

BIOSIMILARES Y PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

INTERCAMBIO TERAPÉUTICO



**53 CONGRESO
NACIONAL DE
LA SEFH.
Octubre 2008.
Valencia**

Benito Dorantes Calderón

Jefe de Servicio y Director de la Unidad de Gestión Clínica
de Farmacia Hospitalaria del Hospital de Valme de Sevilla.

NECESIDAD DE CAMBIAR LOS PROCESOS DE PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS

NACIMIENTO DE LA BIOTECNOLOGÍA:

NECESIDAD DE INCREMENTAR LA PRODUCCIÓN

NECESIDAD DE OBTENCIÓN DE PRODUCTOS SEGUROS:

- *Reacciones anafilácticas a la infusión de productos biológicos.*
- *194 casos del mal de Creutzfeld-Jakob diagnosticados en pacientes que habían sido tratados con hormona de crecimiento de cadáver en los años 60.*
- *196 que sufrieron esta misma enfermedad por la inserción de duramadre de cadáveres .*
- *Decenas de miles de hemofílicos de todo el mundo, muchos de ellos niños, que se contagiaron con VIH y/o VHC desde finales de los 70 y durante toda la década de 1980 tras haber recibido Factor VIII y Factor IX que eran fabricados con plasma recogido, procesado y fabricado originariamente en los Estados Unidos.*

Brown P., Brandel J.P., Preese M., and Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease. The waning of an era. Neurology 2006;67:389-393.
Lieff Cabraser Heimann & Bernstein, LLP. Abogados. Litigio de Hemofilia.com <http://www.litigiodehemofilia.com>.

**NECESIDAD DE NUEVOS PRODUCTOS QUE NO SE PUEDEN
OBTENER POR EXTRACCIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO:
OBTENCIÓN POR BIOTECNOLOGÍA**



BIOFÁRMACO

Un producto biológico o biofármaco es aquel que ha sido elaborado con materiales de partida de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y diseños celulares (sustratos celulares, sean o no recombinantes - incluidas las células primarias), así como otros de origen biotecnológico que se obtienen a partir de una proteína o ácido nucleico por tecnología de ADN recombinante.

EJEMPLOS DE APROBACIÓN DE FARMACOS BIOTECNOLÓGICOS POR LA FDA

1982 Insulina humana

1985 Somatrem

1986 Vacuna hepatitis B, interferon Beta, muromomab

1987 Alteplasa

1989 Epoetina alfa, factor antihemofílico

1990 Interferon Gamma

1991 Filgrastim

1992 Factor antihemofílico, Aldesleukina

1993 Interferon Beta, dornasa alfa somatropina

1994 Imiglucerasa

1995 Hormona crecimiento humano

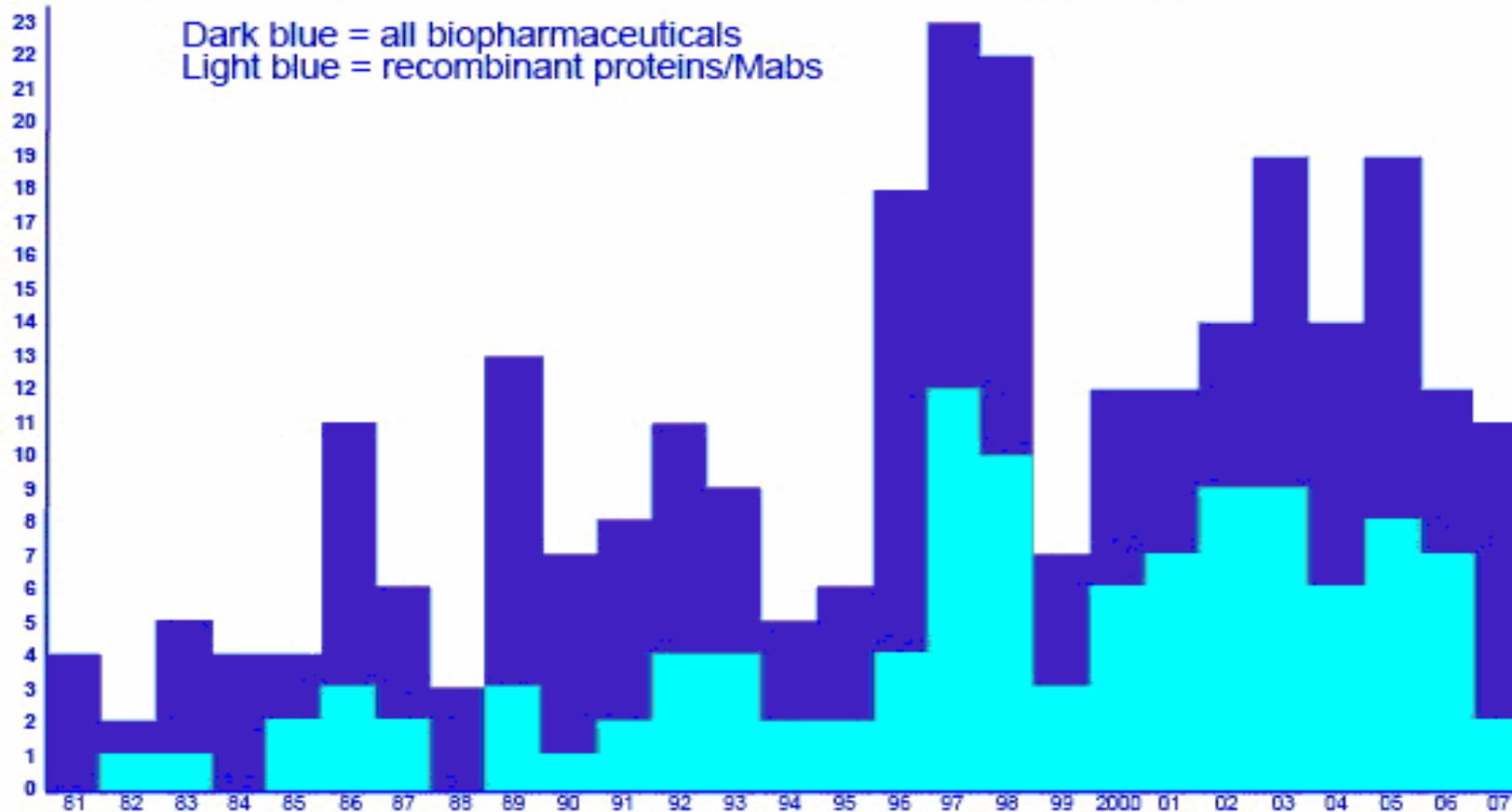
1997 Rituximab, daclizumab, factor coagulación IX, folitropina

