

Nuevos Biosimilares en Oncología. La visión del oncólogo

ACTUALIZACIÓN 2018 DEL POSICIONAMIENTO DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA (SEOM)

Luis de la Cruz Merino
Sº Oncología Médica
HUVMacarena

Introducción

- Los biosimilares son medicamentos biológicos similares a otros medicamentos biológicos autorizados en la UE.
- Los medicamentos biotecnológicos han transformado la evolución natural de múltiples enfermedades.
- Tratamientos anticáncer sobrepasarán 140 billones de € en 2020¹.
- ¿Oportunidad para la sostenibilidad? → Desarrollo clínico adecuado, producción correcta y se empleen adecuadamente.
- El primer biosimilar se autorizó en 2006 → ¿más de 10 años de experiencia?
 - 2013 infliximab (primer Ac monoclonal)
 - Febrero 2017: biosimilar de rituximab
 - Noviembre 2017: biosimilar de trastuzumab; Enero 2018: bevacizumab.....
 - La mayoría de los biológicos habrán perdido sus derechos de exclusividad en el año 2020¹
- La UE ha sido pionera en la regulación de biosimilares estableciendo un marco de trabajo para la aprobación de biosimilares y regulando su desarrollo clínico.

Posicionamientos



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

**DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO SOBRE FÁRMACOS BIOSIMILARES DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA (SEHH)**



**POSICIONAMIENTO SOBRE IDENTIFICACIÓN, INTERCAMBIABILIDAD Y
SUSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES**



**DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA SOBRE LOS
MEDICAMENTOS BIOSIMILARES**

Posicionamientos

Open Access

Review



Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers



CrossMark

Josep Tabernero,¹ Malvika Vyas,² Rosa Giuliani,³ Dirk Arnold,⁴ Fatima Cardoso,⁵ Paolo G Casali,⁶ Andres Cervantes,⁷ Alexander MM Eggermont,⁸ Alexandru Eniu,⁹ Jacek Jassem,¹⁰ George Pentheroudakis,¹¹ Solange Peters,¹² Stefan Rauh,¹³ Christoph C Zielinski,¹⁴ Rolf A Stahel,¹⁵ Emile Voest,¹⁶ Jean-Yves Douillard,² Keith McGregor,² Fortunato Ciardiello¹⁷

Sociedad Española de Oncología Médica | SEOM

Posicionamiento SEOM sobre los Anticuerpos Biosimilares

Madrid, 12 de abril de 2018 –

El primer posicionamiento de Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) al respecto de fármacos biosimilares de anticuerpos monoclonales terapéuticos en Oncología Médica fue publicado en 2015, en un momento en que la autorización de tales biosimilares podía parecer aún lejana. Sin embargo, muchos anticuerpos monoclonales oncológicos habrán perdido sus derechos de exclusividad para el 2020 y la inminente llegada de biosimilares es ya una realidad en Oncología. Por este motivo, se emite el segundo posicionamiento de SEOM.

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

American Society of Clinical Oncology Statement: Biosimilars in Oncology

Gary H. Lyman, Edmund Bulabun, Michal Diaz, Andrea Ferris, Anne Tsao, Emile Voest, Robin Zon, Michal Franasco, Sybil Green, Shimere Sherwood, R. Donald Harvey, and Richard L. Schilsky

ABSTRACT

As many biosimilars come to market in the next several years, their use in oncology will play an important role in the future care of patients with cancer. ASCO is committed to providing education and guidance to the oncology community on the use of biosimilars in the cancer setting; therefore, ASCO has developed this statement to offer guidance in the following areas: (1) naming, labeling, and other regulatory considerations, (2) safety and efficacy of biosimilars, (3) interchangeability, switching, and substitution, (4) value of biosimilars, and (5) prescriber and patient education.

J Clin Oncol 36. © 2018 by American Society of Clinical Oncology

Author affiliations and support information (if applicable) appear at the end of this article.

