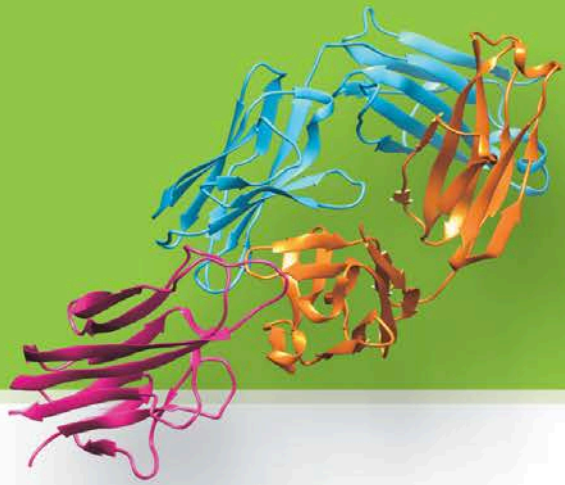




I JORNADA NACIONAL DE BIOSIMILARES
MADRID | 24 ENERO 2017

El valor del medicamento biosimilar en la práctica clínica

Miguel Martin

Jefe de Servicio de Oncología Médica

Hospital Gegorio Marañón

Presidente SEOM 2016-2018

Approval of biosimilars: regulatory framework

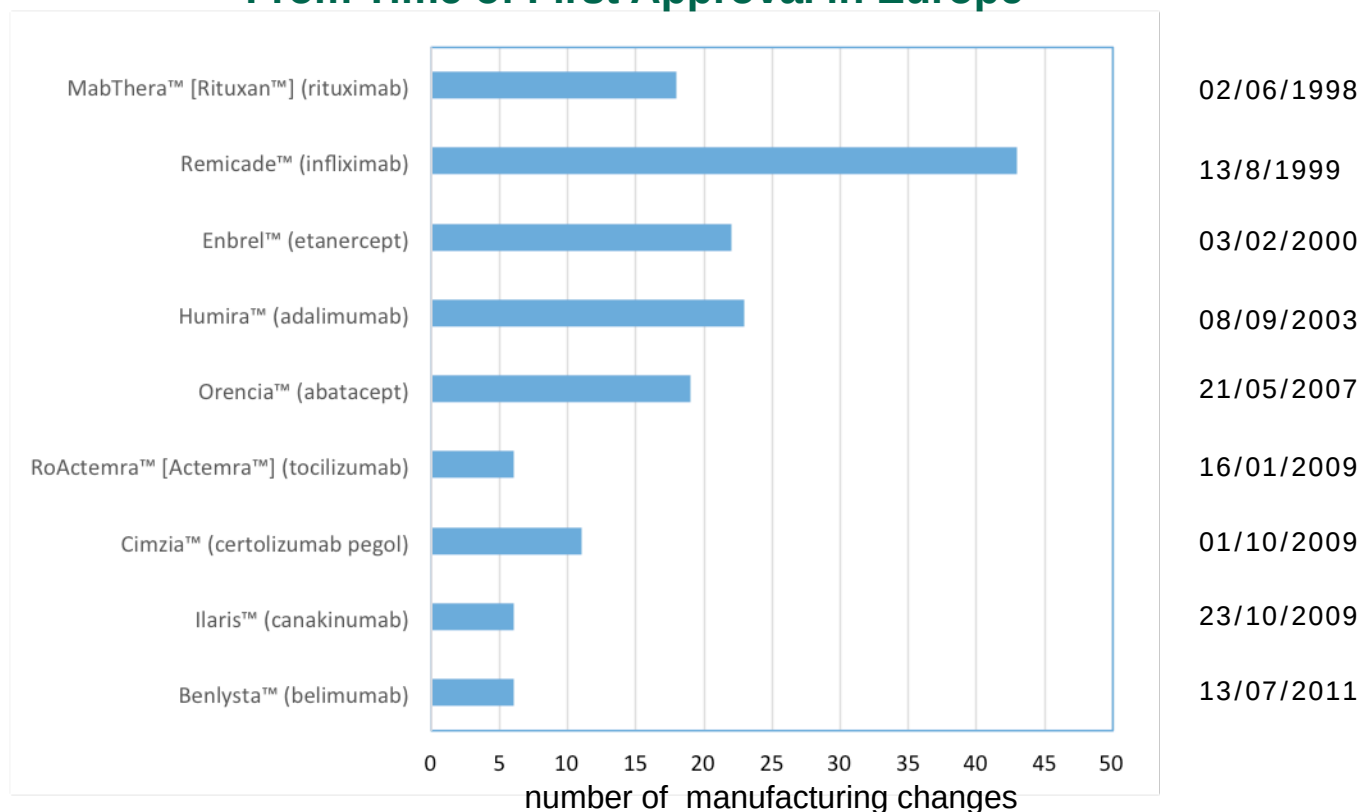
- Analytical similarity and validation are crucial
- The drug should have same aminoacid sequence and glycosilation than the original drug
- Good, extensive preclinical data
- Similar PK (80-125% range vs original)
- Similar toxicology
- **Goal of clinical trials:**
 - **demonstrating similar efficacy and safety**
 - **no need of demonstrating similar patient's benefit, that has been already proven in the pivotal trials of the original compound**
- The biosimilar is not supposed to be superior to the original drug
- Potential extrapolation to other scenarios
- The approval is based on the overall picture

Biosimilars: data

- Cost of developing a biologic drug: >800M US \$
- Along 8 years
- Transfection of DNA to host cell (3-4 different cell lines)
- Cell-line selection/development
- Establishment of a unique master cell bank
- Made in living cells, each owner has its own
- Cell culture expansion
- Purification
- Characterization, stability, formulation
- Iterative process until the biosimilar is almost identical to the original drug in structure and function

Many Biologics Have Undergone Multiple Manufacturing Changes During Their Life Cycle

Number of Manufacturing Changes for Biologics Used in Rheumatologic Indications, From Time of First Approval in Europe¹



As of September 2014 a total of 404 mAb manufacturing changes have been approved in the EU²

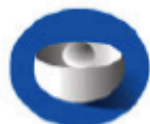
- 1. Data from EMA. <http://www.ema.europa.eu/ema/> All files accessed March 2015. 2. Zrubka et al. Ann Rheum Dis 2015;74(Suppl 1):A8.31

Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares

- La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) está comprometida con nuestro Sistema Nacional de Salud y es consciente del reto que significa para su sostenibilidad la acelerada incorporación de importantes innovaciones diagnósticas y terapéuticas de alto coste en el campo de la Oncología.



