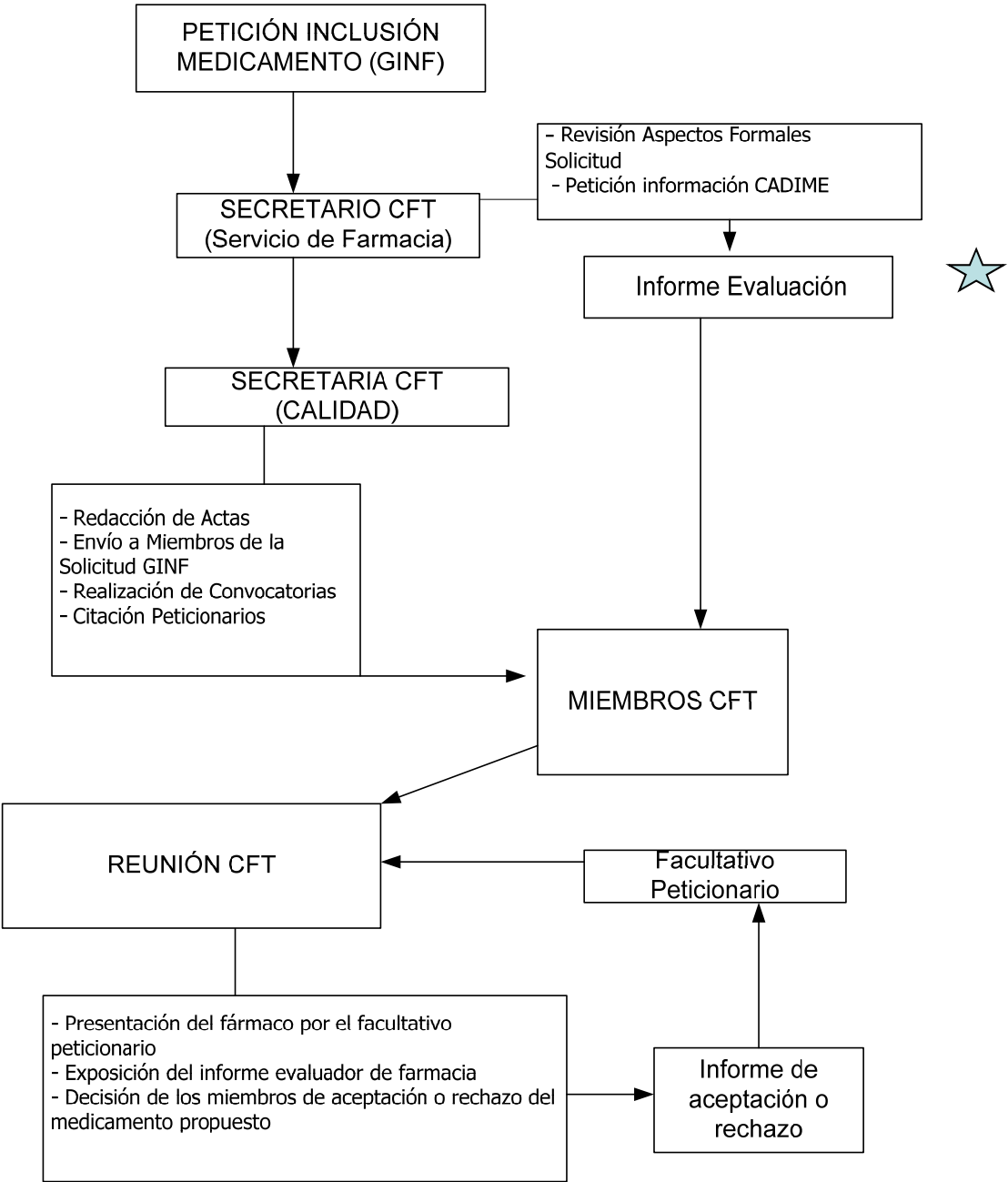




Factores a considerar en la evaluación de biosimilares en la farmacia hospitalaria

Miguel Ángel Calleja Hernández
Hospital Universitario Virgen de las Nieves

SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS



DECISION FINAL- INCLUSION FARMACOS

A.- NO SE INCLUYE EN LA GFT (Guía Fármaco-Terapéutica) por ausencia de algunos requisitos básicos.

