



BIOSIMILARS

Josep M^a Hernández

Joan J. Cabré

Introducció. Concepte

- Un biosimilar és un medicament essencialment similar en termes de: qualitat, eficàcia i seguretat, a un medicament biològic autoritzat per la UE.
- NO són genèrics
- Han de demostrar biosimilitud amb el medicament de referència, incloent assaigs clínics en fases I i fase III.

Què són?

What is?

- **Un biosimilar es** un medicamento biológico similar a otro ya existente (el medicamento de referencia o innovador) que se desarrolla de acuerdo a estrictos requisitos exigidos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Los estudios que se exigen a los biosimilares para ser autorizados son más completos que los exigidos a los innovadores.
- Se entiende por **medicamento biológico** el que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica (fluidos o tejidos humanos o animales; microorganismos...) Algunos ejemplos son la insulina, las eritropoyetinas o los anticuerpos monoclonales. Estos medicamentos pueden ser producidos por diferentes técnicas:
 - Directamente por el organismo vivo, como los factores de coagulación extraídos y purificados de plasma humano.
 - Por biosíntesis en células vegetales o animales, bacterias, levaduras y virus mediante técnicas de biología molecular o biotecnológicas que implican la manipulación del material genético. A los medicamentos obtenidos de este modo se les denomina medicamentos biotecnológicos.
- **Un biosimilar es un medicamento biológico más**

Els fàrmacs biològics son mes complexes que les molècules petites

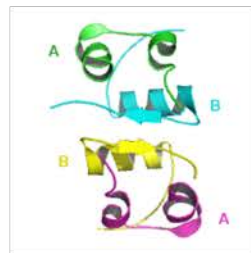
Aspirina



**Estructura química
petita**

Pes molecular=180 Da
0 aminoàcids

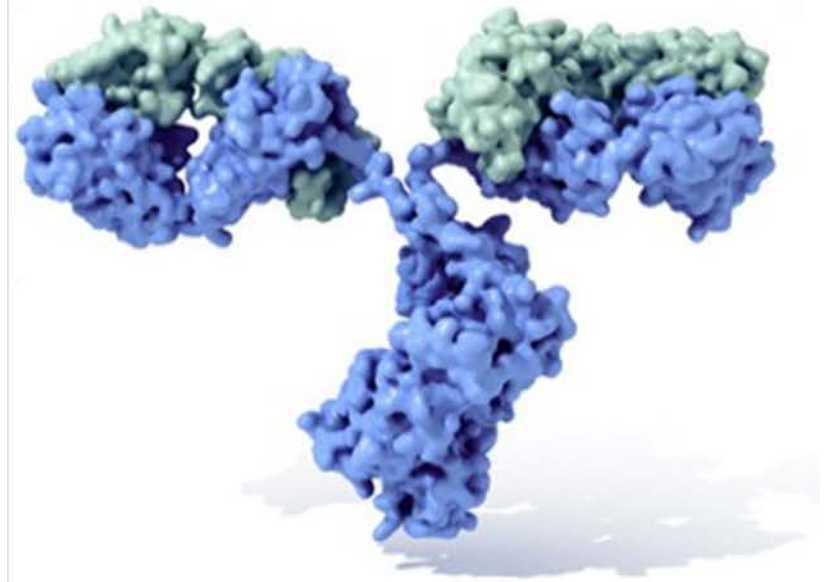
Insulina



Biològic simple

Peso molecular~5800 Da
51 aminoàcids

Anticòs monoclonal



Biològic complexe

Pes molecular~150,000 Da
>1000 aminoàcids

Biosimilars: Nova alternativa

◆ Fàrmacs biològics

- Ofereixen noves opcions de tractament per malalties rares o mortals¹
- Son més cars que fàrmacs químics de molècules petites²
- Las ventes podrien superar els 167 000 milions de dòlars el 2015¹

◆ Els imminents venciments de patents preparen l'escenari per el desenvolupament d'un medicament biosimilar³

- Els biosimilars poden reduir el cost del tractament (en un 10%-35%)⁴⁻⁶ i augmentar l'accés als pacients
- La penetració en el mercat mundial s'espera que sigui de 2000-2500 milions de dòlars el 2015²
- Entendre el concepte de "biosimilaritat" es essencial per als metges i pacients

1. Sekhon BS and Saluja V. *Biosimilars* 2011;1:1-11
2. Blackstone EA and Fuhr JP. *Biotechnol Healthc* 2012;9(1):24-7
3. Mellstedt H et al. *Ann Oncol* 2008;19(3):411-9
4. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_market_012011_en.pdf

5. <http://www.rand.org/pubs/perspectives/PE127>
6. Blackstone EA and Fuhr JP. *Am Health Drug Benefits* 2013;6:469-78
7. DeVries JH et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:445-51

