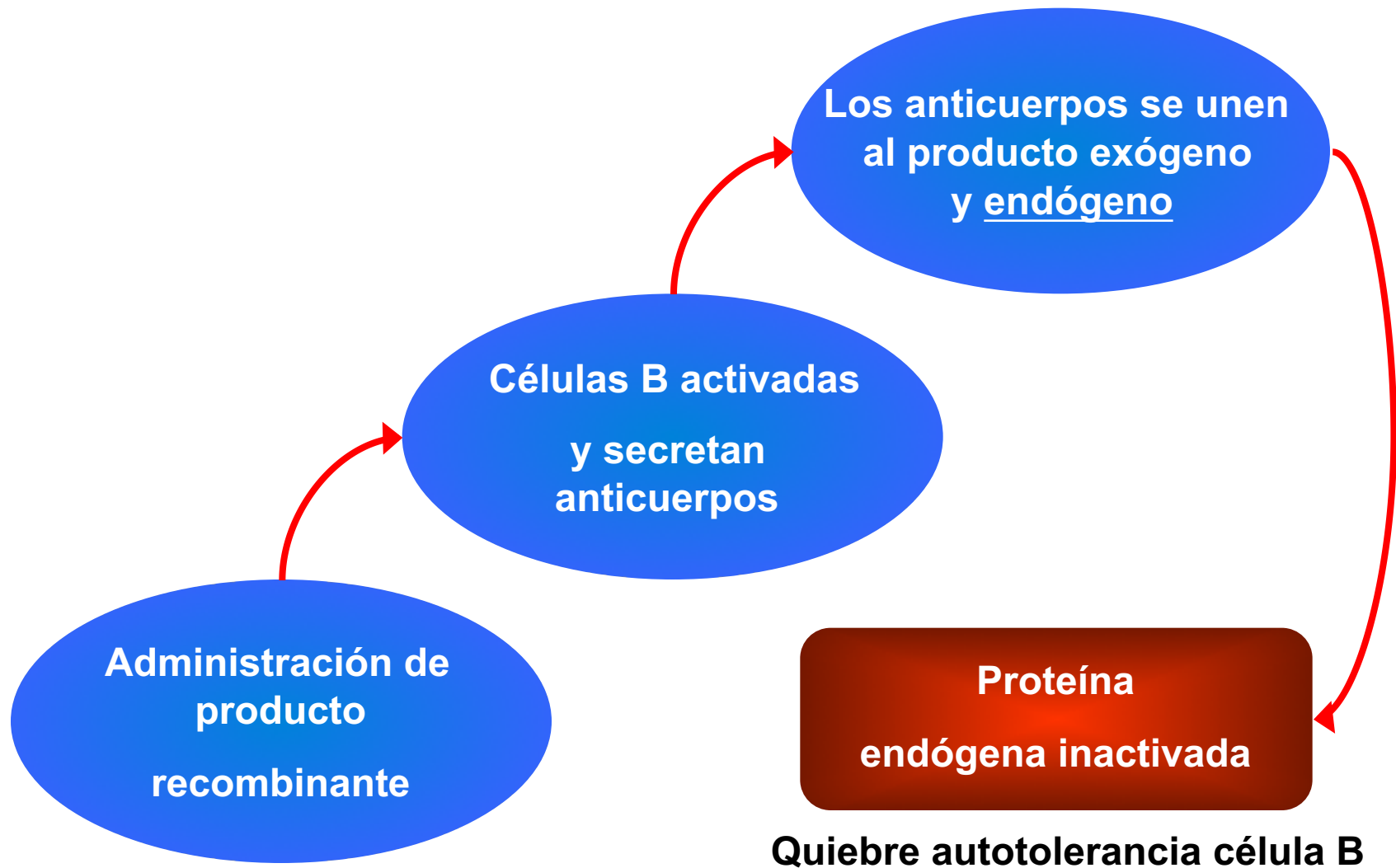
- Las proteínas de origen animal (proteínas exógenas)
 - Antisueros equinos
 - Insulina porcina/bovina
- Proteínas derivadas de humanos
 - Hormona del crecimiento
 - Factor VIII
- Proteínas humanas recombinantes
 - Insulina
 - Interferones
 - GM-CSF