Biosimilares aprobados para el tratamiento de soporte



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15/02/2015

Medicine Name	Common name	Marketing Authorisation Holder	Authorisation date
Omnitrope	somatropin	Sandoz GmbH	12/04/2006
Abseamed	epoetin alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Binocrit	epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Hexal AG	28/08/2007
Retacrit	epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
Silapo	epoetin zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Biograstim	filgrastim	AbZ-Pharma GmbH	15/09/2008
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Tevagrastim	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
Zarzio	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
Nivestim	filgrastim	Hospira UK Ltd.	08/06/2010
Inflectra	infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
Remsima	infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
Ovaleap	follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Grastofil	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Bemfola	follitropin alfa	Finox Biotech AG	27/03/2014
Abasaglar	insulin glargine	Eli Lilly Regional Operations GmbH	09/09/2014
Accofil	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014

Reto en los ensayos clínicos con biosimilares: definición de “*endpoints*”

- Para los biológicos menos complejos, EPO o G-CSF, los *endpoints* son fáciles de medir

- Para la actividad monoclonal en el cáncer, los *endpoints de eficacia*, no son reproducibles y difíciles de medir :

Tasa de respuesta

Supervivencia libre de progresión

Anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento de tumores sólidos

Anticuerpos Monoclonales (AcMo) con biomarcador predictivo

Trastuzumab	AcMo	HER2	Cáncer de mama precoz y metastásico HER2 positivo, cáncer gástrico HER2 positivo
Pertuzumab	AcMo	HER2	Cáncer de mama HER2 positivo
Cetuximab	AcMo	EGFR	Cáncer colorectal sin mutación de K-Ras ni N-Ras* * Cáncer de cabeza y cuello
Panitumumab	AcMo	EGFR	Cáncer colorectal sin mutación de K-Ras ni N-Ras* *
T-DM1	Inmunoconjugado	HER2	Cáncer de mama

Anticuerpos Monoclonales (AcMo) sin biomarcador predictivo

Bevacizumab	AcMo	VEGF	Cáncer de mama, colorectal, ovario, cérvix, renal, cáncer de pulmón no escamoso, tumores SNC
Ramucirumab	AcMo	VEGFR2	Cáncer gástrico

Reto en los ensayos clínicos con biosimilares: definición de “*endpoints*”

- Para los biológicos menos complejos, EPO o G-CSF, los *endpoints* son fáciles de medir

- Para la actividad de los anticuerpos monoclonales en el cáncer, los *endpoints* *surrogados de eficacia* son poco fiables o difíciles de medir:

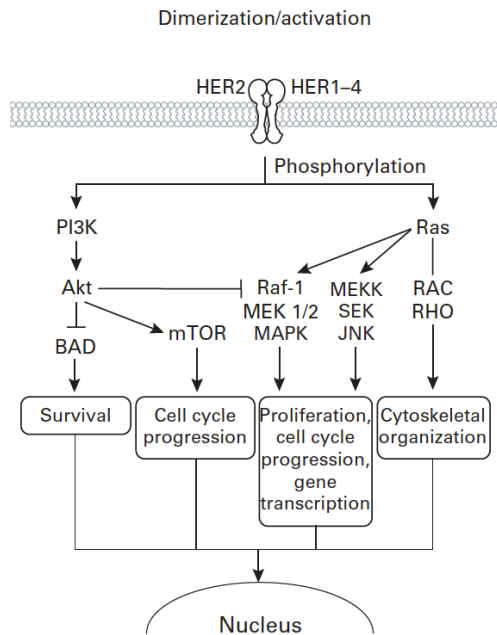
 - Tasa de respuesta

 - Supervivencia libre de progresión



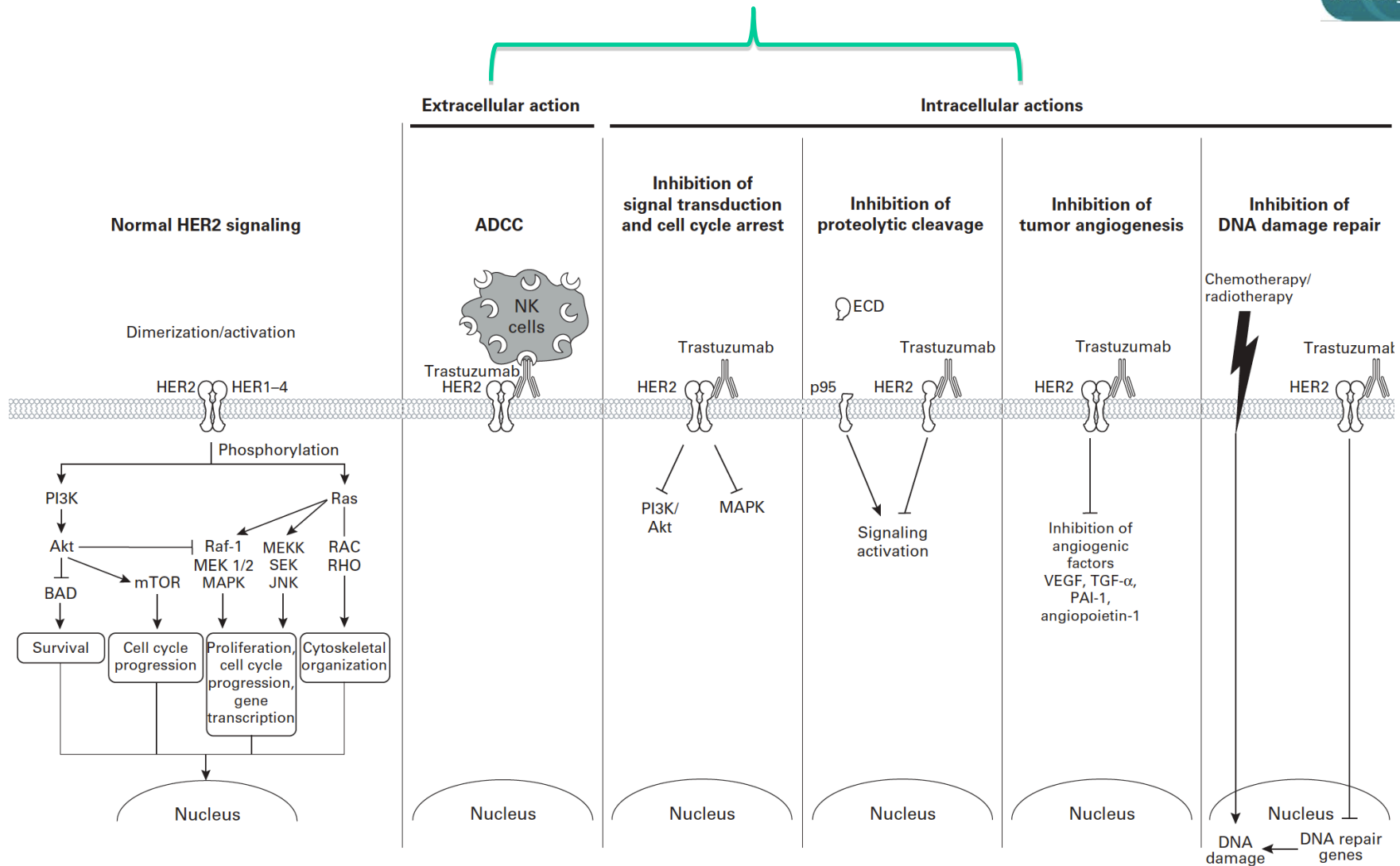
Trastuzumab Mechanisms of Action

Normal HER2 signaling



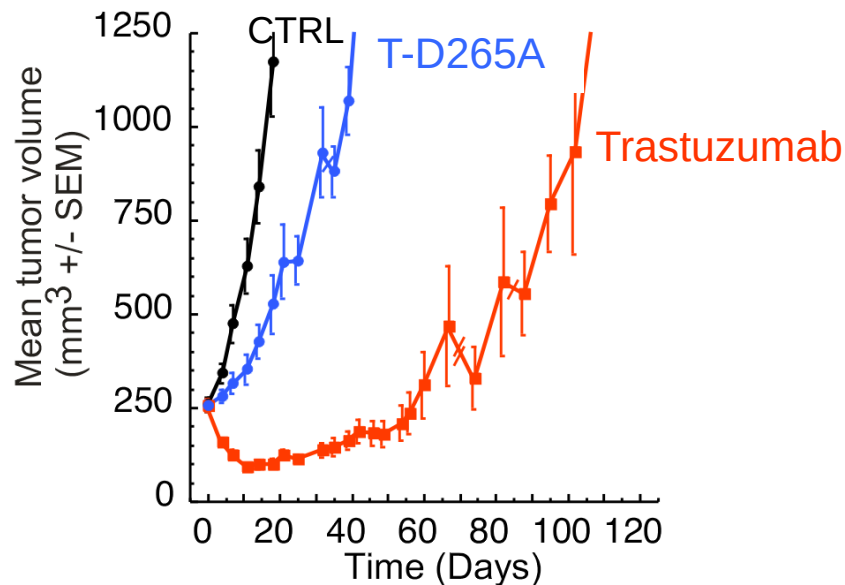


Trastuzumab Mechanisms of Action

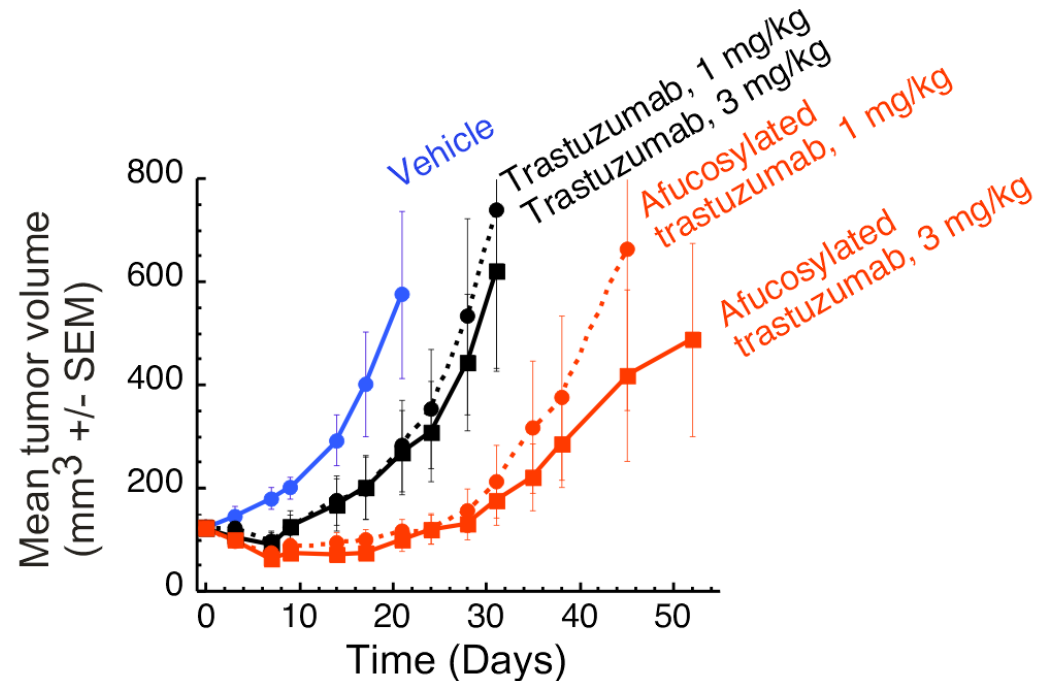


La activación de la respuesta inmune es importante para trastuzumab y es modulada por glicosilación/fucosilación

