



¿Qué son los Medicamentos Biosimilares?

Gilberto Castañeda-Hernández, Ph.D.

Departamento de Farmacología
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
del Instituto Politécnico Nacional
Ciudad de México



United Patients
Online academy



Declaración de posibles conflictos de intereses

- Investigador Titular en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional de México.
- He participado en estudios patrocinados, en consultorías e impartido conferencias para:
Abbvie, Amgen, Astra Zéneca, Ferring, Grünenthal, Janssen, Merck-Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi-Aventis, Sophía, Takeda y USB.
- No estoy en la nómina de ninguna de estas compañías ni poseo acciones de ninguna de ellas.

¡El tamaño sí importa!

No es lo mismo una moléculita que una moléculota

Fármacos Convencionales Pesos Moleculares (kDa)	Productos Bioterapéuticos Pesos Moleculares (kDa)
Aspirina 180	Insulina 5800
Adrenalina 183	Filgrastim 18800
Diclofenaco 296	Interferón alfa 19500
Paroxetina 329	Somatropina 22000
Ranitidina 351	Eritropoyetina 30400
Doxorubicina 580	Rituximab 145000
Levofloxacino 740	Trastuzumab 146000
Tacrolimus 804	Infliximab 149000
Paclitaxel 854	Etanercept 150000

Medicamentos Biotecnológicos Producidos por Células Vivas Tecnología Recombinante

Mediadores químicos proteicos (PM 5,000-50,000 Da):

- Insulina
- Eritropoyetina
- Filgrastim
- Somatropina

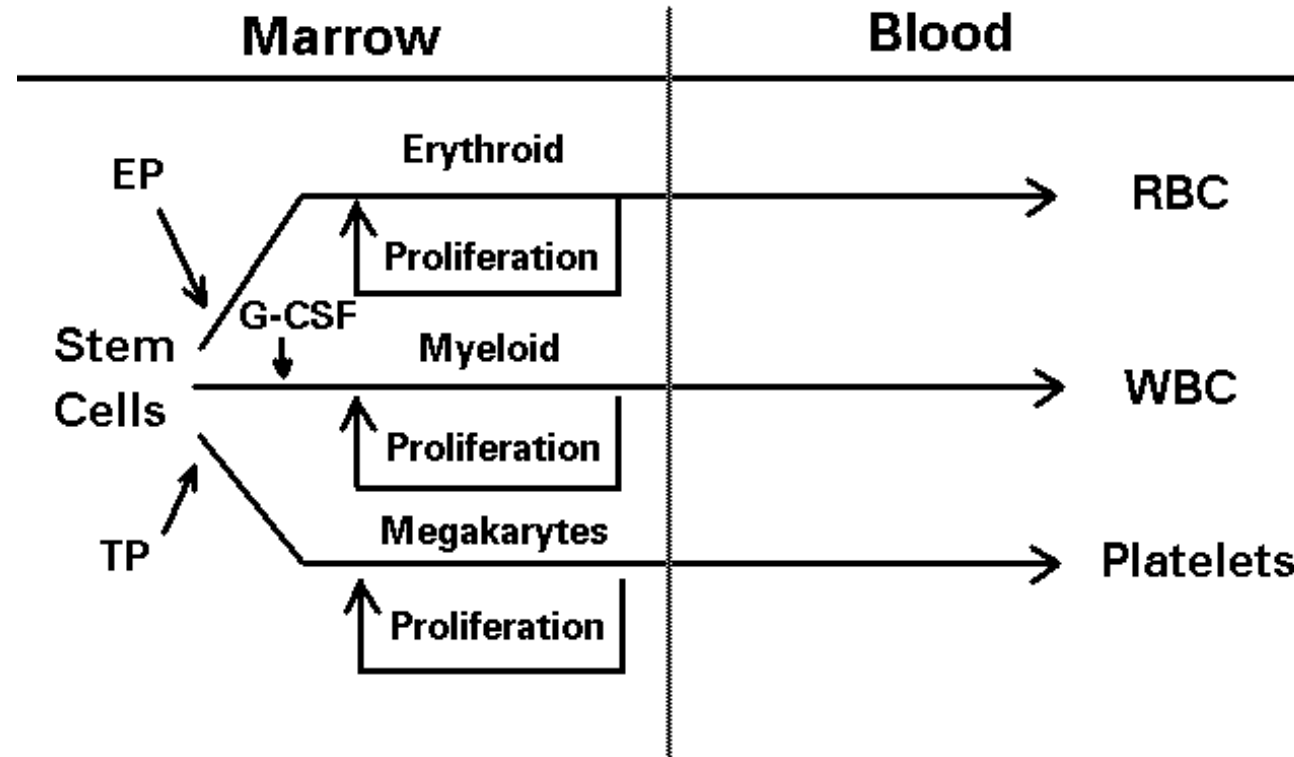
Anti-Proteínas (PM \approx 150,000 DA):

- Receptores solubles (Cept' s)
- Anticuerpos monoclonales (mAB' s)

Historia de la Insulina para la Diabetes



Mediadores químicos proteicos para la diferenciación celular en la médula ósea



EP: Eritropoyetina

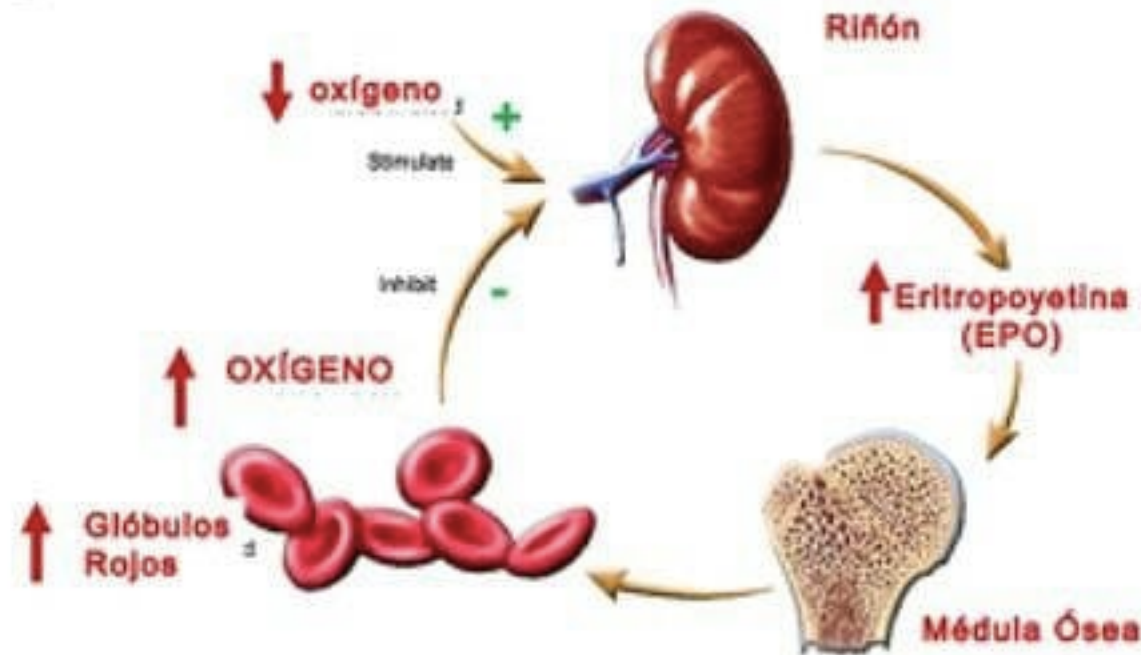
G-CSF: Factor estimulante de colonias de los granulocitos o Filgrastim.

TP: Trombopoyetina

El caso de la eritropoyetina (EPO)