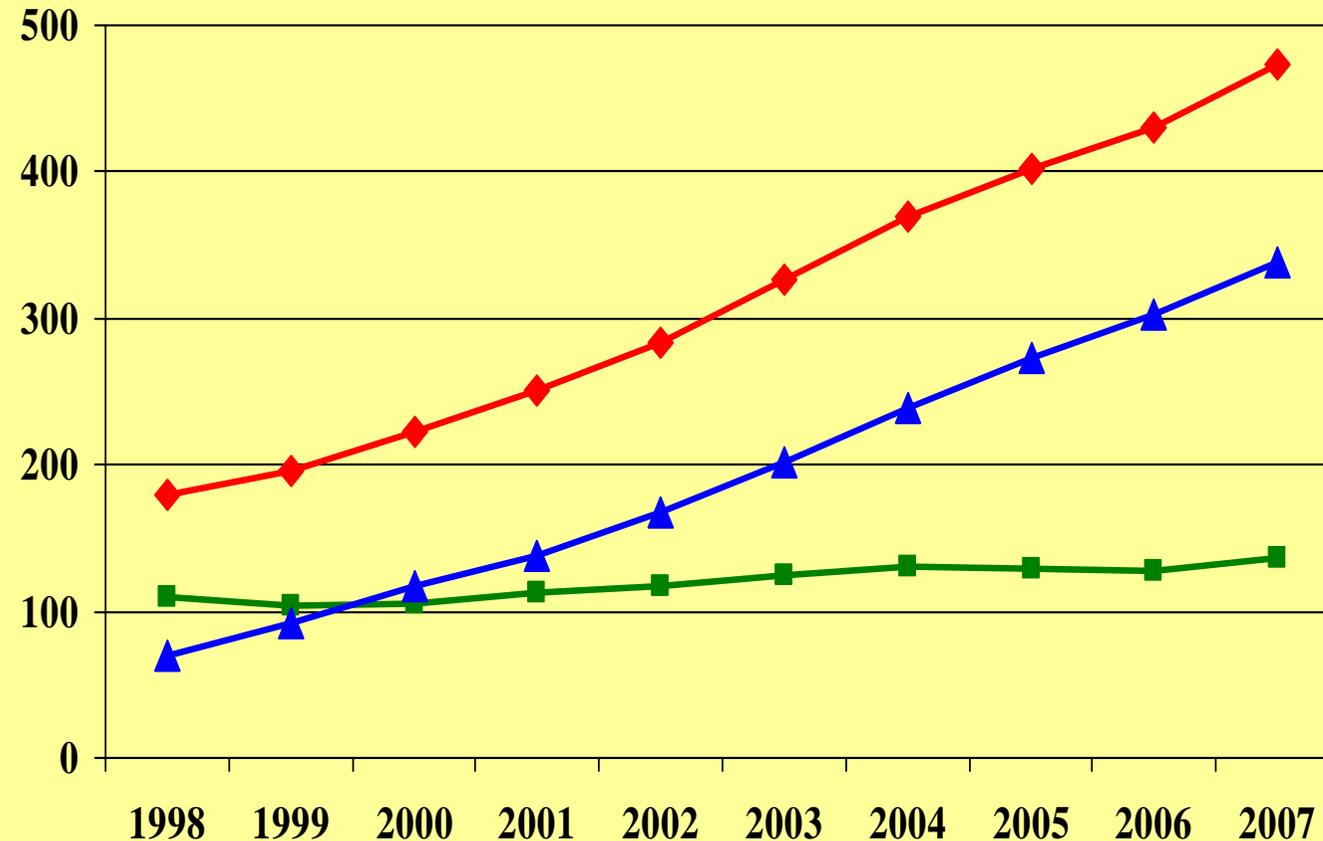
1998 Etanercept, infliximab, trastuzumab, glucagon, basiliximab



Medicamentos Biotecnológicos

Figure 1: Biopharmaceutical and Recombinant Protein Approvals, 1980-2007



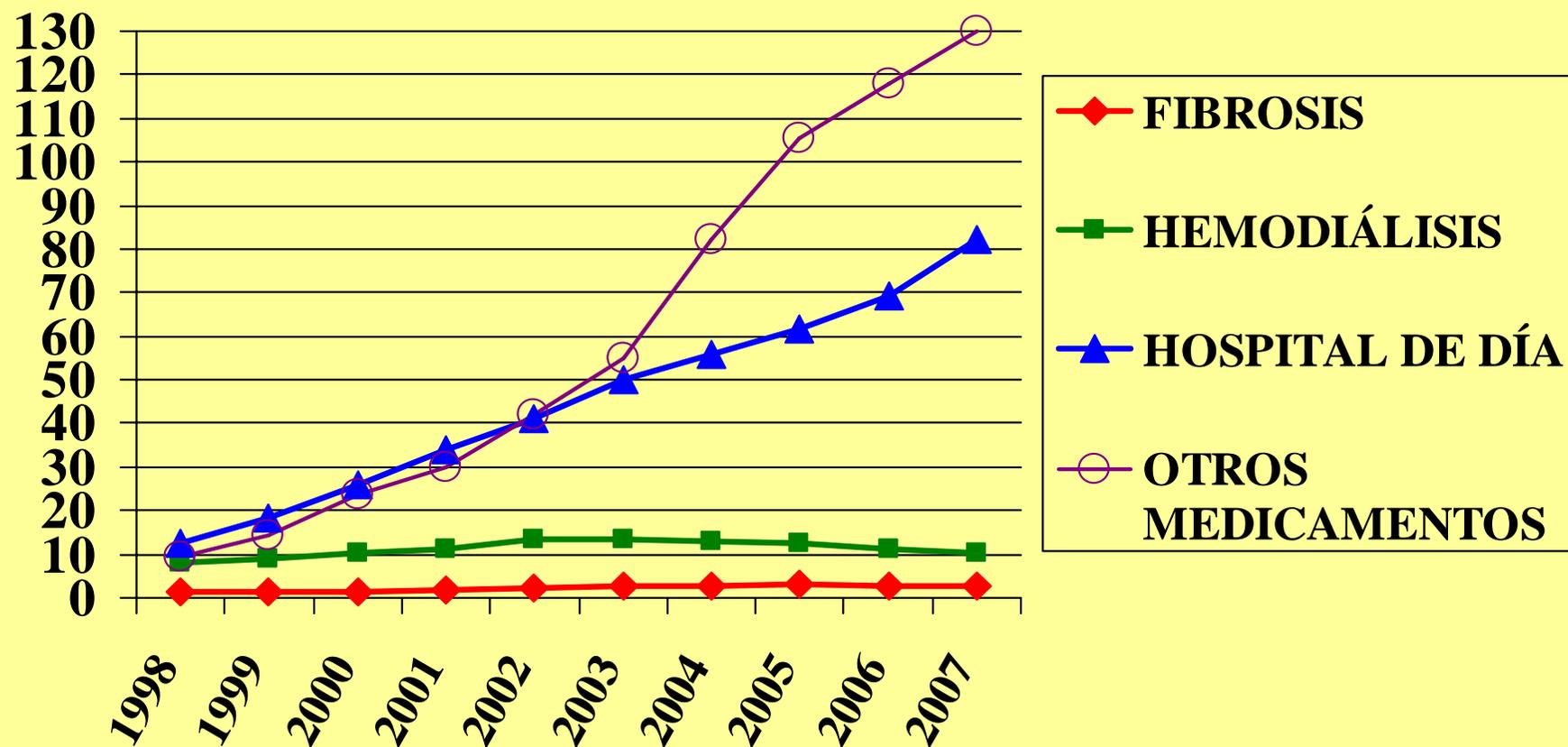


◆ CONSUMO TOTAL
 ■ CONSUMO PAC. INGRESADOS
 ▲ CONSUMO PAC. NO INGRESADOS

CONSUMO TOTAL	
9,14%	
13,18%	
12,78%	
13,34%	
14,97%	
13,15%	
9,09%	
6,92%	
10,14%	
CONSUMO P EXT.	
31,06%	
27,48%	
18,20%	
21,14%	
20,56%	
18,46%	
14,47%	
10,76%	
11,64%	

