

Terceras Jornadas de actualización en Biosimilares

Experiencia clínica con Trastuzumab del Hospital
Universitario de Salamanca

Juan Jesús Cruz Hernández

Incidencia y mortalidad de cáncer de mama en España



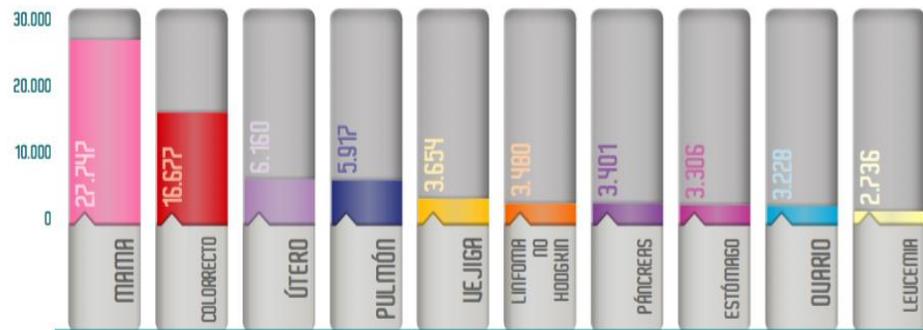
REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

Varones

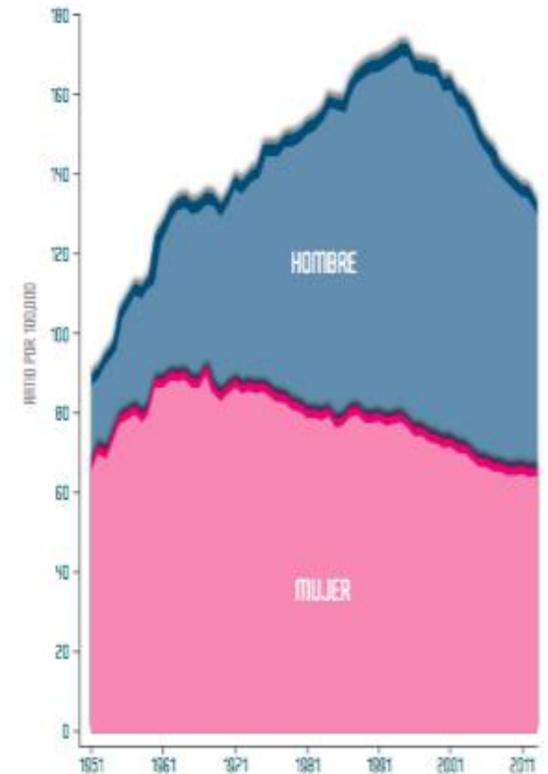
cáncer de pulmón:	17.173
cáncer de colon :	6.951
próstata :	5.855 ,
vejiga:	3.894
hígado	3.389

Mujeres

cáncer de mama	6.213
cáncer de colon	4.827
pulmón	4.047
páncreas	3.085
estómago	2.194



REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

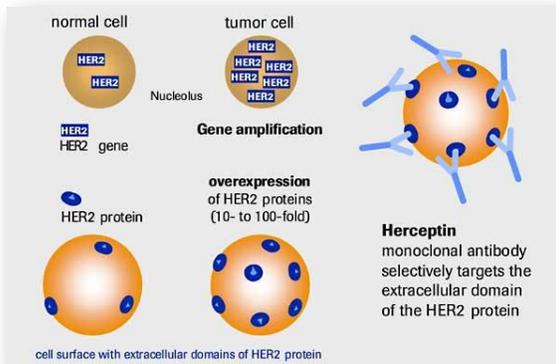


Trastuzumab en cáncer de mama

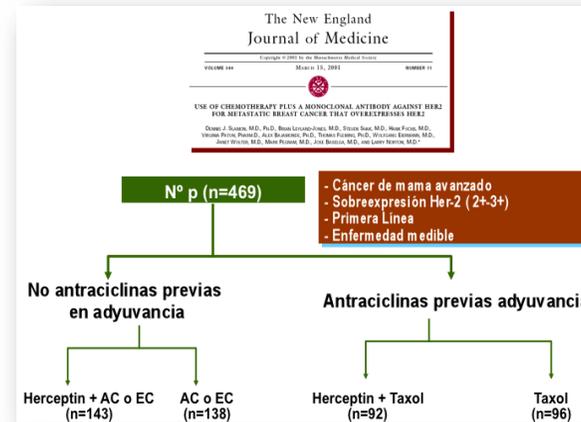
Cáncer de mama metastásico

HER-2 está amplificado en el 20% de los tumores de mama

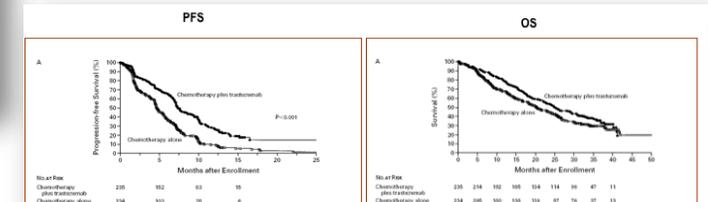
Anticuerpo: trastuzumab



(Hudziak et al, 1987; Carter et al, 1992)



