

Biológicos en Pediatría: estado actual

Daniel Briegas Morera · **Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria**

daniel.briegas@salud-juntaex.es

La *European Medicines Agency* (EMA) define los **medicamentos biológicos** como aquellos cuya sustancia activa es producida por o deriva de un (micro)organismo vivo



Este concepto, como tantos otros, se ha distorsionado por intereses diversos hasta crear confusiones bastante habituales en nuestro día a día.

¡Intentemos poner un poco de orden en la **terminología**!

1 Terminología básica

Medicamento biológico: aquel cuya sustancia activa es producida por o deriva de un (micro)organismo vivo

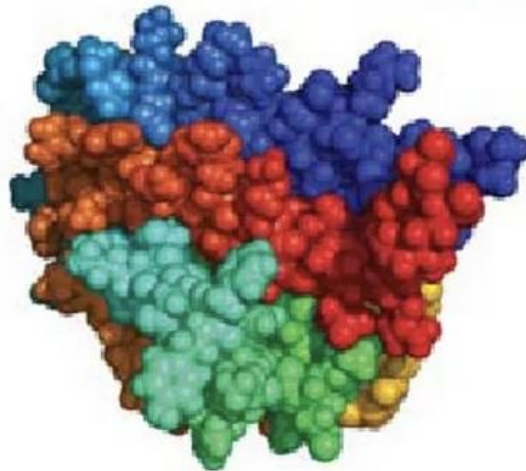
Medicamento biotecnológico: son medicamentos biológicos cuya producción necesita la manipulación del microorganismo vivo mediante ingeniería genética



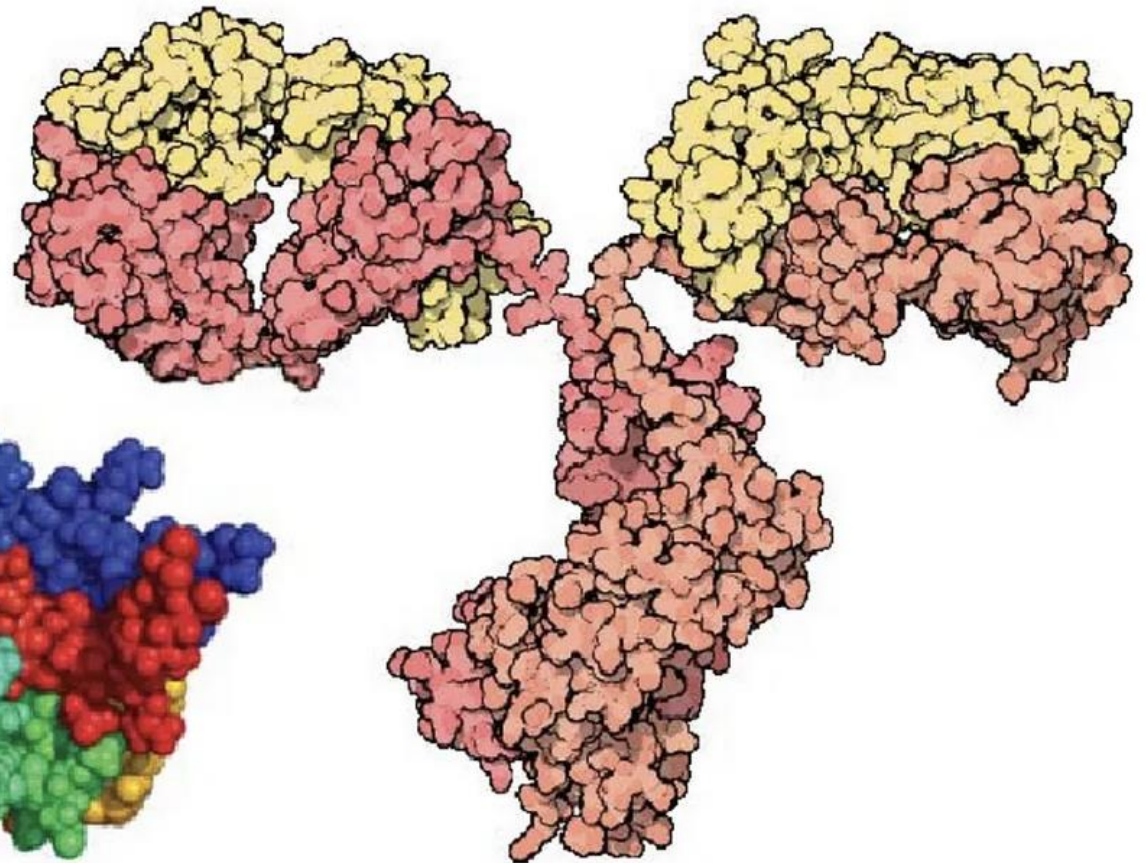
Aspirin
(180 Da)



Insulin
(5,808 Da)



Erythropoietin
(30,400 Da)

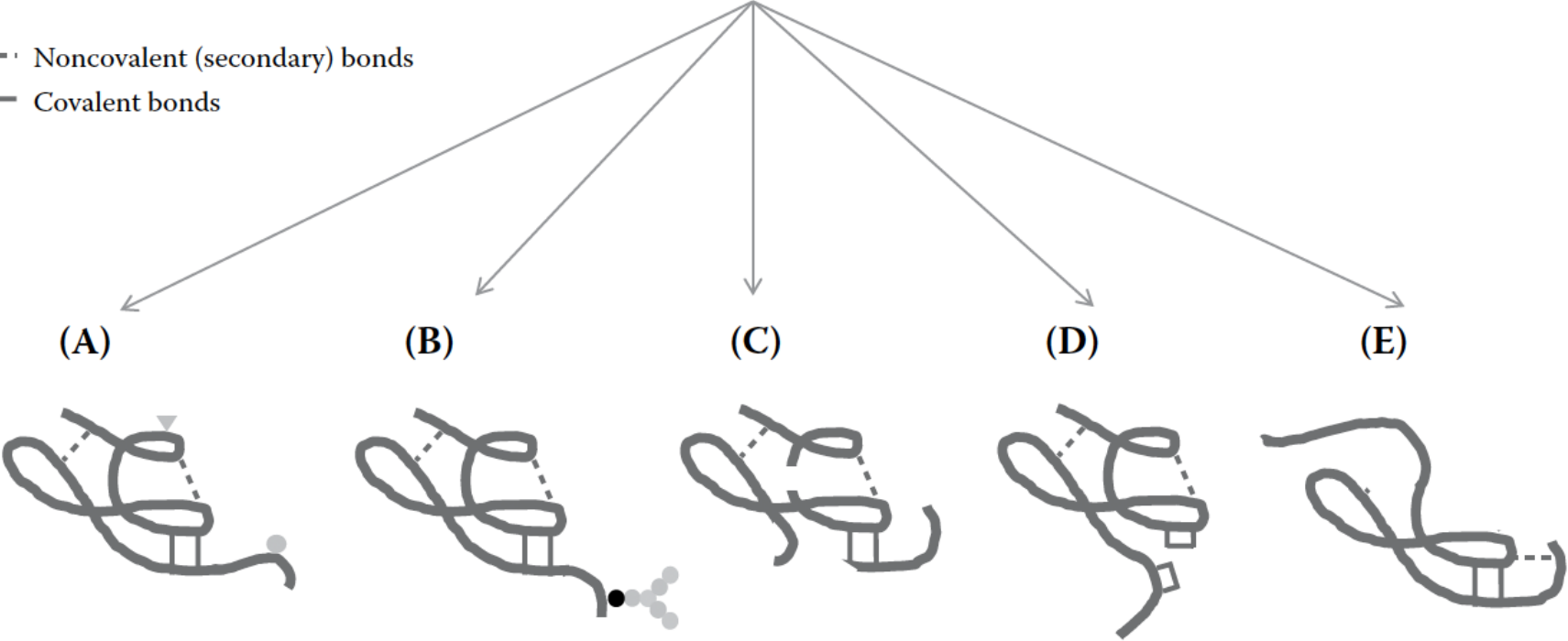


Monoclonal antibody (IgG1)
(150,000 Da)



Biopharmaceutical

--- Noncovalent (secondary) bonds
 — Covalent bonds



(A)

(B)

(C)

(D)

(E)

