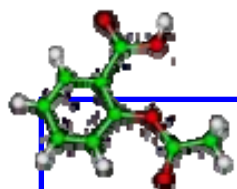




Biosimilares, una nueva opción para los oncólogos

Symposium Biosimilares
SEFH, Valencia 23 Octubre 2008

Prof. Alfredo Carrato
Jefe de Servicio Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid



Medicamento original

Síntesis química

Origen biotecnológico



Expiración patente

Desarrollo del **genérico**
(estructura química similar)

Desarrollo del **biosimilar**
(líneas celulares/ proceso producción)

Biosimilar = Medicamento autorizado por la EMEA por ser comparable en calidad, seguridad y eficacia a una molécula original con más de 10 años de uso y experiencia,

Autorización nacional o MRP

Autorización centralizada (EMA)

Costes de desarrollo: 1-1.5 millones €

Tiempo de desarrollo: 3 años

Costes de desarrollo: ~ 50-100 millones €

Tiempo de desarrollo : ~ 6-9 años

Neutropenia



Definición: Es un déficit del número normal de granulocitos neutrófilos en sangre periférica

Causas de neutropenia inducida por fármacos

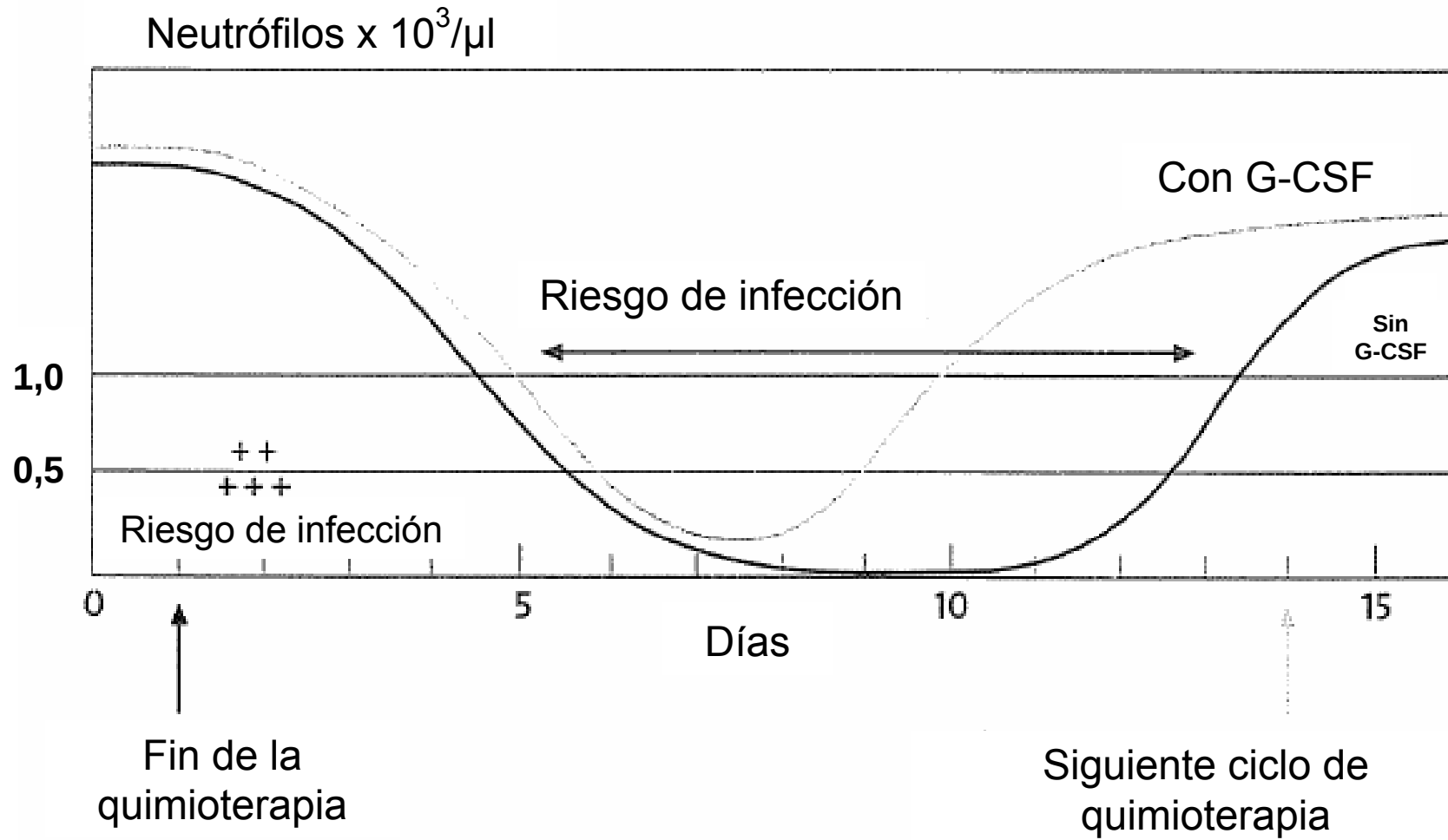
- Terapia citostática (efecto citotóxico)
 - Radioterapia
 - Terapia inmunosupresora
-

Ventajas de la utilización de G-CSF



- Reducción significativa de la incidencia de neutropenias febriles
 - Reducción significativa de la duración de las neutropenia graves
 - Reducción significativa de la tasa de infecciones documentadas
 - Además:
 - Reducción de la duración y la frecuencia de la hospitalización
 - Reducción del uso de antibióticos
 - Mayor facilidad para cumplir con la intensidad de la dosis planeada
-

Asociación temporal: Infección - Nadir



Profilaxis de la neutropenia con G-CSF

		Intenciones de tratamiento (ANCCN)		
		Curativo o adyuvante	Prolongación de la vida	Sintomático: Mejora en la calidad de vida
		Indicación para la administración de G-CSF		
Riesgo de neutropenia febril u otros problemas neutropénicos con un efecto sobre el tratamiento	Alto (> 20%)	SÍ	SÍ	SÍ
	Intermedio (10-20%)	Posible	Posible	Posible
	Bajo (< 20%)	NO	NO	NO

