

Nueva Molécula Teriparatida



Primer biosimilar de teriparatida con estudio comparativo de eficacia y seguridad

Dr. Javier Farías

Médico especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Pág. 3



Evaluación de la eficacia y la seguridad de teriparatida

Dr. César Bogado

Director Asociado, Departamento de Investigación Clínica, Instituto de Investigaciones Metabólicas; Profesor Adjunto, Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral, Escuela de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador; miembro del Comité Editorial, Journal of Bone and Mineral Research, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Pág. 5

Introducción

El 11 de junio de 2015 el Dr. Javier Farías y el Dr. César Bogado presentaron los resultados del programa de desarrollo tanto preclínico como clínico de una nueva formulación de teriparatida. Este nuevo producto fue desarrollado como biosimilar de un producto de referencia utilizado en todo el mundo desde hace varios años. Para el ejercicio de comparabilidad entre productos se siguieron las guías generales para la elaboración de productos biosimilares de la Agencia Europea de Medicamentos.

Primer biosimilar de teriparatida con estudio comparativo de eficacia y seguridad

Reporte realizado sobre la base de la conferencia dictada por **Dr. Javier Farías**, celebrada en la Ciudad de Buenos Aires el 11 de junio de 2015.



Dr. Javier Farías
Médico especialista en Endocrinología,
Universidad de Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

He participado en el diseño, la planificación y la ejecución de todos los ensayos no clínicos y clínicos de este nuevo producto, elaborado por Biosidus desde 2009. Biosidus acredita una amplia experiencia en la elaboración y comercialización de productos biotecnológicos y proteínas de uso terapéutico desde hace más de 25 años.

La expiración de las patentes de los productos farmacéuticos biotecnológicos incentivó el desarrollo de varias proteínas terapéuticas, similares a los productos de referencia utilizados para el tratamiento de enfermedades metabólicas, endocrinas, hematológicas y neurológicas, entre otras. Estos desarrollos se acompañaron de cambios



Figura 1. Esta directiva, traducida y revisada, fue adoptada por la Organización Panamericana de la Salud para las Américas en 2011, a través de la red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF, similar regional de la *International Conference on Harmonization* [ICH]). En la actualidad, en buena parte del mundo en desarrollo la norma que se aplica es la elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), basada a su vez en las normativas ICH. La última guía de la OMS sobre productos a base de proteínas recombinantes es de 2013.