Genèric vs. Biosimilar

Genèric

- **Copies** de fàrmacs de molècules petites derivats de **processos de producció químics**¹
- **Estructures químiques idèntiques** als productes ja comercialitzats¹

Biosimilar

- **Versions similars** de fàrmacs biològics derivats de cèl·lules/sistemes vius mitjançant **processos de producció biotecnològics**¹
- **Seqüència d'aminoàcids** que deu ser **idèntica** a la del fàrmac de referència²
- **Diferències** en els processos de **producció biotecnològics** entre companyies, poden suposar que el producte final no es pogués definir com idèntic^{1,3}

1. Sekhon BS and Saluja V. *Biosimilars* 2011;1:1-11

2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf

3. Owens DR et al. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:989-96

Genèric vs. Biosimilar: Diferències claus



Genèric

- Baix pes molecular¹
- Estructura ben coneguda¹
- Generalment estables a temperatura ambient^{1,2}
- Ús per diferents vies d'administració²
- Síntesis química/orgànica^{1,2}
- Producte homogeni amb alta puresa i estàndards establerts²
- Rarament immunogènics^{1,2}



Biosimilar

- Elevat pes molecular¹
- Estructura heterogènia, complexa¹
- Generalment sensibles al calor i a la pressió^{1,2}
- Ús generalment per via parenteral²
- Produït a partir de cèl·lules vives u organismes utilitzant biotecnologia^{1,2}
- Producte heterogeni, difícil de estandaritzar²
- Alt risc d'immunogenicitat^{1,2}

1. Declerck PJ. *GaBI J* 2012;1:13-6

2. Sekhon BS and Saluja V. *Biosimilars* 2011;1:1-11

Genèric vs. Biosimilar: Diferències en procés de producció



Genèric

- No afectació per petits canvis en el procés de producció i mig ambient¹
- Fàcil de purificar i caracteritzar utilitzant mètodes analítics¹
- Fàcil de detectar i eliminar la contaminació¹
- Fàcil de reproduir¹



Biosimilar







- Altament susceptible de lleugers canvis en el procés de producció i mig ambient; cada pas del procés pot ser una ruta de variació per el producte final^{1,2}
- Procés de purificació complexa i difícil de caracteritzar¹
- Difícil de detectar i eliminar la contaminació¹
- Difícil de reproduir¹

1. Sekhon BS and Saluja V. *Biosimilars* 2011;1:1-11
2. Mellstedt H et al. *Ann Oncol* 2008;19:411-9

Primers fàrmacs biosimilars

- Per atenció primària: ABASAGLAR (biosimilar d'insulina glargina)
- Per altres especialitats: Actualment a Europa existeixen 19 medicaments biosimilars autoritzats : 8 filgastrim, 5 epoetines, 2 hormones folícul-estimulants, 2 infliximab, 1 hormona de creixement i 1 insulina glargina. Com veureu, als propers anys expirarà la patent de molts medicaments biològics i és previsible un creixement d'aquest mercat de biosimilars.
- Avantatges: PREU (reducció d'un 25-30%)

Biosimilars aprovats a Europa¹

-  Hormona de creixement (Somatropina)
-  Eritropoyetina (Epoetina alfa, zeta)
-  Factor estimulant colònies granulòcits (Filgrastim)
-  Anticossos monoclonals Anti-TNF- α (Infliximab)
-  FSH (Folitropina alfa)
-  Anàleg d'insulina (Insulina Glargina)