A-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por información insuficiente de la solicitud

A-2 .- NO SE INCLUYE EN LA GFT por solicitarse para una indicación no aprobada en España

A-3 .- NO SE INCLUYE EN LA GFT por estar indicado en una patología que no se atiende desde la hospitalización o las unidades de día

B.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

C-1.- El medicamento aunque puede ser de una eficacia comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas, NO SE INCLUYE EN LA GUÍA porque no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad.

C-2.- El medicamento es de una eficacia comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas, y no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad. Por tanto SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPEUTICO a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

E.- Existe suficiente información para SU INCLUSIÓN EN LA GFT sin recomendaciones específicas.

EQUIVALENCIAS TERAPÉUTICAS

Clasificación de los medicamentos no incluidos en la GFT :

- 1.- Fármacos sin valor terapéutico en el paciente ingresado, se recomienda suspender mientras es paciente permanezca en el hospital (los que no han mostrado eficacia en ensayos clínicos o carecen de interés durante la estancia hospitalaria).
- 2.- Fármacos que no es aconsejable sustituir, se recomienda que el paciente siga en el hospital con el mismo tratamiento iniciado en el medio ambulatorio (fármacos que no es aconsejable sustituir ni cambiar el tratamiento, a los que están indicados en enfermedades crónicas específicas, o con un margen terapéutico estrecho).
- 3.-Fármacos con un equivalente terapéutico en la GFT, se propone la sustitución por el incluido en la misma.

ERITROPOYETINAS

NEORECORMON® (EPOETINA BETA)	POSOLOGIA	ARANESP® (DARBOPOETINA)	POSOLOGIA
2000 U.I	1 inyección por semana	Aranesp 10	1 inyección por semana
2000 U.I	3 inyecciones por semana	Aranersp 30	1 inyección por semana
3000 U.I	1 inyección por semana	Aranesp 15	1 inyección por semana
4000 U.I	1 inyección por semana	Aranesp 20	1 inyección por semana
4000 U.I	3 inyecciones por semana	Aranesp 60	1 inyección por semana
10.000 U.I	3 inyecciones por semana	Aranesp 150	1 inyección por semana
10.000 U.I	1 inyección por semana	Aranesp 50	1 inyección por semana
30.000 U.I	1 inyección por semana	Aranesp 150	1 inyección por semana

INDICACIONES Y POSOLOGÍA DE LAS HBPM

	BEMIPARINA	DALTEPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	TINZAPARINA
INDICACIONES					
Profilaxis tromboembolismo					
- Cirugía general	2500UI/d	2500UI/d	20mg/d	2850UI/d	3500UI/d
- Cirugía ortopédica	3500UI/d	5000UI/d	40mg/d	Hta 3º día: <70kg: 2850UI/d >70kg: 3800UI/d A partir 4º día: <70kg: 3800UI/d >70kg: 5700UI/d	50UI/kg/d
- No quirúrgico R moderado: R alto:	2500UI/d 3500UI/d	2500UI/d 5000UI/d	20mg/d (=2000UI/d) 40mg/d (=4000UI/d)	2850UI/d 51-70kg: 3800UI/d >70kg: 5700 UI/d	3500UI/d 4500UI/d
Tratamiento					
- Enf tromboembólica	No aprobada	200UI/kg/d o 100UI/kg/12h	1, 5mg/kg/d o 1mg/kg/12h	85,5UI/kg/12h <u>Peso(kg) D(UI/12h)</u> <50 3800 50-59 4750 60-69 5700 70-79 6650 >80 7600	175UI/kg/d
- Angina inestable e infarto sin onda Q	No aprobada	100UI/kg/12h + AAS (100-325mg/d)	1mg/kg/12h + AAS (100-325mg/d)	86UI/kg/12h + AAS (100-325mg/d)	Indicación no aprobada
Prevención de coágulos en hemodialis y hemofiltración	<60kg: 2500UI >60kg: 3500UI	HD≤4h: 5000UI (bolo) HD>4h: 30-40UI/kg (bolo) + 10-15UI/kg/h (inf)	0.6-1mg/kg (modif según respuesta)	<u>Peso(kg) D(UI)</u> <50 2850 50-69 3800 ≥70 5700	4500UI/d (modif según respuesta)

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES

ANTI TNF (ADALIMUMAB, ETANERCEPT, INFLIXIMAB)
FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN (1ª, 2ª Y 3ª GENERACIÓN)
LAMIVUDINA-EMTRICITABINA EN PACIENTES VIH
FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS: FILGRASTIM - LENOGRASTIM
EPTIFIBATIDE - TIROFIBAN
ERITROPOYETINA
PANTOPRAZOL - OMEPRAZOL

