

# UIMP

Universidad Internacional  
Menéndez Pelayo

Santander 2014

Encuentro  
XIV Encuentro de la Industria Farmacéutica  
Española

Félix Lobo

Santander  
4 y 5 de septiembre de 2014

[www.uimp.es](http://www.uimp.es)

Patrocinio

Fundación  
**farmaindustria**

# ***Medicamentos Biológicos: el último gran capítulo de la Innovación Farmacéutica***

*César Nombela Cano*

*UIMP. 4 Septiembre 2014*



# INNOVACIÓN FARMACÉUTICA: EL ÉXITO BASADO EN LA RACIONALIDAD CIENTÍFICA

- **1900-1960. Identificación de moléculas y caracterización de actividades.**
- **1960. Diseño racional. Se consolida el concepto de receptor.**
- **1980. La tecnología del DNA Recombinante (IG) el último hito en el siglo XX. Rapidez en el desarrollo de algunos fármacos.**
- **Pronto se introducen en clínica las proteínas recombinantes. Hormonas, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales.**
- **El genoma humano abre las referencias en el siglo XXI.**
- **¿Hacia nuevos paradigmas?**

**Aislamiento específico  
de fragmentos de ADN  
de cualquier organismo**

**Amplificación y  
caracterización química  
del ADN aislado**

**Ingeniería Genética  
Operaciones básicas  
que posibilita**

**Modificación controlada  
y dirigida del  
ADN**

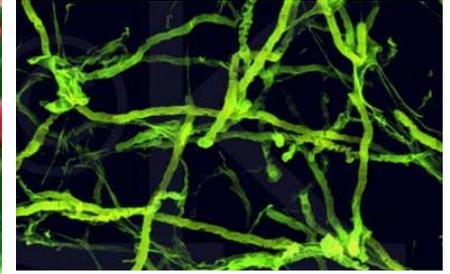
**Reintroducción estable  
de ADN en las células  
con la consiguiente  
modificación de su  
material hereditario**



# Especies microbianas

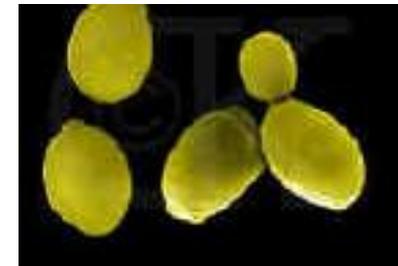
## BACTERIAS

- *E. coli*
- *Bacillus*
- *Streptomyces*



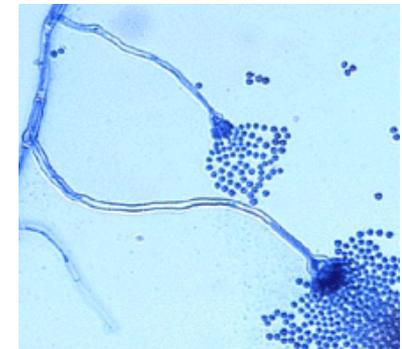
## LEVADURAS

- *Saccharomyces cerevisiae*
- *Pichia pastoris*
- *Hansenula polimorpha*
- *Kluyveromyces lactis*
- *Yarrowia lipolytica*
- *Schizosaccharomyces pombe*



## HONGOS FILAMENTOSOS

- *Aspergillus nidulans, oryzae*
- *Trichoderma reesei*



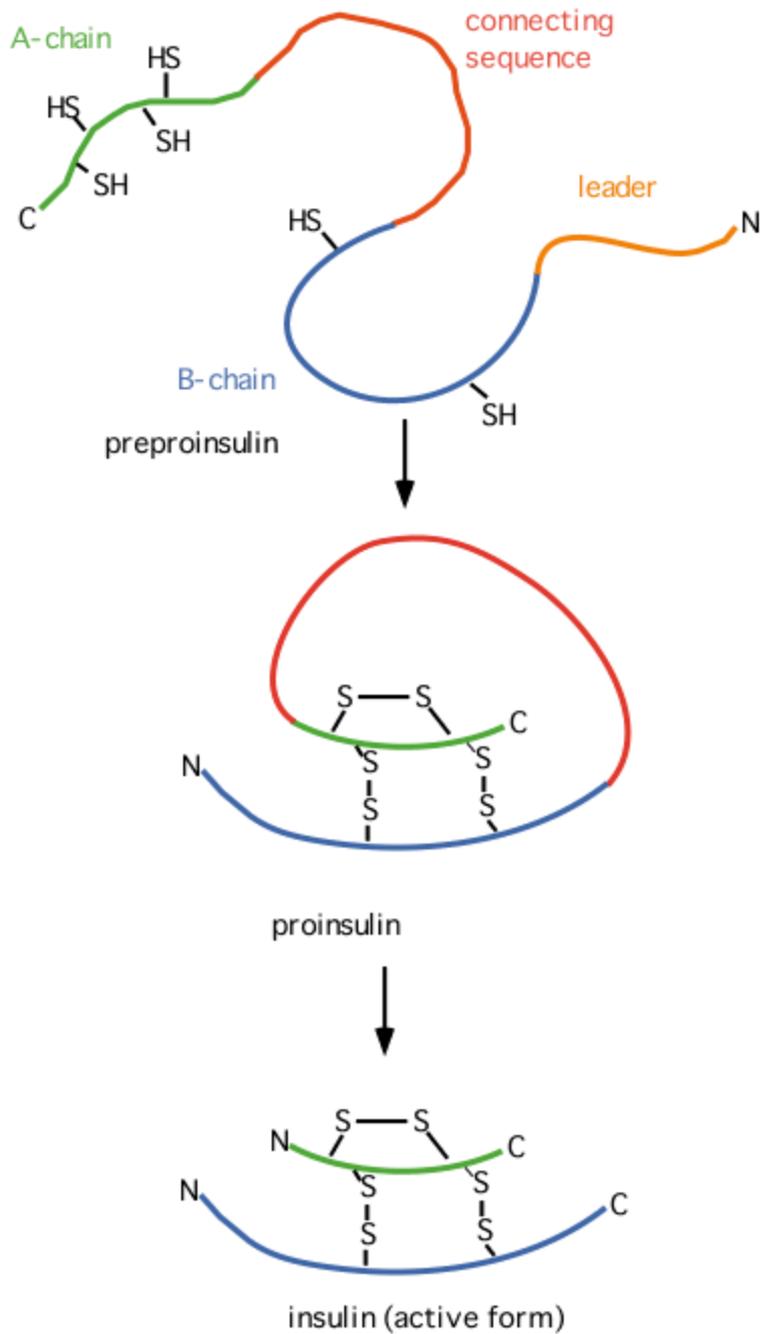
# Líneas celulares derivadas de mamíferos



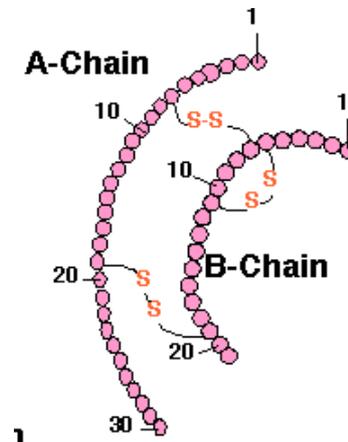
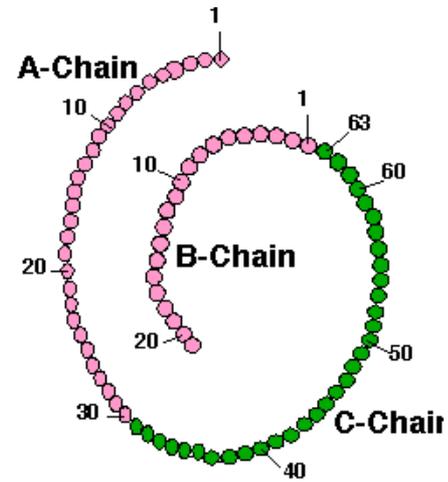
**Tab. A11.1** Mammalian cell lines used for glycoprotein production.

<i>Cell line</i>	<i>Genotype</i>	<i>Selection</i>	<i>Source</i>
CHO K1	parental/no defect	GS	DSMZ (ACC110)
		Antibiotic resistance markers (no dhfr)	ATCC
CHO DXB11	dhfr-	dhfr	DSMZ (ACC126)
CHO DG44	dhfr-	dhfr	Chasin, LA
NS0	no defect; very low GS	GS	with GS system: Lonza
SP2/0	hybrid BALB/c spleen + P3X63AG8	Antibiotic resistance markers	DSMZ (ACC146)
BHK	no defect	Antibiotic resistance markers	ATCC (CLL10)
HEK 293	no defect	Antibiotic resistance markers	ATCC) (CRL1773)
293T	with SV40T	Transient expression of SV40ori plasmid	ATCC (CRL11268)
PER.C6	no defect	Antibiotic resistance markers (neo)	Crucell

G Gellisen. Production of recombinant proteins.  
Wiley-VCH Verlag. 2005



# Insulina



# Medicamentos Biotecnológicos en una perspectiva de 25 años. La “factoría celular” como herramienta

- En 1982 se aprueba la primera insulina recombinante (Genentech) producida en *Escherichia coli*
- Insulina: proteína de 51 aminoácidos (producida como precursor de menos de 100) en bacterias.
- Hay una segunda generación y otras producciones basadas en *Saccharomyces cerevisiae* y *Hansenula polymorpha*
- Hormona de crecimiento Factor VIII de coagulación. Gen 186.000pb que da lugar a un mRNA de 9000. El Factor VIII habría de esperar hasta 1992.
- Nuevos e importantes retos: proteínas muy escasas, como inmunomoduladores. Anticuerpos monoclonales.