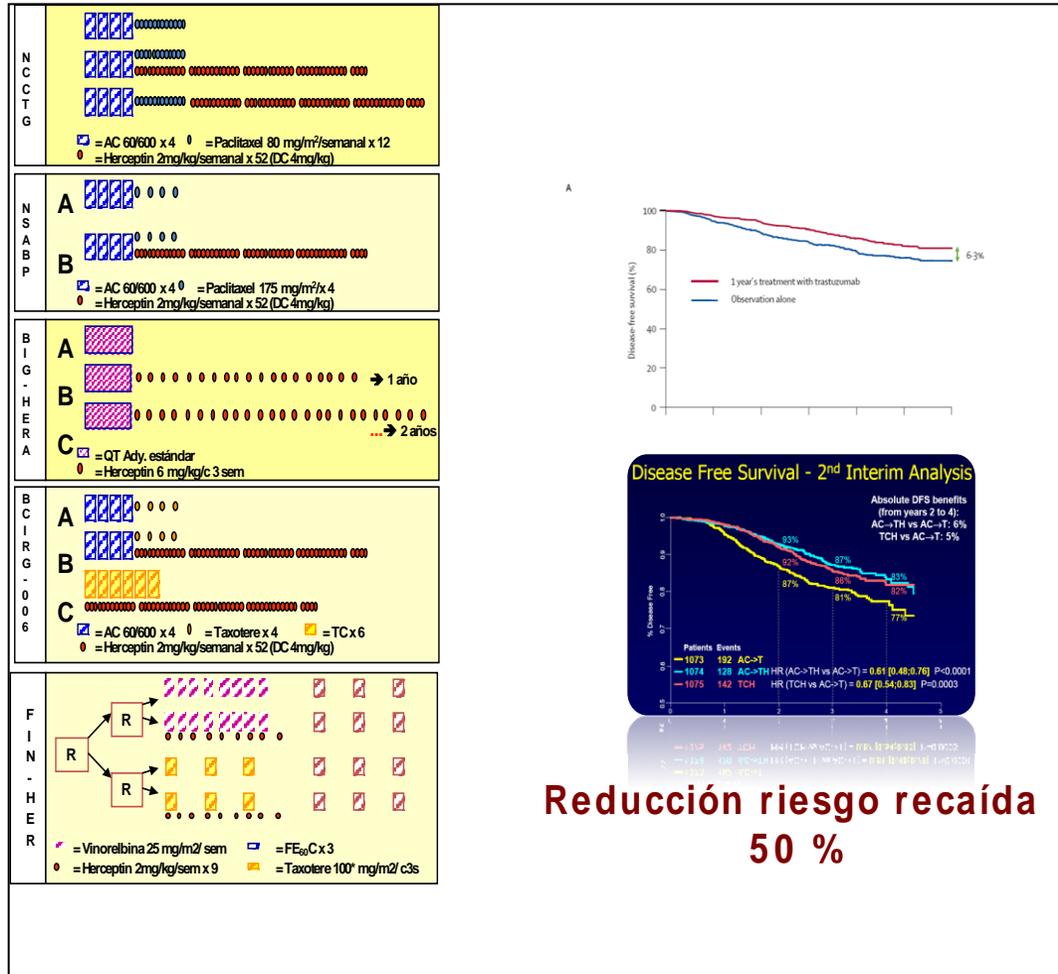
Slamon et al, 2001



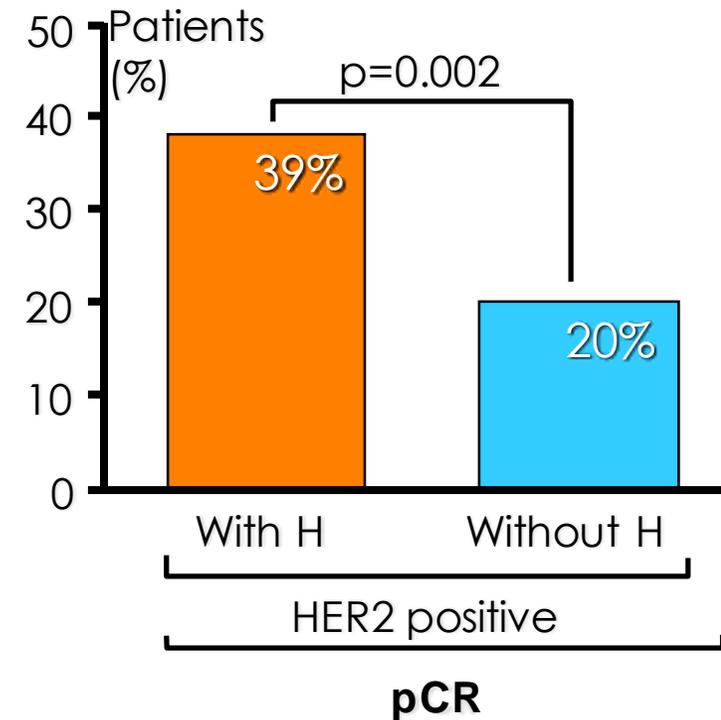
	H + AC (n=143)	AC (n=138)	H + P (n=92)	P (n=96)	H + CT (n=235)	CT (n=234)
Median TTP (months)	7.8* 3+	6.1 8.1*	6.9* 6.0	7.1* 4.9	3.0 7.4*	4.6 4.6
Response rate (%)	56* 60	42 42	41* 49	17 55	50* 31	32 31
Median duration of response (months)	9.1*	6.7	10.3*	4.6	3.1*	6.1
	9.3	6.9	10.9	4.6	10.0	5.6
Median TTF (months)	7.2*	5.6	6.8*	2.9	6.9*	4.5
	7.1	5.1	6.7	2.8	7.0	4.4