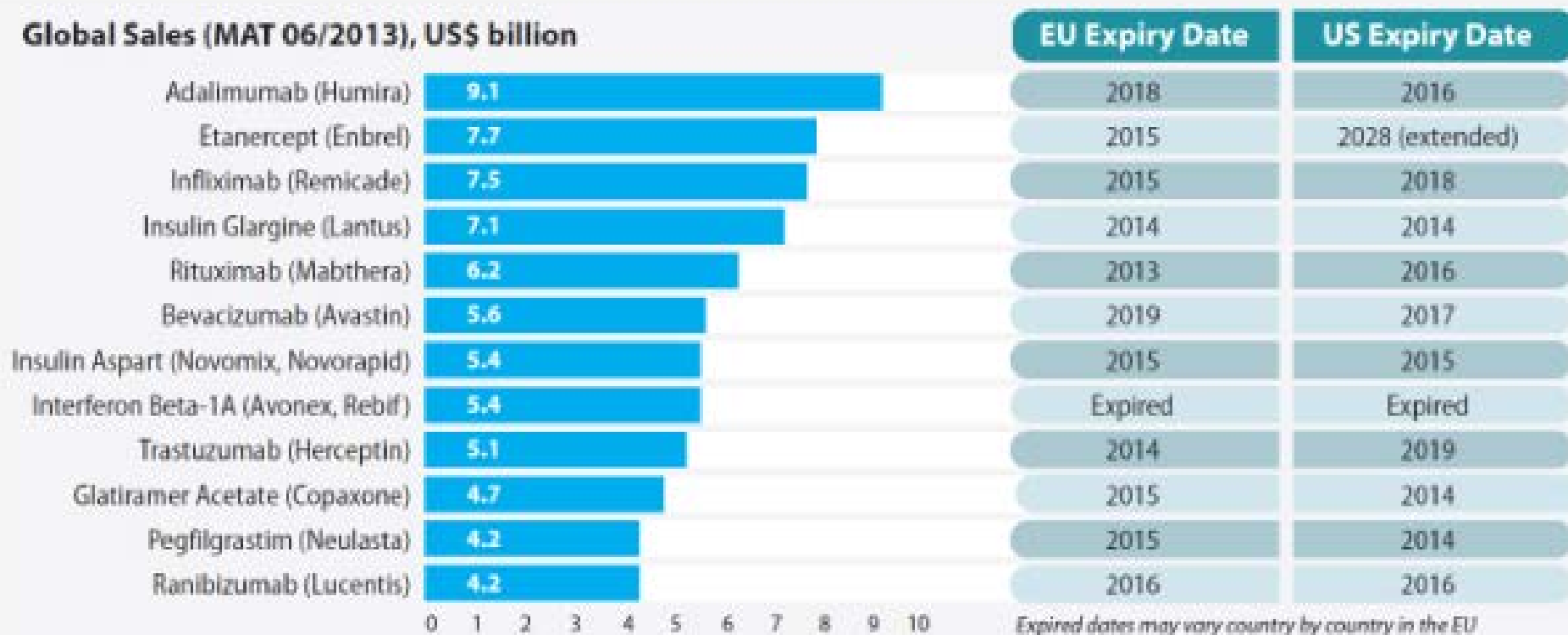
1. <http://goo.gl/x8LP6Z>

2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002835/smops/Positive/human_smop_000706.jsp&mid=WC0b01ac058001d127

FSH= Hormona foliculo estimulante; TNF= Factor de necrosis tumoral

Els que vindran...

TOP BIOLOGIC PATENT EXPIRATIONS



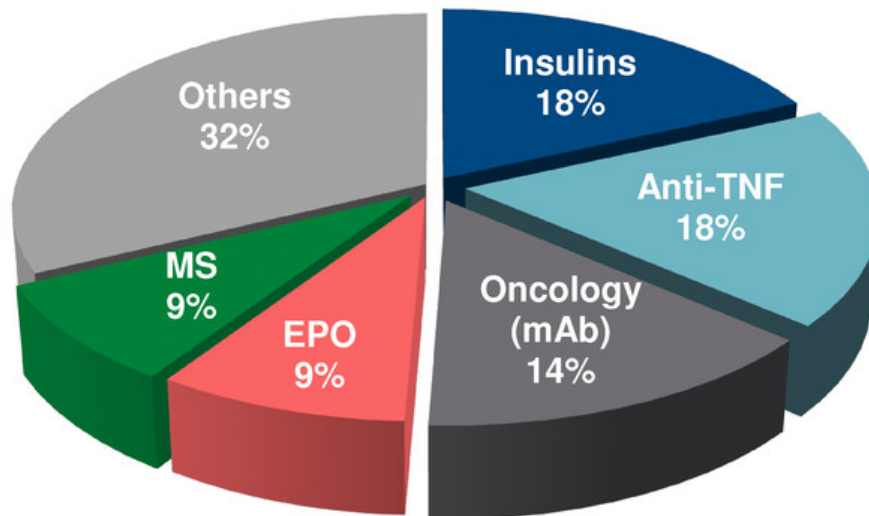
Source: IMS MIDAS, 06/2013, IMS Patent focus; Copaxone may see a conventional generic copy, not a biosimilar

Àrees emergents en Medicina

Growing Share of Medicines are Biologic



Key Therapy Areas account for 70% of total Biologics Market



Market Intelligence

ABASAGLAR

What is?

- Análogo...
- BASA...
- de insulina...
- GLARgina.