# Biotecnología, Farmacogenética y Farmacogenómica

## Algunos datos relevantes

- ✓ Fármacos biotecnológicos: unos 160 introducidos en el mercado
- ✓ 371 fármacos más, de camino, (178 para cáncer, 100 para enfermedades infecciosas, 26 para autoinmunes, 20 para enfermedades neurológicas y 90 para el resto).
- ✓ El valor de la Farmacogenética: mejora de las reacciones adversas y mejora de las posibilidades de desarrollo
- ✓ El valor de la Farmacogenómica: El contexto, la sequía y las dificultades de obtención de nuevos fármacos (31 en 2002 frente a 40 en 2001, en 2001). ¿Conducirá a la identificación de "fármacos huérfanos", ¿afectará al desarrollo de nuevos fármacos?, ¿hay margen para la reducción de costes de desarrollo y de la competencia?.

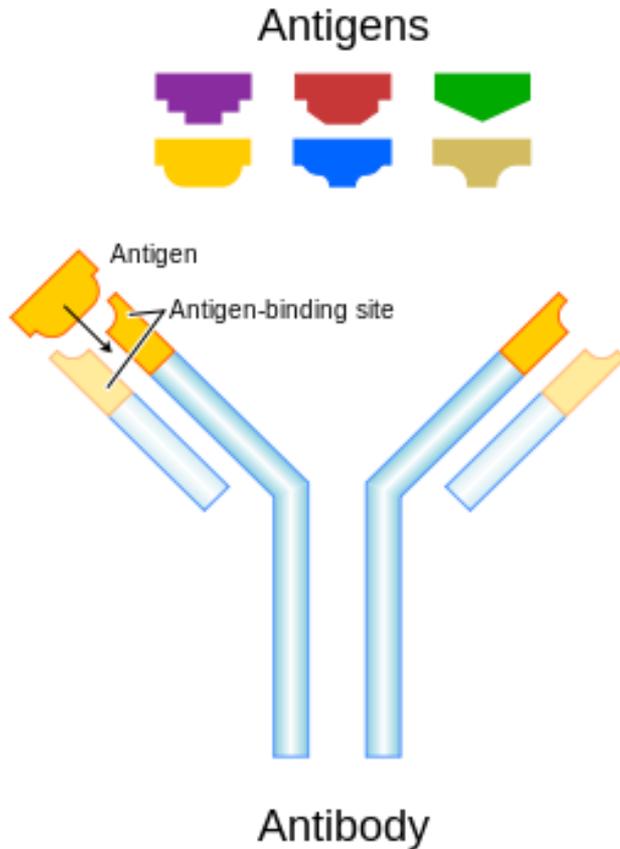
Diapositiva elaborada en 2003. C. Nombela

**Table 8 Top-ten-selling biologic drugs of 2013**

Name	Lead company	Molecule type	Approved indication(s)	2013 worldwide sales
Humira (adalimumab)	AbbVie	mAb	RA, juvenile RA, Crohn's disease, PA, psoriasis, ankylosing spondylitis, UC	10,659
Lantus (insulin glargine)	Sanofi	Peptide	Diabetes mellitus type I, diabetes mellitus type II	7,593
Rituxan (rituximab)	Roche	mAb	RA, chronic, lymphocytic leukemia/small cell lymphocytic lymphoma; non-Hodgkin's lymphoma, antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis, indolent non-Hodgkin's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma	7,500
Remicade (infliximab)	Johnson & Johnson	mAb	RA, Crohn's disease, psoriasis, UC, ankylosing spondylitis, PA	6,962
Avastin (bevacizumab)	Roche	mAb	Colorectal cancer, non-small cell lung cancer, renal cell cancer, brain cancer (malignant glioma; AA and GBM)	6,747
Herceptin (trastuzumab)	Roche	mAb	Breast cancer, gastric cancer	6,558
Gleevec (imatinib)	Novartis	Small molecule	Chronic myelogenous leukemia, gastrointestinal stromal tumor, acute lymphocytic leukemia, hypereosinophilic syndrome, mastocytosis, dermatofibrosarcoma protuberans, myelodysplastic syndrome, myeloproliferative disorders	4,693
Neulasta (pegfilgrastim)	Amgen	Protein	Neutropenia/leukopenia	4,392
Copaxone (glatiramer acetate)	Teva Pharmaceutical	Peptide	Multiple sclerosis	4,356
Revlimid (lenalidomide)	Celgene	Small molecule	Multiple myeloma, myelodysplastic syndrome, mantle cell lymphoma	4,281

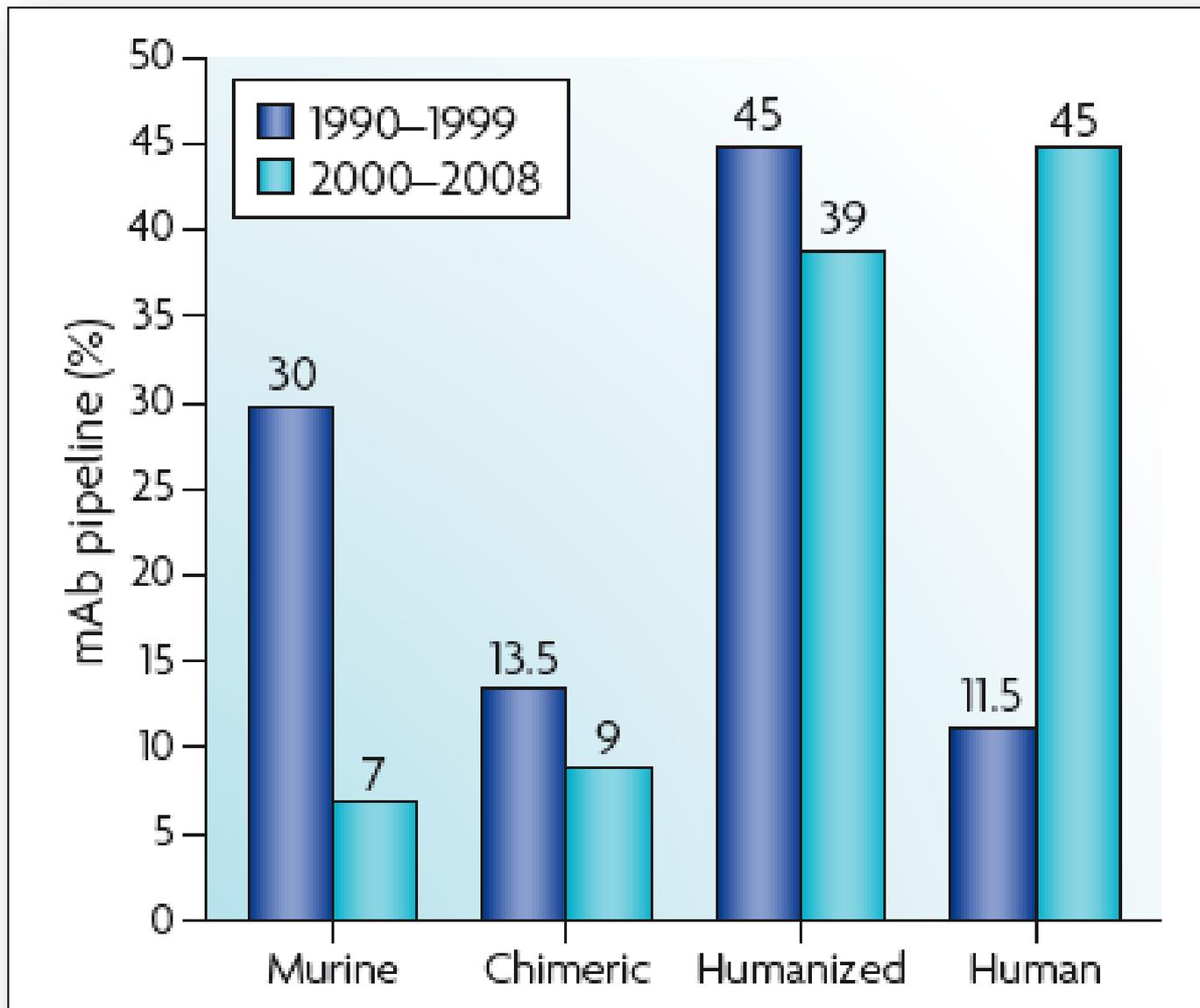
mAb, monoclonal antibody; RA, rheumatoid arthritis; PA, psoriatic arthritis; UC, ulcerative colitis; AA, anaplastic astrocytoma; GBM, glioblastoma multiforme. Source: BioMed Tracker

S Lawrence & R Lahteenmaki. Nat. Biotech. **342**, 626 (2014)



## ANTICUERPOS COMO FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS

- ✓ Murinos (100% ratón)
- ✓ Quiméricos (65% ratón)
- ✓ Humanizados (95% humanos)
- ✓ Humanos (desarrollados en ratones transgénicos o mediante phage display)
- ✓ Conjugados



Nelson et al. Nature Revs Drug. Discov. 9 769 (2010)

# EL ÉXITO REQUIERE NUEVOS ESFUERZOS Y ESTRATEGIAS DIFERENTES

- 2000. El genoma humano abre el camino de la Medicina Genómica y Molecular. Indudable punto de inflexión ¿Perspectivas?