Survival (months)	26.8 31*	21.4 21	22.1 25	18.4 18	25.1* 29*	20.3 20

Slamon D et al. N Engl J Med 2001;344:783-92

Trastuzumab en cáncer de mama



Enfermedad locorregional



Trastuzumab y pertuzumab en cáncer de mama

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

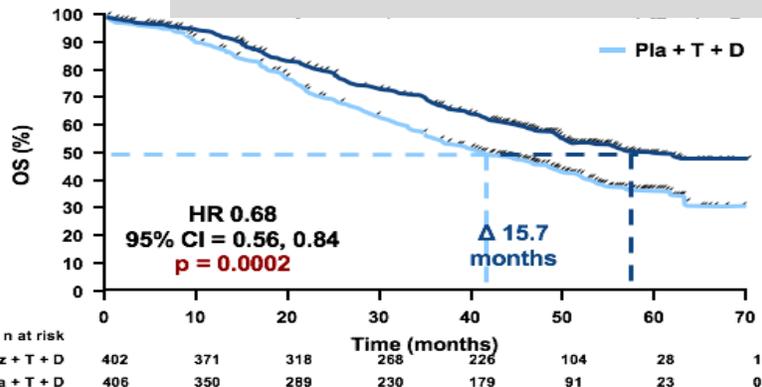
ORIGINAL ARTICLE

Doble bloque en Neoadyuvancia

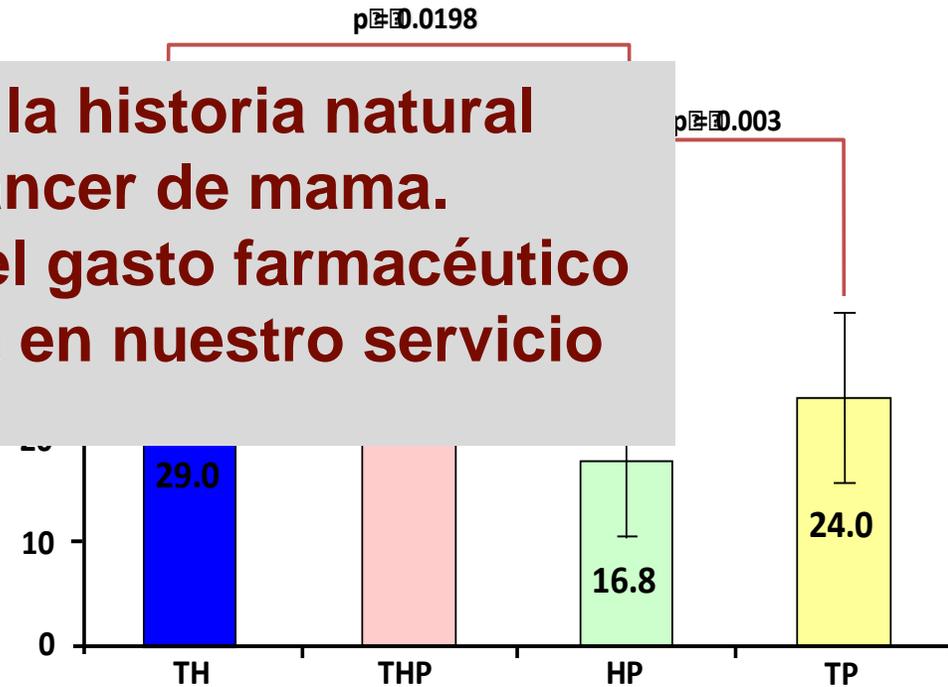
Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

