



Pioneering science delivers vital medicines™

Conceptos básicos de Biotecnología

Tres Temas

- **La promesa de los biológicos**
 - Para los pacientes
 - Para la sostenibilidad del sistema sanitario
 - Para nuestro crecimiento económico
- **Cumpliendo las altas expectativas de los biológicos**
 - Comprendiendo su ciencia y complejidad
 - Demostrando su eficacia clínica
 - Asegurando su consistencia y calidad
- **Requirimientos para el éxito**
 - Crear el conocimiento científico para el futuro
 - Crear un entorno que reconozca y premie la innovación
 - Llegar a acuerdos para que los pacientes accedan a los fármacos

Historia de la Biotecnología – Los inicios de Amgen



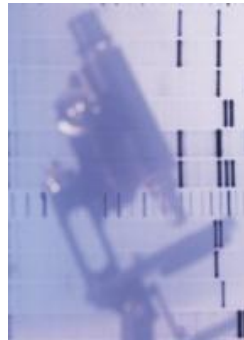
Fermentation

ac



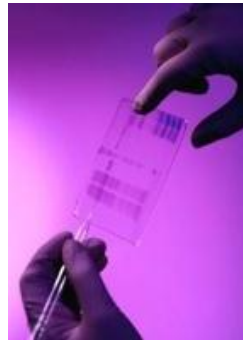
Molécula de
ADN
descifrada

1950s



Código
genético

1960s



Avances en
ciencia básica
de la
biotecnología

1970s



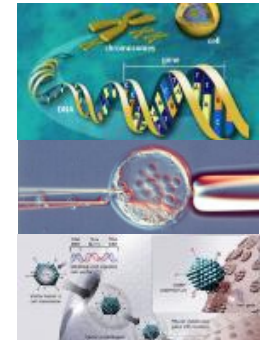
Primeras
compañías
biotecnológicas

1980s



Primeros
lanzamientos
de fármacos
biotecnológicos

1990s



Genoma
humano
Células Madres
Terapia génica
Medicina
personalizada

2000-hoy

La promesa – Descubriendo el potencial de la Biología

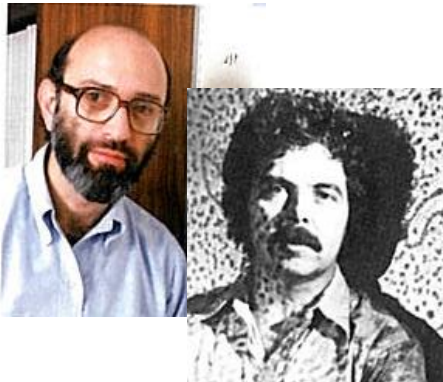
Comprendiendo
la patología

Selección de la
diana
adecuada

Interacción con
la diana-alta
especificidad

Utilizando los
recursos de la
Naturaleza

Primeros científicos



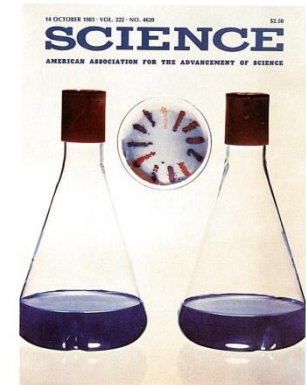
1980: Científicos pioneros de Amgen, Stanley Cohen and Herb Boyer

Primera instalación



1981: El primer edificio de Amgen en Thousand Oaks (CA)

Primer gran avance



1983: Portada de Science, producción de índigo por Amgen en E. coli

Amgen – Descifrando el potencial de la Biología para tratar patologías severas

Onco

EPOGEN[®]
(EPOETIN ALFA)
RECOMBINANT

Aranesp[®]
(darbepoetin alfa)

NEUPOGEN[®]
(FILGRASTIM)

Neulasta[®]
(pegfilgrastim)

Nplate[®]
romiplostim

Vectibix[®]
(panitumumab)
Injection for IV Infusion

XGEVA[™]
(denosumab)

Kyprolis[™]
(carfilzomib) for Injection

Nephro

EPOGEN[®]
(EPOETIN ALFA)
RECOMBINANT

Aranesp[®]
(darbepoetin alfa)

Sensipar[®] **Mimpara[®]**
(cinacalcet) Tablets
30mg-60mg-90mg

Inflammation

Enbrel[®]
etanercept

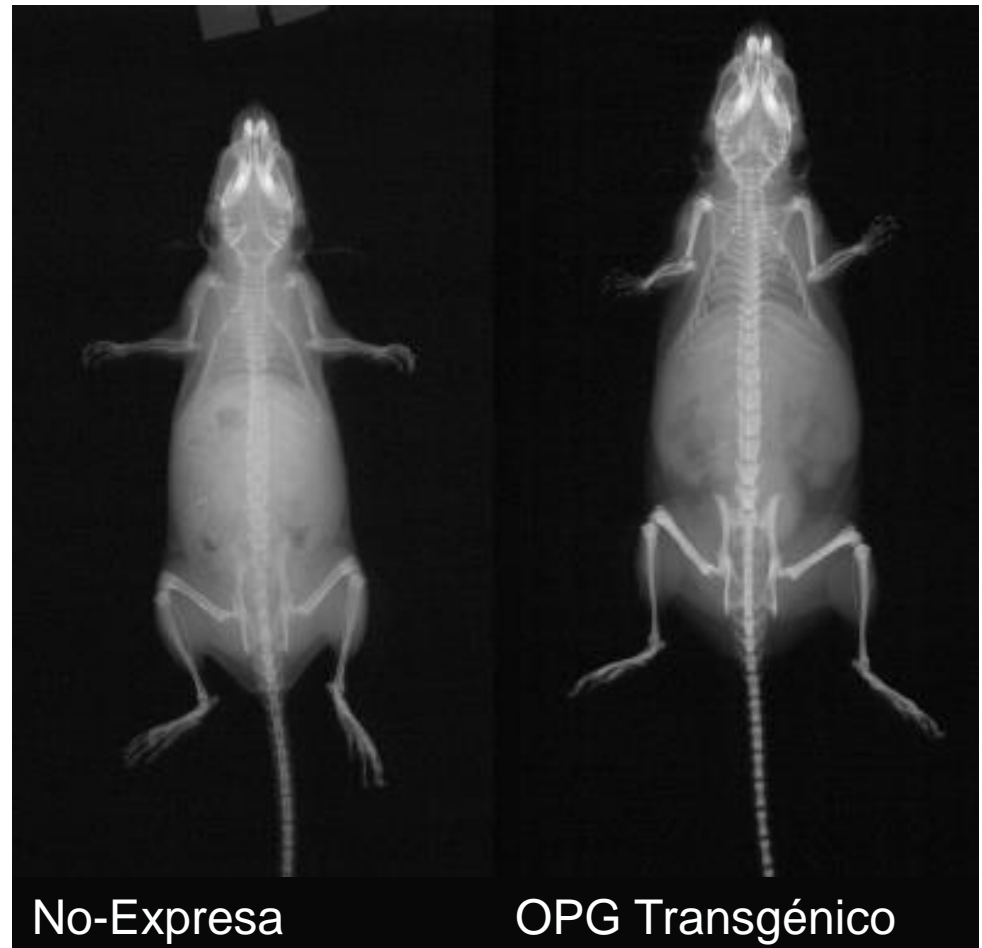
Bone

prolia[®]
(denosumab) injection

El largo camino de un biológico – Ejemplo denosumab para tratar patologías óseas

- Se identificó la osteoprotegerina (OPG), un miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR)
- Ratones transgénicos que expresaban la proteína OPG presentaban un aumento de la densidad mineral ósea
- Se descubre el potencial terapéutico- la OPG está involucrada en la resorción ósea

Análisis microradiográfico^{1,2}



¹Simonet WS, et al. *Cell*. 1997;89:309-319.

²Data on file, Amgen.