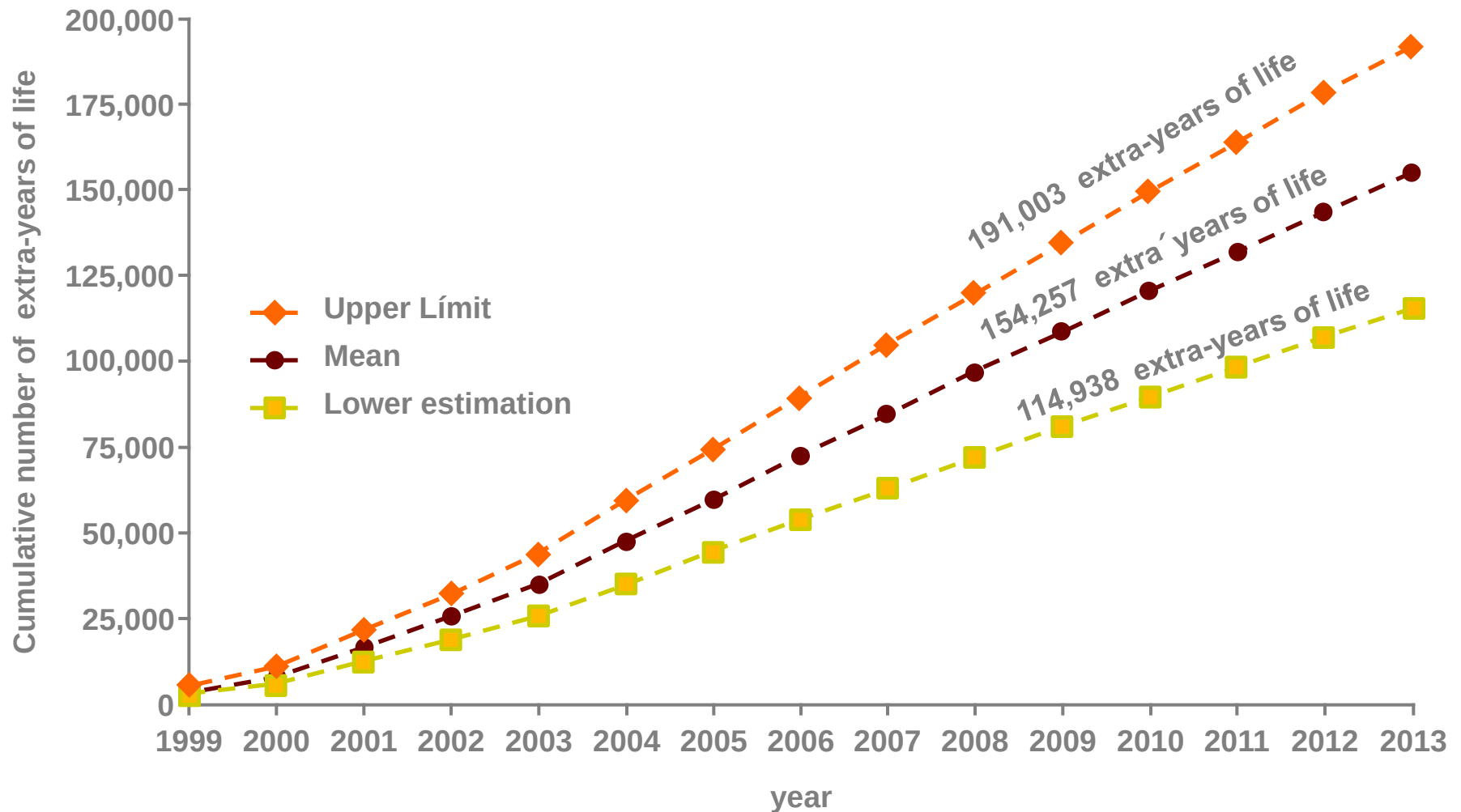
Loss of Activity in Variants Unable to Engage ADCC