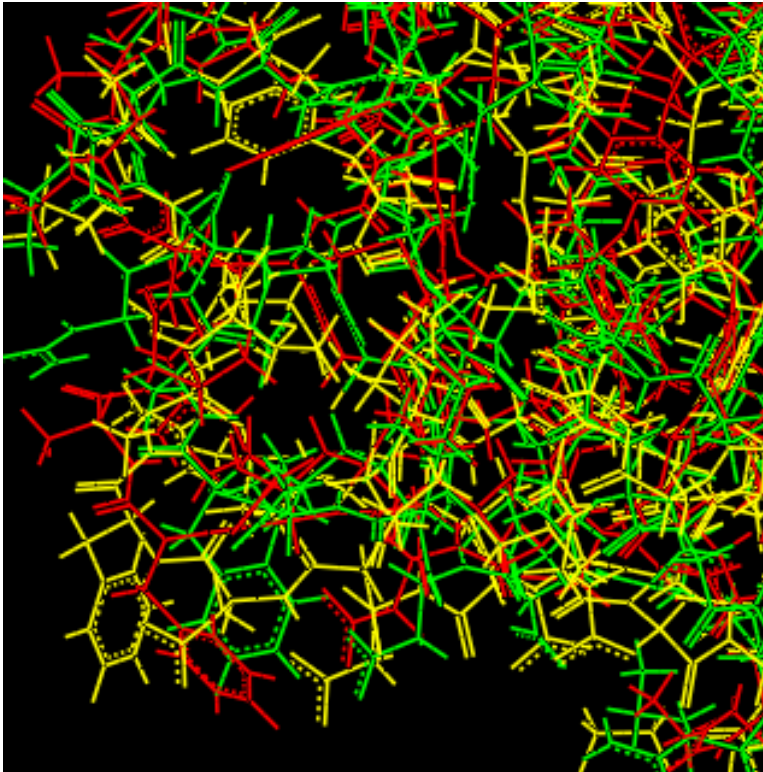
ERITROPOYESIS

Regulación de la ERITRO-POYESIS



← Para tratar la anemia

Producción de Mediadores Químicos Proteicos: Eritropoyetina

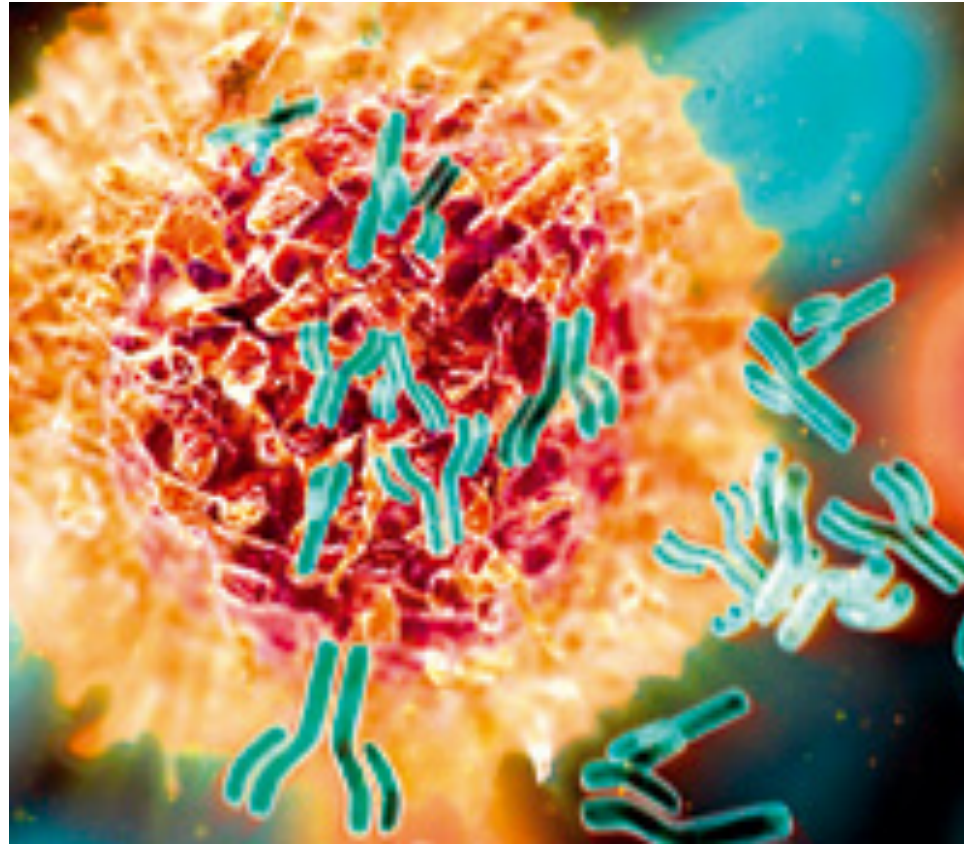


Glicoproteína
Grande y compleja

Peso molecular:
30,400 daltons

Law et al. PNAS USA 1986; 83: 6920-6924

Una nueva estrategia para el tratamiento de
enfermedades crónico degenerativas:
**Los anticuerpos monoclonales y los receptores
solubilizados**



Linfoma con linfocitos expresando CD20. Tratamiento con anticuerpos anti-CD20

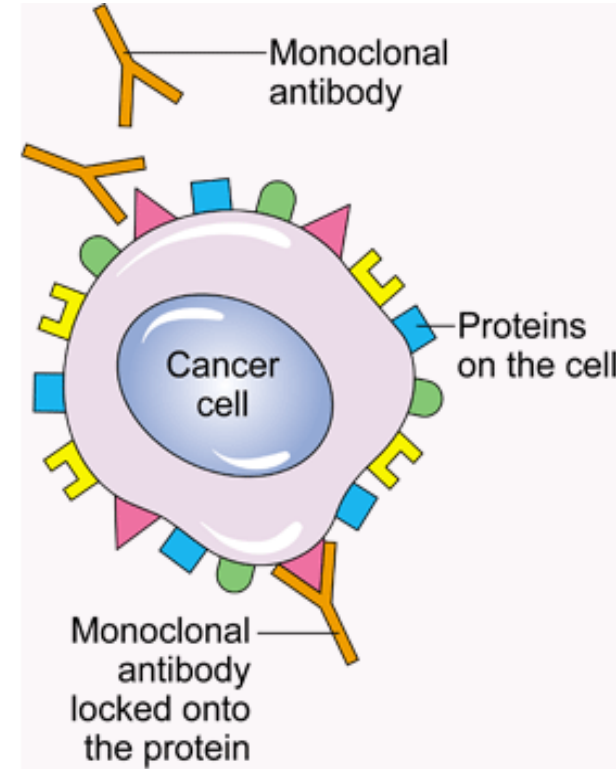
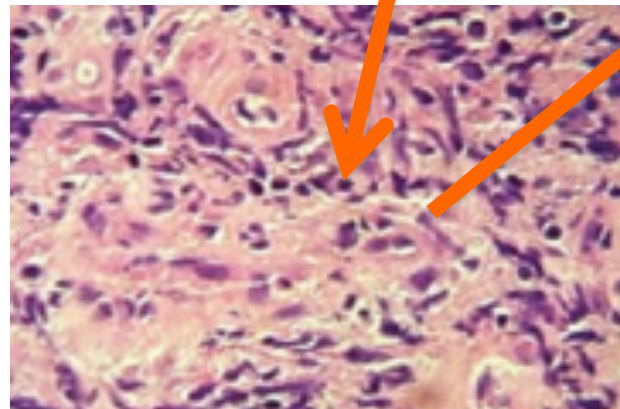
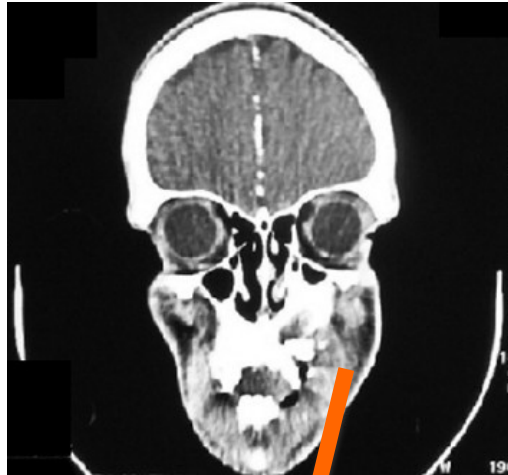
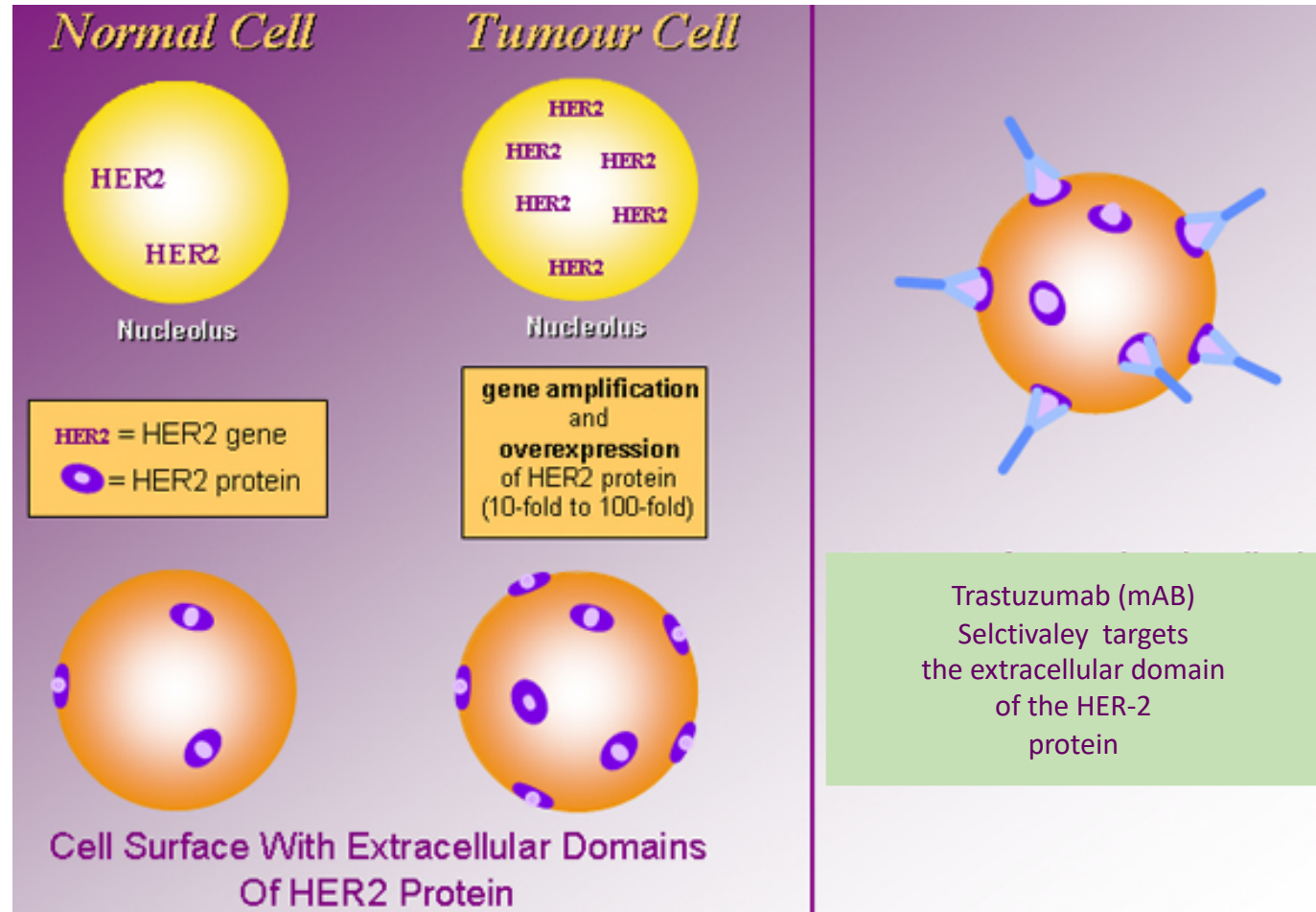