Menor inmunogenicidad

Tipos de Reacción Inmune:

Quiebre de la autotolerancia



Inmunogenicidad y adalimumab

Indication	Frequency [Overall, w, w/o Co-Medication]	Consequences:		
		Pharmacokinetics	Efficacy	Safety
Rheumatoid arthritis	5.5%, 0.6% w. 12.4% w/o MTX	Clearance↑	Efficacy↓	No apparent effect
PJIA	15.8%, 5.9% w. 25.6% w/o MTX			
Psoriatic arthritis	10.1%, 7.1% w. 13.5% w/o MTX			
Ankylosing spondylitis	8.3%, 5.3% w. 8.6% w/o MTX			
Crohn's disease	2.6%			
Psoriasis	8.4%			

Basado en información de la European Public Assessment Reports

MTX: Metrotexate, PJIA: Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular, w, w/o: con o sin



Seguridad de los Productos Biosimilares: *Farmacovigilancia*

- Se requiere un **programa de administración de riesgos** para garantizar la evaluación adecuada del perfil riesgo/beneficio de un producto biosimilar.
- Un programa de estas características debe incluir:
 - Pruebas continuas de inmunogenicidad
 - Control de farmacovigilancia
- La identificación única de un producto biosimilar es esencial (es decir, una **marca**)
- La sustitución no puede ser una práctica aceptable

Biological Qualifier scheme

All biological substances that are assigned INN should:

- 1. Be clearly identified**
- 2. Have the INN of the reference product as the first part of the name**
- 3. Have parallel nomenclature scheme (Biological Qualifier) that uniquely identifies the substance**



Biosimilars – current considerations

- **The concept of biosimilar is a regulatory one**
- **Reimbursement and price are national decisions**
- **Decision on interchangeability is not done by WHO**
- **INNs are part of the pharmacovigilance system**
- **There is no specific INN policy for biosimilars**
- **Glycosylated proteins from different sources expected to differ in their glycosylation profile so are given distinct names; the same approach is valid for all the other post-translational modifications.**

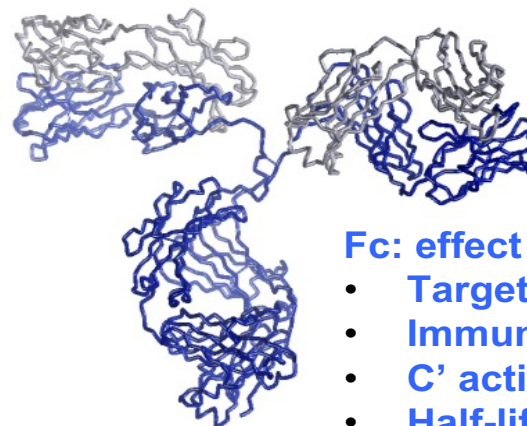


Productos Biosimilares de Anticuerpos Monoclonales (mAb)

Estudios Clínicos: Principios Generales

- Bases:
 - La secuencia de aminoácidos idénticos y de alta similitud con respecto a las características químicas, físicas y biológicas, primero debe demostrarse en las pruebas de laboratorio/no clínicas.
 - **Entonces, la similitud clínica debe comprobarse de manera comparativa.**
 - **Se debe justificar científicamente la extrapolación de las variables, poblaciones o enfermedades.**
- Características particulares de acuerdo al tamaño de la molécula:
 - Los mAbs son grandes y complejos.
 - Múltiples elementos determinan las actividades clínicas.
 - Las actividades diferentes pueden depender de diferentes elementos .
 - Las relaciones importantes entre estructura y función no siempre se entienden bien.
 - Por lo general, los mAbs se emplean para tratar enfermedades crónicas graves.