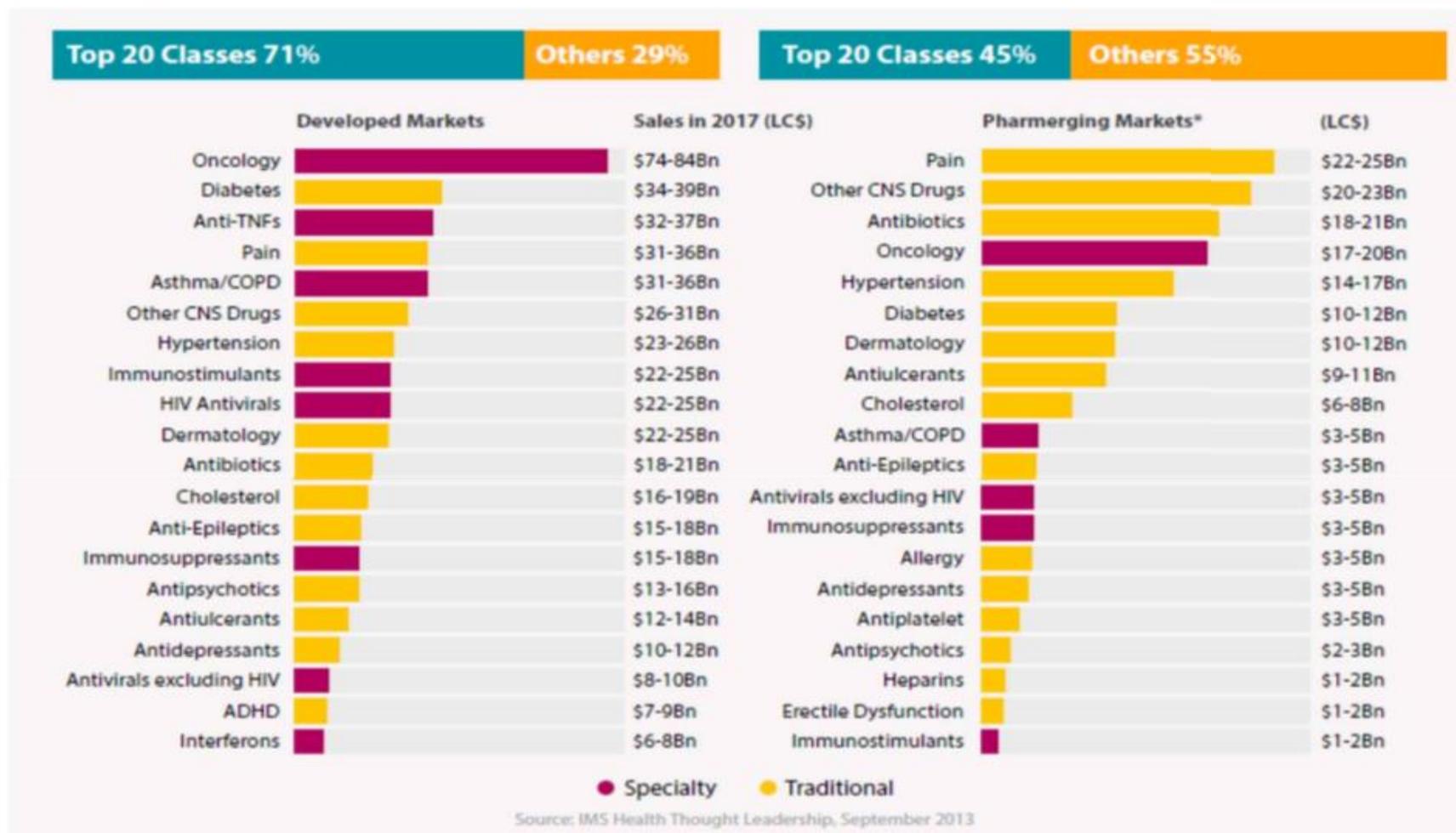
Published at jco.org on February 14, 2018.

R.D.H. and R.L.S. contributed equally as co-senior authors.

Corresponding author: Gary H. Lyman, MD, MPH, Hutchison Institute for Cancer Outcomes Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Ave N, MS-B232, Seattle, WA 98109-1024; email: glyman@fredhutch.org

Spending levels in 2017 on medicine for specific disease areas will differ significantly between developed and pharmerging markets

Spending by Therapy Area in 2017





ESMO 2020 VISION

PILLAR 3 — SUSTAINABLE CANCER CARE

Advocating for equal access to quality treatment and for cancer prevention

PRINCIPLES

As our understanding of the complex molecular biology underlying different cancers advances, the potential for personalised therapies continues to grow – but so do the costs of each patient's cancer treatment. Government authorities must seek a balance between treatment costs and clinical benefit when assessing reimbursement policies. Added to this is the lack of resources in disadvantaged countries or financial restrictions due to limited budgets of certain healthcare systems. It is essential to ensure the sustainability of and equal access to optimal cancer care for all patients, wherever they live.

