



LOS SISTEMAS SANITARIOS  
ANTE LA LLEGADA DE LOS  
**BIOSIMILARES**

Madrid  
14 - Marzo - 2016

# Marco general de los medicamentos biosimilares

**Fernando de Mora**

PhD, MBA

Profesor

Departamento de Farmacología, de Terapéutica  
y de Toxicología

(fernando.demora@uab.cat)



Universitat  
Autònoma  
de Barcelona

**PRESENTACIÓN CONFIDENCIAL**  
No difundir sin autorización

Difusión NO autorizada

Biomedicamento *versus* medicamento de síntesis química


Biosimilar: de la ciencia al mercado

Conclusión: biosimilaridad y sostenibilidad

fernando.demora@uab.cat

Difusión NO autorizada

## Medicamentos de síntesis química



↓

OC(=O)c1ccccc1O  
**Ácido Salicílico**

+

CC(=O)OC(=O)C  
**Anhidrido Acético**

$\xrightarrow{H_2SO_4}$


↓

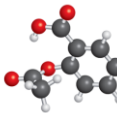
CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O  
**Ácido Acetilsalicílico (ASPIRINA)**

+

CC(=O)O  
**Ácido Acético**

↓



  
**21 átomos**

**“Medicamento de síntesis química” o “molécula pequeña”**

- producción no biológica: no necesita organismo vivo
- estructura y actividad “sencillas” / molécula estable

80-90% de los medicamentos (paracetamol, antihistamínicos, etc.)

**Fácilmente replicable:  
Molécula idéntica**

→ e.g. **MEDICAMENTO GENÉRICO**

Difusión NO autorizada

fernando.demora@uab.cat

## ¿Qué es un medicamento biotecnológico?

**BIOLÓGICO, biomedicamento... Medicamento producido por organismo vivo** (e.g. insulina páncreas cerdo)



Extracción de Factor VIII de sangre Humana\* (antihemofílico) = **BIOLÓGICO**

↓

**¿Alternativa?**

¿Se puede obtener Factor VIII humano de células no humanas?

**SÍ, EN CÉLULAS MANIPULADAS DE OVARIO DE HAMSTER CHINO (CHO)**





**Genes de CHO manipulados**

**Producen Factor VIII humano\*\***

**MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO**  
 Procede de un organismo vivo “manipulado-alterado” genéticamente, (biotecnología)



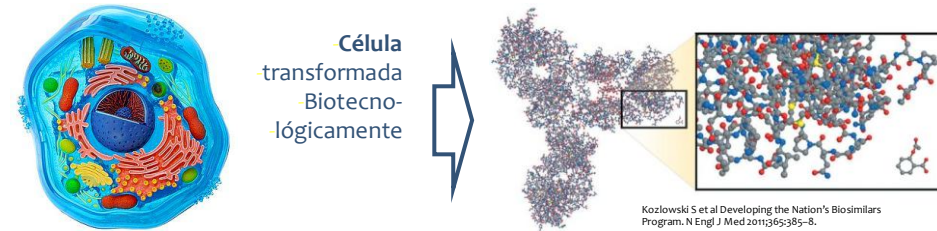

Difusión NO autorizada

\*Smit Sibinga CT. Small-pool high-yield factor VIII production . Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 24 : 43 – 70, 1986

\*\*Jiang R, Monroe T, McGrogers, R, Larson PJ. Manufacturing challenges in the commercial production of recombinant coagulation Factor VIII. Haemophilia 8: 1-5, 2002

fernando.demora@uab.cat

# Medicamentos biotecnológicos: variabilidad



Célula transformada Biotecnológicamente

Kozlowski S et al Developing the Nation's Biosimilars Program. N Engl J Med 2011;365:385-8.

**PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS RECOMBINANTES**  
*Interferones* (hepatitis, MS...)  
*Hormona de crecimiento*,  
*Folitropina α* (rhFSH)  
*Insulina* (diabetes),  
*Eritropoyetina* (EPO): oncología,  
Fallo renal,  
*Anticuerpos monoclonales* e.g. rituximab,  
*infliximab*, Etc.. (oncología, GE. Etc.)