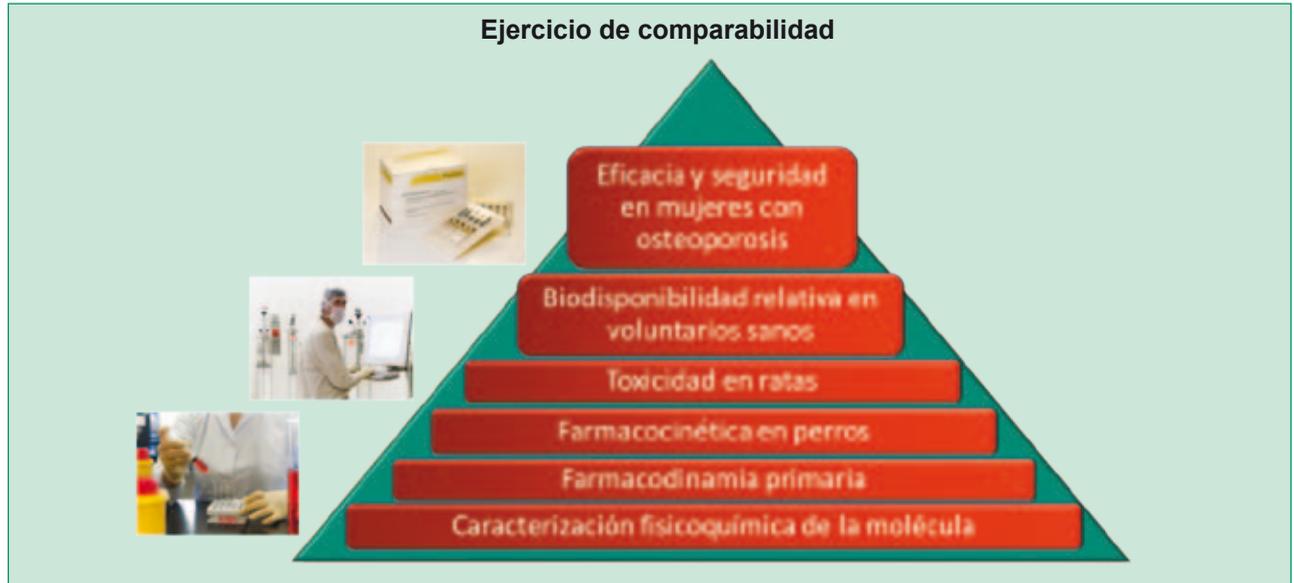


Figura 2. Ejercicio de comparabilidad.

regulatorios a nivel nacional, regional e internacional (Figura 1. Directrices para la investigación). Como ejemplo de estos cambios, tomamos las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó recomendaciones similares, y en la región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) las adoptó en 2011, a través de la red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF). Para el desarrollo del producto Osteofortil® se utilizaron ambas recomendaciones (Figura 2. Ejercicio de comparabilidad).

Dado que los productos biosimilares tienen características diferentes de los productos innovadores, estas guías describen los procedimientos necesarios para demostrar que las características relevantes (fisicoquímicas, de calidad, de seguridad y de eficacia) son semejantes a las del producto de referencia previamente autorizado. Para esta nueva formulación se comparó la caracterización fisicoquímica de la teriparatida en el producto Osteofortil® respecto del producto de referencia, en sus diferentes atributos de calidad; luego se implementaron estudios de farmacodinamia primaria y de toxicidad en ratas. La farmacodinamia primaria se caracterizó evaluando en forma comparativa el efecto de Osteofortil® y el producto de referencia sobre la internalización del receptor humano de parathormona y sobre sus dos principales vías de señalización: proteína G_s y β -arrestina. En los tres estudios, Osteofortil® y el producto de referencia mostraron efectos similares.

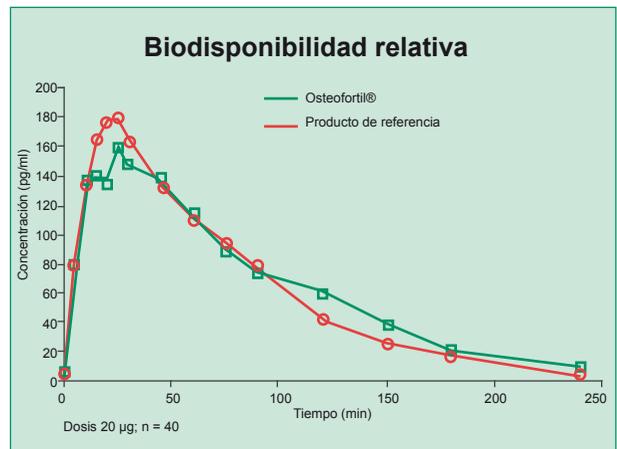


Figura 3. Biodisponibilidad relativa.

Se realizaron a continuación estudios de farmacocinética en perros, preparatorios para la evaluación de la farmacocinética en voluntarios sanos. El estudio de biodisponibilidad relativa, en un grupo de voluntarios sanos, con ambos productos, mostró que la concentración máxima, la vida media y el área bajo la curva de ambas formulaciones eran similares (Figura 3. Biodisponibilidad relativa. Véase referencia 1).

Por último, concluimos la evaluación con el estudio comparativo de eficacia y seguridad en mujeres con osteoporosis.

Evaluación de la eficacia y la seguridad de teriparatida

Informe realizado sobre la base de la conferencia dictada por **Dr. César Bogado**, celebrada en la Ciudad de Buenos Aires el 11 de junio de 2015.



Dr. César Bogado

Director asociado, Departamento de Investigación Clínica, Instituto de Investigaciones Metabólicas; Profesor Adjunto, Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral, Escuela de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador; miembro del Comité Editorial de *Journal of Bone and Mineral Research*.