Simple chemical
 modification

Complex chemical
 modification

Enzymatic
 cleavage

Altered disulfide
 bonds

Altered non
 covalent bonds

1 Terminología básica

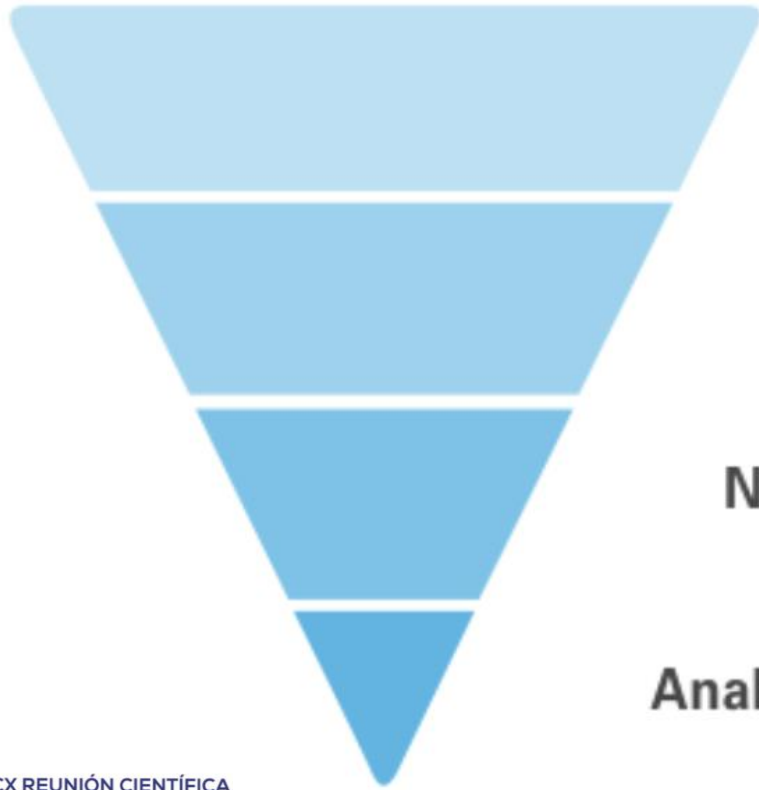
Medicamento biológico: aquel cuya sustancia activa es producida por o deriva de un (micro)organismo vivo

Medicamento biotecnológico: son medicamentos biológicos cuya producción necesita la manipulación del microorganismo vivo mediante ingeniería genética

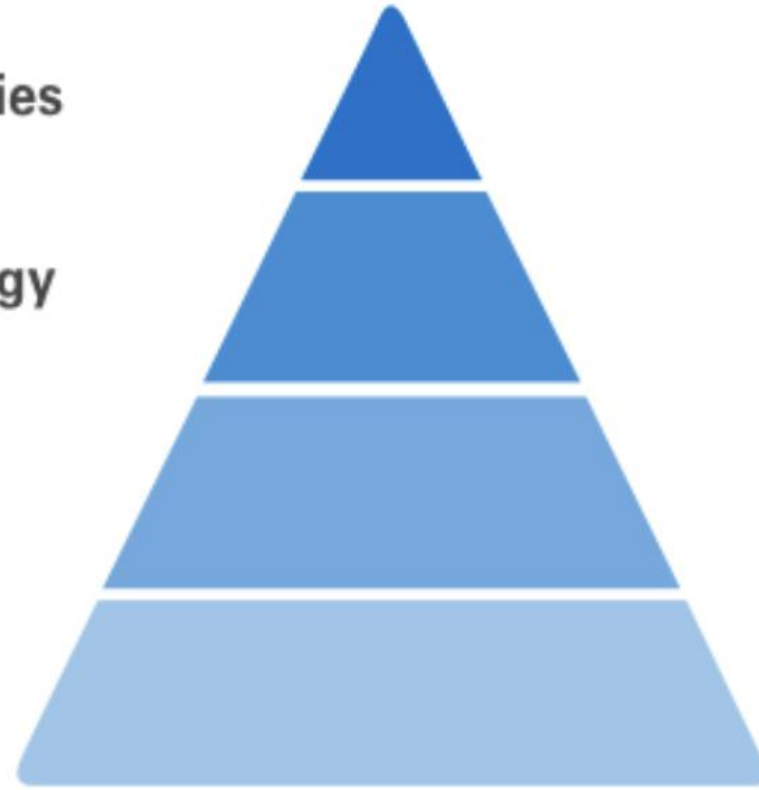
Medicamento biosimilar: Son una versión de un producto de referencia (mal llamado *original*), con el que comparten el nombre de principio activo (DCI/INN), y para el que han demostrado similaridad

Y eso de la **biosimilaridad**, ¿qué es?

ORIGINATOR DRUG DEVELOPMENT



BIOSIMILAR DRUG DEVELOPMENT

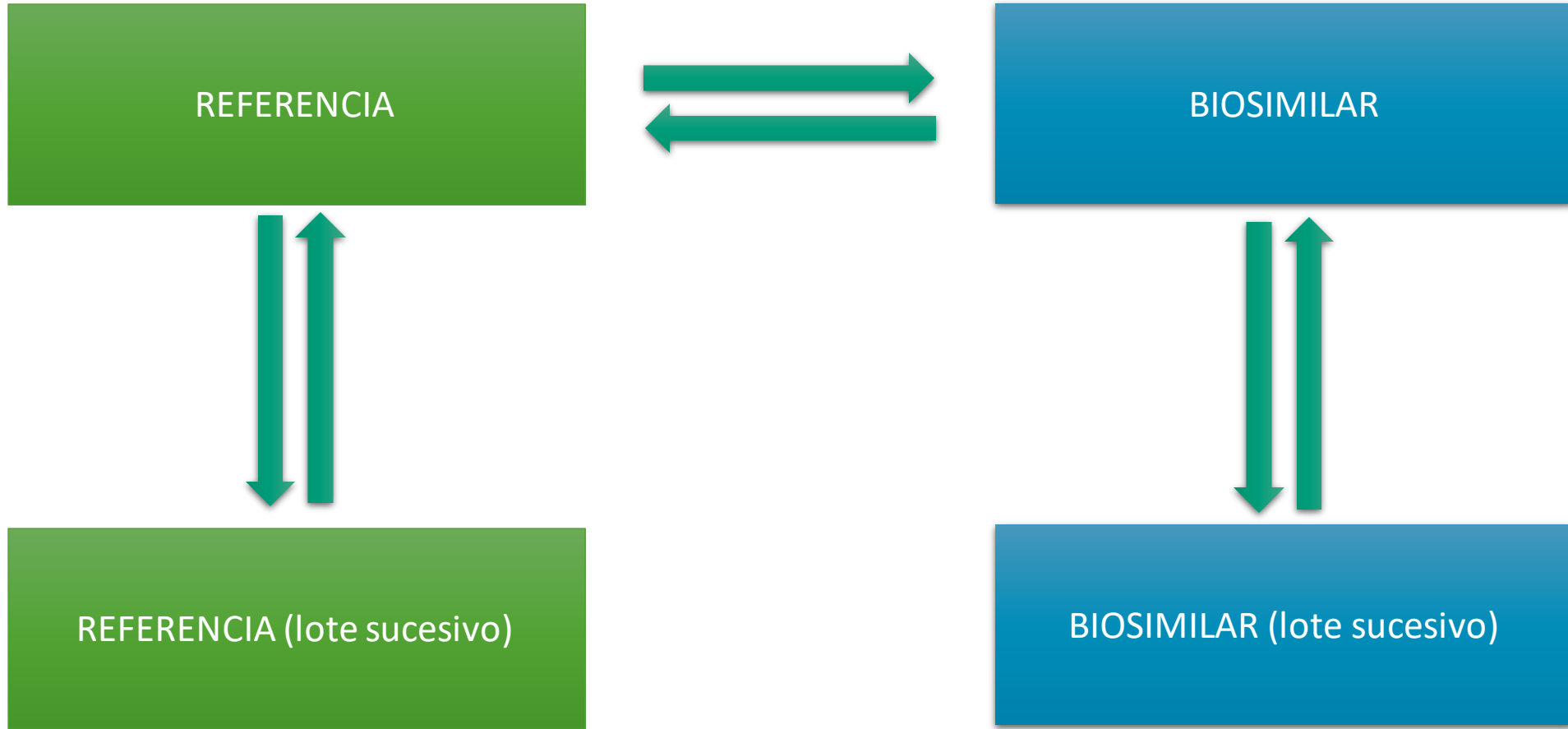


Y eso de la biosimilaridad, ¿qué es?

Quality attribute	Product	Min/max ranges	Bar diagram
G0F-GlcNac	RBP A SBP candidate 1	0.05–0.3% 0.00–0.2%	
G0	RBP A SBP candidate 1	1.2–2.1% 1.5–2.0%	
G0F	RBP A SBP candidate 1	20.3–32.1% 25.3–33.0%	
Man5	RBP A SBP candidate 1	0.0–0.9% 0.2–0.5%	
(1,6)G1F	RBP A SBP candidate 1	2.5–4.1% 3.0–3.9%	
(1,3)G1F	RBP A SBP candidate 1	1.6–2.3% 1.7–2.2%	
G2F	RBP A SBP candidate 1	10.5–25.7% 11.0–24.4%	
G2FS1	RBP A SBP candidate 1	35.3–39.1% 36.2–38.5%	
G2FS2	RBP A SBP candidate 1	11.4–13.2% 11.4–13.0%	
NGNA	RBP A SBP candidate 1	3.3–5.5% 1.1–2.0%	
Deamidation	RBP A SBP candidate 1	0.9–2.4% 0.3–1.5%	
Oxidation	RBP A SBP candidate 1	1.2–4.3% 1.0–4.1%	
Dimer	RBP A SBP candidate 1	0.0–2.1% 0.0–0.8%	
Higher aggregates	RBP A SBP candidate 1	0.0–0.8% 0.0–0.2%	
Binding assay	RBP A SBP candidate 1	91–108% 93–105%	
CDA activity	RBP A SBP candidate 1	84–110% 90–111%	
ADCC activity	RBP A SBP candidate 1	75–132% 82–115%	