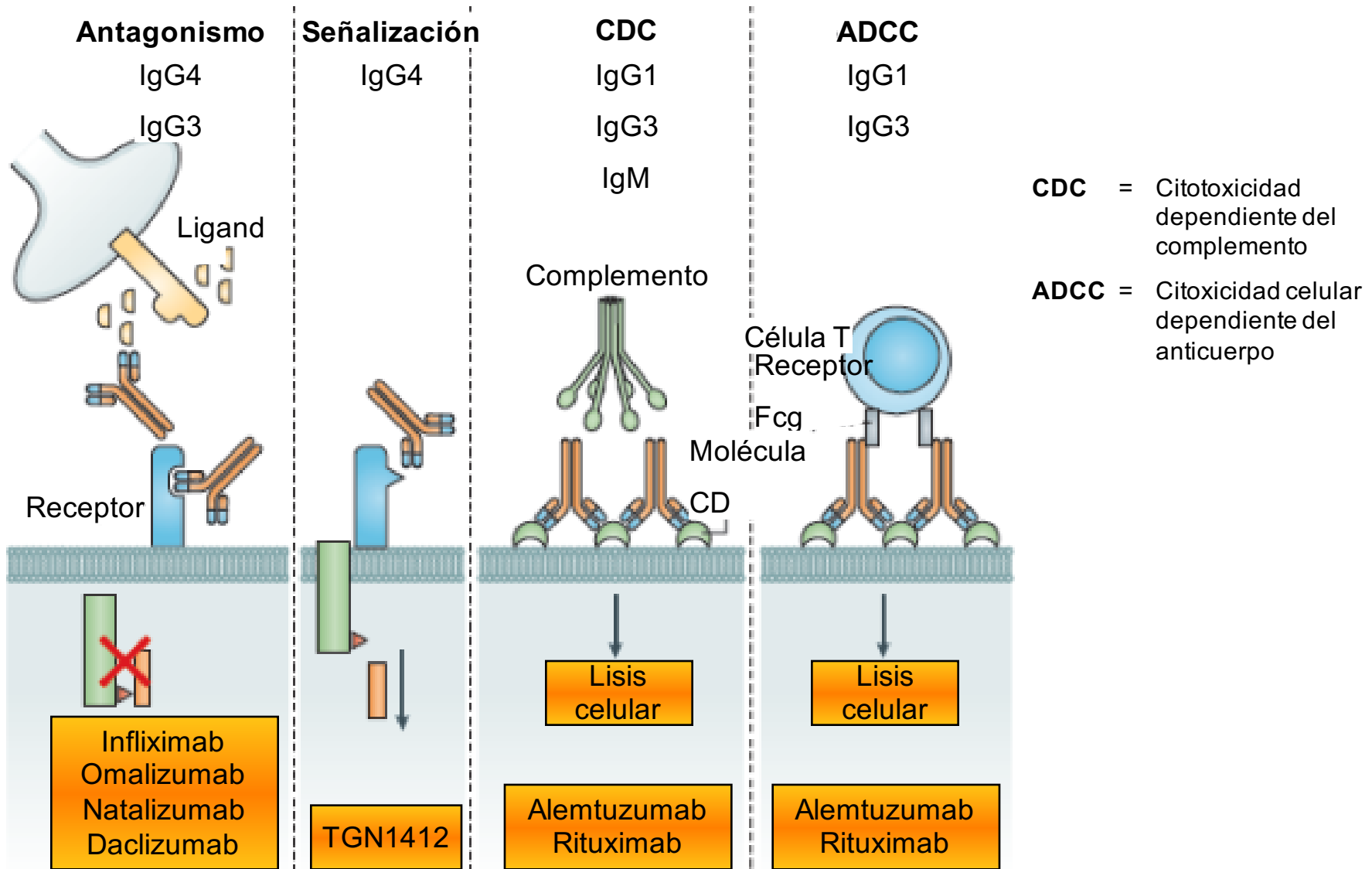
CDR: Ligand-binding



Fc: effect or functions

- **Target cell killing**
- **Immune activation**
- **C' activation**
- **Half-life**

