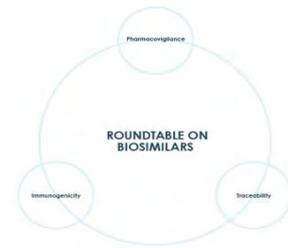


15 November 2016, Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid, Spain

Professor Francisco Zaragoza, PhD, Spain

- Professor of Pharmacology, Faculty of Medicines and Pharmacy, University of Alcalá, Spain



Welcome, meeting objectives and introduction to biosimilars

Professor Francisco Zaragozá, PhD
Universidad de Alcalá, Spain
15 November 2016

Real Academia Nacional de Farmacia

Mesa redonda sobre biosimilares

INTRODUCCIÓN

Prof. Dr. Francisco Zaragoza García

Catedrático de Farmacología

Madrid, 15 de noviembre de 2016



Universidad
de Alcalá

Medicamentos biológicos

- Efectividad y utilidad
- Claros resultados en salud
- Contribución a la reducción de costes
 - Hospitalización
 - Reingresos
 - Anulación de otros tratamientos
- Sometidos también al proceso de caducidad de patentes

Medicamentos biológicos.

Antecedentes

- Glándulas de animales

- Opoterapia

- Jalea Real

- Extractos hepáticos

- Gangliósidos: el problema del Nevrotal®

- Venenos de reptil: Reptilase®

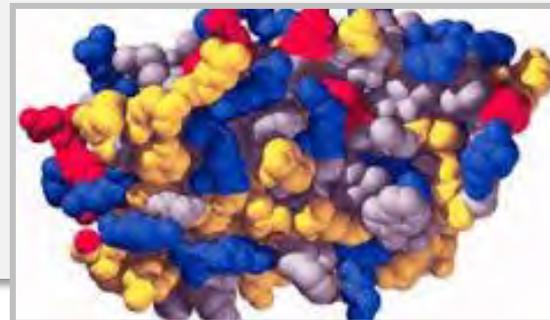
- Insulina de cerdo: purificación

- Vóronov
- Corticoides
- Orina: hormonas



Primeros fármacos de origen recombinante

- Insulina
- Hormona de crecimiento (GH)
- Somatostatina
- Vasopresina
- Factores de coagulación
- Factor estimulador de crecimiento de colonias de neutrófilos
- Eritropoyetina (EPO)
- Interferones (IFN)



Secuencia inicial de obtención

1. Moléculas que suplen a las “fisiológicas”

- Insulina, factores de coagulación, GH, etc.

2. Factores tróficos

- Filgrastim, EPO, etc.