**MOLÉCULAS GRANDES/COMPLEJAS**  
>>> medicamentos de síntesis química (moléculas pequeñas)

**VARIABILIDAD INHERENTE a biológicos (fuente biológica y naturaleza inestable)**  
>>>> medicamentos de síntesis química

fernando.demora@uab.cat

Difusión NO autorizada

# ¿Es terapéuticamente aceptable cierta variabilidad molecular en biológicos? (1)

# SÍ

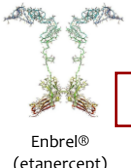
**PUEDE SERLO...**  
Aceptada cierta variabilidad en biológicos originales

fernando.demora@uab.cat

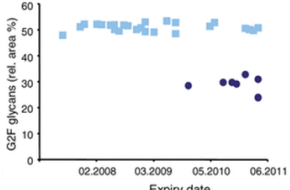
Difusión NO autorizada

# ¿Es terapéuticamente aceptable cierta variabilidad molecular en biológicos? (3)

Schiestl, M. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. Nature biotechnology, 2011;29:4;310-312



Enbrel®  
(etanercept)  
 $C_{2224}H_{3475}N_{621}O_{698}S_{36}$

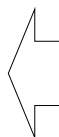


GZF glycans (rel. area %)

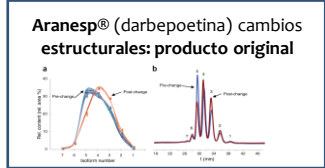
Expiry date

Modificaciones estructurales lote a lote

**NO TIENEN**  
Impacto en equilibrio beneficio-riesgo  
(CONFIANZA en reguladores)



**Cambios en  
proceso de manufactura  
magnifican variabilidad**




Aranesp® (darbepoetina) cambios estructurales: producto original

**Difusión NO autorizada**

fernando.demora@uab.cat


# Medicamento biológico original: el principio de “comparabilidad”



3P Bio

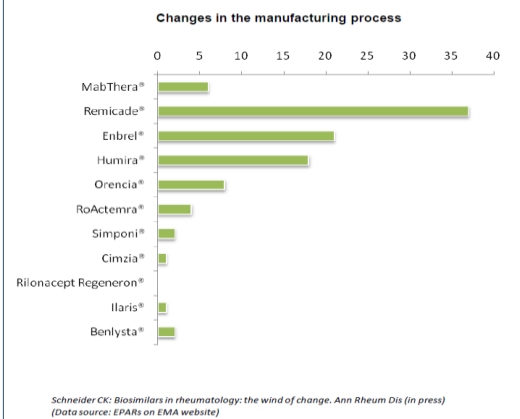
**CAMBIOS EN PROCESO PRODUCTIVO DE BIOLÓGICOS ORIGINALES (frecuente)**

**COMPARACIÓN PRE Y POST CAMBIO EN PROCESO**  
EMA (Agencia Europea)  
Vela por eficacia/seguridad  
sostenible  
**GARANTISTA**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guidance on Biotechnological/Biological Products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03)



Changes in the manufacturing process

Medicamento	Cambios
MabThera®	~8
Remicade®	~38
Enbrel®	~22
Humira®	~18
Orencia®	~10
RoActemra®	~5
Simponi®	~3
Cimzia®	~2
Rilonacept Regeneron®	~1
Ilaris®	~1
Benlysta®	~2

Schneider CK: Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Ann Rheum Dis (in press)  
(Data source: EPARs on EMA website)

**Difusión NO autorizada**

fernando.demora@uab.cat

4

A

Biomedicamento versus medicamento de síntesis química

Biosimilar: de la ciencia al mercado

Conclusión: biosimilaridad y sostenibilidad

fernando.demora@uab.cat

Difusión NO autorizada

A

El concepto “biosimilar”

¿PUEDEN DOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS SER EQUIVALENTES?