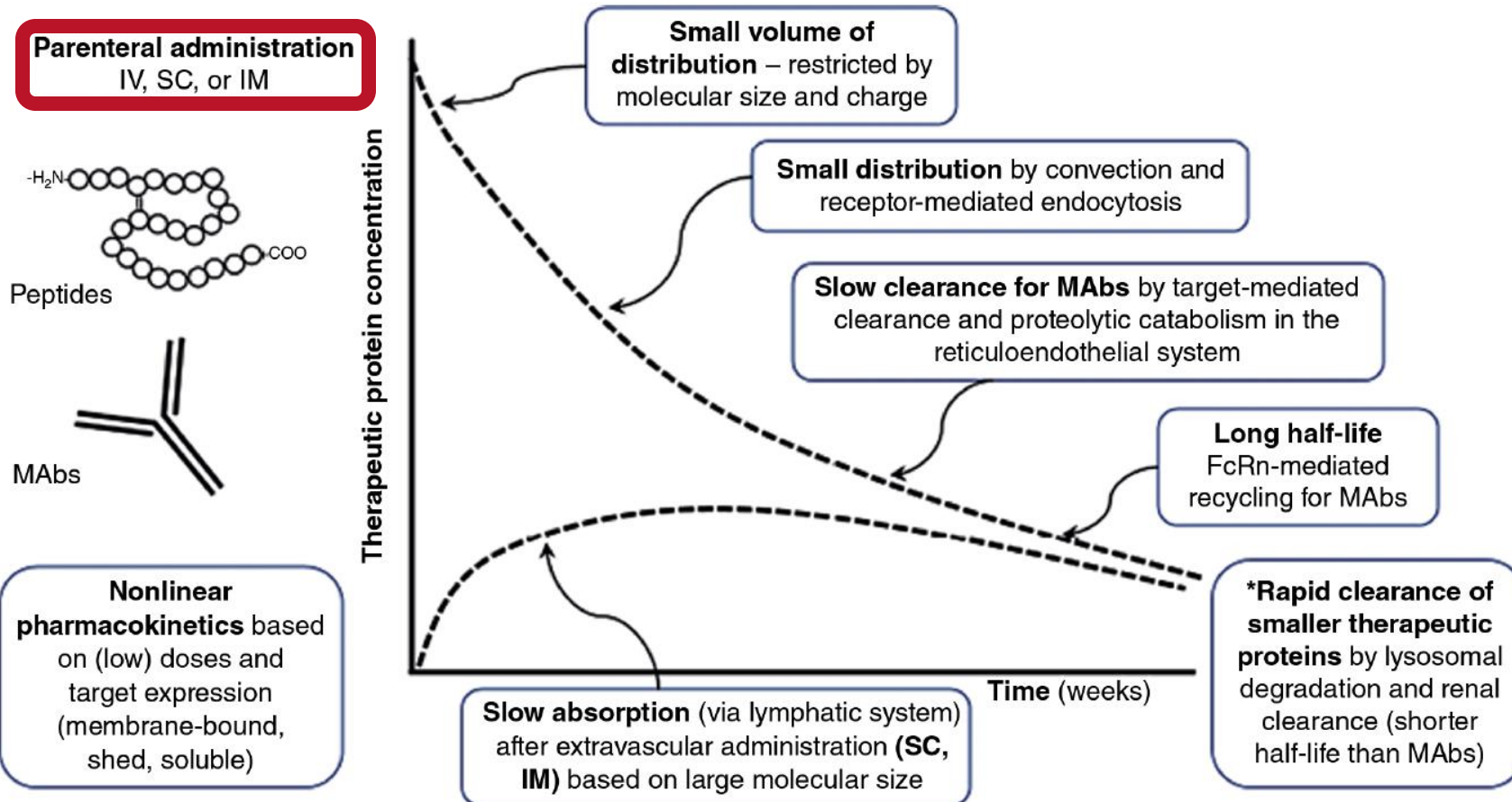
Y eso de la biosimilaridad, ¿qué es?



La **farmacocinética**, conjunto de procesos que experimenta un fármaco en su paso por el organismo, es notablemente diferente en los biológicos respecto a las moléculas convencionales