El camino del descubrimiento y desarrollo de denosumab

Historia de RANK/RANKL/OPG



1. Anderson DM et al. *Nature* 1997;390:175–9. 2. Simonet WS et al. *Cell* 1997;89:309–19. 3. Lacey DL et al. *Cell* 1998;93:165–76. 4. Yasuda H et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3597–602. 5. Bekker PJ et al. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–66. 6. Body JJ et al. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221–8. 7. McClung MR *N Engl J Med* 2006;354:821–31. 8. Lipton A et al. *J Clin Oncol* 2007;25:4431–7. 9. Ellis GK et al. *J Clin Oncol* 2008;26:4875–4882. 10. Smith MR et al. *N Engl J Med* 2009;361:745–55. 11. Cummings SR et al. *N Engl J Med* 2009;361:756–65. 12. Stopeck AT et al. *J Clin Oncol* 2010;28:5132–5139. 13. Fizazi K, et al. *Lancet* 2011;377:813–22; 14. Henry DH et al. *J Clin Oncol* 2011; 29:1125-32. 15. Amgen Press Release December 13th, 2010 . <http://www.amgennews.com/index.php/article/274/> 16. Gonzalez-Suarez E et al. *Nature* 2010;468:103–7. 17. Schramek D et al. *Nature* 2010;468:98-102

Biotecnología: el futuro de la medicina

~30 años de historia, pero ya más de 350 millones de pacientes tratados con productos biotecnológicos

Más de 300 productos biotecnológicos aprobados en la década pasada

900 fármacos biotecnológicos en ensayos clínicos, >150 en últimas fases de desarrollo o esperando aprobación

Aproximadamente un tercio de todas las terapias en desarrollo en estos momentos son fármacos biotecnológicos

Eficacia mejorada
Tratamiento personalizado
Posibilidad de evitar costes sanitarios
Contribución a la sostenibilidad con los biosimilares

Tres Temas

- **La promesa de los biológicos**
 - Para los pacientes
 - Para la sostenibilidad del sistema sanitario
 - Para nuestro crecimiento económico
- **Cumpliendo las altas expectativas de los biológicos**
 - Comprendiendo su ciencia y complejidad
 - Demostrando su eficacia clínica
 - Asegurando su consistencia y calidad
- **Requirimientos para el éxito**
 - Crear el conocimiento científico para el futuro
 - Crear un entorno que reconozca y premie la innovación
 - Llegar a acuerdos para que los pacientes accedan a los fármacos