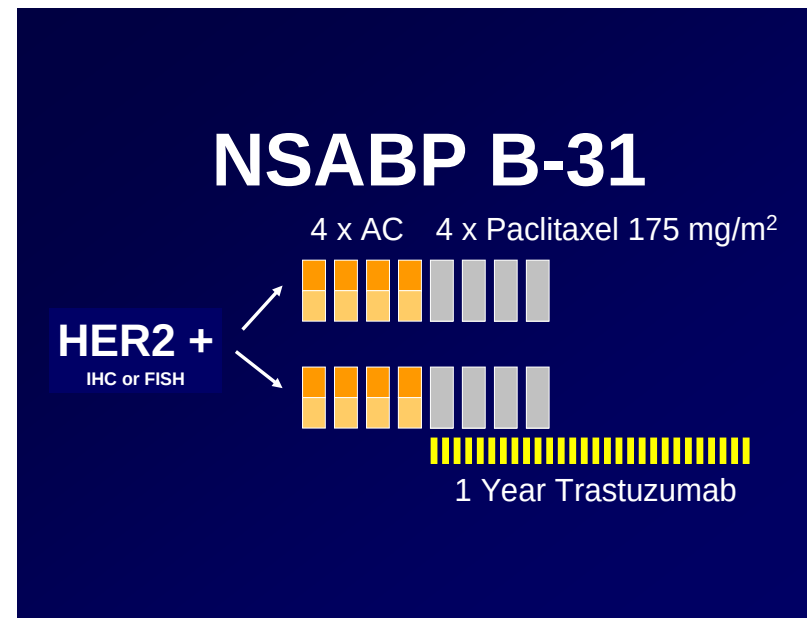
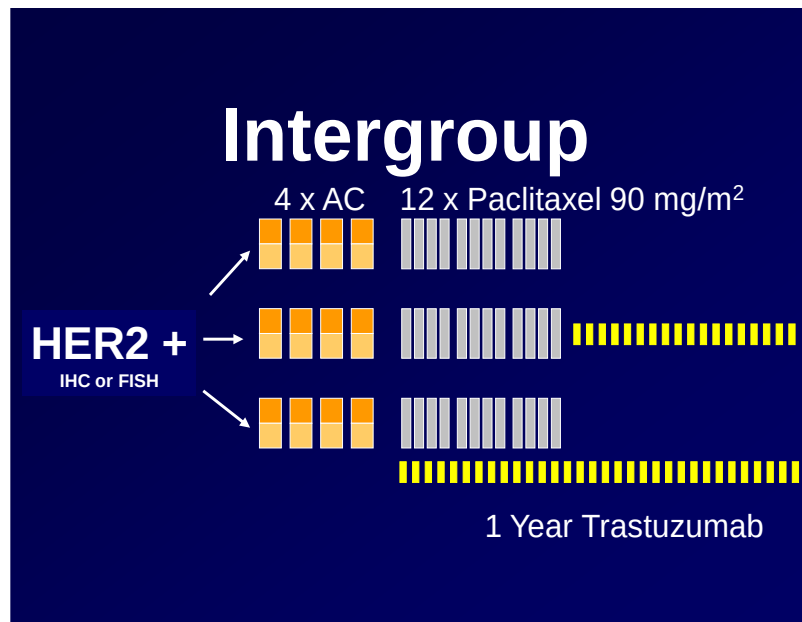
Greater Activity in Variants with Enhanced Ability to Engage ADCC



Estimate of the gain of years of life in MBC HER2-positive after the introduction of trastuzumab

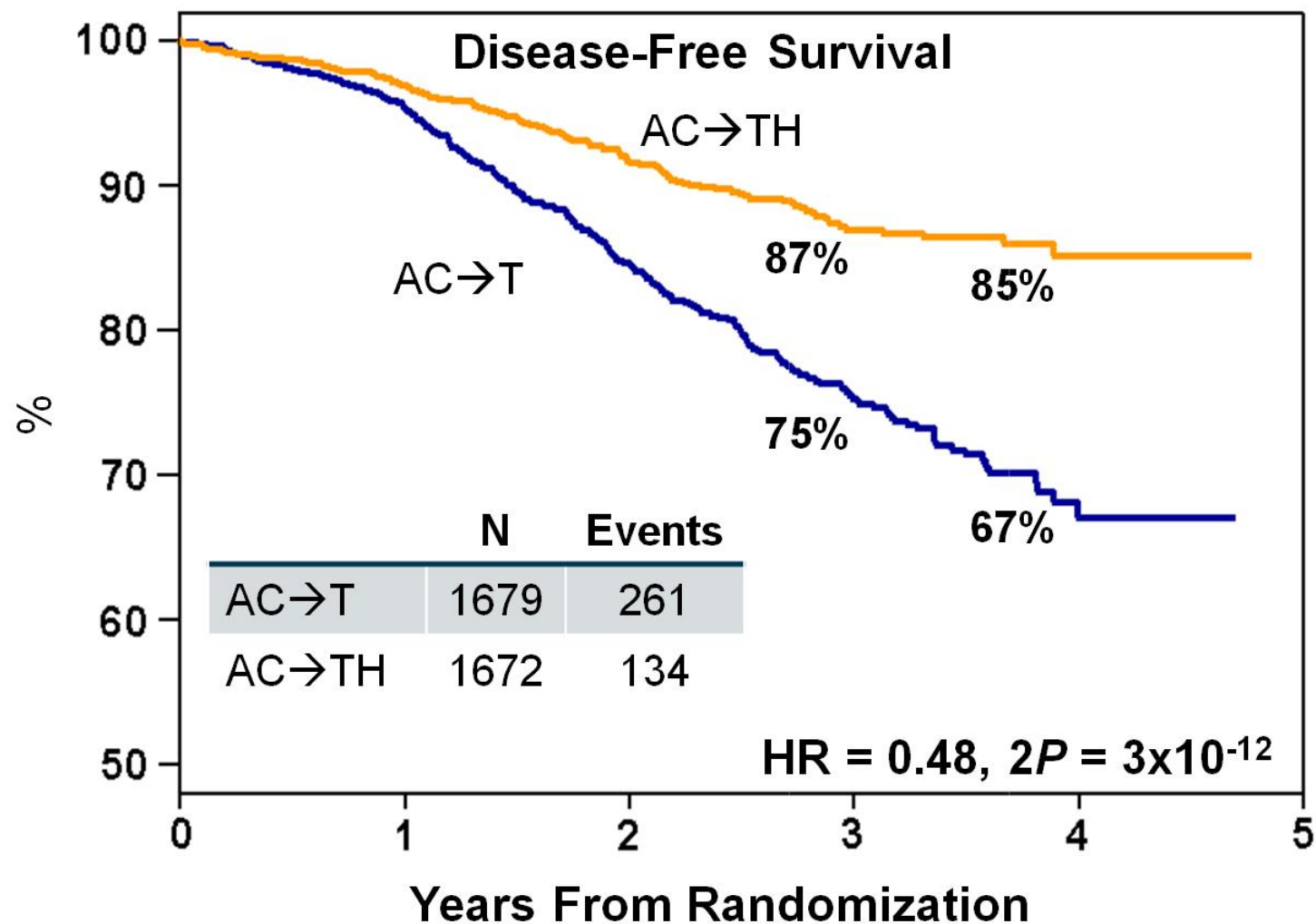


Trastuzumab postsurgical (adjuvant) trials in early breast cancer



NSABP B-31/NCCTG N9831 Trials

Combined Analysis



¿Cuál es la población más apropiada para establecer similitud de biosimilares de trastuzumab en el cáncer de mama?

