



diariofarma

LOS SISTEMAS SANITARIOS  
ANTE LA LLEGADA DE LOS  
**BIOSIMILARES**

14 - Marzo - 2016

Σ Papel de los profesionales ante los biosimilares

César A. Rodríguez

Sociedad Española  
de Oncología Médica **SEOM**

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



Desde la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estamos comprometidos con nuestro Sistema Nacional de Salud y somos conscientes del reto que significa para su sostenibilidad la acelerada incorporación de importantes innovaciones diagnósticas y terapéuticas en el campo de la Oncología.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



Desde la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estamos **comprometidos** con nuestro Sistema Nacional de Salud y somos conscientes del reto que significa para su **sostenibilidad** la acelerada incorporación de importantes **innovaciones** diagnósticas y terapéuticas en el campo de la Oncología.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



Desde la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estamos **comprometidos** con nuestro Sistema Nacional de Salud y somos conscientes del reto que significa para su **sostenibilidad** la acelerada incorporación de importantes **innovaciones** diagnósticas y terapéuticas en el campo de la Oncología.



Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



Desde la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estamos **comprometidos** con nuestro Sistema Nacional de Salud y somos conscientes del reto que significa para su **sostenibilidad** la acelerada incorporación de importantes **innovaciones** diagnósticas y terapéuticas en el campo de la Oncología.



Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### • Incertidumbres

A diferencia de los fármacos genéricos que son réplicas idénticas a fármacos de síntesis química, la complejidad de la elaboración de fármacos biológicos en sistemas vivos, hace que los biosimilares tan solo puedan ser consideradas como similares.

En el caso de los Anticuerpos Monoclonales Antitumorales:

- Comparados con los Biosimilares de Tratamientos de Soporte, no existen apenas marcadores subrogados de eficacia ni 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.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### • Incertidumbres

A diferencia de los fármacos genéricos que son réplicas idénticas a fármacos de síntesis química, la complejidad de la elaboración de fármacos biológicos en sistemas vivos, hace que los biosimilares tan solo puedan ser consideradas como similares.

#### En el caso de los Anticuerpos Monoclonales Antitumorales:

- Comparados con los Biosimilares de Tratamientos de Soporte, no existen apenas **marcadores subrogados de eficacia** ni 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**.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 1.- Fase Analítica (Comparabilidad Cualitativa)

Es esencial en el inicio del desarrollo de biosimilares. Deben exigirse los máximos grados de similitud técnicamente analizables en el caso de los biosimilares antitumorales.

Es necesario el desarrollo de protocolos específicos para biosimilares de anticuerpos, y que en estos protocolos se concreten los rangos de variación asumibles y que sólo aquellos que ofreciesen resultados de similitud aceptable en todos los parámetros analizables (incluido el perfil de glicosilación, fucosilación..., que pueden influir sobre la respuesta inmunitaria), pudiesen ser considerados para un desarrollo ulterior.

En este momento, la correlación entre el grado de similitud entre el biológico de referencia y el biosimilar, y la eficacia clínica, aún no está plenamente desarrollada.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 1.- Fase Analítica (Comparabilidad Cualitativa)

Es esencial en el inicio del desarrollo de biosimilares. **Deben exigirse los máximos grados de similitud técnicamente analizables** en el caso de los biosimilares antitumorales.

Es necesario el desarrollo de **protocolos específicos** para biosimilares de anticuerpos, y que en estos protocolos se concreten los **rangos** de variación asumibles y que sólo aquellos que ofreciesen resultados de similitud aceptable en todos los parámetros analizables (incluido el perfil de glicosilación, fucosilación..., que pueden influir sobre la respuesta inmunitaria), pudiesen ser considerados para un desarrollo ulterior.

En este momento, la correlación entre el grado de similitud entre el biológico de referencia y el biosimilar, y la eficacia clínica, aún no está plenamente desarrollada.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 2.- Fase Preclínica (Comparabilidad Biológica)

Es también de la máxima importancia y debería, al igual que la Fase Analítica, ser minuciosamente regulada, con un protocolo específico para biosimilares de anticuerpos, que incluyese una batería lo más completa posible de test biológicos y estableciese las diferencias asumibles.

El descartar diferencias desde el punto de vista inmunitario creemos que es muy relevante en Oncología dado que la respuesta inmune, aparte de ser una posible causa de inactivación del biosimilar o de toxicidades, también puede ser un mecanismo importante de la actividad antitumoral (especialmente en el caso de algunos biológicos determinados o en contextos clínicos determinados como son los tratamientos complementarios o los tumores más inmunodependientes).

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 2.- Fase Preclínica (Comparabilidad Biológica)

Es también de la máxima importancia y debería, al igual que la Fase Analítica, ser minuciosamente **regulada**, con un **protocolo específico** para biosimilares de anticuerpos, que incluyese una batería lo más completa posible de test biológicos y estableciese las diferencias asumibles.

El descartar **diferencias desde el punto de vista inmunitario** creemos que es muy **relevante** en Oncología dado que la respuesta inmune, aparte de ser una posible causa de inactivación del biosimilar o de toxicidades, también puede ser un mecanismo importante de la actividad antitumoral (especialmente en el caso de algunos biológicos determinados o en contextos clínicos determinados como son los tratamientos complementarios o los tumores más inmunodependientes).

