

Noviembre 2010 – Chile



Universidad  
Autònoma  
de Barcelona (España)

## **Fármacos biotecnológicos, el *proceso es el producto***

Fernando de Mora

**Director**

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

[fernando.demora@uab.cat](mailto:fernando.demora@uab.cat)

## **ÍNDICE**



1. Biomedicamentos ¿qué son?
2. Farmacología, e.g. inmunogenicidad
3. Biosimilares vs. genéricos: la norma en Europa
4. Réplicas de rituximab y otros monoclonales
5. Conclusiones

[fernando.demora@uab.cat](mailto:fernando.demora@uab.cat)

# ÍNDICE



1. Biomedicamentos ¿qué son?
2. Farmacología, e.g. inmunogenicidad
3. Biosimilares vs. genéricos: la norma en Europa
4. Réplicas de rituximab y otros monoclonales
5. Conclusiones

fernando.demora@uab.cat

## Medicamentos biológicos y medicamentos biotecnológicos



Biológicos / Medicamentos biológicos / Biomedicamentos / Biofármacos  
= Medicamentos obtenidos de organismos vivos  
≠ productos tradicionales de síntesis química ("pequeñas moléculas")

### BIOLÓGICOS:

#### BIOTECNOLÓGICOS:

##### PROTEÍNAS:

*Anticuerpos monoclonales (mAbs)*  
*Hormonas recombinantes*  
*Citoquinas recombinantes*  
*Etc.*

##### NO PROTEÍNAS:

*Oligos*  
*Terapia celular*

##### OTROS:

*Hemoderivados*  
*Heparinas*  
*γ-globulinas*  
*Etc.*

Medicamentos derivados de procesos biotecnológicos:

→ biológicos obtenidos de organismos vivos "manipulados", i.e. *biotecnología*

**Factor VIII: ¿Biológico o Biotecnológico?**

fernando.demora@uab.cat

## Aportaciones biotecnología a terapéutica farmacológica



- ↳ Nuevos abordajes terapéuticos para enfermedades graves
- ↳ Sistema más eficiente de producción de medicamentos
  - ↳ “2.500 l de orina de pacientes anémicos = dosis de eritropoyetina de paciente en diálisis durante 1 año” (E. Goldwasser)