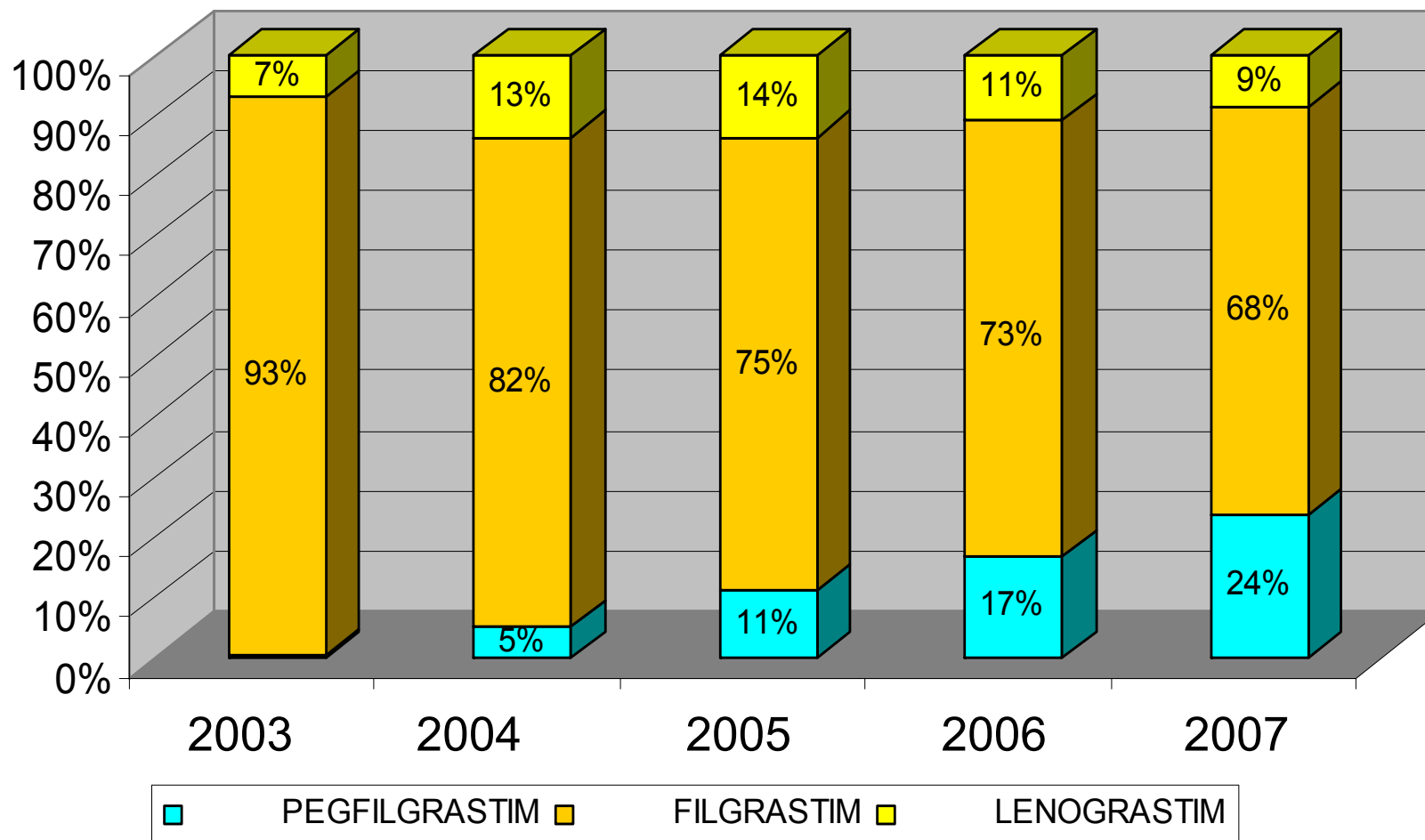
¿Cuándo se empieza a tratar la neutropenia en España?



- Consecuencias de la neutropenia
 - ¿Está la neutropenia infravalorada?
-

Tratamientos G-CSF por molécula en España

En el 77% de los casos se sigue utilizando G-CSF de 1ª generación



(IMS data 1Q 2008)

Filgrastim recombinante



- Variante corta
 - 175 aminoácidos
 - Aminoácido metionina N-terminal
 - Sin glicosilación
 - Peso molecular 18,8 kDa
 - Dos puentes disulfuro: uno entre los aminoácidos 36 y el 42 y otro entre el 62 y el 74
-

Pegfilgrastim



- Conjugado covalente del factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante filgrastim, con polietilenglicol (PEG), de alto peso molecular.
 - Semivida prolongada.
 - Permite una única administración por ciclo de quimioterapia.
-

Comparación pegfilgrastim - filgrastim



- Menos indicaciones, según la ficha técnica.
 - Semivida de eliminación considerablemente mayor:
 - Pegfilgrastim: $t_{1/2} = 33,2$ h
 - Filgrastim: $t_{1/2} =$ de 3,4 a 3,5 h
 - Otra dosificación:
 - 6 mg s. c. una vez, cada ciclo de quimioterapia
 - Eficacia similar a la de filgrastim
 - Reacciones adversas comparables
-

Ventajas de filgrastim en comparación con pegfilgrastim



- Filgrastim no tiene una acción sobre el paciente que dure 10 o incluso 14 días. La duración habitual de su administración es de 5-6 días. Esto hace que filgrastim sea más económico que pegfilgrastim.
 - Debido a su administración diaria, filgrastim puede monitorizarse mejor. Permite un mejor control
 - Sólo se administra la cantidad de filgrastim que se requiera. No hay riesgo de “sobredosis”, como puede suceder con pegfilgrastim.
 - Debido a la dosificación individualizada, se produce menos dolor óseo.
 - Según la autorización de comercialización, filgrastim tiene considerablemente más indicaciones que pegfilgrastim.
-

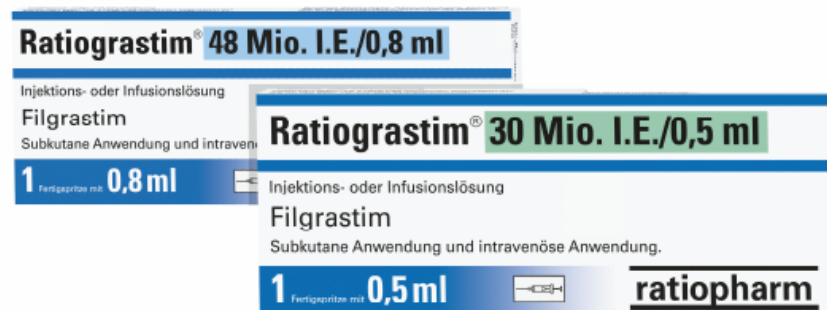
Preguntas de los oncólogos ante la llegada de los biosimilares



- Seguridad, Eficacia y Calidad del producto
 - Resultados de Ensayos Clínicos que lo demuestren
 - Inmunogenicidad
 - Sustitución/ Intercambiabilidad
 - Farmacovigilancia/ Plan de Gestión de Riesgos
-

Características de Ratiograstim®

- Es el primer filgrastim biosimilar (producto de referencia Neupogen®)
- Autorizado por la EMEA el 15 de Septiembre de 2008
- Tiene las mismas indicaciones que el producto de referencia:
 - Neutropenia inducida por quimioterapia
 - Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC)
 - Neutropenia congénita, cíclica o idiopática
 - Neutropenia persistente en pacientes con VIH.
- Procedimiento de aprobación centralizado.
- Ha demostrado:
 - Calidad, eficacia y seguridad comparables al producto de referencia: Neupogen®