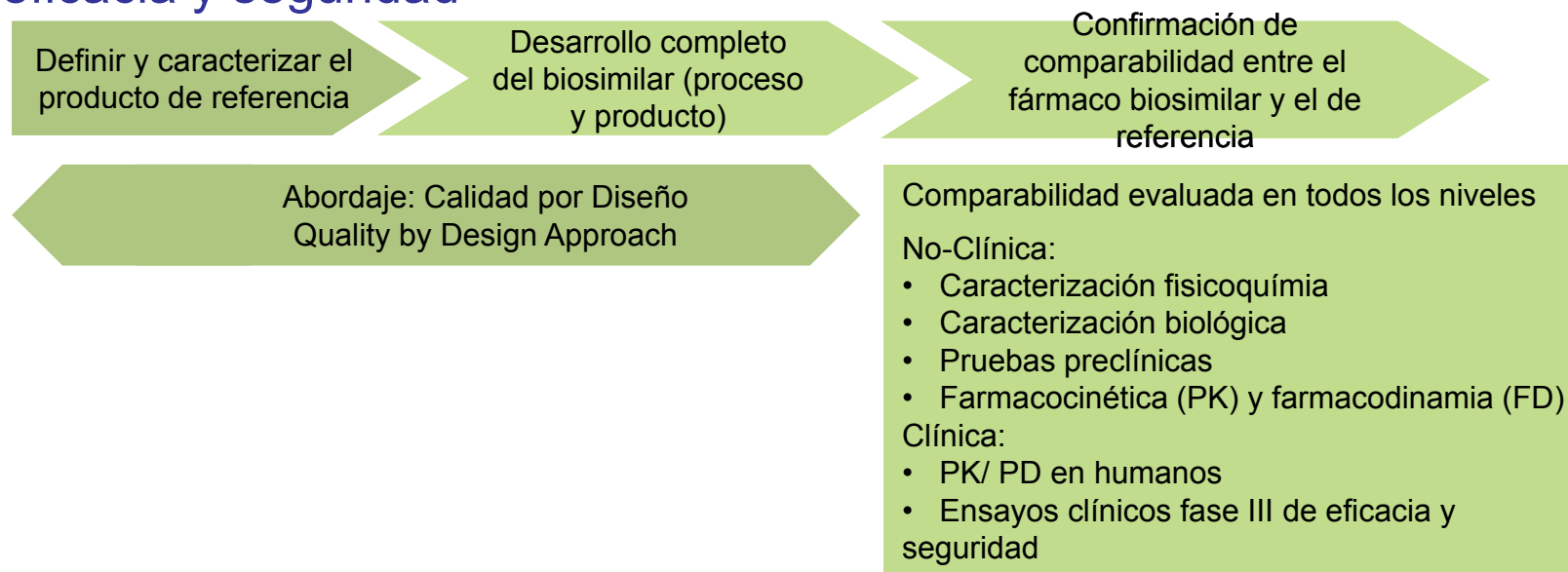
Inclusión de fármacos biosimilares

- Factores a tener en cuenta en la evaluación:
 - Calidad:
 - Fabricación
 - Formulación
 - Eficacia y seguridad
 - Garantía de suministro
 - Protocolos de correcta manipulación
 - Plan de gestión de riesgos post-comercialización

Comparabilidad
con el Fármaco de
Referencia

Biosimilares: Proceso de desarrollo

- Para obtener la aprobación los fármacos biosimilares deben demostrar comparabilidad con el producto original de referencia
- Los procesos de fabricación deben de diseñarse para lograr la equivalencia con el producto de referencia en términos de calidad, eficacia y seguridad



- La evaluación de biosimilares se realiza para cada uno de ellos y tiene en cuenta además de la sustancia activa, el método de desarrollo y el uso clínico.

Calidad: Fabricación

- Fabricación

- Quien? ✓

- Stada Arzneimittel AG, fabrica Retacrit® para Hospira bajo acuerdo de comercialización. El fabricante de la sustancia activa (Epoetina Zeta) es Norbitec GmbH.

- Dónde? ✓

- Retacrit® se fabrica en Alemania

- Cómo? ✓

- De acuerdo a la GMPs de la UE

- Experiencia?