Producto original de referencia

SÍ

BIOSIMILAR

A pesar de Diferencias fisicoquímicas menores

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

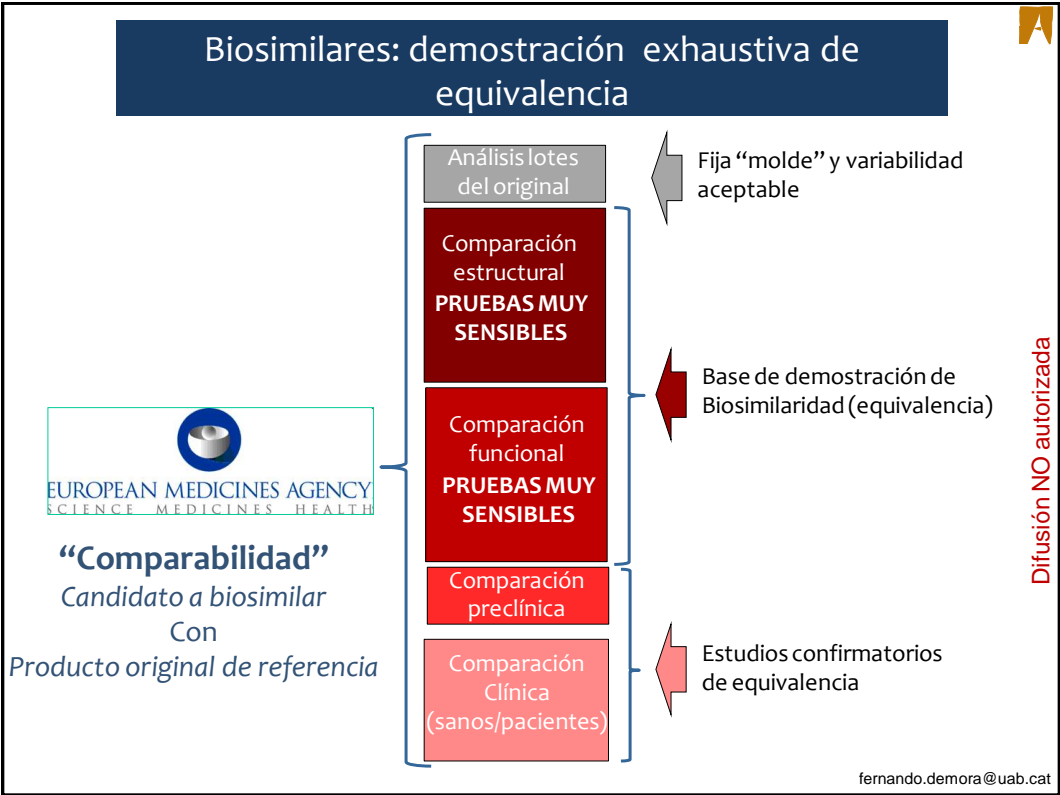
Principio de “Comparabilidad”