fernando.demora@uab.cat

## Biotechnología / técnicas biotecnológicas

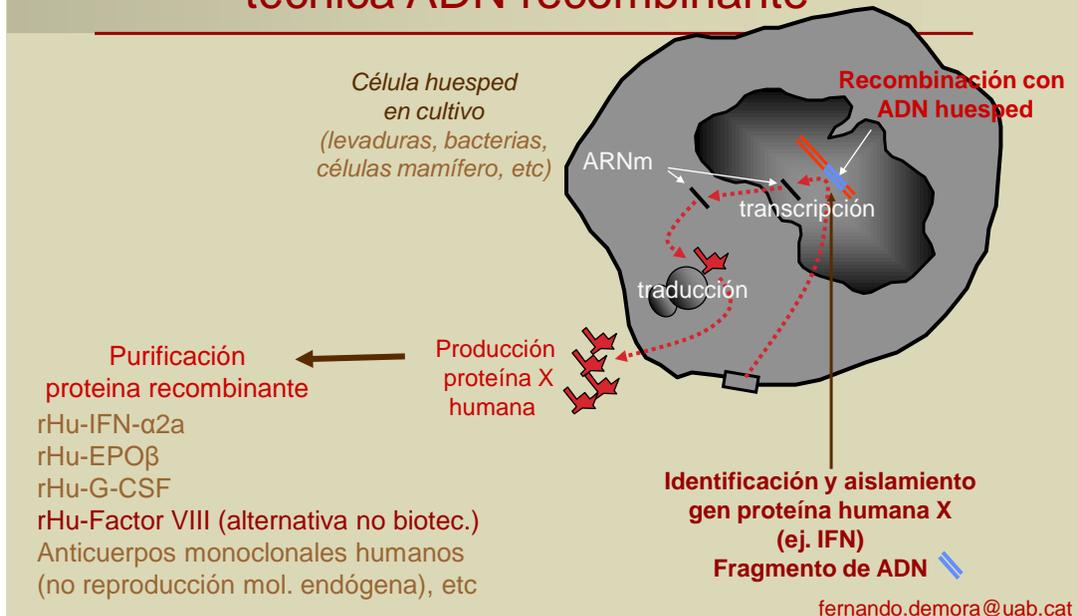


*Biotechnología = tecnología basada en la biología*

- ↳ Obtención genes por clonación: ej. terapia génica  
(hoy en día producción por síntesis)
  - ↳ Biocatálisis enzimática – bioprocesamiento
  - ↳ Animales y plantas transgénicas
  - ↳ Tecnología del hibridoma: anticuerpos monoclonales
- ↳ Técnica del ADN recombinante proteínas terapéuticas recombinantes  
citocinas, factores de crecimiento, hormonas, anticuerpos monoclonales

fernando.demora@uab.cat

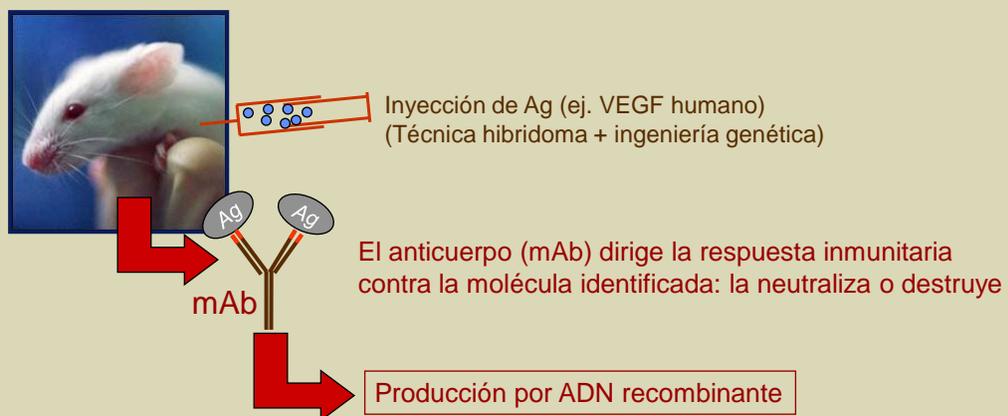
# Proteínas recombinantes: técnica ADN recombinante



# Anticuerpos monoclonales (mAb) (1)



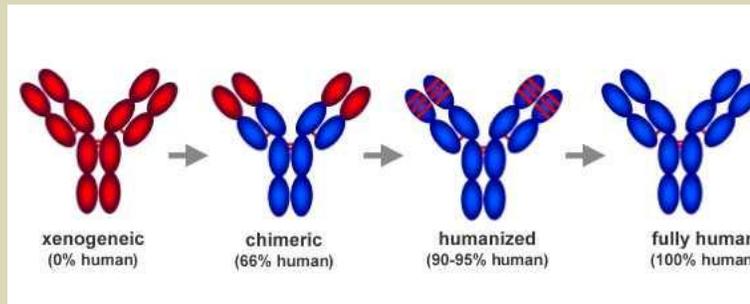
Mecanismo de acción de mAb: neutralizan o atacan



## Anticuerpos monoclonales (mAb) (2)



Quiméricos (-ximab) / Humanizados (-zumab) / Quiméricos + humanizados (-xizumab) / Humanos (-umab)