- El fabricante tiene 8 años de experiencia en la producción de biofármacos y 3 en la fabricación de Retacrit® para Hospira.
 - La experiencia en la producción se demuestra diariamente y la calidad de los sistemas cumplen con la regulación de la EMEA auditándose de forma regular

Calidad: Fabricación

- Fabricación

- Quien? ✓

- Stada Arzneimittel AG, fabrica Retacrit® para Hospira bajo acuerdo de comercialización. El fabricante de la sustancia activa (Epoetina Zeta) es Norbitec GmbH.

- Dónde? ✓

- Retacrit® se fabrica en Alemania

- Cómo? ✓

- De acuerdo a la GMPs de la UE

- Experiencia?

- El fabricante tiene 8 de experiencia en la producción de biofármacos y 3 en la fabricación de Retacrit® para Hospira.
 - La experiencia en la producción se demuestra diariamente y la calidad de los sistemas cumplen con la regulación de la EMEA auditándose de forma regular



Calidad: Fabricación

- Fabricación

- Posibles cambios en los métodos?

- La EMEA tiene unas regulaciones rígidas concernientes a los cambios en los procesos de fabricación de los biofármacos aprobados.
 - Cualquier cambio planeado en los procesos de fabricación será comunicado a través del proceso regulatorio adecuado antes de su implementación.
 - Si un cambio es aprobado por la Autoridad Regulatoria de la UE será implementado y todos los clientes deberán ser informados.

20 February 2009

To whom it may concern

Management of manufacturing changes

European Medicines Agency (EMA) has rigid regulations concerning the changes to the manufacturing process of approved biopharmaceuticals. Any planned manufacturing changes will be communicated through the appropriate regulatory process prior to implementation. If approved by the EU regulatory authority, any changes will be implemented and all customers within the EU will be notified.



Amber Mahieu
Qualified Person

Calidad: Formulación

- Cumplimiento de los requisitos de las monografías de la Farmacopea Europea ✓
- Especificaciones de la liberación del lote:
 - Actividad biológica ✓
 - Contenido proteico ✓
 - Análisis microbiológico
 - Existencia de agregados ✓
 - Presencia de proteína de la célula huésped
 - Presencia de endotoxinas ✓
 - Nivel de pH.... ✓

STADA
Arzneimittel

Batch Certificate
(Confirmation concerning Annex 16 EU GMP-Guide)

Product: Retacrit 4000 IU pre-filled syringe
Customer: Hospira Healthcare B.V., Taurusavenue 19-21, 2132 LS Hoofddorp, The Netherlands
MA-number/reference document: EU/01/07/431/058
Packaging language combination: DE/FR/NL
Package size: 5
Batch no. (finished product): 8D031G8
Date of manufacture (dd/mm/yyyy): 06.02.2008
Expiry date: 07-2009
Batch no. manufacturer (bulk): 0801310050
Site of bulk production:
Site of packaging:
Quantity released: 332

This batch of the above mentioned product has been manufactured, including packaging (if applicable) and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorisation or reference document. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP.