CONSUMO FARMACÉUTICO

EVOLUCIÓN CONSUMO HOSPITALES



EL MERCADO

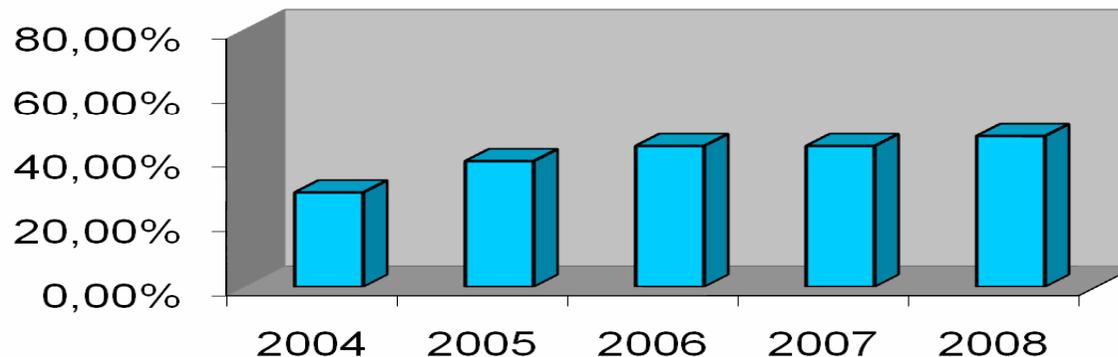
Nº ORDEN	MEDICAMENTO	CONSUMO SEP07-SEP08	%IND	CONSUMO SEP06-SEP07	%IND	PORCENTAJE DE INCREMENTO
1	Etanercept	1.793.757	8,90	1.802.257	9,60	-0,47%
2	Infliximab	1.123.237	5,57	1.048.065	5,58	7,17%
3	Trastuzumab	823.245	4,08	885.283	4,72	-7,01%
4	Adalimumab	789.024	3,92	557.225	2,97	41,60%
5	Somatotropina	768.914	3,82	748.225	3,99	2,76%
6	Emtricitabina+Tenofovir	585.786	2,91	428.717	2,28	36,64%
7	Interferon beta-1a	572.709	2,84	507.535	2,70	12,84%
8	Rituximab	570.836	2,83	315.398	1,68	80,99%
9	Efavirenz	562.074	2,79	535.492	2,85	4,96%
10	Peginterferon alfa-2a	497.382	2,47	487.137	2,60	2,10%
11	Interferon beta-1b	484.101	2,40	397.990	2,12	21,64%
12	Inmunoglobulina humana	470.494	2,33	289.220	1,54	62,68%
13	Filgrastim	467.920	2,32	342.705	1,83	36,54%
14	Lopinavir-Ritonavir	428.861	2,13	443.635	2,36	-3,33%
15	Abacavir + Lamivudina	420.493	2,09	406.479	2,17	3,45%
16	Atazanavir	368.722	1,83	356.009	1,90	3,57%
17	Tenofovir	364.434	1,81	427.057	2,28	-14,66%
18	Bevacizumab	335.615	1,67	97.241	0,52	245,14%
21	Alglucosidasa-alfa	298.116	1,48	296.400	1,58	0,58%
25	Epoetina alfa	214.691	1,07	367.333	0,07	-41,55%
26	Bortezomib	207.360	1,03	142.123	0,76	45,90%
30	Cetuximab	163.593	0,81	103.796	0,55	57,61%
32	Glatiramero, acetato de	134.875	0,67	92.625	0,49	45,61%
BIOTECNOLÓGICOS		9.846.764	48,86%	8.737.650	46,55%	12,69%
TOTAL PRODUCTOS		20.153.049		18.771.682		7,36%

INCREMENTO CONSUMO BIOTECNOLÓGICOS

Sales of biologics were \$40.3 billion in 2006, which was about 15 percent of total U.S. prescription drug sales of nearly \$275 billion. The biologics market is growing much faster than the market for traditional pharmaceuticals. Sales of biologics increased 20 percent in 2006, compared to just over 8 percent growth for overall pharmaceutical sales.

Should the F.D.A. Create an Expedited Approval Process for Generic Biologic Drugs?. Ben Roberts (MPP '07) John F. Kennedy School of Government Harvard University. April, 2007

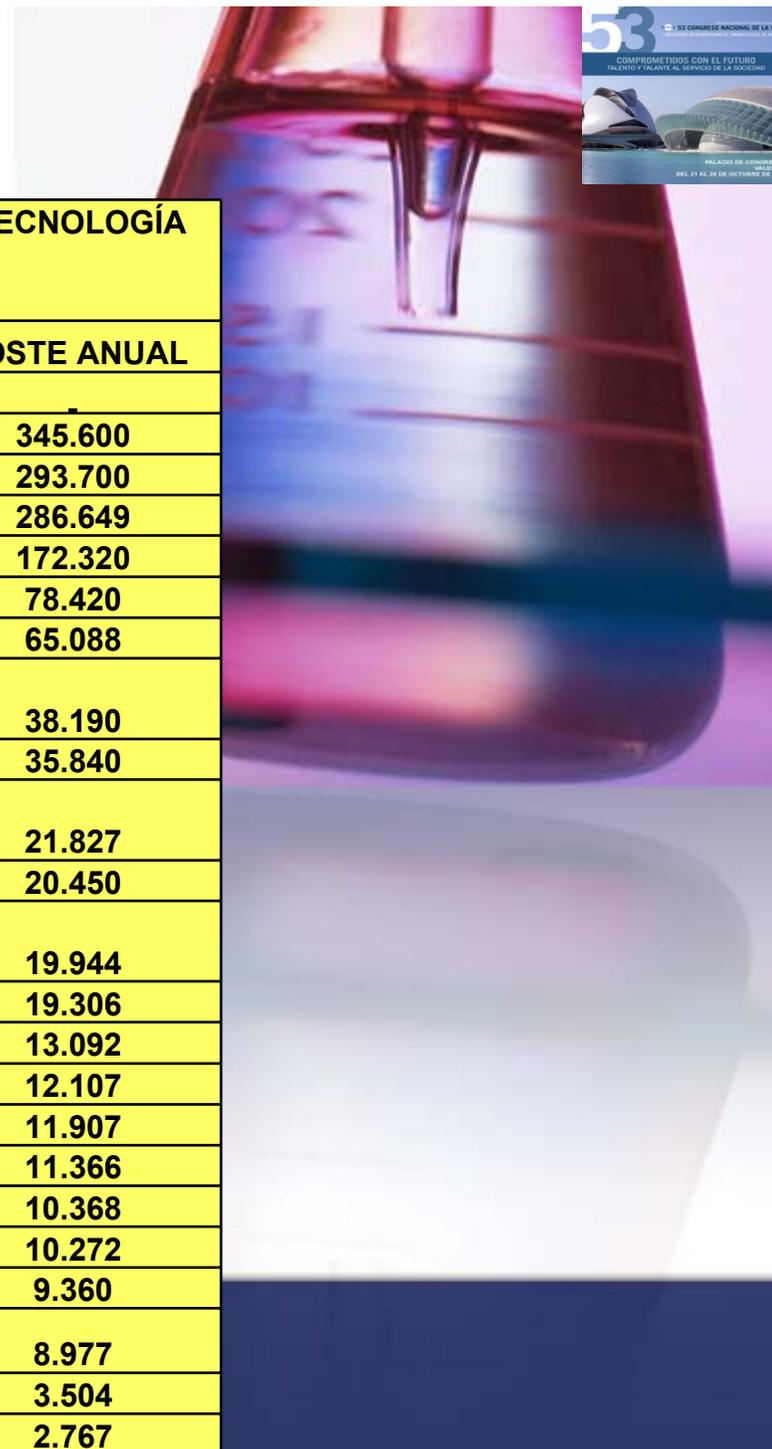
CONSUMO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.
% DE CONSUMO FRENTE AL TOTAL



COSTES TRATAMIENTOS BIOTECNOLÓGICOS

COSTE DE ALGUNOS TRATAMIENTOS CON MEDICAMENTOS DE BIOTECNOLOGÍA (EUROS)

