



El aterrizaje de los biosimilares en la práctica clínica

César Hernández García
Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Key therapies in today's world

LoEs have reset the stage from small molecules to biologics

Europe Top 10 products 2008-13

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	LIPITOR	LIPITOR	LIPITOR	SERETIDE	HUMIRA	HUMIRA
2	SERETIDE	SERETIDE	SERETIDE	LIPITOR	SERETIDE	SERETIDE
3	PLAVIX	PLAVIX	HUMIRA	HUMIRA	HERCEPTIN	ENBREL
4	HERCEPTIN	ENBREL	ENBREL	ENBREL	ENBREL	HERCEPTIN
5	ENBREL	HERCEPTIN	HERCEPTIN	HERCEPTIN	LIPITOR	MABTHERA
6	ZYPREXA	HUMIRA	LOVENOX	LOVENOX	MABTHERA	REMICADE
7	LOVENOX	LOVENOX	AVASTIN	MABTHERA	LOVENOX	LOVENOX
8	GLIVEC	GLIVEC	MABTHERA	AVASTIN	REMICADE	AVASTIN
9	PANTOZOL	ZYPREXA	GLIVEC	REMICADE	AVASTIN	LUCENTIS
10	SYMBICORT	MABTHERA	ZYPREXA	GLIVEC	SPIRIVA	LYRICA

Small molecule products
 Biologic products

	Biological	Approval date*	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Humanised antibodies	Avastin (bevacizumab)	12 Jan 2005	21 Jan 2022													
		26 Feb 2004	4 Jul 2019													
	Herceptin (trastuzumab)	28 Aug 2000	28 Jul 2014**					18 Jun 2019								
Antibodies, not humanised	Synagis (palivizumab)	13 Aug 1999	9 Aug 2015													
		19 Jun 1998	20 Oct 2015													
	Erbix (cetuximab)	29 Jun 2004	29 Jun 2014													
Antibodies, not humanised	Enbrel (etanercept)	3 Feb 2000	1 Feb 2015													
		2 Nov 1998	23 Oct 2012***													
	Humira (adalimumab)	8 Sept 2003	16 April 2018													
	31 Dec 2002	31 Dec 2016														
	Remicade (infliximab)	13 Aug 1999	13 Aug 2014													
24 Aug 1998	4 Sep 2018															
Rituxan (rituximab)	2 Jun 1998	12 Nov 2013														
	26 Nov 1997	22 Sep 2016														
Not antibodies	Aranesp (darbepoetin alfa)	6 Aug 2001	6 Jul 2016													
		17 Sep 2001	15 May 2024													
	Epogen (epoetin alfa)	1 Jun 1989	Expired													
	20 Aug 2013															
Neulasta (pegfilgrastim)	22 Aug 2002	21 Aug 2017														
	31 Jan 2002	20 Oct 2015														
Neupogen (filgrastim)	20 Feb 1991	Expired														
		3 Dec 2013														

EU

USA

un mercado global en 2020 de
78.000 millones de euros

14.12



14.12

**Each tick
of the clock brings
chaos closer...**

**Each tick
of the clock brings
chaos closer...**

Veinte Minutos

para aterrizar los

Biosimilares

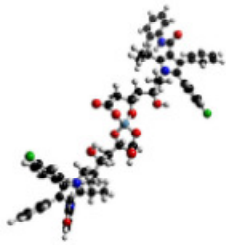
en la práctica clínica

Similar But



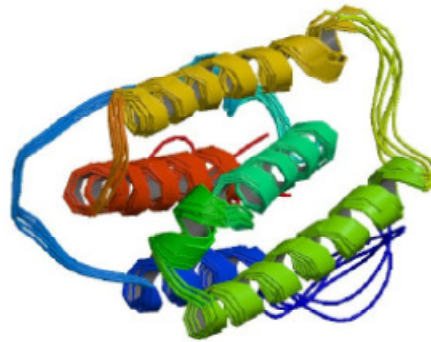
Not the Same

Biosimilar medicines,
generic versions of
biotech drugs, may not
be exact duplicates