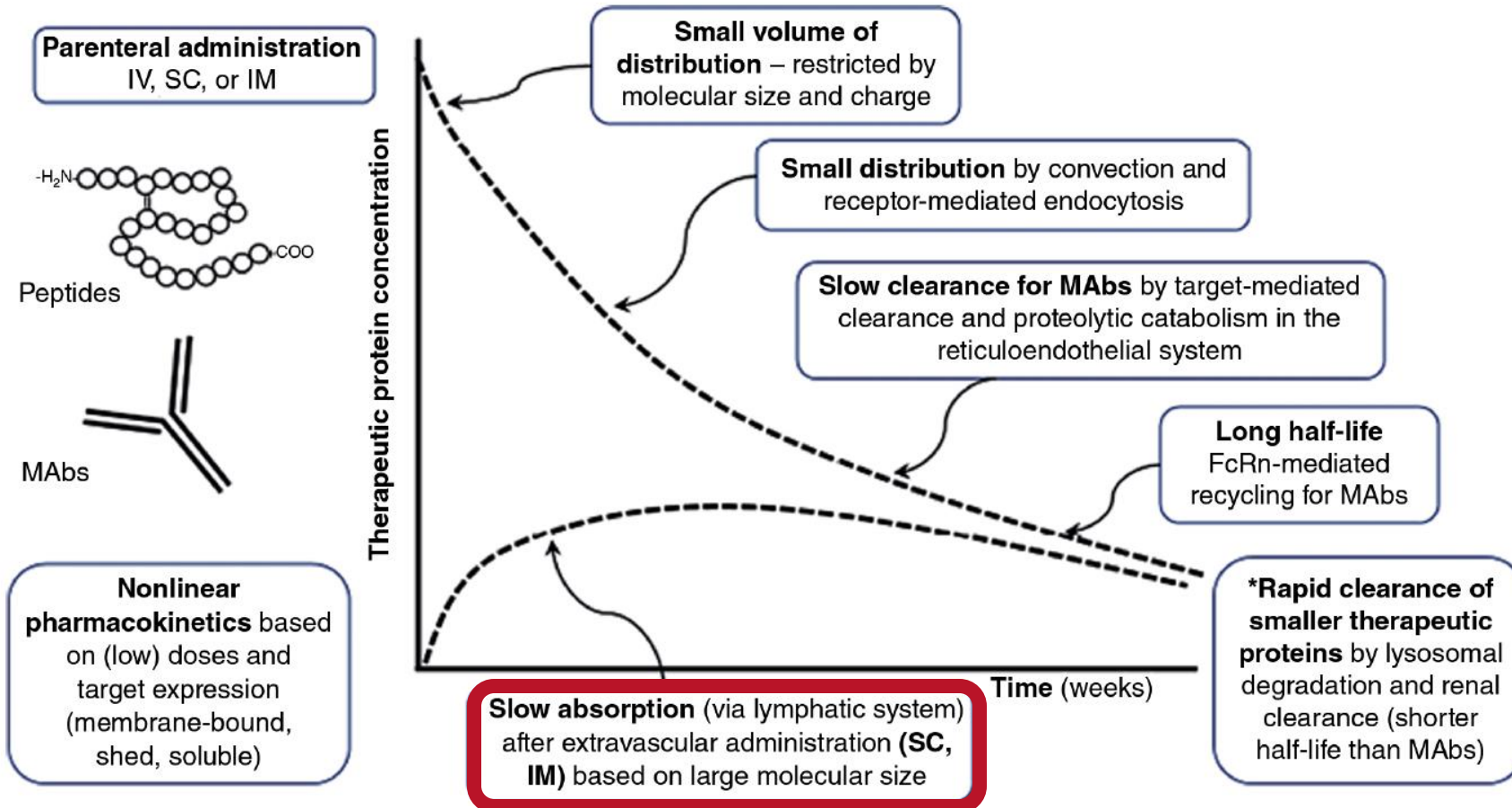


2 Farmacocinética diferencial



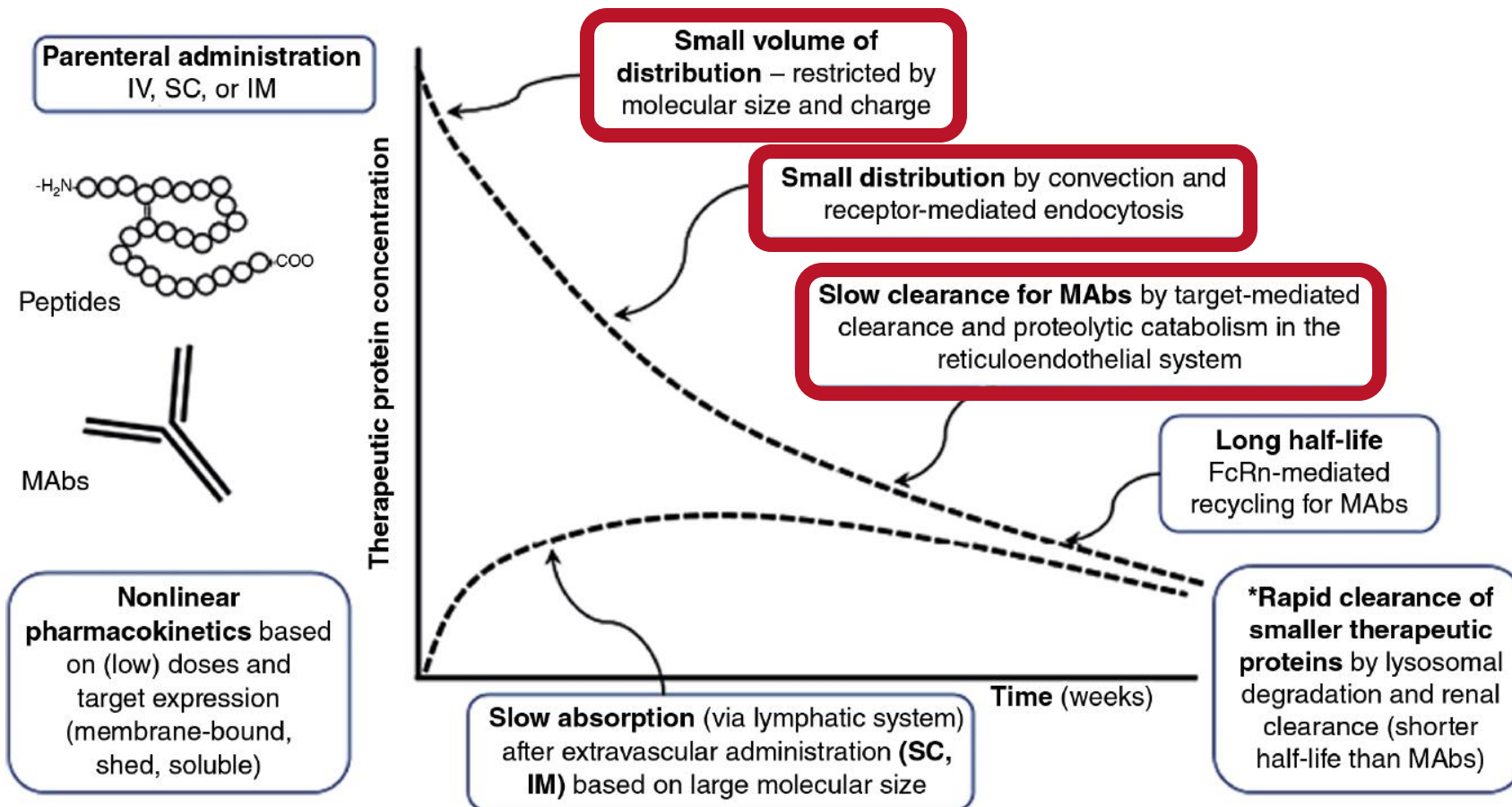
Muy raramente veréis un biológico administrarse por vía oral: estos fármacos **no se absorben** por su gran tamaño y por la labilidad de las proteínas al medio gástrico

2 Farmacocinética diferencial

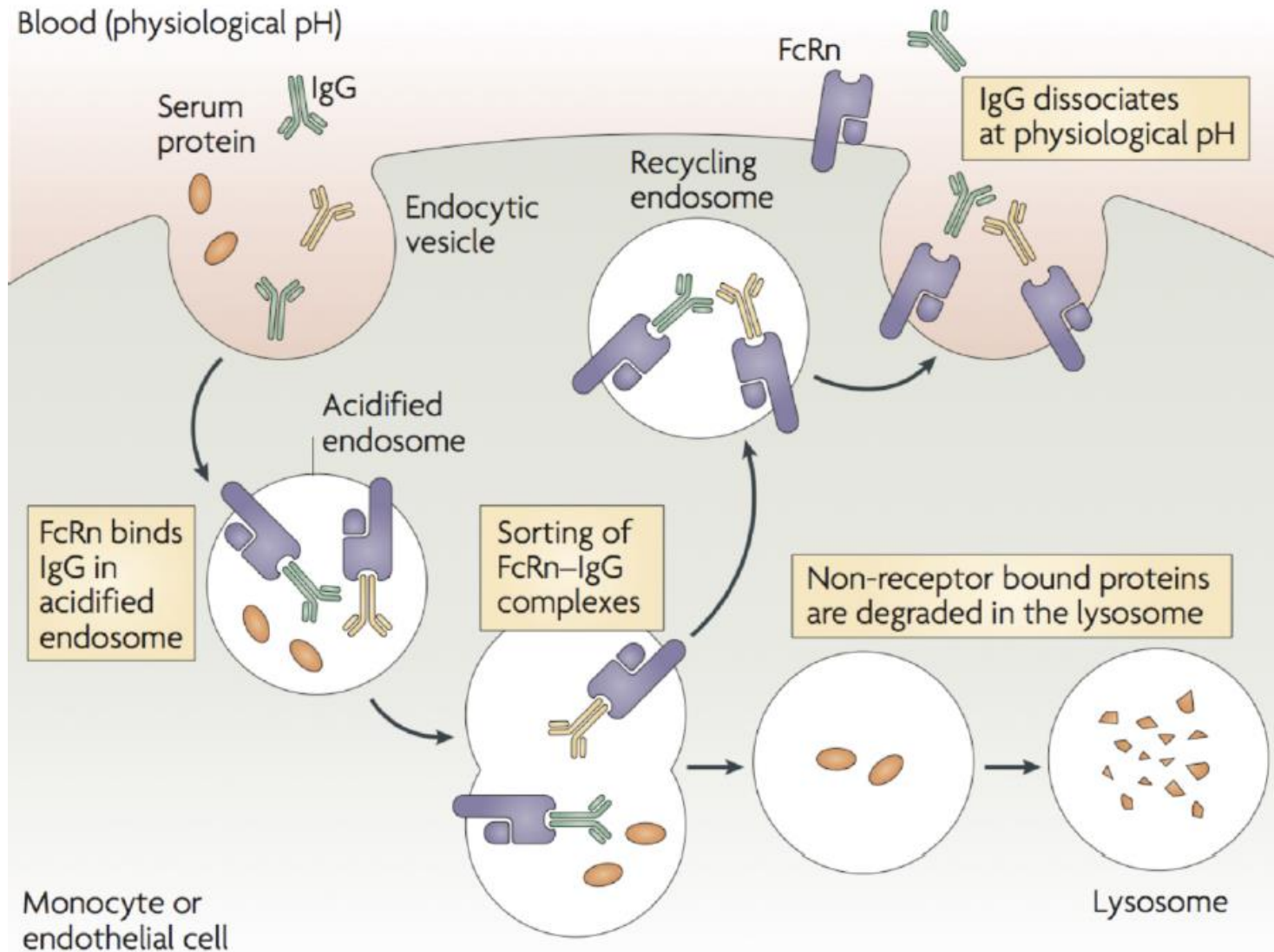


Muchos se administran por vías subcutánea o intramuscular, aunque la absorción es errática ($F = 20 - 95\%$) y lenta, a través del sistema linfático. El tamaño importa, y mucho, cuando se trata de biológicos.