- **Análisis de polimorfismos genéticos en grandes cohortes**
- **Bases genéticas de la enfermedad.**
- **Medicina Predictiva.**
- **Farmacogenética y Farmacogenómica.**

1900

1960

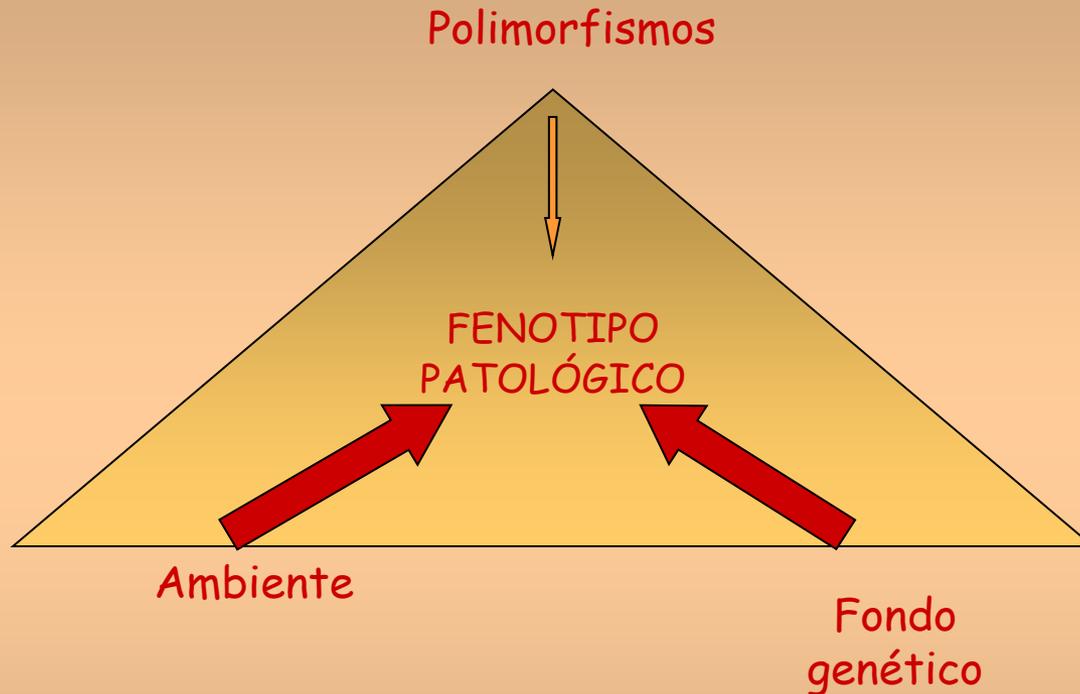
1980

2000

# El análisis del genoma humano

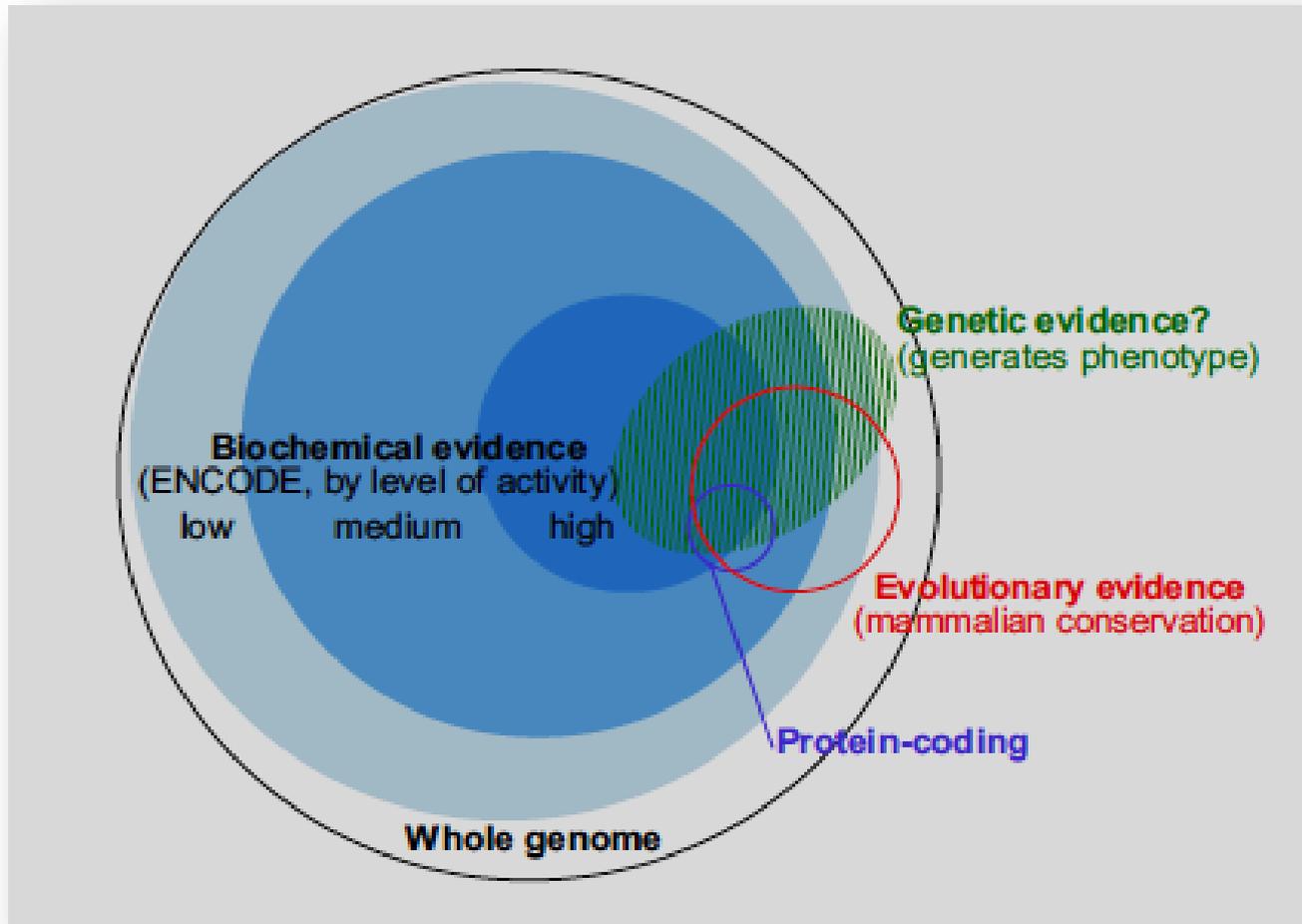
## *Perspectivas abiertas*

- ✓ **3,120 GB pero sólo aproximadamente 19,000 genes**
- ✓ **Proteoma innovador (varias proteínas por gen)**
- ✓ **Importancia del análisis de la variación genética (polimorfismos en el genoma humano)**
- ✓ **Los proyectos de análisis de polimorfismos en gran escala**
- ✓ **Genes y enfermedad. Perspectivas de avance:**
  - ✓ *Diversidad*
  - ✓ *Predisposición*
  - ✓ *Susceptibilidad*
  - ✓ *Enfermedad monogénica y genéticamente compleja*



**ENFERMEDADES GENÉTICAMENTE COMPLEJAS: MÚLTIPLES  
POLIMORFISMOS EN INTERACCIÓN CON FACTORES AMBIENTALES  
Y FONDO GENÉTICO. LAS MÁS FRECUENTES: DIABETES,  
CARDIOPATÍAS, TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS, CÁNCER...**

# *Exploración funcional del genoma humano mediante aproximaciones bioquímicas, genéticas y evolutivas*



Kellis et al. PNAS **111**, 6131 (2014)