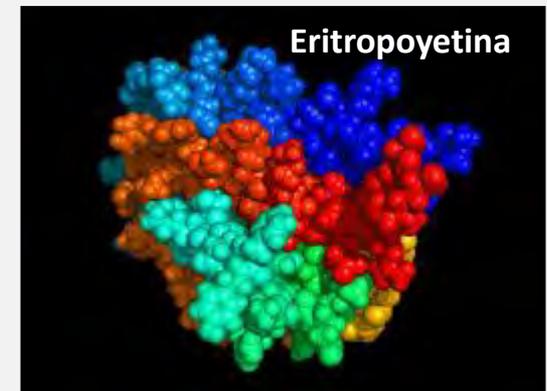
3. Análogos de citoquinas: IFN

4. Antagonistas de citoquinas

- Anakinra

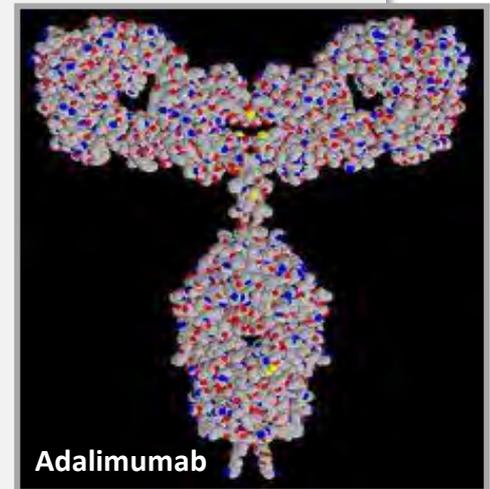
5. Análogos de receptores solubles

- Etanercept, abatacept



Un hito importante

- Los anticuerpos monoclonales (AcMo) y su obtención por técnicas recombinantes
- Complejidad de los AcMo frente a otros fármacos biológicos
- Diferentes AcMo:
 - Quiméricos. Ej: infliximab
 - Humanizados. Ej: trastuzumab
 - Humanos. Ej: adalimumab



¡BÚSQUEDA DE LA DIANA!

La capacidad para interceptar.

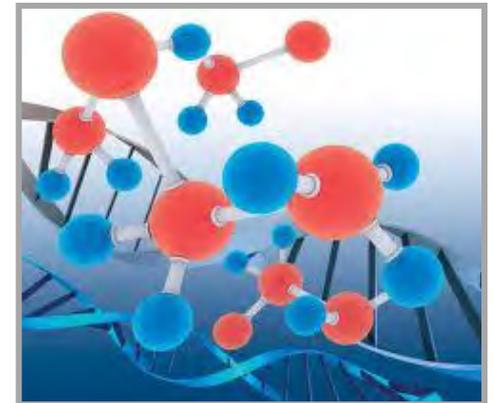
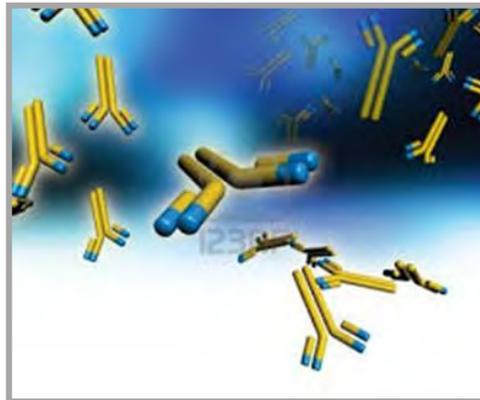
Una diana que marca un hito importante: $\text{TNF}\alpha$



- ¿Por qué se convirtió en diana de interés?
- Comportamiento, sobreexpresión, obtención compleja
- Diferencias entre biológicos “de suplencia” y AcMo: mecanismo
- El $\text{TNF}\alpha$ como factor de riesgo

Cautelas en la administración

- Escaso conocimiento de algunos mediadores celulares
- ¿Otras vías de señalización de las citoquinas?
- El problema de los no respondedores