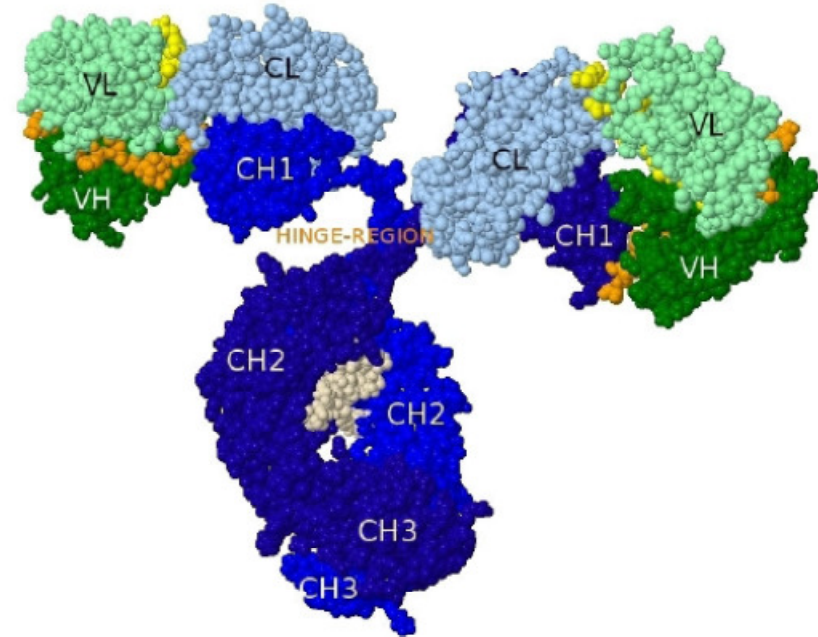
atorvastatin

Molecular weight
= 558 Daltons
0 amino acids



Interferon-alpha

Molecular weight
= 19,625 Daltons
~165 amino acids



Antibody (IgG)

Molecular weight
= 150,000 Daltons
~1,300 amino acids

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

FEBRUARY 14, 2002

NUMBER 7



PURE RED-CELL APLASIA AND ANTIERYTHROPOIETIN ANTIBODIES IN PATIENTS TREATED WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

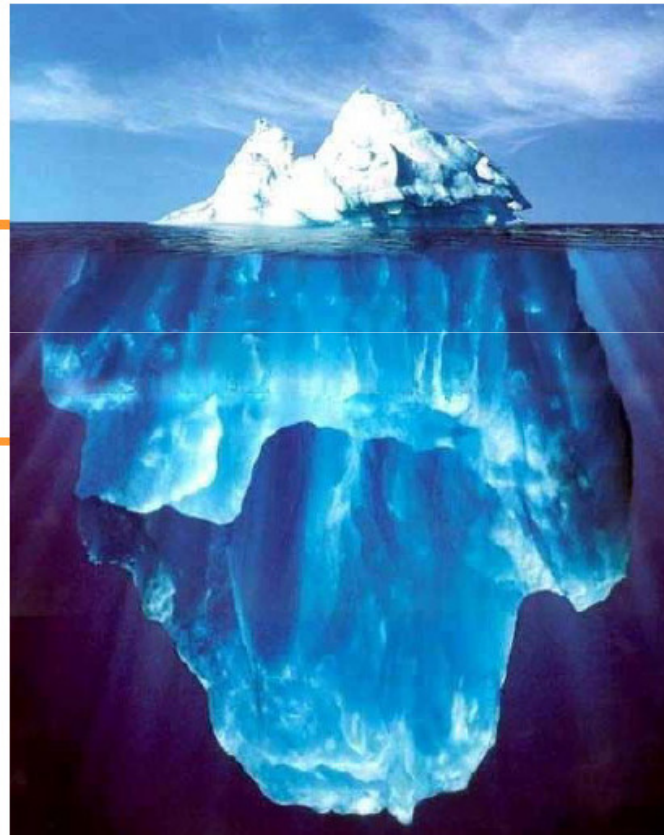
NICOLE CASADEVALL, M.D., JOELLE NATAF, M.D., BÉATRICE VIRON, M.D., AMIR KOLTA, M.D.,
JEAN-JACQUES KILADJIAN, M.D., PHILIPPE MARTIN-DUPONT, M.D., PATRICK MICHAUD, M.D., THOMAS PAPO, M.D.,
VALÉRIE UGO, M.D., IRÈNE TEYSSANDIER, B.S., BRUNO VARET, M.D., AND PATRICK MAYEUX, Ph.D.