Estudis de farmacocinètica

2226

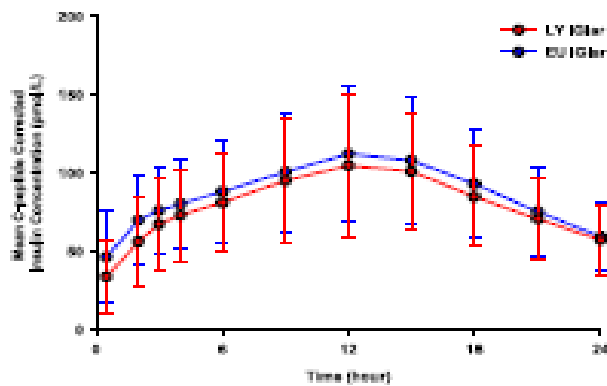
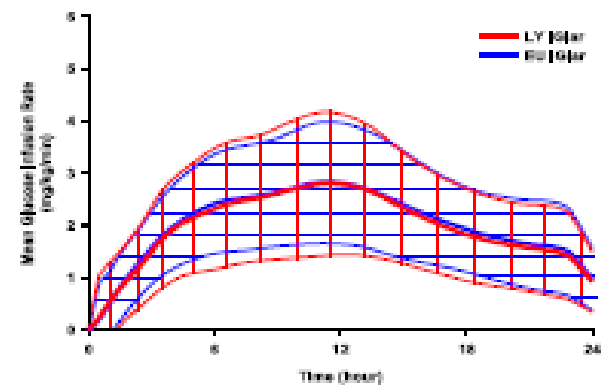
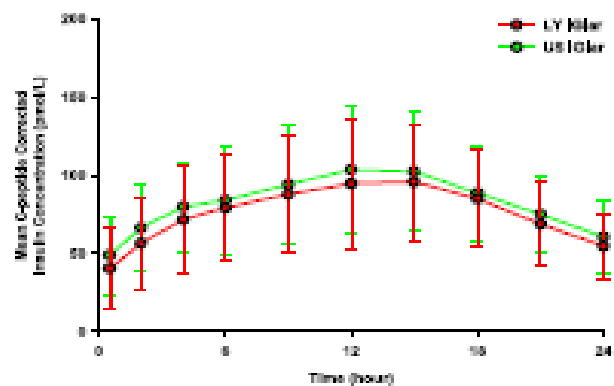
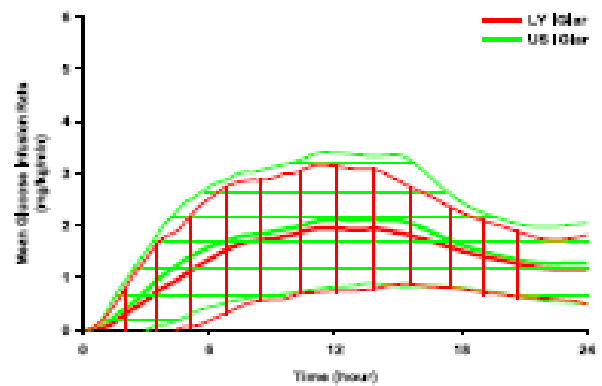
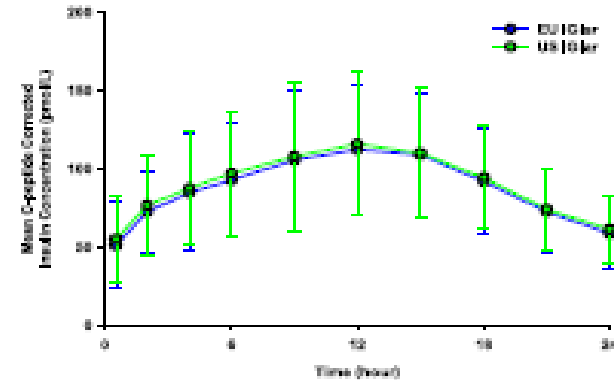
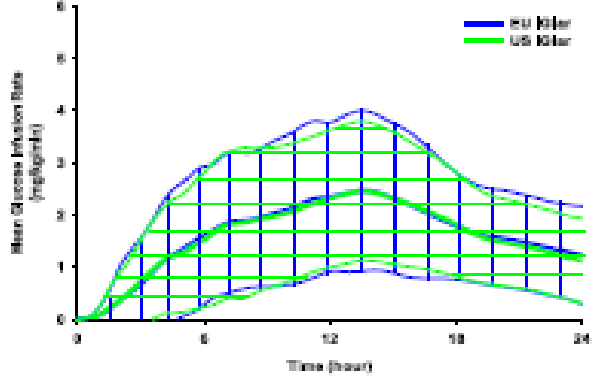
Diabetes Care Volume 38, December 2015



Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies

Helle Linnebjerg,¹ Eric Chen Quin Lam,² Mary E. Seger,¹ David Coutant,¹ Laiyi Chua,² Chew Lan Chong,² Maria M. Ferreira,³ Danny Soon,² and Xin Zhang¹

Diabetes Care 2015;38:2226–2233 | DOI: 10.2337/dc14-2623

A C-peptide Corrected Insulin Profiles**B** Glucose Infusion Rate Profiles**C****D****E****F**

Eficàcia i seguretat: ELEMENT-1

original article

Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 726–733, 2015.

© 2015 The Authors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.

Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study

T. C. Blevins¹, D. Dahl², J. Rosenstock³, L. L. Ilag⁴, W. J. Huster⁴, J. S. Zielonka⁴, R. K. Pollom⁴ & M. J. Prince⁴

¹ *Texas Diabetes & Endocrinology, Austin, TX, USA*

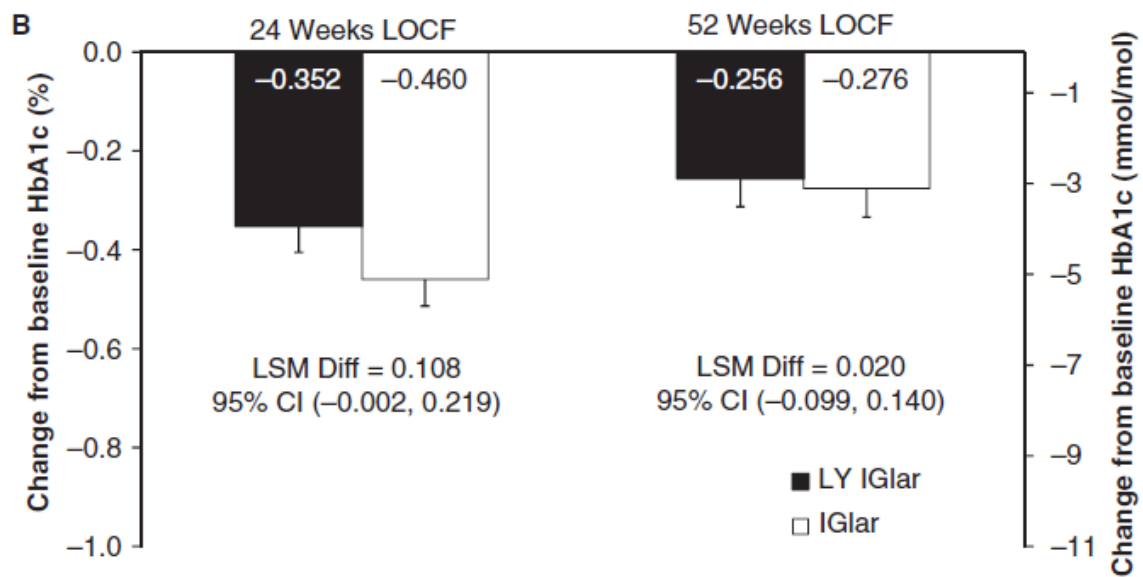
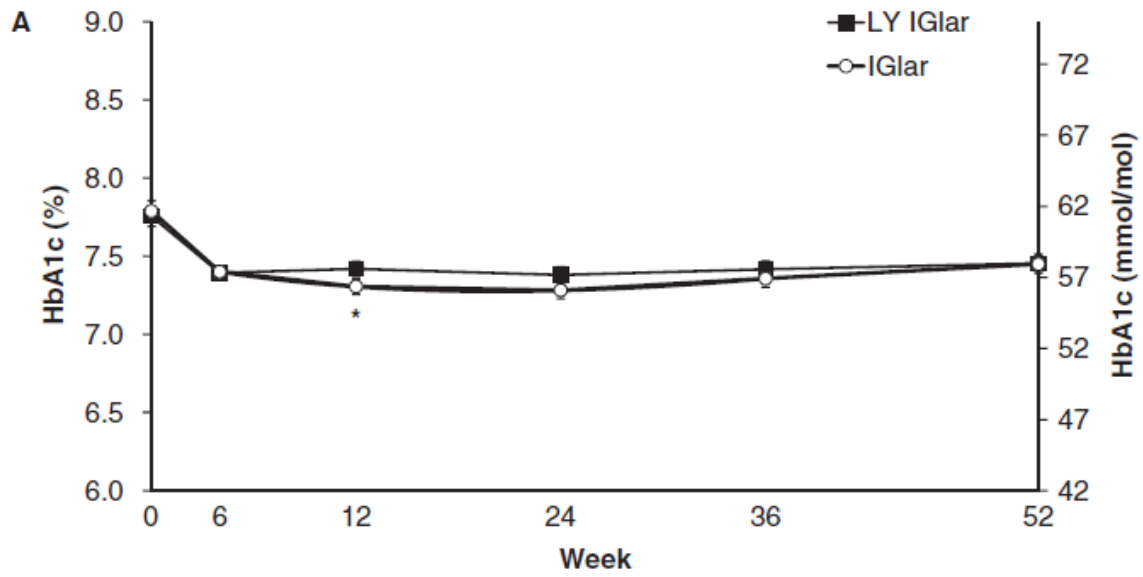
² *Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin und Diabetologie, Hamburg, Germany*

³ *Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, TX, USA*

⁴ *Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA*

ORIGINAL
ARTICLE

Comparativa entre Biosimilar i Insulina Glargina, a un any



ELEMENT-2

original article

Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 734–741, 2015.

© 2015 The Authors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.

Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study)

J. Rosenstock¹, P. Hollander², A. Bhargava³, L. L. Ilag⁴, R. K. Pollom⁴, J. S. Zielonka⁴, W. J. Huster⁴
& M. J. Prince⁴

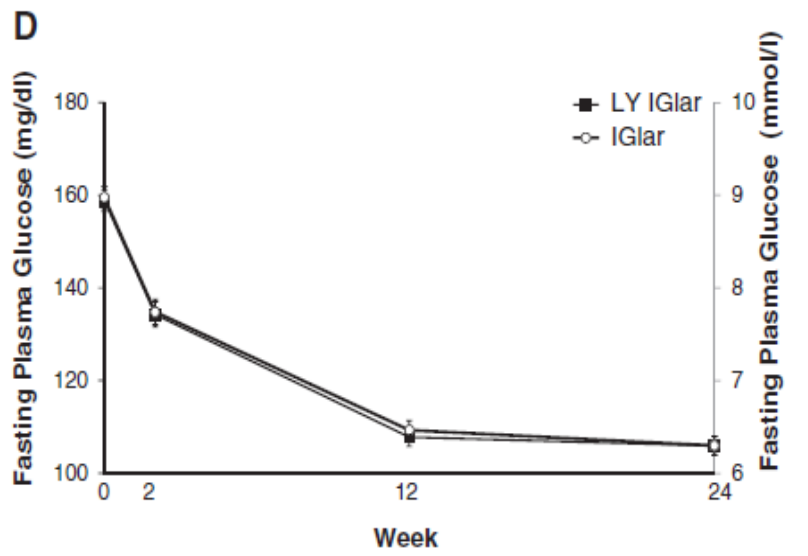
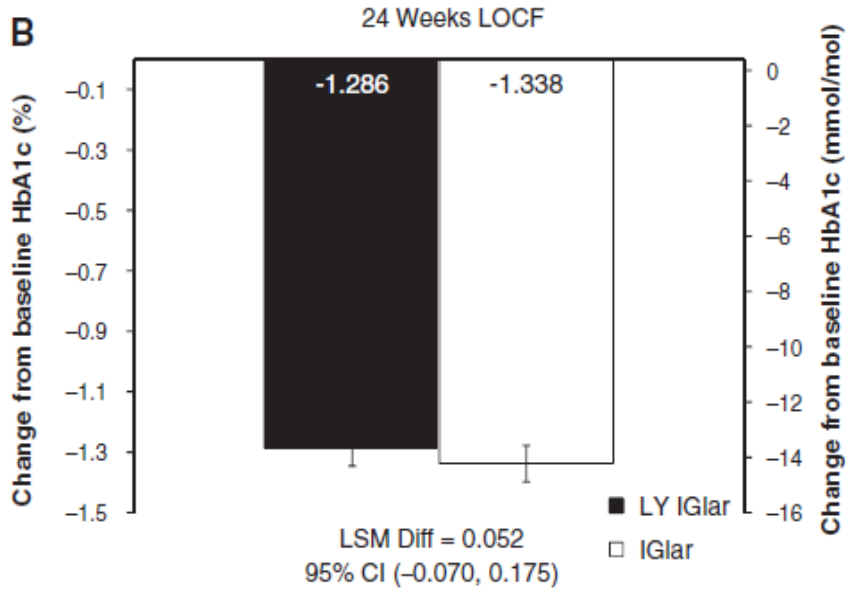
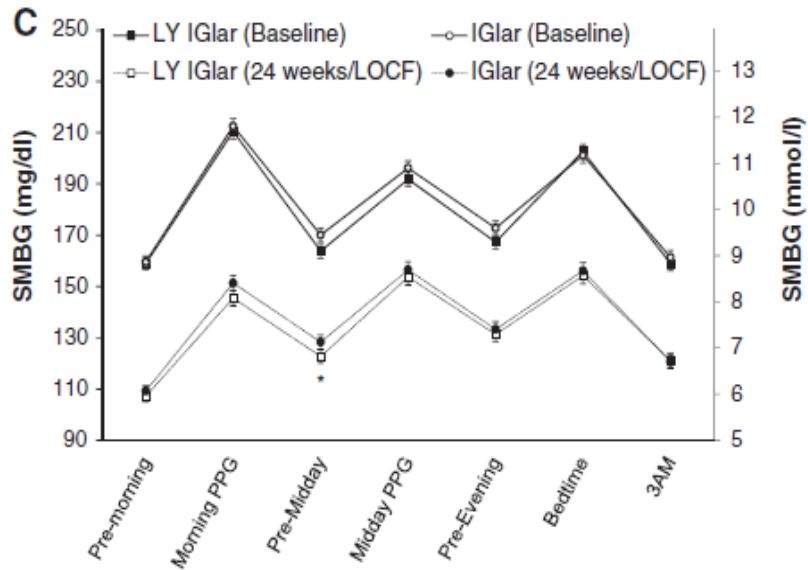
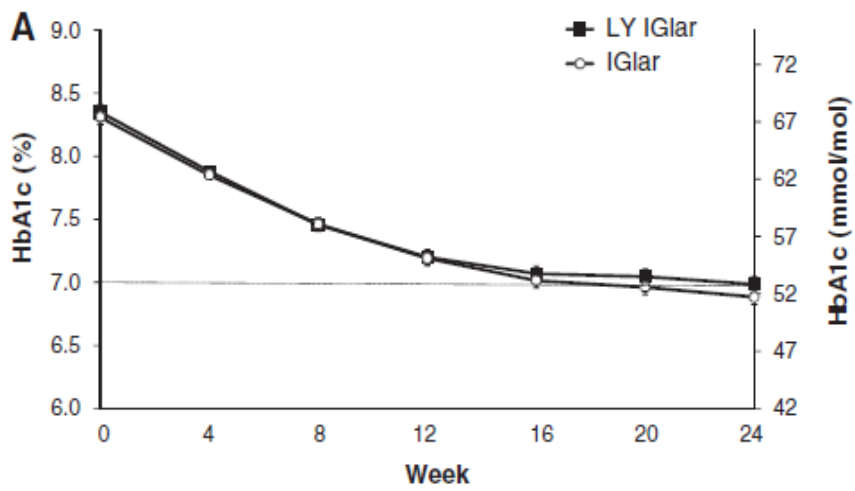
¹ *Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, TX, USA*