Diagram showing a monoclonal antibody attached to a cancer cell
© CancerHelp UK

CM Pereira et al. Indian J Pathol Microbiol 2011;54:388-390

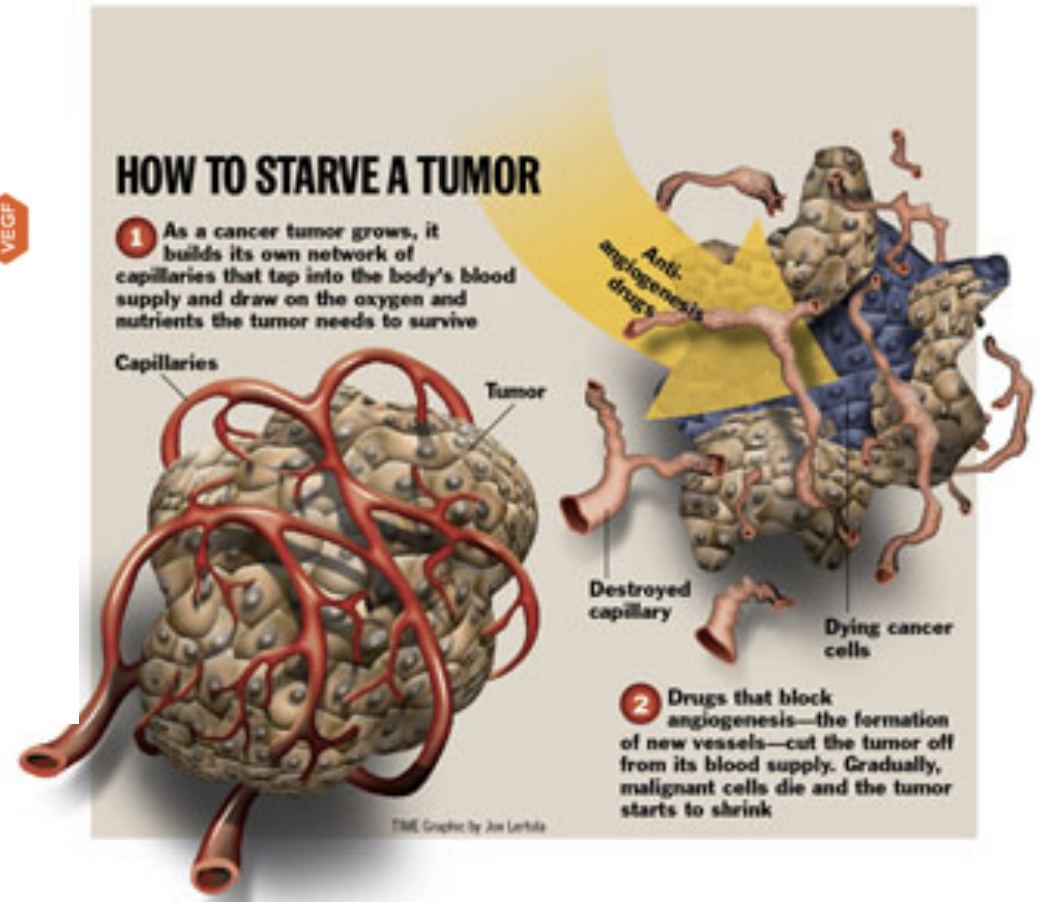
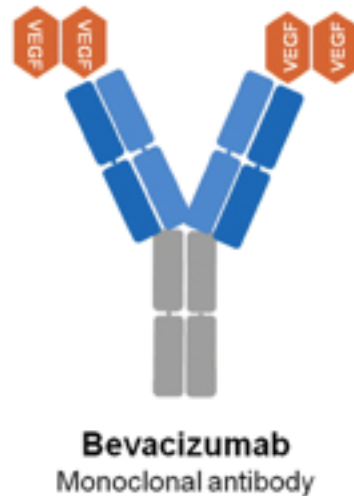
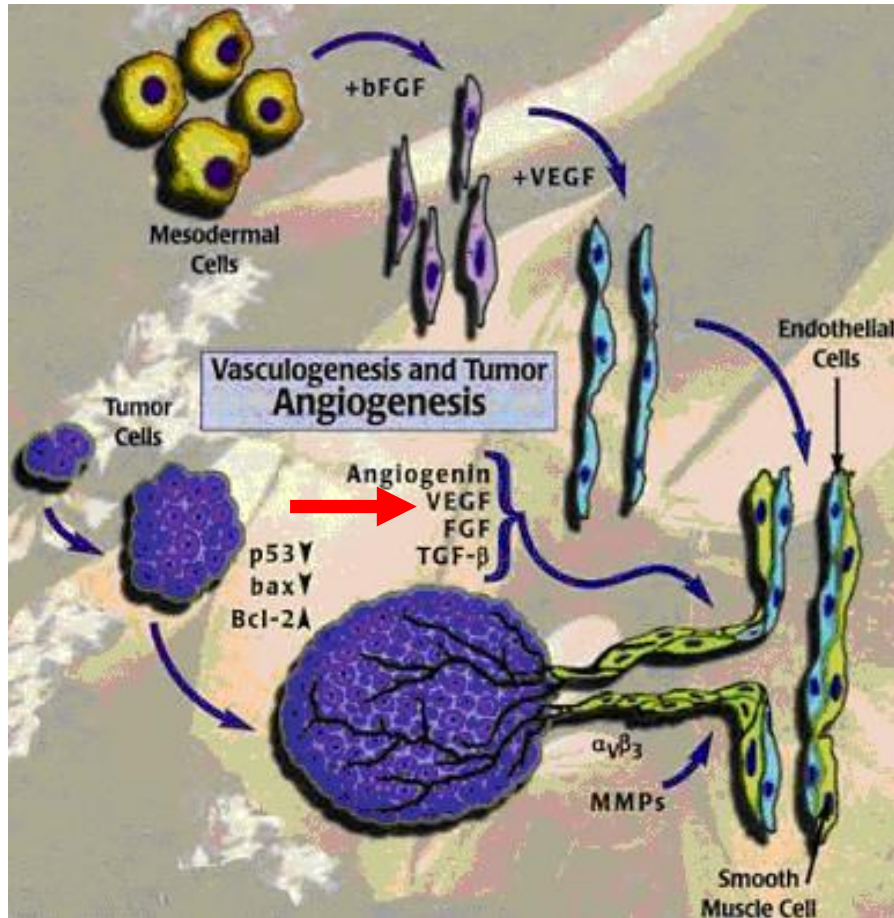
Trastuzumab y Cáncer de Mama HER-2 Positivo

HER-2: Receptor 2 al Factor de crecimiento epidermal

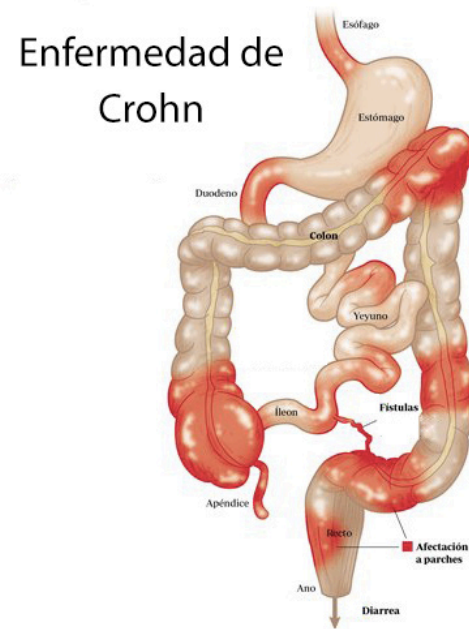


<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Nursing/Education/breastcancer/treatmentoptions/systemic.htm#herceptin>

Medicamentos anti-VEGF. Se evita la angiogénesis. El tumor muere de hambre



Inflamación Fuera de Control

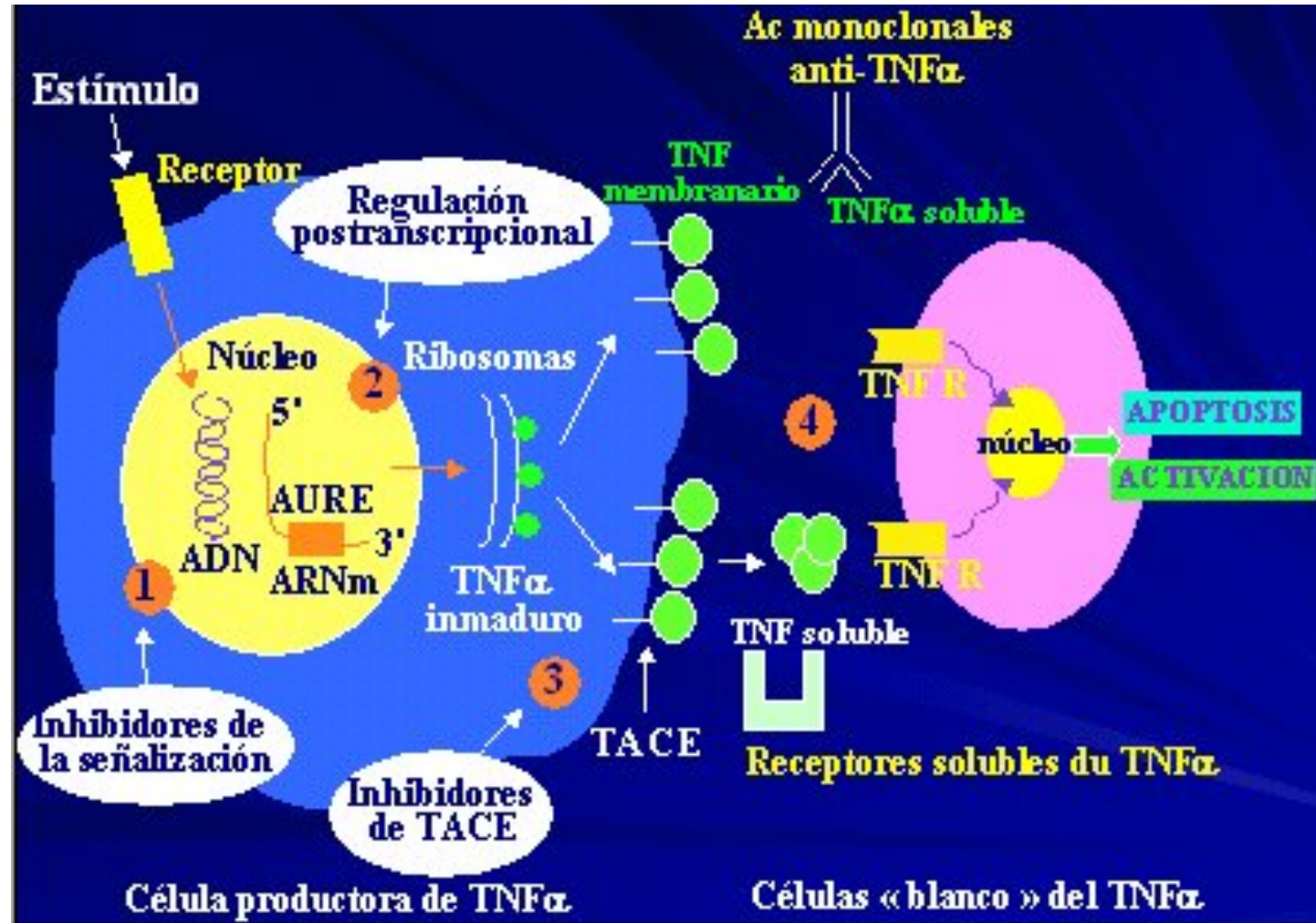


Artritis reumatoide



Psoriasis

Papel del TNF α en la Inflamación Crónica: Estrategias Terapéuticas



<http://www.medwave.cl>



April 13th, 2014

By: Simon King

FirstWord Lists – Biosimilar MAb targets

The great biosimilar MAb (and Enbrel) race					
Brand	Generic	Company	2013 sales (\$m)	Number of biosimilars/NCBs in development	Estimated biosimilar front runner
Rituxan	rituximab	Roche	8,583	35	Boehringer
Enbrel	etanercept	Amgen/ Pfizer	8,325	27	Sandoz/Samsung Bioepis
Herceptin	trastuzumab	Roche	6,557	21	Amgen
Avastin	bevacizumab	Roche	6,746	15	Amgen
Remicade	infliximab	J&J/ Merck & Co.	8,944	14	Celltrion/Hospira (approved)
Humira	adalimumab	AbbVie	10,659	13	Amgen
Total			49,814	125	

