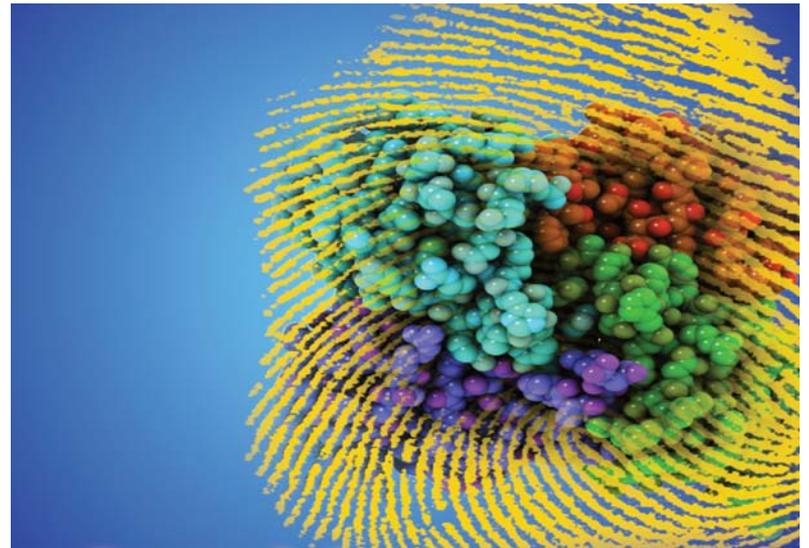


CONGRESO DE LA
ASOCIACIÓN DE
ENFERMOS DE FIEBRE
MEDITERRÁNEA
FAMILIAR Y SÍNDROMES
AUTOINFLAMATORIOS
DE ESPAÑA
26-27 DE FEBRERO 2016

LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

M^a Montserrat Gil Girbau

1. ¿Qué son lo Medicamentos Biológicos?
2. Conceptos
3. Etanercept
4. Anakinra
5. Canakinumab
6. Discusión



¿Qué son?

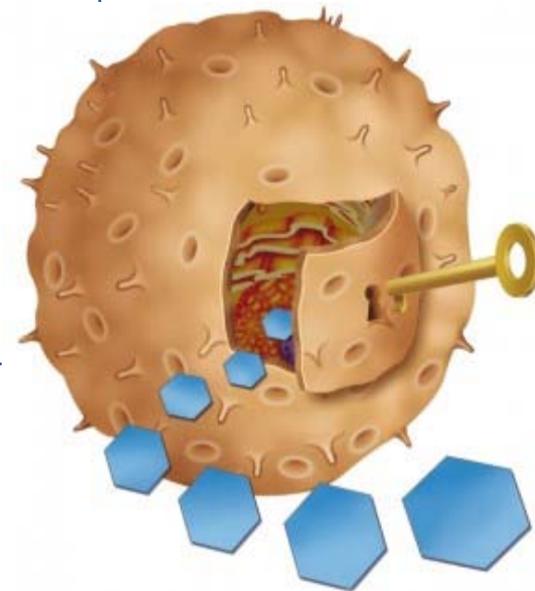
LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- Un **medicamento biológico** es un producto que contiene uno o más principios activos producidos o derivados de un origen biológico.
- Una **sustancia de origen biológico** es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con el proceso de producción.
- Desde 1995, deben ser evaluados de forma centralizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Finalidad

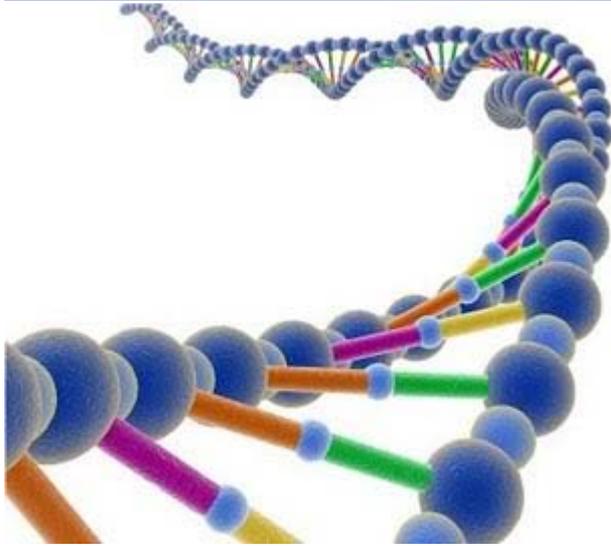
LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- Como todo medicamento, interactuar con el cuerpo para obtener un efecto terapéutico, aunque los mecanismos varían en función del producto y de sus indicaciones.
- Ayudan a tratar, curar o prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades importantes como el cáncer, cardiopatías, ictus, esclerosis múltiple, diabetes, artritis reumatoide , enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias y las desconocidas.
- Existen medicamentos biológicos de muchos tipos como por ejemplo las hormonas de crecimiento, insulinas, vacunas...