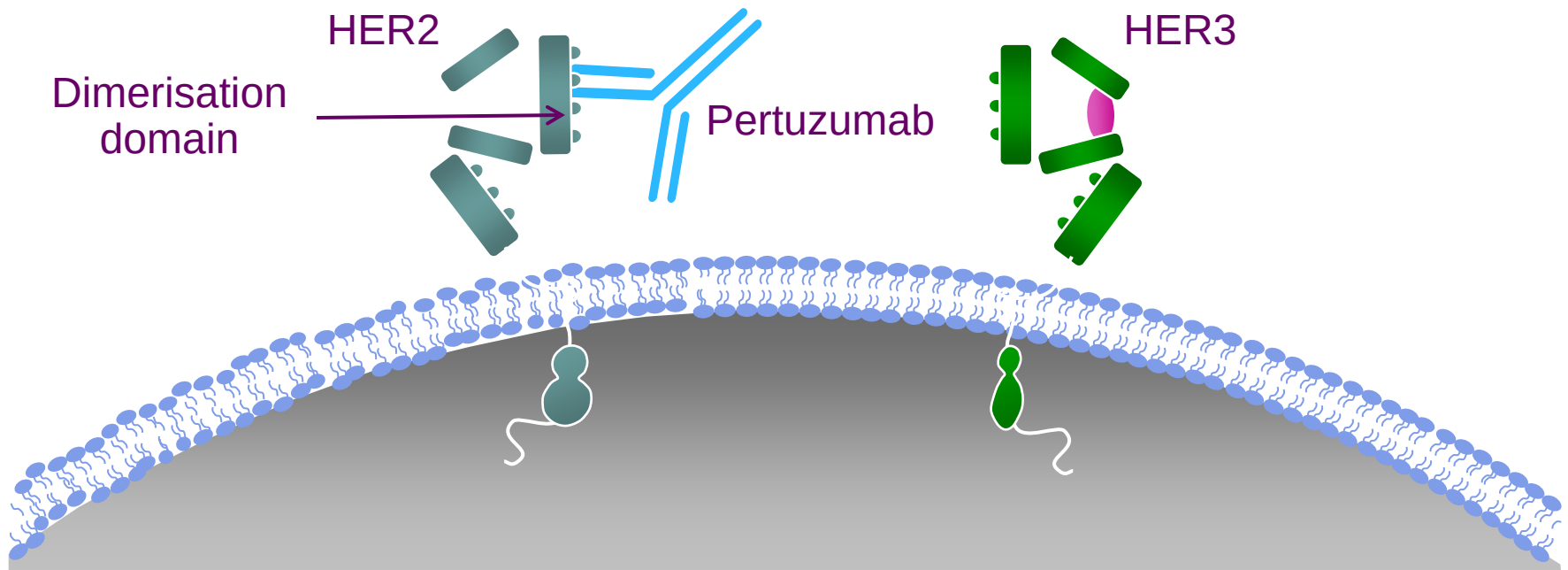
Aspecto	Metastático	Neo-Adyuvancia / Adyuvancia
PK	(-) Afectada por el estado del paciente y el tumor	(+) Población Homogénea en buen estado general
PD	(-) NO se dispone de marcadores PD clínicamente validados	
Eficacia / Seguridad	(-) Población con características heterogéneas que afectan el resultado final. Necesita control y estratificación por múltiples factores (uso previo de quimioterapia y AcMo, evolución del status,...). Difícil de seleccionar un grupo homogéneo	(+) Características base del paciente que permite seleccionar una población homogénea no afectada por factores externos
Inmunogenicidad	(-) Pacientes inmuno-comprometidos con un sistema inmune afectado por su estado y por la quimioterapia concomitante que recibe	(+) Sistema inmune parcialmente deteriorado durante los ciclos de quimioterapia, pero podría recuperar su estado normal tras ese período



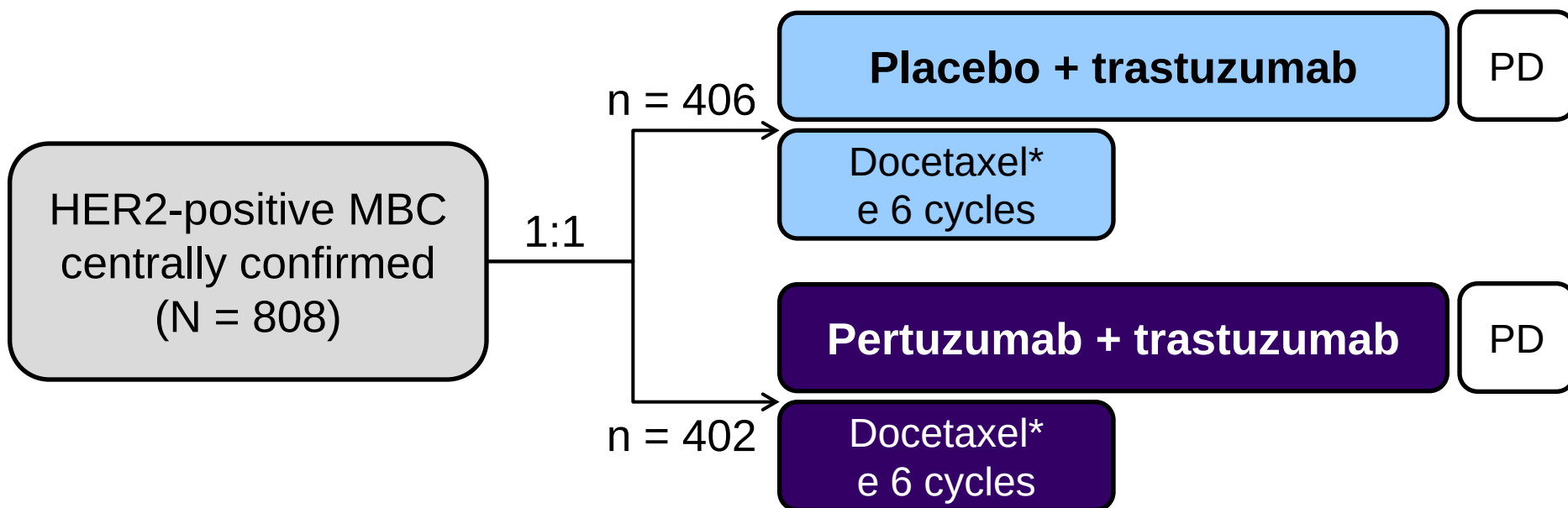
Pertuzumab inhibits HER2-HER3 dimerization



