

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES



QF Alejandra Barahona M.
Farmacia HDS
Mayo 2013

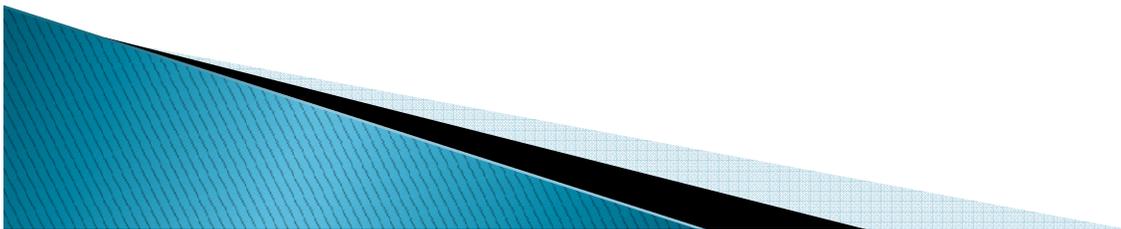
Biomedicamentos

- ▶ **Substancias con actividad terapéutica producidas por células**
 - **Medicamento Biotecnológico:** proteínas generadas mediante ingeniería genética: inserción de una porción del gen (ADN complementario) que comanda síntesis de una proteína determinada.
 - **Mayoría de los biomedicamentos actuales.**
 - **No biotecnológicos:** proteínas del plasma, anticuerpos antibacterianos, extractos glandulares.



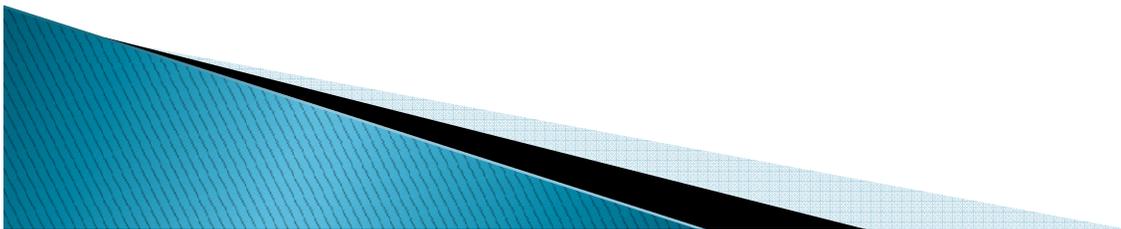
Medicamentos biotecnológicos

Medicamentos obtenidos a partir de técnicas de biotecnología (r-DNA, expresión génica controlada, métodos basados en anticuerpos, etc.).

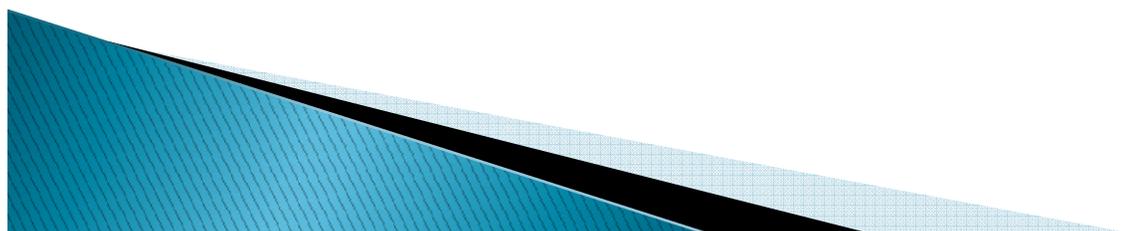


Medicamentos biotecnológicos

- ▶ Proteínas recombinantes
- ▶ Anticuerpos monoclonales
- ▶ Vectores para el transporte de material genético
- ▶ Fragmentos de anticuerpo
- ▶ Ácidos nucleicos
- ▶ Oligonucleótidos antisentido
- ▶ Vacunas, etc.



- ▶ Cerca de un 20% de los fármacos de tipo innovador introducidos actualmente al mercado son obtenidos por técnicas de biotecnología
- ▶ Los medicamentos biotec representan el 50% de los fármacos en fase de investigación clínica.



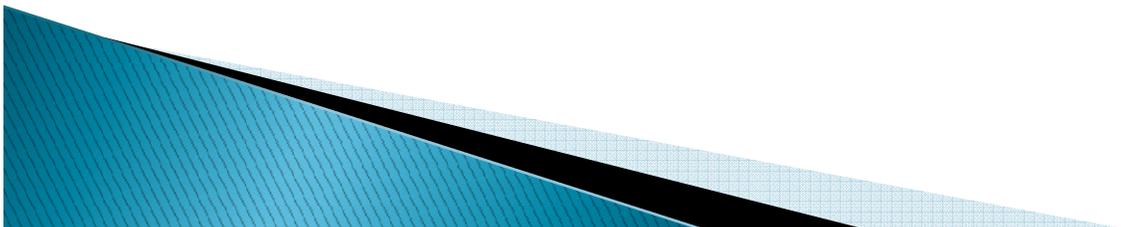
Características de los Medicamentos biotecnológicos

- ▶ Son proteínas de alto peso molecular, con un tamaño de hasta 1000 veces el de las moléculas de síntesis química.
- ▶ Actividad biológica condicionada en gran medida por su estructura, por el grado y el patrón de glicosilación en el caso que se trate de una glicoproteína, y el perfil de isoformas del producto final.
- ▶ Por tratarse de moléculas biológicamente activas derivadas de células vivas, tienen el potencial de activar la respuesta inmunitaria y de desarrollar inmunogenicidad.

Características de los medicamentos biotecnológicos

- ▶ Se producen junto a muchas otras proteínas celulares que hay que purificar.
- ▶ Métodos analíticos muy sofisticados pero insuficientes para detectar cambios que el organismo detecta
- ▶ Aparecen contaminantes específicos dependientes de cada proceso de fabricación.

Huub Schellekens. Follow on biologics: challenges for the next generation. *Nephrol Dial Trans* 20(Sup 4): 31–36; 2005.



Características de los medicamentos biotecnológicos

- ▶ Los fármacos biotec se obtienen a partir de procesos de producción que pueden durar meses y que comprenden varias etapas complejas.
- ▶ La complejidad de este proceso convierte a la molécula final en un producto totalmente dependiente de cada una de las etapas del proceso de fabricación, de manera que pequeños cambios (en los excipientes, uso de nuevos bancos de células etc.) podrían comportar alteraciones clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia del producto final.



“El proceso es el producto”