Composición

LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS



Se componen de proteínas, sustancias esenciales para el organismo.

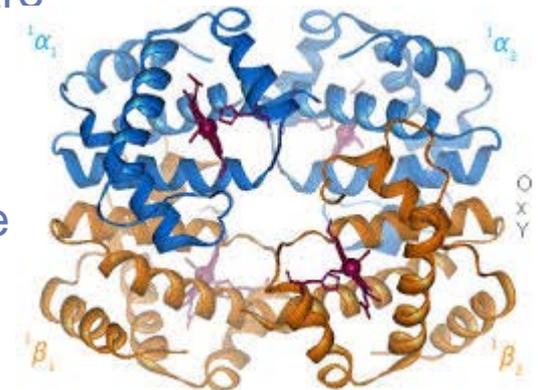
Las proteínas son compuestos muy grandes que participan en la mayoría de los procesos internos de las células.

- La fabricación de los medicamentos biológicos conlleva un proceso muy complejo y requiere un nivel muy alto de especialización con más de 250 controles.
- Requieren de unas disposiciones específicas a nivel de Normas de Correcta Fabricación(GMP)

¿Las proteínas?

LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- Las proteínas poseen una estructura central que consiste en una cadena lineal de **aminoácidos** plegada de forma que muestra una estructura tridimensional, esto les permite a las proteínas realizar sus funciones
- En ellas se codifica el material genético de cada organismo y en él se especifica su secuencia de aminoácidos.
- Estas secuencias de aminoácidos se sintetizan por los **ribosomas** para formar las macromoléculas que son las proteínas.
- Existen 20 aminoácidos diferentes que se combinan entre ellos de múltiples maneras para formar cada tipo de proteínas.
- Aminoácidos esenciales que son 9 y que se obtienen de alimentos y aminoácidos no esenciales que son 11 y se producen en nuestro cuerpo.





¿En que se diferencian los
medicamentos químicos
de los bilógicos?

MEDICAMENTOS QUIMICOS	MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
Moléculas pequeñas	Moléculas grandes
Muchas formas de administración	Vía inyección
Síntesis química	Síntesis biológica (organismos vivos o extractos de los mismos)
Estructuras químicas bien definidas 50 controles aproximadamente	Variabilidad molecular 250 controles
Técnicas físicas y químicas llegando a un alto grado de homogeneidad	Necesitan procesos de fermentación y purificación. Más heterogéneos
Muchos años investigando	Relativamente nuevos
Más estables	Inestables, vigilancia adicional medidas de seguridad adicionales
Mecanismos de acción concretos	Actuación sobre dianas terapéuticas específicas
El stma. Inmune no los reconoce como sustancia extraña por su pequeño tamaño	El stma. inmune los puede reconocer como una sustancia extraña por su gran tamaño
Más económicos	Caros
Se conocen los riesgos a largo plazo	Se sabe poco, se está investigando...

LOS
MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS



inmunogenicidad

Dos avances claves...

LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

LA TÉCNICA DEL ADN RECOMBINANTE
De esta forma ha sido posible aislar y manipular un fragmento de un organismo para introducirlo en otro.

LA TÉCNICA DE LA HIBRODOMA
Esta técnica ha permitido gracias a la clonación producir anticuerpos de acción muy específica que reciben el nombre de anticuerpos monoclonales.

Los Medicamentos Biológicos bloquean pasos específicos del proceso inmunológico.