² *Baylor Endocrine Center, Dallas, TX, USA*

³ *Iowa Diabetes and Endocrinology Research Center, Des Moines, IA, USA*

⁴ *Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA*

Comparativa entre Biosimilar i Insulina Glargina, a 24 setmanes



Són iguals?

- La seqüència molecular sí, estem parlant de molècules “relativament” petites...
- El que sí que tenen és una ACCIÓ IGUAL que la molècula “original”
- La EMA exigeix criteris MÉS ESTRICTES que als fàrmacs nous, per tal d'assegurar aquesta comparabilitat.
- El principal avantatge és el PREU.

Són iguals?

- L'objectiu del assaig clínic es demostrar “comparabilitat” amb el fàrmac de referència.
- El nombre de pacients de l'assaig es molt menor.
- Els biosimilars, en ser aprovats, no tenen dades de seguretat a mig-llarg termini (durant 5 anys s'han de sotmetre a farmacovigilància “especial”)

Problemes

- A Espanya s'utilitzen poc, ja que hi ha un cert recel per part dels prescriptors.
- Per això la EMA és exigent i aprova de manera centralitzada els nous biosimilars.
- Els biosimilars NO es poden canviar per part de les oficines de farmàcia, com fan amb les EFG
- Tampoc es poden canviar els productes biològics (recordar que els biosimilars ho són).
- Estem obligats a informar i avisar al pacient del canvi a un producte biosimilar.