En este ensayo clínico con un biosimilar de teriparatida los autores plantearon dos hipótesis para el diseño del estudio.

La primera fue que la administración de la nueva formulación incrementaría la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar de manera similar al producto de referencia. Se estableció un aumento esperable del 4% después de seis meses de tratamiento. Para fundamentar ese valor se consideró la información obtenida en investigaciones previas, considerando la respuesta máxima a la teriparatida obtenida a los seis meses de tratamiento.

La segunda hipótesis de investigación fue que el tratamiento con el biosimilar durante 12 meses incrementaría la DMO, de manera similar a la administración del producto de referencia durante seis meses, seguido por la indicación de la nueva formulación durante los siguientes seis meses. Se plantearon tres motivos para establecer la segunda premisa: en primer lugar, era necesario conocer cuáles serían los cambios en la DMO inducidos por Osteofortil® a 12 meses; en segundo lugar, los investigadores querían documentar qué sucedía cuando se reemplazaba el tratamiento de las pacientes que estaban recibiendo el producto de referencia por la nueva formulación, y el tercer motivo fue ofrecerles a todas las pacientes que aceptaban participar del estudio, al menos 12 meses de tratamiento.

Los objetivos secundarios fueron: comparar los niveles del péptido N-terminal de colágeno 1 (P1NP), de osteocalcina y de telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo 1 (CTX), tanto a nivel basal como al mes y a los 3, 6, 9 y 12 meses del estudio; comparar el porcentaje de cambio en la DMO en columna lumbar, medido por tomografía computarizada cuantitativa (TCC) a los seis meses, en L1 y L2. Cuando la paciente presentaba fracturas preexistentes en L1, se evaluó L2 y L3, y si la paciente tenía una fractura preexistente en L2, se estudió L1 y T2.

Los objetivos relacionados con la seguridad fueron: comparar la generación de anticuerpos antiteriparatida, determinando su presencia a nivel basal y en los meses 3, 6, 9 y 12 mediante un método de ELISA desarrollado en Biosidus, y comparar la incidencia de eventos adversos, relacionados o no con la medicación.

El estudio clínico fue diseñado a ciego para el evaluador, de manera que los profesionales que evaluaron los estudios complementarios (densitometría ósea, análisis de laboratorio, TCC) desconocían el tratamiento de las pacientes. Las participantes recibieron uno de los dos fármacos asignados en forma aleatorizada, en las dosis aprobadas de 20 µg/día, en inyección subcutánea aplicada preferentemente en la zona lateral del abdomen y por la mañana. Transcurridos los primeros seis meses del estudio de comparación, todas las participantes fueron invitadas a continuar con el tratamiento con Osteofortil® durante los siguientes seis meses.

Al inicio de la participación en el estudio y en cada uno de los controles se realizó una evaluación nutricional para constatar el aporte de calcio. Las pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D, asegurando una ingesta mínima de calcio de 1200 mg y de 800 a 1200 unidades diarias de vitamina D.

El estudio se llevó a cabo en el Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). El protocolo, los datos y los detalles de la investigación se encuentran disponibles en el sitio web clinicaltrials.gov, identificado como NCT01945788. Para el análisis estadístico, en el caso de la seguridad del nuevo producto se consideraron todas las pacientes que habían recibido al menos una dosis de teriparatida. El análisis de eficacia se realizó según protocolo, incluyendo sólo las pacientes que lo cumplieron. Según el parámetro a evaluar, se utilizó ANOVA para mediciones repetidas o la prueba exacta de Fisher. El nivel de significación estadística establecido fue del 5% ($p < 0.05$). Para estudiar los casos con valores extremos se utilizó la prueba de Dixon, con un valor de $p < 0.05$. Los criterios de inclusión en la investigación fueron: mujeres posmenopáusicas de 50 a 80 años; con osteoporosis definida por DMO establecida por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), con un T-score < -2.5 en columna lumbar o un T-score en columna lumbar, cuello de fémur o cadera total < -2.0 , con más de dos fracturas vertebrales prevalentes.