José Baselga,
 Seock-Ah Im,
 Laslo Roman,
 Adam Knott,
 Graha

Trastuzumab ha cambiado la historia natural de las pacientes con cáncer de mama. Su coste representa el 36% del gasto farmacéutico en pacientes con c. de mama en nuestro servicio



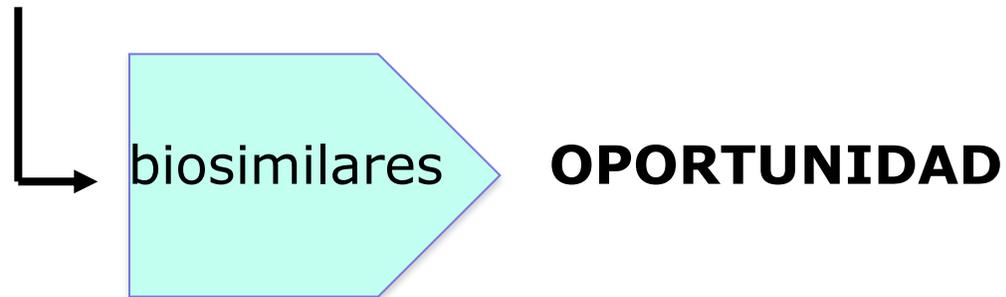
Herceptin :



Gianni L, et al Lancet 2012

Biosimilares: incertidumbres y oportunidades

Para el Sistema Nacional de Salud la llegada de Biosimilares en Oncología constituye una oportunidad que contribuye a su **sostenibilidad**, en un contexto de acelerada incorporación de importantes **innovaciones** terapéuticas en el Tratamiento del Cáncer. <<<