CHALLENGES

To sustain the costs of cancer care while offering the most appropriate treatment to cancer patients, oncologists and other decision-makers need to be supported with the highest standards of guidance. Sustainability is also integral to cancer prevention and to increasing awareness amongst the wider public on issues such as screening programmes and healthy lifestyle choices.

ESMO ACTIONS

ACHIEVED *since 2015*



- **European and International ESMO Consortium studies on Availability and Accessibility of Anti-Neoplastic Medicines**
In collaboration with the WHO, to provide health authorities with data to best address and resolve the issues identified
- **Advocacy campaigns supporting the EU Clinical Trials and the EU General Data Protection Regulations**
Aiming to facilitate clinical cancer research in Europe and reduce burdens

EXPANDING



- **RCE – Rare Cancers Europe**
Multi-stakeholder partnership addressing the specific challenges posed by rare cancers
- **Official Relations status with the WHO: providing direct input about cancer issues into critical worldwide public health issues**
Collaboration on the implementation of the 2017 Cancer Resolution at the national level

Contribution to a WHO Global Cancer Report to be published in 2019
- **ESMO collaboration with the UICC**
On global policy issues at the WHO and United Nations levels

ONGOING



- **ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale**

A scale that provides a relative ranking of the magnitude of clinically meaningful benefit that can be expected from a new anti-cancer treatment.

Integration in the ESMO Clinical Practice Guidelines

ESMO-MCBS version 1.1 (2017)

- **Standing collaboration with the EMA**

On issues related to cancer medicine approvals

- **Continued collaboration with EUnetHTA**

On issues related to the harmonization of cancer medicine reimbursement

NEW



Cancer Medicines Working Group

Addressing topics related to expensive and inexpensive medicines

Launch of a set of recommendations on shortages of inexpensive cancer medicines, in collaboration with the Economist Intelligence Unit - EIU (2017)



ESMO position paper on Biosimilars (2017 update)

Describing the issues revolving around biosimilars that are relevant in the oncology field, especially the prescribers