Complejidad varía por producto

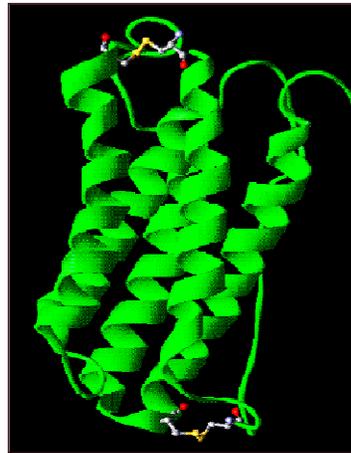


Aspirin

Molecular weight

= 180 Daltons

0 amino acids

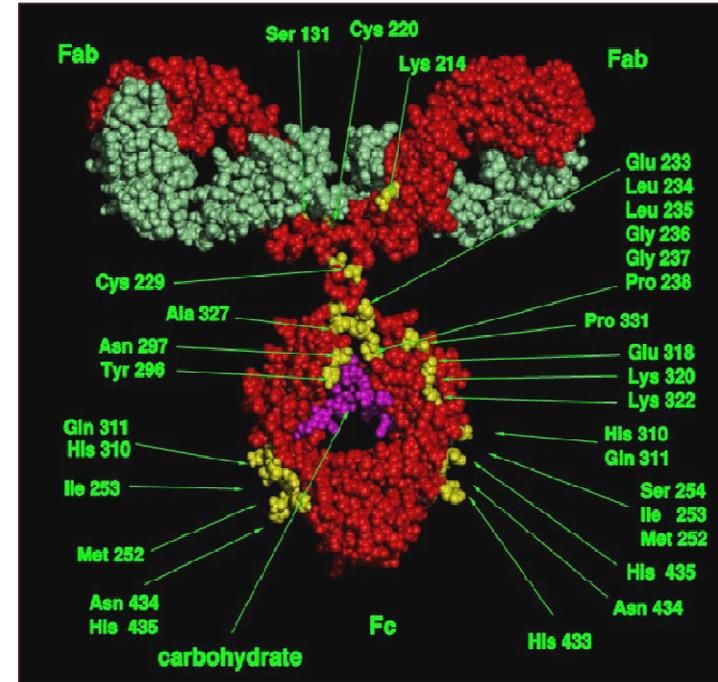


Interferon-alpha

Molecular weight

= 19,625 Daltons

~165 amino acids



Antibody (IgG)

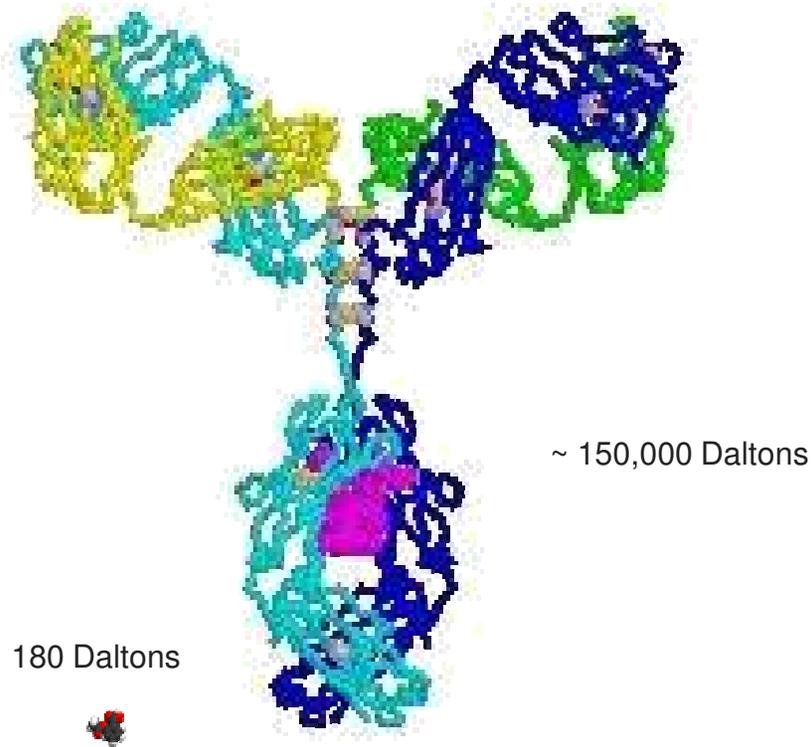
Molecular weight

= 150,000 Daltons

~1,300 amino acids

A mayor complejidad molecular, aumento en la complejidad de procesos

Productos biotecnológicos vs pequeñas moléculas



Modelo atómico de ácido acetilsalicílico (Aspirin[®])
versus una molécula de anticuerpo

Pequeñas moléculas:

El principio activo es una entidad química discreta.

Síntesis química conocida

Su estructura puede ser confirmada a nivel atómico

Proteínas/grandes moléculas:

Nunca corresponden a una entidad única, sino a una mezcla de variantes. Cada variante puede o no afectar las propiedades de eficacia, seguridad o inmunogenicidad.

Proceso de fabricación completo con múltiples fuentes de variabilidad.

Heterogenicidad es el distintivo de las proteínas.

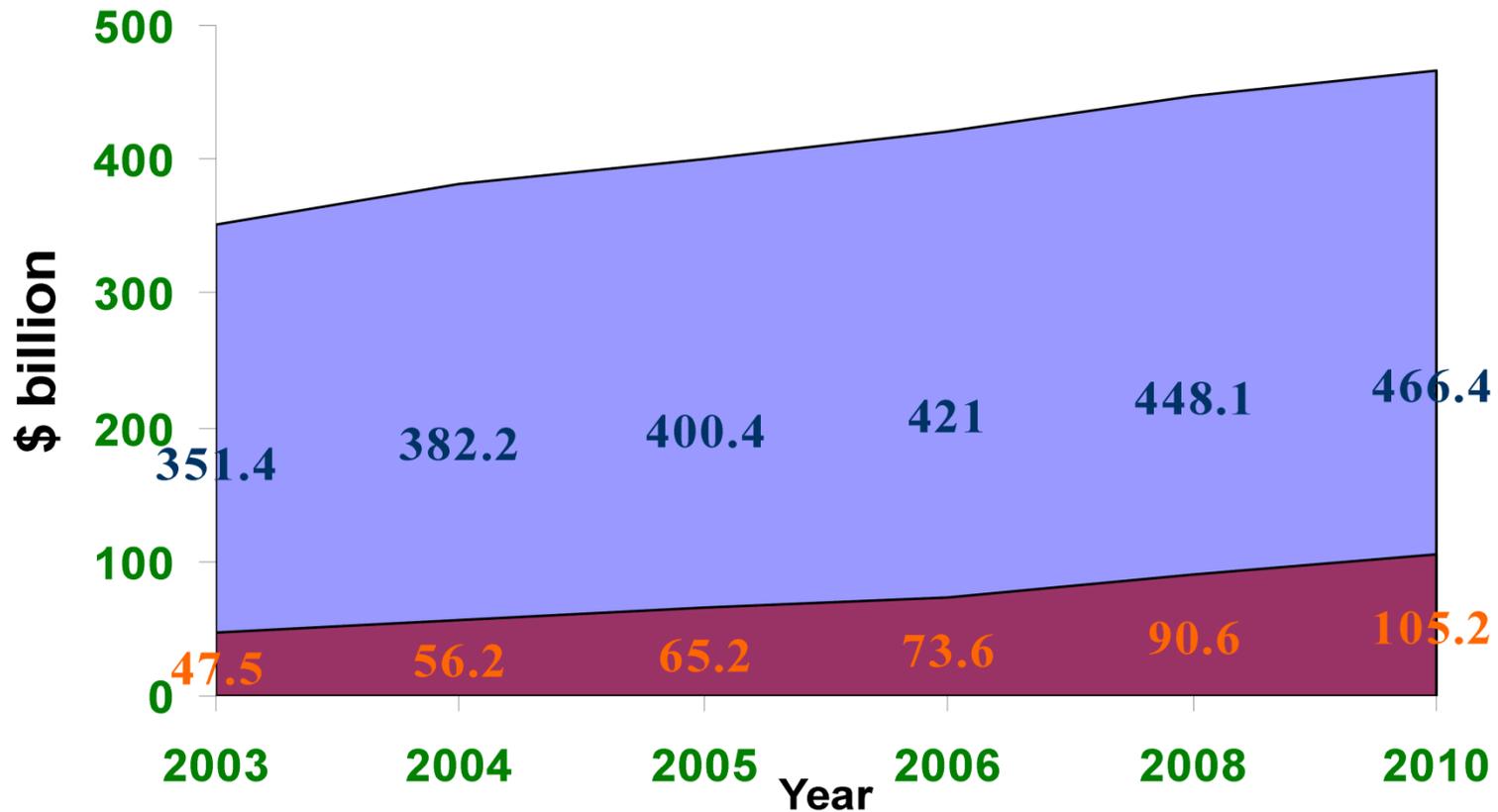
Microheterogenicidad de Proteínas

t-PA (Alteplase)