El Siglo XXI: La Ola de Biosimilares



Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)



**World Health
Organization**

1. Introduction.....	3
2. Aim	4
3. Scope.....	5
4. Glossary	5
5. Scientific consideration.....	8
6. Key principles for the licensing of SBPs	10
7. Reference biotherapeutic product	11
8. Quality.....	13
9. Non-clinical evaluation	22
10. Clinical evaluation	26
11. Pharmacovigilance.....	38
12. Prescribing information and label.....	39
13. Roles and responsibilities of NRAs.....	39
Authors and Acknowledgements.....	41
References.....	44



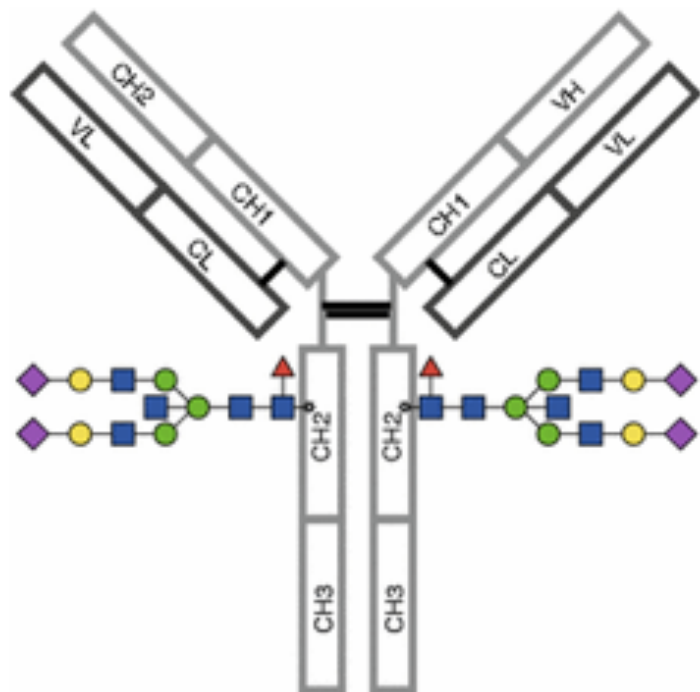
Ejemplos de Biosimilares de mABs and Cepts Aprobados por EMA/FDA.

1. **CT-P13** (Remsima®/Inflectra®). Infliximab. Celltrion, South Korea. Approved by **EMA and FDA**.
2. **SB4** (Benepali®). Etanercept. Samsung-Bioepis. South Korea. Approved by **EMA**.
3. **GP2015** (Erelzi®). Etanercept. Sandoz. Austria/Germany/Switzerland. Approved by **FDA and EMA**.
4. **ABP 501** (Amjevita®/Solymbic®). Adalimumab. Amgen. USA. Approved by **FDA and EMA**.
5. **SB2** (Flixabi®/Renflexis®). Infliximab. Samsung-Bioepis. South Korea. Approved by **EMA and FDA**.
6. **CT-P10** (Truxima®). Rituximab. Celltrion, South Korea. Approved by **EMA**.
7. **GP2013** (Rixathon®/Riximyo®). Rituximab. Sandoz. Austria/Germany/Switzerland. Approved by **EMA**.

¿Qué tipo de información sometieron estos productos para ser autorizados?

EMA and FDA websites

¿Cómo es un Anticuerpo?



CT-P13: Misma secuencia de amino ácidos que el innovador

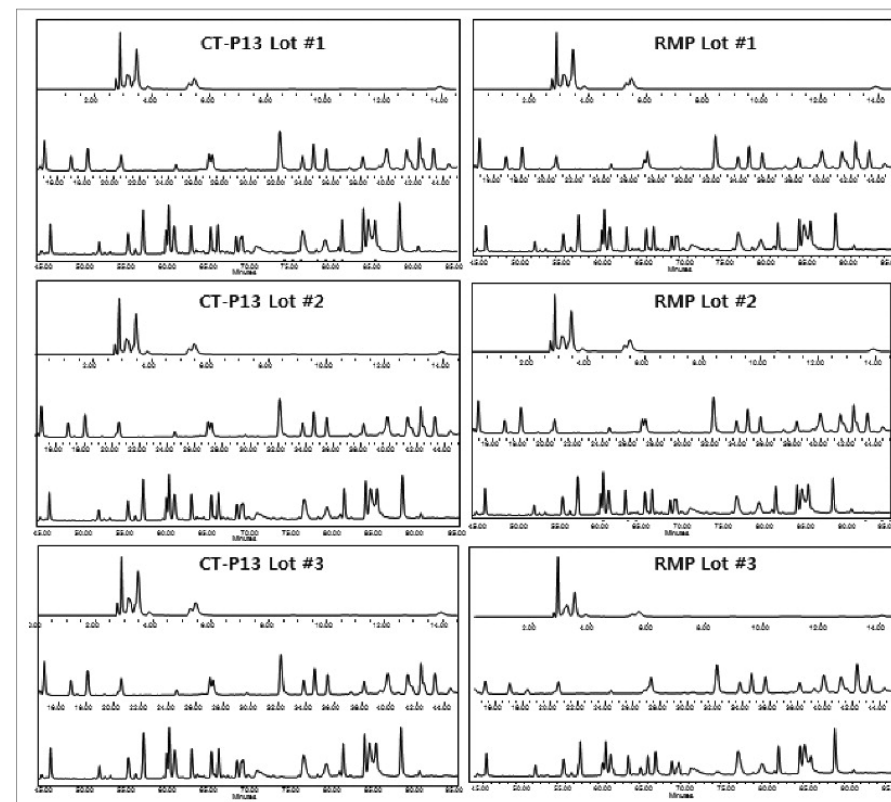
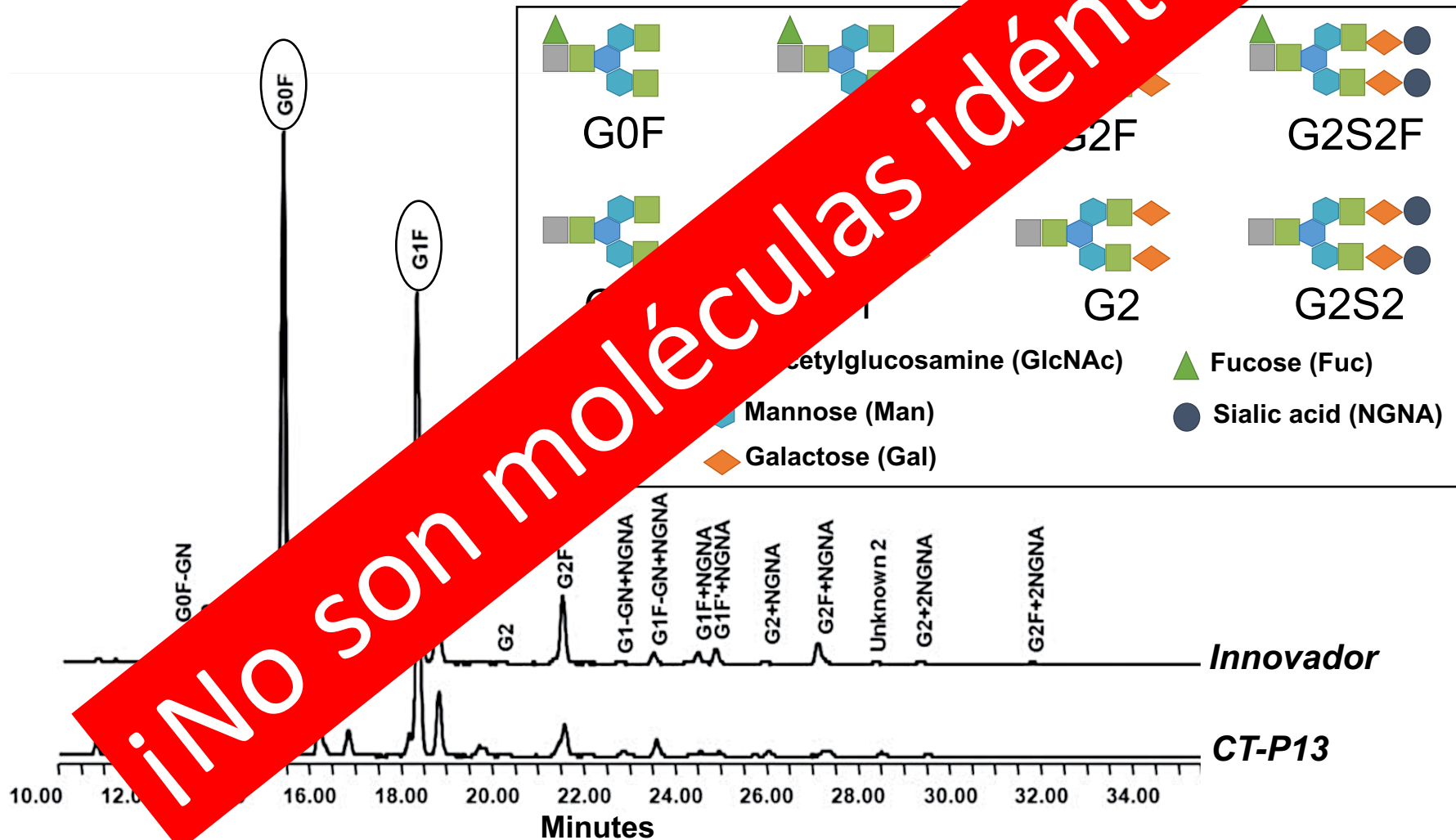


Figure 1. Expanded chromatogram of peptide mapping.