Similarity and comparability are two distinct concepts
Only quality data combined with preclinical and clinical experience provide the full picture

Release tests

Extended characterisation

Process



End-product controls

In-process controls

The Process is the Product

... todo esto es cierto ...





Active Substance	Medicine Name	Marketing Authorisation Holder	Status	Authorisation date
adalimumab	Amgevita	Amgen Europe B. V.	Authorised	22/03/2017
	Cyltezo	Boehringer Ingelheim International G	Authorised	10/11/2017
	Imraldi	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	Authorised	24/08/2017
	Solymbic	Amgen Europe B. V.	Authorised	22/03/2017
bevacizumab	Mvasi	Amgen Europe B. V.	Authorised	15/01/2018
enoxaparin sodium	Inhixa	Techdow Europe AB	Authorised	15/09/2016
	Thorinane	Pharmathen S. A.	Authorised	15/09/2016
epoetin alfa	Abseamed	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & C	Authorised	28/08/2007
	Binocrit	Sandoz GmbH	Authorised	28/08/2007
	Epoetin Alfa Hexal	Hexal AG	Authorised	28/08/2007
epoetin zeta	Retacrit	Hospira UK Limited	Authorised	18/12/2007
	Silapo	Stada Arzneimittel AG	Authorised	18/12/2007
etanercept	Benepali	Samsung Bioepis UK Limited 5th Flo	Authorised	14/01/2016
	Erelzi	Sandoz GmbH	Authorised	23/06/2017
filgrastim	Accofil	Accord Healthcare Ltd	Authorised	18/09/2014
	Biograstim	AbZ-Pharma GmbH	Withdrawn	15/09/2008
	Filgrastim Hexal	Hexal AG	Authorised	06/02/2009
	Filgrastim ratiopharm	Ratiopharm GmbH	Withdrawn	15/09/2008
	Grastofil	Apotex Europe BV	Authorised	18/10/2013
	Nivestim	Hospira UK Ltd	Authorised	08/06/2010
	Ratiograstim	Ratiopharm GmbH	Authorised	15/09/2008
	Tevagrastim	Teva GmbH	Authorised	15/09/2008
	Zarzio	Sandoz GmbH	Authorised	06/02/2009
follitropin alfa	Bemfola	Gedeon Richter Plc.	Authorised	27/03/2014
	Ovaleap	Teva Pharma B. V.	Authorised	27/09/2013
infliximab	Flixabi	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	Authorised	26/05/2016
	Inflectra	Hospira UK Limited	Authorised	10/09/2013
	Remsima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Authorised	10/09/2013
insulin glargine	Abasaglar (previously At	Eli Lilly Nederland B. V.	Authorised	09/09/2014
	Lusduna	Merck Sharp & Dohme Limited	Authorised	04/01/2017
insulin human	Solmarv	Marvel Lifesciences Ltd	Refused	-
insulin lispro	Insulin lispro Sanofi	sanofi-aventis groupe	Authorised	19/07/2017
recombinant human interferon alfa-2a	Alpheon	BioPartners GmbH	Refused	-
rituximab	Blitzima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Authorised	13/07/2017
	Ritemvia	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Authorised	13/07/2017
	Rituzena (previously Tuk	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Authorised	13/07/2017
	Rixathon	Sandoz GmbH	Authorised	15/06/2017
	Riximyo	Sandoz GmbH	Authorised	15/06/2017
	Truxima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Authorised	17/02/2017
	somatropin	Omnitrope	Sandoz GmbH	Authorised
Valtropin		BioPartners GmbH	Withdrawn	24/04/2006
teriparatide	Movymia	STADA Arzneimittel AG	Authorised	11/01/2017
	Terrosa	Gedeon Richter Plc.	Authorised	04/01/2017
trastuzumab	Ontruzant	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	Authorised	15/11/2017

	En evaluación	Opinión positiva CHMP	En desarrollo
Infliximab	X	X	
Adalimumab	X		
Filgrastim Pegilado	X		
Trastuzumab	X	X	
Bevacizumab	X		
Insulina Glargina	X		
Ranibizumab			X