Estudios clínicos presentados para la aprobación de Neulasta® y Ratiograstim®

	Neulasta®		Ratiograstim®	
Clinical phase	Indication	Subjects/patients	Indication	Subjects/patients
Phase I	---	32	---	56
	---	41	---	144
Phase I/II	NSCLC/other thoracic tumours	94		
Phase II	Breast cancer	154		
	HL/NHL	66		
	NHL	50		
Phase III	Breast cancer	157	Breast cancer	348
	Breast cancer	310	Lung cancer	240
			NHL	92
	Total	904	Total	880

Total Fase III 467

Total Fase III 680

Ratiograstim®: Relación del exhaustivo programa de ensayos clínicos presentado para su autorización

Comprehensive approval studies for Ratiograstim®

Non-clinical studies

In vitro studies: receptor-binding properties

In vivo studies: pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicity, immunogenicity

■ Pre-clínicos

Clinical studies phase I

1. Study XM02-01-LT – pharmacokinetics, pharmacodynamics (s.c.):
Ratiograstim® vs Neupogen® in healthy male subjects⁴ n=56

2. Study XM02-05-DE – pharmacokinetics, pharmacodynamics
(s.c. and i.v.): Ratiograstim® vs Neupogen® in healthy
male and female subjects⁵ n=144

■ Fase I
n=200

Clinical studies phase III

3. Study XM02-02-INT – efficacy and safety: Ratiograstim®
vs Neupogen® vs placebo in patients with breast cancer⁶ n=348

4. Study XM02-03-INT – safety: Ratiograstim® vs Neupogen®
in patients with lung cancer, NSCLC/SCLC n=240

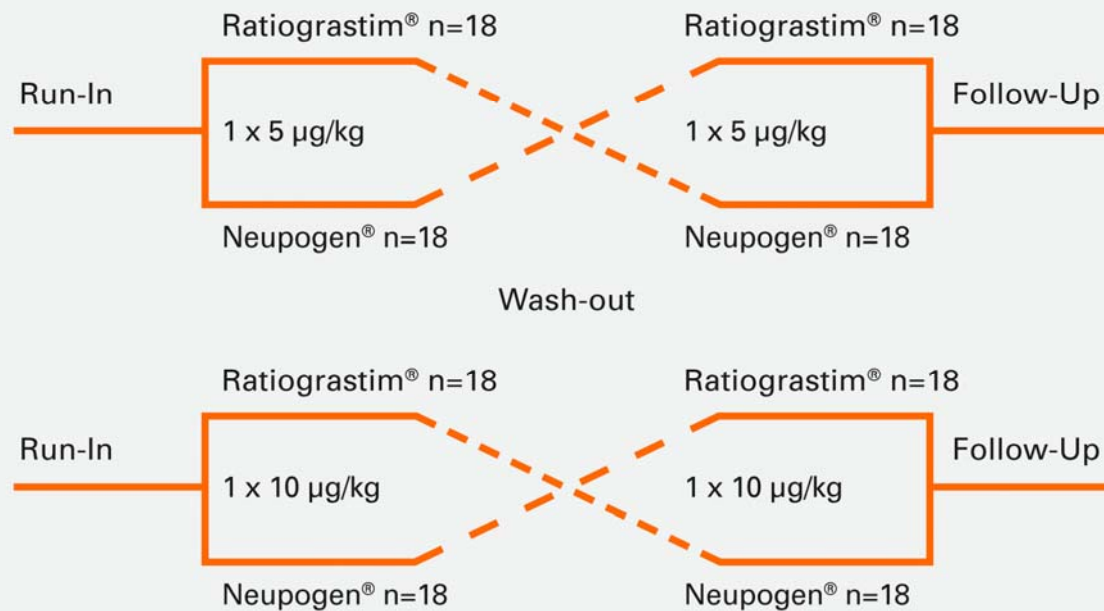
5. Study XM02-04-INT – efficacy and safety: Ratiograstim®
vs Neupogen® in patients with Non-Hodgkin-Lymphoma n=92

■ Fase III
n=680

Estudios Fase I: Diseño del estudio XM02-05 DE

Study design¹

Either subcutaneous or intravenous injection

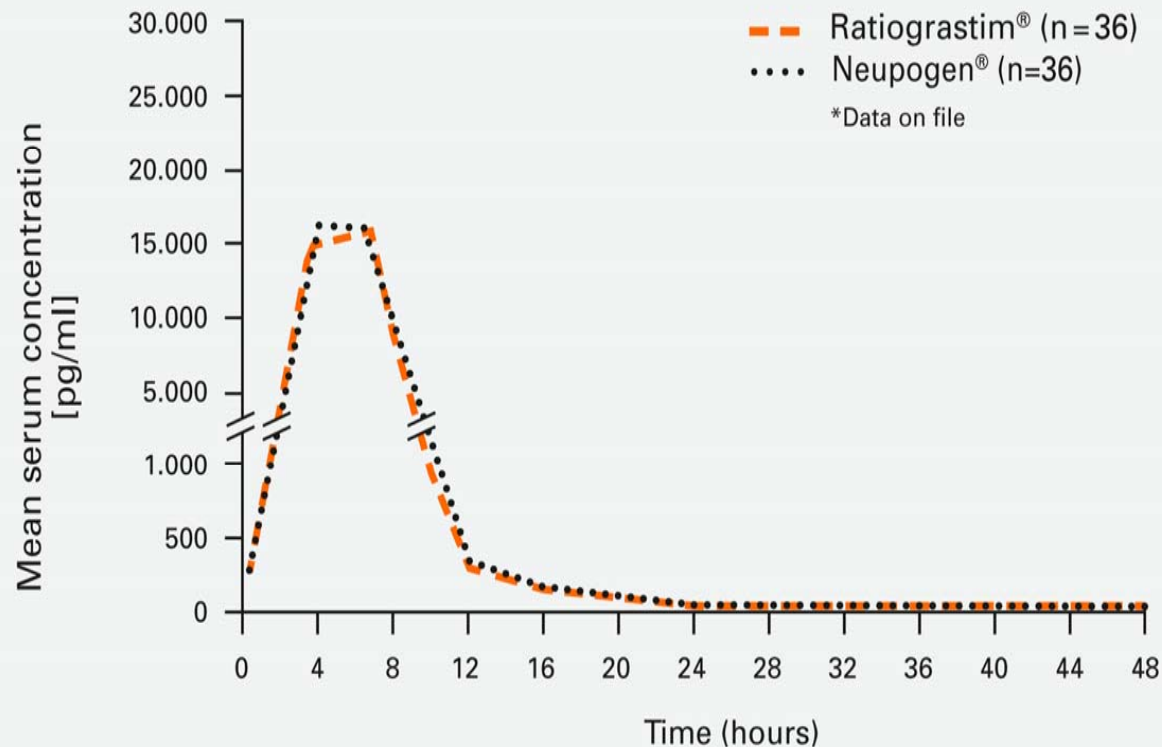


- Farmacocinética/ farmacodinámica.
- Subcutáneo o intravenoso.
- Diseño cruzado.
- 72 voluntarios
 - 5 µg/kg Ratiograstim® o Neupogen®
- 72 voluntarios
 - 10 µg/kg Ratiograstim® o Neupogen®