Modificación	# variantes posibles/descritas
Single/two chain ratio	2
N-terminal sequence	1
N-glycosylation at Asn ₁₁₇	7 (6 different oligosaccharides + unglycosylated)
N-glycosylation at Asn ₁₈₄	25 (12 different oligosaccharides with and w/o sialic acid + unglycosylated)
N-glycosylation at Asn ₄₄₈	25 (12 different oligosaccharides with and w/o sialic acid + unglycosylated)
O-linked fucose at Thr ₆₁	2
Cleavage at Arg ₇ -Asp ₈ or Arg ₂₇ -Ser ₂₈	2 ² = 4
Deamidation of Asn _{37,58,177,184,205}	3 ⁵ = 243 (formation of Asp or IsoAsp)
Oxidation at Cys ₈₃	2
Oxidation at Met _{13, 207,455, 490, 525}	2 ⁵ = 32
Número de variantes posibles	1.09 x 10⁹

Gran presencia de moléculas con un impacto desconocido sobre la eficacia y seguridad

Medicamentos de origen biológico...

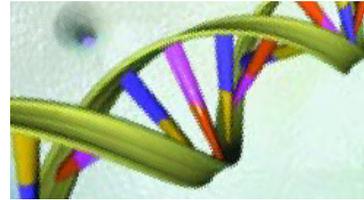
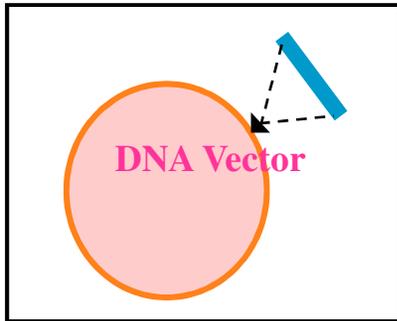


■ Global total sales (\$bn)

■ Global biologics sales (\$bn)

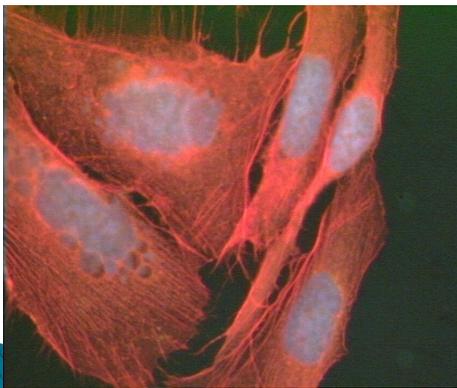
*Biogenerics: The New Horizon for Currently Unaffordable Products.
Dr. Yafit Stark. Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.*

Proceso de Desarrollo y Manufactura de Proteínas Recombinantes



Cloning of Gene and transfer to a DNA Expression Vector

Transfer into Host Cell & Cell Line Development



e.g., bacterial or mammalian cell



Large-Scale Culture



Purification

Formulation

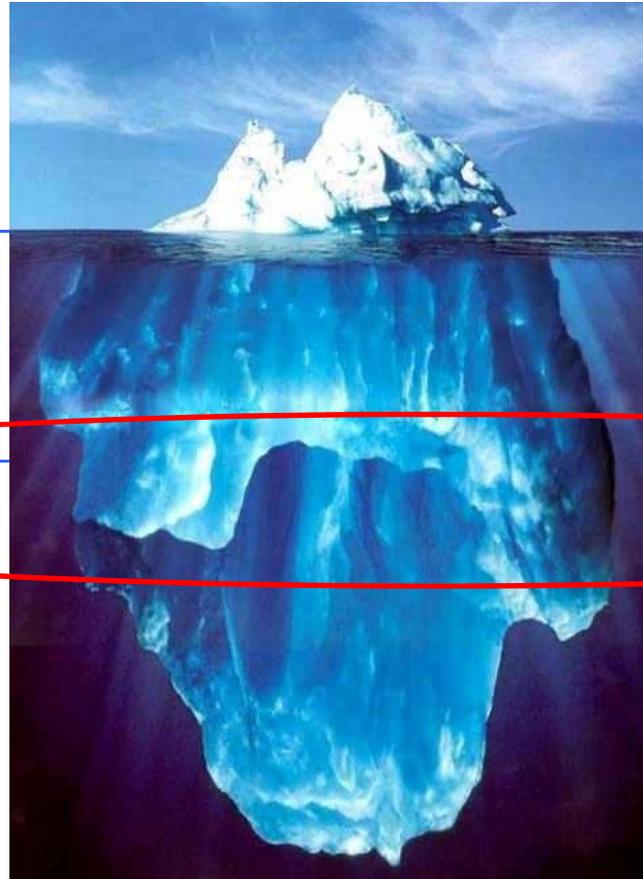


Como manejar la complejidad y asegurar que se obtiene un producto que es consistente

Pruebas de liberación

Caracterización extendida

Proceso



- Set de métodos específicos, robustos y sensibles
- Atributos de calidad para asegurar eficacia, seguridad y estabilidad

- Ensayos adicionales: Métodos ortogonales, nuevas tecnologías

Product Knowledge

- Controles de procesos, caracterización/validación
- Parámetros críticos de proceso
- Monitoreo de proceso y tendencias

Process Understanding

Adapted from: S. Kozlowski & P. Swann (2006) Adv. Drug Delivery Revs. 58, 707-722

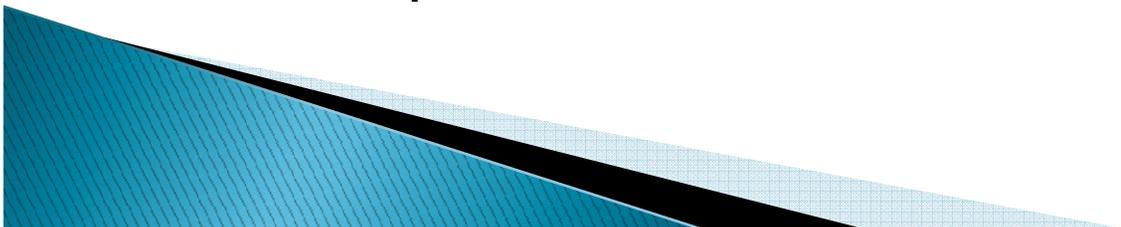
SISTEMA DE CALIDAD EN BIOTECNOLOGICOS



Complejidad	Moléculas pequeñas	Proteínas
Número de Batch Records	< 10	> 250
Pruebas de calidad	< 100	> 2,000
Número de pasos críticos del proceso	< 100	> 5,000
Datos del proceso	< 4,000	> 60,000

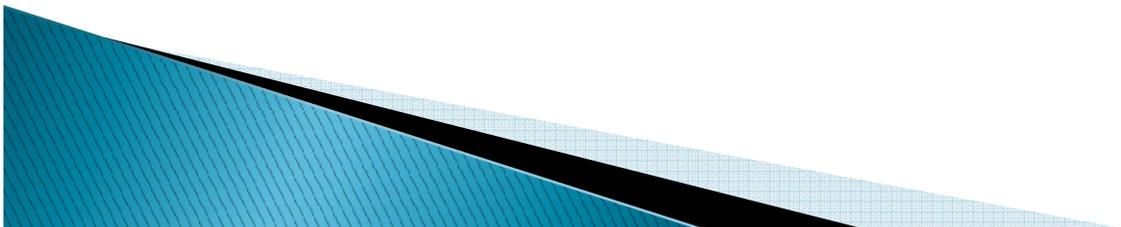
Productos Biosimilares...