FÁRMACO	COSTE ANUAL
IMIGLUCERASA (CÉREZYME, GAUCHER)	345.600
ECULIZUMAB (HPN)	293.700
ALGLUCOSIDASA ALFA (POMPE)	286.649
AGALSIDASA-B (FABRAZYME)	172.320
MIGLUSTAT	78.420
LENALIDOMIDA (10 MG)	65.088
BEVACIZUMAB (JUNTO CON IFL, EN COLORRECTAL, HASTA PROGRESION)	38.190
BORTEZOMIB (8 CICLOS)	35.840
CETUXIMAB (JUNTO CON IRINOTECAN, EN COLORRECTAL, HASTA PROGRESION)	21.827
ERLOTINIB (150 MG, EN MICROCITICO, HASTA PROGRESION)	20.450
TRATAMIENTO SIDA MULTIFRACASO (RALTEGRAVIR+TIPRANAVIDR+LAMIVUDINA)	19.944
INFLIXIMAB (400 MG, 9 ADMINISTRACIONES)	19.306
ABATACEPT (MANTENIMIENTO, 3 VIALES)	13.092
ADALIMUMAB (40 MG QUINCENALES)	12.107
PANITUMUMAB (5 VIALES, 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO)	11.907
ETANERCEPT (25 MG/2 VXS)	11.366
PEMETREXED (EN MESOTELIOMA, HASTA PROGRESION)	10.368
RITUXIMAB (ARTRITIS, 2 CICLOS AL AÑO)	10.272
OMALIZUMAB	9.360
TRATAMIENTO HEPATITIS C COMPLETO (INF+RBV 48 SEMANAS)	8.977
EPO 40,000	3.504
SOMATROPINA (DE 10 MG, 4 DISPENSACIONES)	2.767



DATOS DE VENTAS DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS



Table 2: Global Sales for the Top 5 Biotechnology Products

Product	Company	INN	Worldwide Sales (US \$ Billions)
Enbrel	Amgen	Etanercept (fusion protein of antibody-Fc and p75-TNF receptor protein)	3.657
Remicade	J&J	Infliximab, chimeric Mab	3.477
Procrit	J&J *	Erythropoietin Alpha	3.324
Aranesp	Amgen	Darbepoetin Alfa	3.273
Rituxan	Genentech/Roche	Rituximab, humanized Mab	3.154

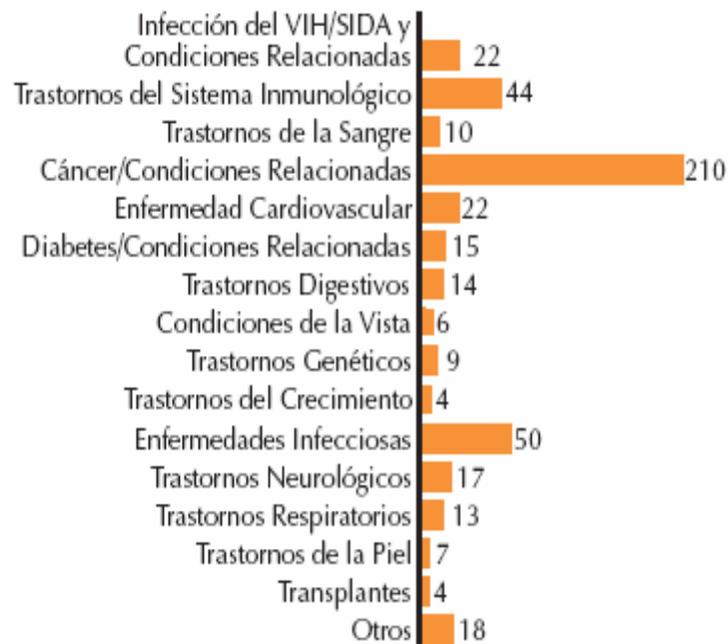
Source: Info. Service Biotechnology



Medicamentos en Investigación

2006: 418 MEDICAMENTOS

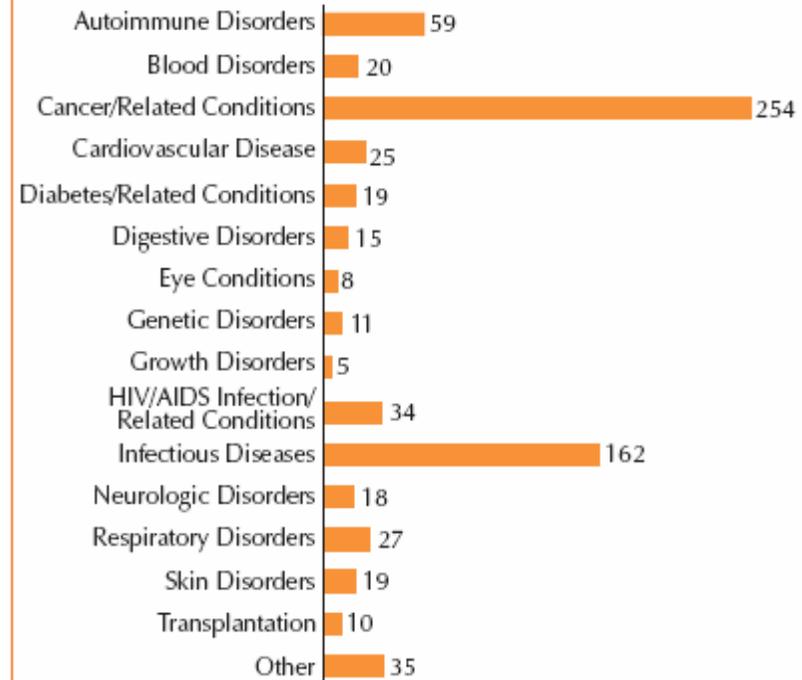
MEDICAMENTOS DE BIOTECNOLOGÍA EN DESARROLLO— POR CATEGORÍA TERAPÉUTICA*



*Algunos medicamentos están listados en más de una categoría.

2008: 633 MEDICAMENTOS

BIOTECHNOLOGY MEDICINES IN DEVELOPMENT— BY THERAPEUTIC CATEGORY*



*Some medicines are listed in more than one category.

COSTES TRATAMIENTOS BIOTECNOLÓGICOS

**OMS: EL ACCESO A LOS
MEDICAMENTOS DEPENDE DE
CUATRO FACTORES:**

**SELECCIÓN RACIONAL Y USO
ADECUADO**

PRECIOS ASEQUIBLES: COMPETENCIA

GENÉRICOS

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES

BIOSIMILARES



COSTES TRATAMIENTOS BIOTECNOLÓGICOS

SALIDA AL MERCADO DE GENÉRICOS

MEDICAMENTO	PRECIO SEP 08	PRECIO AÑO 2007	INCREMENTO
QUETIAPINA 300 MG COMP	1,15	2,34	-51%
IRINOTECAN VIAL 100 MG	63,9	83,47	-23%
PACLITAXEL 100 MG	33,8	416	-92%
LEVOFLOXACINO 500 MG ORAL	1,15	2,75	-58%
LEVOFLOXACINO IV	8	30	-73%
VENLAFAXINA RETARD 75 MG	0,34	0,84	-59%
VINORELBINA VIAL 50 MG	50,69	76,4	-34%



ALTERNATIVAS TERPÉUTICAS

MEDICAMENTO EQUIV.	AÑO 2000	AÑO 2008	% INCREM
EPOETINA (UI)	0,08712	0,001805	-97,93%
HEPARINAS BPM PROF A R	2.70	0	-----
CONTRASTES IODADOS (G DE I)	1,15	0,26	-77,39%
INTERFERÓN PEGILADO	200	143	-28,50%
FACTORES ESTIM. DE COLONIAS	0,65	0,58	-10,77%
HORMONAS CRECIMIENTO (MG)	22,4	18,487	-17,47%

- **Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATE) :**
“medicamentos con moléculas distintas pero con actividades y efectos secundarios similares, con o sin ensayos clínicos comparativos, frente a una patología para cuyo tratamiento, dichos medicamentos tienen la indicación autorizada”.