¹EMA European Medicines Agency. Public Assessment Report (EPAR):EMA/125447/2008

Estudios Fase I: Farmacocinética

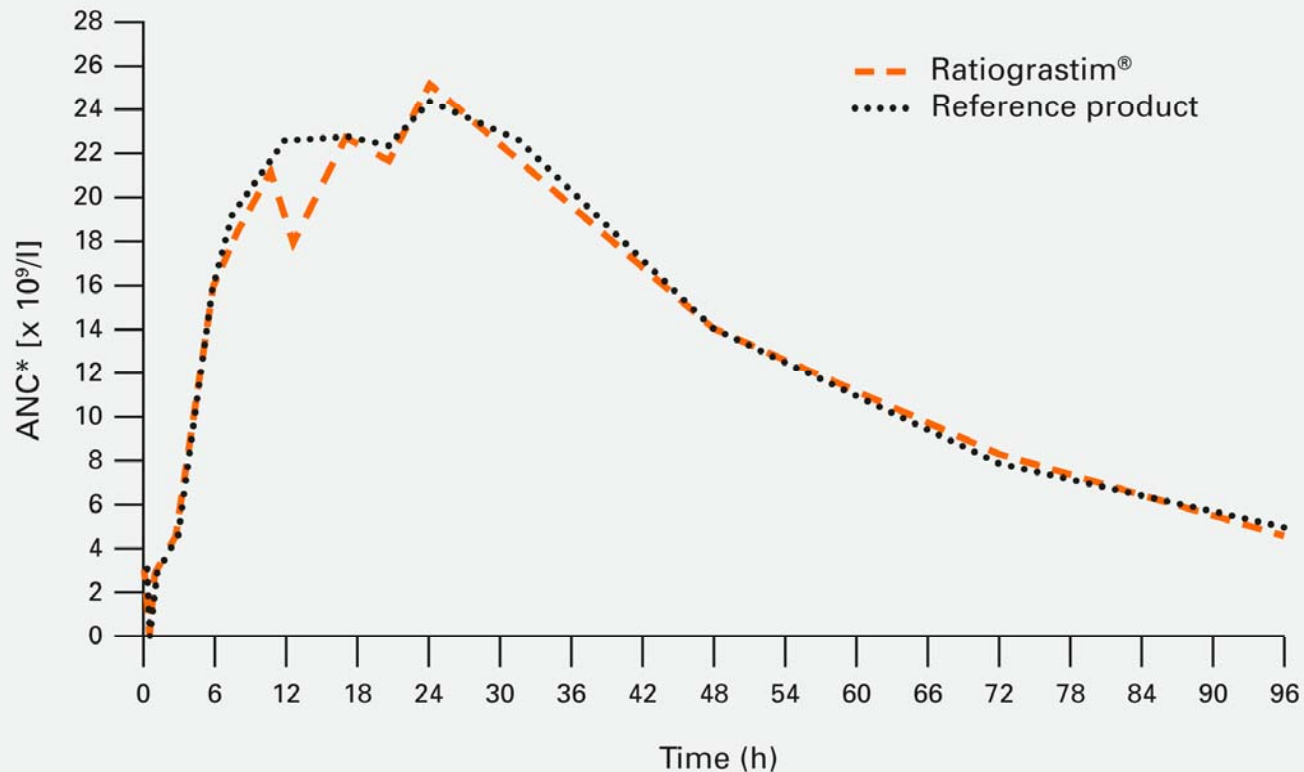
Serum concentration curve after single injection 5 µg/kg s.c.



- Estudio Fase I con voluntarios sanos, hombres y mujeres
- Inyección única 5 µg/kg s.c.
- Concentraciones séricas comparables al producto de referencia Neupogen®

Estudios Fase I: Farmacodinámica (XM02-05-DE).

ANC-course after a single s.c. injection of 10 µg/kg Ratiograstim® or reference product



- Estudio Fase I con voluntarios sanos, hombres y mujeres
- Inyección de 10 µ/kg s.c.
- RAN-perfil comparable con el producto de referencia Neupogen®

* ANC = Absolute Neutrophil Count

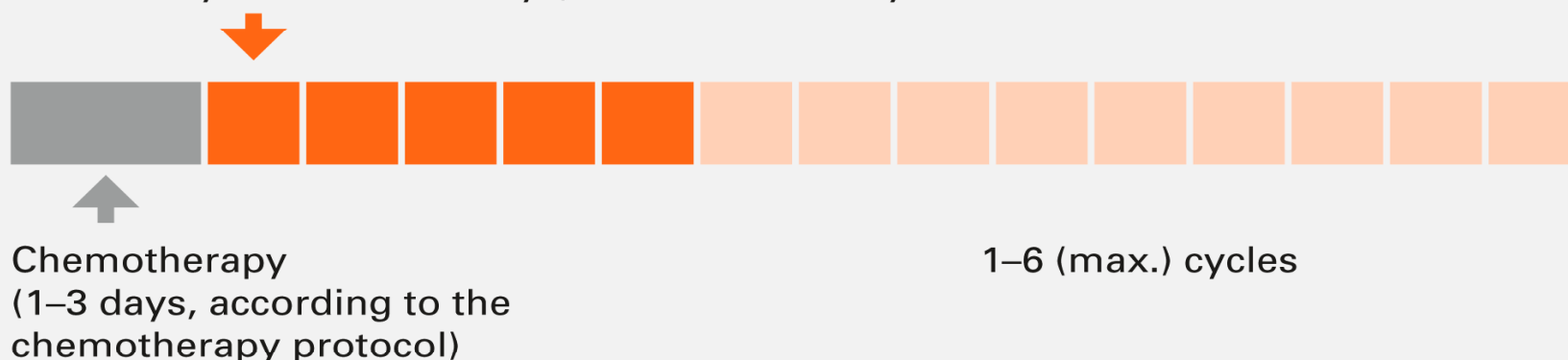
Clinical phase I study with 144 healthy female and male volunteers.

Cross-over study for the evaluation of single s.c. doses of Ratiograstim and reference product.