- “Protein therapeutics with a high level of similarity to existing protein drugs, generated with the intention of being substitutable for the branded product. As true replication of the existing protein drug (reference product) cannot be established, the term “biogenerics” is no longer the preferred name for these products”. (Datamonitor, 10/2007)
- En USA: Follow-on biologics o follow-on protein products.
- En Europa: Biosimilars.



Productos Biosimilares...

- Son medicamentos obtenidos por biotecnología que tienen las mismas indicaciones terapéuticas que los medicamentos biotecnológicos de referencia y que han demostrado intercambiabilidad, hasta el año 2005 se denominaban biogenericos

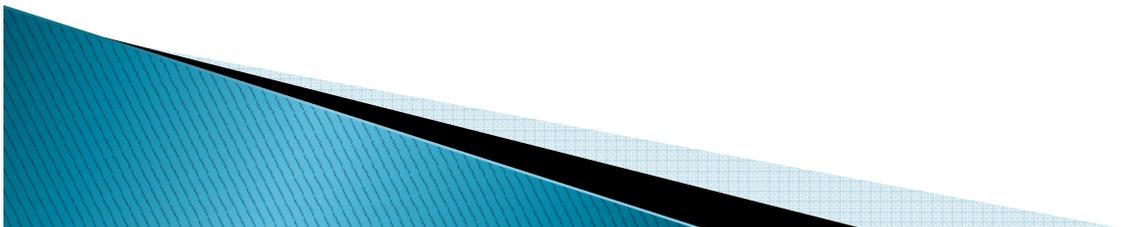


Aparición de Productos Biosimilares...

TRADE NAME	INN	SPONSOR	REFERENCE PRODUCT	DECISION	DATE
Omnitrope®	somatropin	Sandoz	Genotropin	Approve	12/04/2006
Valtropin®	somatropin	BioPartners	Humatrope	Approve	24/04/2006
Alpheon®	Interferon alfa-2a	BioPartners	Roferon-A	Reject	28/06/2006
Abseamed® ¹	epoetin alfa	Medice	Eprex	Approve	28/08/2007
Binocrit® ¹	epoetin alfa	Sandoz	Eprex	Approve	28/08/2007
epoetin alfa Hexal® ¹	epoetin alfa	Hexal	Eprex	Approve	28/08/2007
Retacrit® ²	epoetin alfa	Hospira	Eprex	Approve	18/12/2007
Silapo® ²	epoetin alfa	STADA	Eprex	Approve	18/12/2007
Insulin Rapid Marvel®, Long Marvel 30/70 Mix Marvel®	Insulin	Marvel	Humulin	Withdraw	16/01/2008
Ratiograstim®	Filgrastim	Ratiopharm	Neupogen	Approve	16/09/2008
Biograstim®	Filgrastim	CT Arzneimittel	Neupogen	Approve	16/09/2008
Tevagrastim®	Filgrastim	Teva	Neupogen	Approve	16/09/2008
Zarzio®	Filgrastim	Sandoz	Neupogen	Positive opinion	20/11/2008 (MA expected 01/2009)
Filgrastim Hexal ⁴ ®	Filgrastim	Hexal	Neupogen	Positive opinion	20/11/2008 (MA expected 01/2009)

Ventajas de los Productos Biosimilares...

- Una gran cantidad de pacientes se podrían beneficiar de medicamentos modernos a menor precio.
- Las empresas farmacéuticas que los producen podrían lanzar los biosimilares al mercado en forma “más rápida”: “Programa abreviado de desarrollo”.
- Pacientes con capacidad para decidir su terapia.
- Intercambiabilidad de productos.



¿Se puede decir que los productos biotecnológicos son intercambiables?

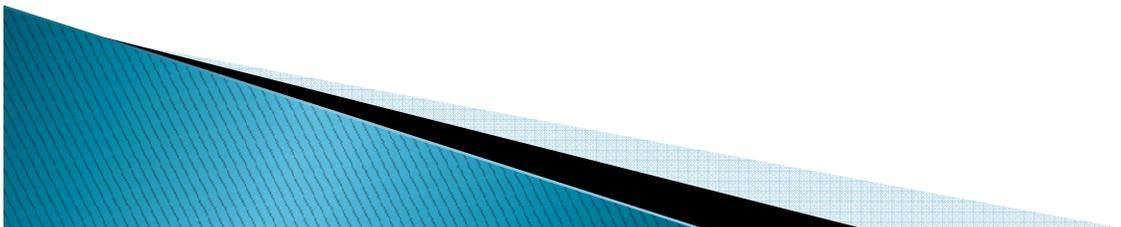
- ▶ Cuando se comparan los productos innovadores, cada uno tiene sus datos independientes y cada uno tiene su proceso de producción. *Por lo tanto, estos productos no se pueden considerar intercambiables.* En todo caso, pueden ser alternativas terapéuticas abiertas al juicio de los médicos tratantes.
- ▶ Si el producto no es innovador, con mayor razón se puede decir que no es intercambiable. Es por ello que la prescripción de los productos biotecnológicos por denominación común internacional (DCI) no puede aplicarse para los productos biotecnológicos y, hasta cuando esto pueda resolverse, su prescripción debe realizarse por su nombre comercial o marca. En resumen, toda alternativa terapéutica en biofármacos debe respaldarse en sus propios desarrollos y en particular, con sus propios estudios clínicos.

¿Se puede copiar un medicamento biotecnológico?

- ▶ No es posible copiar un medicamento biotecnológico con la pretensión de obtener otro que pueda asegurar que tiene las mismas propiedades farmacológicas. Los productos biotecnológicos son moléculas complejas y heterogéneas, muy difíciles de identificar y caracterizar, a diferencia de las moléculas químicas de estructura conocida. Además, es muy difícil probar la bioequivalencia entre proteínas, debido a la variabilidad de los niveles sanguíneos a distintos tiempos luego de su administración.

¿Cómo deben ser los estudios clínicos que se han de realizar para garantizar la seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico?

- ▶ Estos estudios están definidos por las Autoridades Regulatorias, de acuerdo a lo que es necesario demostrar. La dimensión del estudio y el protocolo, deben asegurar la generación de resultados válidos y estadísticamente significativos, los cuales se rigen por normas internacionales muy estrictas para proteger al paciente. Luego de la aprobación de nuevo producto, se realizan los estudios clínicos de fase IV (postmarketing) y la farmacovigilancia, también bajo estricta supervisión de las Autoridades Regulatorias.