INNOVACIÓN

SOSTENIBILIDAD

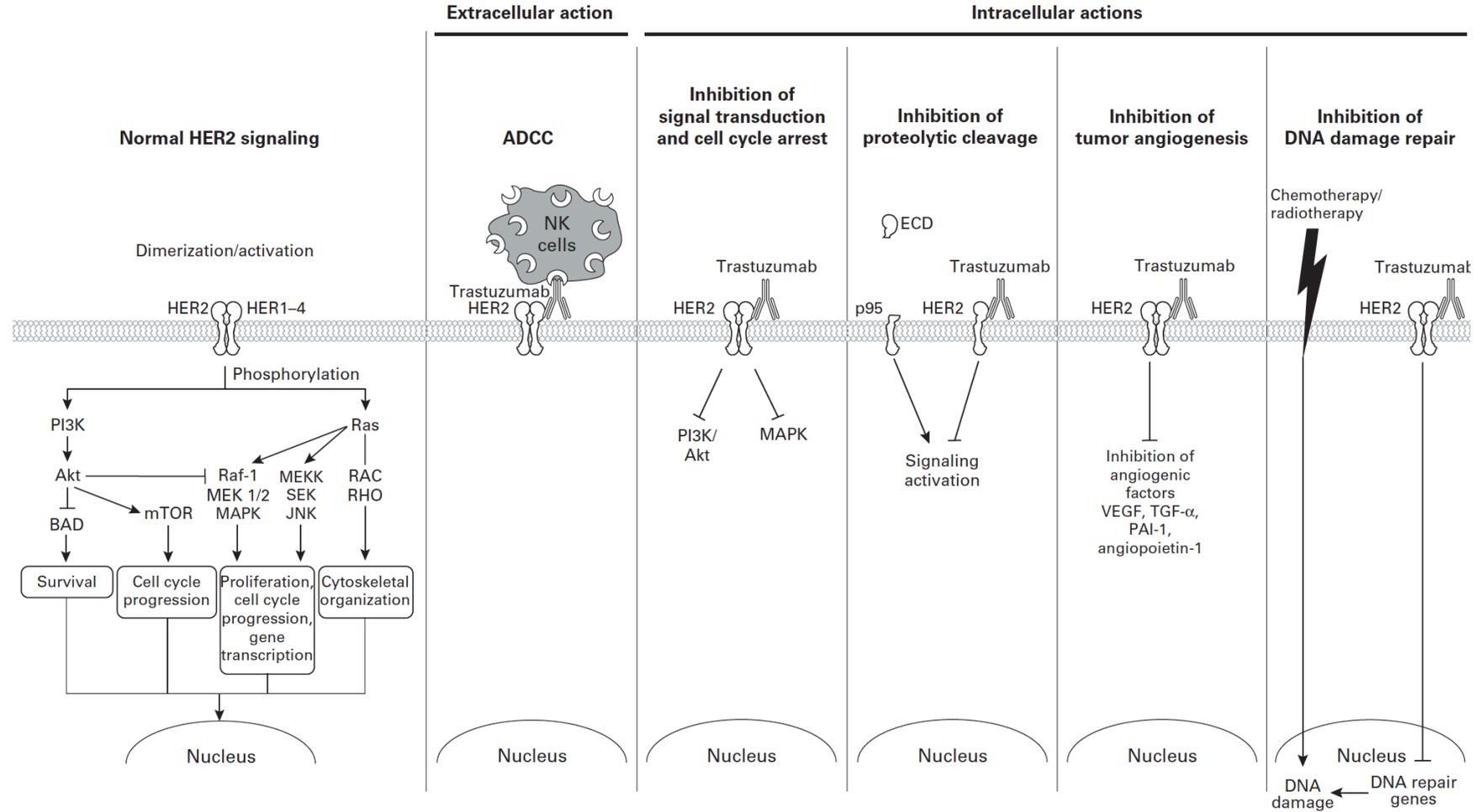
Biosimilares : Incertidumbres

En el caso de los Anticuerpos Monoclonales Antitumorales:

- Comparados con los Biosimilares de Tratamientos de Soporte, marcadores subrogados de eficacia, son diversos, no son rápidos, ni fáciles de medir.
- Limitada correlación entre esos marcadores subrogados y el beneficio clínico
- Alta complejidad estructural con mecanismos de acción múltiples para un mismo anticuerpo.

Múltiples Mecanismos de Acción de los AcMo.

Ej.: Trastuzumab



Biosimilares : Incertidumbres

En el caso de los Anticuerpos Monoclonales Antitumorales:

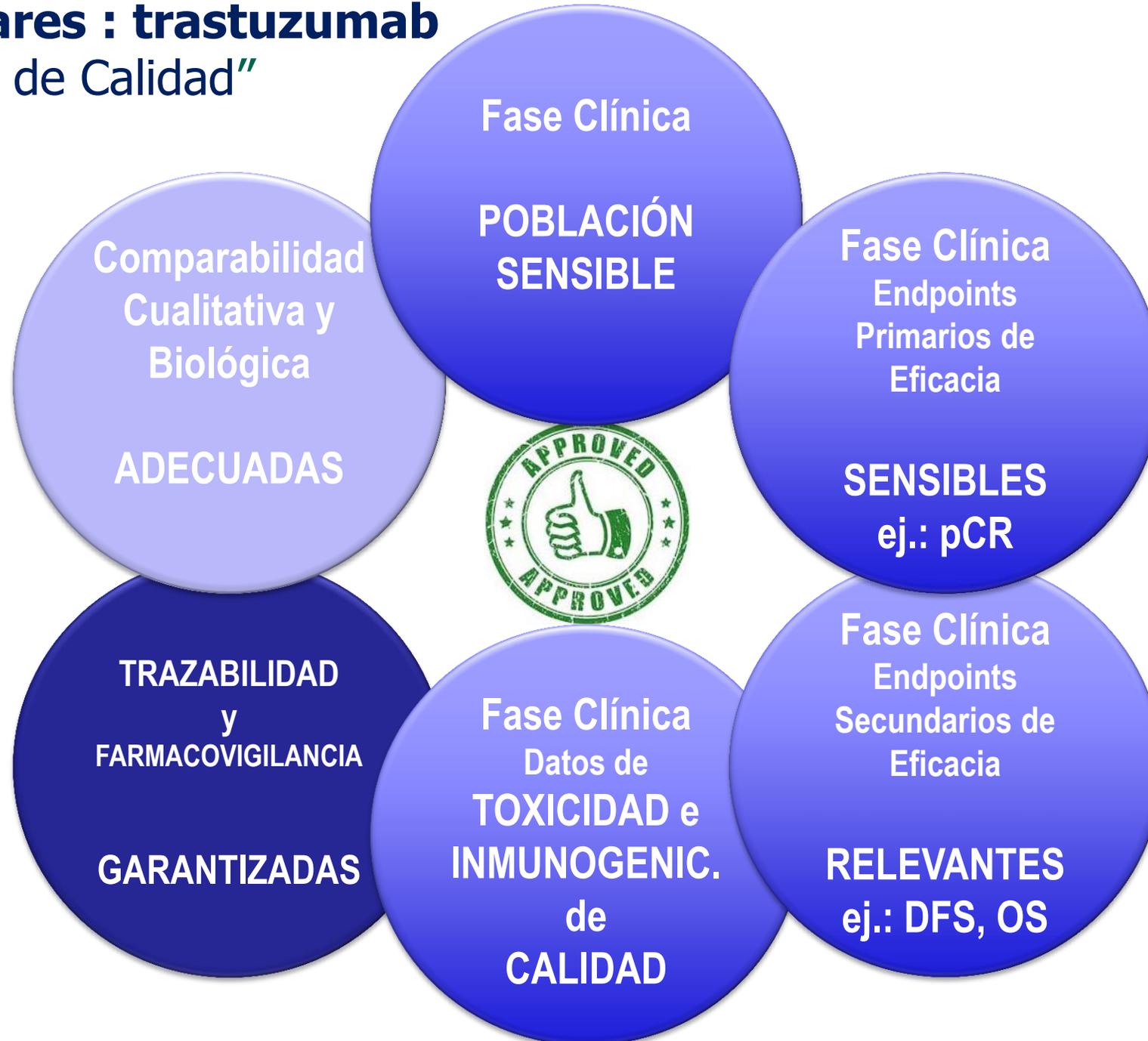
- Comparados con los Biosimilares de Tratamientos de Soporte, marcadores subrogados de eficacia, son diversos, no son rápidos, ni fáciles de medir.
- Limitada correlación entre esos marcadores subrogados y el beneficio clínico
- Alta complejidad estructural con mecanismos de acción múltiples para un mismo anticuerpo.
- Diferentes indicaciones (diferentes tumores, diferentes estadios) con diferentes marcadores de eficacia.