Los criterios generales de exclusión establecidos fueron: elevación de los niveles de fosfatasa alcalina ósea sin causa identificada; cualquier enfermedad grave hepática, renal,

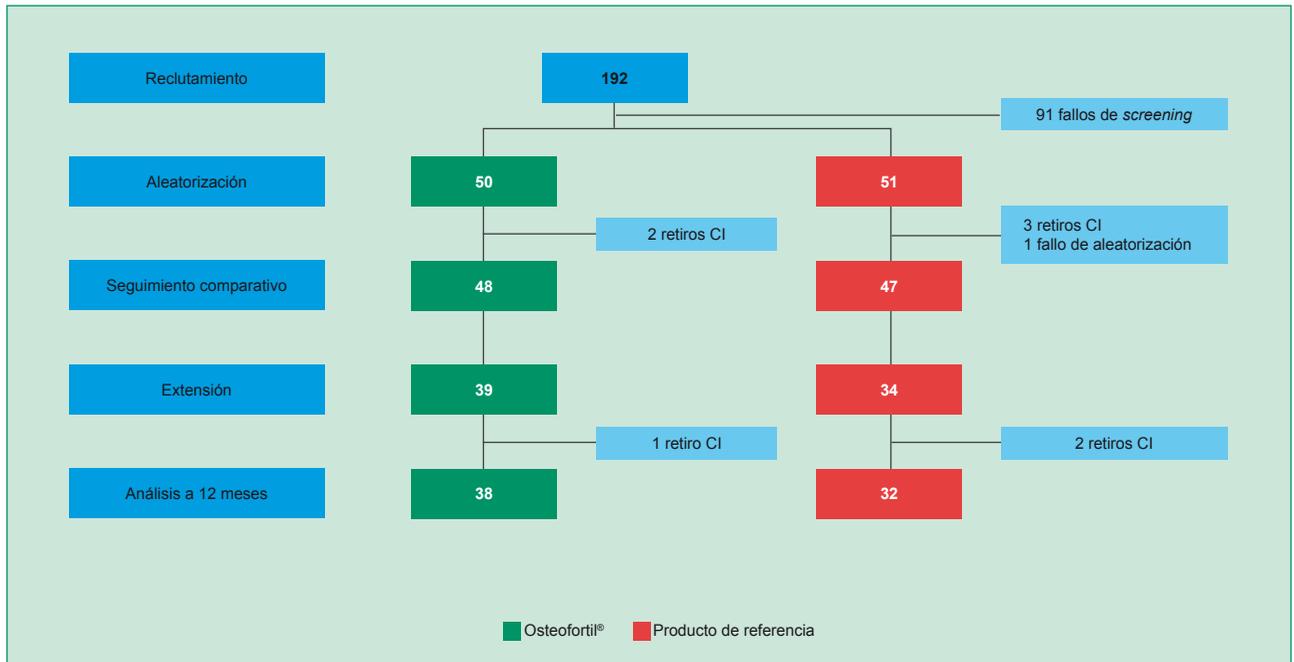


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes. CI, consentimiento informado.

hematológica, cardíaca o pulmonar, según el criterio del investigador; presencia de hipercalcemia (Ca) > 10.5 mg/dl; presencia de paratohormona (PTH) sérica elevada (hiperparatiroidismo) > 65 pg/ml; hipovitaminosis o hipervitaminosis D (25-hidroxivitamina D [25(OH)D]) < 16 ng/ml o > 80 ng/ml, o antecedentes personales de enfermedades oncológicas. El criterio de hipovitaminosis D/hipervitaminosis D y la presencia de PTH sérica elevada combinados, representaron aproximadamente el 75% de los fallos en la selección de las pacientes. Los criterios de exclusión debido a tratamientos previos a la selección fueron: uso de andrógenos o esteroides anabólicos en los seis meses previos a la consulta inicial; uso de dicumarínicos o derivados indandiónicos en los tres meses previos; administración de heparina durante más de 30 días en los seis meses previos; condicionalmente el uso de bisfosfonatos orales, ya que después de evaluar el cumplimiento del tratamiento, se plantearon dos situaciones: si la paciente los había utilizado durante menos de seis meses, necesitaba un período de reposo farmacológico (*wash-out*) de seis meses, mientras que si los habían consumido durante más de seis meses, requería un reposo farmacológico de al menos 12 meses; uso de estrógenos, moduladores selectivos del receptor de estrógenos o calcitonina en los tres meses previos, y antecedente (en cualquier momento) de la administración de teriparatida, estroncio, flúor o bisfosfonatos por vía parenteral. También se consideraron los criterios de exclusión comunes a todos los protocolos de los estudios clínicos, como el consumo excesivo de alcohol, la presencia de enfermedades psiquiátricas o el criterio del investigador principal, cualquiera fuera la causa.