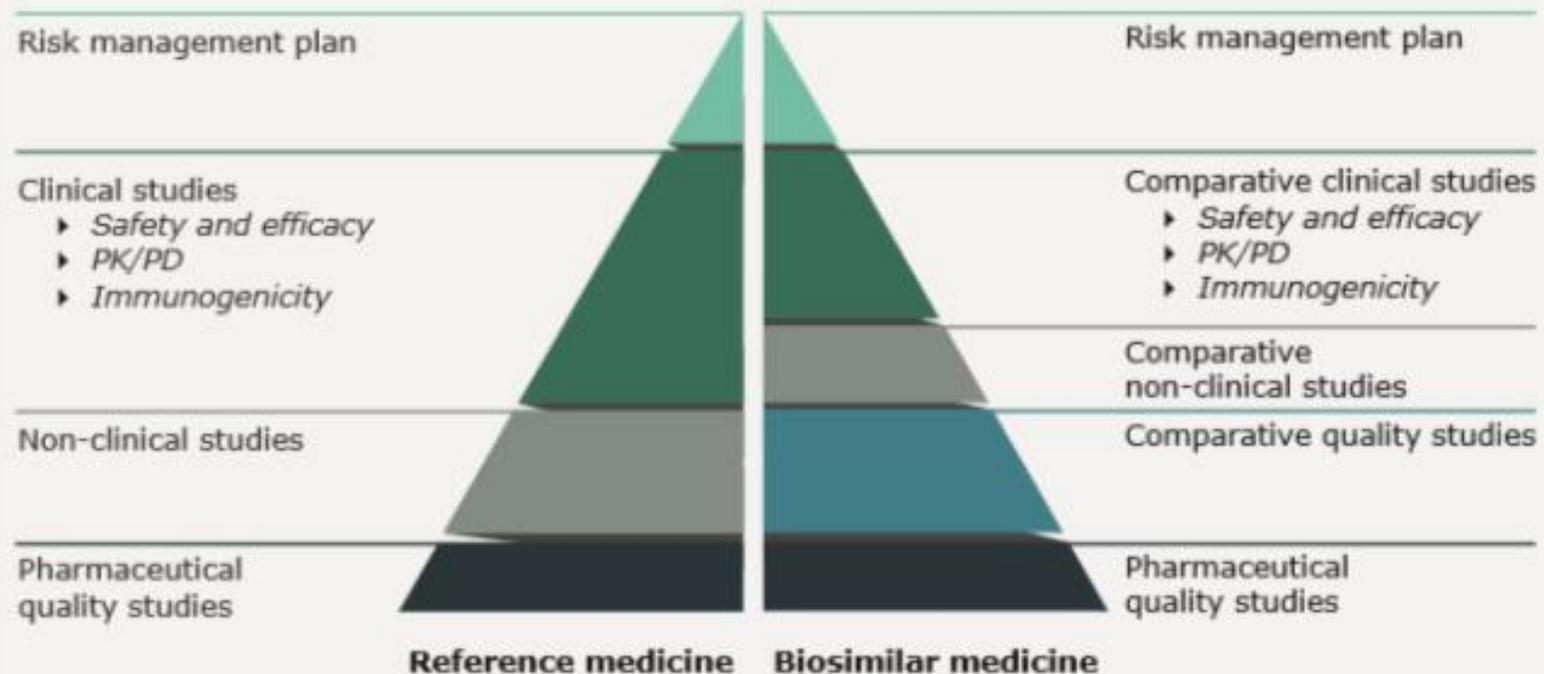
In partnership with the EMA



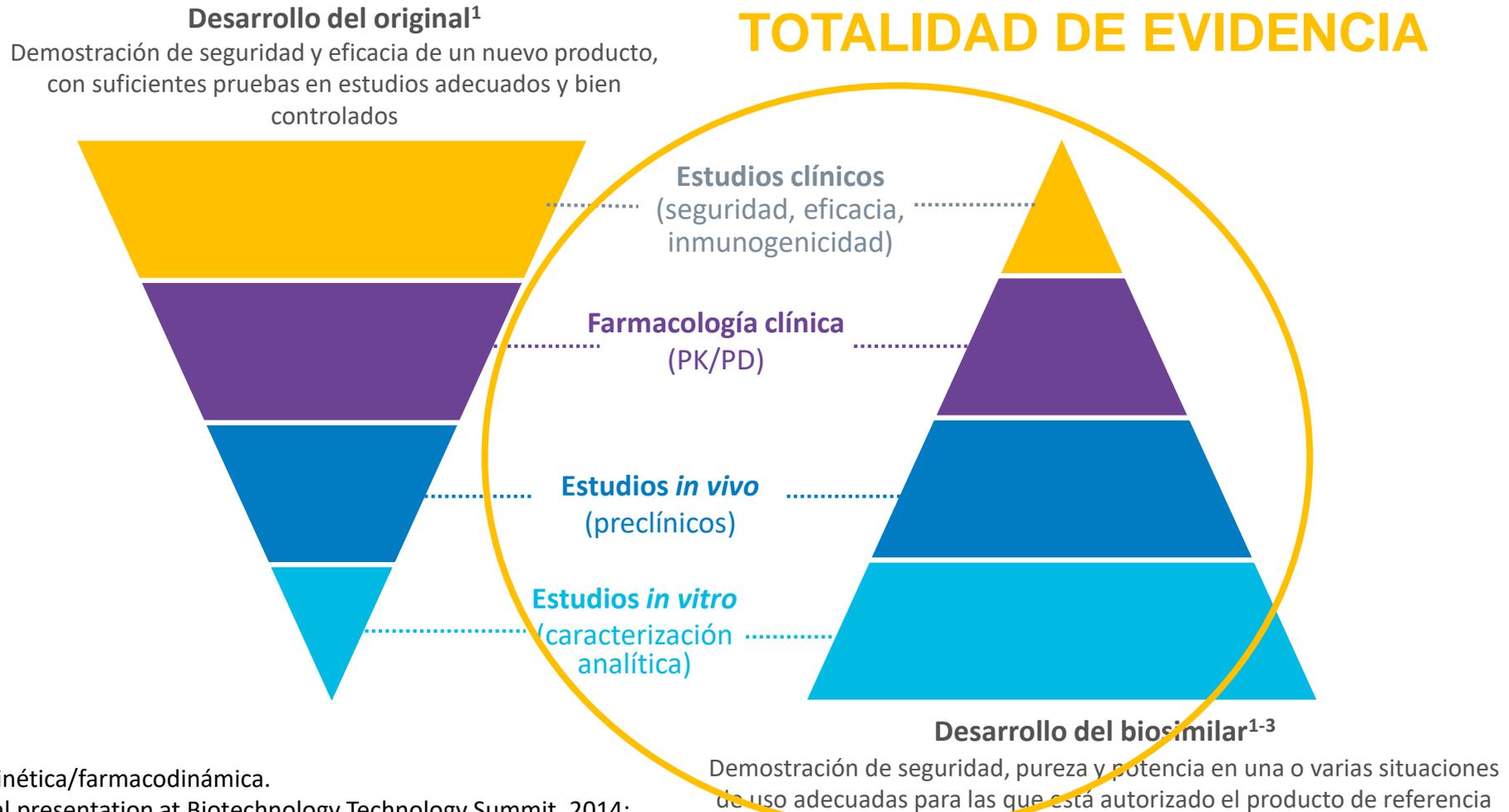
Making Big Data manageable

Through the ESMO Taskforce on Big Data, to investigate how big data can benefit patients

Figure 4. Comparison of data requirements for approval of a biosimilar versus the reference medicine



Los requisitos regulatorios y de desarrollo de los biosimilares difieren de los de los biológicos originales



PK/PD = farmacocinética/farmacodinámica.

1. Kozlowski S. Oral presentation at Biotechnology Technology Summit, 2014;

2. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for Industry, 2015;

3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnological products. Similar biological medicinal products: comparability, 2014.

Los estudios de equivalencia son necesarios para demostrar la biosimilitud¹



*Demuestra que un tratamiento no es peor que el otro, pero no descarta que un biosuperior o el aumento de la actividad puedan producir más acontecimientos adversos.¹

1. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, 2014; 2. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry, 2015;

3. Mysler T, *et al.* Rheumatol Int 2016;36:613-5; 4. Christensen E. J Hepatol 2007;46:947-54; 5. Isakov L. Am J Ther 2016;23:e1903-10;

6. Pater C. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2004;5:8.

Es necesario identificar poblaciones y variables sensibles para los ensayos clínicos con biosimilares

Población sensible ¹⁻⁴	Variables sensibles ^{1,2,5}
<ul style="list-style-type: none">▪ Población inmunocompetente.▪ Evaluar las comorbilidades, los tratamientos concomitantes y los antecedentes farmacológicos, así como la gravedad de la enfermedad.	<ul style="list-style-type: none">▪ Clínicamente relevantes, fáciles de evaluar y capaces de detectar diferencias.▪ Se prefieren las variables continuas a las dicotómicas.▪ El estudio debe tener una duración suficiente para poder valorar la inmunogenicidad de forma adecuada.