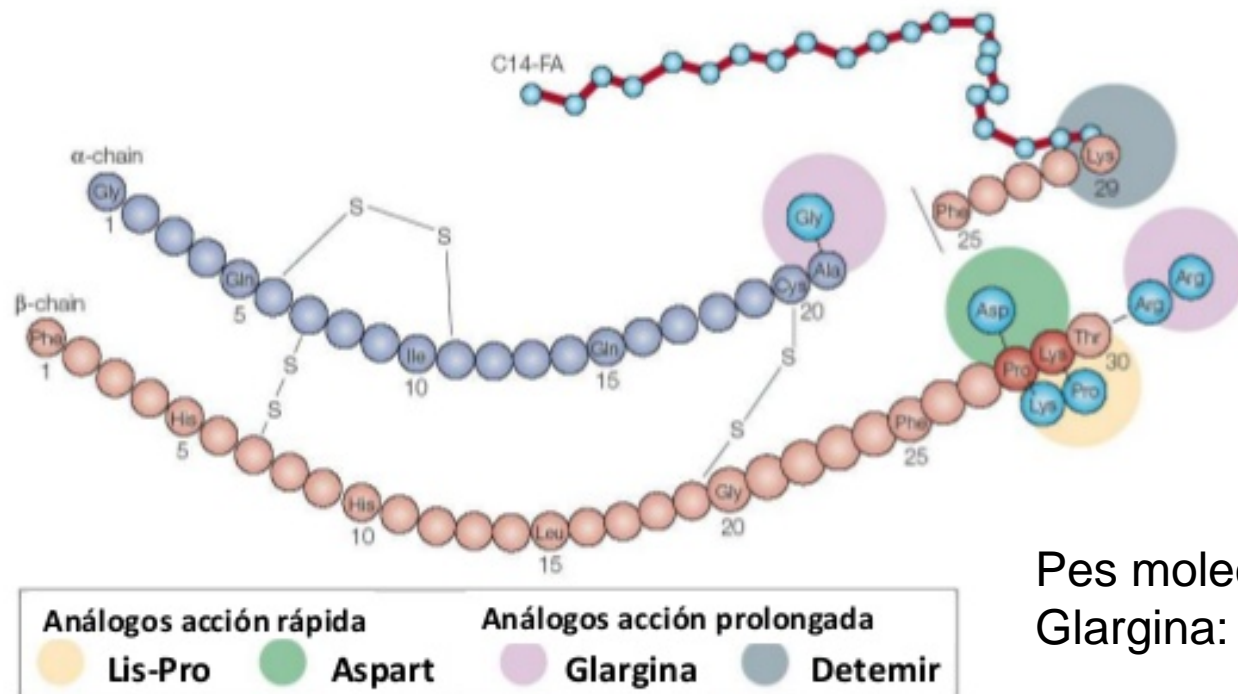
Corolari

- Són SEGURS
- Són EFICAÇOS
- Són més ECONÒMICS
- Són una bona alternativa, sobre tot en nous tractaments.
- Per exemple: si el 80% de insulines basals són glargina, el estalvi potencial seria de 25% del preu total
- *Preu Lantus®= 76,95 €*
- *Preu Abasaglar®= 57,71 € (un 25% menys)*

Els anàlegs d'insulina són molècules *molt petites*...

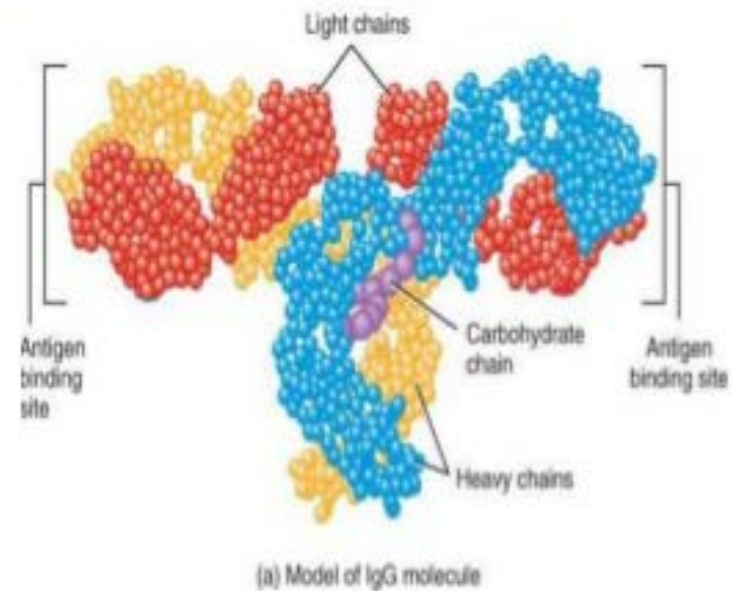
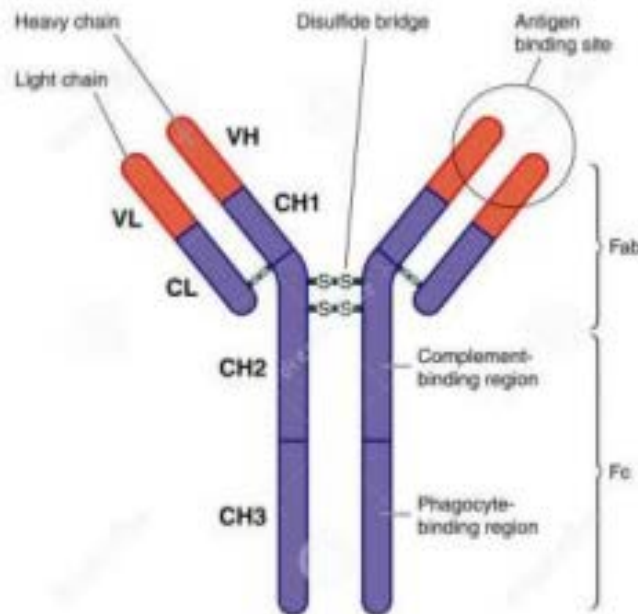
Análogos de Insulina

Son sustancias las cuales se ha modificado su estructura molecular o secuencia de aminoácidos con el objetivo de modificar su farmacocinética.



Pes molecular de la Glargina: 6000 D

...Comparades amb els anticossos monoclonals (per exemple)



Pesos moleculars:

Infliximab 150 kD

Adalimumab 144 kD

Lectura recomanda: Editorial (Med Clin)

Med Clin (Barc). 2015;145(1):18–20



ELSEVIER

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Editorial

Biosimilares: una realidad presente, ¿un futuro prometedor?

Biosimilars: current reality, promising future?

Antònia Agustí Escasany* y Dolores Rodríguez Cumplido

Servicio de Farmacología Clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España



Moltes gràcies !



BIOSIMILARS

Josep M^a Hernández

Joan J. Cabré