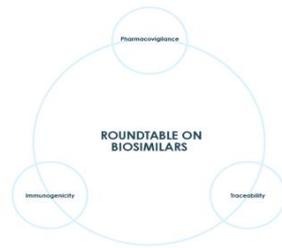


15 November 2016, Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid, Spain

Professor Maria Jesús Sanz Ferrando, PhD, Spain

- Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicines, University of Valencia, Spain
- President, Spanish Society of Pharmacology



Pharmacologist perspective

Considerations of the Spanish Society of Pharmacology on pharmacovigilance, traceability and immunogenicity of biosimilars from the biomedical perspective

Professor Maria Jesús Sanz Ferrando, PhD, Spain
15 November 2016



GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE
Building trust in cost-effective treatments

**Roundtable on Biosimilars Spain – Pharmacovigilance,
Traceability, Immunogenicity**

**15 November 2016, Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid,
Spain**

**Consideraciones de la Sociedad Española de
Farmacología sobre la Farmacovigilancia,
Trazabilidad e Inmunogenicidad de biosimilares
desde la perspectiva biomédica**

María Jesús Sanz



**Sociedad Española
de Farmacología**



Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T.

Joint position statement by “Sociedad Española de Patología Digestiva” (Spanish Society of Gastroenterology) and “Sociedad Española de Farmacología” (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease.

Rev Esp Enferm Dig. 2013 105:37-43.



- Los medicamentos biológicos, son compuestos están destinados a cubrir áreas terapéuticas tan relevantes como la oncología o los desórdenes autoinmunes/alérgicos/inflamatorios.
- Los fármacos biológicos presentan un elevado coste, lo que ha llevado al desarrollo de los biosimilares.



- El objetivo principal de la evaluación de un producto biosimilar no es la caracterización del perfil de beneficios/riesgos del producto como tal, sino la evaluación cuantitativa de la **SIMILITUD** del producto con el producto de referencia. (Posicionamiento SEF: Argüelles-Arias et I., *Rev Esp Enferm Dig.* 105:37-43 (2013))

Problema: Las empresas productoras de biosimilares no tienen acceso al clon, ni a su banco de células original, ni a los procesos de fermentación y purificación originales ni al principio activo que contiene el medicamento. **Sólo tienen acceso al producto innovador que está comercializado.**



- Los productos biológicos contienen moléculas más grandes (alto peso molecular) y mayor complejidad estructural que los productos farmacéuticos convencionales y cada producto biológico tiene un conjunto de características que presentan alguna variabilidad:
 - El pliegue
 - La forma
 - La glicosilación

Estas alteraciones pueden provocar cambios en las propiedades farmacológicas no clínicas y clínicas del producto biológico, afectando tanto a la eficacia como a la seguridad.



Los biosimilares no se pueden aprobar ni regular de la misma forma que los medicamentos genéricos.

(Posicionamiento SEF: Argüelles-Arias et al., *Rev Esp Enferm Dig.* 105:37-43 (2013))



- La farmacovigilancia es fundamental.
- Los productos biotecnológicos innovadores y biosimilares no son “idénticos” lote a lote de producción.
- Son productos sintetizados por organismos vivos que hacen que estos medicamentos presenten una microheterogeneidad (pequeñas diferencias en la estructura de la macro-molécula).
- Pequeñas diferencias pueden producir reacciones de **inmunogenicidad**, principal preocupación derivada de su naturaleza, en la mayoría de los casos, proteica.



- La inmunogenicidad puede traducirse en pérdida de la eficacia del fármaco (ajuste de dosis y prolongación del tratamiento) y seguridad.
- Por ello debe valorarse:
 - ✓ La variación en la secuencia o en el plegamiento de proteínas
 - ✓ Las alteraciones en el proceso de glicosilación, asociado a las células donde se produce (las células de ovario de hámster chino (CHO) producen una glicosilación semejante a las de las IgG humanas mientras que los obtenidos de mieloma de ratón, añaden azúcares diferentes a los encontrados en las IgG humanas y, por tanto, estos anticuerpos serán más susceptibles de producir **inmunogenicidad**).



- ✓ Los procesos de formulación que ocasiona oxidación y formación de agregados proteicos.
- ✓ La vía de administración
- ✓ La dosificación que influye directamente en el tiempo de tratamiento
- ✓ Manejo y almacenamiento incorrecto del biológico/biosimilar (aparición de inmunocomplejos con mayor capacidad antigénica????), ya que éste puede ser llevado a cabo por el paciente o cuidador.