## POLICY

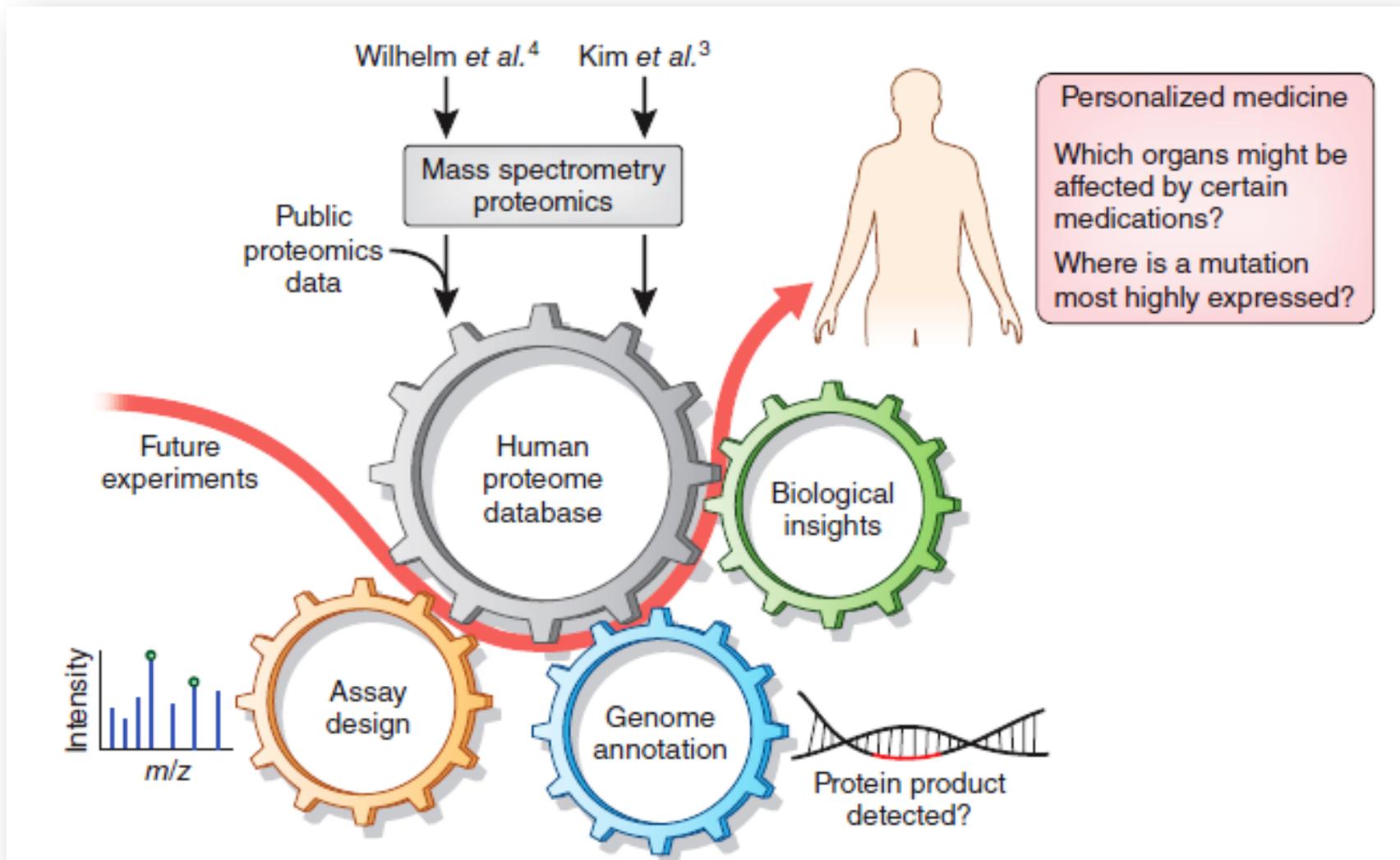
# The ‘thousand-dollar genome’: an ethical exploration

Wybo J Dondorp<sup>\*,1</sup> and Guido MWR de Wert<sup>1</sup>

Sequencing an individual's complete genome is expected to be possible for a relatively low sum ‘one thousand dollars’ within a few years. Sequencing refers to determining the order of base pairs that make up the genome. The result is a library of three billion letter combinations. Cheap whole-genome sequencing is of greatest importance to medical scientific research.

Comparing individual complete genomes will lead to a better understanding of the contribution genetic variation makes to health and disease. As knowledge increases, the ‘thousand-dollar genome’ will also become increasingly important to healthcare. The applications that come within reach raise a number of ethical questions. This monitoring report addresses the issue.

*European Journal of Human Genetics* (2013) 21, S6–S26; doi:10.1038/ejhg.2013.73

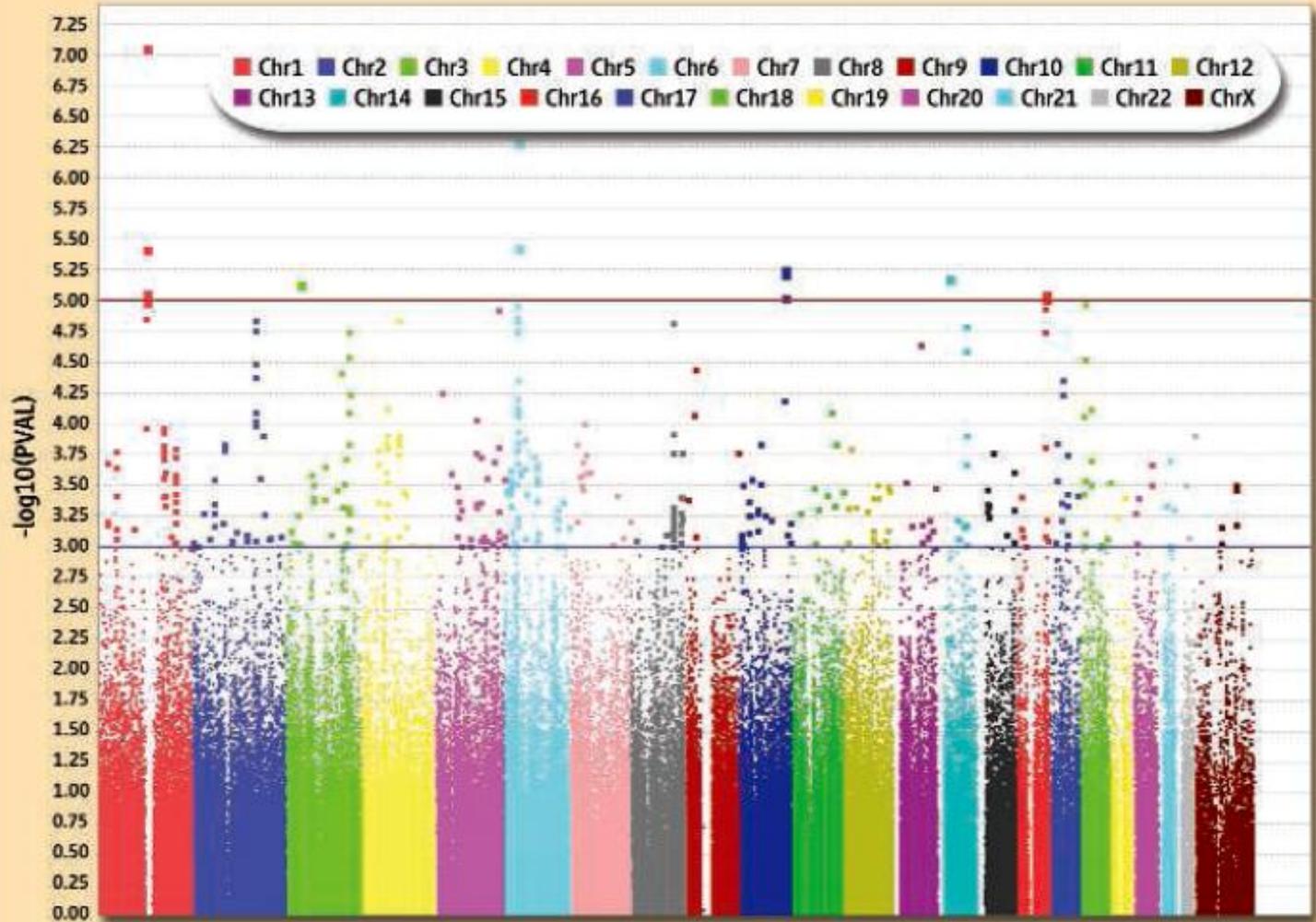


RT Lawrence & J Villen. Nat. Biotech. **32**, 752 (2014)

## ENFERMEDADES GENÉTICAMENTE COMPLEJAS: VARIANTES GENÉTICAS NATURALES CON UN PAPEL EN LA PATOLOGÍA HUMANA

- **Varios polimorfismos distintos contribuyen al fenotipo patológico.**
- **Ninguno es determinante en exclusiva, pero cada uno de los genes puede considerarse factor de riesgo.**
- **Polimorfismos responsables pueden ser diferentes y estar distribuidos por el genoma (enfermedades diferentes con síntomas comunes).**
- **Marcadores para la predicción de riesgos. Determinación por análisis de grandes poblaciones: correlacionar perfil genético y padecimiento de la enfermedad.**
- **Análisis de grandes fragmentos cromosómicos, localización de marcadores ligados.**

Asociación de  
marcadores  
genéticos de  
distintos  
cromosomas  
con diabetes



**Rising to the top.** In a genome-wide association study for type 2 diabetes, 386,731 genetic markers, shown here by chromosome, pop up. Those above the higher line appeared to be significantly associated with disease.