BIOSIMILAR

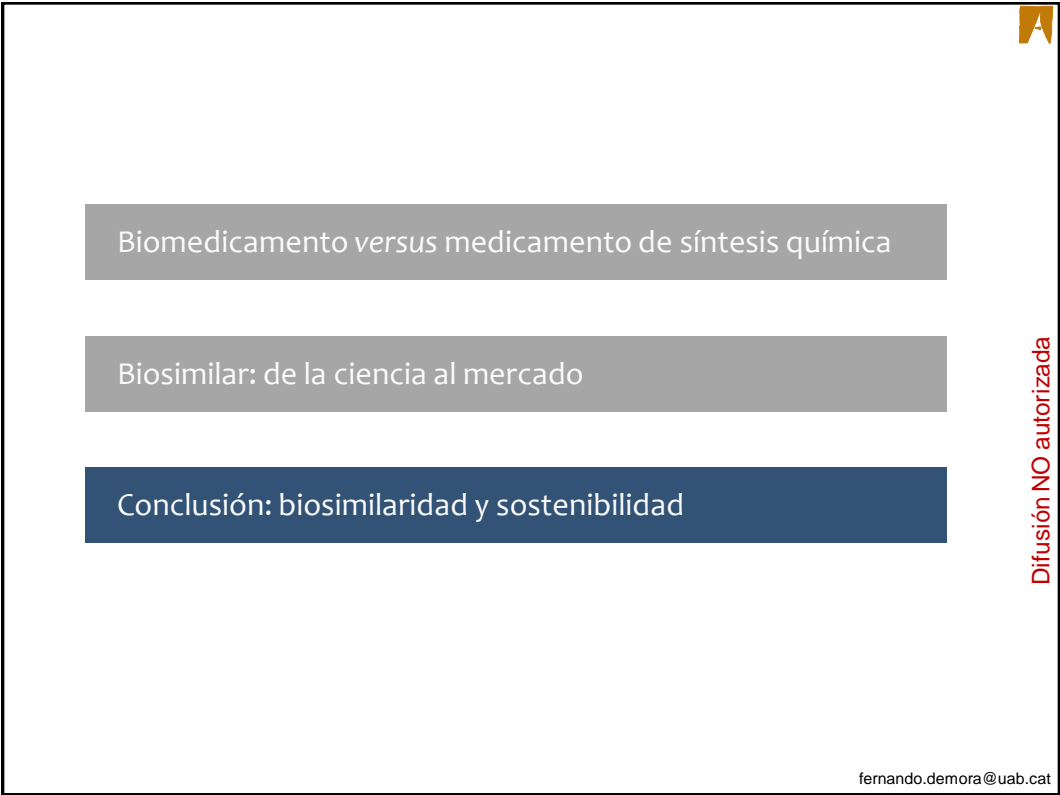
Equivalente en calidad, eficacia y seguridad a producto original de referencia  
Comparte en esencia el mismo principio activo y se administra por la misma vía, a la misma dosis

