

# SOCIETATEA ROMANA DE DERMATOLOGIE



## Declarație de consens

## Terapii Biologice Originale și Biosimilare

### Grup de lucru:

Dr. Maria Magdalena Constantin, Prof. Dr. Călin Giurcăneanu, Prof. Dr. Laura Gheuca Solovastru, Prof. Dr. Gheorghe Nicola, Dr. Alin Nicolescu, Dr. Irinel Anghelus Nedelcu, Dr. Rodica Olteanu, Dr. Andra Orasan, Prof. Dr. Virgil Pătrașcu, Conf. Dr. Cătălin Popescu, Conf. Dr. Tatiana Țăranu, Prof. Dr. Anca Zbrâncă





# Terapii Biologice Originale și Biosimilare

## Introducere

### SCOPUL TRATAMENTULUI BIOLOGIC

Grupul de lucru consideră ca principal scop al tratamentului biologic în psoriazis creșterea calității vieții pacientului în condițiile menținerii eficacității și siguranței terapiei biologice. În consecință, orice schimbare a terapiei biologice trebuie făcută numai de medicul curant cu consimțământul informat al pacientului și respectarea normelor în vigoare.

În acest context, discuția despre terapiile biologice și biosimilare constituie un subiect de actualitate și de real interes în lumea medicală. Acest articol își propune să aducă în lumină și să clarifice diverse aspecte legate de terapia biologică, incluzând procesul de producție, aprobarea de către autoritățile competente, obținerea indicațiilor, stabilirea profilului de siguranță și procesul de farmacovigilență.

Documentul în cauză reprezintă opinia grupului de lucru menționat mai sus și este validat de comitetul executiv al Societății Române de Dermatologie.

### 1. Terapiile biologice originale și biosimilare: definiții

Pentru a avea o înțelegere comună a termenilor folosiți în acest document, prezentăm în cele ce urmează principalele definiții utilizate de către organizațiile internaționale relevante.

#### Definiții ale produselor biologice

**WHO (World Health Organization)** - "Produsele biologice sunt definite ca substanțe de origine biologică, evaluate prin intermediul testelor biologice și utilizate în profilaxia, terapia sau diagnosticul afecțiunilor umane"<sup>1</sup>.

**EMA (European Medicines Agency)** - "Produsul biologic este o substanță care este produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică și care necesită o multitudine de testări fizico-chimico-biologice desfășurate în timpul procesului de producție pentru a asigura controlul permanent al calității"<sup>2</sup>.

**EMA (European Medicines Agency)** - "Biosimilarele sunt versiuni structurale foarte similare ale unui medicament biologic deja autorizat (medicament de referință), similaritatea fiind demonstrată în caracteristicile fizico-chimice, eficacitate și siguranță, pe baza unei comparații cuprinzătoare"<sup>3,4</sup>.

Definițiile de mai sus subliniază complexitatea produselor biologice.

Există o diferență majoră, care trebuie subliniată, între medicamentele convenționale obținute prin sinteză chimică și medicamentele biologice originale sau biosimilare (în principal proteine) care sunt produse în organisme vii (linii celulare). Odată cu expirarea patentului pentru un medicament convențional există posibilitatea replicării cu exactitate a structurii sale chimice, ceea ce duce la apariția medicamentului generic. În cazul produselor biologice, replicarea structurii acestora nu se poate realiza cu exactitate, dată fiind complexitatea structurii, a procesului tehnologic și a exclusivității liniei celulare primordiale (din care se extrage în final proteina biologică).



De aceea, produsul rezultat va fi „foarte similar” din punct de vedere structural, dar nu complet identic cu produsul biologic de referință.

Prin urmare, planul de dezvoltare a medicamentelor biosimilare pune accentul pe stabilirea similarității de structură, nu a beneficiului clinic.

## 2. Variabilitatea produselor biologice

Comparabilitatea și biosimilaritatea reprezintă două concepte distincte.

Definirea termenilor privind VARIABILITATEA PRODUSELOR BIOLOGICE.

- În cadrul aceleiași Denumiri Comerciale (DC) –COMPARABILITATE

Conceptul de **comparabilitate** se referă la demonstrarea similarității între **loturi distincte ale aceluiași medicament** în contextul diverselor schimbări aparute în procesul de producție post-autorizare.

- În cadrul aceleiași Denumiri Comune Internaționale (DCI) – BIOSIMILARITATE

Conceptul de **biosimilaritate** reprezintă termenul utilizat de către autoritățile din domeniul medicamentului din Uniunea Europeană pentru a desemna gradul de **similaritate** dintre un **medicament biosimilar** și **medicamentul biologic de referință**.

Autorizația de punere pe piață a unui medicament biosimilar are la bază o evaluare prin care se arată că solicitantul a demonstrat similaritatea cu medicamentul de referință pe căile stabilite de către Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) sau de către ghidurile științifice ale EMA referitoare la medicamentele biosimilare.

Post-autorizare și un producător de biosimilare poate face modificări în procesul de producție și în această situație va urma o evaluare de comparabilitate (a propriului produs), conform ICHQ5E (Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03).

## 3. Extrapolarea indicațiilor unui produs biosimilar

Extrapolarea permite aprobarea unui biosimilar pentru o indicație terapeutică în care nu a fost evaluat prin propriile studii clinice, dar pentru care produsul de referință este aprobat<sup>6</sup>.

Extrapolarea indicațiilor unui Biosimilar în conformitate cu reglementările autorităților competente (EMA<sup>7</sup> și FDA<sup>8</sup>) necesită obligatoriu evidențe per ansamblu de biosimilaritate și o justificare adecvată, ținând cont de comorbiditățile diferite și implicit de medicația concomitentă diferită.