## ALGUNOS EJEMPLOS DE ASOCIACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS CON PATOLOGÍAS HUMANAS

Demostraciones obtenidas en al menos dos estudios independientes. Alshuler et al., Science 322, 881 (2008)

- ✓ Diabetes Tipo 2. Genes PPARG, KCNJ11, WFS1 y TCF2. Regiones cromosómicas 8q24, 10q23, 3q27, 9p21, 6p22, 10p23, 3p14 y 2p21
- ✓ Artritis reumatoide. Genes HLA, PTNP22, STAT4, TRAF1/C5, TNFAIP3
- Cáncer de próstata. Gen TCF2 y regiones cromosómicas 8q24 y 17q24
- Obesidad. Gen MCR4 y región cromosómica 16q12
- Infarto de miocardio. Regiones cromosómicas 9p21, 1p13, 1q41, 10q11, 6q25
- Esclerosis múltiple. Genes ILR2RA, IL7R

## ALGUNOS EJEMPLOS DE ASOCIACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS CON PATOLOGÍAS HUMANAS

Demostraciones obtenidas en al menos dos estudios independientes. Alshuler et al., Science 322, 881 (2008)

- ✓ Degeneración macular senil. Gen CFH y regiones cromosómicas 10q26, 6p21
- ✓ Asma. Región cromosómica 17q21
- ✓ Enfermedad celiaca. Región cromosómica 4q27
- ✓ Alteraciones colesterol LDL. Genes APOB, APOE, HMGCR, LDLR, PCSK9 y regiones cromosómicas 1q13 y 9p13
- ✓ Alteraciones colesterol HDL. Genes GALNT2, ABCA1, APOA5, CETP, LIPC, LIPG, LPL, ANGPTL4 y región 12q24
- ✓ Fibrilación atrial. Región 4q25

# LA COMPLEJIDAD GENÉTICA DEL CÁNCER

- *Toda una galaxia de modificaciones genéticas asociadas a procesos tumorales. Proyectos genoma de cáncer.*
- *Las neoplasias con mayor componente ambiental parecen mostrar una mayor complejidad genética, un número mayor de mutaciones.*
- *Cambios a nivel molecular asociados a carcinogénesis:*
  - *Mutaciones puntuales.*
  - *Alteraciones en el número de copias. Amplificaciones de alto nivel en regiones concretas.*
  - *Reorganizaciones genómicas complejas.*
  - *Proteínas de fusión.*
  - *Afectación de oncogenes, procesos de reparación de DNA, etc. Alteraciones epigenéticas.*



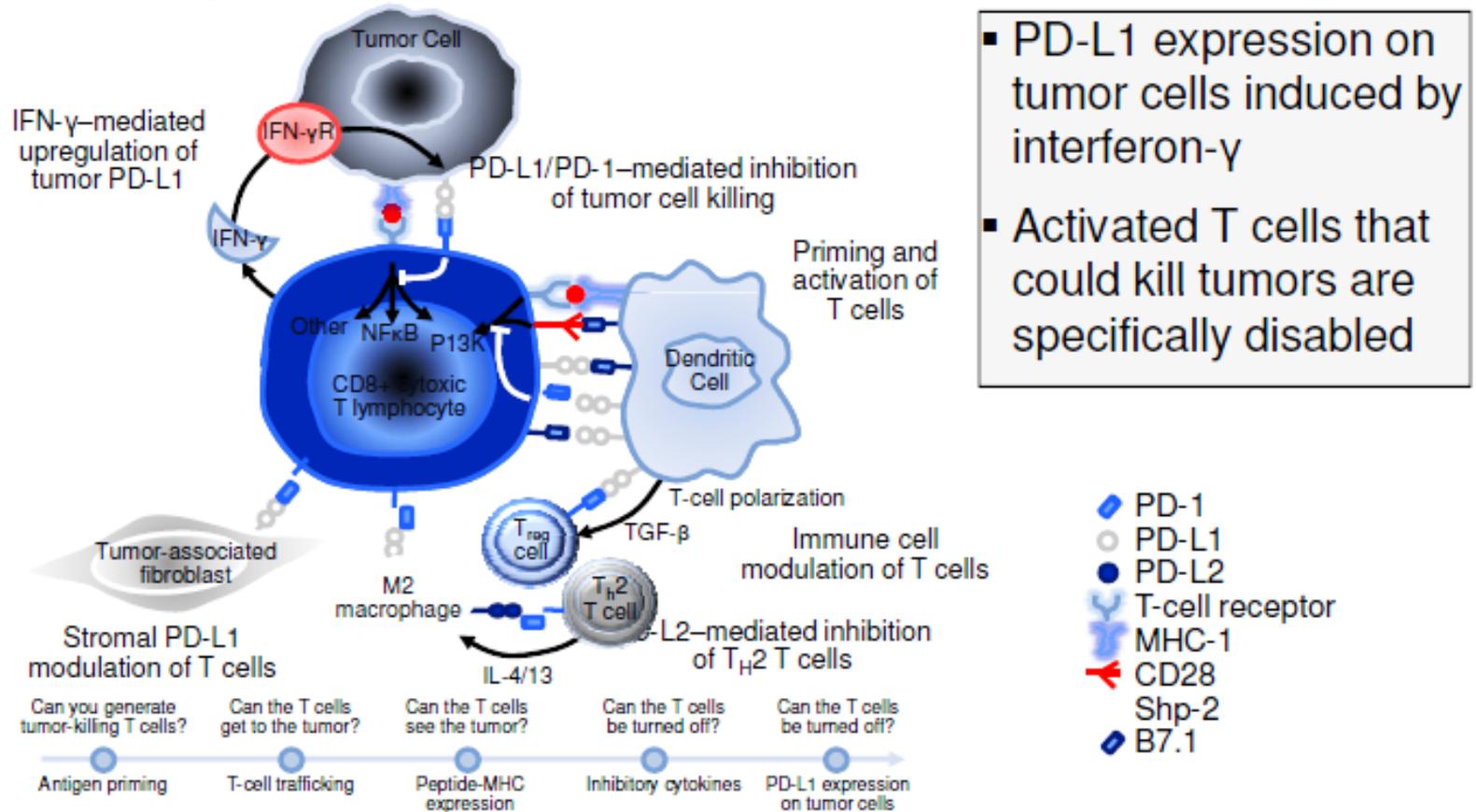
# Cancer Immunotherapy



Seek and destroy. Instead of targeting tumors directly, cancer immunotherapy enlists the immune system to attack them. Here, an antibody (pink) blocks a receptor (purple) found on T cells (gray), setting off a chain reaction that leads to an assault on cancer cells (brown).

J Couzin-Frankel. Science **342**, 1432 (2013)

# PD-1 Blockade: Binding to PD-L1 (B7-H1) and PD-L2 (B7-DC) Revives T Cells

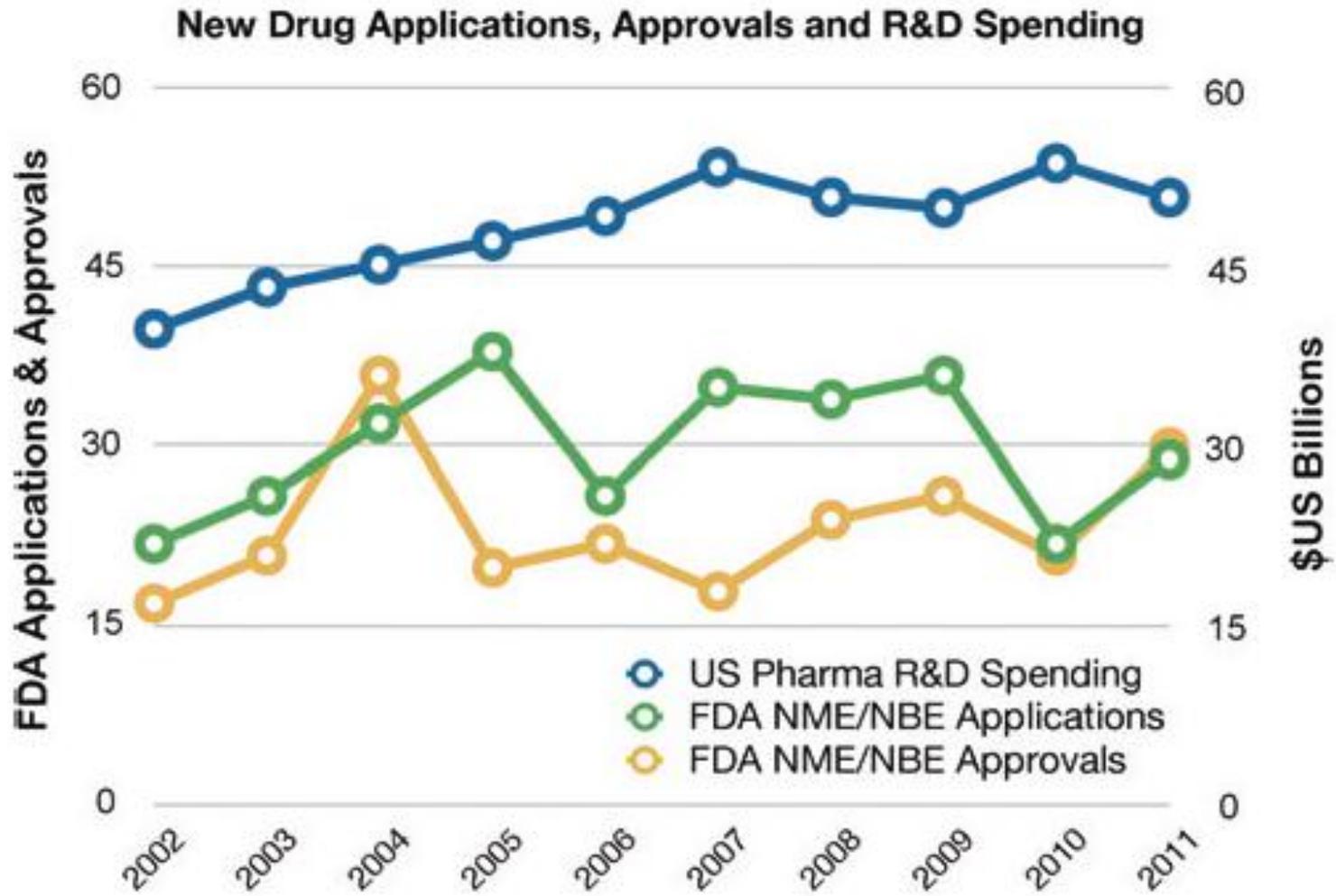


- PD-L1 expression on tumor cells induced by interferon- $\gamma$
- Activated T cells that could kill tumors are specifically disabled