1000 veces más grande y más complejo

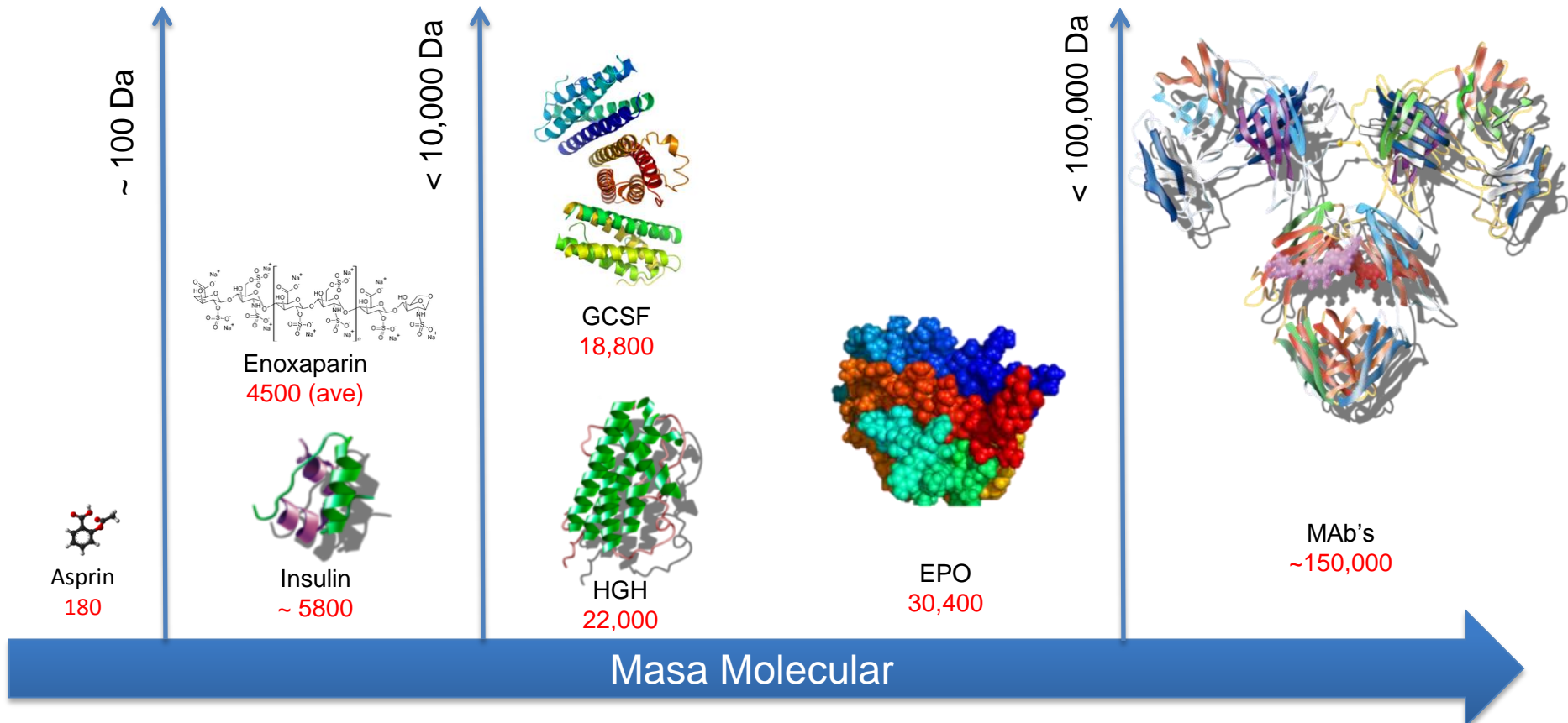


Fármaco de síntesis química



Fármaco biotecnológico

Los biológicos son moléculas muy grandes, altamente complejas y diversas



Genérico

Biosimilares 1.0

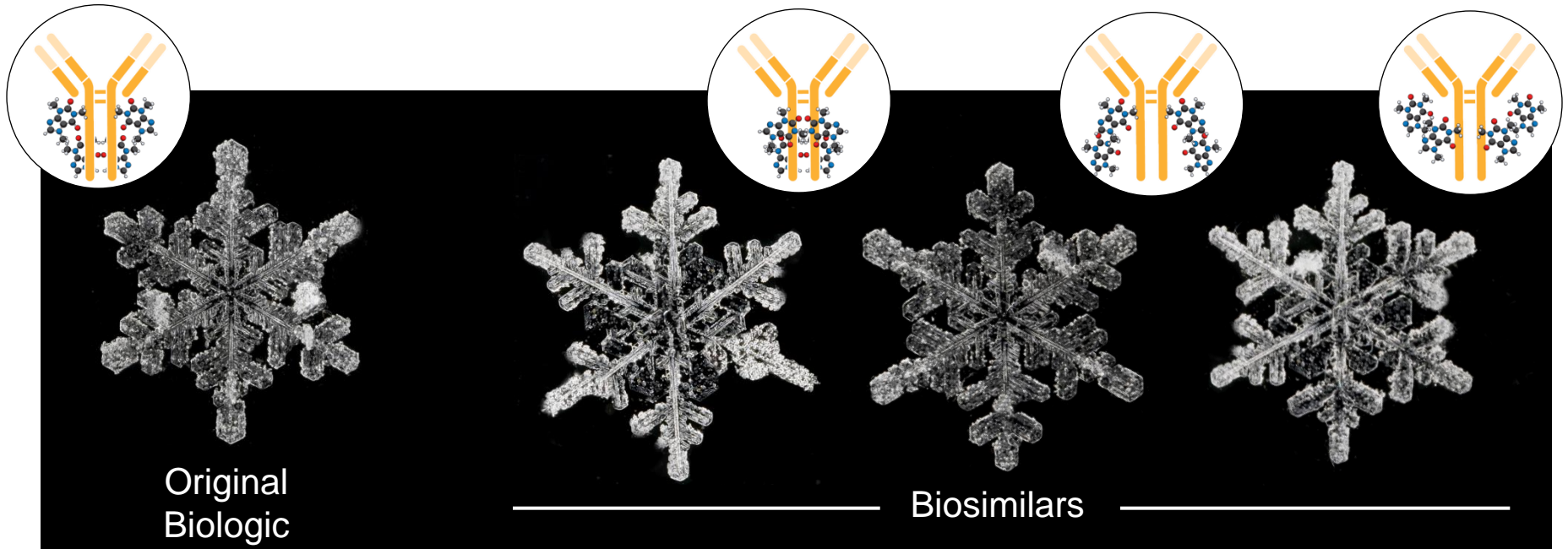
Biosimilares 2.0

**Misma Estructura =
Misma Funcion**

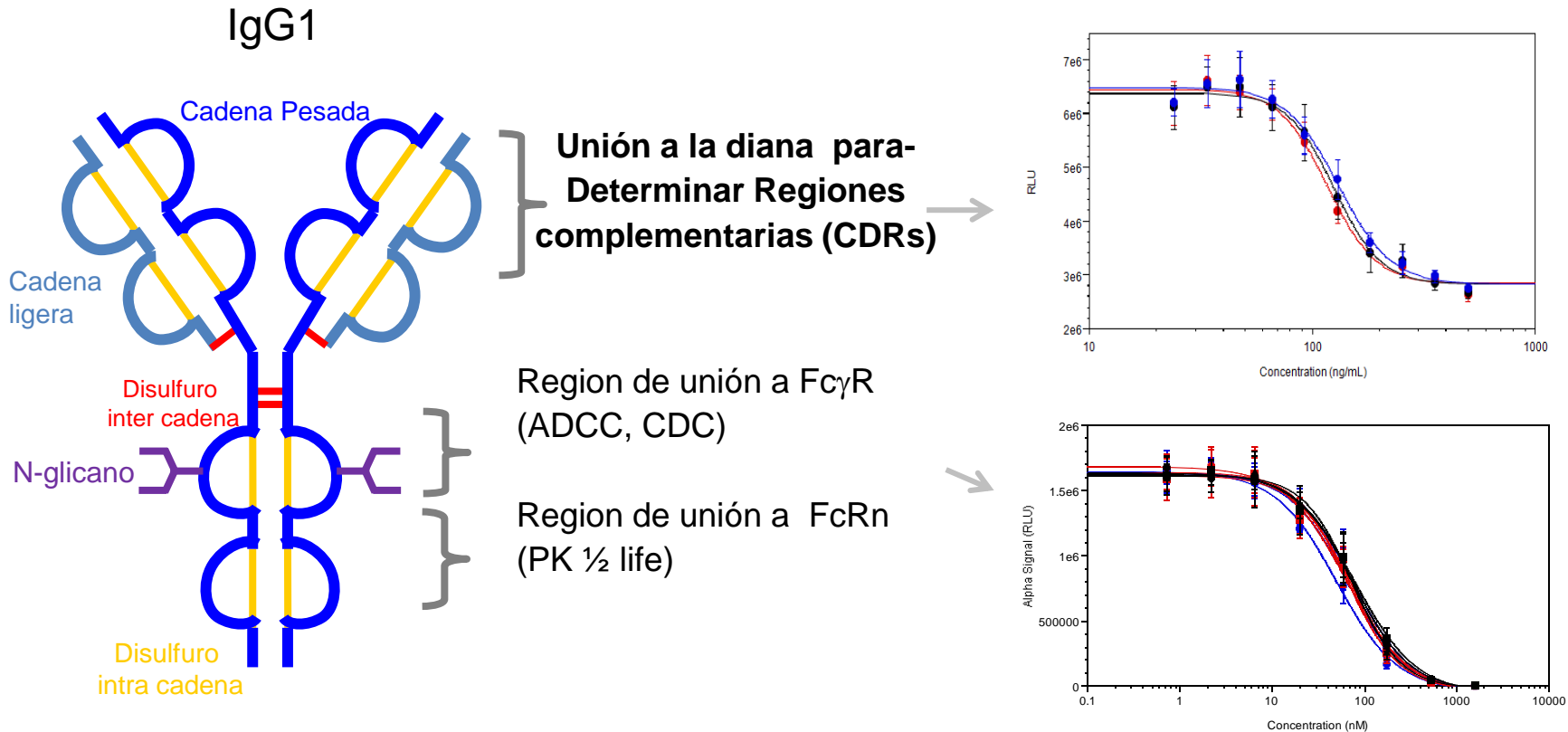
Similitudes en la Estructura

¿Qué son los biosimilares?

- Productos biológicos SIMILARES a los productos innovadores que se comercializan una vez la patente del producto original ha expirado
- Costes de desarrollo son menores que los del original, dado que se extrapolan cualidades de éste
- **Son similares pero NO idénticos al producto original¹**



Es esencial que todas las propiedades biológicas y funcionales concuerden



Las diferencias analíticas tienen menor probabilidad de ser significativas si la molécula mantiene toda la actividad biológica y de eficacias equivalente

La evaluación del análisis global de similitud reduce el nivel de incertidumbre

Atributos relativos a la secuencia de aminoácidos y todas las modificaciones traslacionales incluyendo glicanos

Actividades biológicas y funcionales, incluyendo unión al receptor y propiedades inmunoquímicas

Integridad de la estructura secundaria, terciaria, y cuaternaria



Niveles cuantitativos de variantes de productos y sus identidades

Perfiles de degradación que denotan estabilidad

Partículas subvisibles y submicrones, y agregados de diverso tamaño

Propiedades de el producto terminado incluyendo dosis y formulación

Impurezas de las células huéspedes y proceso

Tres Temas

- **La promesa de los biológicos**
 - Para los pacientes
 - Para la sostenibilidad del sistema sanitario
 - Para nuestro crecimiento económico
- **Cumpliendo las altas expectativas de los biológicos**
 - Comprendiendo su ciencia y complejidad
 - Demostrando su eficacia clínica
 - Asegurando su consistencia y calidad
- **Requirimientos para el éxito**
 - Crear el conocimiento científico para el futuro
 - Crear un entorno que reconozca y premie la innovación
 - Llegar a acuerdos para que los pacientes accedan a los fármacos



BACKUP

Amgen- De una start up a una compañía rentable

April 8, 1980

AMGen incorporates.

1980

George B. Rathmann is elected president and chief executive officer.

1980

Number of staff: 3

1981

First Fermentation Seminar



1981

Amgen opens its first off-site location in Boulder, Colorado.

1981

The company changes its name to Applied Molecular Genetics Inc.

June 17, 1983

IPO



October 1983

Fu-Kuen Lin isolates the gene for human erythropoietin.

1983

The company changes its name to Amgen.

1985

Number of staff: 196

1985

Larry Souza's team clones granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), later named NEUPOGEN[®].



December 3, 1985

Amgen initiates the first human clinical trials of EPOGEN[®]. Trials are conducted at the University of Washington and the Northwest Kidney Center in Seattle.

1985

Amgen licenses recombinant human erythropoietin to Johnson & Johnson for all indications in the U.S. except for the treatment of anemia associated with chronic renal failure in dialysis patients. Johnson & Johnson also receives rights to all indications

outside the U.S., except China, which Amgen retains, and Japan, which Amgen licenses to Kirin.

October 27, 1987

Amgen receives its first patent on DNA used in producing EPOGEN[®].

1987

Amgen Biologicals achieves \$1 million in sales.



October 1987

Amgen brings action against Genetics Institute for infringement upon the production of recombinant erythropoietin.

1987

Number of staff: 344



1988

Gordon M. Binder is elected CEO after George Rathmann retires.