Diferențele între anumite caracteristici ale produsului biosimilar (glicozilare, purificare, formă de condiționare și condiții de păstrare) și cele ale produsului de referință pot impacta eficacitatea și profilul de siguranță<sup>9</sup>. Potențial, aceste modificări pot avea un impact diferit în funcție de boala pentru care este folosit medicamentul.

În prezent, există un număr limitat de studii clinice pentru produsele biosimilare în psoriazis. De aici și preocuparea dermatologilor privind extrapolarea indicațiilor pentru biosimilare având în vedere diferențele existente, atât în ceea ce privește patogenia, cât și în ceea ce privește comorbiditățile.



## 4. Imunogenicitatea

Imunogenicitatea reprezintă procesul de formare de anticorpi împotriva unui agent străin sau a unui medicament<sup>10</sup> și reflectă un răspuns imun fiziologic. Toți agenții biologici pot induce un răspuns imun nedorit<sup>11</sup>. Intensitatea formării de anticorpi împotriva agenților biologici depinde în principal de proprietățile structurale ale medicamentului<sup>12</sup>. O consecință importantă a imunogenității poate fi modificarea farmacocineticii agenților biologici, conducând astfel la niveluri serice subterapeutice de medicament<sup>13</sup>.

Populații diferite de pacienți pot avea un potențial diferit privind răspunsul imunogen<sup>14</sup>, de aceea alegerea populației de studiu reprezintă o preocupare cheie în evaluarea corectă a imunogenității.

Conform recomandărilor **EMA<sup>15</sup> (European Medicines Agency)** :

- "Populația inclusă în studiu trebuie să fie reprezentativă pentru indicațiile terapeutice aprobate ale produsului de referință și să fie suficient de sensibilă pentru a detecta potențialele diferențe între biosimilar și medicamentul biologic de referință."
- "Pentru medicamentele biologice cu indicații multiple, imunogenicitatea poate prezenta diferențe între indicații, iar absența evaluării într-o anumită indicație a biosimilarului ar trebui justificată."

Grupul de lucru consideră că NU trebuie permis SWITCH-ul între un medicament biologic de referință și medicamentul biosimilar SAU între un medicament biosimilar și medicamentul biologic de referință SAU între medicamentele biosimilare în cadrul aceluiași DCI (Denumire Comună Internațională). Principalul argument este riscul crescut de dezvoltare a anticorpilor anti-medicament prin evidențierea unor epitopi diferiți.

Opinia grupului de lucru este că sunt necesare studii suplimentare privind imunogenicitatea biosimilarelor, pentru a stabili o poziție clară asupra acestui subiect.

## 5. Interschimbabilitate, Schimbare (switch), Substituție automată

Conceptele de Interschimbabilitate, Schimbare (switch) și Substituție automată sunt înrudite și au fost importate de la medicamentele generice cu moleculă mică.

**Interschimbabilitatea** reprezintă practica alternării între medicamente fără ca aceasta să inducă un risc semnificativ de apariție a unor rezultate clinice neprevăzute pentru sănătatea pacienților.<sup>1,2</sup>

**Schimbare (switch)** reprezintă decizia medicului de a trece de pe un medicament pe altul, de obicei pentru a optimiza tratamentul sau pentru a reduce la minimum reacțiile adverse.<sup>2,3</sup>

Conform recomandărilor **EMA<sup>15</sup> (European Medicines Agency)** :

- "Populația inclusă în studiu trebuie să fie reprezentativă pentru indicațiile terapeutice aprobate ale produsului de referință și să fie suficient de sensibilă pentru a detecta potențialele diferențe între biosimilar și medicamentul biologic de referință."
- "Pentru medicamentele biologice cu indicații multiple, imunogenicitatea poate prezenta diferențe între indicații, iar absența evaluării într-o anumită indicație a biosimilarului ar trebui justificată."

Grupul de lucru consideră că NU trebuie permis SWITCH-ul între un medicament biologic de referință și medicamentul biosimilar SAU între un medicament biosimilar și medicamentul biologic de referință SAU între medicamentele biosimilare în cadrul aceluiași DCI (Denumire Comună Internațională). Principalul argument este riscul crescut de dezvoltare a anticorpilor anti-medicament prin evidențierea unor epitopi diferiți.

Opinia grupului de lucru este că sunt necesare studii suplimentare privind imunogenicitatea biosimilarelor, pentru a stabili o poziție clară asupra acestui subiect.

## Referințe

1. World Health Organization. *WHO Expert Committee on Biological Standardization*. 2011.
2. EMA. *Q&A: Similar biological products: Definition of biological medicinal products*. 2001.
3. EMA Website. *Glossary*.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document\\_library/landing/glossary.jsp&mid=&startLetter=B](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/glossary.jsp&mid=&startLetter=B). Accessed October 17, 2013.
4. Weise M et al. *Nat Biotechnol*. 2011;29(8):690-693.
5. Schneider CK. *Ann Rheum Dis* 2013;72:315–318.
6. Dörner et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:322–328.
7. European Medicines Agency. *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—non-clinical and clinical issues*.  
EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 30 May 2012.
8. US Food and Drug Administration. *Guidance for industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product [Draft]*. February 2012.
9. Schellekens et al. *NDT PIs* 2009;2:i27-i36.
10. Schellekens H. *Clin Ther*. 2002;24:1720-1740.
11. Wolbink GJ, et al. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:211-215.
12. Emi Aikawa N, et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:82-89.
13. Nechansky A, Kircheis R. *Expert Opin Drug Discov*. 2010;5:1067–1079.
14. FDA guidance. *FDA Scientific Considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product [Draft]*. February 2012.
15. EMA. *CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1 [Draft]* 03 June 2013.