Se realizaron 192 consultas de selección, en las cuales se encontraron 91 fallas y se seleccionaron 101 pacientes (Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes. Véase referencia 2). Cuando las pacientes presentaban hipovitaminosis D, el protocolo daba la posibilidad de fallarlas, realizar la corrección con vitamina D y volver a probarlas. El grupo que recibió la nueva molécula estuvo formado por 50 pacientes, mientras que en el grupo del producto de referencia participaron 51 mujeres. Debido a cinco retiros del consentimiento informado, en la evaluación de los seis meses de tratamiento permanecieron 48 pacientes en el grupo que recibió Osteofortil® y 47 participantes en el grupo de comparación. En esa etapa, 39 mujeres del primer grupo aceptaron continuar el tratamiento con la nueva formulación, mientras que en el grupo que recibía el producto de referencia, 34 participantes aceptaron cambiar el tratamiento. En la fase de extensión del estudio se produjeron tres retiros de consentimiento en el primer grupo y dos en el segundo, por lo que completaron los 12 meses de tratamiento 38 pacientes del grupo Osteofortil® y 32 del grupo de comparación.

Las características basales de las participantes fueron similares en todas las variables consideradas, con un promedio de edad de 65 años; la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 26 kg/m² y 20 años fue el promedio de tiempo de menopausia. En ambos grupos se habían utilizado bisfosfonatos entre 9 y 12 meses; los valores de calcemia, fosfatasa alcalina y 25(OH)D eran similares, al igual que los marcadores de formación y resorción ósea. Tampoco se encontraron diferencias en la DMO, el T-score, ni la DMO volumétrica medida por

Tabla 1. Características iniciales de la población.

Variable ®	Osteofortil ®	Forteo ®	p
Edad (en años)	65.6 (54-80)	65.6 (52-80)	0.88
IMC (kg/m ²)	26.2 ± 4.3	26.3 ± 3.7	0.72
Tiempo de menopausia (años)	22.2 ± 10.9	21.8 ± 13.1	0.66
Tiempo de uso de bisfosfonatos (meses)	8.54 ± 14.4	12.5 ± 19.9	0.40
Calcio (mg/dl)	9.5 ± 0.3	9.6 ± 0.2	0.36
Fosfatasa alcalina ósea (U/l)	13.5 ± 3.3	13.3 ± 4.2	0.98
25(OH)D (ng/ml)	28.9 ± 10.9	30.3 ± 11.3	0.44
P1NP (ng/ml)	57.1 ± 21.2	60.9 ± 24.8	0.97
Osteocalcina (ng/ml)	33.4 ± 11.6	34.3 ± 14.5	0.62
C-telopéptido (pg/ml)	517.1 ± 206.9	584.06 ± 313.1	0.95
Densidad mineral en columna (T-score)	-2.96 ± 0.5	-2.99 ± 0.5	0.85
Densidad mineral en columna (g/cm ²)	0.822 ± 0.0	0.822 ± 0.0	0.83
Fracturas previas (%)	25.5%	22%	0.29
TCC densidad mineral columna lumbar (mg/cm ³)	71.3 ± 20.48	75.4 ± 14.4	0.44

TCC. El antecedente de fracturas fue similar (25% y 22%) (Tabla 1. Características iniciales de la población. Véase referencia 2).