Ej.: ¿Cuál es la Población más apropiada para establecer la similitud de biosimilares de Trastuzumab en Ca. de Mama?

	Metastático	Neo-Adyuvancia/Adyuvancia
PK	(-) Afectada por el estado del paciente y la extensión del tumor	(+) Población Homogénea en buen estado general
Eficacia/Seguridad	(-) Población Heterogénea que afecta al 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

Biosimilares : trastuzumab

"Checklist de Calidad"



Biosimilares de Trastuzumab

Resumen de los principales estudios Fase III

	Amgen ¹	Samsung /MSD ²	Kern / Celltrion ^{3,4}	Pfizer ^{5,6}	Biocon/Mylan ⁷
Neoadjuvant/ adjuvant	✓	✓	✓	(✓)	-
Neoadjuvant regimen	EC→T + P	T+ D→T + FEC	T+ D→T + FEC	T + DCa	
N	725	875	549	226	
Metastatic	-	-	✓	✓	✓
Regimen	-	-	T + P	T + P	T + (D or P)
N	-	-	475	707	458
Primary endpoint	tpCR	pCR breast only	EBC: tpCR MBC: ORR	(EBC: PK endpoint) MBC: ORR	ORR
Equivalence margin for efficacy (risk difference)	90% CI ±13%	95% CI ±13%	EBC: 95% CI ±15% MBC: 95% CI ±15%	MBC: 95% CI 0.8–1.25 (risk ratio)	95% CI ±15%
Switch? Y/N	Y	N	N	N	N

E, epirubicin; C, cyclophosphamide; Ca, carboplatin; D, docetaxel; FEC, fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; P paclitaxel; T, trastuzumab (reference product or proposed biosimilar)

1. von Minckwitz G, et al. ESMO 2017; ; 2. Pivot X, et al. J Clin Oncol 2018; ;

3. Stebbing J, et al. Lancet Oncol 2017; 4. Im YH, et al. ASCO 2013;

5. Lammers PE, et al. ESMO 2017; ; 6. Pegram M, et al. ESMO 2017; 7. Rugo HS, et al. JAMA 2017;317:37–47.

Biosimilares de Trastuzumab

Resumen de los principales estudios Fase III

	Amgen ¹	Samsung /MSD ²	Kern / Celltrion ^{3,4}	Pfizer ^{5,6}	Biocon/Mylan ⁷
Neoadjuvant/ adjuvant	✓	✓	✓	(✓)	-
Neoadjuvant regimen	EC→T + P	T+ D→T + FEC	T+ D→T + FEC	T + DCa	
N	725	875	549	226	
Metastatic	-	-	✓	✓	✓
Regimen	-	-	T + P	T + P	T + (D or P)
N	-	-	475	707	458
Primary endpoint	tpCR	pCR breast only	EBC: tpCR MBC: ORR	(EBC: PK endpoint) MBC: ORR	ORR
Equivalence margin for efficacy (risk difference)	90% CI ±13%	95% CI ±13%	EBC: 95% CI ±15% MBC: 95% CI ±15%	MBC: 95% CI 0.8–1.25 (risk ratio)	95% CI ±15%
Switch? Y/N	Y	N	N	N	N