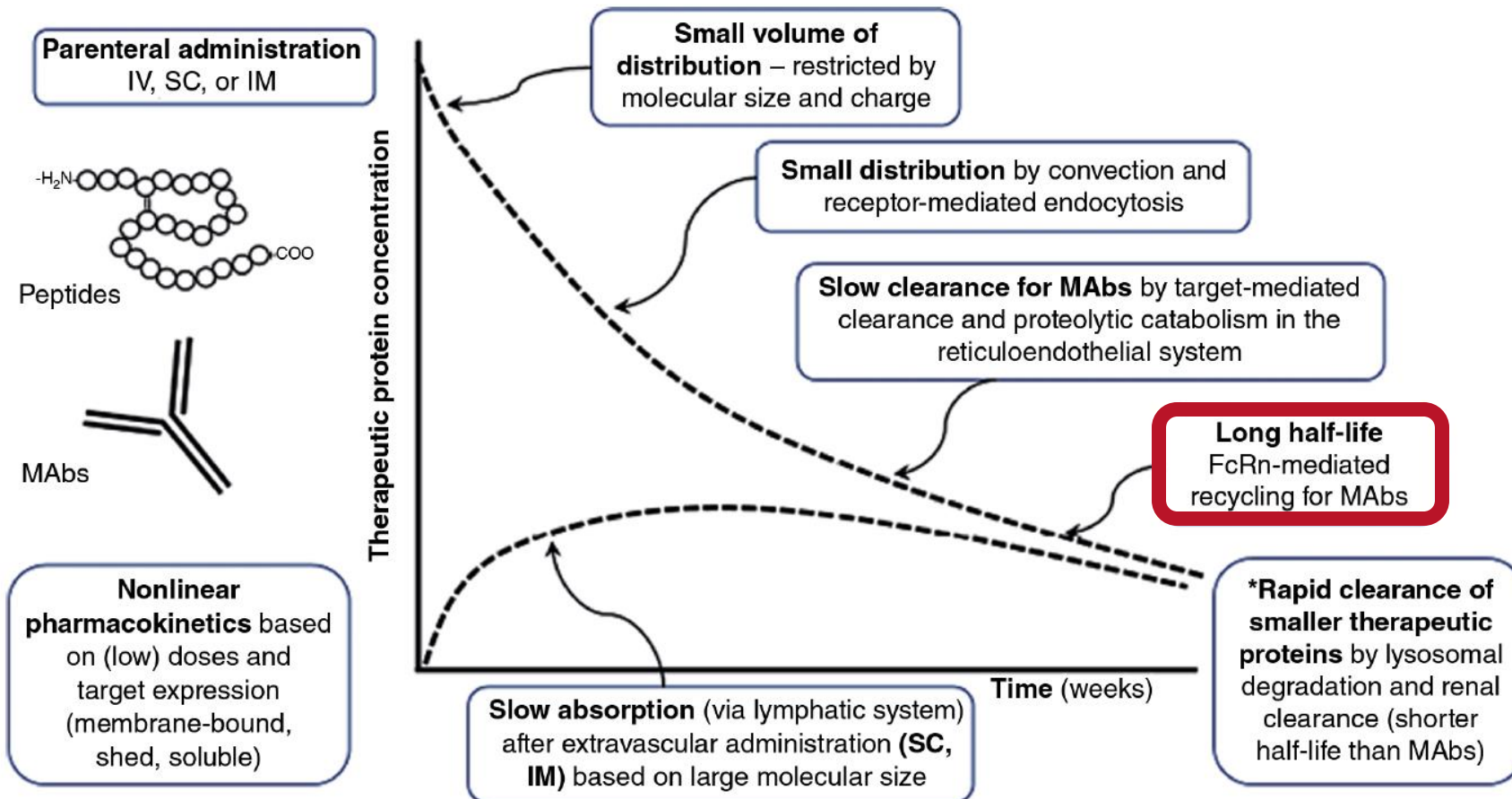
2 Farmacocinética diferencial



Precisamente por su tamaño, tienen dificultades para salir de sangre y llegar a los tejidos. Su volumen de **distribución** es pequeño y quedan confinados al espacio plasmático y linfático y, como mucho, al líquido extracelular)

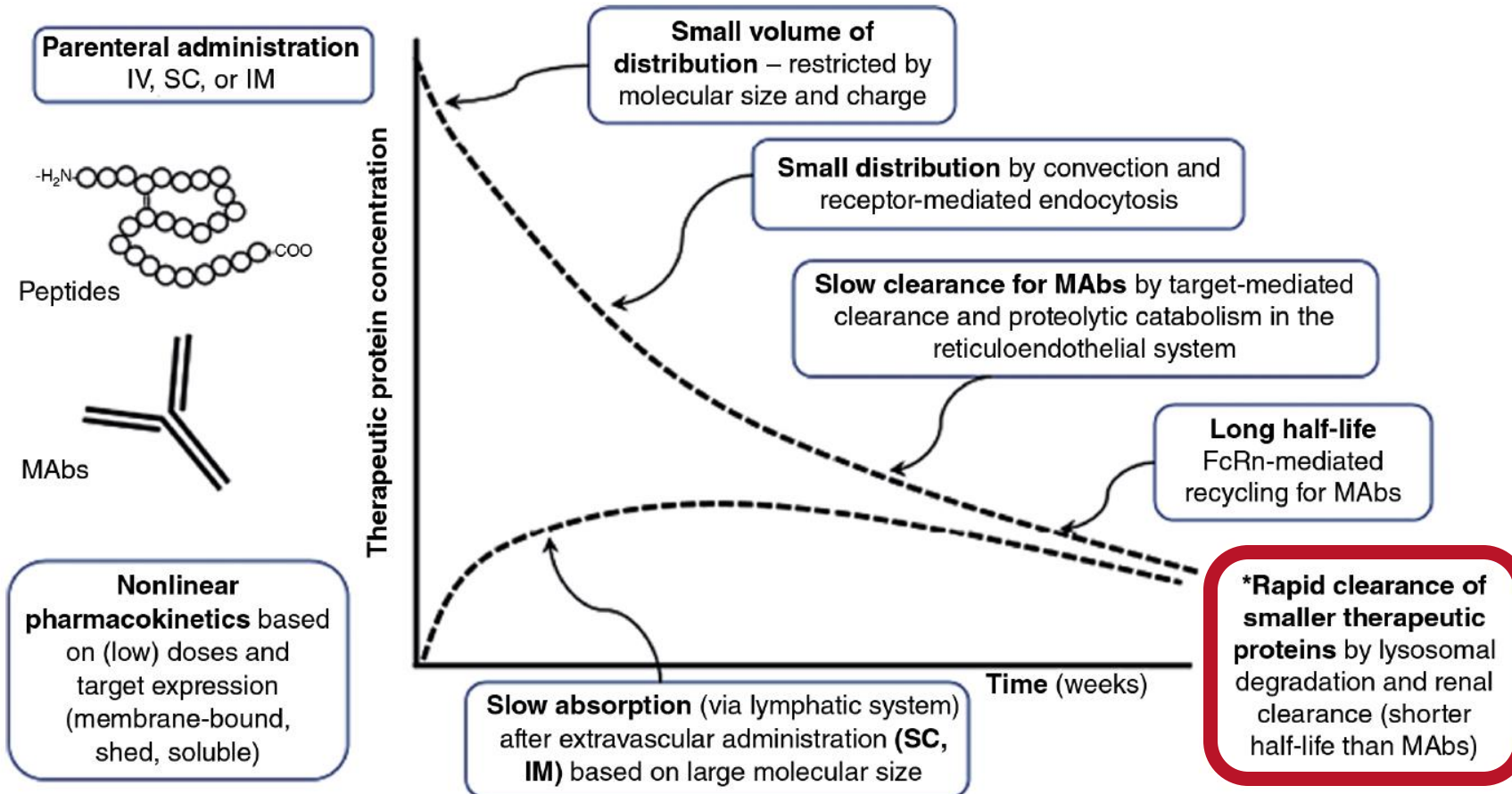


2 Farmacocinética diferencial



Por todo lo anterior, estos fármacos suelen tener una **vida media** (permanencia en el organismo) mucho más duradera que los fármacos convencionales, lo que explica que se administren en periodos muy espaciados

2 Farmacocinética diferencial



Su **metabolismo** es totalmente diferente al de las moléculas pequeñas, y su eliminación renal es prácticamente nula



2 PK diferencial

Hay más. Otras cuestiones afectan de forma relevante al tránsito del fármaco en el organismo, y al efecto que tiene sobre éste



2 PK diferencial

Los procesos que involucran a los fármacos biológicos son, muchas veces, **saturables de forma dinámica**

Dado lo anterior, ¿por qué su dosificación es, muchas veces, **por peso**?

Los anticuerpos monoclonales compiten contra la albúmina por utilizar el FcRn: en una **hipoalbuminemia** es esperable una menor vida media de éstos.

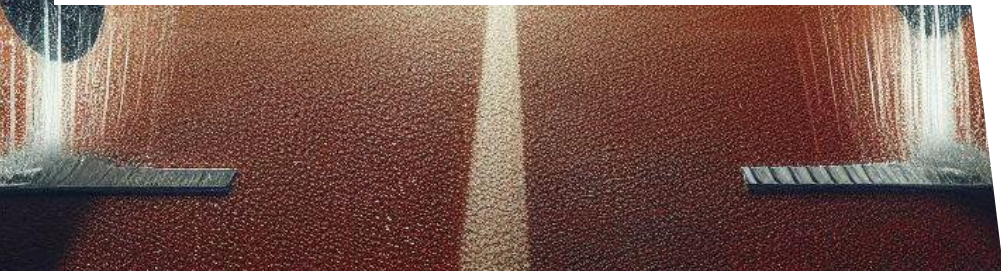
Los aspectos **farmacogenéticos** parecen tan relevantes con los biológicos como con las moléculas convencionales



2 PK diferencial

Y no olvidemos los **anticuerpos antifármaco (ADA)**, una importante causa de pérdida de eficacia de los biológicos con el paso del tiempo.

ANTIBODY NOMENCLATURE	DEFINITION	EXAMPLE
“mab”	Names end with this syllable	Bevacizumab
“xi”	Chimeric mAb consisting of human constant (Fc) and mouse variable (Fv) antibody domains	Cetuximab
“zu”	Humanization by insertion of antigen-binding regions (CDRs) into a human IgG protein scaffold	Trastuzumab
“u”	Fully human amino acid sequence match with human IgG	Nivolumab
“li”	Indicates immunomodulatory function	Cemiplimab





2 PK diferencial

Y no olvidemos los **anticuerpos antifármaco (ADA)**, una importante causa de pérdida de eficacia de los biológicos con el paso del tiempo.