COSTES TRATAMIENTOS BIOTECNOLÓGICOS



- **Commission Vice President Günter Verheugen stated:**
“Biosimilar medicines offer new opportunities, both for the growth of our generic industry and for the control of national healthcare expenditure. Nevertheless, these complex products must comply with the same rigorous standards for quality, safety and efficacy as for any other medicine, for the benefit of European patients.”

Expiración de las patentes de medicamentos biotecnológicos en Europa y EE.UU.

PATENT EXPIRATIONS FOR PROMINENT BIOLOGIC DRUGS

Product class	Leading brands	Company	EU patent expiry	US patent expiry
Erythropoietin alpha	Epogen/Procrit/ Eprex/Erypo	Amgen/Johnson & Johnson	Expired ¹	2012 ²
Erythropoietin beta	NeoRecormon	Roche/Wyeth/ Chugai	Expired ³	Expired
Interferon-β 1-a	Avonex, Rebif	Biogen Idec, Serono	2012	2008 & 2013
Interferon-β 1-b	Betaferon	Bayer (Schering)	Expired ⁴	Expired
Granulocyte-colony stimulating factor	Neupogen	Amgen	Expired	2013
Interferon-α-2b	Intron A	Schering-Plough	Expired	Expired
Interferon-α-2a	Roferon-A	Roche	Expired ⁵	NA
Interleukin-2	Proleukin	Chiron	2007	2012
Soluble TNF-α receptor	Enbrel	Amgen/Wyeth	2010	2009
TNF-α antibody	Remicade	Centocor, Schering-Plough and Tanabe	2010/2011/2012	2011
CD20 antibody	MabThera/Rituxan	Genentech/Roche	2013 ⁶	2015
ErbB2 receptor antibody	Herceptin	Genentech/Roche	2014	2014
EGFR antibody	Erbitux	Bristol-Myers Squibb	2010	2015
VEGF antibody	Avastin	Roche	2019	2017

1 November 2007 in France, July 2008 in Spain

2 Possibly extending to 2013 or 2015

3 July 2008 in Italy

4 October 2008 in France, Germany and the UK

5 2008 in Spain

6 Possibly extending to 2018 in the UK

Source: Datamonitor, Thomson Database of all pharmaceutical inventions, August 2007



Definición de Biosimilar (follow-on drugs)

Fármaco de origen biotecnológico, producido de acuerdo a **exigencias específicas** establecidas por la Agencia Europea del Medicamento referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento de referencia, una vez que la patente ha expirado.

Son morfológicamente casi idénticos a otros que ya están en el mercado. Han tenido que demostrar tener la misma eficacia y seguridad* que aquellos a los que se parecen.

Se han fabricado y salido al mercado cuando la patente de los primeros ha expirado. Son, en proteínas, los equivalentes a los medicamentos genéricos en moléculas más pequeñas.

CONTROVERSIAS

- 
- ¿qué más da?, la EMEA garantiza:
 - consistencia de la fabricación
 - la biosimilitud con el de referencia
 - la actividad
 - la seguridad hasta donde cualquier nuevo innovador o hasta donde lo hace cualquier medicamento biotecnológico con patente cuando cambia su proceso de fabricación ?.
 - ¿Qué más nos da si además a los biosimilares se les pide y tienen ensayos clínicos comparativos, ensayos que en muchos casos ni los originales o de referencia tuvieron cuando se aprobaron?



**Guideline on similar biological medicinal products.
“overarching guideline”. CPMP/3097/02 (junio 2004)**

**Guideline on similar biological medicinal products
containing biotechnology-derived proteins as active substance:
Quality issues CHMP/49348/05 (junio 2006)**

**Guideline on similar biological medicinal products
containing biotechnology-derived proteins as active substance:
Non-clinical & clinical issues CHMP/42832/05 (junio 2006)**

Epoetina
CHMP/94527/05
(julio 2006)

G-CSF
CHMP/31329/05
(junio 2006)

Somatropina
CHMP/94528/05
(junio 2006)

Insulina
CHMP/32775/05
(junio 2006)

Interferon α
CHMP/7241/06

HBPM
CHMP/496282/06

**Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products
after a change in the manufacturing process: Non-clinical & clinical issues
CHMP/BMWP/101695/06 (noviembre 2007)**

**Guideline on immunogenicity assesment of biotechnology-derived medicinal
products CHMP/BMWP/14327/06**



**World Health
Organization**

INN Working Document 07.211
Distr.: LIMITED
ENGLISH ONLY

*WHO Informal Consultation on International Nonproprietary Names (INN)
Policy for Biosimilar Products*

Geneva, 4-5 September 2006

Recommendations

To the WHO INN Expert Group

- 1) INNs should be based, as now, on considerations of molecular characteristics and pharmacological class. No specific process should be introduced for naming biosimilars. INNs for these products should be assigned according to the standard process for naming biologicals. There should be no change in policy and no distinctive INN designation introduced to indicate a biosimilar product.

BIOSIMILARES APROBADOS

Hormona de crecimiento:

Omnitrope (biosimilar de Genotropin)

Valtropin (biosimilar de Humatrope)

Epoetin alfa

Abseamed (biosimilar de eprex/erypo)

Binocrit (biosimilar de eprex/erypo)

Epoetin alfa hexal (biosimilar de eprex/erypo)

Filgastrim

Filgastrim Ratiofarm GmbH (biosimilar de Neupogen)

Ratiograstim (biosimilar de Neupogen)

Biograstim (biosimilar de Neupogen)

Tevagrastim (biosimilar de Neupogen)

BIOSIMILARES NO APROBADOS

BioPartners' biosimilar drug knocked back in Europe by Kirsty Barnes

03/07/2006 - BioPartners has failed to bring its second biosimilar product into Europe after the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) issued a negative opinion on its hepatitis C drug, citing characterisation, manufacturing and quality control concerns.

In the data presented by BioPartners, the number of patients with hepatitis C responding to treatment with Alpheon and Roferon-A was similar in the clinical study.

"However, some differences were seen between the two drugs: more patients experienced a return of the disease after treatment with Alpheon was stopped than with Roferon-A and there were more side effects with Alpheon," said the CHMP statement.

INTERCAMBIO O SWITCHING

INMUNOGENICIDAD

SWITCHING:

LA POSICIÓN DE LA FDA

LA POSICIÓN DE LA EMEA

LA POSICIÓN DE AGEMED

LA CIENCIA:

HORMONAS DE CRECIMIENTO

INSULINAS

ERITROPOYETINAS

FACTOR VIII

Anti-TNF

INMUNOGENICIDAD DE BIOTECNOLÓGICOS

UNICO PROBLEMA RAZONABLE QUE PUDIERA EXISTIR CON LOS BIOSIMILARES.

NO HAY DATOS CIENTÍFICOS QUE AVALEN QUE EL INTERCAMBIO PROVOQUE MÁS REACCIONES DE TIPO INMUNOLÓGICO.

IGUAL DE PREOCUPANTE CON UNA ATE O CON UN ORIGINAL QUE MODIFICA SU PROCESO DE PRODUCCIÓN.

TIPO DE PROTEINA	PROTEINA	ORIGEN	ANTICUERPOS	ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES	CONSECUENCIAS CLÍNICAS	
HUMANA	FACTOR VIII	NATURAL	SI	SI	PÉRDIDA EFICACIA	
	GLUCOCEREBROSIDASA	NATURAL	SI	SI	PÉRDIDA EFICACIA	
	HORMONA FOLÍCULO	NATURAL	NO	NO	NINGUNA	
NO HUMANA	INSULINA	NATURAL	SI	SI	RARAMENTE	
	CALCITONINA	NATURAL	SI	SI	PÉRDIDA EFICACIA	
HOMÓLOGOS A PROTEINAS NATIVAS	INTERFERON ALFA 2a	DNAr	SI	SI	PÉRDIDA EFICACIA	
	GM-CSF	DNAr	SI	SI/NO		
	G-CSF	DNAr	NO	NO	NINGUNA	
	INTERFERON-BETA	DNAr	SI	SI	PÉRDIDA EFICACIA	
	EPO	DNAr	SI	SI	PCRA	
	IL-2	DNAr	SI	SI	PÉRDIDA EFICACIA	
	HORMONA DE CRECIMIENTO	DNAr	SI	NO	NINGUNA	
	VARIACIÓN DE LA SECUENCIA	INTERFERON BETA	DNAr	SI	SI	PÉRDIDA EFICACIA

INMUNOGENICIDAD DE BIOTECNOLÓGICOS

Los fármacos biotecnológicos tienen riesgo de producir inmunogenicidad.