E, epirubicin; C, cyclophosphamide; Ca, carboplatin; D, docetaxel; FEC, fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; P paclitaxel; T, trastuzumab (reference product or proposed biosimilar)

1. von Minckwitz G, et al. ESMO 2017; ; 2. Pivot X, et al. J Clin Oncol 2018; ;

3. Stebbing J, et al. Lancet Oncol 2017; 4. Im YH, et al. ASCO 2013;

5. Lammers PE, et al. ESMO 2017; ; 6. Pegram M, et al. ESMO 2017; ; 7. Rugo HS, et al. JAMA 2017;317:37–47.

Biosimilares de Trastuzumab

Resumen de los principales estudios Fase III

	Amgen ¹	Samsung /MSD ²	Kern / Celltrion ^{3,4}	Pfizer ^{5,6}	Biocon/Mylan ⁷
Neoadjuvant/ adjuvant	✓	✓	✓	(✓)	-
Neoadjuvant regimen	EC→T + P	T+ D→T + FEC	T+ D→T + FEC	T + DCa	
N	725	875	549	226	
Metastatic	-	-	✓	✓	✓
Regimen	-	-	T + P	T + P	T + (D or P)
N	-	-	475	707	458
Primary endpoint	tpCR	pCR breast only	EBC: tpCR MBC: ORR	(EBC: PK endpoint) MBC: ORR	ORR
Equivalence margin for efficacy (risk difference)	90% CI ±13%	95% CI ±13%	EBC: 95% CI ±15% MBC: 95% CI ±15%	MBC: 95% CI 0.8–1.25 (risk ratio)	95% CI ±15%
Switch? Y/N	Y	N	N	N	N

E, epirubicin; C, cyclophosphamide; Ca, carboplatin; D, docetaxel; FEC, fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; P paclitaxel; T, trastuzumab (reference product or proposed biosimilar)

1. von Minckwitz G, et al. ESMO 2017; ; 2. Pivot X, et al. J Clin Oncol 2018; ;

3. Stebbing J, et al. Lancet Oncol 2017; 4. Im YH, et al. ASCO 2013;

5. Lammers PE, et al. ESMO 2017; ; 6. Pegram M, et al. ESMO 2017; ; 7. Rugo HS, et al. JAMA 2017;317:37–47.

Biosimilares de Trastuzumab

Resumen de los principales estudios Fase III

	Amgen ¹	Samsung /MSD ²	Kern / Celltrion ^{3,4}
Neoadjuvant/ adjuvant	✓	✓	✓
Neoadjuvant regimen	EC→T + P	T+ D→T + FEC	T+ D→T + FEC
N	725	875	549
Metastatic	-	-	✓
Regimen	-	-	T + P
N	-	-	475
Primary endpoint	tpCR	pCR breast only	EBC: tpCR MBC: ORR
Equivalence margin for efficacy (risk difference)	90% CI ±13%	95% CI ±13%	EBC: 95% CI ±15% MBC: 95% CI ±15%
Switch? Y/N	Y	N	N



Objetivo Primario
Equivalencia en
Eficacia **pCR**
(No inferioridad)
ALCANZADO

E, epirubicin; C, cyclophosphamide; Ca, carboplatin; D, docetaxel; FEC, fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; P paclitaxel; T, trastuzumab (reference product or proposed biosimilar)

1. von Minckwitz G, et al. ESMO 2017; ; 2. Pivot X, et al. J Clin Oncol 2018; ;

3. Stebbing J, et al. Lancet Oncol 2017; 4. Im YH, et al. ASCO 2013;

Biosimilares de Trastuzumab

Resumen de los principales estudios Fase III

	Amgen ¹	Samsung /MSD ²	Kern / Celltrion ^{3,4}
Neoadjuvant/ adjuvant	✓	✓	✓
Neoadjuvant regimen	EC→T + P	T+ D→T + FEC	T+ D→T + FEC
N	725	875	549
Metastatic	-	-	✓
Regimen	-	-	T + P
N	-	-	475
Primary endpoint	tpCR	pCR breast only	EBC: tpCR MBC: ORR
Equivalence margin for efficacy (risk difference)	90% CI ±13%	95% CI ±13%	EBC: 95% CI ±15% MBC: 95% CI ±15%
Switch? Y/N	Y	N	N