Conceptos

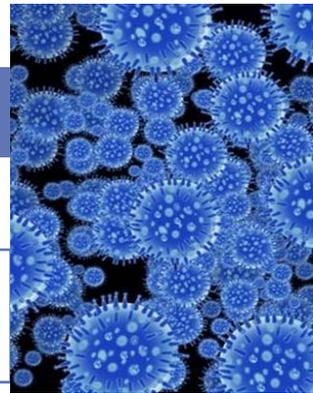
INMUNIDAD

INMUNIDAD

INMUNIDAD ADQUIRIDA

INMUNIDAD INNATA

Conceptos: disregulación de la R. Inmune



RESPUESTA INNATA AUTOINFLAMACIÓN

- Activación innata: macrófagos y neutrófilos
- Activación inflamatoria
- Sobreproducción de IL-1beta
- Reacción anómala a RNA de bacterias, cristales urato, toxinas e irritantes
- Síndromes febriles periódicos (herencia monogénica)
- Inflamación específica independiente de la respuesta adaptativa

INMUNIDAD ADQUIRIDA AUTOINMUNIDAD

- Activación de la inmunidad innata y adaptativa (células dendríticas aberrantes, células B y T)
- Alteración en la tolerancia
- Desarrollo de reactividad inmune a antígenos nativos
- Respuesta con predominio adaptativo
- Auto anticuerpos en órganos específicos

Conceptos: disregulación de la R. Inmune

AUTOINFLAMACION

AUTOINMUNIDAD

Enfermedades
Autoinflamatorias
monogenicas
raras

Enfermedades
Autoinflamatorias
poligénicas

Enfermedades
De patrón mixto

Enfermedades
Autoinmunes
poligénicas
clásicas

Enfermedades
Autoinmunes
monogenicas
raras

CAPS,
FMF, TRAPS
HIDS, PAPA,
Síndrome de blau

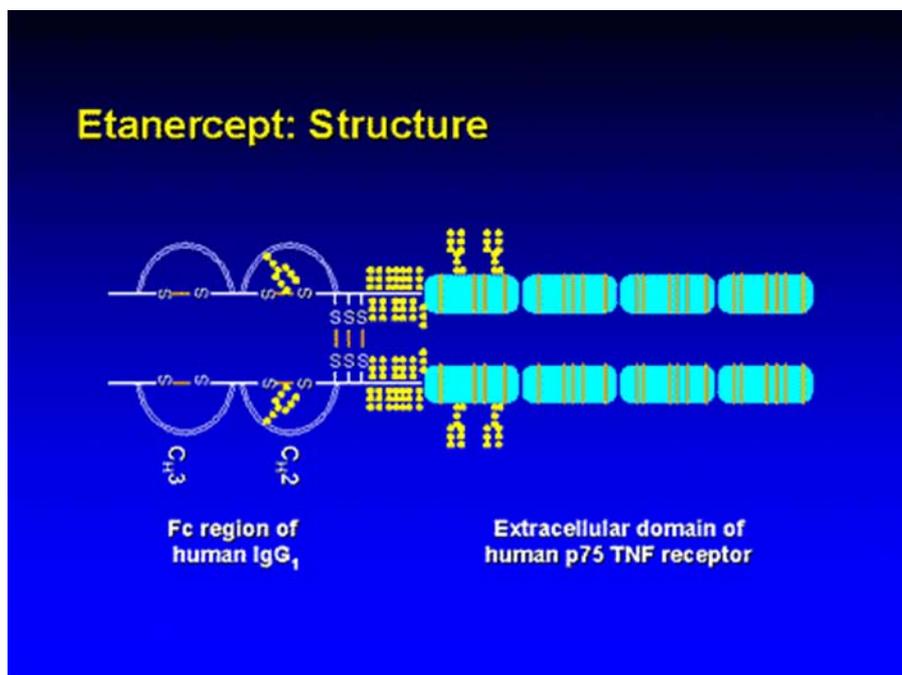
Enfermedad de Crohn,
colitis ulcerativa.
Enfermedades
degenerativas. Gota.
Algunas categorías de
artritis reactiva
y psoriasis...Y MUCHAS
MÁS

Espondilitis
anquilosante
Artritis reactiva
Psoriasis / artritis
psoriática
Síndrome de
Behcet
Uveítis (asociada
a HLA-B27)

Artritis reumatoide
Uveítis autoinmune
Enfermedad Celíaca.
Cirrosis biliar primaria
Gastritis autoinmune /
anemia perniciosa
Enfermedad tiroidea
autoinmunitaria...y
MUCHAS MAS

ALPS, IPEX,
APECED

ETANERCEPT (ENDREL[®])



Proteína(934 aa) dimérica de fusión, producto de ingeniería genética en células de ovario de Hamster.

Ficha técnica

ETANERCEPT

DCI. Etanercept

Grupo terapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Código ATC: L04AB01

FF. 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable subcutánea. Dosis de 10 mg, 25 mg y de 50 mg.

Tipo dispensación. Con receta uso hospitalario

Conservación. Nevera

Posología: Variable según la indicación

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Sepsis o riesgo de sepsis.

En pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas

Artritis reumatoide (AR) en combinación con o sin metotrexato, cuando la respuesta a fármacos ha sido inadecuada.

Artritis idiopática juvenil (AIJ) Tratamiento de la poliartritis y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

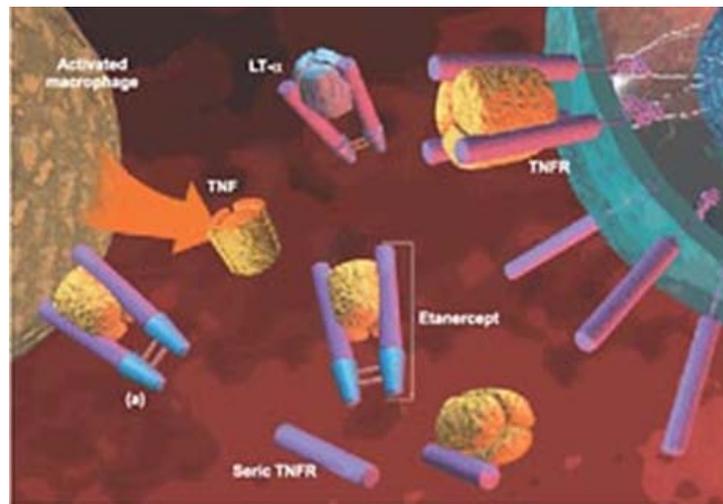
Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Otras indicaciones:

- Espondiloartritis axial
- Espondilitis anquilosante (EA)
- Espondiloartritis axial no radiográfica
- Psoriasis en placas

En todos ellos cuando han demostrado NO ser efectivos en todos los demás tratamientos indicados para cada trastorno.

Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular, y, por ello, inhibe la actividad biológica del TNF.





Advertencias y precauciones

ETANERCEPT

- Reacciones alérgicas
- Infecciones/cirugía
- Infecciones/diabetes
- Infecciones/monitorización
- Tuberculosis
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Trastornos de sangre
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Cáncer
- Varicela
- Alcoholismo
- Látex
- Vacunaciones: Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizarlo
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), puede aparecer en niños.



Contraindicaciones

ETANERCEPT

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Embarazo y lactancia: No se recomienda su uso a no ser que el beneficio sea más positivo que el riesgo.
- Etanercept con Anakinra puede aumentar el riesgo de infección.



Efectos adversos

ETANERCEPT

Muy frecuentes:>1/10

Infecciones(ORL-urinario-piel)

Poco frecuentes:1/100

Infecciones más graves,
angioedema, urticaria,
inflamaciones oculares...

Muy raras:1/10000

Desmielinización periférica, insuficiencia de
la médula ósea

Frecuentes:1/10

Reacciones alérgicas(fiebre, picor,
inmunogenicidad)

Raras:1/1000

Tuberculosis, infecciones, anemia,
neutropenia, linfoma, melanoma

Frecuencia no conocida

Leucemia, reactivación hepatitis, quistes,
pólipos, neoplasias malignas...

ANAKINRA (KINERET[®])

- Su uso está aprobado en España para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide junto con metotexate en aquellos pacientes que no han respondido bien al metotexate solo.



DCI. Anakinra

Grupo terapéutico: LO4AA_inmunosupresores selectivos

FF. Jeringa precargada, vía subcutánea.