No es posible predecir la inmunogenicidad: incidencia, características de la respuesta y consecuencias clínicas.

El sistema inmune puede detectar alteraciones en las formas que no se detectan con los métodos analíticos.

La inmunogenicidad de los fármacos biotecnológicos puede tener importantes consecuencias clínicas.

EMEA CON SUS GUÍAS: Pretende asegurar, que el medicamento biosimilar, al igual que el nuevo medicamento de biotecnología o aquel no nuevo pero que ha modificado su proceso de producción tengan las mayores garantías posibles de que su administración sea segura.

En casos de Reacciones Raras: Plan de Gestión de Riesgos y de Farmacovigilancia para cualquier biotecnológico.

FDA

FDA: Autoriza “follow-on”: HG Insulina, Calcitonina o Hialuronidasa (en este último caso aunque las estructuras proteicas son diferentes) no sin una batalla legal previa a través del acta de la Food, Drug and Cosmetic Agency (FDCA). **NO INTERCAMBIABLES.**
EN USA, intercambiabilidad significa bioequivalencia.

Congresista Henry A. Waxman: 2004

Técnicos de la FDA han asegurado al Congreso Norteamericano que es posible procedimiento abreviado y será posible intercambiabilidad. Administración Bush en contra.



EMEA

EMEA:. “ya que el medicamento biosimilar y el de referencia son similares pero no idénticos, la decisión de tratar a un paciente con el de referencia o con el biosimilar debe ser tomada siguiendo la opinión de un cualificado profesional de la salud”.

Referente a la **inmunogenicidad** : “la previa exposición a proteínas similares o relacionadas puede ayudar a una presensibilización y causar una respuesta inmune.” **Reacción cruzada.**

Director Ejecutivo de la EMEA **Thomas Lönngren**: “No es posible poder garantizar que un biosimilar sea intercambiable y **esta sustitución es una competencia que debe ser tomada, probablemente, a nivel nacional**”

NO TIENE SENTIDO INTENTAR APLICAR LA NO SUSTITUCIÓN A LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIOS. LA POLÍTICA DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS SE LLEVA A CABO EN LAS COMISIONES DE FARMACIA

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

17420 *ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*

Artículo único. *Medicamentos no sustituibles.*

1. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:

- a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).
- b) Los medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico incluidos en el anexo I, excepto cuando se administren por vía intravenosa.
- c) Los medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad y que se relacionan en el anexo II.
- d) Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria.

SERÍA UN ERROR GRAVE POR PARTE DE LAS AGENCIAS REGULADORAS INTENTAR APLICAR LA NO SUSTITUCIÓN A LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA.

CABRÍA PREGUNTARSE POR QUÉ ESTAS DISCUSIONES NO HAN SALIDO A LA LUZ PÚBLICA CON LAS DISTINTAS EPOETINAS O CON LOS BIOTECNOLÓGICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN (LOS PEGILADOS) Y QUIEN ESTÁ DETRÁS DE TODA ESTA CONTROVERSIAS.

CAPÍTULO IV

Del uso racional de medicamentos en las oficinas de farmacia

Artículo 84. *Oficinas de farmacia.*

Artículo 85. *Prescripción por principio activo.*

Artículo 86. *Sustitución por el farmacéutico.*

1. El farmacéutico dispensará el medicamento prescrito por el médico.
2. Con carácter excepcional, cuando por causa de desabastecimiento no se disponga en la oficina de farmacia del medicamento prescrito o concurran razones de

LA CIENCIA

LA CIENCIA: Búsqueda bibliográfica tanto en PubMed como en google con las palabras claves “drug switching”, “biological drug switching” y “biological therapeutic interchange” produjo muy pobres resultados científicos.

En ambos buscadores, la mayor parte de las publicaciones encontradas relacionadas con nuestro tema hablan de costes y de ahorros de la aplicación de programas de “switching” en tratamientos antihipertensivos, antiinflamatorios, antipsicóticos, de otros grupos de fármacos no biológicos y medicamentos anti-TNF. En el resto de casos eran revisiones y puntos de vista de expertos.

No hay datos objetivos a excepción del “switching” en medicamentos anti-TNF

Aunque los buscadores apenas nos devuelvan publicaciones vamos a tratar, por su interés las hormonas de crecimiento, las insulinas, las eritropoyetinas , el factor VIII y los Anti-TNF.

HORMONA DE CRECIMIENTO

Proteína relativamente sencilla, bien caracterizada, no glicosilada y sobre la que existe un amplio historial de seguridad y de eficacia. Sobre estas cuestiones hay un gran consenso a nivel mundial. Por ello ha sido el primer biosimilar que la EMEA ha aprobado y el primer follow-on que la FDA ha **AUTORIZADO**

Dado que la propia hormona había perdido la patente hace muchos años, los fabricantes sólo tenían patentes de fabricación y de indicación, existiendo en el mercado Europeo 5 marcas comerciales con muchas indicaciones comunes y algunas distintas entre unas y otras.

En 2006, las hormonas de crecimiento fueron definidas por la Comisión Central de Farmacia del SAS como ATE y entraron en competencia en los concursos públicos de determinación de tipo y precio. En la mayor parte de los pacientes pueden ser utilizadas con la única restricción de la indicación autorizada en ficha técnica.

No existen datos referentes a switching o intercambio en la bibliografía. Los endocrinólogos y pediatras que tratan a pacientes que necesitan esta hormona son muy reacios a cualquier cambio en el tratamiento.

INSULINAS

Molécula sencilla, no glicosilada, con escasos problema de inmunogeneicidad aunque quizás algo mayores que la hormona de crecimiento. Con insulinas recombinantes (la insulina de origen porcino era más inmunógena), la producción de anticuerpos no parece incrementar las necesidades de administración del fármaco. La EMEA ha aprobado una guía específica para su autorización como biosimilar y la FDA ha aprobado una insulina como follow-on, de forma similar a la hormona de crecimiento.

En la actualidad a un gran número de pacientes se les ha **cambiado el tratamiento de insulina rápida, NPH o mixtard a insulina glargina, lispro, detemir, aspart o glulisina**. En muchos casos no se observa un claro beneficio para los pacientes en términos de mejora de la hemoglobina glicosilada ni en términos de comodidad para el paciente.

No hemos encontrado publicaciones a cerca de efectos secundarios por “switching”. Si de efectos secundarios específicos de algunas de las insulinas. En todo caso, no ha existido controversias.

LAS ERITROPOYETINAS

El caso de las reacciones inmunes a las Eritropoyetinas es el ejemplo que más ha sido utilizado para poner sobreaviso a los prescriptores sobre los efectos adversos que pueden acarrear la prescripción de medicamentos biosimilares y el “switching” del medicamento biosimilar por el de referencia.

Entre 1988 y 1998 se comunicaron 3 casos de aplasia pura de células rojas (PCRA)

Desde Enero de 1988 hasta septiembre de 2003 se registraron en el sistema de recogida de RAM Norteamericano 448 casos de PCRA de los que 208 pudieron confirmarse como provocados por la administración de eritropoyetina recombinante en pacientes en tratamiento por I. Renal.

