

# Exigencias Regulatorias internacionales para estudios clínicos de biosimilares

Ezequiel Klimovsky

**Director Ejecutivo - QUID LA Consulting**

**Registered QA Prof.-GCP (Society QA-USA- 2007/19)**

**Secretario de FECICLA**

**Secretario Académico de la Maestría en Inv.  
Clínica Farmacológica -UAI-CABA**

**Secretario Académico de la Especialización en Inv.  
Clínica Farmacológica A DISTANCIA -UAI**

## DECLARACIÓN PREVIA DE POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS:

### ■ FINANCIEROS

- Desde el año 2003 mis ingresos económicos surgen de actividades relacionadas con GESTIÓN DE CALIDAD en investigación clínica.
- En el año 2011 escribí para SANOFI un fascículo sobre ASPECTOS REGULATORIOS PARA PRODUCTOS DE SINTESIS QUIMICA & BIOLOGICOS
- Desde el año 2010 QUID CONSULTING (nuestra CRO) ha gestionado 5 estudios clínicos para el desarrollo de biosimilares

# DECLARACIÓN PREVIA DE POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS:

## ■ AGRADECIMIENTOS

- Dr. Nestor Lago Profesor de patología y Director Médico de GEMA Biotech
- Dr. Ricardo Bolaños Docente autorizado de Farmacología. Facultad de Medicina. UBA. Departamento Estudios y Proyectos. ANMAT.
- Dr. Gustavo Citera Ex presidente de la Sociedad Argentina de Reumatología
- Dr. Atholl Johnston Professor of Clinical Pharmacology
- Prof. Dr. Yilmaz Çapan Hacettepe University, Faculty of Pharmacy Department of Pharmaceutical Technology
- Nelson de Franco Executive Director Novartis Pharmaceuticals

# Proceso de producción

- La complejidad del proceso de fabricación hace que la molécula final sea un producto dependiente de cada una de las etapas del proceso de manufactura.
- Pequeños cambios (p.ej., derivados del uso de nuevos bancos de células) podrían resultar en cuestiones clínicamente significativas de eficacia y seguridad del medicamento biológico / biotecnológico.
- Sustituciones / mutaciones aminoacídicas, modificaciones postranslacionales o cambios conformacionales en las estructuras terciarias y cuaternarias pueden tener un impacto adverso en la actividad farmacológica del producto biológico y/o sobre el sistema inmune del paciente y/o generar otros efectos adversos.

# Procesos de elaboración detallados y definidos

- Los procesos de elaboración del API se deben encontrar validados al momento del registro.
- **“El proceso es el producto”** es una frase muy utilizada, aunque en realidad pocos laboratorios mantienen sus procesos a lo largo del tiempo.
- Los cambios de planta, escala, etc, reflejan cambios estructurales en las proteínas lote a lote.

# Concepto clave: "COMPARABILIDAD"

En los 90...

Muchas empresas productoras de productos biológicos escalaron sus procesos de manufactura o los transfirieron a otros sitios de producción para satisfacer la demanda.

Se aceptó que estos cambios en el proceso de manufactura pueden producir cambios en los atributos del producto

La FDA originó el término "comparabilidad" para  
comparar productos bioterapéuticos

Así, si se demuestra que un producto es comparable antes y después de introducir el cambio en el proceso de manufactura los productos son intercambiables

Este concepto fue aceptado tanto por la industria como por las autoridades regulatorias en EEUU y Europa

# INMUNOGENICIDAD

- Proceso, mediante el cual, el cuerpo humano se encarga de generar una respuesta inmune a la introducción de una proteína u otra sustancia extraña.
- La respuesta humana a una sustancia extraña es producir anticuerpos que se ligan a las proteínas extrañas, desactivándolas y formando un complejo antígeno-anticuerpo o respuesta de células T, que puede llevar a serias complicaciones y efectos adversos como reacciones alérgicas o anafilácticas.
- El *sistema inmune puede detectar diferencias estructurales menores* entre proteínas, indetectables a través de evaluaciones analíticas pero que pueden ser biológicamente significativas.