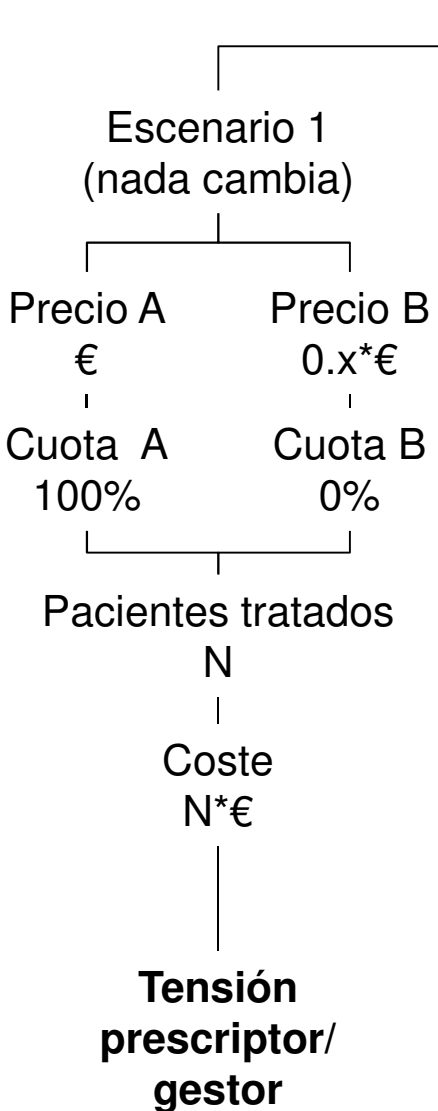


SUSTITUCIÓN E INTERCAMBIABILIDAD: MITOS Y REALIDADES

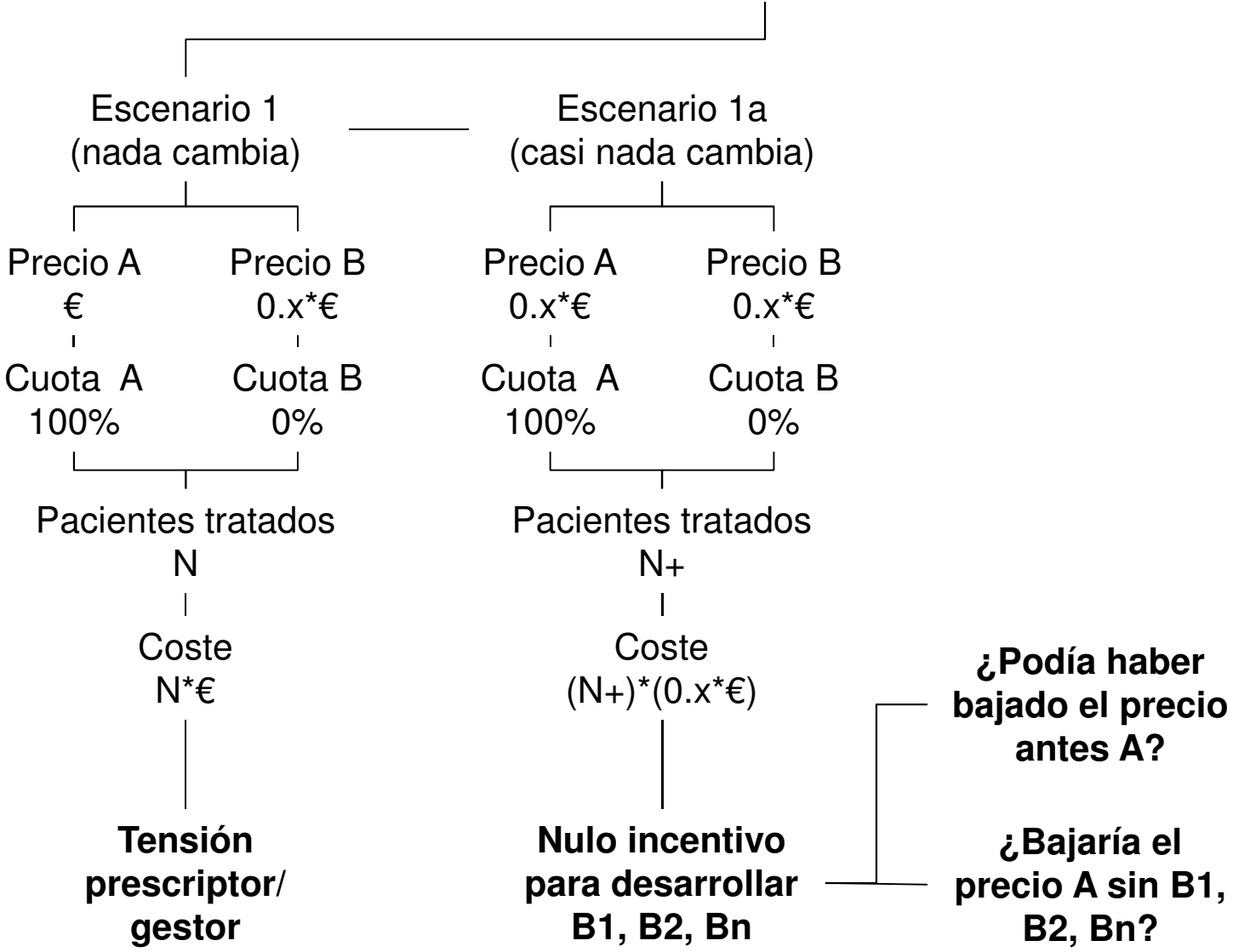
César Hernández García

¿de qué hablamos
cuando hablamos de
sustitución e
intercambiabilidad?

es autorizado un biosimilar (B) de un medicamento original (A) a un precio inferior (x% de reducción de precio sobre el original)



es autorizado un biosimilar (B) de un medicamento original (A) a un precio inferior (x% de reducción de precio sobre el original)



es autorizado un biosimilar (B) de un medicamento original (A) a un precio inferior (x% de reducción de precio sobre el original)

Escenario 1
(nada cambia)

Escenario 2
(todo cambia)

Precio A1, A2, An
€

Precio A
€ (u otro)

Precio B
 $0.x*€$

Cuota A
0%

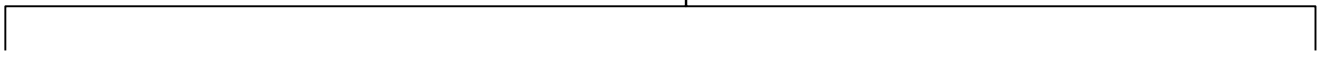
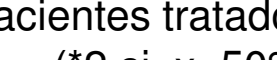
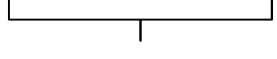
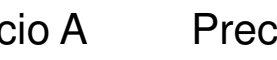
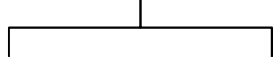
Cuota B
100%