El 58% de los casos eran de Europa, el 13% de Canadá, el 6% de Australia y el resto de diversos países incluyendo USA.

En 197 de los 208 casos, el agente causal sospechoso fue la Eritropoyetina alfa (Eprex n.r.) fabricada por Ortho.

LAS ERITROPOYETINAS

En 152 única eritropoyetina administrada.

Eritropoyetina beta fue cosospechosa en 40 casos. De ellos en 3 fue la única eritropoyetina administrada.

De los 10 casos en los que la darbepoetina estaba involucrada, en ninguno había sido la única administrada.

De todos los pacientes, a 190 se les había administrado por una sola vía de administración. De ellos 164 se trataron únicamente por vía subcutánea y 26 por vía iv.

En España, un estudio de casos en el año 2005 recoge 12 casos de PRCA de los que 10 habían estado en tratamiento sólo con eritropoyetina alfa, 1 con alfa y beta y otro con alfa y darbepoetina.

LAS ERITROPOYETINAS

Las autoridades prohibieron la vía subcutánea, lo que provocó la disminución drástica del número de PCRA. En 2003 se cambió las jeringas (émbolo de caucho por otras con recubrimiento de teflón).

El 77% de los pacientes con PCRA habían recibido exclusivamente la epo alfa de Ortho.

Que en el 95% de los casos la causa sospechosa fue la epo alfa de Ortho.

Que en datos en España los 12 pacientes habían estado en tratamiento con la epo alfa y 10 únicamente con este fármaco.

Que en ningún caso la producción de anticuerpos fue asociada a “switching” entre distintas eritropoyetinas.

Que según algunos directivos de la empresa Momenta especializada en análisis de proteínas, existe la posibilidad de que se hubieran detectado agregados si se hubiesen utilizado los métodos analíticos actuales adecuados.

LAS ERITROPOYETINAS

El problema lo produjo un cambio en la fabricación de un medicamento bajo patente.

No hay ningún dato que avale ningún problema con el “switching”. Existen declaraciones de que la situación podría haberse detectado de haberse podido utilizar las técnicas analíticas adecuadas.

EL FACTOR VIII

En Hemofilia y con el Factor VIII:

- donde se producen los **mayores % de anticuerpos inhibidores.**
- donde se han producido el **mayor número de intercambios** entre medicamentos de origen biológico y biotecnológico
- donde mejor están **documentados el “switching” y los efectos secundarios** producidos al cambiar de preparado antihemofílico.

Derivados plasmáticos.

Productos biotecnológicos (Factores VIII recombinantes): Kogenate n.r., Helixate n. r., Recombinate n.r., y Octanate n.r., todos con el principio activo octocog alfa y Refacto n.r. con el principio activo moroctocog

Kogenate, octocog alfa, es una glucoproteína secretada por células de riñón de crías de hámster sometidas a ingeniería genética. Helixate es una licencia. Sustituido por Kogenate Bayer y Helixate AF.

Recombinante similar a Kogenate pero proviene de una línea celular de ovario de hamster Chino(CHO). Sustituido por Advate.

ReFacto n.r., moroctocog alfa, que es una glucoproteína de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO). No tiene el dominio B de la molécula original

EL FACTOR VIII

En España, la mayor parte de **pacientes hemofílicos** han pasado de estar tratados con **Factor VIIIp a Factor VIIIr**. En muchos casos ha habido **desabastecimiento** del mercado y los **pacientes** han tenido que pasar **de un producto recombinante a otro**. Han existido, por tanto, multitud de intercambios de tratamientos en estos pacientes

En Andalucía, todos los **pacientes** en tratamiento con **Factor VIII r** han pasado automáticamente a estar en tratamiento con **productos libre de albúmina**. Hasta la fecha no conocemos ninguna publicación donde se analicen los resultados de estos últimos tipos “switching”.

EL FACTOR VIII

Revisión de 5 ensayos clínicos llevada a cabo por Sachrreer y Ehlich en 2001: 300 pacientes pasan de estar tratados con Factor VIIIp a Factor VIIIr. Sólo 1 paciente desarrolló inhibidores.

Cohorte Canadiense: 478 pacientes que durante 1994 cambiaron su tratamiento de Factor VIIIp a Factor VIIIr. Después de 1 año no se había recogido ningún incremento en la incidencia de inhibidores.

En la cohorte Irlandesa se cambió a 93 pacientes de tratamiento con Factor VIIIr proveniente de COH a Factor VIIIr proveniente de CRH:

De los 93 pacientes a los que se les cambió el tratamiento 1 desarrolló, de novo, un bajo título temporal de inhibidores.

Los datos son consistentes con ensayos clínicos previos en los que se cambió el tratamiento a pacientes previamente pretratados a Factor VIII r, octocog.

EL FACTOR VIII

Cohorte CANAL: Seguimiento de 316 pacientes con hemofilia severa nacidos entre los años 1990 y 2000 y en los que no hubo intervención:

- 1.- El riesgo de desarrollar inhibidores no fue claramente menor en los pacientes tratados con factor VIIIp que en los tratados con VIIIr.**
- 2.- El riesgo de desarrollo de inhibidores en los pacientes que recibían factor VIIIp fue similar entre los pacientes que recibían Factor VIII con altos títulos de Factor Von Willebrand y menor entre los que recibían Factor VIIIp con bajos títulos de Factor Von Willebrand.**
- 3.- Parece existir un ligero incremento del riesgo, no estadísticamente significativo, en los pacientes tratados con Factor VIIIr con delección del dominio B (moroctocog alfa) que en aquellos tratados con factor VIIIr completo (octocog alfa).**
- 4.- El riesgo de desarrollar inhibidores no fue incrementado después del “switching” de un Factor VIII a otro.**



LOS ANTI-TNF

Caso Especial: Switching ha venido provocado fundamentalmente por la **pérdida de eficacia** o por la **aparición de efectos adversos** a un Anti-Tnf en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico **humano-murino** dirigido contra el **factor de necrosis tumoral**. Entre un **4 y un 14%** de pacientes en tratamiento concomitante con **infliximab e inmunosupresor** desarrollaron **anticuerpos** mientras que si **no tenían inmunosupresor** aumentaba hasta el **24%**. Los pacientes que desarrollaron **anticuerpos** frente a **infliximab** tuvieron **más probabilidades** (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar **reacciones** a la **infusión**. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a **infliximab** se evidenció una **reducción de la eficacia**.

Adalimumab es un **anticuerpo recombinante** similar al de origen **humano**, dirigido contra el Factor de Necrosis Tumoral. Al igual que **Infliximab**, el porcentaje de **aparición de anticuerpos** es **mayor** cuando a los pacientes se les administra **sin inmunosupresores** (**12,4%**) que cuando se hace con **metotrexate** (**0,6%**). La formación de anticuerpos anti-**adalimumab** se asocia con un incremento en el aclaramiento y una **reducción de la eficacia de adalimumab**.



LOS ANTI-TNF

Anti-TNF: Para adalimumab se han publicado **3 estudios observacionales** en los que se evaluó su eficacia en pacientes que habían suspendido su tratamiento con etanercept o infliximab por ineficacia o efectos secundarios. En los 3 estudios se observó una **tasa de respuestas aceptables para pacientes a los que se les había suspendido un primer tratamiento** aunque algo **menor** que para aquellos **pacientes** tratados de **ново**. Asimismo, el porcentaje de pacientes respondedores era algo mayor en aquellos con fallo secundario a alguno de los fármacos (fallo por pérdida lenta de eficacia) que en aquellos con fallo primario.