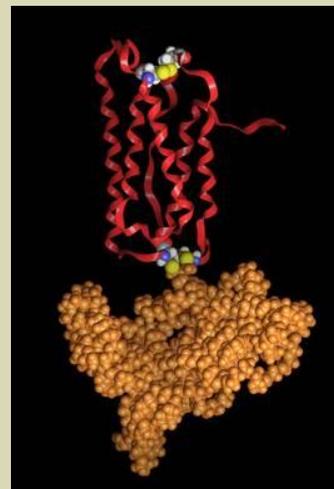


fernando.demora@uab.cat

## Biotechológicos de Roche



- Bevacizumab (Avastim ®)  
Anti-VEGF (factor endotelial)
- Trastuzumab (Herceptin ®)  
Anti-Her2 (factor epidérmico humano)
- Rituximab (Mabthera ® / Rituxan ®)  
Anti-CD20 linfocitario
- Tocilizumab (RoActemra ®): Anti-rIL-6
- EPO pegilada (Mircera ®)
- EPO (NeoRecormon ®)
- Filgrastim (Neupogen ®)
- Filgrastim pegilado (Neulastim ®)



fernando.demora@uab.cat

## Particularidad de biomedicamentos

---

La mayoría de los fármacos biotecnológicos son:

- Proteínas (o péptidos)
- Componente proteico mayoritario: e.g conjugados, etc.

→ *Estructura y producción complejas  
≠ medicamentos de síntesis química*

# ¿Y QUÉ?

fernando.demora@uab.cat

## ÍNDICE



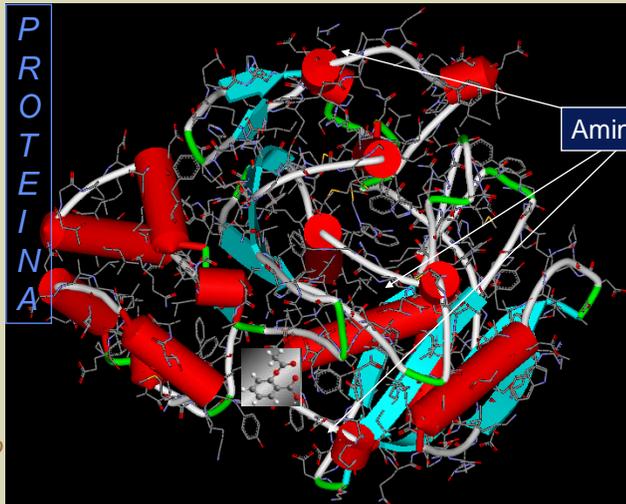
1. Biomedicamentos ¿qué son?
2. Farmacología, e.g. inmunogenicidad
3. Biosimilares vs. genéricos: la norma en Europa
4. Réplicas de rituximab y otros monoclonales
5. Conclusiones

fernando.demora@uab.cat

# Singularidad biomedicamentos



¿Qué es lo que diferencia a un biomedicamento de un fármaco clásico de síntesis química?



Ácido acetilsalicílico

¿Y QUÉ?

fernando.demora@uab.cat

## “Comportamiento” farmacológico de las proteínas terapéuticas



- **Macromoléculas (grandes)**  
➡ *Afecta absorción, distribución, eliminación, etc.*
- **Fácilmente degradables**  
➡ *Proteasas ubicuas (ej. estómago).*
- **Inestables (cambios estructurales)**  
➡ *Comportamiento impredecible-errático*
- **Similitud moléculas endógenas**  
➡ *Dificultad determinación en laboratorio, etc.*

Eficacia  
Seguridad  
Efecto terapéutico

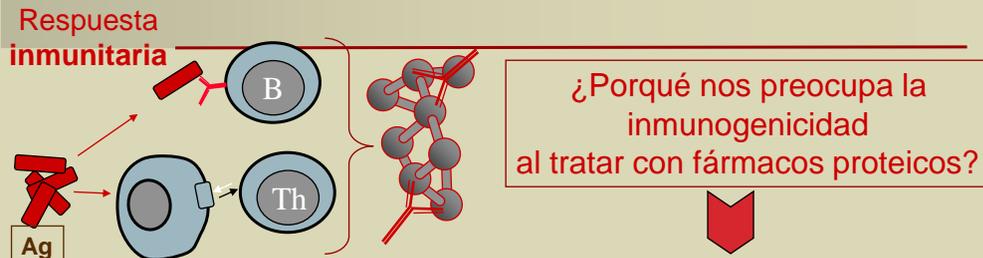
+ Complejidad tridimensional

➔ **Inmunogenicidad** (~ *antigenicidad = zonas reconocibles*)