fernando.demora@uab.cat

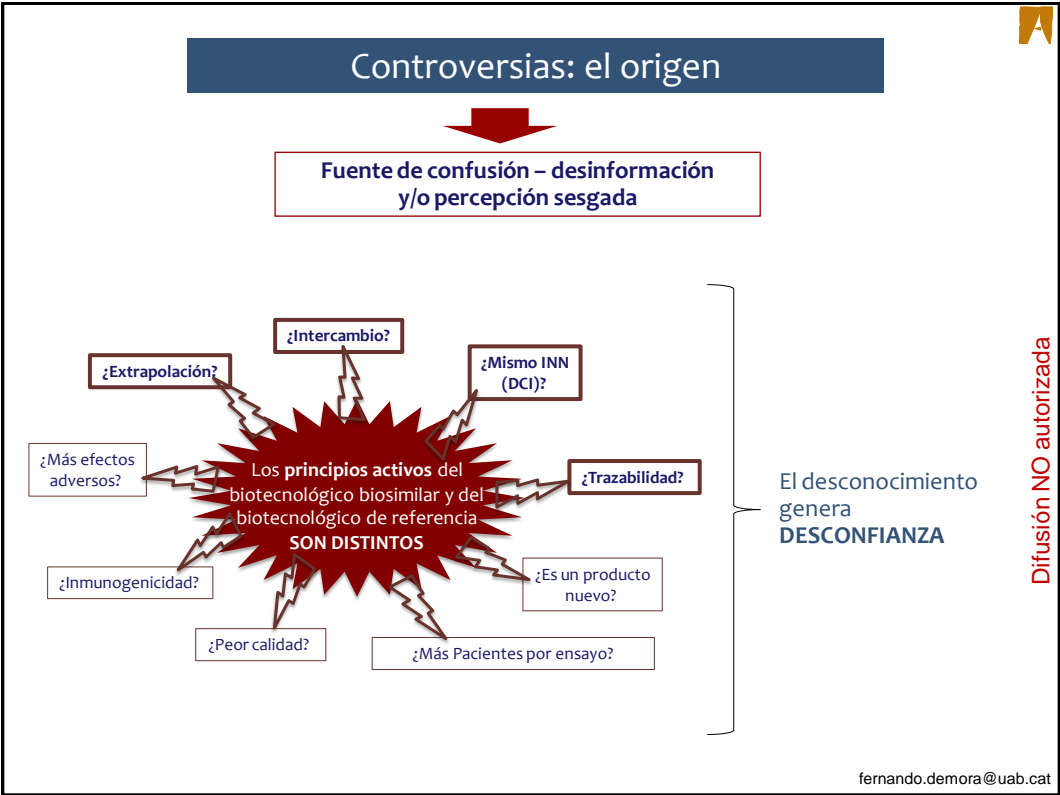
Difusión NO autorizada



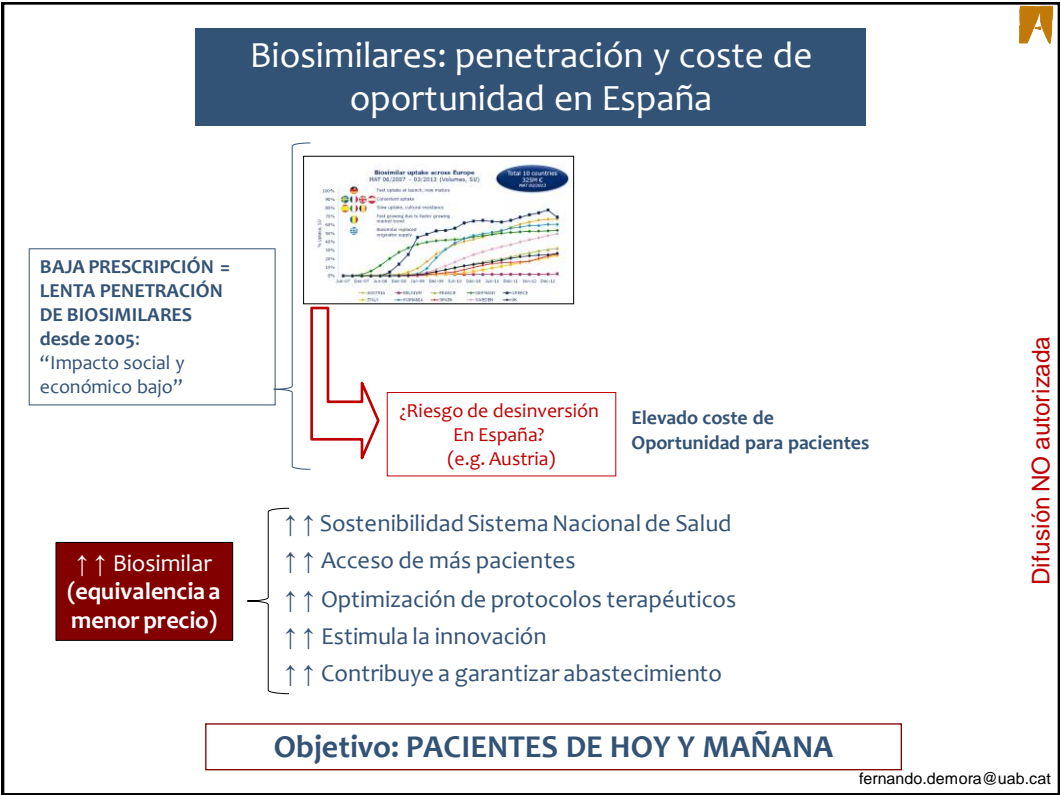
Difusión NO autorizada



Difusión NO autorizada



Difusión NO autorizada



Difusión NO autorizada

**Biológicos originales y biosimilares son necesarios / complementarios**

Un medicamento biotecnológico biosimilar es un medicamento biotecnológico más; ni más, ni menos (sin categorías, ni calidades)

La decisión de adquirir/prescribir, o no, el biosimilar o el original al que se ha comparado, no debe sustentarse sobre un supuesto mayor riesgo no evidenciado (y muy improbable)

**La EMA: una agencia pionera de referencia para EEUU, Japón, Canadá, Australia... y la OMS, en legislación sobre biosimilares**

fernando.demora@uab.cat

Difusión NO autorizada

**GRACIAS**

**Fernando de Mora**

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

**Universitat Autònoma de Barcelona**

fernando.demora@uab.cat

Difusión NO autorizada