Pacientes tratados con A1, A2, An

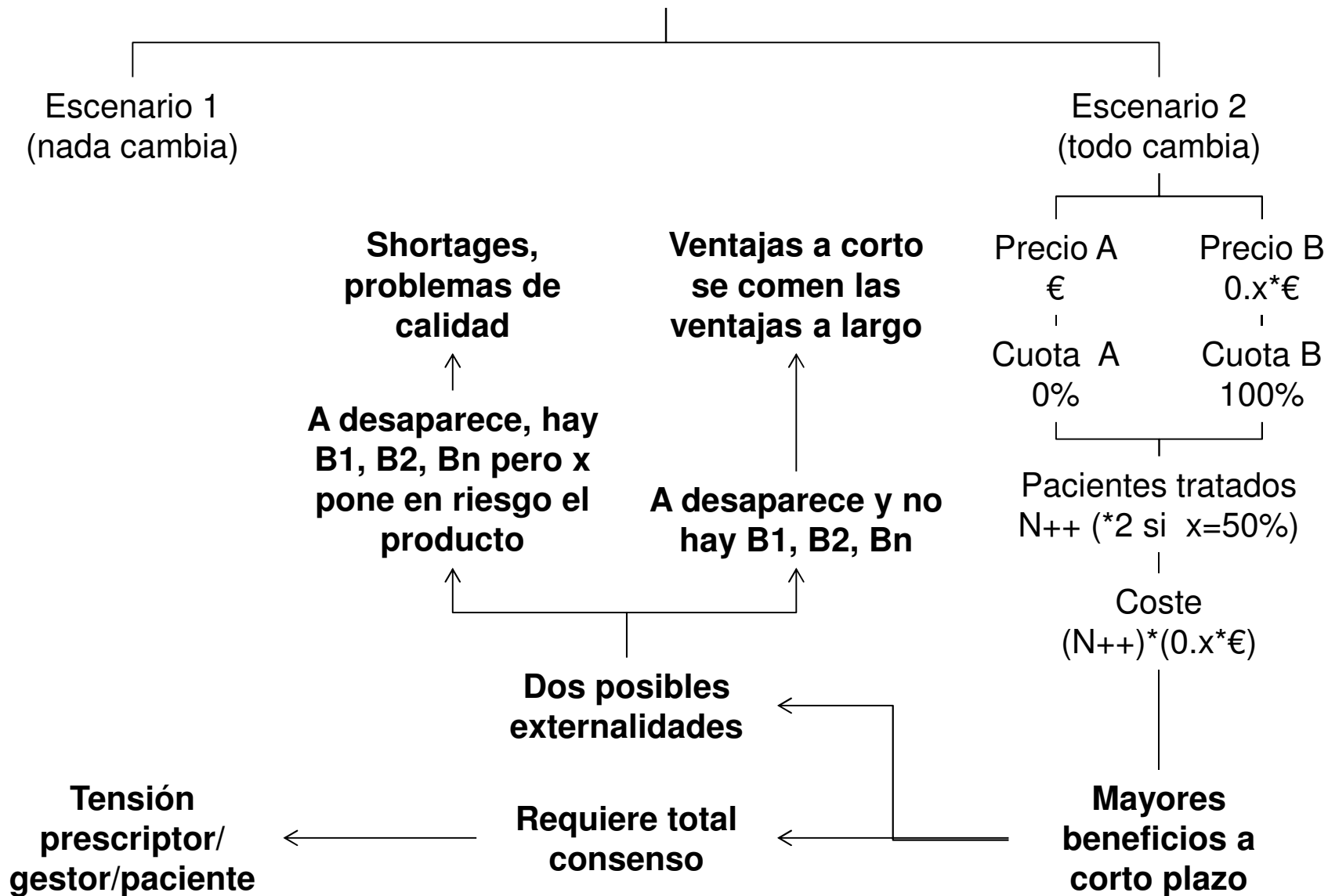
Pacientes tratados N++ (*2 si x=50%)