Consideraciones desde la perspectiva Biomédica:

- ✓ En modelos animales se ha comprobado recientemente que en patologías hepáticas en las que se han regenerado células de Kupffer, precursores mieloides las sustituyen, sin embargo, estos nuevos macrófagos presentan una funcionalidad diferente a los originales, aclaran peor bacterias patógenas y responden en menor medida al daño inducido por fármacos (David et al., Gastroenterology S0016-5085(16)34966-6, 2016).



Consideraciones desde la perspectiva Biomédica:

- ✓ Dado que la presencia de manosa, y más concretamente, el contenido en Man5/8/9 en los anticuerpos presentan un aclaramiento más rápido al unirse al receptor de manosa presente en las células de Kupffer (Liu J. Pharm. Sci. 104:1866-1884, 2015), si éstas están alteradas en un paciente, habría mayor riesgo de inmunogenicidad?????



- Los ensayos clínicos con biosimilares son abreviados y éstos debieran incluir determinaciones de anticuerpos.
- El número de pacientes incluidos es inferior a los incluidos en el desarrollo del innovador (de 500 a 800 pacientes).
- Se desarrollan para una indicación determinada entre las autorizadas para el innovador y esta autorización **puede ser extendida** a todas las indicaciones aprobadas para el medicamento de referencia.

Importante el seguimiento de los productos cuando están en el mercado: TRAZABILIDAD



Por tanto:

- La prescripción del biosimilar concreto debe ser por **marca comercial**, registrada con plenas garantías regulatorias.
- Se busca así **efecto terapéutico** ligado a producto específico, no un efecto genérico basado en identidades farmacológicas y **mayor seguridad**.

El empleo apropiado de biosimilares requiere la interacción de médicos, farmacólogos y entidades regulatorias, ofertando a los pacientes productos de calidad, eficaces y seguros.

(Posicionamiento SEF: Argüelles-Arias et I., *Rev Esp Enferm Dig.* 105:37-43 (2013))



Además:

En la **detección de los efectos adversos** derivados de la **administración de biológicos y/o biosimilares** también deben colaborar todos los agentes: **clínicos prescriptores, farmacéuticos, enfermería, pacientes y, por supuesto, los centros de salud, hospitales y agencias reguladoras.**

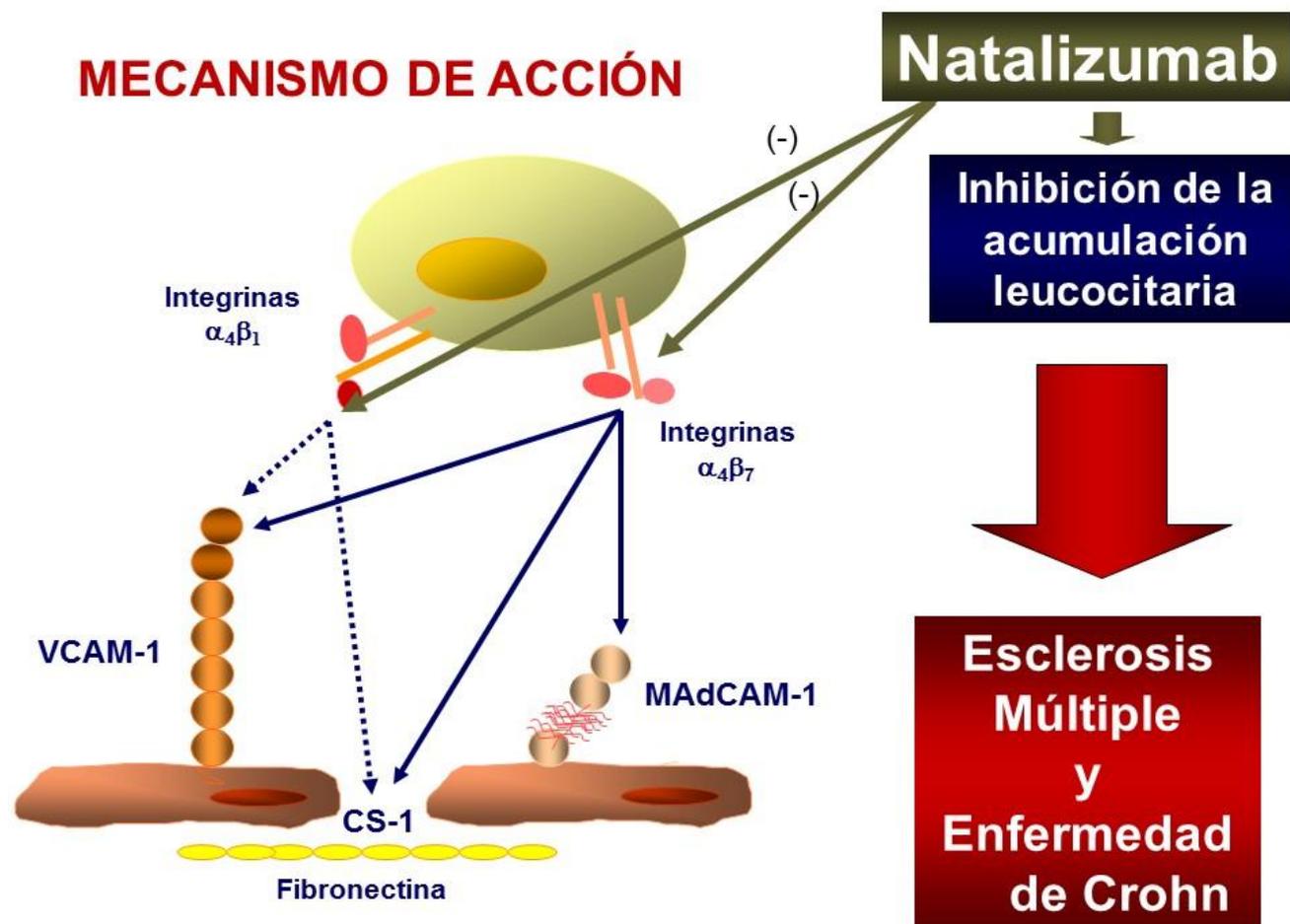
Por ello, junto con la marca comercial, es importante para el seguimiento del fármaco, el correcto conocimiento de cada **lote de fabricación**, dadas las peculiares características de estos medicamentos .