Ensayos clínicos Fase III: Protocolo

Filgrastim injection in the chemotherapy protocol¹

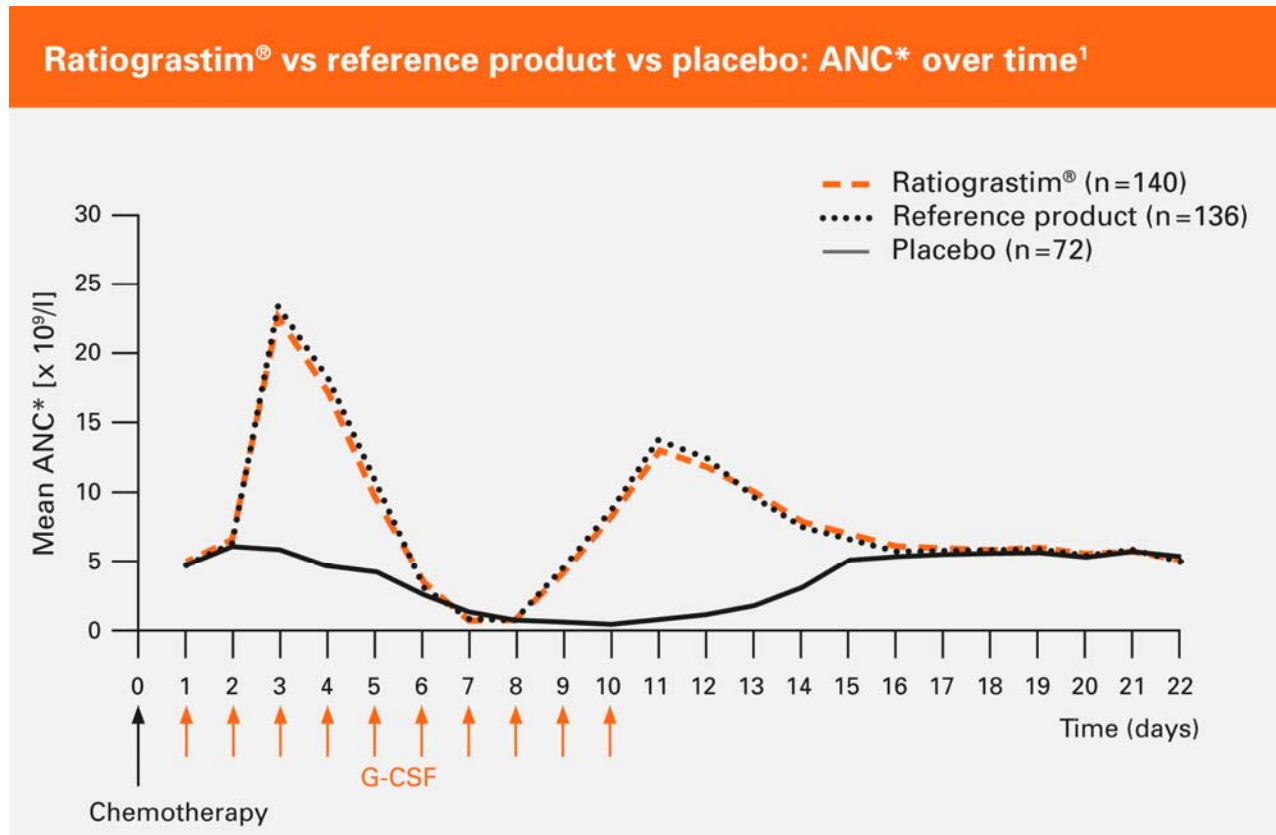
1 day after chemotherapy:
Ratiograstim[®]/Neupogen^{®a}/(Placebo^b) 5 µg/kg s.c.
Once a day for at least 5 days, maximum 14 days^c



- a. Breast cancer study: Patients receiving placebo were switched to Ratiograstim[®] after the first cycle
- b. SCLC/NSCLC and NHL studies: Patients receiving Neupogen[®] were switched to Ratiograstim[®] after the first cycle
- c. Discontinuation of Filgrastim, when ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ after nadir was reached

¹EMA European Medicines Agency. Public Assessment Report (EPAR):EMA/125447/2008

Resultados de los ensayos clínicos fase III: Eficacia en términos del RAN



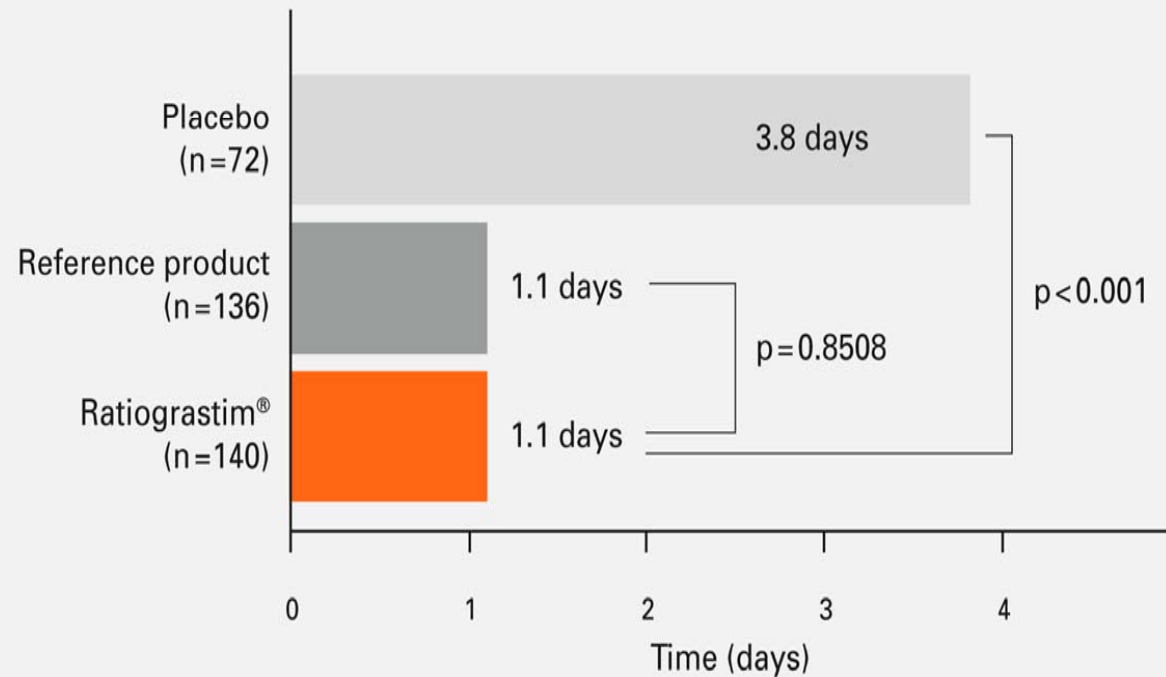
- Fase III con 348 pacientes con cáncer de mama.
- RAN (Recuento absoluto de neutrófilos)
- Comparable al producto de referencia Neupogen®