Regulaciones

Aspectos relevantes

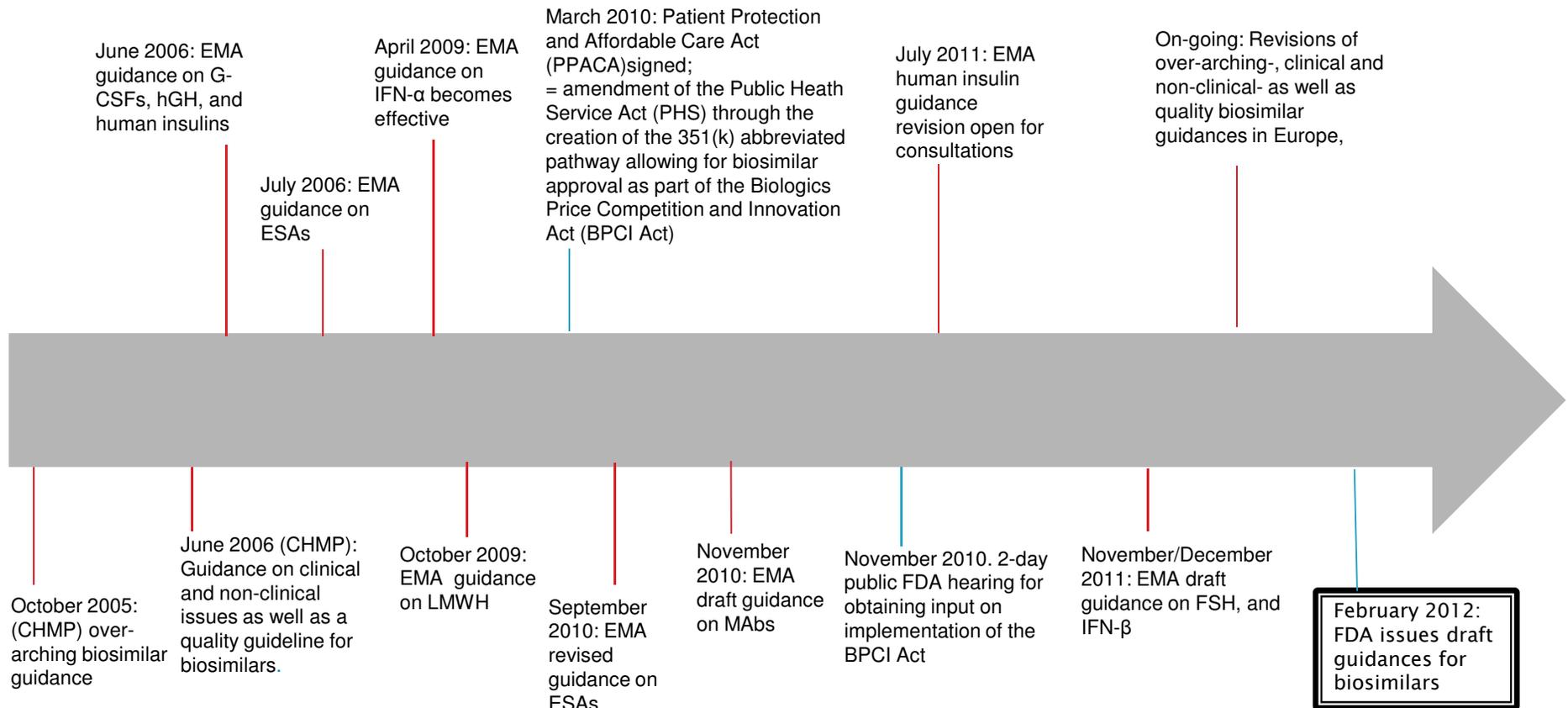
EMA

OMS

FDA

Chile

Timelines of biosimilar guidance developments in Europe and the United States



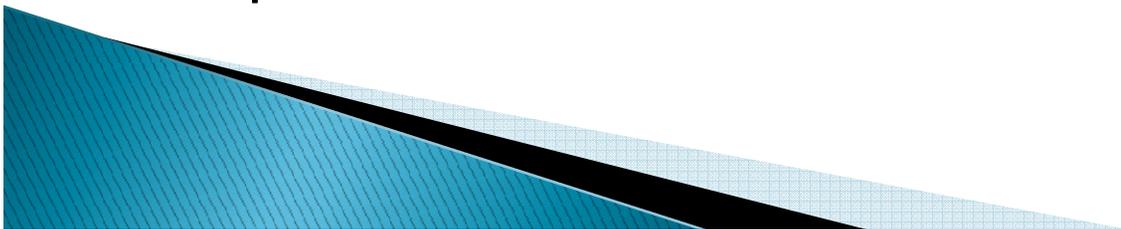
¿Por qué es necesaria esta normativa?

- Los procesos pueden generar diferencias estructurales que afectan la:
 - ✓ Actividad biológica del producto.
 - ✓ Seguridad del producto.
 - ✓ Eficacia del producto.
 - ✓ Inmunogenicidad del producto.
- Dificultad para caracterizar la moléculas desde el punto de vista analítico y biológico.
- No se pueden aplicar:
 - ✓ Misma metodología analítica.
 - ✓ Bioequivalencia tradicional.



¿Por qué es necesaria esta normativa?

- Moléculas de alto peso molecular.
- Estructura tridimensional compleja.
- Se producen de organismos vivos: sistemas heterogéneos.
- Diferentes laboratorios utilizan distintos procesos para producir la moléculas biológica.
- Proceso de manufactura es complejo: afecta la reproducibilidad.



OMS

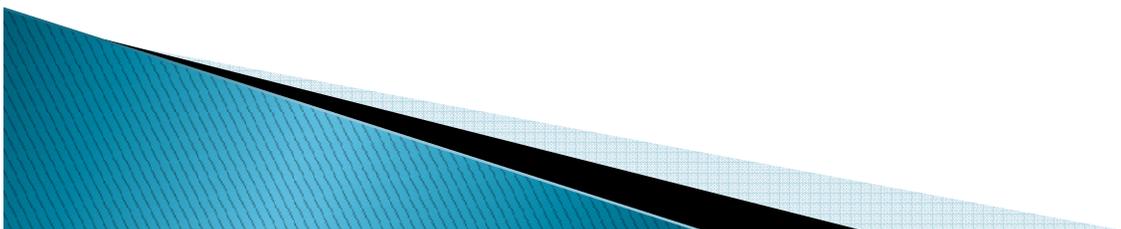
Definición y Alcance

- Similar biotherapeutic products (SBPs) Productos bioterapéuticos el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia respecto de un producto de referencia ya autorizado (RBP)

Reference biotherapeutic product (RBPs) es usado como comparador en estudios en iguales condiciones para mostrar similitud respecto de calidad, seguridad y eficacia. Solo un producto que ha sido autorizado en base a un dossier completo puede ser considerado RBP

- **Alcance:** Productos bioterapéuticos bien establecidos y bien caracterizados, tales como proteínas terapéuticas derivadas de DNA recombinantes.

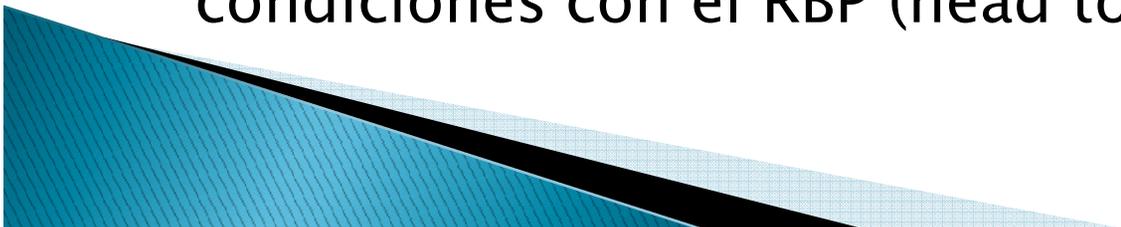
Fuera del alcance: Vacunas y derivados de plasma y sus análogos recombinantes



OMS

Calidad

- En el desarrollo de un SBP debe existir:
 - Caracterización en un número representativo de lotes del RBP
 - Proceso de manufactura que reproduzca el RBP de una manera altamente similar en los atributos claves de calidad
- La comparabilidad en términos de calidad es el fundamento clave para predecir la eficacia y seguridad clínica del RBP aplicará al SBP. Solo así puede optarse a estudios no clínicos y clínicos reducidos.
- Para evaluar comparabilidad el fabricante deberá realizar una caracterización completa tanto fisicoquímica como biológica del SBP en iguales condiciones con el RBP (head to head studies)