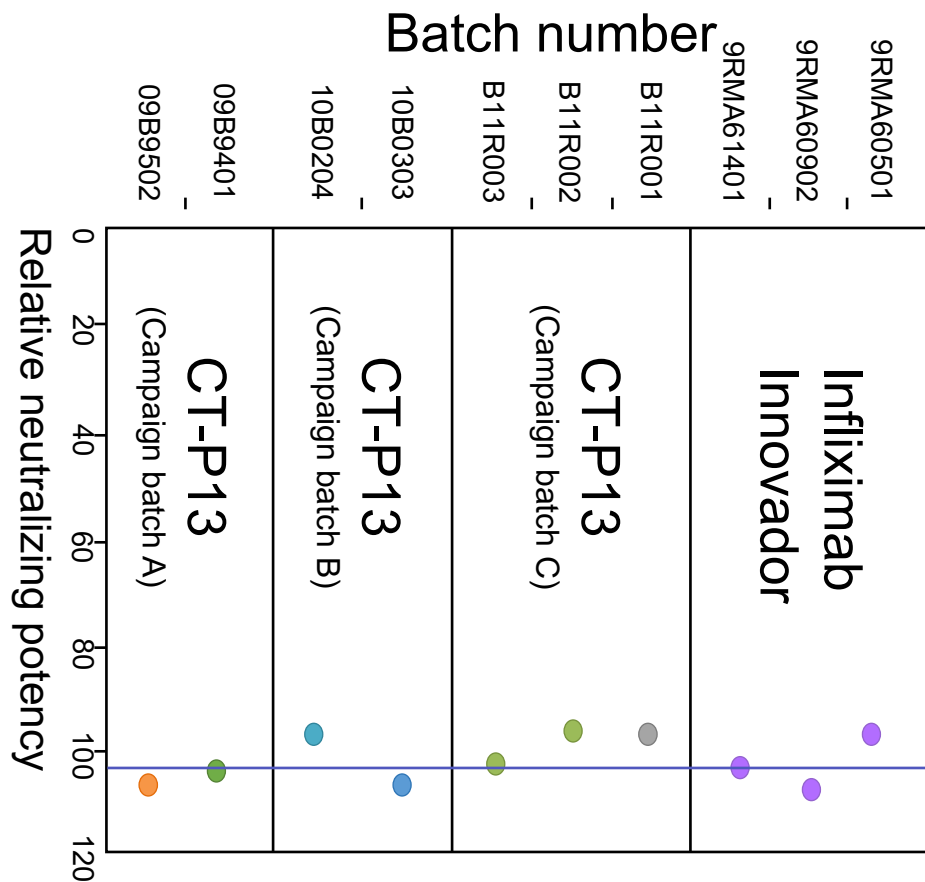
Published in: Soon Kwan Jung; Kyoung Hoon Lee; Jae Won Jeon; Joon Won Lee; Byoung Oh Kwon; Yeon Jung Kim; Jin Soo Bae; Dong-Il Kim; Soo Young Lee; Shin Jae Chang; *mAbs* 2014, 6, 1163-1177.
DOI: 10.4161/mabs.32221
Copyright © 2014 The Author(s)

CT-P13 e innovador: ... as de glicosilación similares, per... ticos



1. Jung SW, Lee KH, Jeon JW, et al. *mAbs*. 2014;6(5):1163-1177. 2. Putnam WS, Prabhu S, Zheng Y, et al. *Trends Biotechnol*. 2010;28(10):509-516.

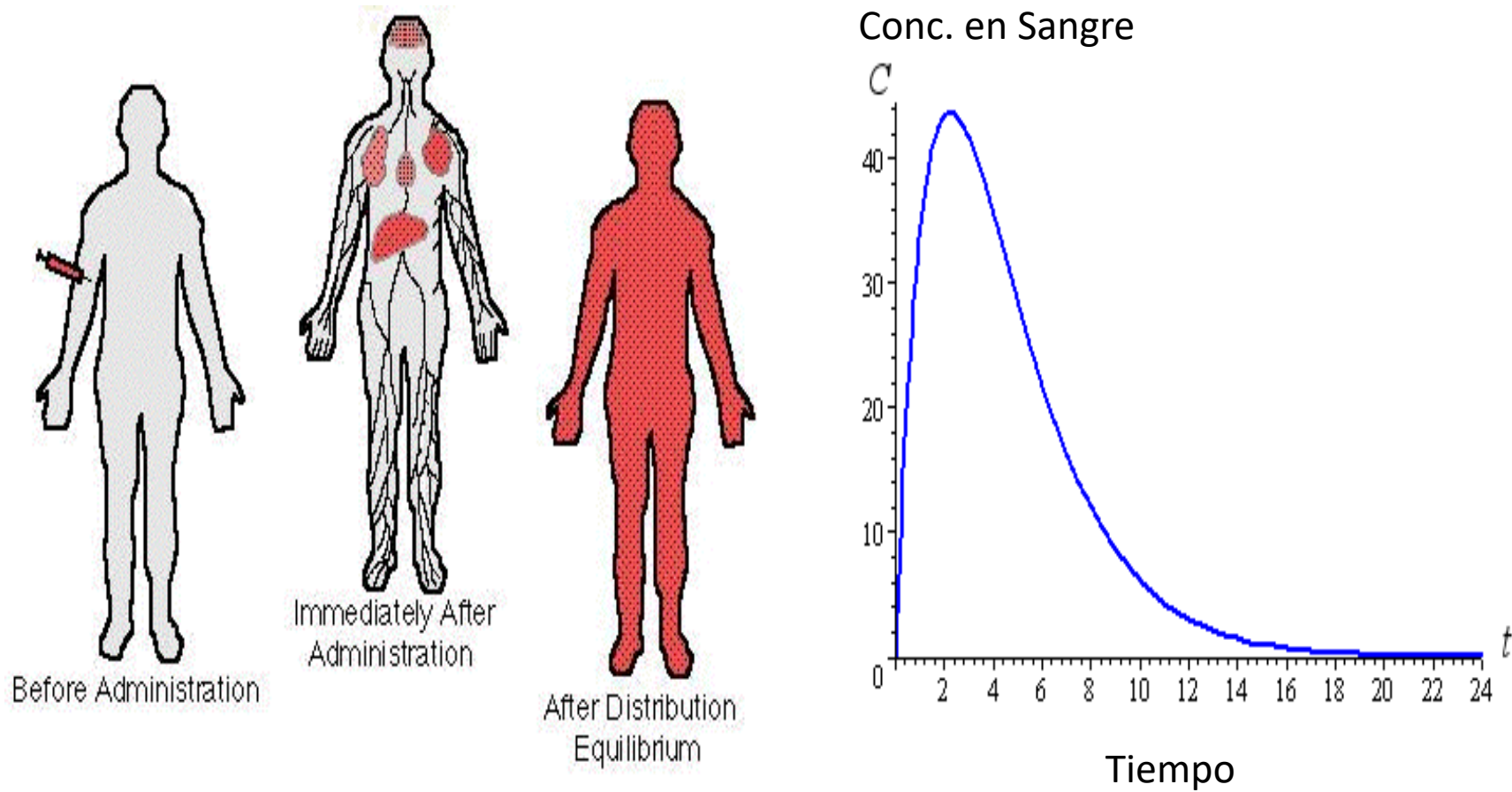
Neutralización de acciones del TNF α : Ensayo Células WEHI



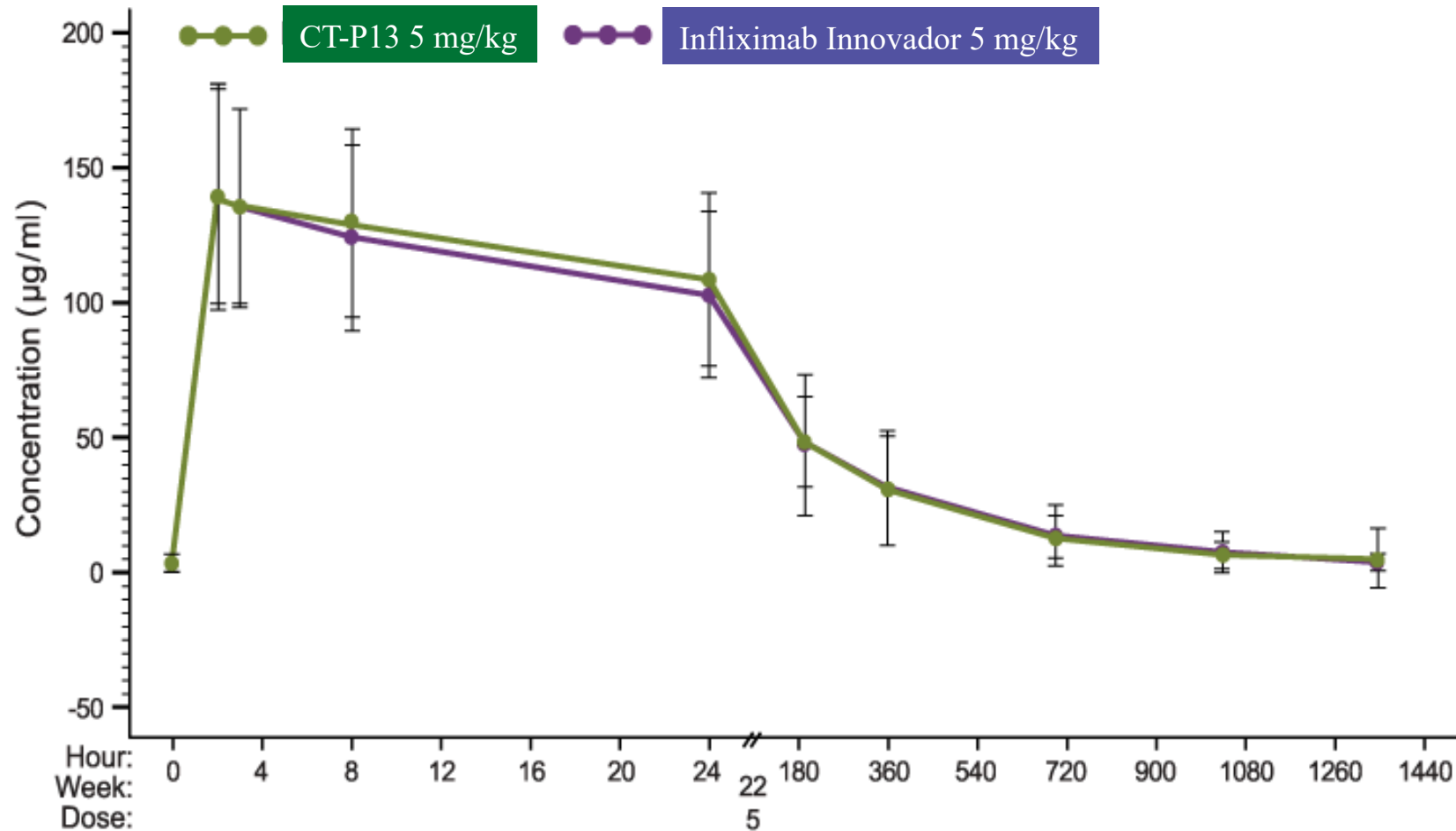
1. EMA: Assessment report Remsima. June 2013.
2. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al.. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605-1612