Elevada probabilidad de respuesta inmunitaria contra el biomedicamento

fernando.demora@uab.cat

# Inmunogenicidad



Proteínas cumplen todos los requisitos para ser potentes antígenos (Ag)

**MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA NO**

Tamaño

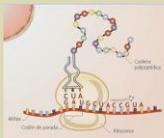
A mayor tamaño, más probabilidad de detección por anticuerpos (Abs)  
*Entre 100-1000 veces + grandes que productos de síntesis*

Complejidad tridimensional

Anticuerpos detectan estructuras espaciales (epitopos)

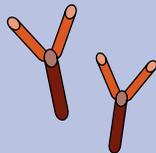
fernando.demora@uab.cat

## El ejemplo de la Inmunogenicidad



Inmunogenicidad de un biomedicamento posible a pesar de idéntica cadena aminoacídica a producto endógeno (e.g. EPO)

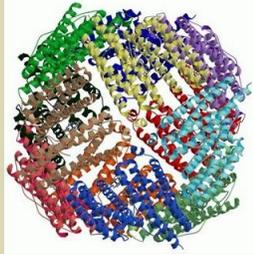
Ejemplo:  
NO- inmunogénico



**Pequeños cambios producción** (ej. formulación) pueden generar **leves modificaciones "estructurales"** (ej. más o menos agregados) que pueden **alterar comportamiento farmacológico** (ej. aumentar o disminuir inmunogenicidad)

fernando.demora@uab.cat

## Posibles consecuencias clínicas de la inmunogenicidad



Consecuencias de la inmunogenicidad en la eficacia



Consecuencias de la inmunogenicidad en la seguridad

*Conjunta o indistintamente*

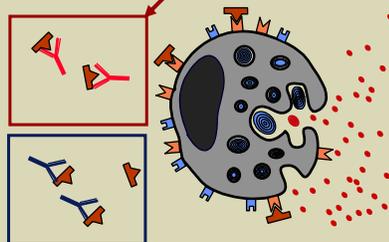
fernando.demora@uab.cat

## Consecuencias en la eficacia



Farmacodinamia: Reacción del anticuerpo frente a una epitopo en zona activa del producto  
(ej. Anticuerpo anti-IFN- $\beta$  en esclerosis múltiple)

**Anticuerpos neutralizantes**  
Anti-biomedicamento



Farmacocinética: No se une a parte activa (NO neutralizante) pero puede alterar su distribución, eliminación (*clearance*), por ej. destrucción

fernando.demora@uab.cat

## Reacciones adversas

Consecuencias en seguridad

*Reacciones cruzadas (ruptura tolerancia)*  
Anticuerpos neutralizantes contra moléculas p

CASO Eprex® (resuelt



## Posición de la EMA ante inmunogenicidad

*Exigente en valoración inmunogenicidad:  
(preclínicos, ensayos clínicos y farmacovigilancia)*

Guideline on **immunogenicity** assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins  
(SE REFIERE A RECOMBINANTES Y NO RECOMBINANTES)

Committee for medicinal products for human use (CHMP)

Doc Ref EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006

April 2008

Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals  
(CPMP/ICH/302/95)

July 1997

EPAR = European Public Assessment Reports: products public information

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>

Etc.

# Pruebas (ensayos) de inmunogenicidad



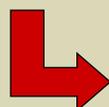
¿Cómo podemos valorar la inmunogenicidad?



Pruebas pre-clínicas



*Limitaciones*



Determinación de anticuerpos  
- estrategia – tipos de ensayos  
- descripción ensayos