OMS

Estudios no clínicos y clínicos

- **No clínicos**

- Evaluación fármaco-toxicológica del SBP
- Estudio head to head (comparativos en igualdad de condiciones) toxicológico
- Pueden requerirse estudios adicionales dependiendo del tipo y complejidad del producto.
In vitro:
 - Metodología: estudios de unión a receptores, ensayos basados en células
 - Propósito: Establecer comparabilidad respecto de la actividad biológica y farmacodinámica entre el SBP y el RBPIn vivo:
 - Comparativos en naturaleza
 - Realizado en especies relevantes
 - Emplear tecnología state of the art

- **Clínicos**

- Diseñados para demostrar comparabilidad en términos de eficacia y seguridad entre el SBP y el RBP
- Ejercicio de comparabilidad
 - En primer lugar estudios PK y PD seguido de estudios clínicos pivotales

- **Estudios de eficacia**

- No se requieren estudios de determinación de dosis
- Estudios randomizados, grupo paralelo, acorde a ICH E9 y E10
- Se acepta equivalencia o no inferioridad para la comparación de eficacia y seguridad entre el SBP y el RBP.
- Los rangos aceptados para determinar equivalencia o no inferioridad deben estar predefinidos y justificados

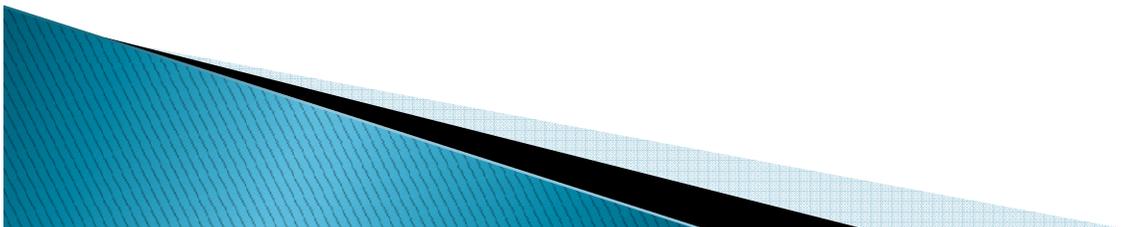
OMS

Seguridad e inmunogenicidad

- Estudios de seguridad

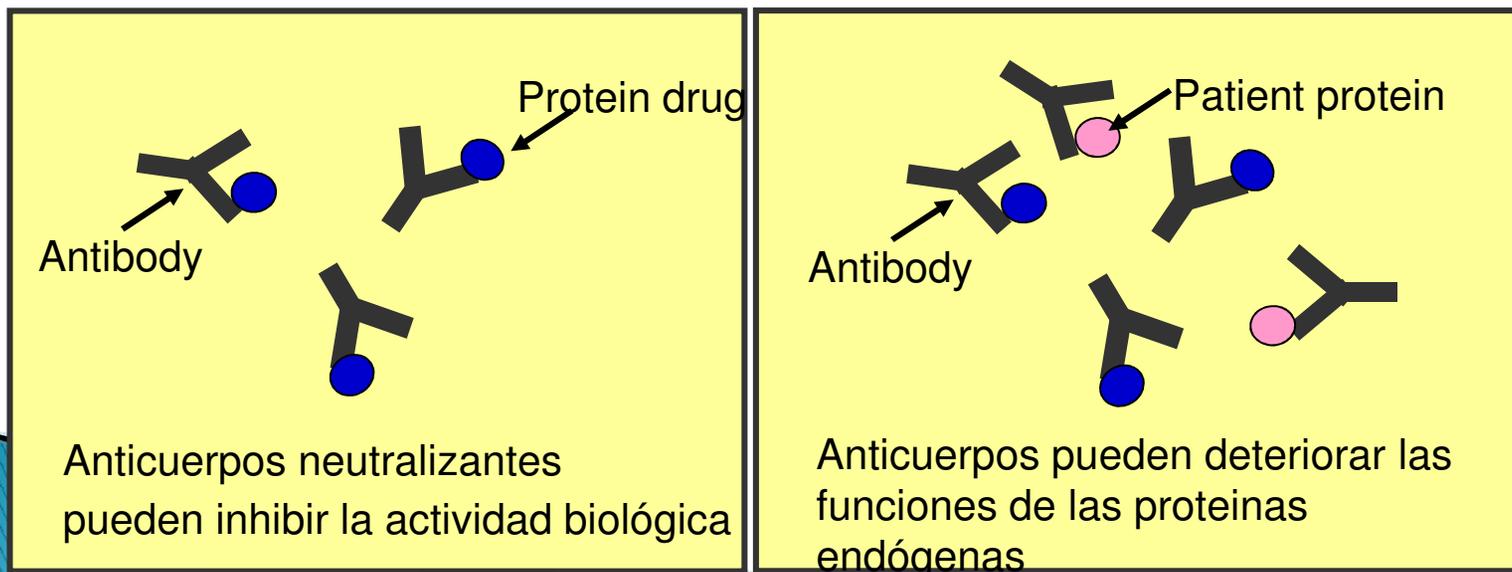
La comparabilidad con el RBP debe incluir el tipo, frecuencia y severidad de los eventos adversos

- Inmunogenicidad
- Siempre debe ser investigada como previo a la autorización del producto
- Aun cuando en términos de eficacia y seguridad RBP y SBP pueden ser similares, la inmunogenicidad puede ser diferente.
- Administración crónica: se requieren datos de a lo menos un año.
- Puede requerirse una caracterización de la inmunogenicidad en forma posterior a la autorización, especialmente en caso de eventos adversos raros.



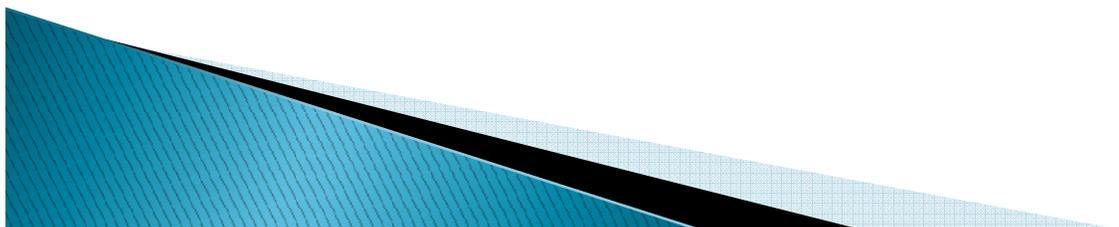
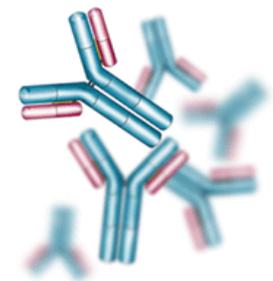
Qué es la inmunogenicidad?

- Capacidad de las proteínas de generar una respuesta inmune
- Todas las proteínas tienen el potencial de generar una respuesta inmune, el impacto clínico puede variar desde una secuela permanente hasta no tener consecuencia (anti-therapeutic antibodies, ATA = anti-drug antibodies, ADA)
- Inmunogenicidad varía con el producto, sus propiedades físicas y el sistema inmunitario del paciente



Cual es el potencial impacto de la inmunogenicidad?