Coste ahorrado

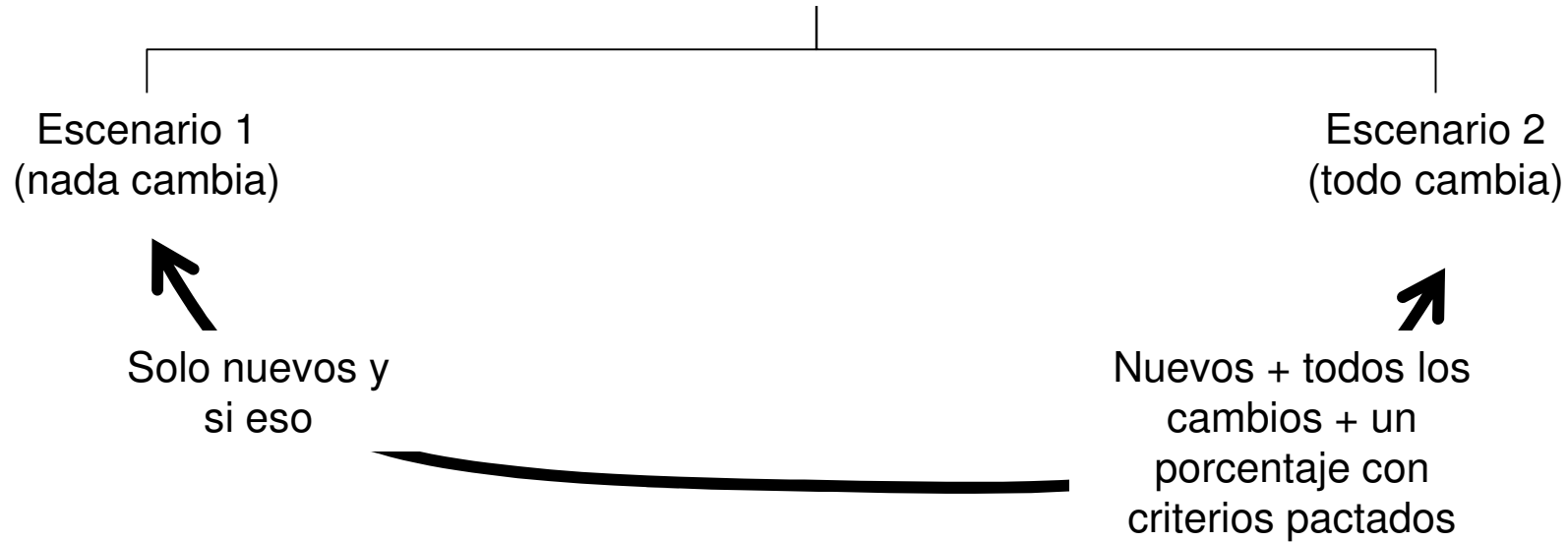
Coste $(N++)*(0.x*€)$



es autorizado un biosimilar (B) de un medicamento original (A) a un precio inferior (x% de reducción de precio sobre el original)



es autorizado un biosimilar (B) de un medicamento original (A) a un precio inferior (x% de reducción de precio sobre el original)



¿De qué hablamos cuando hablamos de sustitución e intercambiabilidad?

Hablamos de en qué medida, sobre todo de una manera segura, nos podemos mover entre los escenarios extremos y, «sobre todo», quién puede o debe tomar esa decisión y en qué entorno

Similar But

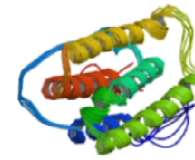


Not the Same

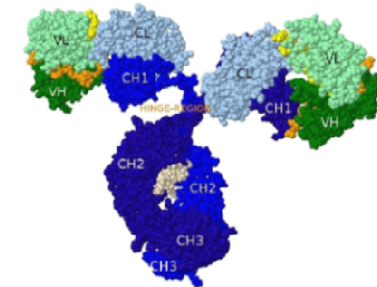
Biosimilar medicines,
generic versions of
biotech drugs, may not
be exact duplicates



atorvastatin
Molecular weight
= 558 Daltons
0 amino acids



Interferon-alpha
Molecular weight
= 19,625 Daltons
~165 amino acids



Antibody (IgG)
Molecular weight
= 150,000 Daltons
~1,300 amino acids

Source: <http://www.nath.cam.ac.uk/~mrc7/mkeimages.html>

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

FEBRUARY 14, 2002

NUMBER 7



PURE RED-CELL APLASIA AND ANTIERYTHROPOIETIN ANTIBODIES
IN PATIENTS TREATED WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

NICOLE CASADEVALL, M.D., JOELLE NATAF, M.D., BEATRICE VIRON, M.D., AMIR KOLTA, M.D.,
JEAN-JACQUES KILADJIAN, M.D., PHILIPPE MARTIN-DUPONT, M.D., PATRICK MICHAUD, M.D., THOMAS PAPO, M.D.,
VALÉRIE UGO, M.D., IRENE TEYSSANDIER, B.S., BRUNO VARET, M.D., AND PATRICK MAYEUX, Ph.D.

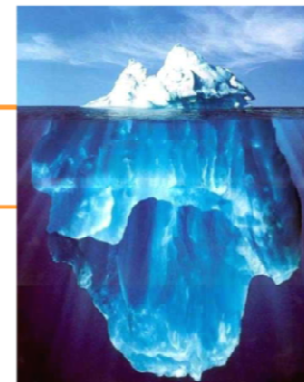
Similarity and comparability are two distinct concepts 

*Only quality data combined with preclinical and clinical experience