Tipo dispensación. Con receta uso hospitalario

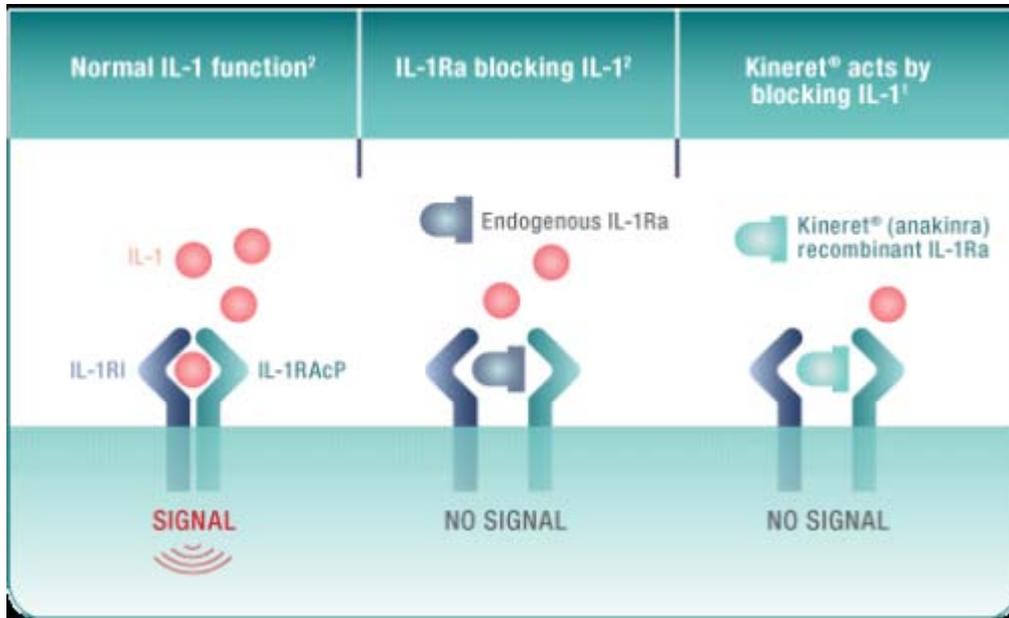
Conservación. Nevera

Posología: 100mg un vez/día inyección subcutánea 18-64años

Pediatría(<18 años) no establecida seguridad ni eficacia en AR

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al P.A, insuficiencia renal grave, neutropenia. (Etanercept no juntos)

Advertencias y precauciones: Reacciones alérgicas, tema hepático, infecciones graves, neutropenia, inmunosupresión, vacunas



Polipéptido de 153 aminoácidos, análogo no glucosilado estructural del antagonista de los receptores de la IL-1alfa e IL-1beta (IL-1Ra). Es fabricado por técnicas de DNA recombinante en cultivos de *Echerichia Coli*.

Antagoniza los efectos de la interleucina 1 (IL-1), citocina producida por estímulos inflamatorios que va a producir una respuesta inflamatoria e inmunológica.

Inhibe de forma competitiva su unión al receptor.

La IL-1 se encuentra en el plasma y el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide y hay una relación directa entre las concentraciones de IL-1 en el plasma y la actividad de la enfermedad.



Efectos adversos

ANAKINRA

Muy frecuentes:>1/10

Dolor de cabeza, reacciones piel en zona inyección

Poco frecuentes:1/100

Erupción, trastorno hepatobiliar
Reacciones alérgicas que incluyen reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria y prurito,
Aumento de las enzimas hepáticas

Frecuentes:1/10

Infecciones graves, neutropenia

Frecuencia no conocida

Hepatitis no infecciosa

CANAKINUMAB (ILARIS[®])

- Actualmente se están llevando a cabo EC en niños < 4 años y en adultos en HIBS, FMF, TRAPS y CAPS.



DCI. Canakinumab

Grupo terapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de interleucina, código ATC: L04AC08

FF. Polvo para solución inyectable, el polvo es blanco. Vía subcutánea.

Tipo dispensación. Con receta uso hospitalario

Conservación. Nevera

Posología: muy variada, según indicación

Administración bimensual. Administrada mediante inyección subcutánea una vez cada 8 semanas, 150 mg/inyección en adultos

Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS)

- Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
- Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID) / Síndrome Infantil Neurológico Cutáneo y Articular Crónico (CINCA),
- 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.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS)

Artritis idiopática juvenil sistémica activa (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.

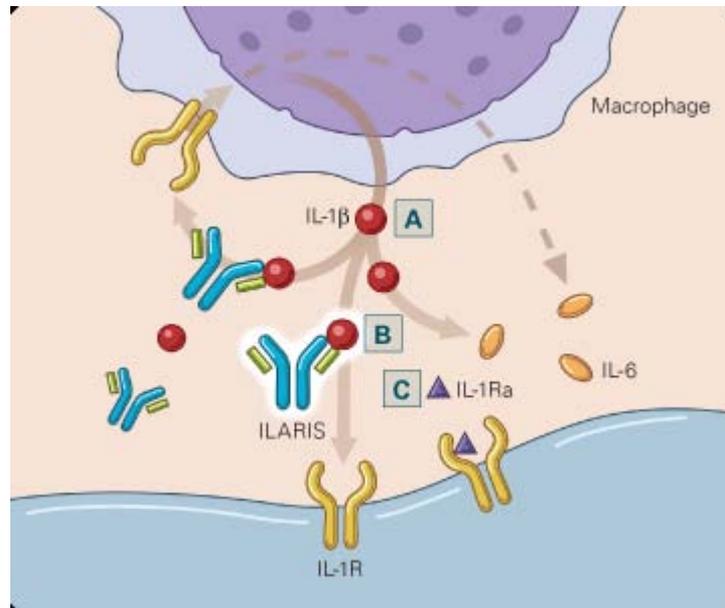
Gota artrítica

En adultos donde no toleran o no responden a los medicamentos de primera intención: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) , colchicina y corticoides

Mecanismo de acción

CANAKINUMAB

- Anticuerpo monoclonal anti-interleucina humana-1 beta (IL-1 beta) completamente humano obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante en células de hibrodoma Sp2/0 de ratón
- Se une con alta afinidad y especificidad a la IL-1 beta humana y bloquea su unión a los receptores, lo que impide la activación del gen inducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios.