Objetivo Primario
Equivalencia en
Eficacia **pCR**
(No inferioridad)

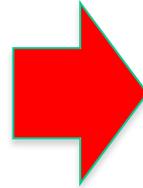


E, epirubicin; C, cyclophosphamide; Ca, carboplatin; D, docetaxel; FEC, fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; P paclitaxel; T, trastuzumab (reference product or proposed biosimilar)

1. von Minckwitz G, et al. ESMO 2017; ; 2. Pivot X, et al. J Clin Oncol 2018; ;

3. Stebbing J, et al. Lancet Oncol 2017; 4. Im YH, et al. ASCO 2013;

Biosimilares



SUSTITUCIÓN

INTERCAMBIABILIDAD

EXTRAPOLACIÓN

Biosimilares : oportunidades

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.**

Sociedad Española
de Oncología Médica | SEOM

Mayo 2018

Posicionamiento SEOM sobre los Anticuerpos Biosimilares

ACTUALIZACIÓN DEL POSICIONAMIENTO SOBRE EXTRAPOLACIÓN

Cuando un medicamento ha demostrado ser biosimilar al medicamento de referencia, y por lo tanto presenta una eficacia y una seguridad comparable en una indicación concreta, podría admitirse la extrapolación a otras indicaciones, si bien esta extrapolación debería tomar en consideración toda la evidencia generada incluyendo datos de calidad, clínicos y pre-clínicos, y conocimiento de los mecanismos de acción en indicaciones distintas.

Biosimilares : oportunidades

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*
- *Por tanto acuerdo entre los diferentes servicios y la administración*

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, hemo-derivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).

Biosimilares : oportunidades

Intercambiabilidad

Una vez **iniciado el tratamiento el intercambio a otro fármaco** (sea al biosimilar o al de referencia) **no debe realizarse** de manera automática.

Open Access Review

ESMO *Open*
Cancer Horizons



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

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

→ Intchangeability and switching should only be permitted if:

- (1) The physician is well-informed about the products
- (2) The patient is fully briefed by the physician and,
- (3) Closely monitoring the changes and tracking any adverse events.

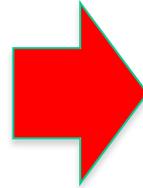
Trastuzumab Biosimilar en el HUSA

- **Introducción del trastuzumab biosimilar en oncología**
- La introducción de los biosimilares contribuye a mejorar la accesibilidad de muchos pacientes a los tratamientos biológicos, así como contribuir a la sostenibilidad del Sistema Sanitario.
- Recientemente se han comercializado tres biosimilares de trastuzumab. Una vez revisadas las características de estos medicamentos conjuntamente por la Dirección Médica, el Servicio de Oncología y el Servicio de Farmacia y vistas también las ofertas económicas presentadas por los laboratorios, se decidió adquirir para el CAUSA el biosimilar Kanjinti® Además en la reunión de 25-10-2018 de la Comisión de Farmacia y Terapéutica se presentó la introducción de este biosimilar en la Guía del hospital para su aprobación.

Trastuzumab biosimilar en el HUSA

- La propuesta inicial de utilización del trastuzumab efectuada por el Servicio de Oncología es la siguiente:
 1. Utilizar el **Trastuzumab Biosimilar** (Kanjinti®) en pacientes con Cáncer de mama Her2 positivo, con independencia del estadio, tanto como tratamiento adyuvante como en enfermedad metastásica, excepto en las siguientes situaciones:
 - a) Siempre que NO se combine con PERTUZUMAB en Neoadyuvancia, aunque se valorará su combinación en enfermedad metastásica.
 - b) Cuando se considere conveniente utilizar una formulación subcutánea de trastuzumab. En este caso, se utilizará Herceptín sc®
 2. Se considera **aceptable** la **intercambiabilidad** de Kanjinti® (trastuzumab biosimilar) por Herceptín® subcutáneo (trastuzumab subcutáneo) al pasar de fase intravenosa a subcutánea en adyuvancia, aunque en este caso se recomienda una especial monitorización.
 3. Para aquellas pacientes ya en tratamiento con Herceptín® (trastuzumab intravenoso), no se considera apropiada la intercambiabilidad durante una misma línea de tratamiento.

Biosimilares



SUSTITUCIÓN

INTERCAMBIABILIDAD

EXTRAPOLACIÓN

Bienvenidos