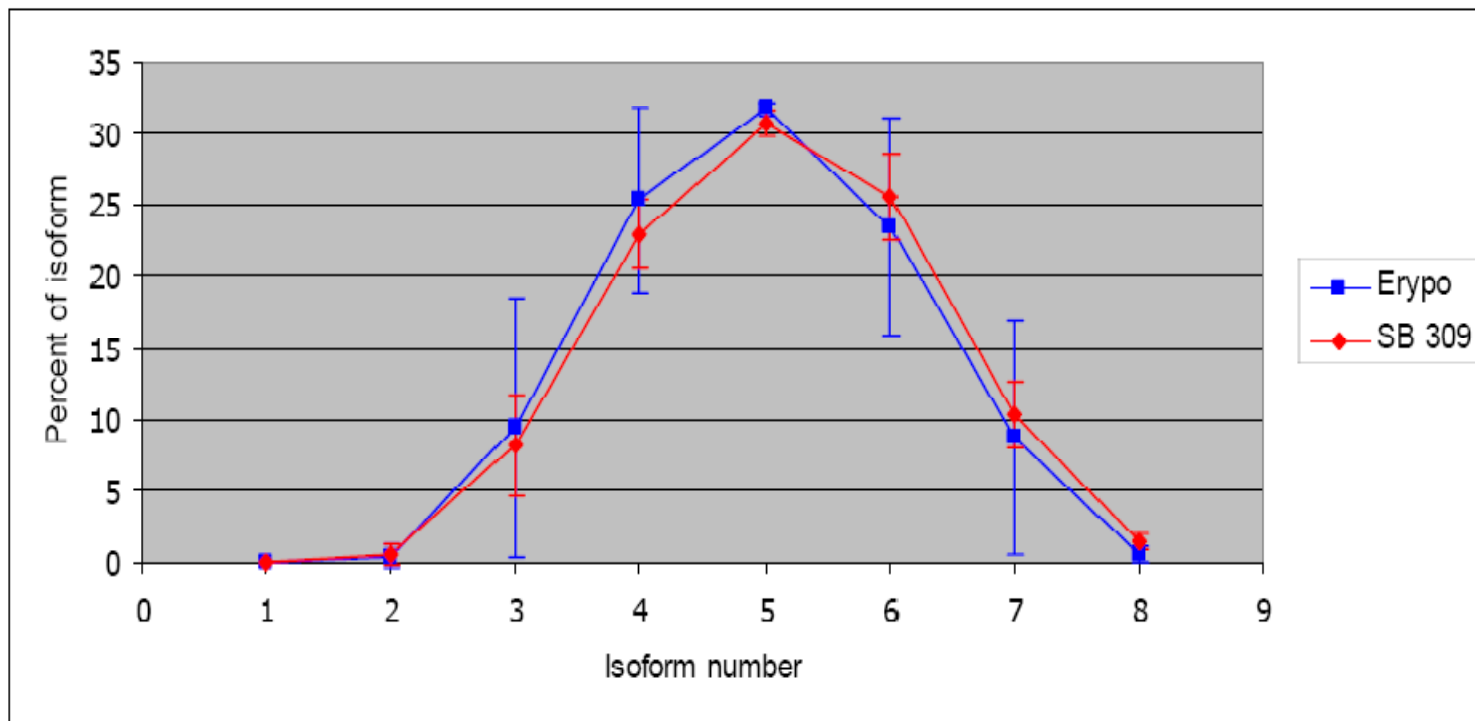
Deviations concerning the quality and release of the product:
 No deviation occurred Yes, any additional information are enclosed
Comments/remarks: -

Date: 2008-06-11
Dr. Heide Zehn
Qualified Person

STADA Arzneimittel AG, Blockstr. 2-16, D-61119 Bad Vilbel, Germany, Telephone 08101-0200, Telefax 08101-603-228

Calidad: Formulación

- Diferencias en el patrón de isoformas con el producto de referencia* ✓



* Dossier EMEA Retacrit. Módulo 3. Fig 3.12

Calidad: Formulación

- Principio Activo: Epoetina Zeta
 - Eritropoyetina recombinante humana (rhEPO) con una estructura primaria idéntica. ✓
 - Producida en células de ovario de hámster chino
- Materiales de origen animal o humano
 - No en ningún proceso de fabricación ✓
- Medio de cultivo celular exento de proteínas, insulina o antibióticos ✓
- Jeringa y tapón exentos de látex ✓

Calidad: Formulación

- Diferencias en formulación con otras Epoetinas

Nombre comercial	Retacrit®	NeoRecormon®	Epex®/Erypo®	Aranesp®
Ingrediente activo	Epoetina zeta	Epoetina beta	Epoetina alfa	Darbepoetina alfa
Surfactante	Polisorbato 20	Polisorbato 20	Polisorbato 80	Polisorbato 80
Estabilizantes	Aminoácidos Glicina Leucina Isoleucina Treonina Ácido glutámico Fenilalanina	Aminoácidos Glicina Leucina Isoleucina Treonina Ácido glutámico Fenilalanina Urea	Aminoácido Glicina	
Tampón	Fosfato sódico	Fosfato sódico	Fosfato sódico	Fosfato sódico
Sales	Cloruro sódico Cloruro cálcico	Cloruro sódico Cloruro cálcico	Cloruro sódico	Cloruro sódico

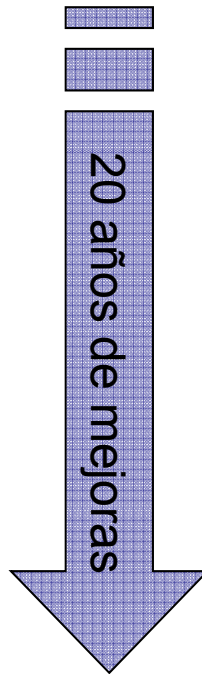
Calidad: Formulación

- Garantía de homogeneidad de los lotes
 - Cumplimiento de las especificaciones en cada lote
 - Conformidad con las GMP
 - Análisis de calidad de cada lote