*ANC = Absolute Neutrophil Count

¹EMA European Medicines Agency. Public Assessment Report (EPAR):EMA/125447/2008

Eficacia: Duración de la Neutropenia Severa

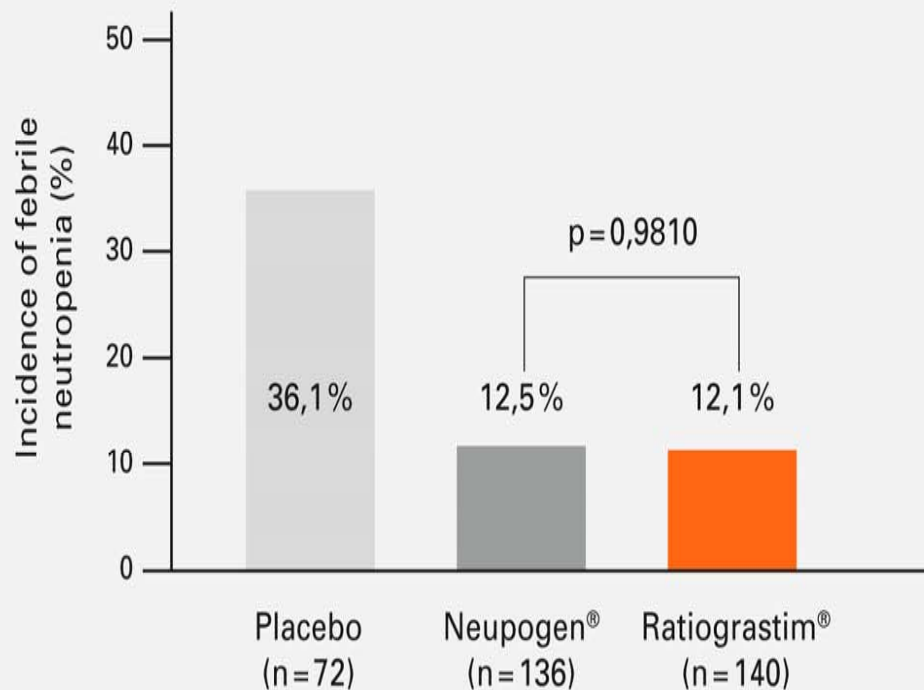
Breast cancer: Duration of severe neutropenia (DSN) in cycle 1¹



- Fase III con 348 pacientes con cáncer de mama.
- Reducción idéntica en la duración de la neutropenia severa de 3.8 a 1.1 días.

Eficacia: Incidencia de Neutropenia Febril

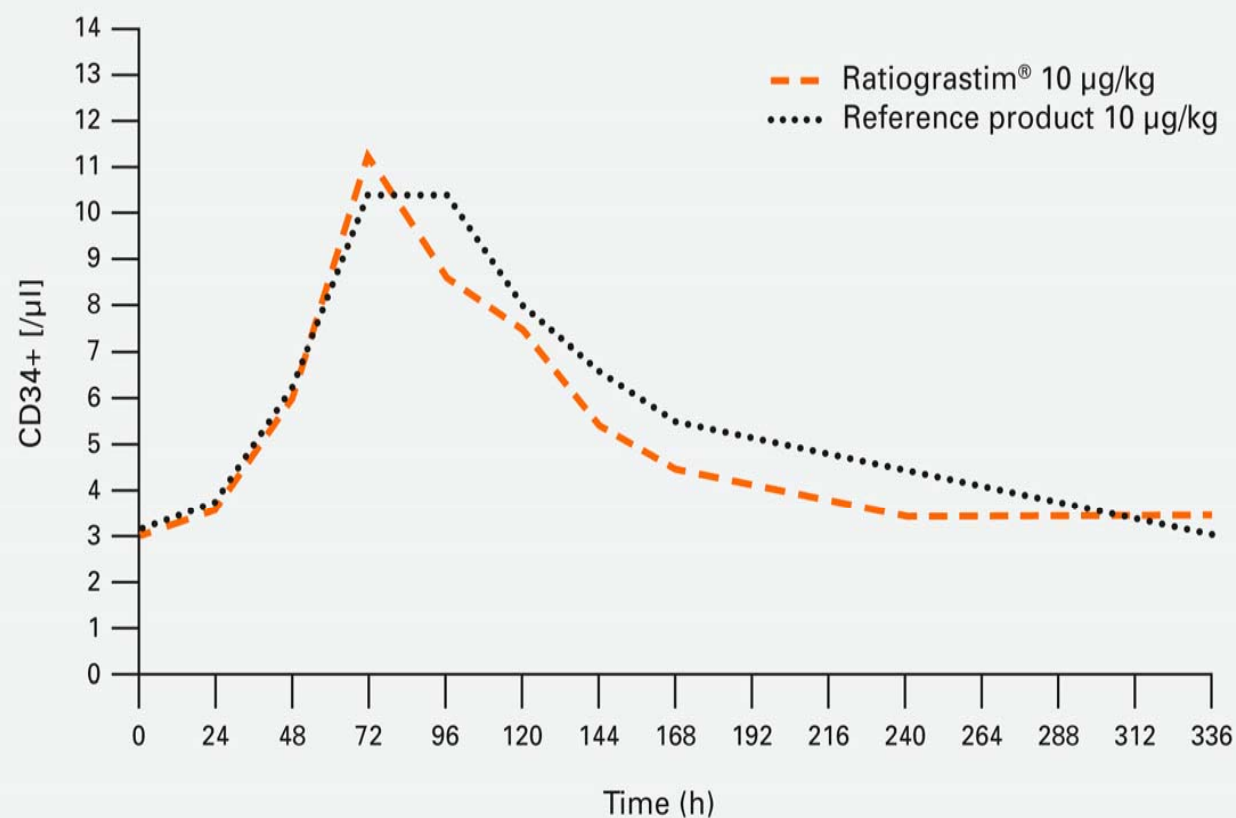
Incidence of febrile neutropenia in cycle 1



- Fase III cáncer de mama, n=348
- Comparado con placebo sólo 1/3 de los pacientes muestran neutropenia febril.
- Eficacia de Ratiograstim® comparable a Neupogen®

Movilización de Células Progenitoras con Ratiograstim®

CD34+ count following a single s.c. injection of 10 µg/kg
Ratiograstim® or reference product*



- Movilización de células progenitoras en 144 voluntarios sanos con Ratiograstim® y Neupogen®
- Movilización de células CD34⁺ comparable (10µg/kg; s.c./i.v.), dosis única.