Ensayos clínicos: pacientes



fernando.demora@uab.cat

# “Comportamiento” farmacológico de las proteínas terapéuticas



**Inmunogenicidad** (~ *antigenicidad = zonas reconocibles*)

Elevada probabilidad de respuesta inmunitaria contra el biomedicamento

- **Macromoléculas (grandes)**

➡ *Afecta absorción, distribución, eliminación, etc.*

- **Fácilmente degradables**

➡ *Proteasas ubicuas (ej. estómago).*

- **Inestables (cambios estructurales)**

➡ *Comportamiento impredecible-errático*

- **Similitud moléculas endógenas**

➡ *Dificultad determinación en laboratorio, etc.*

Eficacia  
Seguridad  
Efecto terapéutico

fernando.demora@uab.cat

# ÍNDICE



1. Biomedicamentos ¿qué son?
2. Farmacología, e.g. inmunogenicidad
- 3. Biosimilares vs. genéricos: la norma en Europa**
4. Réplicas de rituximab y otros monoclonales
5. Conclusiones

fernando.demora@uab.cat

## “Fármacos biotecnológicos”: el proceso es el producto



*(más compleja producción y estructura  
que fármacos de síntesis química)*

La estructura de la proteína recombinante (el producto final)  
está muy condicionada por el proceso productivo que se aplique

Imposible garantizar la producción de 2 copias estructuralmente  
idénticas (cientos de fases irreproductibles)



Pequeñas diferencias proceso de pro-  
ducción = posible gran impacto farmacológico-  
clínico: eficacia y/o seguridad (ej. inmunogenicidad)

fernando.demora@uab.cat

## Producción de “copias” de med. biotecnológicos



2 circunstancias que suponen modificación en el proceso productivo queriendo mantener la producción de un mismo biomedicamento



Optimización método de producción  
Laboratorios innovadores que modifican (optimizan) procesos

Obtención de una réplica  
Generar el mismo producto que uno de referencia con patente expirada

➡ Sabemos que estructuralmente no serán productos idénticos (variación en proceso = variación en producto)

➡ ¿IMPORTA?

fernando.demora@uab.cat

## Concepto de biosimilar (frente a genérico)



➡ NO, si se garantiza que diferencias replica-innovador no alteran “significativamente” eficacia y seguridad

➡ Exigible similar seguridad y eficacia (criterios médicos)

Biosimilar = nombre dado por la EMA a un biomedicamento comparable en cuanto a calidad, seguridad y eficacia a un biomedicamento innovador, llamado fármaco de referencia (patente expirada)

Genérico = réplica “exacta” de un fármaco de síntesis química desde el punto de vista estructural

fernando.demora@uab.cat

## Normativa EMA biosimilares: pionera frente a FDA



La EMA responde ante inminente proliferación de biosimilares esperable (expiración de patentes)



Directrices (*guidelines*) para la industria farmacéutica

- (1) Directrices generales sobre las pruebas requeridas
- (2) Directrices específicas:
  - EPO, G-CSF, insulina, hormona de crecimiento (somatropina), heparinas de bajo peso molecular (LMWH)
  - (en "borrador": IFN- $\alpha$ , FSH, anticuerpos monoclonales)

fernando.demora@uab.cat

## Estrategia desarrollo de biosimilares: directrices EMA

Agencia Europea del Medicamento

- Biosimilaridad se establece sobre la base de un estudio exhaustivo de comparación con original de referencia
- Calidad / Estudios preclínicos in vivo e in vitro 
- PK / PD (fase I) 
- Ensayos clínicos pacientes seguridad y eficacia i.e. Fase III
  - ¿Todas indicaciones?
  - ¿Todas vías?
- Plan de gestión de riesgos – farmacovigilancia

Comparación exigente  
(garantista para paciente)

≠ Genéricos: equivalencia en composición química y biodisponibilidad relativa = se "asume" eficacia y seguridad

fernando.demora@uab.cat

## Ejemplos desarrollo de Biosimilares según EMA (1)



### RETACRIT (biosimilar de eritropoyetina - EPO)

Producto de referencia Eprex / Erypo®: estudios comparativos

Estudios de calidad y preclínicos

2 ensayos fase I (72 voluntarios sanos)

2 fase III: insuficiencia renal crónica: i.v.  
(922 pacientes)

1 fase III: oncológicos en quimioterapia:  
s.c. (261 pacientes)

1 fase III: insuficiencia renal crónica:  
s.c. (462 pacientes)

+ Ensayos Clínicos (no en EPAR)