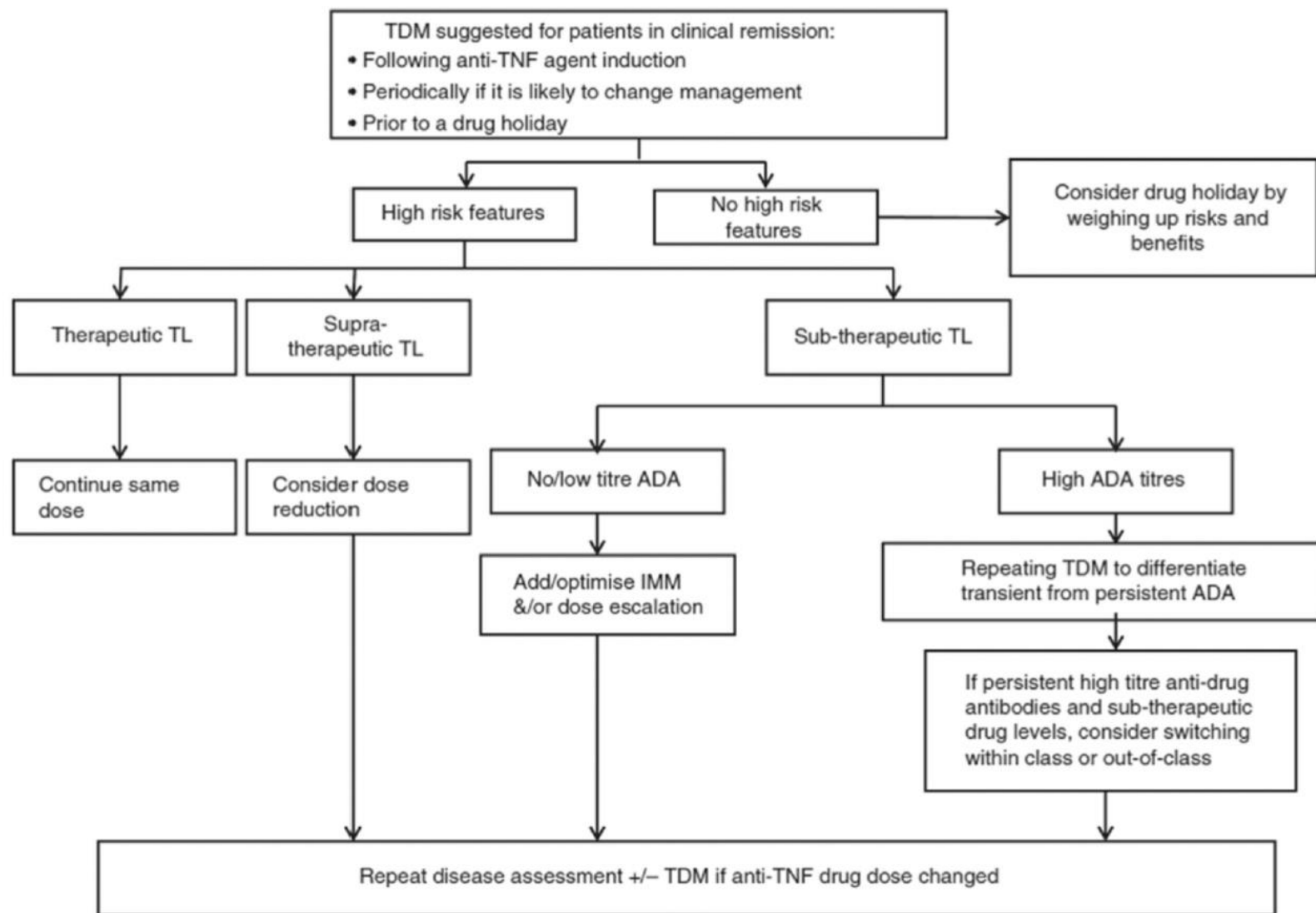
Su efecto perjudicial depende de si son **neutralizantes** o no neutralizantes



2 PK diferencial

Los fármacos biológicos son también susceptibles de **monitorización farmacocinética** de niveles plasmáticos

Fármaco Biológico	Etapa del tratamiento	Puntos de corte sugeridos de las concentraciones séricas del fármaco para alcanzar la respuesta o remisión ($\mu\text{g/mL}$)	Puntos de corte sugeridos de las concentraciones séricas del fármaco para la curación de la mucosa ($\mu\text{g/mL}$)
Infliximab	Inducción (semana 2)	≥ 20	≥ 25
	Inducción (semana 6)	$\geq 16-18$	*
	Fin de inducción (semana 14)	≥ 5	≥ 7
	Mantenimiento	≥ 3	≥ 7
Adalimumab	Inducción (semana 4)	≥ 7	≥ 12
	Mantenimiento	≥ 5	≥ 8
Golimumab	Fin de inducción (semana 14)	$\geq 2,5$	*
	Mantenimiento	≥ 1	*
Vedolizumab	Inducción (semana 2)	≥ 28	*
	Inducción (semana 6)	≥ 20	*
	Fin de inducción (semana 14)	≥ 15	≥ 17
	Mantenimiento	≥ 12	≥ 14
Ustekinumab	Fin de inducción (semana 8)	$\geq 3,5$	$\geq 7,0$
	Mantenimiento	≥ 1	$\geq 4,5$



Podemos encontrar medicamentos biológicos en los algoritmos de tratamiento de numerosas **enfermedades** que afectan a la población pediátrica





3 Dónde encontrarlos

a ENFERMEDADES QUE PRECISAN HEMODERIVADOS

Los **hemoderivados** son un tipo especial de fármaco biológico en el que el "organismo vivo" de procedencia es el ser humano

Son ejemplos los **factores de coagulación** (hemofilias) o las **inmunoglobulinas** (inmunodeficiencias, enfermedades neuroinmunológicas, patologías inflamatorias, infecciones...)

Como la sangre es un bien escaso, los hemoderivados suelen estar sujetos a **priorización**.

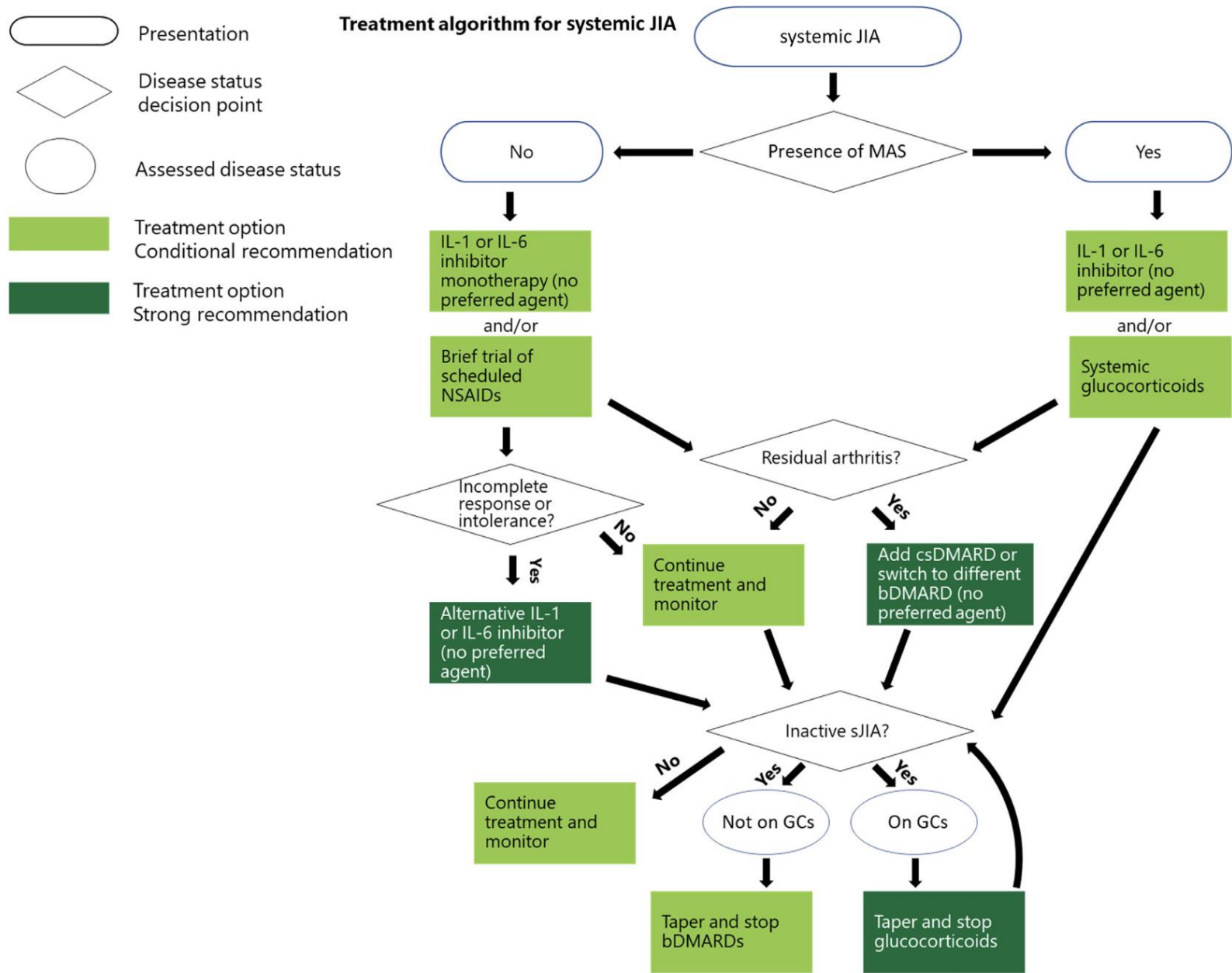
La principal preocupación respecto a los hemoderivados, el contagio de determinados virus, es hoy cosa del pasado.