Resumen: Calidad

Aprobación del **original**

Cambio sólo si existe la necesidad



Desarrollo tecnológico en los procesos de producción

Mejoras en los métodos analíticos

Aprobación del **biosimilar**

Cambio como el resultado de los avances durante 20 años de desarrollo

Garantía de suministro

- Garantiza de forma fiable el proveedor que suministrará el producto biosimilar durante un periodo prolongado? ✓
- Nivel de existencias ✓
- Capacidad de reemplazo de un lote defectuosos ✓

Correctas prácticas de manipulación

- Suministro a temperatura controlada
 - Cadena de frío mantenida durante el almacenamiento y transporte ✓
 - Estudios de estabilidad
 - Datos disponibles de estabilidad de Retacrit® bajo condiciones de refrigeración (2°-8°C) avalan un periodo de caducidad de 24 meses ✓
 - Para uso ambulatorio el producto puede ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un periodo de no más de 3 días ✓

Correctas prácticas de manipulación

- Diferencias respecto al almacenamiento o manipulación respecto al producto de referencia. No
- Jeringas precargadas con embolo y tapón recubiertos. Aguja de acero inoxidable fija.
- Misma técnica de administración que el producto de referencia
- Presentaciones de 1.000 a 40.000 U. Diferentes colores para evitar errores.



Epoetina zeta: Farmacovigilancia y plan de gestión de riesgo post-comercialización

- Durante el desarrollo clínico Epoetina zeta ha mostrado un perfil de seguridad semejante al producto de referencia (Epoetina alfa) y al de otras epoetinas autorizadas
- Como parte de la FV de rutina se monitorizarán todas las reacciones adversas descritas para todos los Agentes Estimulantes de Eritropoyesis (AEEs)
- Estudio de la administración sc de epoetina zeta desarrollado de acuerdo con las recomendaciones de la EMEA “Guideline on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins (CHMP/94526/05)” usando como producto de referencia epoetina alfa
- Encuestas con la finalidad de monitorizar el posible uso off-label

SC: Subcutánea

Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant erythropoietins. EMEA/CHMP/94526/2005; EMEA. *European Public Assessment Report: Retacrit®* 2009. www.emea.europa.eu.

Epoetina zeta: Farmacovigilancia y plan de gestión de riesgo post-comercialización

- Medidas para la correcta información sobre el uso indicado:
 - Folleto informativo Retacrit®
- Estudio Post-autorización del empleo de epoetina zeta en pacientes con IRC según la práctica clínica habitual (**PASCO**) “**P**ost-**A**uthorization **S**afety **C**ohort **O**bservation of epoetin zeta administered for the treatment of renal anaemia in 1500 patients”

Post-Authorization Study Cohort Observation (PASCO)

- Estudio PASCO: Epoetina zeta para el tratamiento de la anemia asociada a IRC
- Tamaño de la muestra: 1500 pacientes
- Objetivo principal:
 - Calcular la incidencia de AAs de especial interés y la pérdida de eficacia bajo condiciones de práctica clínica habitual.
- Objetivos secundarios:
 - Obtener información sobre:
 - Reacciones Adversas asociadas con Epoetina zeta
 - Embarazo y lactancia
 - Pacientes con insuficiencia hepática
 - Aparición o exacerbación de cáncer
- Centros en:
 - Alemania, España, UK, Francia, Italia y Portugal

CONCLUSIONES

HAY QUE DAR LA BIENVENIDA A LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES PORQUE INCREMENTARÁN LA COMPETENCIA, AYUDARÁN A FRENAR EL GASTO EN MEDICAMENTOS Y PORQUE INDIRECTAMENTE OBLIGAN A LOS “INNOVADORES” A SEGUIR INVESTIGANDO EN NUEVAS MOLÉCULAS.

HAY QUE AGRADECER A LA EMEA QUE HA REGULADO A LOS BIOSIMILARES POR LA CARGA DE RIGUROSIDAD, SENSATEZ Y RACIONALIDAD QUE HAN PUESTO EN LA REALIZACIÓN DE LAS GUÍAS.



Muchas gracias

Miguel Ángel Calleja Hernández