July 6, 1988

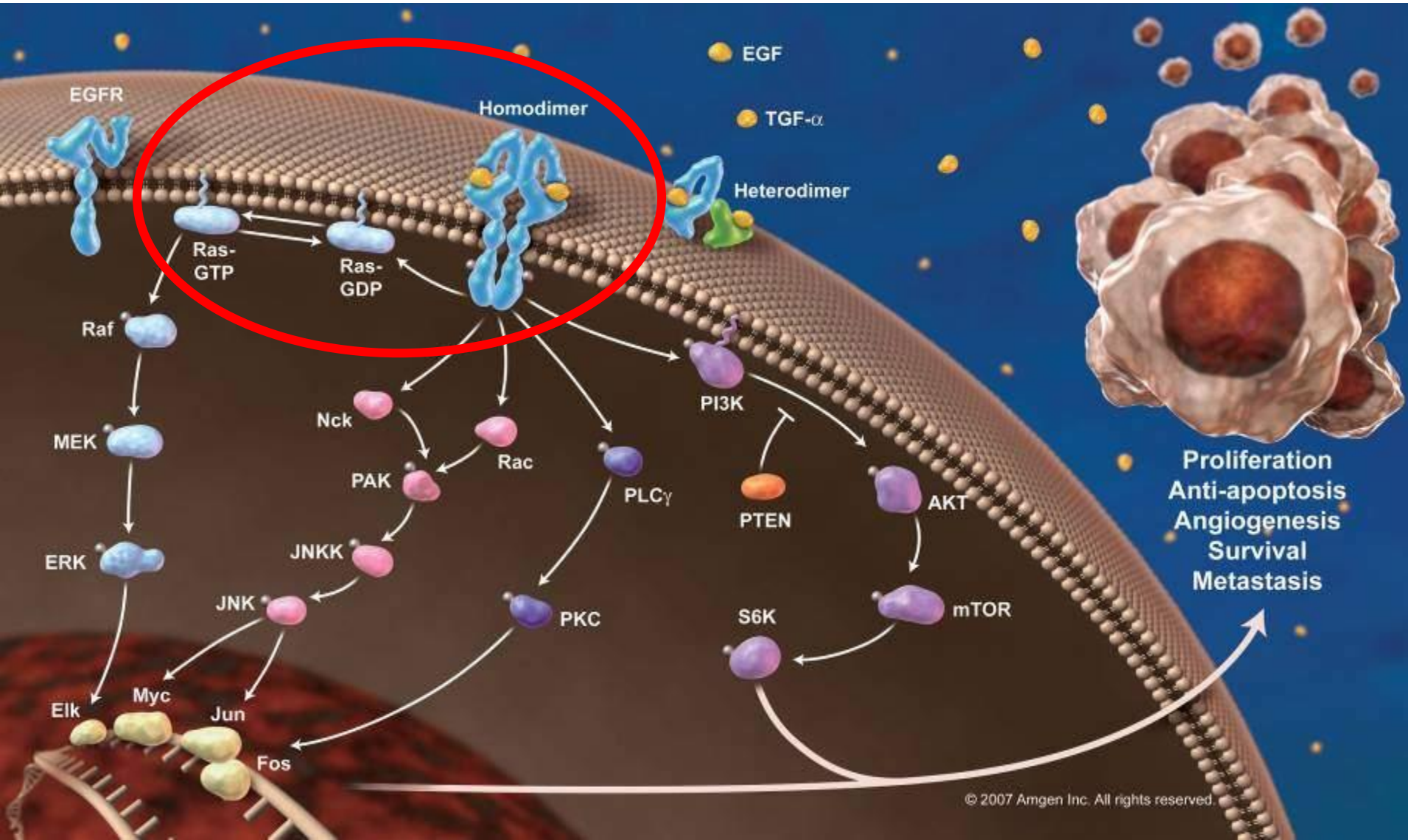
Amgen ships its first lot of EPOGEN[®] bulk product to Parke-Davis for fill and finish.

September 28, 1988

Amgen and F. Hoffmann-La Roche announce an agreement that sales forces of both companies will market NEUPOGEN[®] in Europe upon FDA approval. Amgen retains full marketing rights to NEUPOGEN[®] in the United States.

Medicina personalizada

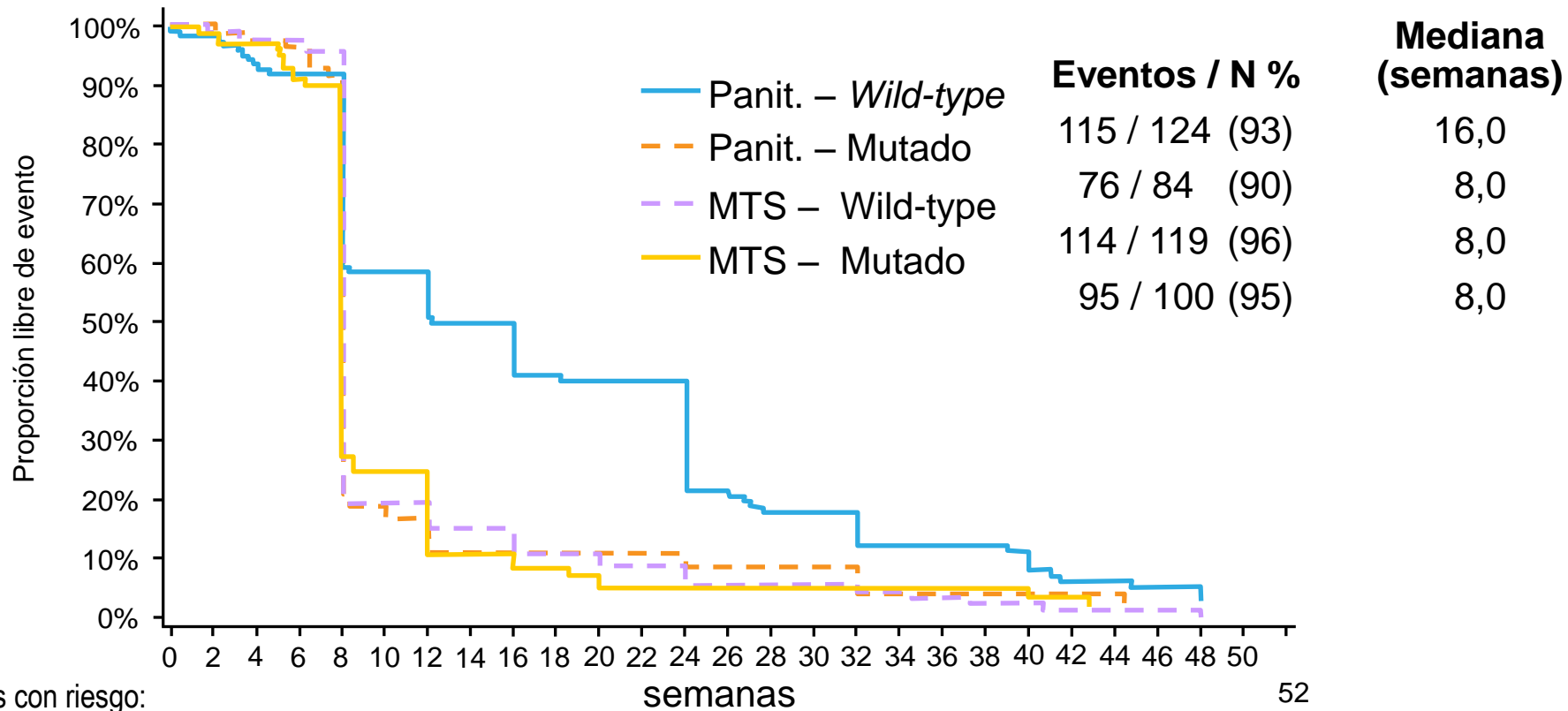
Vías de señalización intracelular de la activación del receptor de EGF y KRAS



Medicina personalizada

Panitumumab (anti-EGFR) y KRAS

Las evaluaciones del tumor no planificadas han sido desplazadas al punto planificado más cercano