— = average value for infiximab

Farmacocinética



Farmacocinética de CT-P13: Pacientes con Espondilitis Anquilosante



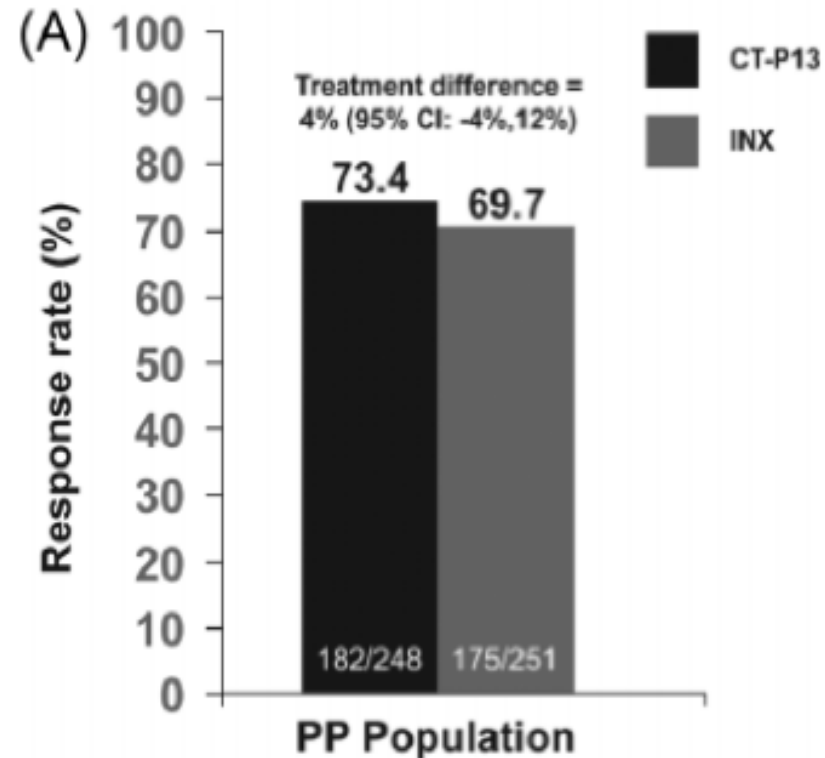
Park et al. Annals Rheum Dis 2013; 72: 1605-1612

Ann Rheum Dis 2013;72:1613-1620

A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study

Dae Hyun Yoo¹, Pawel Hrycaj², Pedro Miranda³, Edgar Ramitterre⁴, Mariusz Piotrowski⁵, Sergii Shevchuk⁶, Volodymyr Kovalenko⁷, Nenad Prodanovic⁸, Mauricio Abello-Banfi⁹, Sergio Gutierrez-Ureña¹⁰, Luis Morales-Olazabal¹¹, Michael Tee¹², Renato Jimenez¹³, Omid Zamani¹⁴,

Respuesta:
ACR20



Seguridad de CT-P13

Table 3 Treatment-emergent adverse events (TEAEs) reported as related in at least 1% of patients in either treatment group, no (%)

Related TEAEs reported in at least 1% of patients in either treatment group	CT-P13 3 mg/kg (N=301)*	INX 3 mg/kg (N=301)*	Total (N=602)
-----------------------------------------------------------------------------	-------------------------------	----------------------------	------------------

Toda la información de calidad, ensayos no clínicos y clínicos que llevó a la aprobación de CT-P13 (Remsima® o Inflectra®) por EMA y FDA puede consultarse en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf

<https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm484860.pdf>

Nausea	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Flare in RA activity	7 (2.3)	4 (1.3)	11 (1.8)
Bone pain	3 (1.0)	0	6 (1.0)
Hypertension	5 (1.7)	3 (1.0)	8 (1.3)

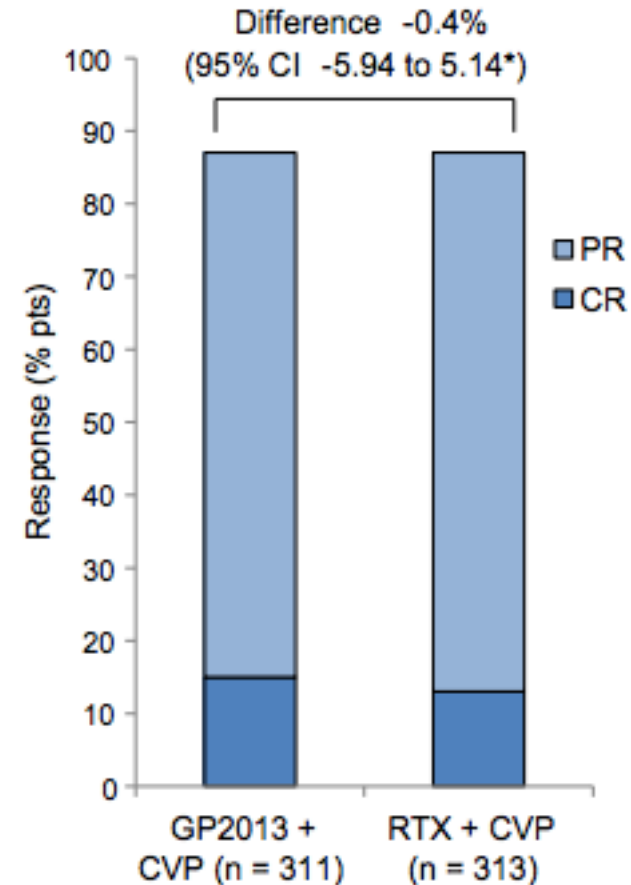
THE LANCET

Haematology

Volume 4, Issue 8, August 2017, Pages e350-e361

Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study

Prof Wojciech Jurczak PhD ^a, Ilídia Moreira MD ^b, Govind Babu Kanakasetty MD ^c, Eduardo Munhoz MD ^d, Maria Asunción Echeveste MD ^e, Pratyush Giri FRCPA ^f, Nelson Castro MD ^g, Juliana Pereira PhD ^h, Luiza Akria MD ⁱ, Sergey Alexeev MD ^j, Eugeny Osmanov MD ^k, Peijuan Zhu PhD ^l, Siyka Alexandrova MS ^l, Angela Zubel MD ^m, Olof Harlin DVM ^m, Jutta Amersdorffer MD ^m



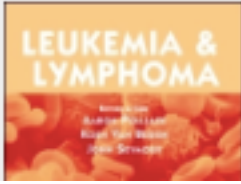
La confusa historia con Novex® (RTXM83), un biosimilar de rituximab

Aprobación: ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) Resolución 10/2013, Disposición 6314. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2013/Dispo_6314-13.pdf

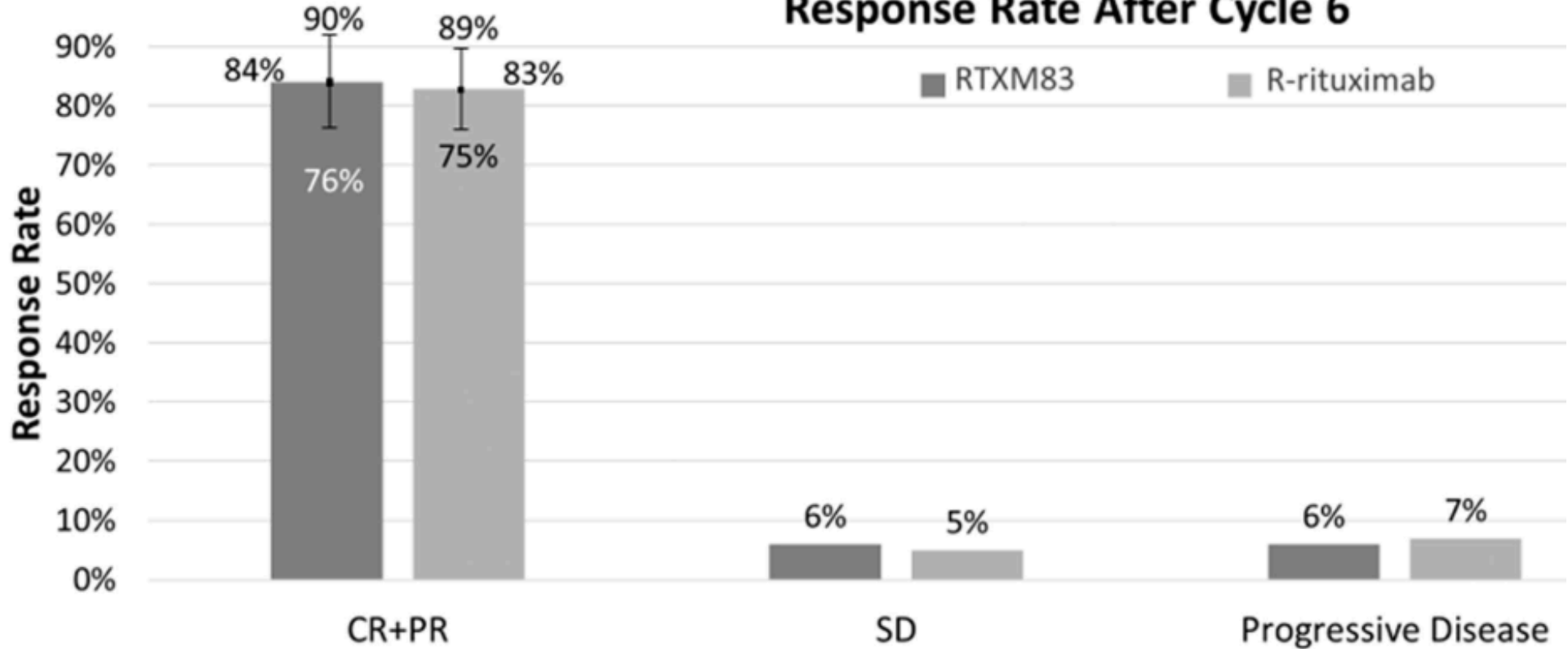
República Dominicana: Tasiur® retirado en 2017 y reinstalado en 2018.