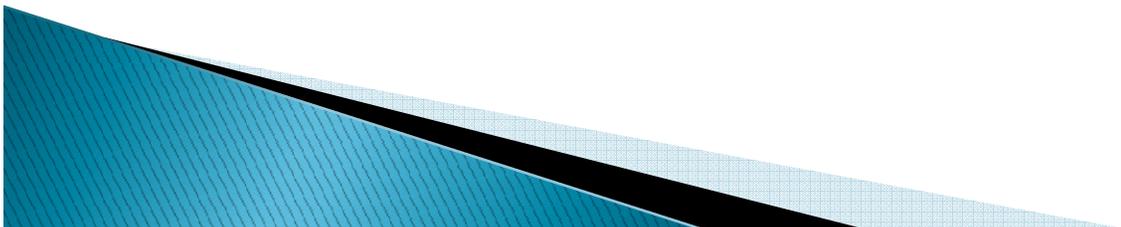
Areas	Potencial resultado clínico
Seguridad	<ul style="list-style-type: none">• Reacciones de hipersensibilidad• Actividad neutralizante de proteínas endogenas
Eficacia	<ul style="list-style-type: none">• Neutralización• Impacto en la farmacocinética• Cambios en la biodistribución
Ninguno	<ul style="list-style-type: none">• A pesar de la generación de anticuerpos, no existe un impacto discernible.



OMS

Extrapolaciones

- ▶ Similaridad demostrada en un modelo apropiado
- ▶ Similar mecanismo de acción, mismos receptores
- ▶ Seguridad e inmunogenicidad suficientemente caracterizada en la población evaluada



OMS

Farmacovigilancia

- Monitoreo estricto especialmente en EA raros y serios
- Identificación del SBP: marca, INN, país de origen
- Farmacovigilancia desde el momento de la comercialización
- Plan de FV debe ser sometido con el dossier, así mismo como las especificaciones de seguridad
- Medidas de minimización de riesgos
- Agencias regulatorias deben monitorear el cumplimiento del plan de FV
- Reportes deben evaluarse de una manera científica incluyendo frecuencia y causalidad



EMA:

Biosimilar guidelines July 2010

Guideline

'Guideline on similar biological medicinal products'

Proof of similarity with a reference product as the basis for approval

Guideline on quality issues

Full dossier plus head-to-head comparison to reference product

Guideline on non-clinical/clinical issues

Reduced dossier, head-to-head comparison to reference product

Product-class specific guidelines on nonclinical/clinical:

Insulin

GH

G-CSF

Epoetin

IFN-alpha

LMWH

Product specific – guidelines under development

IFN-beta

FSH

mAbs

Biosimilares Autorizados por EMEA

Fármaco biosimilar	Laboratorio	Autorización de la EMEA	Autorización de la AEMPS	Disponibilidad a España
Omnitrope® (hormona de crecimiento) INN: somatropina	Sandoz GmbH	Abril 2006	Julio 2006	Comercializado
Valtropin® (hormona de crecimiento) INN: somatropina	BioPartners	Abril 2006	-	-
Bincrit® (eritropoyetina) INN: epoetina alfa	Sandoz GmbH	Agosto 2007	Febrero 2008	Pendiente de comercialización
Epoetina alfa Hexal® (eritropoyetina) INN: epoetina alfa	Hexal Biotech GmbH	Agosto 2007	-	-
Abseamed® (eritropoyetina) INN: epoetina alfa	Medice Arzneimittel	Agosto 2007	-	-
Silapo® (eritropoyetina) INN: epoetina zeta	Stada Arzneimittel	Diciembre 2007	-	-
Ratacrit® (eritropoyetina) INN: epoetina zeta	Hospira Enterprises BV	Diciembre 2007	Febrero 2008	Comercializado
Ratiograstim® INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH	Septiembre 2008	Septiembre 2008	Pendiente de comercialización
Biograstim® INN: filgrastim	CT Arzneimittel GmbH	Septiembre 2008	-	-
Tevagrastim® INN: filgrastim	Teva Pharma BV	Septiembre 2008	-	-
Filgrastim ratiopharm® INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH	Septiembre 2008	-	-

INN: *international non-proprietary name*; EMEA: Agencia Europea del Medicamento; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

FDA

Biosimilar draft guidelines

Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only. Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Sandra Benton at 301-796-2500 or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development at 1-800-835-4709 or 301-827-1800.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
February 2012
Biosimilarity

Guidance for Industry Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product

DRAFT GUIDANCE

This document is being distributed for comment purposes only.

Comments regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication of the notice announcing the availability of the draft guidance to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Sandra Benton at 301-796-2500 or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development at 1-800-835-4709 or 301-827-1800.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

February 2012
Biosimilarity

Guidance for Industry

Questions and Answers on the Implementation of the Drug Price Competition and Patent Term Extension Act of 2009

DRAFT GUIDANCE

This document is being distributed for comment purposes only.

Comments regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication of the notice announcing the availability of the draft guidance to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

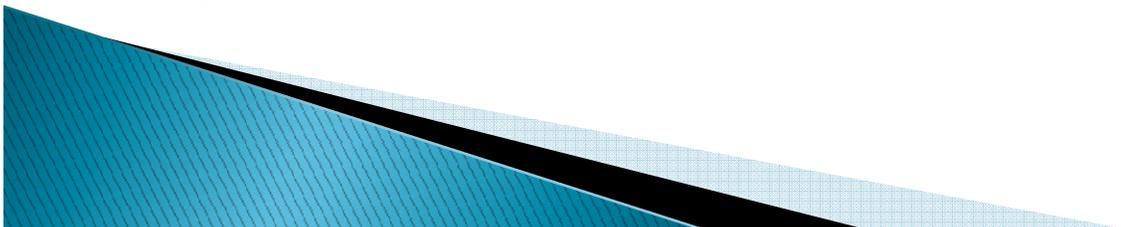
For questions regarding this draft document contact (CDER) Sandra Benton at 301-796-2500 or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development at 1-800-835-4709 or 301-827-1800.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

FDA

Aspectos generales

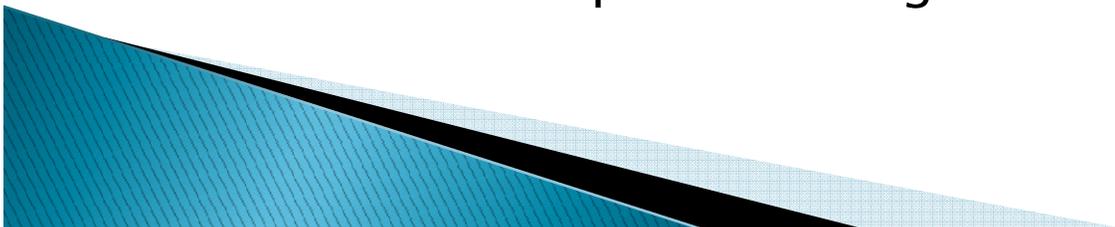
- Esta guía está de acuerdo con los lineamientos presentados por las otras agencias reguladoras (EMA) y la OMS.
- Los documentos presentan los lineamientos generales para la reglamentación de Biosimilares y no son específicos por producto.
- En contraste con otros reguladores, la FDA está haciendo hincapié en el enfoque por etapas (**enfoque paso a paso o método progresivo**) en la evaluación de la biosimilaridad. Este proceso comienza con la labor analítica completa, seguido de los estudios en animales y finalmente los programas clínicos.
- Una prioridad clave en la Guía, será contar con un sólido programa de post-comercialización, que permita diferenciar los efectos adversos que ocurren con el uso del producto de referencia y un biosimilar.