- By blocking HER2 dimerisation, pertuzumab inhibits key HER signalling pathways that mediate cancer cell proliferation and survival^{1–4}
- Pertuzumab prevents the formation of HER2:HER3 receptor pairs^{1,5}



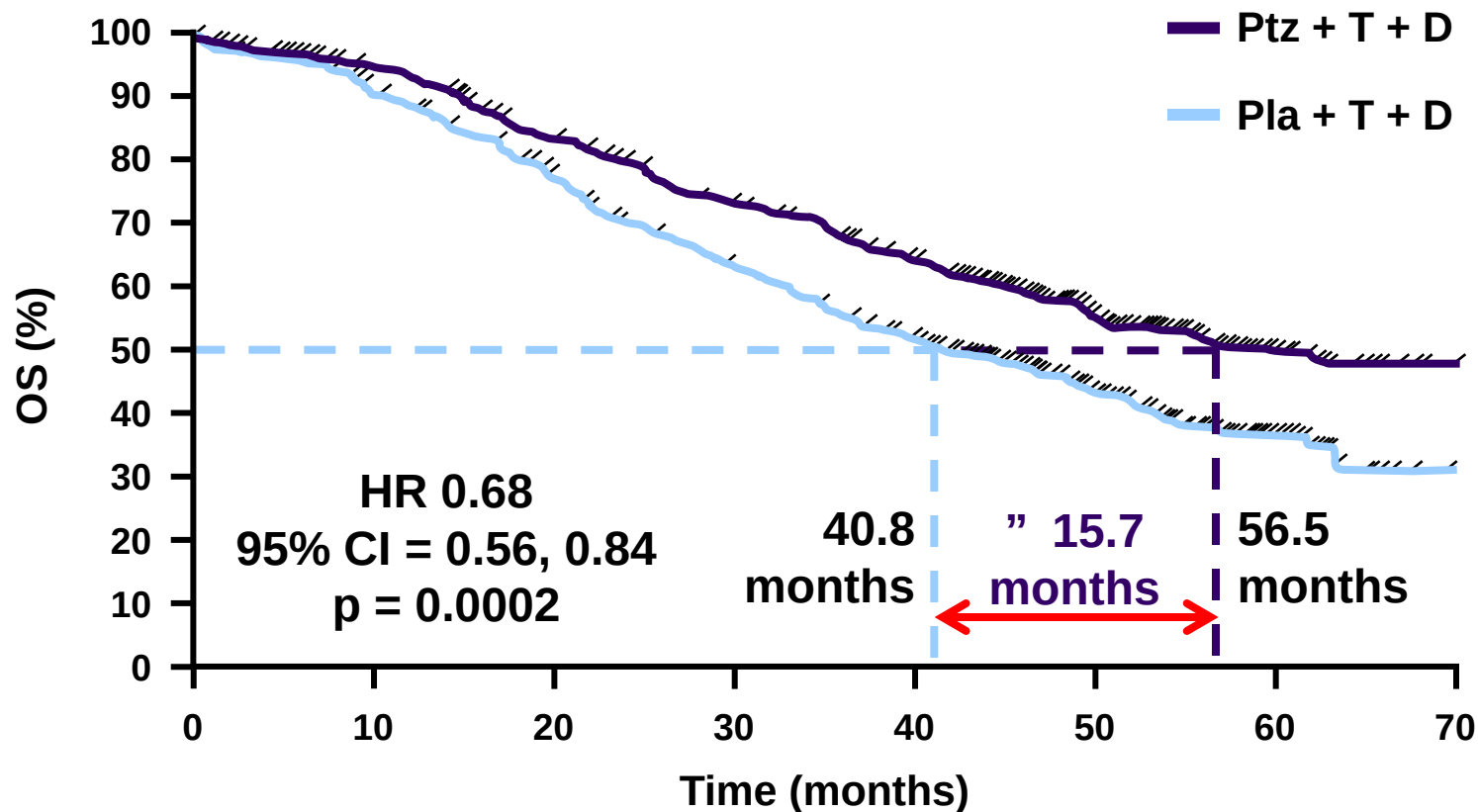
CLEOPATRA Study Design



- Randomization stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy
- Study dosing q3w:
 - Pertuzumab/placebo: 840 mg loading ' 420 mg maintenance
 - Trastuzumab: 8 mg/kg loading ' 6 mg/kg maintenance
 - Docetaxel: 75 mg/m² ' 100 mg/m² escalation if tolerated

Final OS Analysis

Median follow-up 50 months (range 0–70 months)



n at risk

Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1
Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0

Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares

• Incertidumbres

En el caso de los Anticuerpos Monoclonales Antitumorales:

- Comparados con los Biosimilares de Tratamientos de Soporte, no existen apenas marcadores subrogados de eficacia que sean fiables y fáciles de medir
- Limitada correlación entre esos marcadores subrogados y el beneficio clínico real
- Alta complejidad estructural con mecanismos de acción múltiples para un mismo anticuerpo
- Diferentes indicaciones (diferentes tumores, diferentes objetivos clínicos, diferentes estadios) pueden tener diferentes marcadores de eficacia

1.- Fase Analítica (Comparabilidad Cualitativa)

- Es esencial en el inicio del desarrollo de biosimilares. Deben exigirse los máximos grados de similitud técnicamente alcanzables en el caso de los biosimilares antitumorales.
- Es necesario el desarrollo de protocolos específicos con indicación de los rangos de variación asumibles; sólo aquellos AC que ofreciesen resultados de similitud aceptable en todos los parámetros analizables (incluido el perfil de glicosilación y fucosilación), deberían ser considerados para un desarrollo ulterior.