Posibles poblaciones de estudio para los ensayos clínicos sobre biosimilares de trastuzumab

Objetivo: identificar una población en la cual las diferencias respecto a la seguridad, eficacia e inmunogenicidad entre el biosimilar y el producto de referencia puedan atribuirse a las características del producto y no a factores relacionados con el paciente y con la enfermedad.

Cáncer de mama precoz HER2+

- Población más homogénea.
 - Exposición previa al tratamiento ausente/limitada.
- **Mayor** probabilidad prevista de que las diferencias en los resultados sean correctamente atribuidas a diferencias entre el biosimilar y el producto de referencia.

Cáncer de mama metastásico HER2+

- Poblaciones más heterogéneas.
 - Posibilidad de grandes diferencias en las estrategias previas de cirugía, quimioterapia, tratamientos dirigidos y radioterapia.
 - También pueden verse influidas por la carga de la enfermedad, comorbilidades, localización de las metástasis y el fenotipo molecular de las células metastásicas.
- **Menor** probabilidad prevista de que las diferencias en los resultados sean correctamente atribuidas a diferencias entre el biosimilar y el producto de referencia.

Cáncer gástrico metastásico HER2+

Selección de variables sensibles para los ensayos clínicos con biosimilares de trastuzumab

Objetivo: demostrar una eficacia y seguridad equivalentes a las del producto de referencia, no un beneficio para el paciente en sí mismo, que ya ha sido establecido para el producto de referencia.¹

Muchas variables posibles^{2,3}

- Supervivencia libre de acontecimientos (SLA)
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE)
- Supervivencia libre de recaída (SLR)
- Supervivencia libre de progresión (SLP)
- Supervivencia global (SG)
- Tasa de respuesta global (TRG)
- Duración de la respuesta (DR)
- Respuesta patológica completa (RpC)
- Tiempo hasta la progresión (THP)
- Tasa de beneficio clínico (TBC)