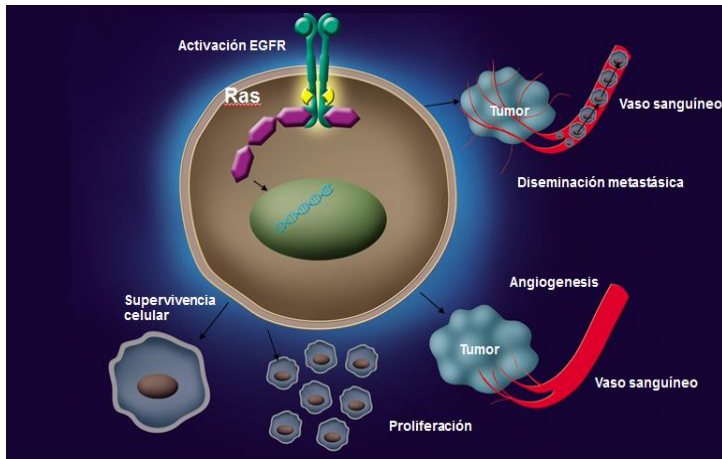


Pacientes con riesgo:

Panit. - Wild-type	124	122	116	114	114	69	69	58	58	45	44	44	44	24	20	20	13	13	13	12	7	7	6	6	4	5
Panit.- Mutado	84	84	82	77	10	10	9	6	6	5	5	5	5	4	4	4	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
MTS - Wild-type	119	118	116	114	19	19	19	15	15	11	11	9	9	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	2	1	1
MTS- Mutado	100	99	97	90	22	22	22	10	10	8	7	5	5	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2

Identificación de biomarcadores

RAS



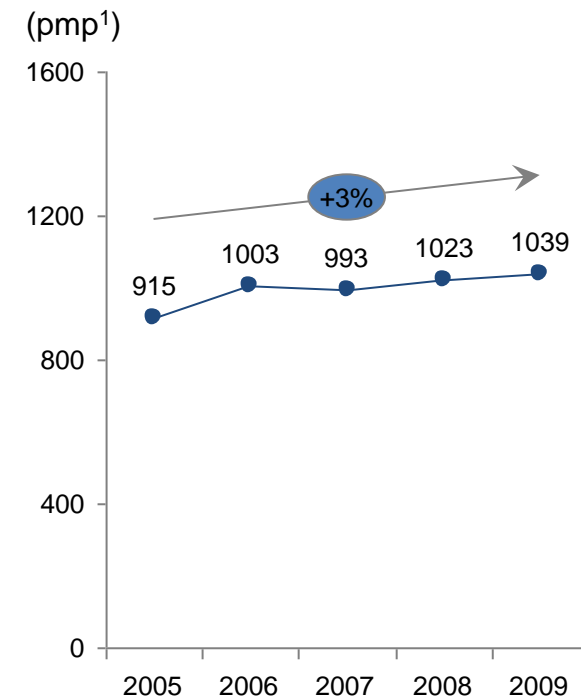
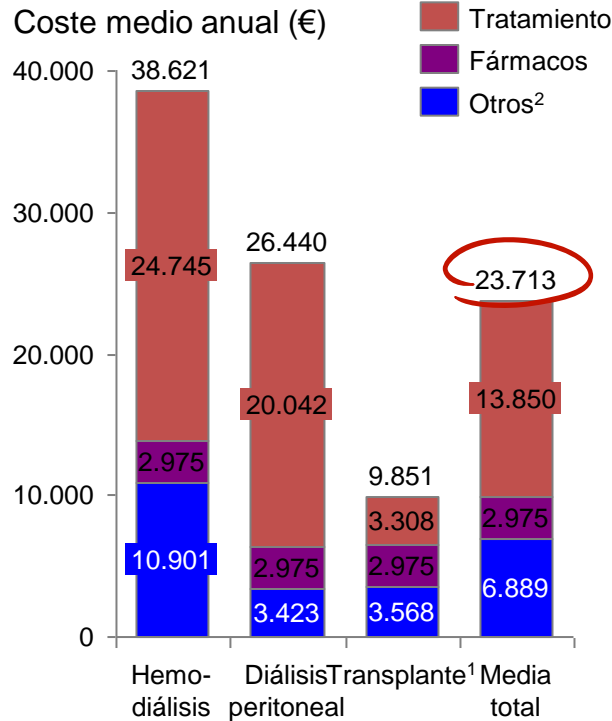
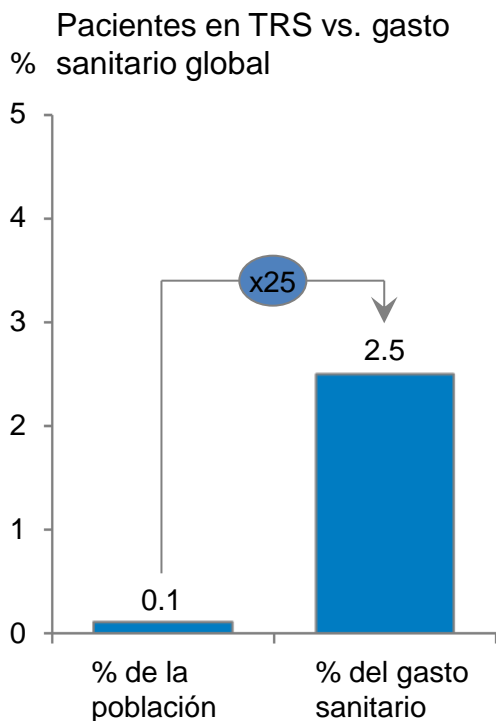
- Identificación de la mutación de RAS como biomarcador predictivo negativo a la respuesta de panitumumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

La TRS representa una parte muy importante del gasto sanitario, con perspectivas a incrementarse

Los pacientes con Terapia Renal Sustitutiva representan el 2,5% del gasto sanitario...

...ya que los tratamientos suponen un coste unitario importante...

...y la prevalencia de estos pacientes está incrementándose



Prevalencia

22.528 2.420 24.761 49.709

1. Pacientes por millón de personas

Fuente: estudio EPIRCE, Nephrol Dial Transplant (2011) 0: 1-6, Diario Médico, Enero 2010

Programa de intensificación del seguimiento del paciente renal crónico

Retrasar la entrada del paciente a TRS (6 meses)

Objetivo

Frenar la evolución de la insuficiencia renal crónica, para retrasar la entrada de los pacientes al tratamiento renal sustitutivo (TRS)

- Educar e incentivar cambios en el comportamiento que determinan la progresión (dieta, ejercicio, hábitos saludables, etc)
- Incentivar el cumplimiento terapéutico para mejorar el control de las comorbilidades (Diabetes, Hipertensión, etc...)



Telemedicina

Equipo multidisciplinar



AMGEN

AMGEN
Programa de intensificación del seguimiento del paciente renal crónico

Objective of DELAY is to reduce progression of CKD and therefore delay onset of RRT

Objective: ESRD consultation will focus on severe stage 4 patients while Patient S&E¹ will cover a larger population

Delaying

1. Control
2. Manage
3. Ensure
4. Dietary

ESRD consultation will be integrated by a multidisciplinary team

Professional	Role in Delay Program	Objectives
Nephrologist	<ul style="list-style-type: none"> Detect CKD progression, risk stratification Prevent and treat CKD complications Control of CVRF Control of electrolytes Drug adjustment to GFR and review nephrotoxic drugs 	<ul style="list-style-type: none"> BPF < 130/80 mmHg Proteinuria < 0.5 g/24 hrs In DM HbA1c < 7% Total chole < 160 mg/dl LDL chole < 100 mg/dl
Nurse	<ul style="list-style-type: none"> Provide ongoing nursing care and assistance Inform patient and family about the disease Review medication with patient and ensure therapy compliance Work with the other renal team members to help coordinate patients care 	<ul style="list-style-type: none"> Therapy compliance Global patient management Patient information and support
Nutritionist	<ul style="list-style-type: none"> Assess nutritional status Provide renal diet education to patient and family Help patient to set goals and to learn life style habits 	<ul style="list-style-type: none"> Avoid malnutrition Balanced diet in terms of Na, K, P Healthy lifestyle habits
Psychologist	<ul style="list-style-type: none"> Provide counseling services to patient and family Support the patient helping him to adjust to the disease Inform of community resources and support 	<ul style="list-style-type: none"> Patient and family information and support Patients needs attended

Source: SEDA (2008) 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100.