En relación con los índices de formación y de resorción ósea, en la curva de evolución del P1NP (Figura 2. Evolución del P1NP. Véase referencia 2) se señalaron las medias de los valores obtenidos en cada control. Ambos grupos presentaron un inicio rápido de formación de hueso; el ascenso se mantuvo hasta los seis meses, y luego se observó una estabilización de los niveles. Ese comportamiento había sido descrito en estudios previos, y se lo observa habitualmente en los indicadores de formación ósea de los pacientes tratados con teriparatida. En ningún punto de comparación hubo una diferencia significativa entre los dos grupos.

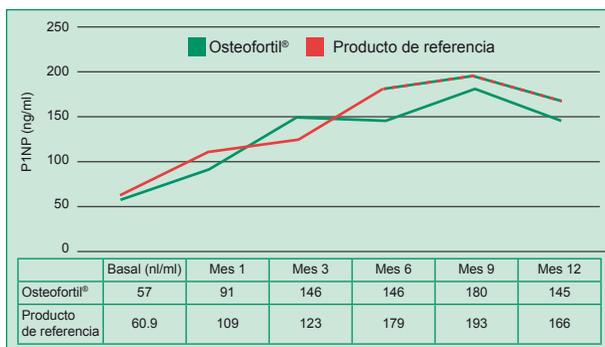


Figura 2. Evolución del P1NP.

La valoración del P1NP en el mes 6 (Figura 3. Comparación del P1NP al mes 6. Véase referencia 2) en ambos grupos se realizó mediante un diagrama de *box and whiskers* (caja y bigotes), en el que la parte inferior de la caja muestra el primer tercilo, la mediana muestra el segundo tercilo y la parte superior el tercer tercilo; se aprecian los valores extremos y los puntos que represen-

tan las mediciones extremas (*out layers*). En ese gráfico se observó una superposición de la distribución de la varianza de ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

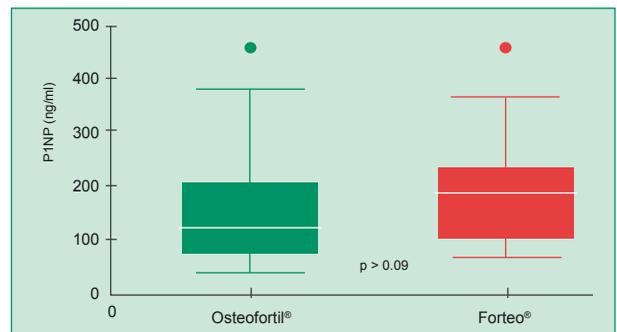


Figura 3. Comparación del P1NP al mes 6.

Para la osteocalcina se obtuvieron resultados similares en ambos grupos (Figura 4. Evolución de la osteocalcina. Véase referencia 2), con un aumento rápido en el primer mes, que continuó hasta los seis meses, mostrando posteriormente una imagen en meseta.

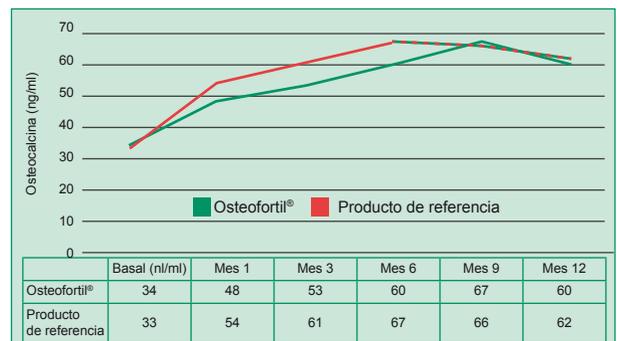


Figura 4. Evolución de la osteocalcina.

En el diagrama de caja y bigotes correspondiente (Figura 5. Comparación de la osteocalcina al mes 6. Véase referencia 2), también se observó una superposición de la varianza, sin diferencias significativas entre ambos grupos en la visita correspondiente al mes 6.