Advertencias y precauciones

CANAKINUMAB

- Control del paciente (infecciones y neutropenia)
- Antes de iniciar, existencia de tuberculosis activa o latente, (profilaxis antituberculosa antes)
- Hipersensibilidad en ensayos clínicos de carácter moderado.
- Evitar administrar vacunas vivas durante el tratamiento con el medicamento.
- Los niños deberán recibir antes las vacunas, incluyendo la pneumocócica y la vacuna de la gripe inactivada. Es recomendable esperar 3 meses después de la última dosis de tratamiento de Canakinumab



Contraindicaciones

KANAKINUMAB

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Embarazo y lactancia: No se recomienda su uso a no ser que el beneficio sea más positivo que el riesgo.
- Inhibidores del TNF(factor de necrosis tumoral) alfa (Etanercept..).Posible aumento del riesgo de infecciones graves y neutropenia.
- No se han investigado las interacciones del medicamento con otros medicamentos



Efectos adversos

CANAKINUMAB

CAPS

Muy frecuentes:>1/10

Nasofaringitis, reacción lugar inyección

Frecuentes:1/10

Infecciones tracto urinario, ORL superior, viral. Mareo, vértigos

AIJS

Muy frecuentes:>1/10

Neumonía
Gastroenteritis
Infección del tracto urinario
Infección vírica
Sinusitis
Rinitis
Faringitis
Tonsilitis
Nasofaringitis
Infección del tracto respiratorio superior
Dolor abdominal
Artralgia
Reacción lugar inyección
Leucopenia
Disminución aclaramiento renal

Frecuentes:1/10

Dolor muscular
Neutropenia

GOTA ARTRITICA

Muy frecuentes:>1/10

Neumonía
Bronquitis
Gastroenteritis
Infección del tracto urinario
Síntomas gripales
Celulitis
Sinusitis
Infección de oído
Faringitis
Nasofaringitis
Infección del tracto respiratorio superior

Frecuentes:1/10

Mareo/vértigo
Reacción lugar inyección
Dolor espalda
Fatiga/astenia

Terapéutica de 1ª y 2ª opción

SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE PERIODICA

FMF	Colchicina	Anakinra, Canakinumab
TRAPS	Corticoides	Etanercept, Infliximab Anakinra
HIDS	Aines, Colchicina, Ig, Talidomida, Corticoides, Estatinas	Anakinra, Etanercept

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS Y PERSISTENTES

CAPS	Antihistaminicos, medidas contra frío, Corticoides	Anakinra Canakinumab Rinolacept
AGP	Corticoides	Infliximab
PAPA	Corticoides	Anakinra, Inflimax, Etanercept

Conclusiones

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- Los medicamentos biológicos son aquellos que se producen o extraen a partir de una fuente biológica y necesitan unos controles muy exhaustivos.
- Ayudan a tratar, curar o mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades importantes cuando los demás medicamentos han demostrado no ser efectivos.
- Los 3 anteriormente desarrollados disminuyen los niveles de PCR Y SAA en sangre por lo que disminuyen las complicaciones(Amiloidosis 2)
- Una correcta adherencia a estos medicamentos es imprescindible para el buen seguimiento del paciente.
- Siempre que hayan dudas, dirigirse a los centros de referencia.
- La confianza con el médico especialista es uno de los pilares que más ayudarán a mejorar en investigación.

- *A vosotros, por haberme escuchado*
- *A la Asociación de Enfermos de Fiebre Mediterránea Familiar y Síndromes Autoinflamatorios de España*
- *A SEFAC*
- *A La Dra. Berta Magallares, Reumatóloga del Hospital Sant Pau*
- *Al Dr. Jordi Anton, Pediatric Rheumatologist del Hospital Sant Joan de Déu-Sociedad Española de Reumatología Pediátrica.*

Muchas Gracias



Levántate, suspira, sonríe...y sigue adelante