3 Dónde encontrarlos

b ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Podemos encontrar diversos biológicos en las primeras líneas de tratamiento de la **artritis juvenil idiopática**





bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, GCs = glucocorticoids, IL = interleukin, JIA = juvenile idiopathic arthritis, MAS = macrophage activation syndrome, NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs


Traducir 





Está usted en:

[Inicio](#) > [Áreas](#) > [Farmacia](#) > [Información de medicamentos](#) > [Buscadores de medicamentos](#)
> BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de MARZO - 2024

Quiénes somos
Información de medicamentos
Comisión interministerial de precios
Consumo de medicamentos
Información dirigida a la industria
Trámites y Sede Electrónica
Comités adscritos
Legislación
Publicaciones

BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de MARZO - 2024



 [Manual de ayuda](#)

Principio activo o asociación *	<input type="text"/>
(+ Añadir Principio)	
Nombre o CN del medicamento	<input type="text"/>
Situación de financiación	< Seleccionar situación de financiación >
Fecha de alta en financiación (dd/mm/aaaa)	Desde <input type="text"/>  Hasta <input type="text"/> 
Fecha No Financiación/Exclusión (dd/mm/aaaa)	Desde <input type="text"/>  Hasta <input type="text"/> 
Tipo de medicamento	<input type="checkbox"/> Genérico <input type="checkbox"/> Biosimilar <input type="checkbox"/> Huérfano <input type="checkbox"/> Biológico <input checked="" type="checkbox"/> Sin importaciones paralelas
	<input type="button" value="Buscar"/> <input type="button" value="Limpiar"/>

* El principio activo se refiere a la forma base del principio activo

BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de MARZO - 2024

2 filas, mostrando todas.1

<u>Código nacional</u>	<u>Principio activo o asociación*</u>	<u>Nombre del medicamento</u>	<u>Situación de financiación</u>	<u>Tipo de medicamento</u>	<u>Más Información</u>
664294	CANAKINUMAB	ILARIS 150 mg POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, 1 vial	Sí para determinadas indicaciones/ condiciones	Biológico	
716850	CANAKINUMAB	ILARIS 150 MG/ML SOLUCION INYECTABLE, 1 vial de 1 ml	Sí para determinadas indicaciones/ condiciones	Biológico	

Exportar a: [Excel](#)

* El principio activo se refiere a la forma base del principio activo

Volver

Indicaciones autorizadas

El tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS*) incluida la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID*) / síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA*)		
Ilaris está indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad y mayores: Fiebre Mediterránea familiar (FMF). Ilaris se debe administrar en combinación con colchicina, si es apropiado.	Resuelto	Sí, financiada indicación autorizada
Ilaris está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still activa incluyendo la enfermedad de still del adulto (ESA) y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en pacientes de 2 años de edad o mayores que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con antiinflamatorios no esteroideos (AINes) y corticosteroides sistémicos. Ilaris puede ser administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato	Resuelto	No incluida
Ilaris está indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad y mayores: Ilaris está indicado para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS*) incluidas manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS*) / urticaria familiar fría (FCU*) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.	Resuelto	Sí, financiada indicación autorizada
Ilaris está indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad y mayores: Síndrome periódico asociado al receptor del factor (TNF*) de necrosis tumoral (TRAPS).	Resuelto	Sí, financiada indicación autorizada
Ilaris está indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad y mayores: Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS)*/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD). (*) por sus siglas en inglés	Resuelto	Sí, financiada indicación autorizada





3 Dónde encontrarlos

C ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Dupilumab, un anticuerpo contra IL4, está indicado en sucesivas líneas en **dermatitis atópica** en pacientes con ≥ 6 años de edad

Dupilumab está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 meses a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

Resuelto

Sí, con restricción a la indicación autorizada: la financiación se restringe para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en pacientes de 6 a 18 años que son candidatos a tratamiento sistémico, con Eczema Area and Severity Index (EASI) $>$ o igual 21, refractarios a medicación tópica que además presenten experiencia previa de uso de ciclosporina con respuesta insatisfactoria o en los que el uso de ciclosporina esté contraindicado. No se financia para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 meses a 5 años que son candidatos a tratamiento sistémico.



3 Dónde encontrarlos

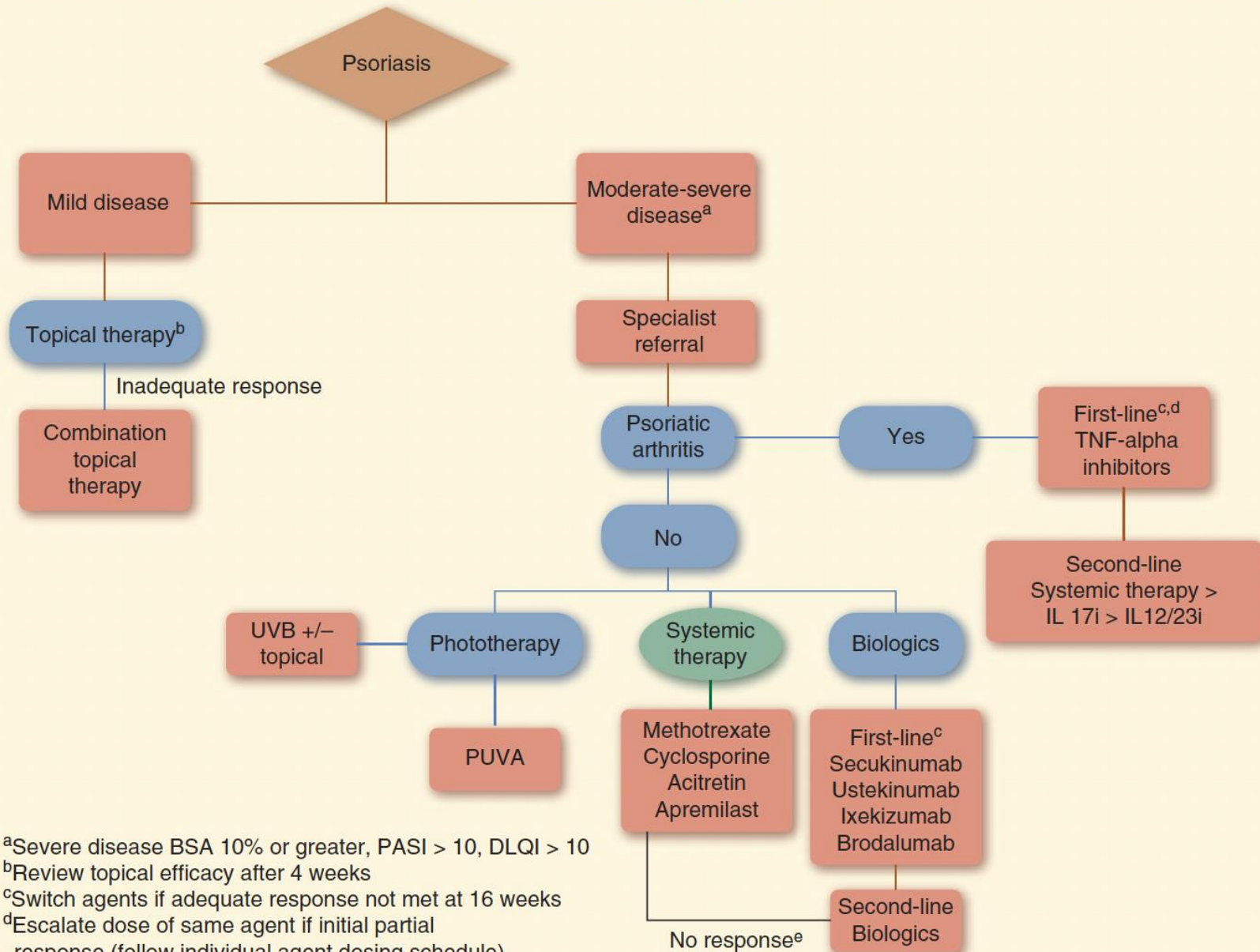
C ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Dupilumab, un anticuerpo contra IL4, está indicado en sucesivas líneas en **dermatitis atópica** en pacientes con ≥ 6 años de edad

Para la misma indicación se ha autorizado recientemente tralokinumab, pero en pacientes con ≥ 12 años de edad

En **psoriasis**, la colección de biológicos disponibles es mucho más amplia

Treatment Algorithm Plaque Psoriasis



^aSevere disease BSA 10% or greater, PASI > 10, DLQI > 10

^bReview topical efficacy after 4 weeks

^cSwitch agents if adequate response not met at 16 weeks

^dEscalate dose of same agent if initial partial response (follow individual agent dosing schedule)