Dictamen respecto a la normativa

«No es necesario utilizar las mismas variables principales de eficacia utilizadas en la solicitud de autorización de comercialización del producto de referencia»⁴

«Estas variables... podrían no ser viables o no tener la sensibilidad necesaria para establecer la comparabilidad entre un AcM biosimilar y un AcM de referencia»¹

«Se podría considerar una variable clínica que mida la actividad como variable principal»¹

- Ejemplos para AcM en oncología: TRG, RpC
- Muestran una menor tendencia a verse influidas por factores como las líneas de tratamiento previas y la carga tumoral que las variables de supervivencia

Biosimilares de trastuzumab en ensayos clínicos de fase III: poblaciones seleccionadas

Biosimilar	Compañía	CMP HER2+		CMM HER2+	
ABP 980	Amgen	Neoadyuvante + adyuvante	n = 827	–	–
BCD-022	Biocad	–	–	1.ª línea	n = 126
CT-P6	Celltrion	Neoadyuvante + adyuvante	n = 562	1.ª línea	n = 475
MYL-1401O	Mylan/Biocon	–	–	1.ª línea	n = 600
PF-05280014	Pfizer	Neoadyuvante	n = 226	1.ª línea	n = 690
SB3	Merck/ Samsung Bioepis	Neoadyuvante	n = 806	–	–

Actualización del Posicionamiento SEOM sobre Anticuerpos Biosimilares, 12 de abril de 2018

Actualización sobre Sustitución e Intercambiabilidad

Sustitución: dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente o intercambiable

Intercambiabilidad: posibilidad de cambiar un medicamento por otro que se espera tenga el mismo efecto en un determinado cuadro clínico, en cualquier paciente, por iniciativa o con consentimiento del prescriptor (Documento Informativo de Consenso, CE).

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission

27 Abril de 2017

Any decision on switching should involve the prescriber in consultation with the patient, and take into account any policies that the country might have regarding the prescribing and use of biological medicines.

Interchangeability refers to the possibility of exchanging one medicine for another medicine that is expected to have the same clinical effect. This could mean replacing a reference product with a biosimilar (or vice versa) or replacing one biosimilar with another. Replacement can be done by:

- ▶ **Switching**, which is when the prescriber decides to exchange one medicine for another medicine with the same therapeutic intent.
- ▶ **Substitution** (automatic), which is the practice of dispensing one medicine instead of another equivalent and interchangeable medicine at pharmacy level without consulting the prescriber.

Extrapolación

(decisión de ampliar o no 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)

- **Problema complejo en Oncología**

la heterogeneidad de los distintos pacientes, de los distintos tipos y estadios tumorales, de los distintos mecanismos de acción a menudo no bien conocidos de los biológicos o las posibles interacciones con otros tratamientos conforman un escenario muy diverso en el que la extrapolación de un biosimilar podría tener consecuencias difíciles de prever.

- No es realista plantear múltiples EC que establezcan la comparabilidad clínica de un biosimilar en todas las indicaciones posibles para su biológico de referencia.
- Es necesario disponer de un alto grado de evidencia de similitud clínica especialmente en escenarios en los que se plantee la curación de pacientes (tratamientos complementarios o biológicos con capacidad de curar o prolongar significativamente la vida).

Extrapolación

(decisión de ampliar o no 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)

- Los procedimientos seguidos para establecer la similitud del biosimilar deben ser totalmente regulados y transparentes y deben ser difundidos entre los oncólogos médicos.
- La posibilidad de extrapolar de un ensayo concreto a otras indicaciones debe realizarse sólo caso a caso y cuando el mecanismo de acción esté claro.

extrapolar de un ensayo concreto en una población homogénea con una variable clínica capaz de detectar diferencias en actividad (endpoint sensible) a otras indicaciones en las que los mecanismos de acción del fármaco, la biología de la enfermedad, y los objetivos del tratamiento (por ejemplo prolongar la supervivencia en enfermedad metastásica en alguna indicación y en otra evitar recaídas y aumentar tasa de curaciones en enfermedad precoz) pueden ser distintos.