Farmacovigilancia

Desarrollo clínico  
Retacrit®

fernando.demora@uab.cat

## Ejemplos desarrollo de Biosimilares según EMA (2)



### OMNITROPE (Biosimilar de hormona de crecimiento)

Producto de referencia Genotropin®: estudios comparativos

Estudios de calidad y preclínicos

Fase I + Fase III: eficacia y seguridad)

aprox 500 pacientes

11.000 pacientes en Mundo / 600 en España

Desarrollo clínico  
Omnitrope®

Farmacovigilancia

fernando.demora@uab.cat

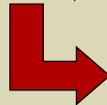
## Requerimientos específicos según fármaco biosimilar: *caso por caso*



*Ej: Grado de exigencia en valoración de inmunogenicidad depende del biosimilar*



Ej. Insulina, G-CSF:  
poco inmunogénicos / sin consecuencias clínicas



Ej. EPO, MGDF (o TPO= trombopoyetina):  
efectos adversos graves

fernando.demora@uab.cat

## Estudios de inmunogenicidad en pacientes



Número de pacientes elevado / diversos grupos poblacionales  
variabilidad interindividual en respuesta inmunitaria  
*genéticos, edad, previa exposición a proteína, etc.*



Muestreos sistemáticos en un mismo paciente a lo largo del estudio (su propia *baseline*): para estudios/trat. crónicos, un año de seguimiento



Correlación de inmunogenicidad con eficacia y seguridad  
Muy importante esta valoración no inmunológica (farmacocinética, farmacodinamia, etc.) como parte de ensayos clínicos

fernando.demora@uab.cat

## Inmunogenicidad Ejemplos

HAMA or HAGA / HACA / HAHA

### PEG-EPO (Mircera ®)

*NO se ha detectado inmunogenicidad (anticuerpos) en ensayos*

### Rituximab (Mabthera ®)

*EPAR: 1% de pacientes oncológicos desarrollan HACA sin consecuencias en primera infusión.*

*Por lo general Abs anti-linfocitos B menos inmunogénicos por efecto inmunosupresor del propio tratamiento*

### Trastuzumab (Herceptin ®)

*EPAR: De 909 pacientes, 1 con anticuerpos sin consecuencias*

### Bevacizumab (Avastin ®)

*EPAR: virtualmente 0% (837 pacientes)*

fernando.demora@uab.cat

## Ejemplo de rechazo de un IFN $\alpha$ 2a



Alpheon® se presentó ante EMA como biosimilar del Roferon A® de Roche (producto de referencia) *para hepatitis C*



**RECHAZADO POR NO BIOSIMILARIDAD (-ILITUD)**  
*Diferencias Alpheon / Roferon  
exceden lo aceptable médicamente*

fernando.demora@uab.cat

## Coste desarrollo de biosimilares vs genéricos



### Coste desarrollo

(controles calidad, estudios preclínicos, estudios fases I y III, evaluación inmunogenicidad, plan de farmacovigilancia, etc.)

Biosimilar entre 15 y 100 M €  
(genérico entre 0.5 y 1.5 M €)

Otro Ej.

- Número de pruebas para establecer calidad: (<100 en genérico / >2000 en biosimilar)
- Ensayo en pacientes (Fase III)
- Evaluación inmunogenicidad



fernando.demora@uab.cat

***Copias de proteínas recombinantes desarrolladas con “criterios de genéricos” NO SON ACEPTABLES***

***No se puede llamar biosimilar a cualquier copia de un medicamento biotecnológico: solo a aquellas autorizadas por la EMA***



fernando.demora@uab.cat



## Organización Mundial de la Salud (OMS)



Normativa equivalente a EMA:  
Similar Biotherapeutic Products (SBP)  
en lugar de Biosimilar