Sociedad Española de Nefrología

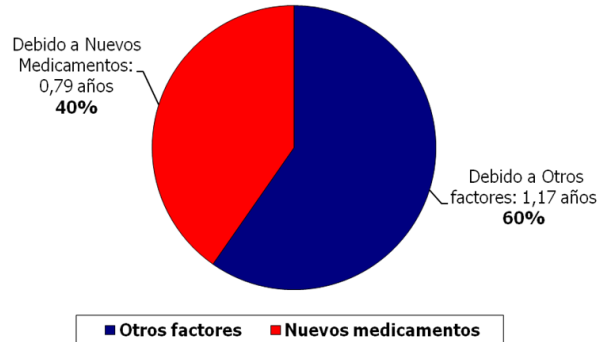
SEDEN SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMERÍA

ALCER

Innovación farmacéutica y esperanza de vida

Los nuevos fármacos lanzados en 1986-2000 fueron responsables del 40% de todo el aumento de esperanza de vida registrado en dicho periodo

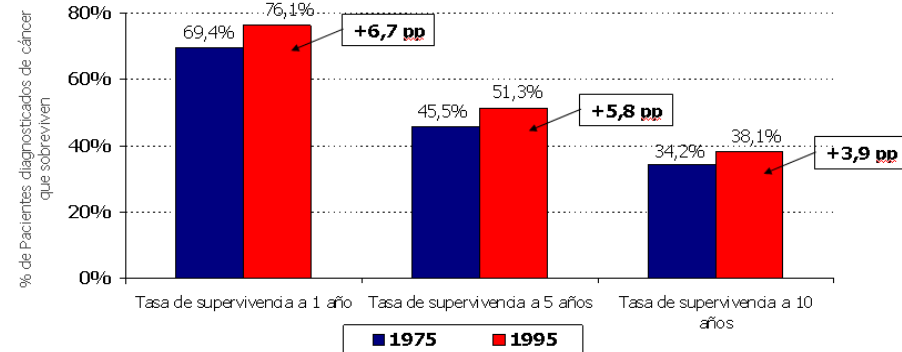
Incremento total de la esperanza de vida 1986-2000: 1,96 años



Fuente: FR Lichtenberg, "The impact of new drug launches on longevity: evidence from longitudinal disease-level data from 52 countries, 1982-2001", NBER, June 2003

Los nuevos medicamentos son directamente responsables de buena parte del aumento de esperanza de vida de los pacientes de cáncer

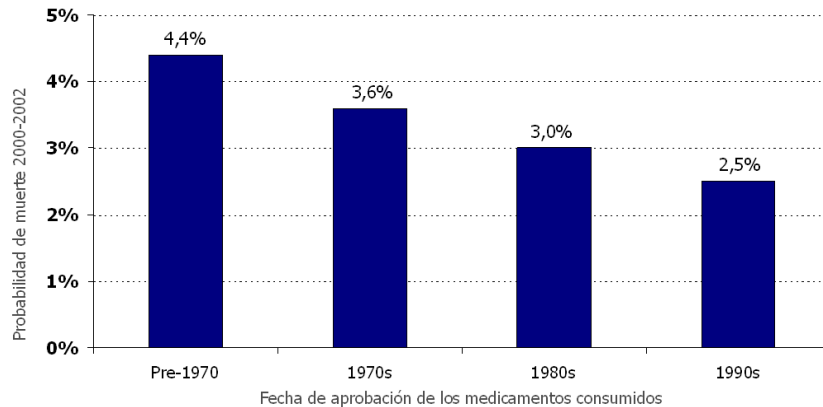
Incremento de la tasa de supervivencia al cáncer debido a los nuevos medicamentos lanzados en el periodo 1975-1995



Fuente: FR Lichtenberg, "The expanding pharmaceutical arsenal in the war on cancer", NBER, Febrero de 2004

La probabilidad de muerte se reduce cuanto más recientes son los medicamentos administrados a los pacientes (la innovación prolonga la vida)

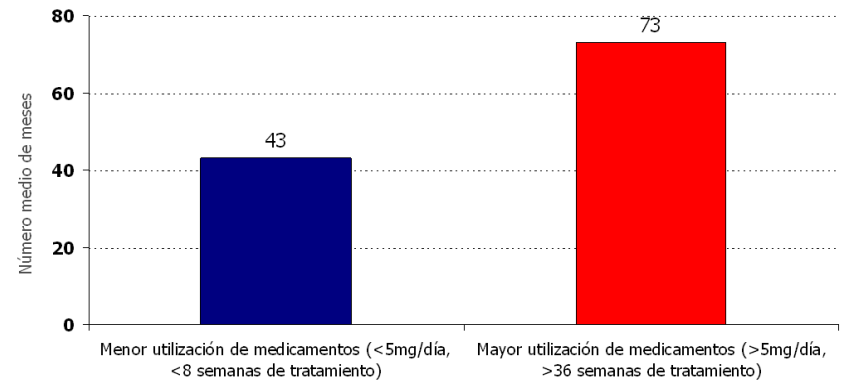
Probabilidad de muerte de los pacientes en función de la antigüedad de la fecha de comercialización de los medicamentos que consumen



Fuente: F. R. Lichtenberg, "The Effect of Drug Vintage on Survival: Micro Evidence from Puerto Rico's Medicaid Program", National Bureau of Economic Research Working Paper No. 10884 (Cambridge, MA: NBER, November 2004)

En muchos casos, los nuevos medicamentos no aumentan la esperanza de vida, pero sí mejoran sustancialmente la calidad de los años vividos

Nº de meses que transcurren desde el diagnóstico hasta que se hace necesario el ingreso de un paciente de Alzheimer en un centro de atención especial

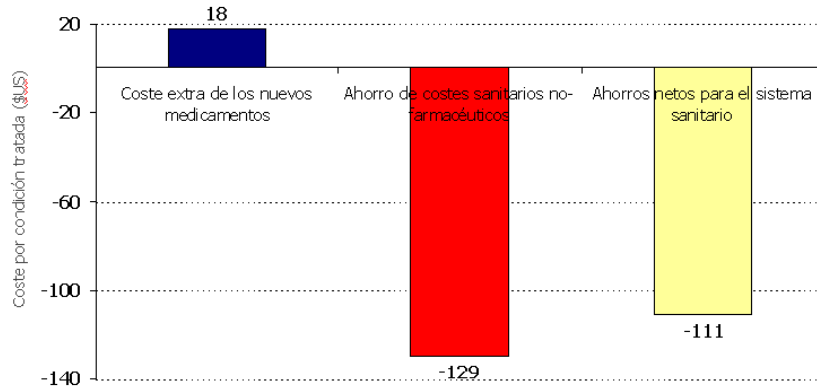


Fuente: G. Provenzano et al., "Delays in nursing home placement for patients with Alzheimer's disease associated with treatment with Donepezil may have health care cost-saving implications", Value in Health, 4 (2001)

Innovación farmacéutica y ahorro de recursos

Los nuevos medicamentos son terapias coste-efectivas, no aumentan el coste neto de la prestación sanitaria, sino que lo reducen

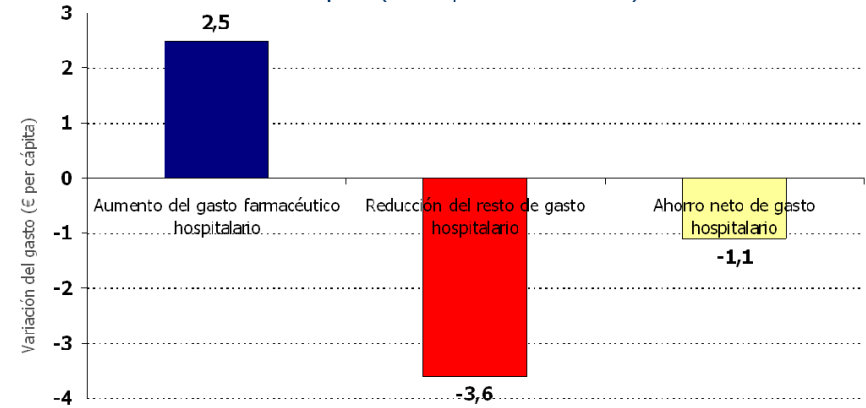
Costes farmacéuticos y ahorros sanitarios por condición tratada derivados del consumo de innovaciones farmacéuticas



