

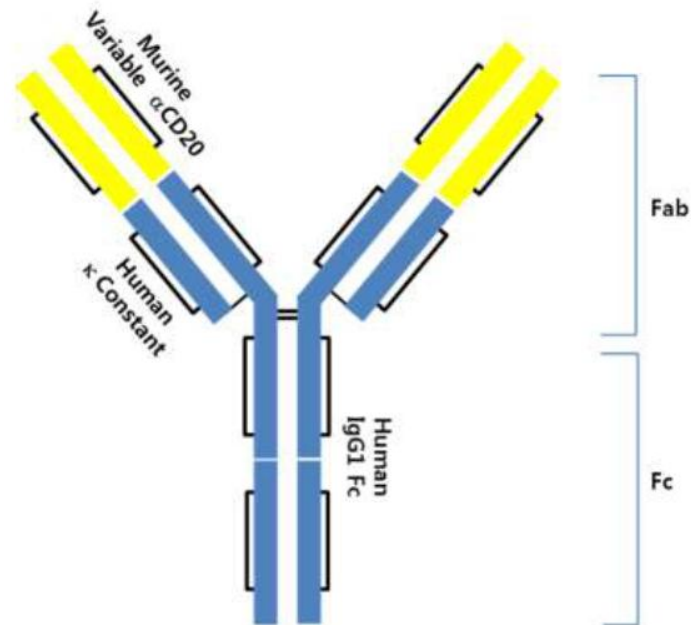


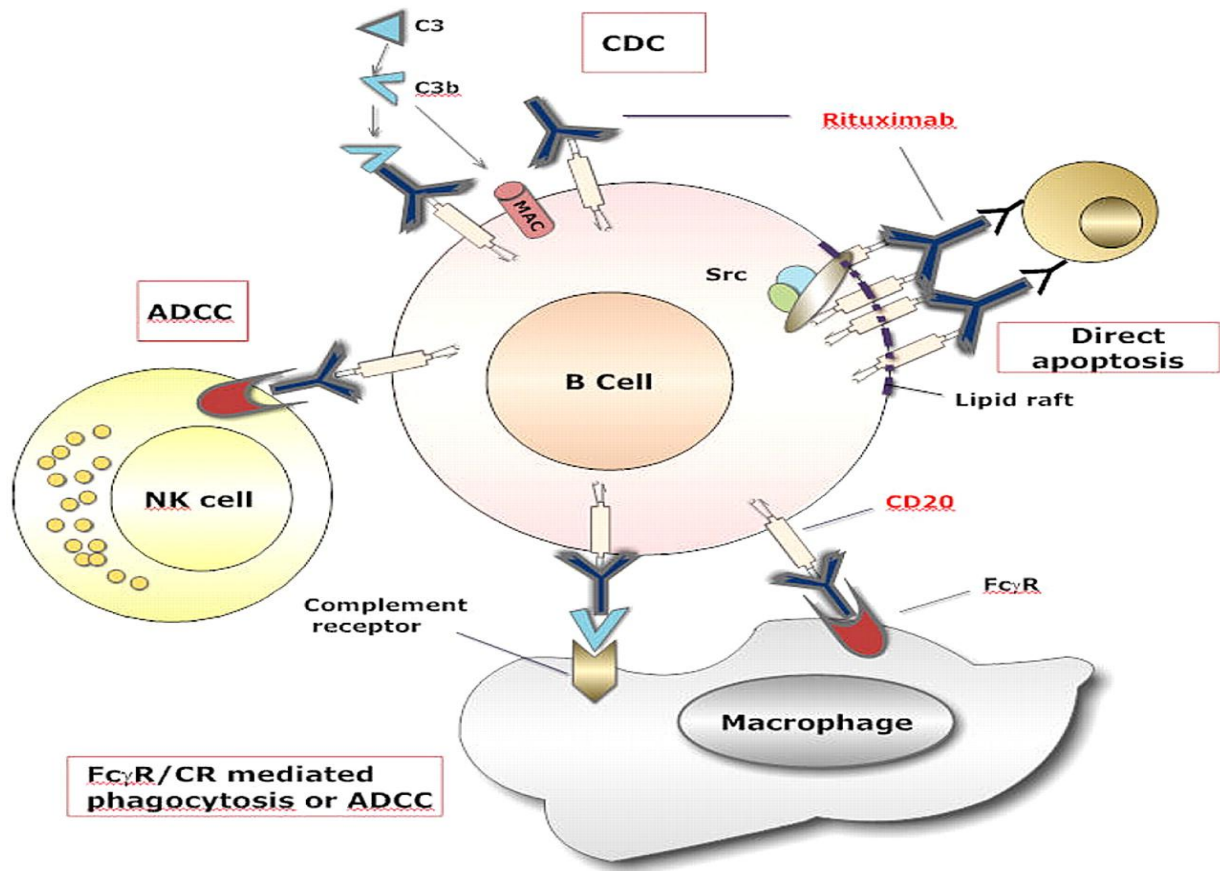
Truxima

El primer Biosimilar de Rituximab (MabThera/Rituxan)

3 de mayo de 2017

- Anticuerpo monoclonal quimérico (humano-ratón) IgG1
- Unión a CD20, proteína transmembrana presente en linfocitos B maduros, pre-B y en células B malignas responsables de linfomas no-Hodgkin (NHL) y leucemia linfocítica crónica (CLL)
- El dominio Fc del anticuerpo tiene posibles funciones efectoras como CDC, ADCC, ADCP y apoptosis que inducirían la destrucción de las células diana