Definiciones de sustitución y *switching*

Sustitución†	<ul style="list-style-type: none">• El farmacéutico puede dispensar un producto biológico alternativo al biológico prescrito.¹• No es necesaria la autorización previa por parte del médico prescriptor.^{1,‡}
Sustitución automática de biosimilares	<ul style="list-style-type: none">• El farmacéutico debe dispensar el biológico más barato o preferido con independencia del biológico prescrito.²• No es necesaria la autorización previa por parte del médico prescriptor.^{1,‡}
<i>Switching</i>	<ul style="list-style-type: none">• Práctica mediante la cual un médico prescriptor cambia el tratamiento de un paciente de un producto de referencia a un biosimilar o viceversa.^{3,4}• En Europa, y en el contexto de los biosimilares, el término «<i>switching</i>» se utiliza como sinónimo de «intercambiable».¹
Intercambiabilidad	<ul style="list-style-type: none">• Un intercambio puede referirse a la situación en la que un médico prescriptor considera un biosimilar terapéuticamente intercambiable por el biológico de referencia.¹

Actualización del Posicionamiento SEOM sobre Anticuerpos Biosimilares, 12 de abril de 2018

Actualización sobre Sustitución e Intercambiabilidad

Sustitución: dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente o intercambiable

Intercambiabilidad: posibilidad de cambiar un medicamento por otro que se espera tenga el mismo efecto en un determinado cuadro clínico, en cualquier paciente, por iniciativa o con consentimiento del prescriptor (Documento Informativo de Consenso, CE).

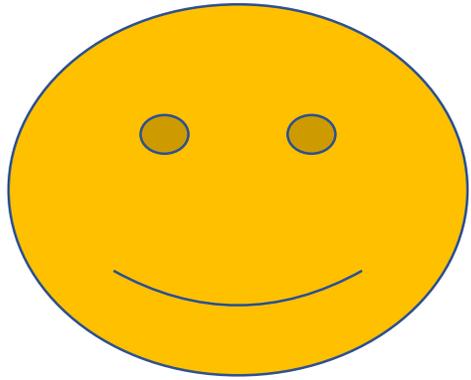
- No existen datos de intercambiabilidad en indicaciones oncológicas
- El intercambio una vez iniciado un tratamiento oncológico se desaconseja
- La sustitución automática de medicamentos biológicos está explícitamente prohibida en España y no pueden ser sustituidos una vez prescritos
- Ningún órgano colegiado, en ningún ámbito de aplicación, pueden:
 - Suplir el acto médico
 - Ni la libertad de prescripción
 - Ni asumir la responsabilidad legal del médico en el acto de prescripción

Actualización del Posicionamiento SEOM sobre Anticuerpos Biosimilares, 12 de abril de 2018

Actualización sobre Farmacovigilancia

- Mecanismos transparentes incluyendo estudios postcomercialización.
- La UE dispone de un sistema bien establecido para la monitorización de la FV.
- El profesional sanitario en contacto con el paciente tiene un papel esencial en la comprensión del perfil de seguridad postautorización.
- La identificación debe estar siempre clara (prescripción por marca).
- La legislación europea establece la prescripción por marca y trazabilidad por número de lote
- Competitividad

Posicionamiento SEOM 2018



1. Los biosimilares son una oportunidad ya que pueden contribuir a la sostenibilidad del Sistema y garantizar el acceso a la innovación.
2. Los biosimilares no son copias idénticas del medicamento biológico, existiendo diferencias menores con respecto a los innovadores.
3. Los biosimilares de anticuerpos monoclonales terapéuticos están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de acuerdo a estándares de calidad, seguridad y eficacia específicamente definidos.
4. La extrapolación a otras indicaciones debe ser bien diseñada, y debe tener en cuenta todos los datos clínicos y preclínicos generados, y mecanismos de acción.
5. La sustitución automática de medicamentos biológicos está prohibida por ley, incluyendo la de los biosimilares.
6. Cualquier decisión sobre intercambiabilidad debe recaer en el prescriptor, que debe consensuar con el paciente el cambio de un fármaco por otro.
7. La prescripción por marca garantiza la trazabilidad establecida por la legislación y estimula la competitividad del desarrollo de nuevos fármacos biosimilares.
8. Para monitorizar correctamente la farmacovigilancia de un medicamento es necesario que en todo momento paciente y prescriptor sepan qué fármaco está recibiendo cada paciente y no se sustituya el fármaco por problemas de abastecimiento ni por ningún otro motivo sin consentimiento expreso del médico prescriptor y el paciente.
9. Un tercero no puede suplir el acto médico, ni la libertad de prescripción, ni asumir la responsabilidad legal del acto de prescripción.