Cortesía del Dr. Bruno Osterwalder. Merck Serono. Darmstadt. Alemania

# De la individualidad genética a la terapia individualizada

- *Un camino iniciado, previsiblemente largo.*
- *La complejidad de la base genética de la mayor parte de las patologías se amplía a la respuesta y las reacciones adversas a medicamentos.*
- *En perspectiva:*
  - ✓ *Segmentación basada en la variación genética*
  - ✓ *Desarrollo de fármacos aplicables en función de un perfil genético*
  - ✓ *Importancia de los biomarcadores: determinación, relevancia fisiológica, toxicológica, clínica.*



B Readhead y J Dudley. Advances in Wound Care **2**, 430 (2013)

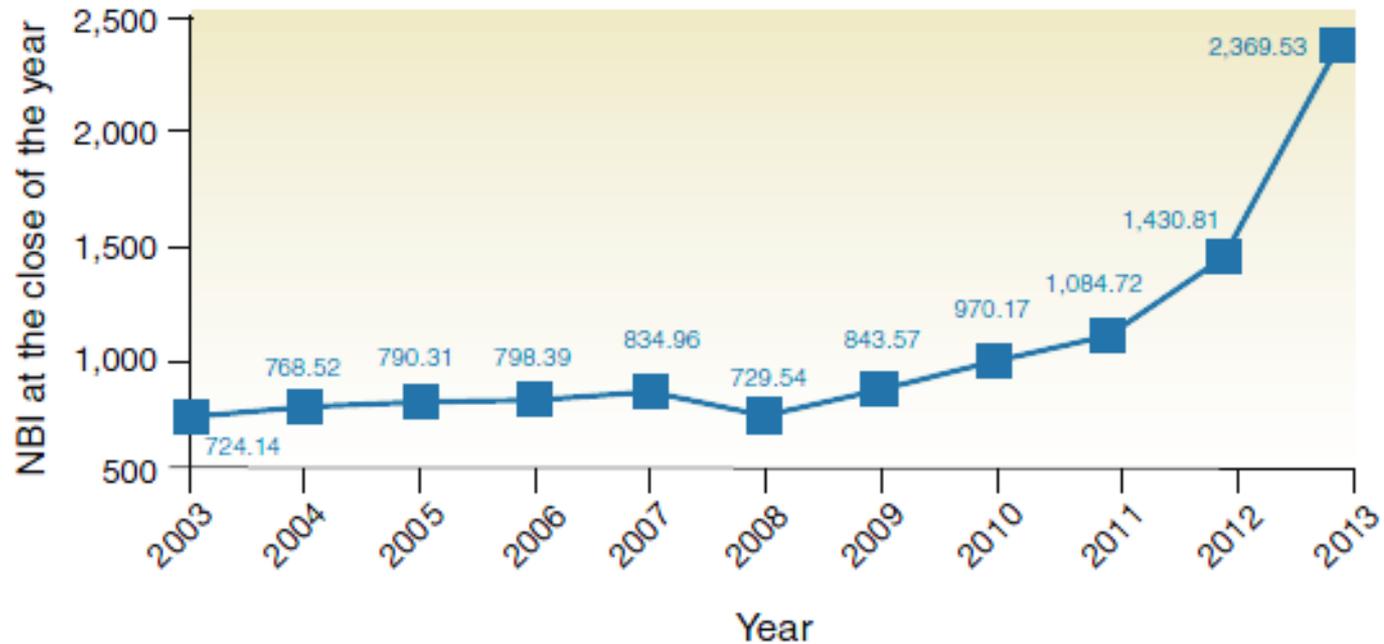
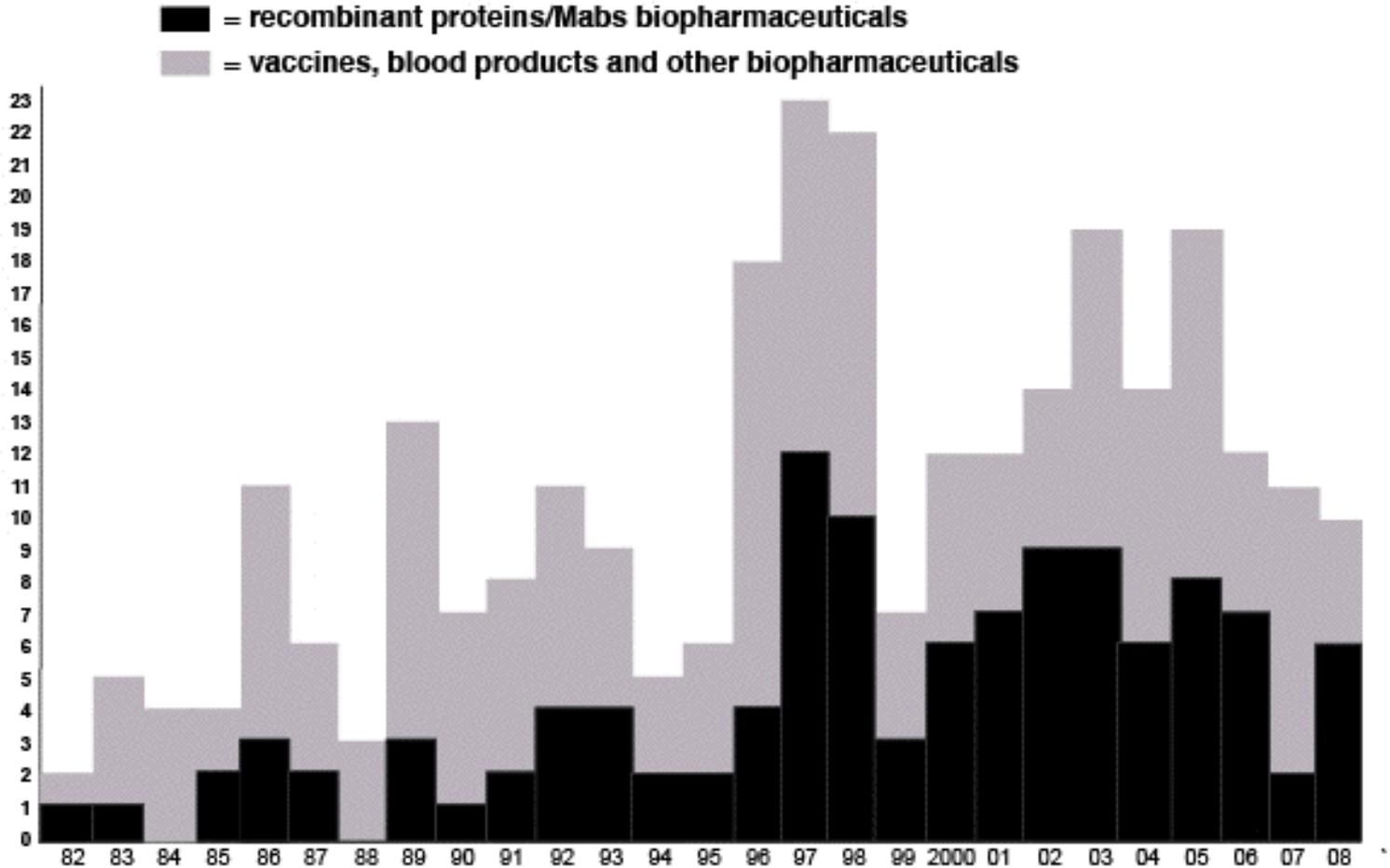


Figure 1 NASDAQ biotech index over time. The data cover each year ending December 31.

S Lawrence & R Lahteenmaki. Nat. Biotech. **342**, 626 (2014)