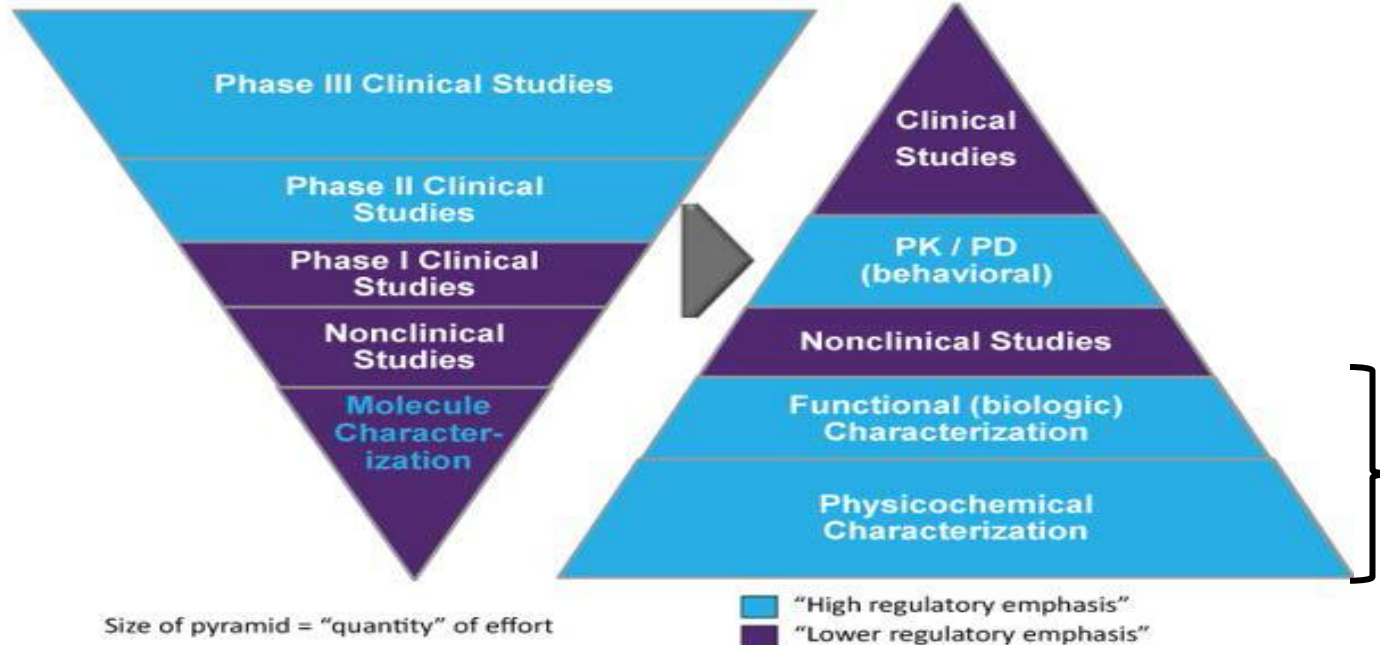




- El fabricante de un biosimilar no tiene acceso al proceso de fabricación del medicamento original y por lo tanto es imposible producir un producto “idéntico” al original.
- La demostración de la biosimilitud entre un producto y el medicamento original se realiza mediante la comparación de ambos productos a nivel de calidad, seguridad y eficacia.
- Desde el punto de vista de calidad, dos productos se consideran similares cuando las características físico-químicas, estructurales y de actividad biológica de ambos productos son comparables.