Fuente: FR. Lichtenberg, "Benefits and costs of newer drugs: an update", NBER, Junio de 2002

En 1999-2005 en España, el aumento del gasto farmacéutico hospitalario ocasionó una reducción superior en el resto de áreas de gasto hospitalario

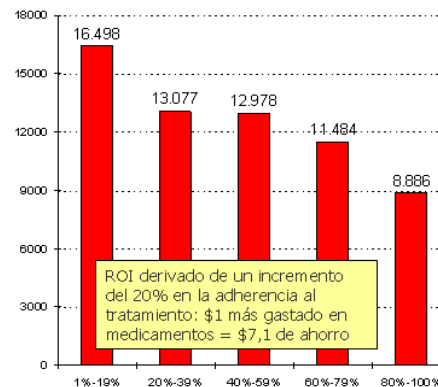
Efecto de un incremento del 10% en el gasto farmacéutico hospitalario per cápita en España (media periodo 1999-2005)



Fuente: Análisis econométrico realizado por Farmaindustria, a partir de la información contenida en el Informe 2007 del Grupo de Trabajo de Análisis del Gasto Sanitario (Ministerio de Sanidad)

Innovaciones que resulten en una mayor adherencia a los tratamientos pueden ser altamente eficientes

Diabetes: Grado de adherencia al tratamiento y coste sanitario total

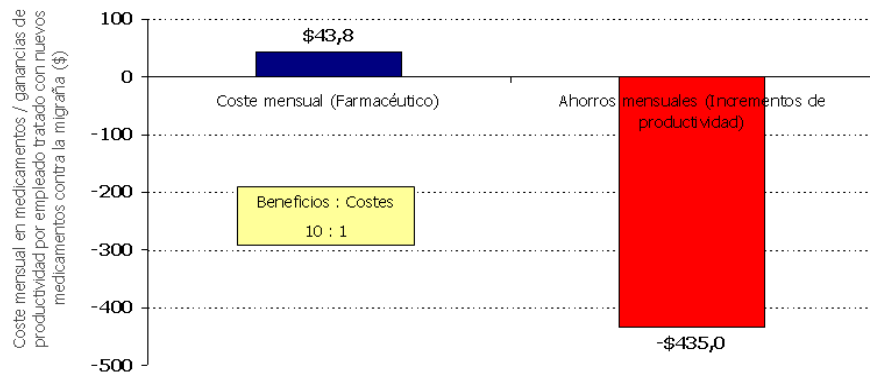


Fuente: M. C. Sokol et al., "Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost", Medical Care 43, no. 6 (2005): 521-530

Innovación farmacéutica y desarrollo económico

Las innovaciones generan valor no sólo para el paciente o para el sistema sanitario, sino para el conjunto de la sociedad

Valor económico de las ganancias de productividad asociadas al consumo de medicamentos



Fuente: R. F. Legg et al. "Cost Benefit of Sumatriptan to an Employer", Journal of Occupational and Environmental Medicine 39, no. 7 (1997): 652-657

Las innovaciones generan valor no sólo para el paciente o para el sistema sanitario, sino para el conjunto de la sociedad

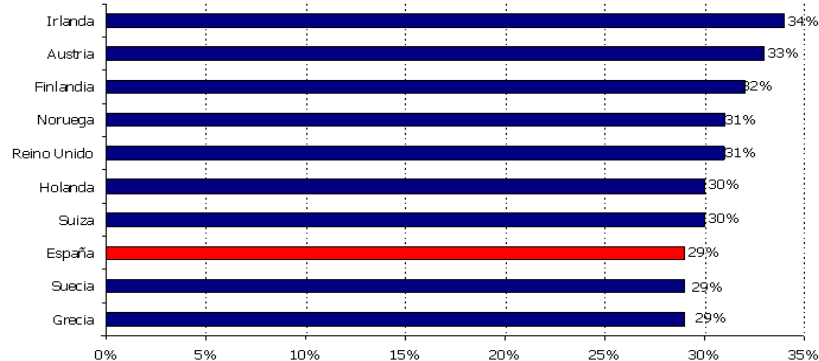
Distribución del valor que generan los medicamentos contra el SIDA



Fuente: Phillipson, T.J. y Jena, AB. "Surplus appropriation from R&D and health care technology assessment procedures", NBER Working Paper No 12016, febrero de 2006

Las innovaciones generan valor no sólo para el paciente o para el sistema sanitario, sino para el conjunto de la sociedad

Valor de los aumentos de esperanza de vida (1970-2003) como % del PIB per cápita



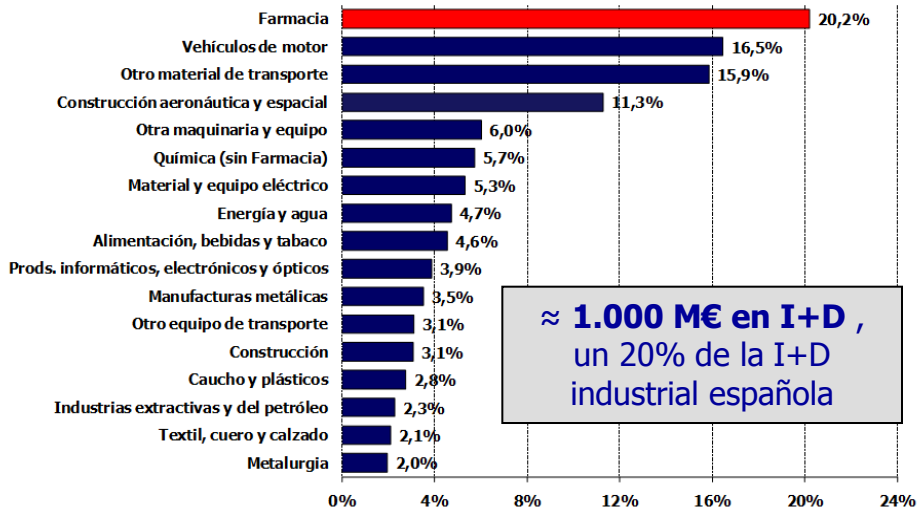
Fuente: Suhrcke, M. Arce, R.S. McKee, M y Rocco, L. "The economic costs of ill health in the European Region". World Health Organization Europe. 2008

La industria farmacéutica en España - una oportunidad

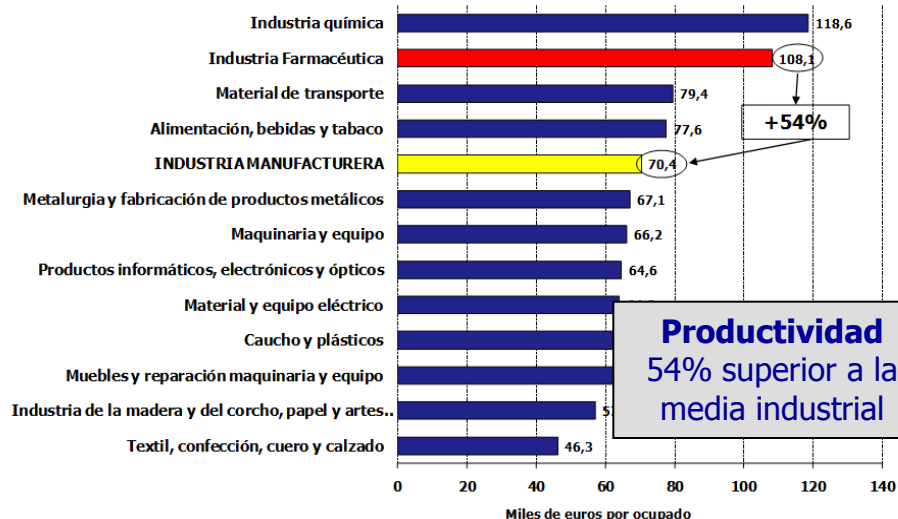
- Sector empresarial fuerte y dinámico:
 - Importante grupo de empresas de capital nacional e internacional.
 - Fuerte implantación de centros de I+D y plantas de producción.
 - Lidera la I+D española y dinamiza la investigación biomédica pública.
- España 5ª Mercado farmacéutico en Europa y 8º del mundo
- Vigoroso entramado de investigación biomédica, con investigadores de excelencia (Universidades, Centros Públicos de I+D y empresas).
- Sistema Nacional de Salud con cobertura universal y buena red de hospitales con excelentes profesionales.
- Amplia sensibilización de los poderes públicos y la sociedad por la salud y, por tanto, por la I+D biomédica y farmacéutica.