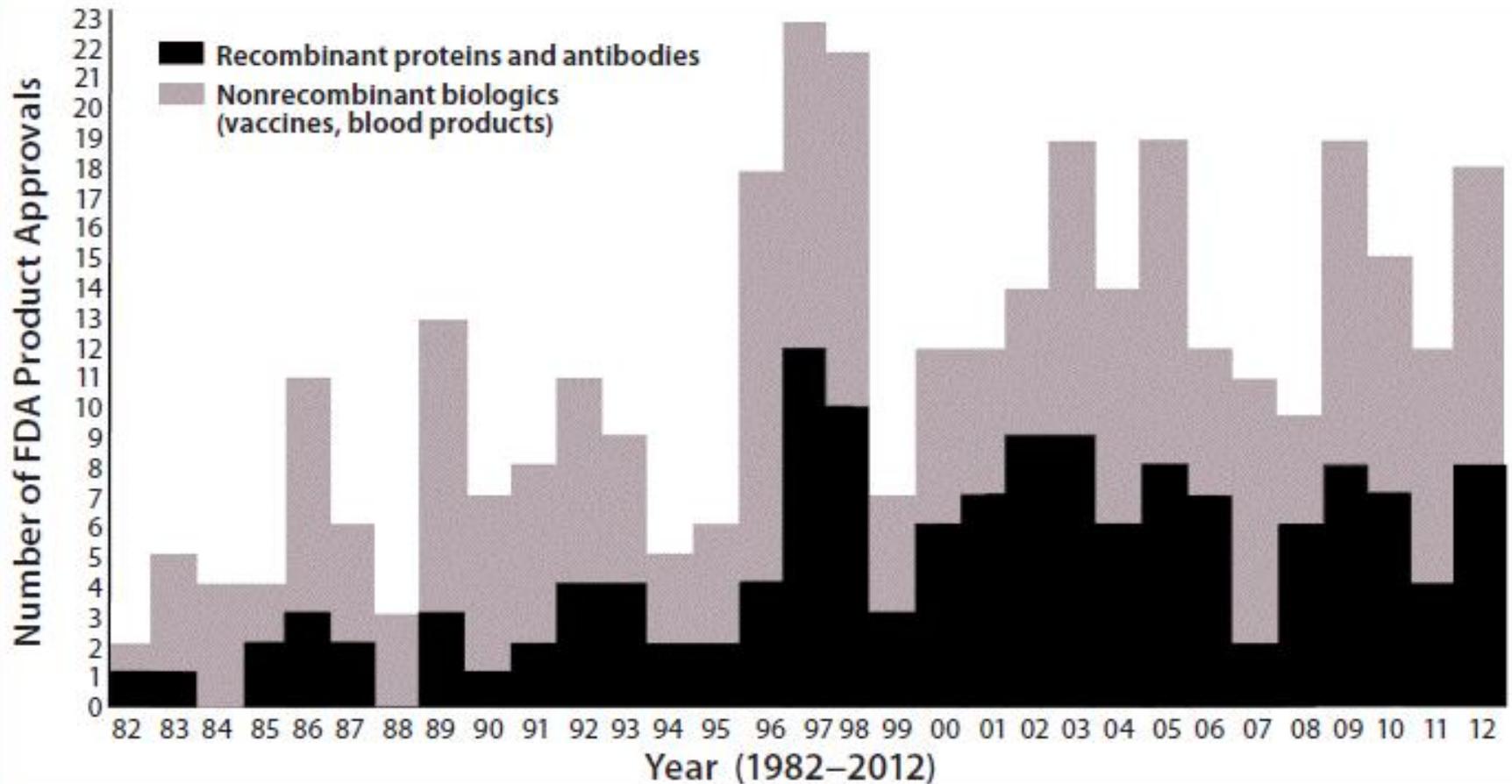
**A pesar de todo en el sector biotech el número de empresas rentables fue de 77 frente a 91 n 2010. La inversión en I+D pasó de 22.600 millones de dólares a 28.500**

Figure 1: FDA Approvals of New Biopharmaceutical Products, 1982-2008



*BIOPAHARMA: Biopharmaceutical products in US and European markets*

Figure 1: FDA new biopharmaceutical approvals, 1982–2012



**Table 1:** FDA new biopharmaceutical approvals in fiscal-year 2012

Product	Company/Companies	2012 Date	Indication	NBE?
Glucagon-like peptide 2, rDNA (Gattex)**	NPS Pharmaceutical	21 December	short bowel syndrome (SBS)	X
Immune globulin (IGIV) (Bivigam)	Biotech Pharmaceuticals Corp.	20 December	primary immune deficiency disorders (PIDD)	
Varicella-Zoster immune globulin (VariZIG)	Cangene Corp.	19 December	prophylaxis of varicella	
Influenza vaccine, quadravalent (Fluarix Quadravalent)*	GlaxoSmithKline (GSK)	19 December	seasonal influenza vaccine	X
Recombinant anthrax MAb (ABthrax)	Human Genome Sciences Inc., GSK	14 December	treatment and prevention of inhalational anthrax	X
Fibrin sealant patch (Evarrest)	Ethicon Biosurgery, Johnson & Johnson; Omrix Biopharmaceuticals Ltd.	7 December	stop bleeding during surgery	
Influenza vaccine, MDCK cultured (Flucelvax)	Novartis AG	20 November	seasonal influenza vaccine	X
Recombinant microplasmin (Jetrea)	ThromboGenics	18 October	vitreomacular adhesion	X
Recombinant G-CSF (Neutroval)	Sicor Biotech (Teva Pharmaceuticals)	30 August	neutropenia associated with cancer treatment	
Recombinant VEGF trap (Zaltrap)	Regeneron Pharmaceuticals; Sanofi SA	3 August	refractory metastatic colorectal cancer	
MenC-Hib vaccine (MenHibrix)	GSK	14 June	Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae vaccine	
Recombinant HER2 receptor MAb (Perjeta)	Genentech/Roche	8 June	breast cancer, combination use	X
Recombinant glucocerebrosidase (Elelyso)**	Protalix BioTherapeutics Inc.; Pfizer	1 May	Gaucher disease	X
Autologous human cells in a bovine collagen substrate (Gingituit)	Organogenesis Inc.	9 March	oral tissue surgical wound repair	
Pancreatic enzymes (Ultresa)**	Aptalis Pharma	1 March	pancreatic insufficiency	
Pancreatic enzymes (Viokace)**	Aptalis Pharma	1 March	pancreatic insufficiency	
Influenza vaccine, live intranasal quadravalent (FluMist Quadrivalent)*	MedImmune (AstraZeneca)	29 February	seasonal influenza vaccine	X
Recombinant carboxypeptidase (Voraxaze)	BTG plc (formerly Protherics)	18 January	methotrexate toxicity treatment	X

**Note:** All are BLAs except for (\*) supplemental BLA approval and (\*\*) NDA approval. Excluded BLA products include biologics manufactured by blood centers (e.g., plasma, red blood cells) and those approved as diagnostics or allergens.

*Se siguen abriendo nuevas perspectivas  
para la innovación.....*

- **Adaptación anti-tumoral de linfocitos T**
- **Interferencia con puntos de control de división celular**
- **Anticuerpos bi-específicos**
- **Omisión (skipping) de la expresión de exones**
- **Terapia génica**
- **RNAi y correctores de plegamiento de proteínas**

# BIOFÁRMACOS Y BIOSIMILARES (I)

---

- ✓ Un concepto de introducción reciente, la necesidad de clarificación y desarrollo de aplicación adecuada.
- ✓ Abril 2006. La EMEA aprueba dos somatotropinas biosimilares: Omnitrope (Sandoz) y Valtropin (BioPartners).
- ✓ Problemas de plegamiento (glicosilación y otras modificaciones post-traduccionales), microheterogeneidad, impurezas.
- ✓ Persiste la exigencia de ensayos clínicos, si bien en número y extensión variable.
- ✓ Guías para proceder de forma similar con eritropoyetina, Factor estimulante de crecimiento de granulocitos e insulina.

# BIOFÁRMACOS Y BIOSIMILARES (II)

---

- ✓ **Mayores complicaciones para definir biosimilares de vacunas, anticuerpos monoclonales, factores de coagulación, proteínas multiméricas, etc.**
- ✓ **El problema de la inmunogenicidad o hipersensibilidad puede resultar relevante. Reacción frente a algún tipo de eritropoyetina (aplasia de glóbulos rojos). Epogen y Eprex.**

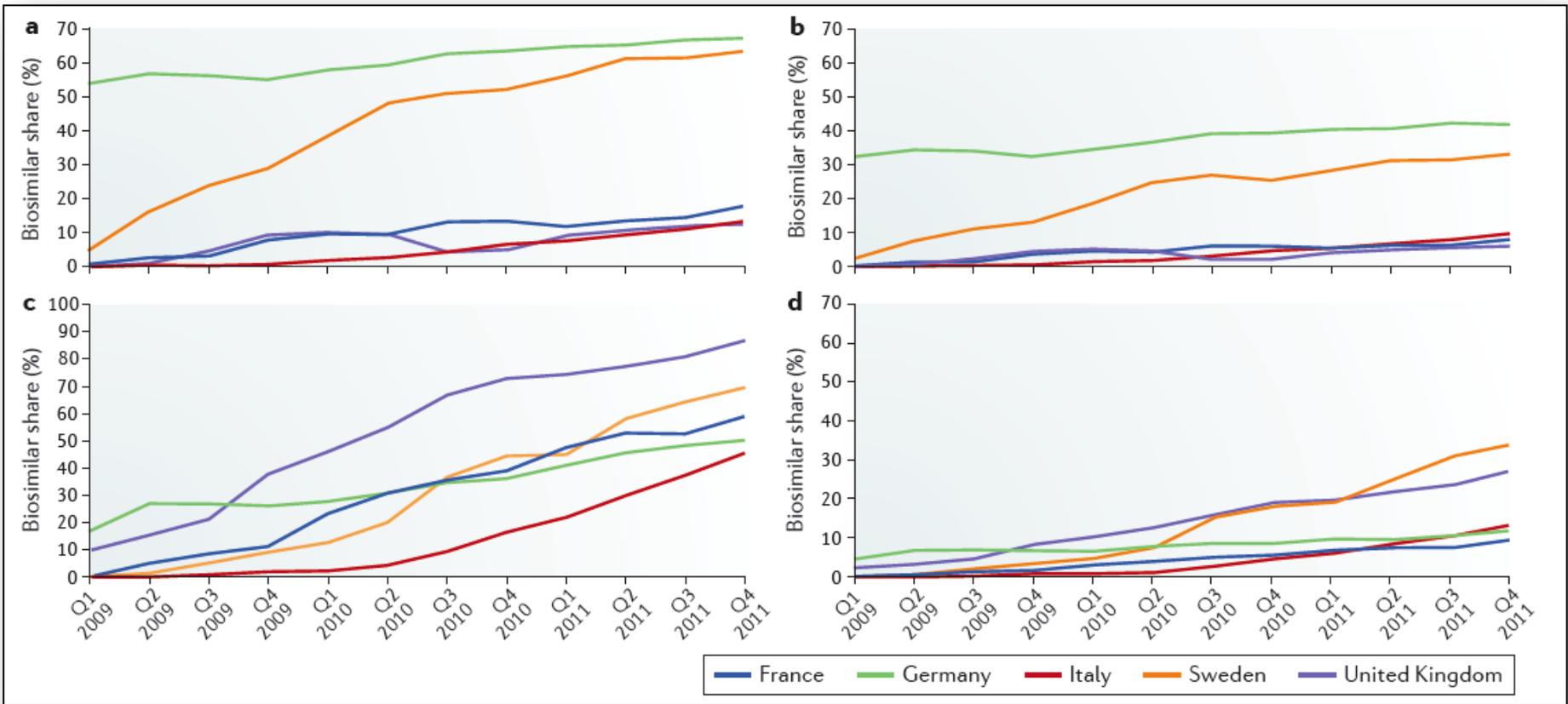
# BIOFÁRMACOS Y BIOSIMILARES (III)