## ¿Qué es un producto bioterapéutico similar o biosimilar?

- *“Un producto bioterapéutico el cual es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya comercializado”*

OMS – EMA

- *“un producto biológico que es altamente similar a un producto bioterapéutico de referencia a pesar de pequeñas diferencias en componentes clínicamente inactivos y que no muestra diferencias clínicamente relevantes en términos de seguridad, pureza y potencia”*

FDA



# SUSTITUCIÓN E INTERCAMBIABILIDAD

- El concepto de intercambiabilidad es diferente al de sustitución.
- Aunque no existen definiciones uniformes aceptadas masivamente, cuando hablamos de **sustitución** nos referimos a la posibilidad de cambiar un medicamento por otro, sin que se haya demostrado la equivalencia terapéutica. Este proceso habitualmente se da en la farmacia, ya sea comercial u hospitalaria.
- En estos casos **no se asegura la equivalencia terapéutica.**
- En términos de la FDA, intercambiable es cuando se espera que produzca los mismos efectos que el de referencia
- La EMA no se expide sobre estos temas, lo deja en la decisión de cada país.

# ¿Por qué biosimilares?

- Los biosimilares posibilitarían el acceso a drogas esenciales, reduciendo los costos de tratamiento y optimizando los recursos económicos de los sistemas de salud.

# ¿Como lograr la aprobación de un biosimilar?

- En los medicamentos de síntesis, los similares y los genéricos se aprueban con equivalencia farmacéutica y eventualmente con estudios de Bioequivalencia (demostrar que la curva de distribución en el organismo es similar para ambos medicamentos)

# ¿Como lograr la aprobación de un biosimilar?

- En los biológicos, no alcanza. Se requiere:
  - comparabilidad demostrada en el proceso de producción
  - estudios clínicos que evalúen farmacocinética farmacodinamia, eficacia, seguridad, e inmunogenicidad comparativa con el original

# EUROPA

## ■ **General**

- ***Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04***
- ***Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: quality issues EMEA/CHMP/BWP/49348/2005***
- ***Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: nonclinical and clinical issues EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005***

## ■ **Specific**

- ***Recombinant erythropoietins EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 (Revision comes into effect 1 October 2010)***
- ***Recombinant G-CSF EMEA/CHMP/BMWP/31329/2000***
- ***Recombinant human insulin EMEA/CHMP/BMWP/32775/200***
- ***Low molecular weight heparins EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007***
- ***Recombinant interferon alpha EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006***

# EUROPA

## ■ ***Specific - concept papers***

- ***Recombinant interferon beta*** EMA/CHMP/BMWP/86572/2010  
(Deadline for comments 11 June 2010)
- ***Recombinant follicle stimulation hormone***  
EMA/CHMP/BMWP/94899/2010 (Deadline for comments 1 June 2010)
- ***Monoclonal antibodies*** EMEA/CHMP/BMWP/632613/2009 (Deadline for comments 31 January 2010)

## ■ ***Other guidelines***

- ***Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*** EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006
- ***Comparability of Biotechnology-Derived Medicinal Products after a change in the Manufacturing Process - Non-Clinical and Clinical Issues*** CHMP/BMWP/101695/06

## ■ ***Other guidelines - concept papers***

- *The EMA has the following guidelines (as concept papers) also related to biosimilar products in the pipeline in a draft form:*
- ***Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use*** EMEA/CHMP/114720/2009

# EUROPA

- Hasta el momento ya se encuentran autorizados 36 biosimilares en Europa:
  - Etanercept
  - Epoetin alfa
  - FSH
  - Filgrastim
  - Infliximab
  - Somatotrofina
  - Enoxaparina

# US FDA

- *Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (BPCI Act).*
  - *Establece un procedimiento abreviado para los biosimilares que demuestren:*
    - *ser 'highly similar' (biosimilar) to,*
    - *'interchangeable' with,*
  - *Ya se han definido varias guías, algunas finales y algunas borrador*



# US FDA

## ***P.L. 111-148, Section 7002, March 23, 2010***

- ***REQUIRED INFORMATION –***
  - *(aa) analytical studies that demonstrate that the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components;*
  - *(bb) animal studies (including the assessment of toxicity); and*
  - *(cc) a clinical study or studies (including the assessment of immunogenicity and pharmacokinetics or pharmacodynamics) that are sufficient to demonstrate safety, purity, and potency in 1 or more appropriate conditions of use for which the reference product is licensed and intended to be used and for which licensure is sought for the biological product;*

# US FDA

- INTERCHANGEABLE

- A sponsor must include information to demonstrate that the risk in terms of safety or diminished efficacy of alternating or switching between use of the proposed interchangeable product and the reference product is not greater than the risk of using the reference product without such alternating or switching.