Medicamento Original

Biosimilar



Los ensayos físico-químicos y funcionales son los más sensibles para detectar diferencias sutiles

- La **sustancia activa**, CT-P10, es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que se une a CD20. CT-P10 posee un sitio de N-glicosilación en el dominio CH2 de la cadena pesada, 11 residuos de cisteína en la cadena pesada y 5 en la cadena ligera que conforman puentes disulfuro intra- e inter-catenarios.
- El **proceso de producción** desarrollado por Celltrion es un procedimiento estándar para la producción de anticuerpos monoclonales que incluye producción de CT-P10 en células CHO, purificación a través de una serie de pasos cromatográficos, inactivación viral y filtración para la obtención de un producto estéril.
- **Caracterización de CT-P10**: estructura primaria y secundaria/terciaria, modificaciones post-traduccionales, glicosilación, variantes de carga, pureza/impurezas, y propiedades biológicas.
- **Comparabilidad/Biosimilitud** de CT-P10 producto terminado (Truxima) y el medicamento original (MabThera)

Comparabilidad Truxima/Mabthera – Métodos Analíticos⁷

Estructura Primaria

Amino acid analysis
Molar absorptivity
N/C-terminal sequence
Peptide mapping
Intact mass

Estructura Secundaria/Terciaria

FTIR
CD (Near/far-UV)
DSC
Free thiol analysis
Disulfide bonds

Pureza

SEC-HPLC
SEC-MALS
CE-SDS
AUC

Variantes de Carga

IEF
IEC-HPLC

Glicosilación

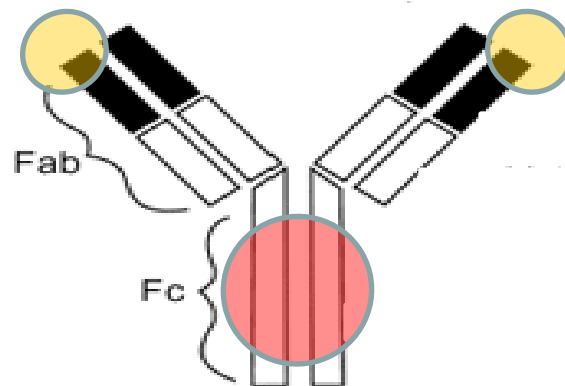
N-linked glycans
Oligosaccharide
profile
Monosaccharides
Syalic acid analysis

Actividad Biológica

Binding to CD20
Binding to C1q
Binding to FcγRs
Binding to FcRn
ADCC, ADCP, CDC
Apoptosis

En general, Truxima y Mabthera son similares con respecto a todos los parámetros analizados. Sin embargo, se observaron pequeñas diferencias:

- Truxima posee niveles ligeramente superiores de piro-glutamato N-terminal en la cadena ligera con respecto a MabThera.
- La proporción relativa de variantes de carga entre Truxima y Mabthera es ligeramente diferente.
- Pequeña diferencia en el contenido de Manosa5.



Ninguna de estas pequeñas diferencias tiene impacto en la actividad biológica, seguridad o farmacocinética

Celltrion realizó una serie de ensayos funcionales, de potencia y de unión a CD20 relacionados con el mecanismo de acción propuesto (apoptosis, CDC, ADCC and ADCP) usando diferentes muestras de pacientes con NHL y CLL con el objetivo de extrapolar los resultados clínicos obtenidos para artritis reumatoide a otras indicaciones aprobadas en Europa para MabThera

Los resultados de estos ensayos demostraron que Truxima y MabThera tienen actividades biológicas similares independientemente de la fuente celular utilizada

Truxima y MabThera deberían tener efectos terapéuticos equivalentes en todas las indicaciones para las que ha sido aprobado MabThera en Europa