1. **Fisicoquímica:** Cerutti ML, Pesce A, Bès C, Seigelchifer M, et al. Physicochemical characterization of RTXM83, a new rituximab biosimilar. *BioDrugs* 33(3): 225-231 (2019)
2. **No-clínica (laboratorio):** Cuello HA, Segatori M, Segatori M, et al. Comparability of antibody-mediated cell killing activities of rituximab biosimilar RTXM83 and the originator rituximab. *BioDrugs* 30(3): 225-231 (2016)
3. **Farmacocinética:** Candelaria M, Segatori M, Segatori M, et al. Comparative assessment of pharmacokinetic parameters between RTXM83, a rituximab biosimilar, and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma: a population PK model approach. *Cancer Chemother Pharmacol* 81(3): 515-527 (2018)
4. **Eficacia y Seguridad:** Candelaria M, González DE, Delamain MT, et al. Rituximab biosimilar versus reference rituximab in combination with CHOP as first-line treatment for diffuse large B-cell lymphoma: a randomized, double blind study. *Leuk Lymphoma* 4: 1-11 (2019)

Se le dio el registro antes de que la información de biosimilaridad estuviera publicada. Esto generó desconfianza



Intention-to-Treat Population Response Rate After Cycle 6



CR: complete remission, PR: partial response, SD: Stable disease

Intercambiabilidad

Según la EMA: La EMA decide sobre la biosimilaridad. Cada país decide sobre la intercambiabilidad. No hay un criterio definido.

Según la FDA: Para obtener el estándar de intercambiabilidad, el solicitante debe proporcionar suficiente información para demostrar la biosimilitud del producto y que sea esperable producir el mismo resultado clínico que el biológico de referencia en cualquier paciente, y, si es administrado más de una vez, el riesgo en términos de seguridad o disminución de eficacia del uso alternativo o intercambiable del biosimilar con el producto de referencia no sea mayor que el riesgo del uso del producto de referencia sin tal alternancia o intercambio.

M.J. Sanz. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2018;16:12-17

Considerations in Demonstrating Interchangeability a Reference

U.S. Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2017
Biosimilars

Hasta ahora, la FDA no ha concedido la intercambiabilidad
A ningún biosimilar

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm527125.pdf>

En ausencia de evidencia, existe riesgo al intercambiar



La FDA:

No acepta la intercambiabilidad si no hay evidencia.

Ejemplo: Filgrastim. El Zarxio®: Biosimilar, pero no intercambiable con el innovador Neupogen®.

Perdida de eficacia al intercambiar

Eur J Rheumatol 2017; 4: 288-90.

Rapid loss of efficacy of biosimilar infliximab in three patients with Behçet's disease after switching from infliximab originator

Fabrizio Cantini, Laura Niccoli, Carlotta Nannini, Emanuele Cassarà, Olga Kaloudi

Abstract

Three patients affected by Behçet's disease (BD) with severe uveitis and neurological involvement in stable clinical remission and who rapidly relapsed after switching from reference infliximab (re-IFX) to biosimilar infliximab (bio-IFX) are reported. In order to observe the rules of local health authorities, two males and one female (38, 26, and 40 years old, respectively) with BD complicated by severe uveitis and neuro-Behçet and who were in prolonged remission, were switched from re-IFX to bio-IFX, with the same dosing regimen of 5 mg/kg intravenous infusions every 8 weeks. All three patients experienced disease flare-ups, with recurrence of uveoretinitis in the first patient, neuro-Behçet in the second, and uveitis and neuro-Behçet in the third after 1, 3, and 2 infusions, respectively. After appropriate washout of re-IFX, all three patients were administered subcutaneous adalimumab, with a dosing regimen of 40 mg/fortnight, and a good response was achieved. Our three patients with BD experienced a rapid disease relapse after switching from re-IFX to bio-IFX, possibly due to cross-reaction of anti-IFX antibodies. This outcome suggests the necessity to exercise caution regarding the automatic substitution of re-IFX with bio-IFX in patients achieving remission with re-IFX.

Keywords: Behçet's disease, infliximab, biosimilar infliximab, interchangeability, automatic substitution

The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies

Johlee S. Odinet, PharmD, BCPS; Chelsea E. Day, BS; Jennifer L. Cruz, PharmD, BCPS;
and Gregory A. Heindel, PharmD, BCPS

Resumen de resultados de estudios				
	Reportes de vida real		Estudios controlados	
	Mediana (%)	Número de estudios	Mediana (%)	Número de estudios
Pacientes con anti-anticuerpos	12.65	14	13.1	2
Reacciones de infusión	2.85	14	2.0	1
Todas las Descontinuaciones	14.7	21	6.95	2
Descontinuaciones por Anti-anticuerpos	5.6	25	2.85	2
Descontinuaciones por falta eficacia	6.45	18	1.2	1

Nomenclatura para distinguir entre innovador y biosimilares

EMA:

Biosimilaridad decidida por EMA, intercambiabilidad decidida por los estados miembros

- Remicade®: Infliximab
- Remsima®: Infliximab
- Enbrel®: Etanercept
- Benepali®: Etanercept

Prescripción por marca para distinguir que producto está siendo administrado.

Problema, marcas múltiples de un producto:

Rituximab Celltrion: Truxima®, Tuxella®, Ritemvia®, Biltzima®

En América Latina no se tienen claros los criterios de nomenclatura. Se siguen los criterios de genéricos.

FDA:

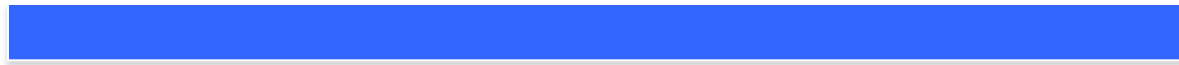
Intercambiabilidad necesita de información adicional. Adición de un sufijo para distinguir entre productos

- Neupogen®: Filgrastim
- Zarxio®: Filgrastim sndz
- Remicade®: Infliximab
- Inflectra®: Infliximab dyyb
- Renflexis®: Infliximab abda
- Humira®: Adalimumab
- Amjevita®: Adalimumab atto
- Cyltezo®: Adalimumab adbm

Castañeda-Hernández et al. Considering Biosimilar Policy. Considerations Med 2017;1:19–24.

Farmacovigilancia y Nomenclatura

Innovator



Patient A

Biosimilar



Patient B

OK

Innovator

Biosimilar



Patient C

Biosimilar

Innovator



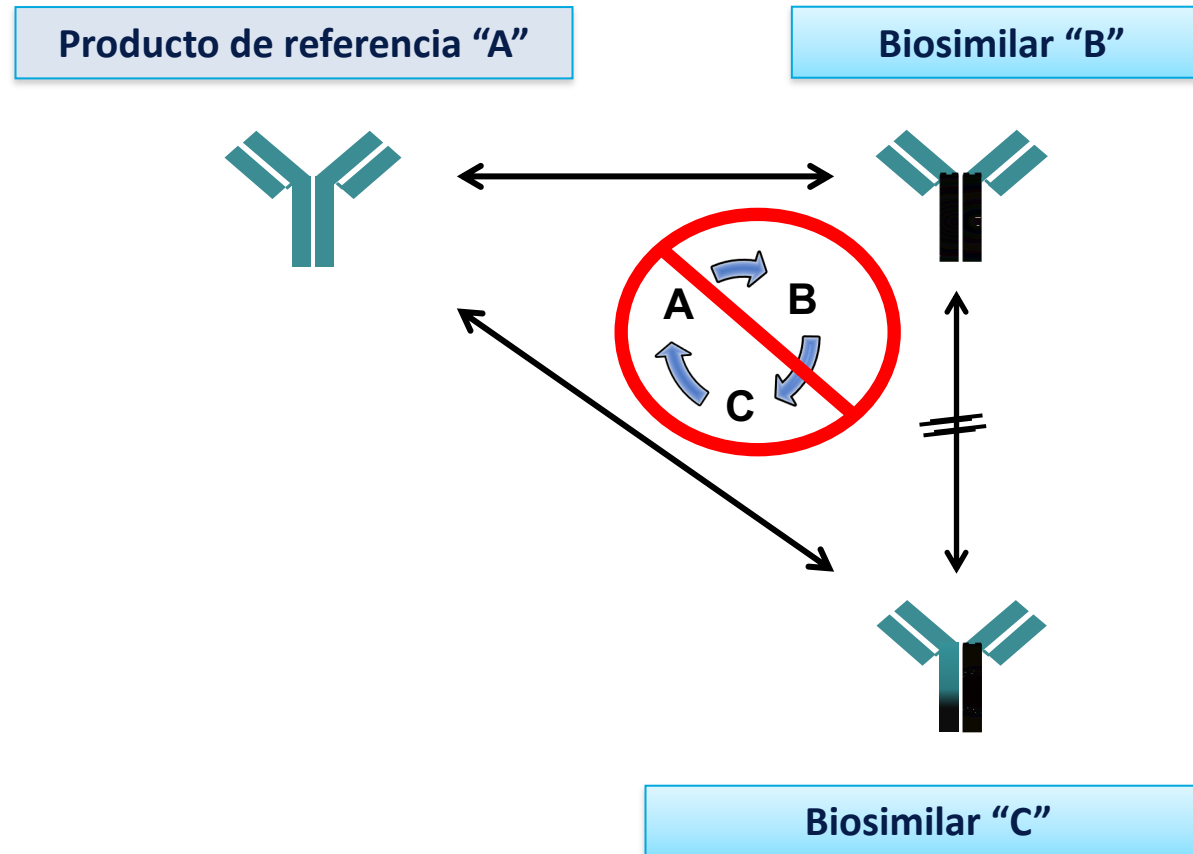
Patient D

?

Si los switches son automáticos y no existe una nomenclatura que permita la trazabilidad, es imposible hacer farmacovigilancia.

Adapted from Dörner T, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72:322–328

¿Cómo considerar la intercambiabilidad cuando hay varios biosimilares?