# US FDA

YA HAN SIDO APROBADOS 7 BIOSIMILARES EN USA

- March 6, 2015 FDA approved Zarxio (filgrastim-sndz), the first biosimilar product approved in the United States.
- Ninguno de ellos aprobado como intercambiable

**OMS**

**GUIDELINES ON EVALUATION OF  
SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS  
(SBPs)**

**EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION  
Geneva, 19 to 23 October 2009**

# Situación en Argentina

¿QUÉ OPINAN LAS SOCIEDADES  
MÉDICAS?

# Esclerosis Múltiple

- **GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE: USO DE INMUNOMODULADORES E INMUNOSUPRESORES 2012**
  - **No se identificaron ensayos clínicos randomizados y controlados que evaluaran la eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple de productos biosimilares ya sea interferón beta 1a SC o IM, interferón beta 1b SC o acetato de glatiramer.**
  - **La recomendación es fuerte contra el uso.**

## REUMATOLOGÍA

El comité de elaboración de estas guías no esta en contra del desarrollo de biosimilares, por el contrario:

- 1-** Esperamos que el **desarrollo de biosimilares** fomente una libre competencia, descenso de precios, y por lo tanto mayor accesibilidad.
- 2-** Solo se debería nombrar como biosimilar a aquellas drogas que hayan demostrado ser comparables a la droga de referencia, en términos de **calidad, seguridad y eficacia**, de acuerdo a los estándares internacionales (EMA, FDA, OMS).

**Fuente:** Dr. Gustavo Citera

**4- La intercambiabilidad no sería una opción conveniente,** al menos durante los primeros 5 años de comercialización de la droga.

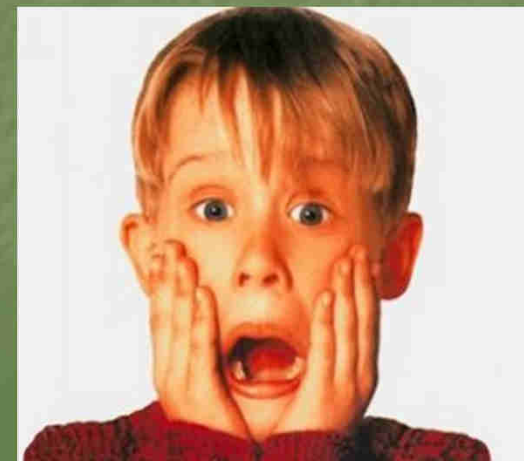
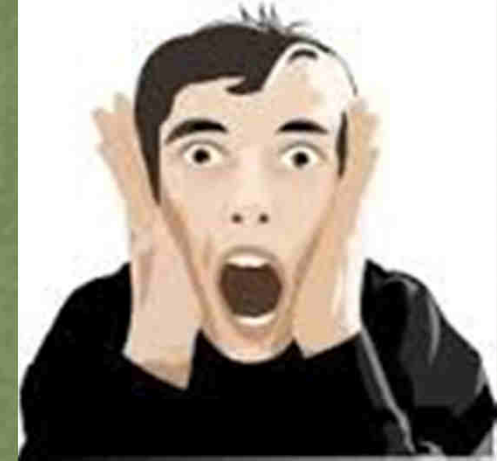
*Este hecho podría entorpecer la farmacovigilancia, dificultando la identificación y atribución de eventos adversos poco frecuentes.*

**Fuente:** Dr. Gustavo Citera





# Al proponer a un investigador participar en un ensayo de un biosimilar



# OPINIÓN DE UN ONCÓLOGO

**Si la medicación en estudio realmente está en condiciones de salvarle la vida al paciente, no participaría en un estudio de un biosimilar**

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN  
***[Eklimovsky@quid-consulting.com](mailto:Eklimovsky@quid-consulting.com)***