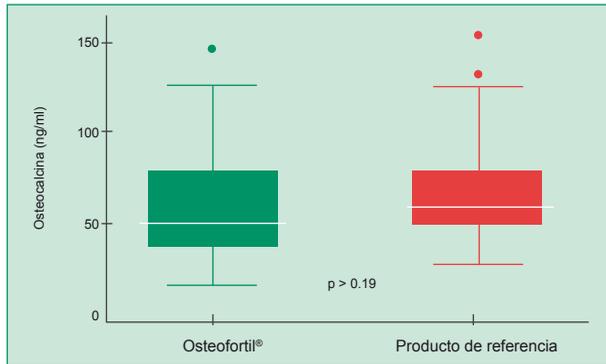


Figura 5. Comparación de la osteocalcina al mes 6.

La gráfica correspondiente al CTx (Figura 6. Evolución del telopéptido C. Véase referencia 2) fue congruente con el curso habitual observado en el tratamiento con teriparatida: sin respuesta aparente durante el primer mes de tratamiento (ventana anabólica), luego, el CTx comenzó a aumentar hasta el sexto mes, con una meseta o declinación leve en los meses subsiguientes. Como en las restantes evaluaciones, tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos en ningún punto del estudio.

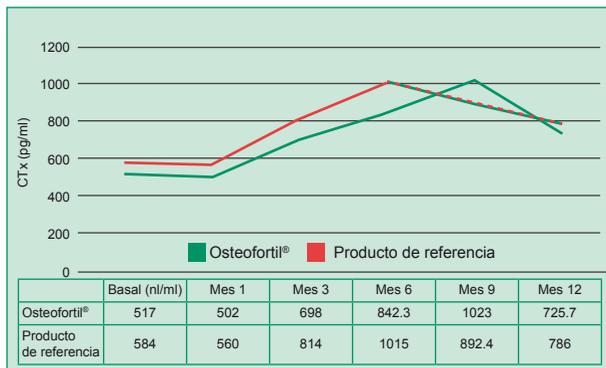


Figura 6. Evolución del telopéptido C.

Al estudiar las variaciones de la DMO, se observó una superposición de la dispersión de los valores del porcentaje de cambio en la DMO de L1 a L4 al mes 6 en ambos grupos. El valor de corte establecido, del 4%, se alcanzó en los dos grupos y el cambio en la DMO en ambos grupos de tratamiento no alcanzó diferencias estadísticamente significativas. En la comparación de la distribución de los T-score de la población (Figura 7. Comparación del T-score en L1-L4. Véase referencia 2), en la evaluación

inicial las pacientes presentaron valores de osteoporosis o cercanos a ésta. A los seis meses habían alcanzado un T-score de -2.6 y estaban próximas a superar el rango osteoporótico. El cambio porcentual del criterio principal de valoración fue similar en los dos grupos. A los 12 meses las pacientes presentaron valores por encima del límite densitométrico de osteoporosis, y todas estaban en niveles osteopénicos.

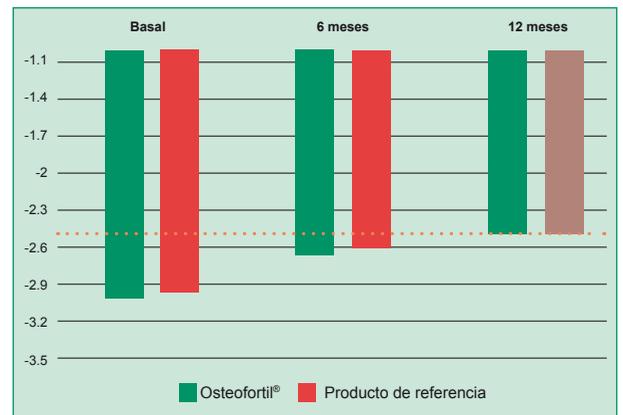


Figura 7. Comparación del T-score en L1-L4.