provide the full picture*

Release tests

Extended
characterisation

Process



End-product
controls

In-process
controls

The Process is the Product

Adapted from Koslowski S, Swann P. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58: 707-722

Digamos claramente que la **farmacovigilancia** es una actividad de extraordinaria importancia, que la **trazabilidad** de los medicamentos es igualmente importante. Impulsemos la **notificación espontánea de sospechas de efectos adversos**. Rompamos una lanza en favor de la **seguridad** y militemos **contra los errores de medicación**. Trabajemos por la **correcta identificación** de los medicamentos. Demos la **información más completa al paciente** para que pueda ser parte activa de las decisiones

... pero todo esto cabe en cualquiera de los escenarios marcados

Despejando mitos

- Biosimilar es una base legal
 - Adoptadores lentos y rápidos, no cambien solo por una base legal
- INN tiene que ser diferente al del innovador
- ... y si no, una matrícula
- El proceso es el producto
 - Ojo, sirve tanto para magnificar las diferencias como para no
- no hay FV “diferenciada” por base legal
- trazabilidad y notificación de ADR
 - Sí, claro, en biosimilares y en todos los demás
- triangulo negro invertido no es por biosimilar, es por biológico

LA OBRA
DE ARTE
EN LA EPOCA
DE SU
REPRO-
DUCIBILIDAD
TÉCNICA

Walter Benjamin

Introducción, traducción, notas y añadidos:

Luis Miguel Isava

EL ESTILETE

—PENSAMIENTO—

Complex biologics

Gene therapy

Genetic edition

Regenerative medicine

Immune-oncology

Precision medicine

Personalized medicine

Diagnostic/ device/ medicine
combos

Nanomedicine

Synthetic biology

¿Messi no juega?