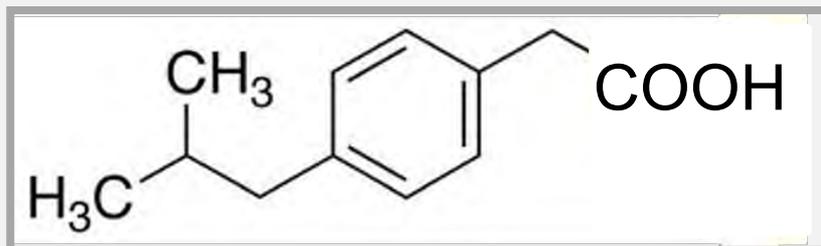


Una consecuencia lógica: los biosimilares

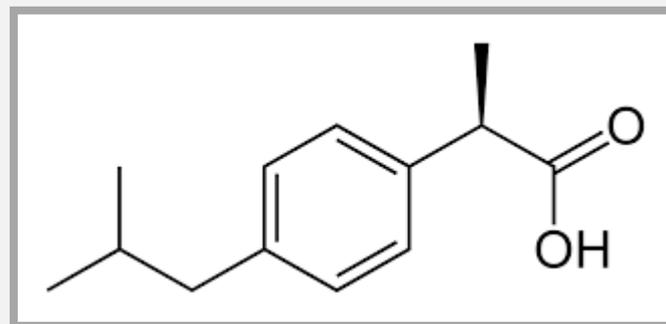
- Un **biosimilar** es un medicamento de origen biotecnológico que ha demostrado ser comparable al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado.
- Son **copias de medicamentos biotecnológicos** producidos por un fabricante diferente mediante otras líneas celulares u otras cepas bacterianas y nuevos procesos que requieren nuevos métodos analíticos.
- **Registro centralizado europeo (EMA)**. Pruebas mucho más exigentes que las requeridas para un genérico.
- Aprobación: **datos originales de ensayos clínicos y certificación de bioequivalencia** (“similar” al producto original) con estudios de seguridad, eficacia y calidad.

Las aparentes ligeras diferencias con respecto al original pueden tener consecuencias clínicas: reconocimiento, cinética, estabilidad, inmunogenicidad, diferente eficacia, etc.

Las pequeñas modificaciones (I)

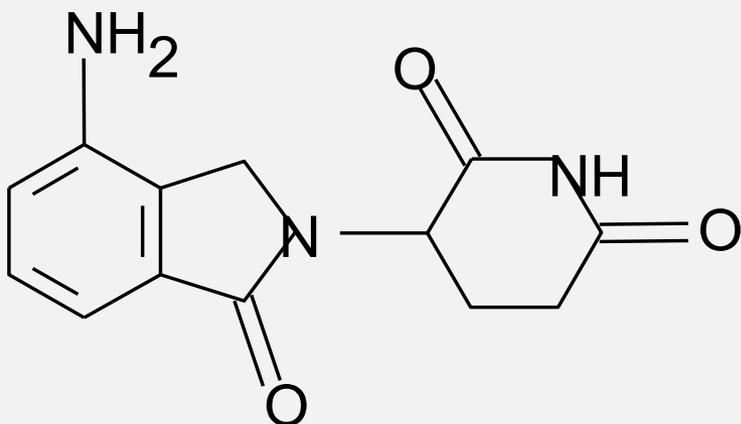


IBUFENAC
(hepatotóxico)



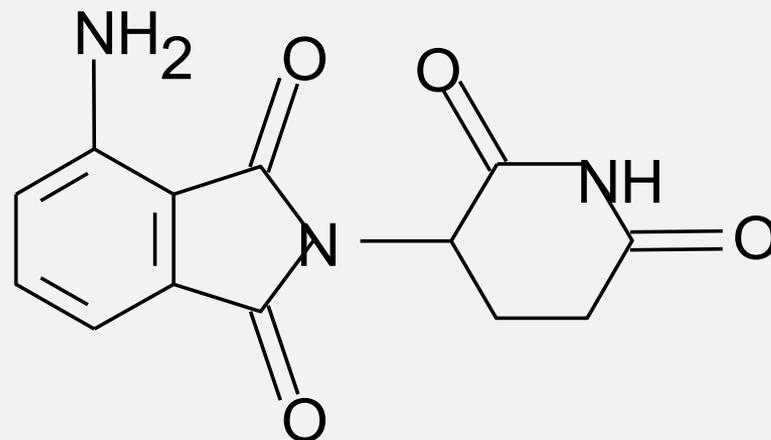
IBUPROFENO

Las pequeñas modificaciones (II)



LENALIDOMIDA

En mieloma múltiple +
dexametasona



POMALIDOMIDA

En mieloma múltiple R/R
después de lenalidomida
y/o bortezomib

Las pequeñas modificaciones, a veces revisten importancia

Biológicos y biosimilares

- **Cierta heterogeneidad por modificaciones post-transduccionales: glicosilación, metilación, etc.**
- **Diferencias en la obtención**
 - CHO (células de ovario de hámster chino)
 - NSO
 - *E. coli*, *S. cerevisiae*
 - Otras fuentes celulares: mosquitos, vegetales, etc.
- **Casi un 20% de los registros centralizados son de este tipo**
- **Se están obteniendo biosimilares que no son de naturaleza proteica**