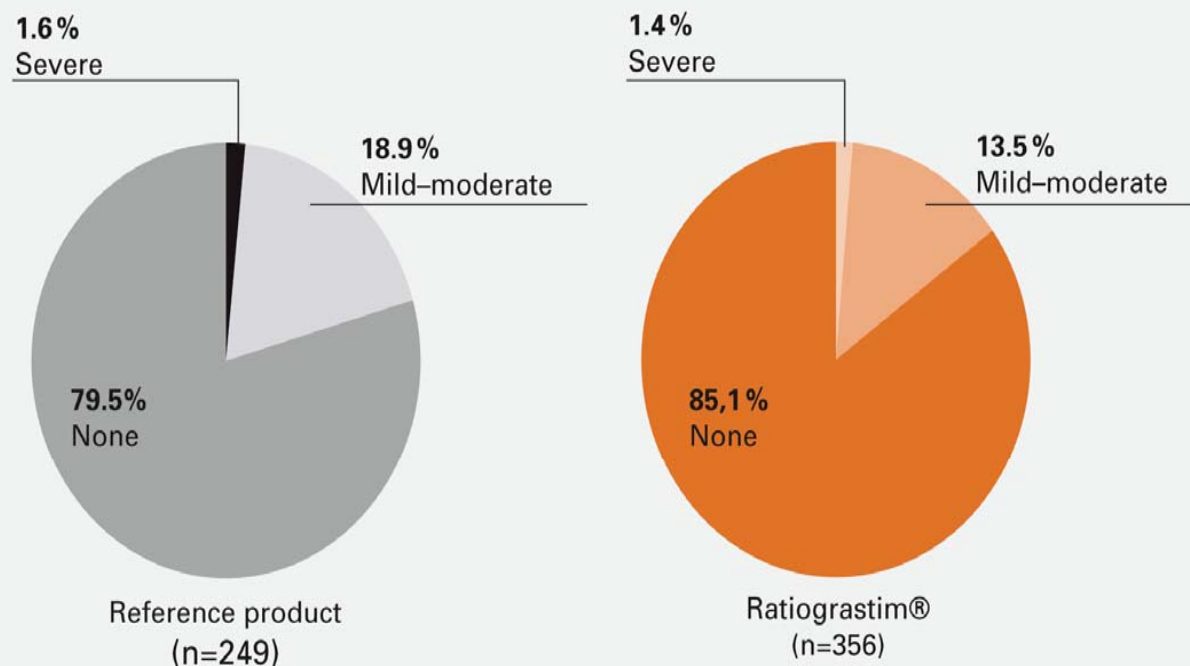
Movilización de Células Progenitoras con Ratiograstim®

- La guía sobre Biosimilares de la EMEA en el apartado para G-CSF* dice: „La demostración de la comparabilidad clínica en el modelo de neutropenia inducida por quimioterapia permite la extrapolación de los resultados a otras indicaciones del producto de referencia, si el mecanismo de acción es el mismo.“
- Se ha demostrado la comparabilidad clínica con el producto de referencia Neupogen® mediante tres estudios Fase III en cáncer de mama, pulmón y NHL.
- La indicación de Movilización de Células Progenitoras también ha sido concedida por la EMEA: „Ratiograstim is indicated for the mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPC).“

*EMEA/CHMP/Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMPWP/31329/2005, published February 22 2006

Seguridad: Perfil de eventos adversos

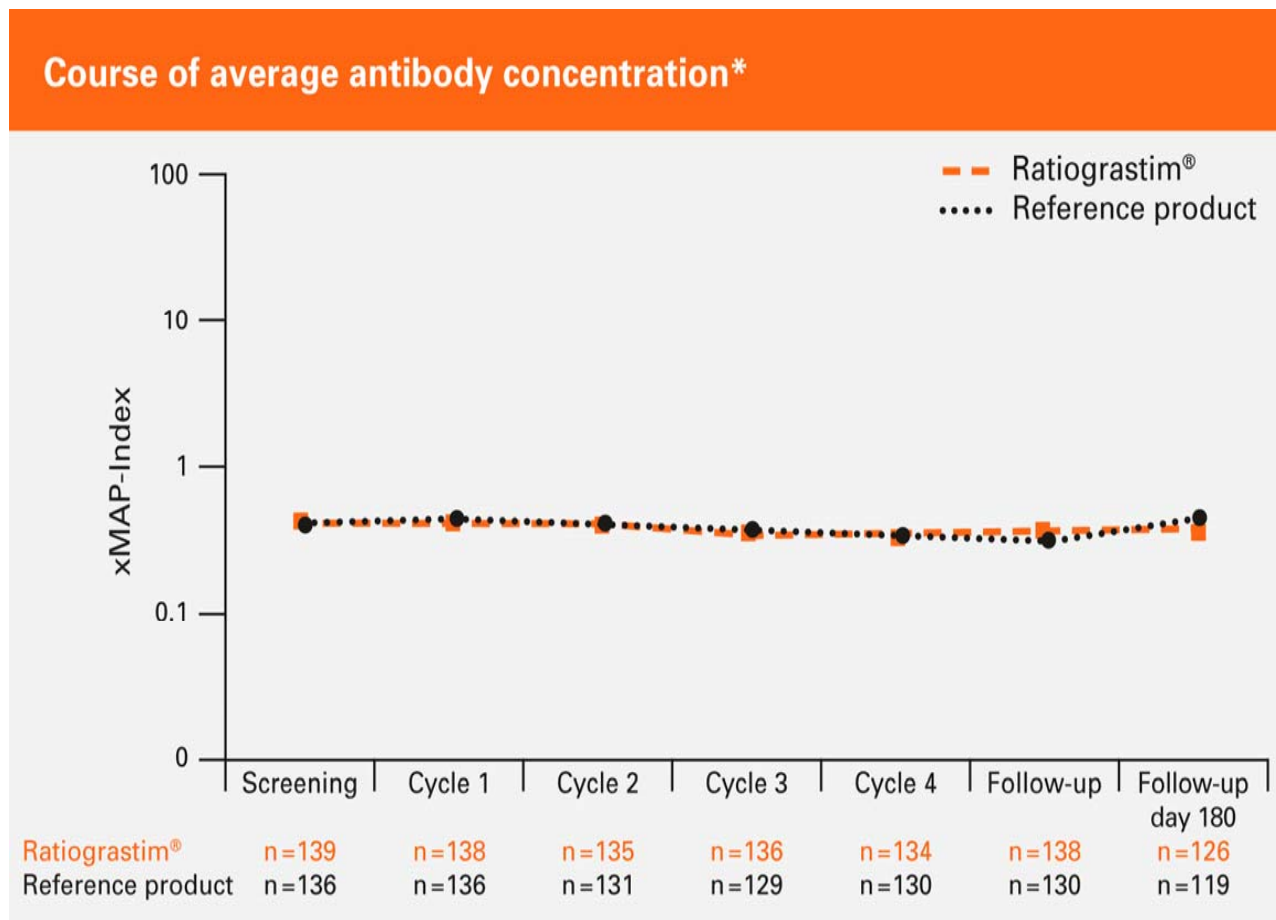
Ratiograstim® vs reference product: Intensity and frequency of adverse drug reactions in cycle 1*



Pooled safety data from clinical phase III studies

- Perfil de seguridad de los estudios Fase III:
 - ca. de mama
 - ca. de pulmón
 - NHL
- Frecuencia e intensidad de las reacciones adversas con Ratiograstim®.
- Perfil de seguridad comparable al producto de referencia Neupogen®

Seguridad: Inmunogenicidad.