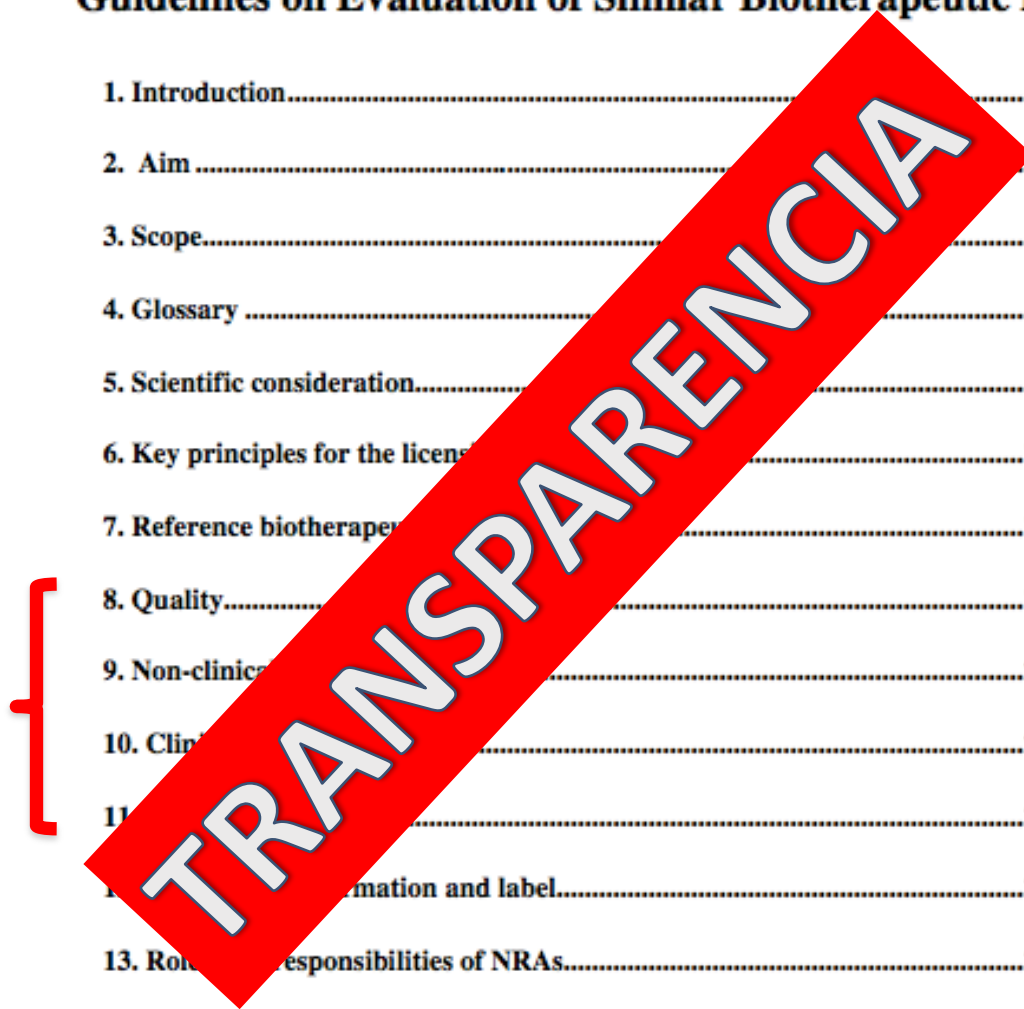


1. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2010; 2. WHO 56th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances; Executive Summary Geneva, 15–17 April 2013.



Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)

1. Introduction.....	3
2. Aim	4
3. Scope.....	5
4. Glossary	5
5. Scientific consideration.....	8
6. Key principles for the licens.....	10
7. Reference biotherape.....	11
8. Quality.....	13
9. Non-clinic.....	22
10. Clin.....	26
11.....	38
12. Information and label.....	39
13. Roles and responsibilities of NRAs.....	39
Authors and Acknowledgements.....	41
References.....	44



Biológicos No Comparables o Intentos de Copia: Productos no-innovadores registrados antes de la regulación para biosimilares. Su eficacia y seguridad no ha sido demostrada

Fármaco	Fabricante	Biológico no comparable	Ejemplos de países donde ha sido registrado
Rituximab	Dr. Reddy Laboratories (India)	Reditux®	India, Perú, Chile Ecuador, Paraguay
	Probiomed (México)	Kikuzubam® †	México
Etanercept	Shanghai CP Goujian (China)	Yisaipu®, Etanar®	China, Colombia
	CiplaMed, India	Etaccept®	India
	Probiomed (México)	Infinitam®	México
	Aryogen, Irán	Altebrel®	Irán

*Evidencia en proceso de aparición. . † Registro retirado en México.

Castañeda-Hernández, et al. Joint Bone Spine in press 2014; http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2013/Dispo_6314-13.pdf; Dörner T, et al. Ann Rheum Dis. 2013; Cofepri 2012; Scheinberg et al. Presented at PANLAR, Panama, 2016. Presented at EULAR, London, 2016.

Riesgos con intentos de copia



Cofepris
Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios

**Somos COFEPRIS,
somos ARN**



GOBIERNO
FEDERAL

SALUD

COMUNICADO A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

Reacciones anafilácticas por el uso de RITUXIMAB

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) 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.

Comunicado 04/04/2012 <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Comunicados.aspx>



ALERTA SANITARIA

28 de marzo de 2014.

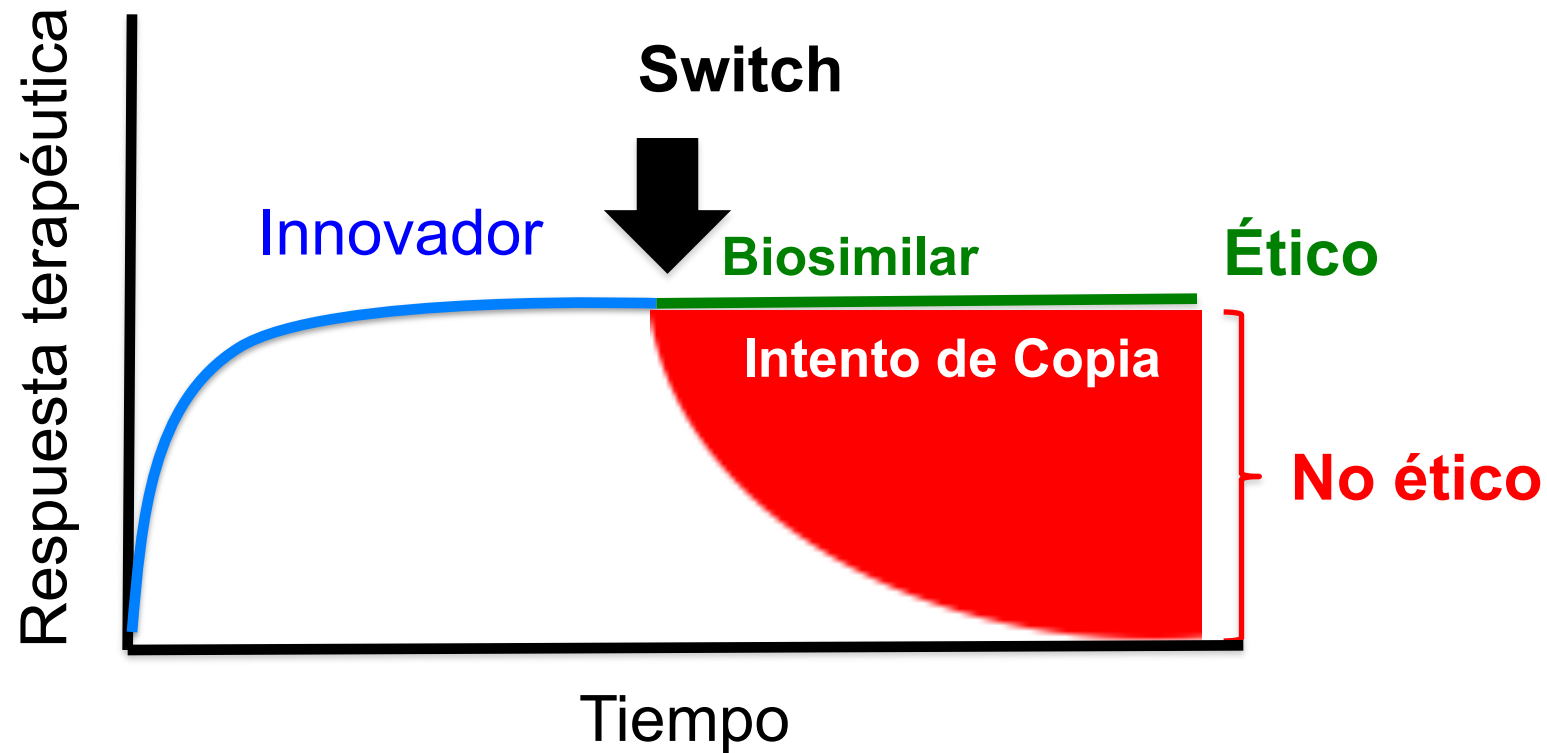
LA COFEPRIS REVOCA REGISTRO DEL PRODUCTO “KIKUZUBAM”

- **En cumplimiento a la resolución emitida por el Poder Judicial de la Federación, la COFEPRIS ha revocado el Registro Sanitario número 123M2010 SSA del producto denominado KIKUZUBAM fabricado por Probiomed, S.A. de C.V.**

Con fecha del 23 de octubre de 2013, la Suprema Corte de Justicia de la Nación resolvió el Juicio de Amparo 737/2012 promovido por Productos Roche S.A. de C.V. en contra de Probiomed S.A. de C.V., en términos de la cual, concluyó que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios ejerza sus facultades de farmacovigilancia de conformidad con el artículo 378 de la Ley General de Salud, respecto al registro sanitario número 123M2010 SSA, y al realizarse se apegue al marco jurídico vigente para la regulación de los medicamentos biotecnológicos, según se dispone en el artículo 222 bis de la Ley General de Salud.

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/127522/2_Alerta_sanitaria_KIKUZUBAM_28032014.pdf

Intercambiabilidad: Aspectos Éticos Beneficencia y No Maleficencia



Baquero et al. Nefrología 2011; 31: 275-285

Conclusiones (1)

1. Los medicamentos producidos por biotecnología son diferentes a los medicamentos convencionales.
2. Por lo tanto, los biosimilares no son genéricos. No son idénticos al innovador.
3. Los biosimilares son bienvenidos ya que son capaces de reducir el costo e incrementar el acceso.
4. Un biosimilar verdadero debe tener evidencia de equivalencia en calidad, eficacia y seguridad con el innovador.
5. Sin embargo, hay que tener precaución con la intercambiabilidad. ¡Farmacovigilancia!

Conclusiones (2)

6. De no contar con esta evidencia completa, de acuerdo a las Guías de la OMS, no se puede considerar a un producto bioterapéutico no-innovador como biosimilar, a pesar de que tenga registro sanitario. Es un biológico no comparable o intento de copia.
7. Usar productos que no cuentan con toda la evidencia de biosimilaridad representa un riesgo para los pacientes.
8. Dado que ya están disponibles verdaderos biosimilares, no hay ninguna justificación para usar intentos de copia.