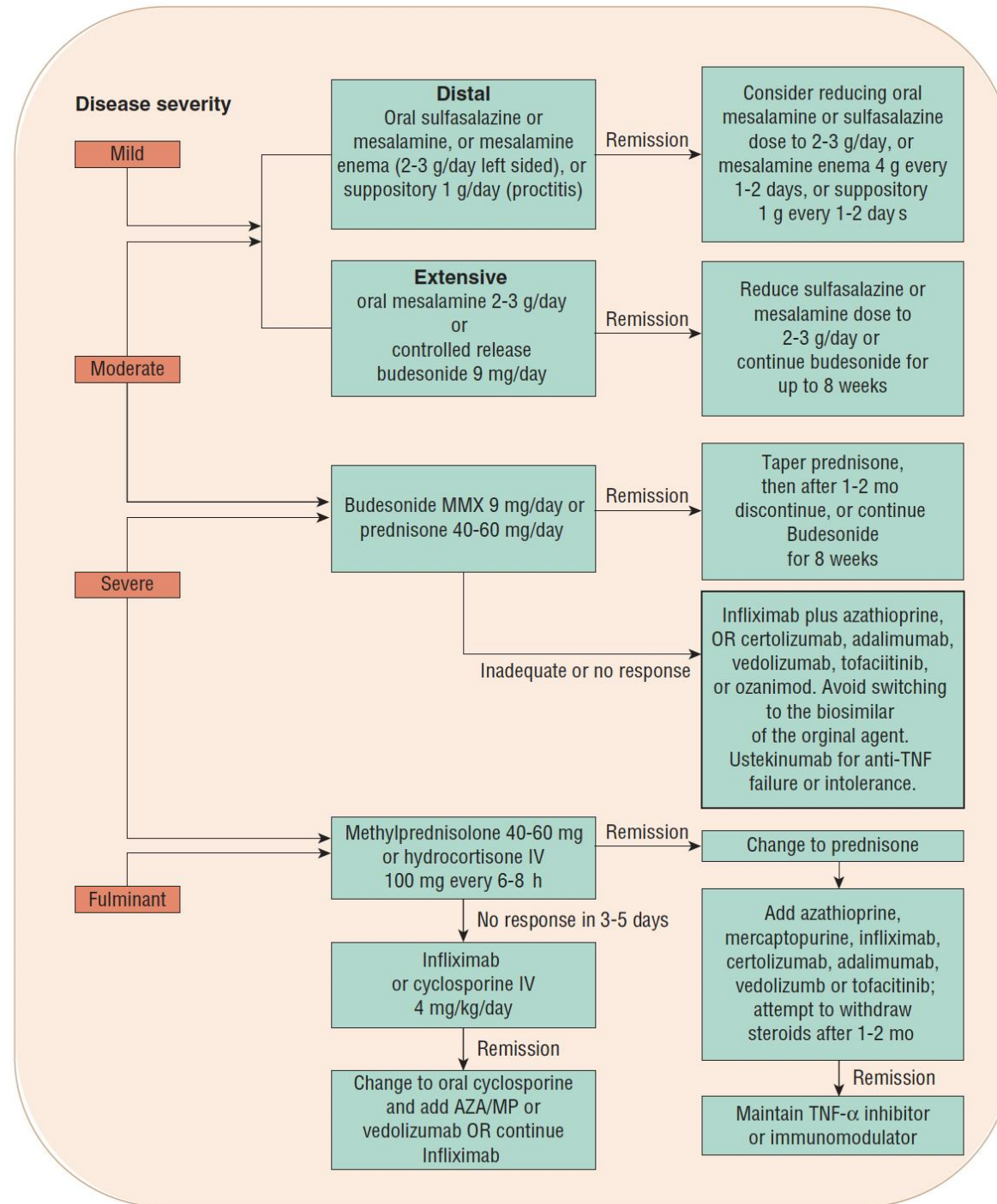
^eSwitch agents if adequate response not met at 12 weeks



3 Dónde encontrarlos

d ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

La enfermedad inflamatoria intestinal cuenta con uno de los más amplios arsenales de medicamentos biológicos tanto en **colitis ulcerosa...**





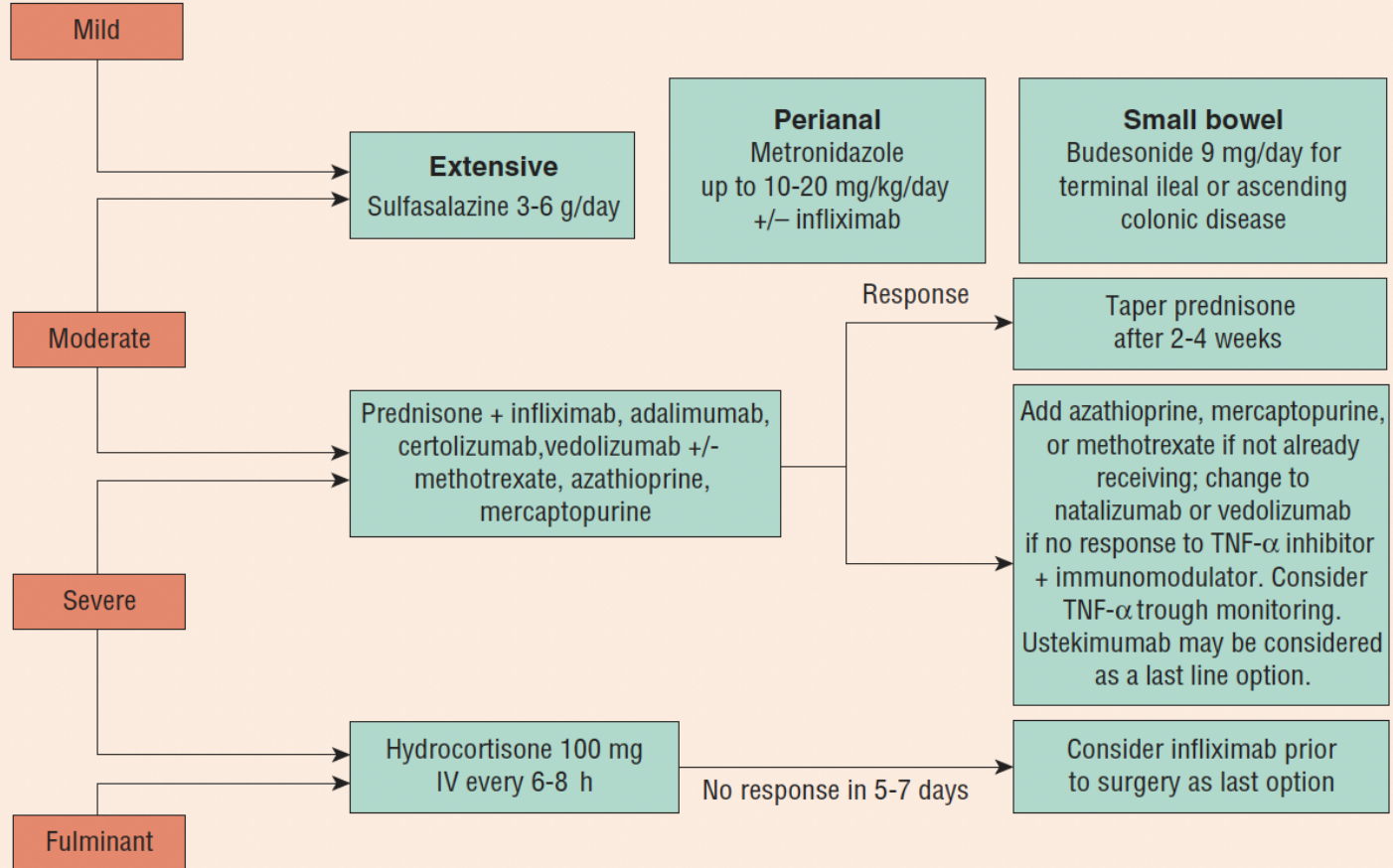
3 Dónde encontrarlos

d ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

La enfermedad inflamatoria intestinal cuenta con uno de los más amplios arsenales de medicamentos biológicos tanto en **colitis ulcerosa...**

...Como en **enfermedad de Crohn.**

Disease severity



3 Dónde encontrarlos

e ONCOHEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Son ejemplos de anticuerpos monoclonales autorizados o en estudio para indicaciones oncohematológicas pediátricas:

- **Rituximab** en LBDCG (≥ 6 meses)
- **Gemtuzumab** en LMA CD33+ (≥ 15 años)
- **Blinatumomab** en LLA (≥ 1 año, *no financiado por desistimiento de estudio*)



Principales referencias bibliográficas consultadas

- Appendix C: biologics in pediatrics. En: Field MJ y Boat TF (Eds). **Safe and effective medicines for children: pediatric studies conducted under the Best pharmaceuticals for children Act and the Pediatric research Equity Act**. The National Academies Press 2012. 1 edición.
- Endrenyi L, Declerck P y Chow SC (Ed). **Biosimilar drug product development**. CRC Press 2017. 1 edición.
- Ramzan I (Ed). **Biologics, biosimilars and biobetters**. Wiley 2021. 1 edición.
- Niazi SK (Ed). **Biosimilars and interchangeable biologics: tactical elements**. CRC Press 2016. 1 edición.
- Niazi SK (Ed). **Biosimilars and interchangeable biologics: strategical elements**. CRC Press 2016. 1 edición.
- Dipiro JT, Yee GC, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL y Posey LM (Eds). **Dipiro's Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach**. McGraw Hill 2023. 12 edición.
- Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. **Buscador de situación de Financiación de Medicamentos en España (BIFIMED)**. Recurso online disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
- Se han revisado los topics actualizados en **Uptodate** para las patologías comentadas.

¡Muchas gracias!



CX REUNIÓN CIENTÍFICA
DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
DE ANDALUCÍA OCCIDENTAL
Y EXTREMADURA



BADAJOS
8-9 MARZO 2024