En este tipo de patología, es habitual que los pacientes sean cambiados de un fármaco a otro buscando principalmente la eficacia del tratamiento. **El “switching” no ha mostrado en ningún caso mayor número de efectos adversos.**

LAS EMPRESAS

Suzette Kox, senior director scientific affairs of the EGA, also welcomes Amgen's latest position regarding the interchangeability of all erythropoietins in the German market. An article published in the Financial Times Germany on 20 August 2008(1) reported Amgen as having stated that EPOs available in Germany could “in principal all be used as therapeutically equivalent for the treatment of anaemia”. Amgen's assessment originally appeared in a written motion for a preliminary injunction at the Land Court of Düsseldorf in June.

“We welcome any news that Amgen no longer opposes the interchangeability of biosimilar EPOs. This shows that the science which underpins biosimilar approvals is finally being acknowledged in the market place. This will also contribute to ending the current potential for confusion amongst patients and healthcare professionals. Interchangeability of biosimilar medicines should be based on the scientific data published via the European Public Assessment Report (EPAR)”, said Ms Kox.

CONCLUSIONES

EL CONSUMO EN MEDICAMENTOS DE BIOTECNOLOGÍA SE SE INCREMENTA CADA AÑO MUY POR ENCIMA DEL IPC Y DEL RESTO DE MEDICAMENTOS. EN LA ACTUALIDAD SUPONEN UN GRAN GASTO PARA LAS PARA LOS HOSPITALES Y PARA LAS ADMINISTRACIONES PÚBLICAS QUE LOS FINANCIAN.
LABIOTECNOLOGÍA ES UN GRAN NEGOCIO

LOS BIOSIMILARES AYUDARÁN A MODERAR EL CRECIMIENTO DE LA FACTURA FARMACÉUTICA, TENIENDO EN CUENTA QUE EL CONSUMO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS SEGUIRÁ CRECIENDO A RITMOS ELEVADOS. ADMÁS ESTIMULARÁN LA INVESTIGACIÓN DE LS EMPRESAS DE INNOVADORES.

CONCLUSIONES

LA AUTORIZACIÓN DE BIOSIMILARES CONLLEVA EL SEGUIMIENTO DE UNAS GUÍAS QUE HACEN QUE EL BAPROBADO SEA TAN EFICAZ Y SEGURO O INCLUSO MÁS QUE CUALQUIER NUEVO MEDICAMENTO DE BIOTECNOLOGÍA QUE SALE AL MERCADO. HAY QUE PENSAR EN ESTOS MEDICAMENTOS COMO MEDICAMENTOS DE BIOTECNOLOGÍA YA EXISTENTES QUE HAN CAMBIADO SU SISTEMA DE FABRICACIÓN. HAY QUE FELICITAR A LA EMEA POR LA CARGA DE SENSATEZ QUE HAN PUESTO EN LA REALIZACIÓN DE LAS GUÍAS.

NO HEMOS ENCONTRADO NINGÚN DATO CIENTÍFICO QUE APOYE QUE EL “SWITCHING” ENTRE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS O BIOSIMILARES PRODUZCA MÁS EFECTOS SECUNDARIOS QUE LOS QUE PUEDA PRODUCIR CUALQUIER FÁRMACO POR SÍ MISMO. SI EXISTEN, LA INDUSTRIA Y LOS PARTIDARIOS DE QUE NO SE PERMITA EL MISMO DEBERÍAN APORTARLOS. ENTONCES, DEBERÍAMOS DISCUTIR SOBRE ELLOS.

CONCLUSIONES

NO HEMOS ENCONTRADO QUE LA LEGISLACIÓN VIGENTE NO PERMITA EL “SWITCHING” POR PARTE DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIOS. ESPEREMOS QUE NUESTRAS AGENCIAS SEAN SENSATAS Y DECANTEN LA BALANZA A FAVOR DE LA CUALIFICACIÓN Y RESPONSABILIDAD DE LOS FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

A PESAR LO ANTERIOR, CREO QUE HAY QUE SER PRUDENTES Y SENSATOS: NI TENER EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA VARIAS MARCAS COMERCIALES DE UN PRINCIPIO ACTIVO QUE LLEVARÍAN A “SWITCHING” Y A ERRORES FRECUENTES COMO LA EXPERIENCIA NOS HA DEMOSTRADO NI CAMBIAR CONTINUAMENTE LOS TRATAMIENTOS BIOTECNOLÓGICOS A LOS PACIENTES. POR ELLO QUIZÁS UNA ESTRATEGIA ADECUADA SEA LA QUE EL SAS COMENZÓ EN 2002: REALIZACIÓN DE CONCURSOS PÚBLICOS ENTRE LAS ATE PARA UN PERIODO DE VIGENCIA DE 2 AÑOS

CONCLUSIONES

PARA NOSOTROS ES MUY IMPORTANTE EL PRINCIPIO DE NO MALEFICENCIA: SI HAY ALGÚN DATO CIENTÍFICO QUE APORTE INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD, APÓRTESE, PÓNGASE ENCIMA DE LA MESA Y DISCÚTASE. PERO DATOS CIENTÍFICOS QUE ARROJEN LUZ Y EVIDENCIA.

BIOSIMILARES Y PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

INTERCAMBIO TERAPÉUTICO



**53 CONGRESO
NACIONAL DE
LA SEFH.
Octubre 2008.
Valencia**

Benito Dorantes Calderón

**Jefe de Servicio y Director de la Unidad de Gestión Clínica
de Farmacia Hospitalaria del Hospital de Valme de Sevilla.**

BIOSIMILARES: CONTROVERSIAS

LOS MEDICAMENTOS DE BIOTECNOLOGÍA NO SE PUEDEN INTERCAMBIAR AUTOMÁTICAMENTE POR UN BIOSIMILAR.

HORMONAS DE CRECIMIENTO.

-¿CUÁNTAS HORMONAS HAY EN EL MERCADO: 5, 6?

-¿POR QUÉ NO SE LE HA PUESTO UN NOMBRE (INN ó DCI) DISTINTO A CADA UNA DE ELLAS?

-¿PORQUÉ EL DEBATE SE PRODUCE AHORA CON LOS BIOSIMILARES Y NO SE HA PRODUCIDO ANTES?

-HORMONAS DE CRECIMIENTO EN ANDALUCÍA:

-Concurso de determinación de tipos. Procedimientos Negociados derivados del concurso de determinación de tipo y precios.

-Informes Técnicos: Argumentos: “Producto A: presentación en monodosis que asegura una dosis exacta , fácil administración y excelente tolerancia. Tiene todas las indicaciones de tratamiento y la mayor experiencia del mercado. Estudio KIGS de farmacovigilancia a nivel internacional. Muy recomendable disponer de este preparado”.

Comisión de Farmacia y Terapéutica: “De la información contenida en dicha carta no se desprende, en ningún momento, que exista alguna razón científica ni ninguna otra objetiva y/o de peso para que el tratamiento de un paciente con hormona de crecimiento no pueda ser cambiado de una marca comercial a otra. Tal y como se está llevando a cabo la adquisición de otros muchos medicamentos en el hospital, entendemos que, no existiendo diferencias en cuanto a eficacia ni en cuanto a efectos secundarios, las mismas han de ser adquiridas por los procedimientos habituales de adquisición del hospital, fomentando de esta forma incrementar la competencia entre casas comerciales con el fin de disminuir costes que puedan ser utilizados en otras múltiples necesidades de las que siempre existen en el hospital.

No obstante esta comisión entiende que podría haber reticencia por parte de algunos padres al cambio de tratamiento por lo que propone que se valore un apoyo extra por parte de personal de enfermería a los padres, con el fin de que puedan ser adiestrados más fácilmente en el manejo de estos fármacos.

Estructura química de los medicamentos biotecnológicos

- Contienen un número elevado de aminoácidos.
- Puentes disulfuro y glicosilación.
- Plegamientos.
- Asociación de varias subunidades proteicas para formar un gran agregado activo, estructura cuaternaria (Ej. interferones).
- Algunas proteínas pueden tener asociados determinados residuos responsables de inmunogenicidad.