2.- Fase Preclínica (Comparabilidad Biológica)

- La inclusión de una batería lo más completa posible de test biológicos es también de la máxima importancia y debería ser minuciosamente regulada, con un protocolo específico para biosimilares de Ac
- El descartar diferencias desde el punto de vista inmunitario es muy relevante en Oncología dado que
 - La respuesta inmune contra el Ac puede ser causa de inactivación y motivo de toxicidad e ineficacia
 - muchos Ac provocan una respuesta inmune antitumoral (i.e. ADCC).

3.- Fase Clínica

- Es aceptable que en el diseño de estos estudios de comparabilidad clínica **se priorice la alta sensibilidad para encontrar diferencias y similitudes entre el biosimilar y el biológico original** en los objetivos escogidos (Farmacocinética, Farmacodinámica, Respuesta, Toxicidad...) en vez de los objetivos clínicamente más relevantes que habitualmente manejamos en Oncología como supervivencia global
- En cualquier caso, sería importante que los ensayos clínicos incluyan también “*endpoints*” secundarios (por ejemplo SLE, SLP, SG) que permitan estimar si existen diferencias groseras en endpoints de mayor importancia clínica.

4.- Extrapolación

- *Ampliar los datos de eficacia y seguridad de una indicación para la que se ha probado un producto biosimilar a otras indicaciones para las que se haya autorizado el producto de referencia.*
- La extrapolación plantea problemas complejos por la heterogeneidad de los pacientes en diferentes escenarios
- Sin embargo, no es realista el plantear ensayos clínicos que establezcan la comparabilidad clínica en **todas** las indicaciones posibles para un biológico de referencia.
- Cuanto más estrictos y validados sean los criterios para establecer la comparabilidad analítica, biológica y clínica, mas asumible podría ser la aceptación de la extrapolación

5.- Sustitución

- *Práctica de la dispensación un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al responsable de su prescripción*
- La SEOM considera que la sustitución no es aceptable para los medicamentos biológicos, postura coincidente con la legislación española. La posición de SEOM es que las Farmacias Hospitalarias no deben sustituir lo prescrito por un oncólogo médico concreto a su paciente concreto.

Informe Gabinete Uría Menéndez

- ✓ Los biosimilares están sujetos a obligaciones especiales de **seguimiento y farmacovigilancia**.
- ✓ La EMA no se pronuncia sobre si los medicamentos biológicos son sustituibles o intercambiables. La normativa nacional establece que los medicamentos **biológicos no son sustituibles**.
- ✓ La normativa comunitaria y nacional establece, a efectos de reconocimiento de recetas, la identificación de los medicamentos **biológicos por marca**.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

17420 *ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*

1. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:

a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).

URÍA MENÉNDEZ

6.- Intercambiabilidad

- *Cambio de un medicamento por otro que se espera que obtenga el mismo efecto clínico en un determinado cuadro clínico y en cualquier paciente por iniciativa —o con el consentimiento— del médico que la prescribe.*
- Una vez iniciado el tratamiento el intercambio a otro fármaco (sea al biosimilar o al de referencia) no debe producirse en ningún caso de manera automática.
- La intercambiabilidad propone cambios de biosimilar en pacientes individuales; la seguridad de este procedimiento no ha sido analizada en el desarrollo de los biosimilares.

7.- Trazabilidad y Farmacovigilancia

- Es indispensable el respeto a la **trazabilidad** para lo cual la normativa comunitaria y nacional establece la obligatoriedad de identificar los medicamentos biológicos y sus biosimilares por marca comercial (y no por principio activo).
- La SEOM coincide en la necesidad de **prescripción por marca** y demanda que antes de la introducción de los biosimilares en un hospital se adecuen los circuitos de prescripción, dispensación, administración y registro utilizando la marca comercial.
- La farmacovigilancia de los biosimilares está regulada como obligatoria a nivel europeo y es esencial para descartar diferencias con el biológico original en la efectividad o en la toxicidad en la población real.

Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares

Conclusiones I.

1. La SEOM cree que el desarrollo de biosimilares de anticuerpos monoclonales contribuirá a reducir el coste global del tratamiento antitumoral sin perjudicar a los pacientes
2. Los **ensayos clínicos bien diseñados** y realizados con criterios de valoración robustos y con adecuado tamaño muestral son la manera de mostrar la comparabilidad con el innovador
3. La SEOM reconoce que aun existen ciertas **incertidumbres** sobre la total equivalencia con los medicamentos originales.
4. La **extrapolación** se enfrenta al hecho de que los mecanismos de acción de los anticuerpos son complejos y pueden variar en diferentes entornos clínicos

Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares

Conclusiones II.

5. La SEOM recomienda cumplir estrictamente con la legislación sobre la **no sustitución de biológicos** y considera que la **intercambiabilidad** entre biosimilar y fármaco de referencia es desaconsejable en ausencia de estudios clínicos específicos en la misma indicación, y sólo aplicable en casos muy seleccionados por criterio médico.
6. Para garantizar la trazabilidad y farmacovigilancia, la SEOM considera que es imprescindible la **prescripción por marca** (y no por principio activo) y la implementación de mecanismos de seguimiento en los hospitales a tal efecto.