Extrapolación: Los Anticuerpos Actúan de Diferentes Formas



Extrapolación de la Eficacia entre las Indicaciones

Dependerá por ejemplo si en todas las indicaciones están o no involucrados los mismos **mecanismos de acción o los mismos receptores**. Algunas veces, el mecanismo de acción del producto biológico será específico para la enfermedad-

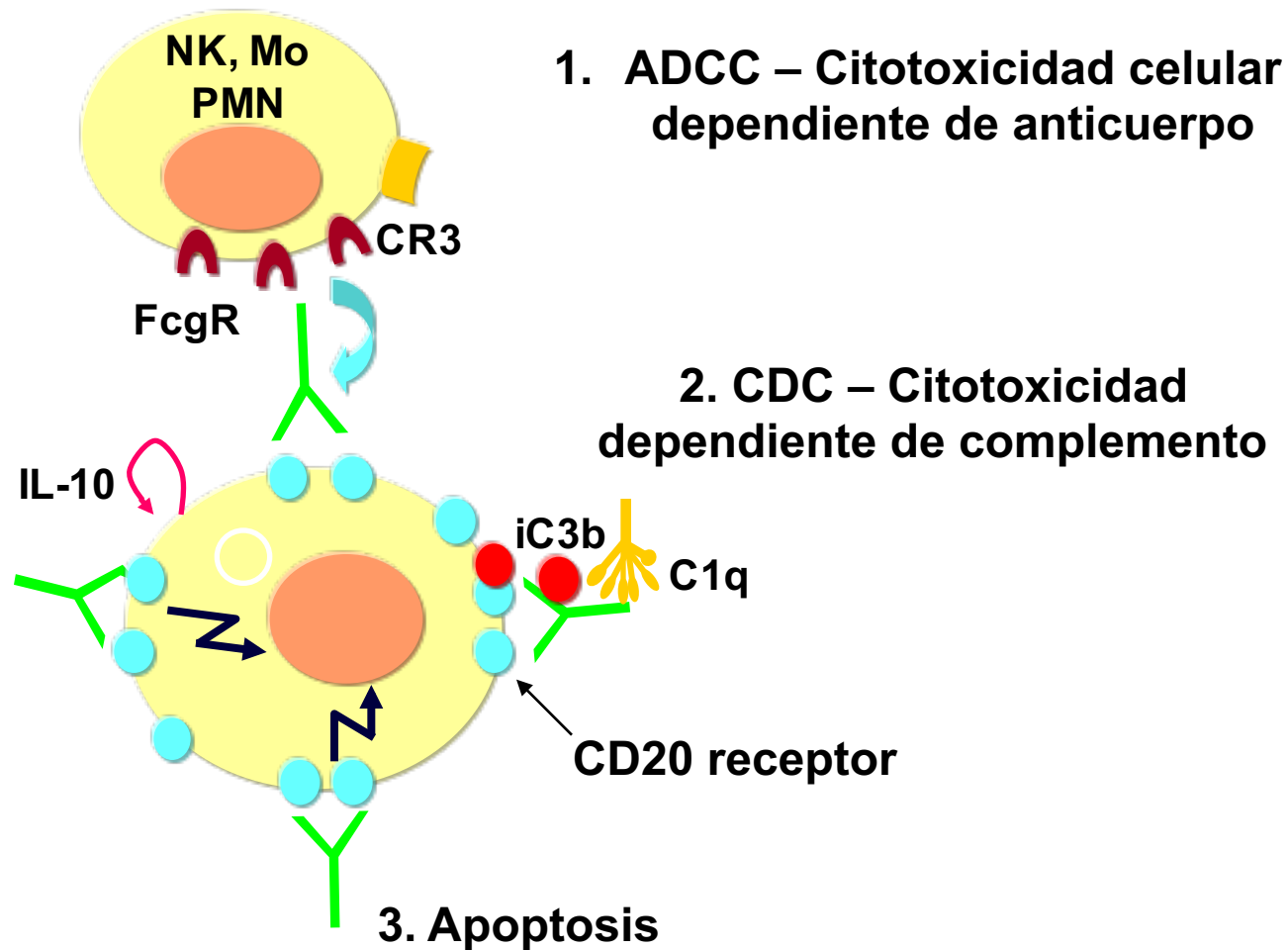
Por lo general, las citoquinas más pequeñas (p. ej. EPO, G-CSF, insulina, somatropina) tienen un solo sitio activo que se une al mismo receptor (o familia de receptores) de todas las indicaciones.