FDA

Aspectos generales

- La guía FDA reconoce:
 - Complejidad de las proteínas
 - Deja en claro que es muy difícil hacer una caracterización completa.
 - Diferentes procesos de manufactura pueden generar diferencias significativas en los productos
 - Demostrar que un producto es biosimilar a un producto de referencia, será altamente complejo (distinto proceso de manufactura)
 - Un producto biosimilar debe demostrar su “biosimilitud” para cada aprobación que sea solicitada
 - La inmunogenicidad debe ser estudiada en seres humanos
 - Extrapoluciones son posibles, pero se requieren datos científicos para justificarla
 - Monitoreo amplio de la seguridad post comercialización



Chile

Decreto supremo 3/10 (válido Dic. 2011)

- Art. 42

Requisitos de Seguridad y Eficacia:

“En los casos de los productos biotecnológicos, mediante Decreto Supremo del Ministerio, a propuesta del Instituto, se establecerá la **norma técnica** que determinará los principios activos y sus respectivas presentaciones, respecto de cada uno de los cuales podrá adoptarse la abreviación de estudios clínicos destinados a avalar eficacia y seguridad del producto, basándose en existencia de otro producto biotecnológico registrado, que utilice los mismos principios activos, dosis unitaria, forma farmacéutica y vía de administración. **Sin perjuicio de lo expuesto, el interesado deberá acompañar los estudios comparativos con el producto de referencia, que respecto de cada principio activo se indique, de manera de caracterizar apropiadamente al producto y demostrar su naturaleza similar con el innovador o referente ya aludido”**



Chile

Norma Técnica (bajo evaluación Ministerio de Salud)

Innovadores y copias vía stand alone

- Dossier completo de calidad
- Estudios pre-clínicos
- **Estudios clínicos Fase I, II y III**
- Farmacovigilancia
- Plan de manejo de riesgos

Biosimilares con comparabilidad

- Dossier completo de calidad + ejercicio de comparabilidad
 - Estudios pre-clínicos (head to head)
 - Estudios PK/PD (head to head)
 - Estudios de eficacia clínica (head to head)
 - Estudios de inmunogenicidad (head to head)
- Extrapolación de nuevas indicaciones acorde a criterio OMS
- Farmacovigilancia y plan de manejo de riesgos
- **Intercambiabilidad debe evitarse dentro de lo posible (recomendación de ISP)**

La norma técnica reconocerá como válidas las guías de EMA que sean emitidas y las vigentes

Chile

Norma Técnica (bajo evaluación Ministerio de Salud)

“Uso correcto de los Biosimilares”

“....Para un mismo paciente, los cambios múltiples o frecuentes de tratamiento entre medicamentos declarados como Biosimilares, incluyendo el medicamento de referencia, puede generar un mayor riesgo de respuesta inmunológica contra la proteína de interés terapéutico y sería difícil llegar a establecer cuál de los medicamentos sería responsable del efecto adverso, en particular de origen inmune. En consecuencia, se recomienda tratar, dentro de la medida de lo posible, a un mismo paciente con un solo producto, a menos que el médico tratante, decida lo contrario”.

Chile

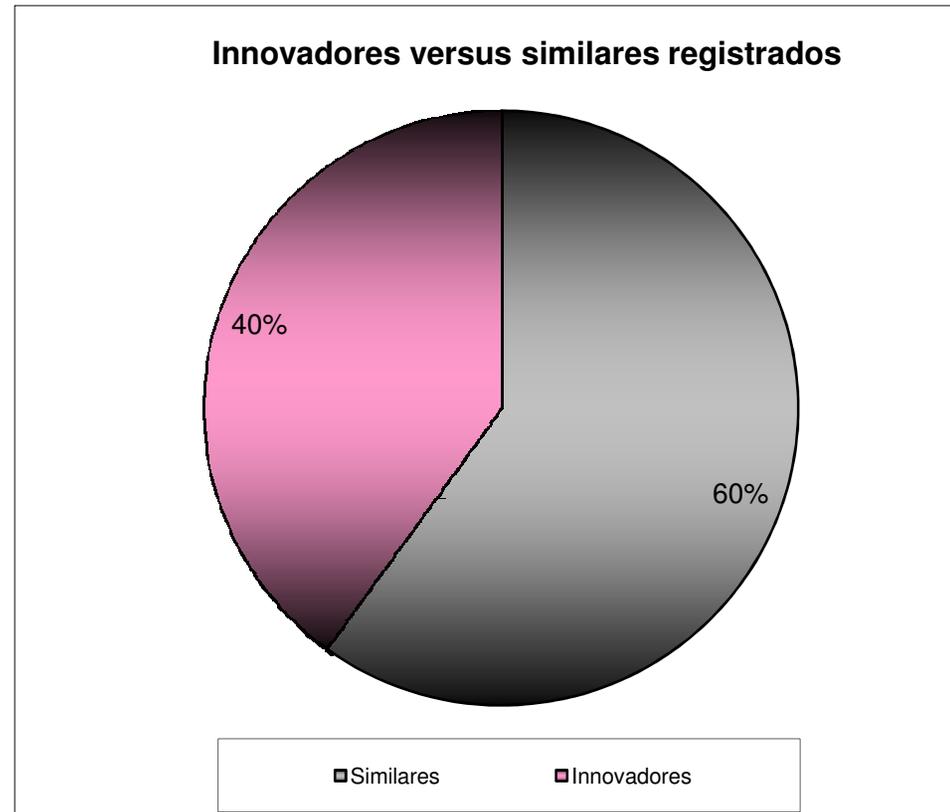
Norma Técnica (bajo evaluación MinSal)

Productos biotecnológicos aprobados bajo la regulación anterior (DS 1876)

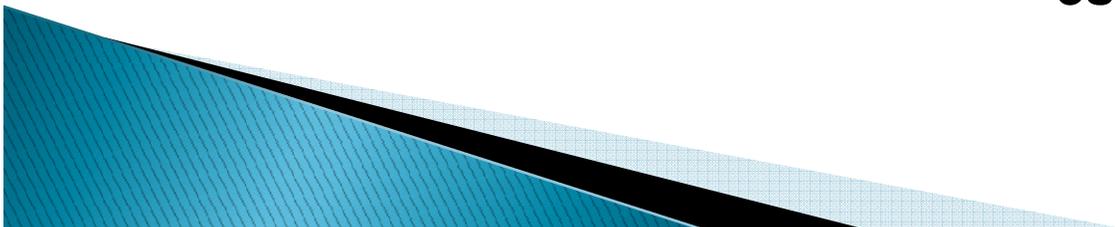
Producto Biotecnológico	Requisitos de Calidad	Estudios Pre-clínicos	Estudios Clínicos	FV
Producto Biotecnológicos no innovadores registrado en Chile desde hace más de 3 años.	+ Dossier completo de calidad comparativo con referente		PK/PD comparativo o un estudio clínico de eficacia comparativo .	+
Producto Biotecnológicos no innovadores no comercializado o comercializado hace menos de tres años	+ Dossier completo de calidad comparativo con referente	Depende, caso a caso En general se solicitará estudios preclínicos in vitro e in vivo de carácter comparativo	Por lo menos PK/PD comparativo con Referente Estudio de eficacia y seguridad (cuando corresponda)	+

Situación en Chile

Filgrastim
Insulina
Hormonas
Interferones
Inmunoglobulinas
EPO alfa



Aprobados sin una regulación específica para biológicos



Algunas consideraciones...

- Medicamentos biológicos: de naturaleza distinta a los medicamentos de síntesis química.
 - El proceso es crítico: “el proceso es el producto”.
 - Biosimilares no son equivalentes genéricos del producto innovador sólo por el hecho de declararlo: demostrar eficacia y seguridad.
 - Registro farmacéutico: “no puede ser copy-paste”.
 - Reglamento chileno: conveniencia de adoptar las exigencias de la EMEA.
- 



Gracias