En cuanto a los valores absolutos de DMO volumétrica (Figura 8. Densidad mineral ósea volumétrica en L1-L2 por TCC), medida por TCC, no se encontraron diferencias a nivel basal, a los seis meses ni a los doce meses. La TCC se efectuó en las 20 primeras pacientes de cada grupo que aceptaron la realización de la tomografía. El incremento de la DMO volumétrica medido por TCC fue del 15% y del 17% sobre los valores basales, para Osteofortil® y el producto de referencia, respectivamente. Luego de los seis meses se encontró una estabilización de los valores, que aumentaron solamente un 1.7% y un 2% más, en el mismo orden. Esos resultados confirmaron la hipótesis en la que se planteaba que los efectos más relevantes de la teriparatida sobre la DMO y la resistencia ósea se registraban en los primeros seis meses de tratamiento.

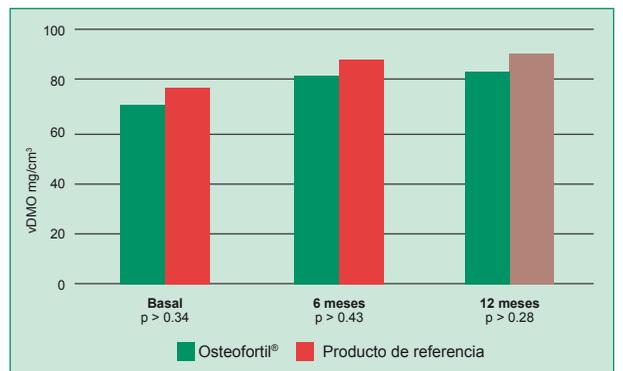


Figura 8. Densidad mineral ósea volumétrica en L1-L2 por TCC.

Con respecto a la seguridad, los principales eventos adversos identificados fueron (Tabla 2. Incidencia de efectos adversos. Véase referencia 2): hipercalciuria; hipovitaminosis D por subtratamiento (en esos casos se aumentó la dosis del suplemento); aumento de la incidencia de infecciones respiratorias altas. En este último caso, los autores tomaron en consideración que el estudio se llevó a cabo principalmente durante los meses invernales y es

probable que se trate de eventos no relacionados con el tratamiento. También se registraron eventos frecuentes con el uso de la teriparatida, como cefaleas, astenia, mareos, hipotensión arterial y dispepsia, sin diferencia significativa entre los grupos.

Se presentaron dos eventos adversos graves: un caso de arritmia, que se consideró no relacionado con la medicación, y un episodio de hipotensión vinculado con el uso del producto de referencia. No se generaron anticuerpos antiteriparatida en ninguna de las etapas de la investigación, ni durante el estudio comparativo ni durante la extensión. Una paciente presentó resultados positivos para los anticuerpos antiteriparatida en la evaluación inicial, previa a la administración del tratamiento. Si bien la causa probable fue una reacción cruzada en la prueba ELISA, la paciente interrumpió la participación en el estudio y no fue posible continuar su evaluación.

En conclusión, se observó que ambos productos incrementaron de manera similar la DMO y los marcadores de formación y resorción ósea, además de presentar un perfil de seguridad similar.

Tabla 2. Incidencia de efectos adversos.

Evento	Osteofortil®	Producto de referencia + Osteofortil®
Hipercalciuria	10/50	10/51
Hipovitaminosis D	10/50	12/51
Infecciones respiratorias altas	10/50	9/51
Cefalea	2/50	2/51
Astenia	7/50	3/51
Mareos	4/50	3/51
Hipotensión arterial	1/50	3/51
Dispepsia	2/50	6/51

Referencias

1. Estudio de biodisponibilidad relativa entre dos formulaciones parenterales de teriparatida en voluntarios sanos. Disposición de aprobación ANMAT 1505/12. ReNIS IS000937. Presentado en *World Congress of Pharmacology*, Ciudad del Cabo, Sudáfrica, 2014.

2. Comparación de la eficacia y seguridad clínicas de Osteofortil® respecto de Forteo®. ReNIS IS000948. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01945788. Fue presentado en ENDO 2015, San Diego, California, y en *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*, WCO-IOF-ESCEO 2015 en Milán, Italia, 2015.



Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR), Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

El contenido de **Reportes Destacados de Conferencias. Nueva Molécula - Teriparatida** es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de i+d.

Impreso en la República Argentina, marzo de 2016. Colección Expertos Destacados, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.