- Fase III con 348 pacientes con cáncer de mama.
- Cuantificación de anticuerpos mediante xMAP durante 4 ciclos más seguimiento.
- Inmunogenicidad comparable al producto de referencia Neupogen®

*Data on file

G-CSF

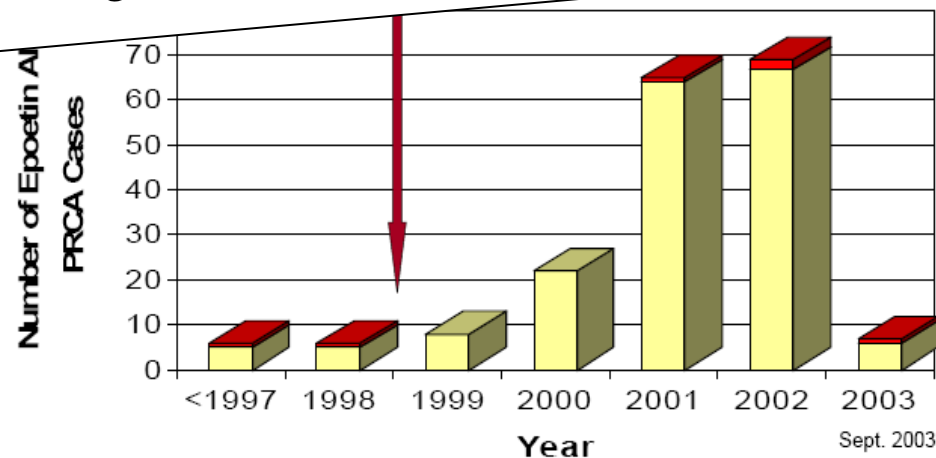
	Ratiograstim®	Neupogen®	Granocyte®	Neulasta®
Principio activo	Filgrastim	Filgrastim	Lenograstim	Pegfilgrastim
Administración	Una vez al día 5 - 10 días	Una vez al día 5 - 10 días	Una vez al día 5 - 10 días	Una vez por ciclo
Indicaciones	- Neutropenia inducida por QT - Neutropenia causada por tto. mieloablativo seguido de TMO - Movilización de células progenitoras de sangre periférica. - Neutropenia severa congénita, cíclica o idiopática.	- Neutropenia inducida por QT - Neutropenia causada por tto. mieloablativo seguido de TMO - Movilización de células progenitoras de sangre periférica. - Neutropenia severa congénita, cíclica o idiopática.	- Neutropenia inducida por QT - Neutropenia causada por tto. mieloablativo seguido de TMO - Movilización de células progenitoras de sangre periférica.	- Neutropenia inducida por QT
Células	E. coli	E. coli	CHO	E. coli
Glicosilación	No	No	AA 133	No
Modificaciones	Met N-terminal	Met N-terminal	No	Met N-terminal + PEG
Almacenamiento	2 - 8°C	2 - 8°C	Polvo liofilizado Solución: 2 - 8°C	2 - 8°C

Preguntas ante la llegada de los biosimilares

Inmunogenicidad de fármacos biotecnológicos

- Todo medicamento biotecnológico puede producir inmunogenicidad, es inherente a las proteínas.
- Nos preocupa pues las consecuencias clínicas pueden ser importantes (caso PRCA con Eprex)

Hasta ahora, ningún anticuerpo frente a G-CSF descubierto.



■ EPO alfa (Eprex®) outside USA ■ EPO alfa (Epogen®/Procrit®) in USA

Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. Summary of PRCA case reports. Disponible en: http://www.inj.com/news/inj_news/1021024_095632.htm. Acceso 15 Diciembre 2003.

Preguntas ante la llegada de los biosimilares

Plan de Gestión de Riesgos (RMP)

- El Plan de Gestión de Riesgos (RMP) es un requerimiento de la EMEA para cualquier medicamento de uso humano que se autorice a nivel europeo, no solo para productos biotecnológicos y desde luego no solo para biosimilares.
- Este requerimiento se empezó a aplicar el 20 de Noviembre del 2005

GUIDELINE ON RISK MANAGEMENT SYSTEMS FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
--

A risk management system is defined in this guideline as a set of pharmacovigilance activities and interventions designed to identify, characterise, prevent or minimise risks relating to medicinal products, and the assessment of the effectiveness of those interventions.

This guideline aims to provide guidance on how Marketing Authorisation Holders (MAHs) and Applicants (MAAs) should meet the requirements for a description of a risk management system that they will introduce for an individual medicinal product, or a series of medicinal products, in line with new Community legislation. The guideline also describes how such a risk management system can be presented to Competent Authorities in the form of a Risk Management Plan.

Documento de la EPAR (European public assessment report) para la autorización de Ratiograstim®

Pharmacovigilance

Detailed description of the Pharmacovigilance system

The CHMP considered that the Pharmacovigilance system as described by the applicant fulfils the legislative requirements.

Risk Management Plan

The MAA submitted a risk management plan.

A risk management plan was submitted. The CHMP, having considered the data submitted, was of the opinion that routine pharmacovigilance was adequate to monitor the safety of the product. No additional risk minimisation activities were required beyond those included in the product information.

Routine pharmacovigilance
including presentation of collated
data in the corresponding chapter of
the PSUR

Ahorro estimado en un hospital en España según G-CSF utilizado

Coste estimado filgrastim 300 mcg vs pegfilgrastim					
días/ ciclo	nº de ciclos	%	Costes filgrastim	Costes pegfilgrastim	Diferencia
10	10	3,4%	5.698,80 €	9.658,80 €	3.960,00 €
8	39	13,4%	17.780,26 €	37.669,32 €	19.889,06 €
7	140	47,9%	55.848,24 €	135.223,20 €	79.374,96 €
5	70	24,0%	19.945,80 €	67.611,60 €	47.665,80 €
<5	33	11,3%	11.733,00 €	31.874,04 €	20.141,04 €
Total	292	100,0%	111.006,10 €	282.036,96 €	171.030,86 €

- Pegfilgrastim sería solo un tratamiento más económico en
 - Pacientes de < 79 Kg con tratamiento de 15 días
 - Pacientes de > 79 Kg con tratamiento de 10 días
- Con datos reales, solo el 3% de los tratamientos con G-CSF en un hospital español, son de más de 10 días.
- El uso de pegfilgrastim en todos los tratamientos representaría un coste adicional de 171.000 €
- El uso de Ratiograstim® podría representar, adicionalmente, un ahorro de 17.000 € (-15%) frente a Neupogen® y de 187.000 € (-75%) frente a Neulasta®

Ratiograstim® - una nueva opción en el tratamiento de la neutropenia



- Ratiograstim® tiene exactamente las mismas indicaciones que Neupogen® y más que Neulasta®. Son fármacos intercambiables desde el punto de vista terapéutico
 - Con seguridad y eficacia avaladas por la EMEA (Agencia Europea del Medicamento)
 - Con un extenso programa de ensayos clínicos que ha reclutado a 880 personas.
 - Con un nº de pacientes en los estudios de registro comparable al nº de pacientes incluido en los estudios de registro del producto de referencia
 - Puede ayudarnos en la contención del gasto en nuestros hospitales y permitirnos seguir utilizando nuevos fármacos innovadores para el tratamiento de nuestros pacientes
-