- Recientemente desde las agencias se está sugiriendo que los estudios realizados con un biosimilar para una patología sean extrapolables a otras patologías en las que está indicado el fármaco de referencia, sin la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos y tan solo con la realización de estudios preclínicos.
- Esto implicaría que la **Farmacovigilancia**, después de la aprobación, **debiera prestar especial atención la determinación de la eficacia de las indicaciones extrapoladas**

Este hecho suscita muchas preocupaciones desde la perspectiva de la inmunofarmacológica.

1. Natalizumab:





Ejemplos:

1. Natalizumab:

- **Inicialmente diseñado para el tratamiento del asma:**
 - Numerosos y extensos estudios in vitro.
 - Numerosos estudios in vivo con modelos animales en diferentes especies.
 - Sin actividad clínica en asma

¿Se puede extrapolar una indicación empleando únicamente estudios preclínicos?



2. Las patologías autoinmunes e inflamatorias no son equivalentes, de hecho los estudios biomédicos intentan esclarecer la etiopatogenia y los actores inmunológicos implicados en cada una de ellas.

- **Si no ha avanzado tanto la ciencia en este campo, puede la terapéutica biológica dar semejante salto??**

3. En oncología, ¿sería también aplicable la extrapolación de la indicación?

- En este caso **el seguimiento de la eficiencia puede ser muy comprometido** y las determinaciones a valorar no tan claras.



4. Hoy en día los fármacos multidiaria parecen más eficaces que aquellos que no lo son. Es la base del nuevo descubrimiento de fármacos.

- **Puede que el biológico de referencia actúe sobre diferentes funcionalidades y no el biosimilar. Si es así, quizás el biosimilar no sea extrapolable a todas las indicaciones del fármaco original.**

Consideraciones Finales



Sociedad Española
de Farmacología

- La introducción del uso de biosimilares supone un gran avance para el Sistema Nacional de Salud.

Pero:

- Se requiere una buena Farmacovigilancia en la que todos los profesionales de la salud (facultativos, farmacéuticos, enfermería, etc.) e incluso pacientes participen en la comunicación de reacciones adversas y eficacia.

Consideraciones Finales



Sociedad Española
de Farmacología

- Mayor desarrollo de técnicas encaminadas a detectar la posible inmunogenicidad del producto.
- Prescripción del biosimilar por marca y especificación del lote y fabricante.
- Precauciones con la extrapolación a otras indicaciones sin ensayos clínicos previos, se requieren avances en estudios *in vitro* y en modelos animales más sofisticados y fiables.



**Sociedad Española
de Farmacología**

Gracias por su atención