fernando.demora@uab.cat

## ÍNDICE



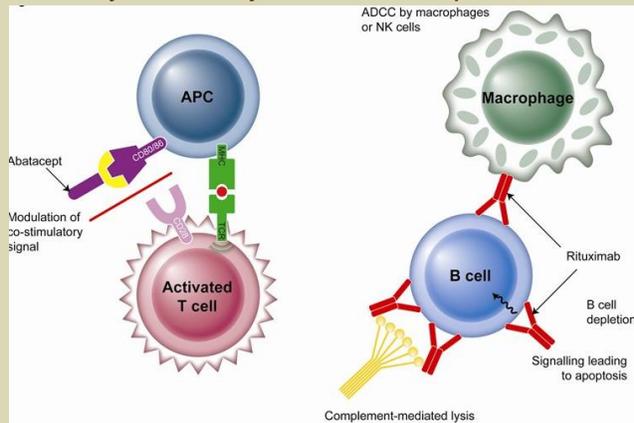
1. Biomedicamentos ¿qué son?
2. Farmacología, e.g. inmunogenicidad
3. Biosimilares vs. genéricos: la norma en Europa
- 4. Réplicas de rituximab y otros monoclonales**
5. Conclusiones

fernando.demora@uab.cat

## Rituximab: mecanismo de acción



Anticuerpo monoclonal quimérico frente a CD20:  
Neutraliza y/o destruye linfocitos B portadores de CD20



fernando.demora@uab.cat

## Desarrollo innovador Rituximab (MabThera ® / Rituxan ®)



Pruebas de calidad y pruebas preclínicas



Desarrollo clínico

*Ensayos clínicos en miles (n) de pacientes oncológicos  
(linfomas).*

*(en precomercialización para autorización)*

*(Inmunogenicidad: 1% de pacientes oncológicos desarrollan  
HACA sin consecuencias clínicas en primera infusión. Variación  
según indicación)*

fernando.demora@uab.cat

## Anticuerpos monoclonales exigencias EMA de biosimilaridad



- ↳ Concept paper (borrador) en Europa: presumible pruebas exigentes – Abs muy complejos (no regulación definitiva)
- ↳ Caracterización más exhaustiva ¿formas glicosiladas?
- ↳ Pruebas preclínicas ¿en primates?
- ↳ Pruebas clínicas  
¿extrapolación otras indicaciones?  
Exigencia en inmunogenicidad  
Estudio comparado  
etc

fernando.demora@uab.cat

## Anti-CD20 de Dr. Reddy's



- ↳ Anti CD20 lanzado en India en abril 2007 y en países LA
- ↳ **TÉCNICAMENTE-LEGALMENTE NO BIOSIMILAR**  
por NO APROBACIÓN EMA
- ↳ ¿Calidad? ¿Preclínica? **AUSENCIA DE DATOS PÚBLICOS**
- ↳ Clínica: Se conoce la existencia de 1 ensayo no controlado de 1 solo brazo, oligocéntrico en un solo país (no ciego)  
= **NO ACEPTABLE** para EMA, si es la única prueba clínica
- ↳ *Los datos disponibles / conocidos no permiten decir que su desarrollo se aproxime al de un biosimilar (Dr. Reddy's manifiesta que está completando los datos)*

fernando.demora@uab.cat

# ÍNDICE



1. Biomedicamentos ¿qué son?
2. Farmacología, e.g. inmunogenicidad
3. Biosimilares vs. genéricos: la norma en Europa
4. Réplicas de rituximab y otros monoclonales
- 5. Conclusiones**

fernando.demora@uab.cat

## Conclusiones - Resumen



Las proteínas terapéuticas tienen un perfil farmacológico distinto al de los medicamentos convencionales de síntesis química (e.g. inmunogenicidad)

Es imposible garantizar la producción de biomedicamentos estructuralmente idénticos e.g. imposible producir una copia estructuralmente idéntica a un innovador.

Las probables diferencias estructurales introducidas en el producto final pueden tener consecuencias adversas para los pacientes.

La EMA (European Medicines Agency) exige estudios comparativos de calidad, seguridad y eficacia de los biomedicamentos para producir "copias garantizadas": les llama biosimilares

**Una réplica de un biomedicamento NO desarrollado en base a estándares EMA NO es un biosimilar**

fernando.demora@uab.cat

**La seguridad del paciente ante todo**



Gracias

[fernando.demora@uab.cat](mailto:fernando.demora@uab.cat)