Liderazgo en I+D, productividad, exportaciones y empleo

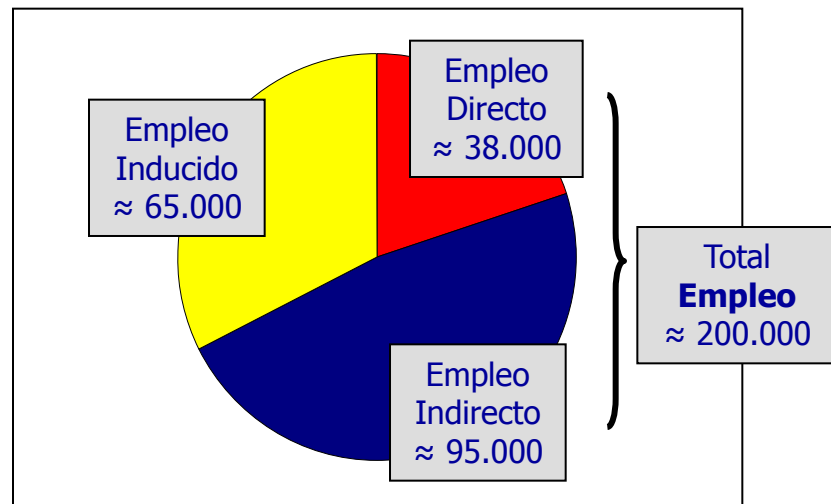
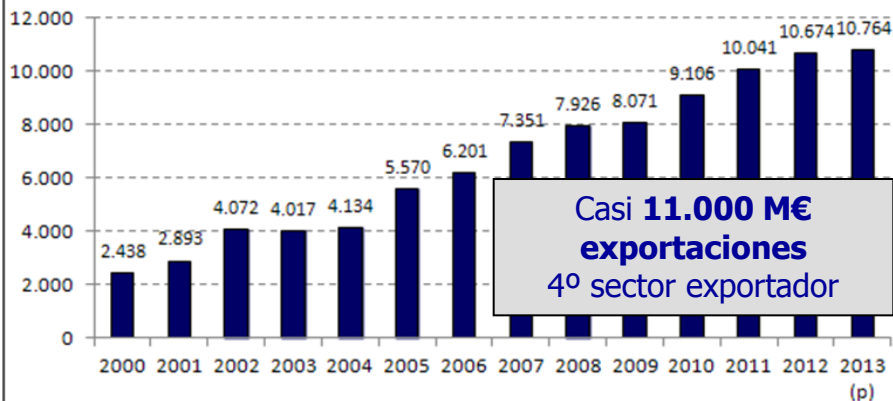
Inversión en I+D de cada sector como % de todos los sectores industriales. España. 2012



Productividad (VAB/Total Ocupados). España. 2012





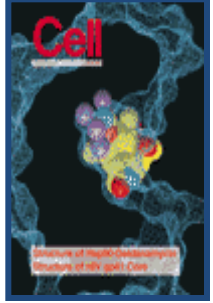
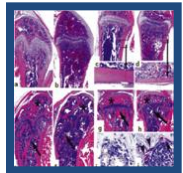
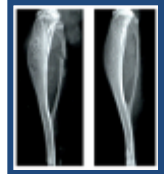
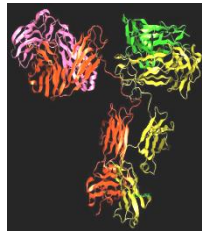

Exportaciones Totales de Productos Farmacéuticos (millones €)



Fuentes: INE (Encuesta sobre innovación en las empresas, Encuesta Industrial), Secretaría de Estado de Comercio y Pedro Nueno (2006): "Hacia una apuesta de futuro para el sector farmacéutico en España". IESE

Historia del RANK/RANKL/OPG

El camino del descubrimiento y desarrollo de denosumab

1995	1997	1998	1999	2000	2001	2004	2006-2009	2010
 <p>En las patentes la OPG se describe como un importante regulador de la densidad mineral ósea</p> 	<p>Identificación y clonación del RANK/RANKL y OPG publicado en <i>Nature</i> y <i>Cell</i>^{1,2}</p> 	<p>Se identifica una molécula que se une a OPG y se denomina OPGL; se halla que es idéntica al RANKL; OPG se reconoce como un receptor señuelo^{3,4}</p> 	<p>Se inicia ensayos clínicos en humanos con la proteína OPG</p> 	<p>Se inician los ensayos en humanos con OPG-Fc y Fc-OPG</p> 	<p>Se administra la primera dosis de denosumab a humanos el 30 de junio</p> <p>Se exploran otras aproximaciones para inhibir el RANKL en humanos</p>	<p>El primer estudio de denosumab administrado a dosis únicas en mujeres posmenopáusicas se publica en <i>Journal of Bone and Mineral Research</i>⁸</p> <p>Se inician estudios fase 3 con denosumab en mujeres posmenopáusicas y pacientes oncológicos⁹</p>	<p>Un estudio fase 2 y un estudio fase 3 en osteoporosis posmenopáusica¹⁰⁻¹¹ y un estudio fase 3 en pérdida ósea inducida por el tratamiento en pacientes con c. próstata¹² se publican en <i>New England Journal of Medicine</i></p> 	<p>El estudio fase 3 de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con c. próstata se presenta¹⁶</p> <p>Obtención aprobaciones de las autoridades reguladoras¹⁷⁻¹⁸</p> <p>Resultados clave de otros estudios clínicos con denosumab en osteoporosis u oncología se publican o se presentan¹³⁻¹⁵</p>

RANK = Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-β
 RANKL = Ligando del RANK
 OPG = Osteoprotegerina
 OPGL = Ligando de la OPG
 OPG-Fc = Osteoprotegerina unida a la parte Fc de una inmunoglobulina



1. Anderson DM, et al. *Nature*. 1997;390:175-179.
 2. Simonet WS, et al. *Cell*. 1997;89:309-319.
 3. Lacey DL, et al. *Cell*. 1998;93:165-176.
 4. Yasuda H, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:3597-3602.
 5. Kong Y, et al. *Nature*. 1999;397:315-323.
 6. Kong Y, et al. *Nature*. 1999;402:304-309.
 7. Burgess TL, et al. *J Cell Biol*. 1999;145:527-538.
 8. Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1059-1066.
 9. Disponible en: www.clinicaltrials.gov. Fecha de acceso 15 Sep 2010.

10. McClung MR, et al. *N Engl J Med*. 2006;354:821-831.
 11. Cummings et al. *N Engl J Med*. 2009;361:756-765.
 12. Smith MR, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:745-755.
 13. Brown JP, et al. *J Bone Miner Res*. 2009;24:153-161.
 14. Stopeck A et al. *Eur J Cancer Suppl*. 2009; 2. Abstract 2LBA y presentación oral.
 15. Henry D, et al. *Eur J Can Suppl*. 2009;7:11. Abstract 20LBA y presentación oral.
 16. Fizazi K, et al. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl. ASCO 2010). Abstract LBA4507 y presentación oral.
 17. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm214150.htm> Fecha de acceso 22 Sep 2010
 18. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true Fecha de acceso 22 Sep 2010