**¿de qué hablamos
finalmente?**

es autorizado un biosimilar (B) de
un medicamento original (A) a un precio inferior
(x% de reducción de precio sobre el original)

Escenario 1
(nada cambia)

Escenario 2
(todo cambia)



OUR BLESSED HOMELAND

THEIR BARBAROUS WASTES

OUR GLORIOUS
LEADER

THEIR WICKED
DESPOT

OUR GREAT
RELIGION

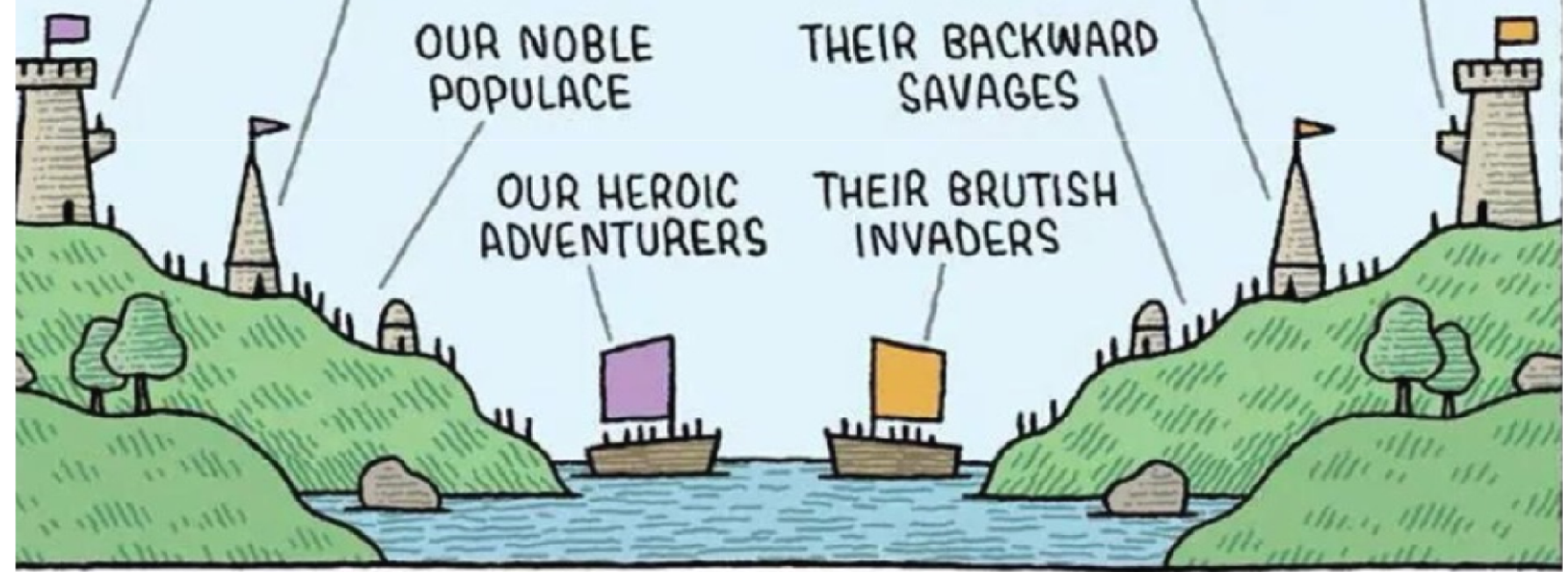
THEIR PRIMITIVE
SUPERSTITION

OUR NOBLE
POPULACE

THEIR BACKWARD
SAVAGES

OUR HEROIC
ADVENTURERS

THEIR BRITISH
INVADERS



TOM GAULD



MUCHAS GRACIAS