---

- ✓ **Importancia de la farmacovigilancia. Risk Management Plan (RMP).**
- ✓ **¿Sustitución?**
  - **Un paradigma diferente al de los genéricos.**
  - **EMA. La sustitución va más allá de la competencia regulatoria. Importancia del criterio de los profesionales.**
  - **Relevancia de la trazabilidad.**
  - **Experiencia limitada.**
  - **Análisis de riesgos caso por caso.**
  - **¿Qué decir de la cuestión económica?**

**Table 1 Overview of additional pharmacovigilance activities undertaken for all biosimilars approved in the EU**

Biosimilar	Comparator generic (brand)	Additional pharmacovigilance activities
<i>Epoetins</i>		
HX575 (Abseamed, Binocrit & Epoetin- $\alpha$ Hexal)	Epoetin- $\alpha$ (Eprex)	Cohort study to monitor incidence of thromboembolic events Survey to establish (off-label) subcutaneous use
SB-309 (Retacrit & Silapo)	Epoetin- $\alpha$ (Eprex)	Close monitoring using specific questionnaires to establish PRCA and thromboembolic events Study to evaluate safety and tolerability of epoetin zeta administered intravenously for the maintenance treatment of renal anemia (CT-830-04-004) Post-authorization cohort study of epoetin zeta for the treatment of renal anemia (PMS-830-07-043) Prospective open, noncontrolled, multicenter study to evaluate safety and tolerability of epoetin zeta administered subcutaneously for the treatment of anemia in cancer patients (CT-830-05-0009) Drug utilization study on use of epoetin zeta
<i>G-CSFs</i>		
XM02 (Biograstim, Filgrastim Filgrastim (Neupogen) Ratiopharm, Ratiograstim & Tevagrastim)		Signal detection procedure for all incoming adverse drug response reports from whatever sources (including the SCNIR) and indications, and scheduled antibody assessment in case of suspected immunogenicity Cooperation with SCNIR and analysis of corresponding Biograstim-SCNIR data
EP2006 (Zarzio & Filgrastim Hexal)	Filgrastim (Neupogen)	Pharmacovigilance program for patients with severe chronic neutropenia A 12-month, phase 4 study in patients with severe neutropenia, followed by a five-year safety follow-up of study patients in cooperation with the SCNIR Five-year safety follow-up study of healthy stem cell donors in cooperation with apheresis centers
PLD108 (Nivestim)	Filgrastim (Neupogen)	Targeted questionnaire Follow-up of patients through SCNIR registry Cooperative program with hematological transplant centers Specialized follow-up for long-term data
<i>Human growth hormones</i>		
Omnitrope	Somatropin (Genotropin)	Phase 4 prospective, single-arm clinical trial in children born short for gestational age (part of registry reviewing patient demographics, long-term safety and immunogenicity) Prolongation of ongoing phase 3 study EP2K-02-PhIIIyo to provide long-term immunogenicity data Immunogenicity testing for children enrolled in registry as appropriate (e.g., loss of efficacy) Registry of patients reviewing patient demographics, long-term safety including malignancy and other safety issues
Valtropin (withdrawn for commercial reasons in 2012)	Somatropin (Humatrope)	Registry (two years' treatment): patient demographics, adverse events and laboratory parameters Generation of further immunogenicity data



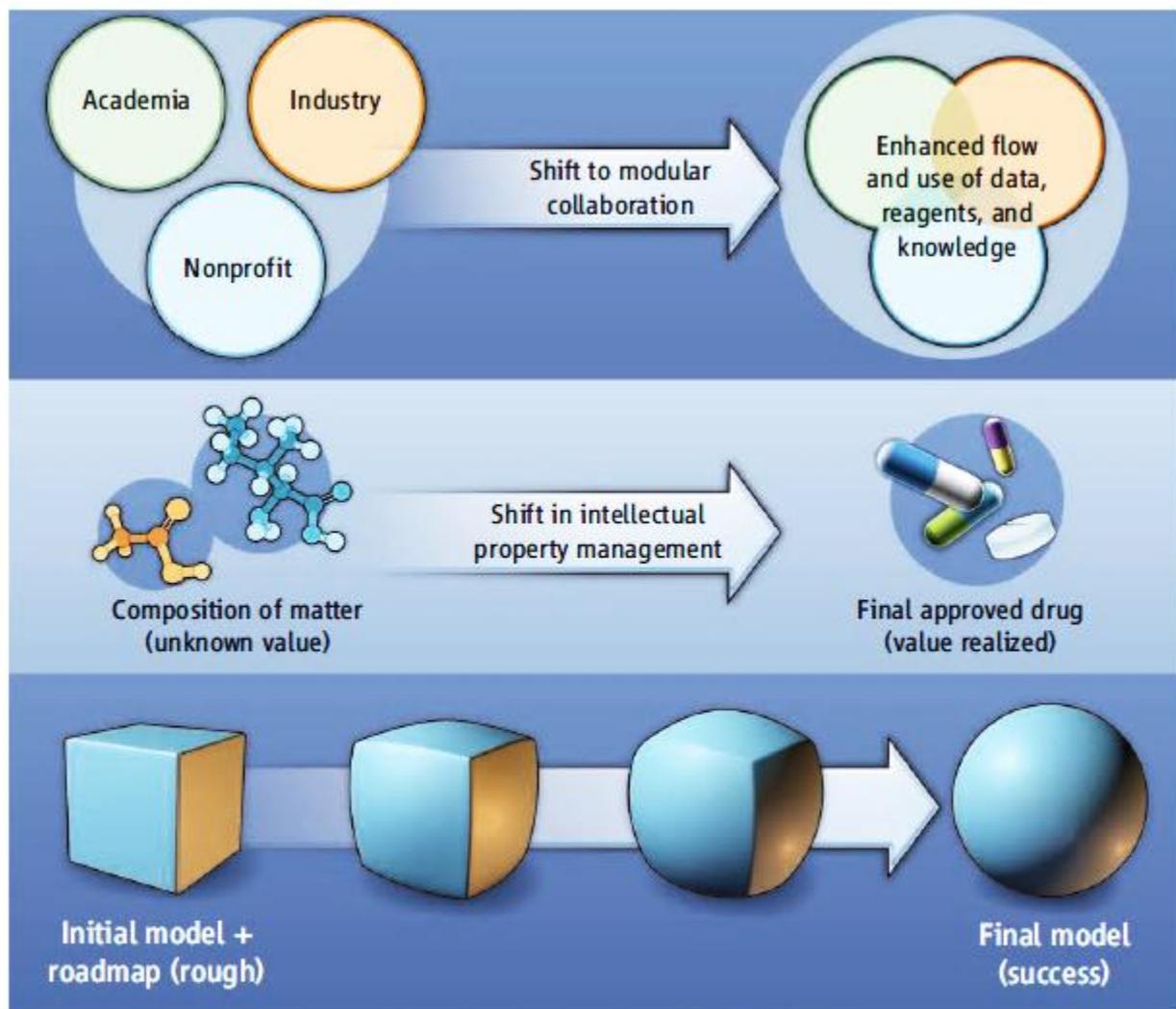
**a. Biosimilares de EPO. b. Biosimilares de estimulantes de la eritropoyesis.  
c. Biosimilares de CGFC (inmunoestimulantes). d. Biosimilares de G-GCSF**

**Grabowski et al. Nature Revs Drug. Discov. 13 99 (2014)**

- Un mercado de 120.000 M\$ en 2012. USA representa el 50%.
- Previsiones de 200.000 M\$ en 2020.
- En 2016 salen de patente productos que suponen 50.000 M€.

*The question for policymakers is whether they realize how meager the economic advantages are likely to be of introducing a biosimilar onto the market compared with a generic small molecule, especially under the constraints currently being erected by the brand industry. If introducing competition and bringing down prices is the end, then biosimilars currently looks like not only a long game, but also a futile one.*

Editorial. Nature Biotechnology 31 264 (2013)



Landscape change. Open collaboration, refocusing intellectual property, and the use of modeling to generate roadmaps to success are needed to bring new drugs to market.