Los AcMo pueden utilizarse en *varias indicaciones* por ej.

- Anti-TNF: psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, otras
- Anti-célula B: linfoma, artritis reumatoide (AR), otras
- Anti-VEGF: mCRC, mNSCLC, mBC, GBM, RCC

•Las diferentes indicaciones pueden requerir diferentes (combinaciones de) actividades y receptores, en diferentes lugares, durante diferentes períodos, en diferentes medios farmacológicos.

Rituximab- Mecanismo de acción – 3 principales vía





Extrapolación de la Eficacia entre las Indicaciones

La dosis aprobada y el horario del rituximab varía a lo largo de la enfermedad

- 4 infusiones de 375 mg/m² a la semana (LNH reincidente)
- 8 infusiones de 375 mg/m² c/ 3 semanas con quimioterapia (LNH de primera línea)
- 6 infusiones de 500 mg/m² c/ 4 semanas con quimioterapia (LLC)
- 2 infusiones de 1.000 mg c 15 días (AR)

Extrapolación de indicaciones

Objetivo del tratamiento

- Leucemia linfocítica crónica (LLC): Objetivo del tratamiento es la **PFS prolongada**
 - Se obtuvo una PFS media de aprox. 8–10 meses, debido a la adición de rituximab a la quimioterapia estándar (FC)^{1,2}
- Linfoma difuso de célula B (LDLB): El objetivo del tratamiento es la **cura**
 - Aprox. un 10–15% más de los pacientes se curan gracias a la adición de rituximab a la quimioterapia estándar (CHOP)^{1,2}

1. Feugier PJ, *Clinical Oncology* 2005;23:4117–4126

2. Coiffier BN, *The New England Journal of Medicine* 2002;346:235–242

Intercambiabilidad

La intercambiabilidad debe ser respaldada con datos clínicos completos y robustos, incluyendo estudios de conmutación necesarios para demostrar que los agentes tiene el mismo efecto clínico en diversas poblaciones y para cada indicación.

Substitution

La sustitución podría tener consecuencias clínicas importantes y en este caso, la decisión debe hacerse caso por caso por el médico responsable.

Regulación en Latino America



- Riesgo de desarrollo de “3ra vía” CENCA, Brasil, Norte de LA (Colombia)
- La mayoría de los países no lo tienen completamente desarrollado
 - Falta de entendimiento entre las diferencias de pruebas de comparabilidad, pruebas de intercambiabilidad
 - No hay claridad en las preguntas de intercambiabilidad, sustitución, extrapolación, FMV, nombre de las sustancias.
- Oportunidad de orientación para desarrollar documentos de seguimiento

Tercera via?

In specific circumstances, a confirmatory clinical trial may not be necessary.

Tercera via?

In specific circumstances, a confirmatory clinical trial may not be necessary. This requires that similar efficacy and safety can clearly be deduced from the similarity of physicochemical characteristics, biological activity/potency, and PK and/or PD profiles of the biosimilar and the reference product. In addition, it requires that the impurity profile and the nature of excipients of the biosimilar itself do not give rise to concern.

It is recommended to discuss such simplified approaches with Regulatory Authorities.