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 3.- Fase Clínica

Es aceptable que en el diseño de estos estudios de comparabilidad clínica se priorice la alta sensibilidad para encontrar diferencias entre el biosimilar y el biológico original a la hora de establecer los objetivos escogidos (Farmacocinética, Farmacodinámica, Respuesta, Toxicidad... en vez de los objetivos clínicamente más relevantes que habitualmente manejamos en Oncología como supervivencia global o supervivencia libre de progresión) o a la hora de escoger la población.

En cualquier caso, es importante que los ensayos clínicos incluyan "endpoints" secundarios (por ejemplo SLE, SLP, SG) que permitan estimar si la comparabilidad del biosimilar frente al anticuerpo de referencia en cuanto al objetivo primario (sensible) se sostiene en endpoints de mayor importancia clínica. Esta última consideración es importante porque en Oncología hay en general una escasa correlación entre tasa de respuestas y supervivencia.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 3.- Fase Clínica

Es aceptable que en el diseño de estos estudios de comparabilidad clínica se priorice la alta sensibilidad para encontrar diferencias entre el biosimilar y el biológico original a la hora de establecer los objetivos escogidos (Farmacocinética, Farmacodinámica, Respuesta, Toxicidad... en vez de los objetivos clínicamente más relevantes que habitualmente manejamos en Oncología como supervivencia global o supervivencia libre de progresión) o a la hora de escoger la población.

En cualquier caso, es importante que los ensayos clínicos incluyan "endpoints" secundarios (por ejemplo SLE, SLP, SG) que permitan estimar si la comparabilidad del biosimilar frente al anticuerpo de referencia en cuanto al objetivo primario (sensible) se sostiene en endpoints de mayor importancia clínica. Esta última consideración es importante porque en Oncología hay en general una escasa correlación entre tasa de respuestas y supervivencia.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 4.- Extrapolación

*Ampliar los datos de eficacia y seguridad de una indicación (condición clínica, trastorno o enfermedad) 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. La heterogeneidad de los pacientes, los tipos y estadios tumorales, y los distintos mecanismos de acción -a menudo no bien conocidos- de los biológicos, conforman un escenario en el que la extrapolación de los biosimilar puede tener consecuencias difíciles de prever.

No es realista el plantear ensayos clínicos que establezcan la comparabilidad clínica en todas las indicaciones posibles para un biológico de referencia, pero es necesario disponer de un alto grado de evidencia especialmente en escenarios en los que se plantee la curación de pacientes (tratamientos complementarios o situaciones con posibilidad de curar o prolongar la supervivencia).

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 4.- Extrapolación

*Ampliar los datos de eficacia y seguridad de una indicación (condición clínica, trastorno o enfermedad) 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. La heterogeneidad de los pacientes, los tipos y estadios tumorales, y los distintos mecanismos de acción -a menudo no bien conocidos- de los biológicos, conforman un escenario en el que la extrapolación de los biosimilar puede tener consecuencias difíciles de prever.

No es realista el plantear ensayos clínicos que establezcan la comparabilidad clínica en todas las indicaciones posibles para un biológico de referencia, pero es necesario disponer de un alto grado de evidencia especialmente en escenarios en los que se plantee la curación de pacientes (tratamientos complementarios o situaciones con posibilidad de curar o prolongar la supervivencia).

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 4.- Extrapolación

*Ampliar los datos de eficacia y seguridad de una indicación (condición clínica, trastorno o enfermedad) para la que se ha probado un producto biosimilar a otras indicaciones para las que se haya autorizado el producto 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.

Los procedimientos seguidos para establecer la similitud del biosimilar deben ser totalmente regulados y transparentes y deben ser difundidos entre los oncólogos médicos que son los que en último término tiene la responsabilidad de decidir si la extrapolación significa o no un riesgo asumible para su paciente en base a la evidencia disponible, intención terapéutica y mecanismos de acción.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 4.- Extrapolación

*Ampliar los datos de eficacia y seguridad de una indicación (condición clínica, trastorno o enfermedad) para la que se ha probado un producto biosimilar a otras indicaciones para las que se haya autorizado el producto 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.

Los procedimientos seguidos para establecer la similitud del biosimilar deben ser totalmente regulados y transparentes y deben ser difundidos entre los **oncólogos médicos** que son los que en último término tiene la responsabilidad de decidir si la extrapolación significa o no un riesgo asumible para su paciente en base a la evidencia disponible, intención terapéutica y mecanismos de acción.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 4.- Extrapolación

*Ampliar los datos de eficacia y seguridad de una indicación (condición clínica, trastorno o enfermedad) para la que se ha probado un producto biosimilar a otras indicaciones para las que se haya autorizado el producto de referencia.*

**En conclusión**, la posición de SEOM sobre **la posibilidad de extrapolar** de un ensayo concreto en una población homogénea con un objetivo ("endpoint") clínico capaz de detectar diferencias en actividad (lo que se define como "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, **debe realizarse sólo caso a caso y cuando el mecanismo de acción esté claro.**

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 5.- Sustitución

*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 y está así explícitamente prohibida por la legislación española. En este sentido la posición de SEOM es que las Farmacias Hospitalarias no pueden sustituir lo prescrito por un oncólogo médico concreto a su paciente concreto.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 5.- Sustitución

*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** y está así explícitamente prohibida por la legislación española. En este sentido la posición de SEOM es que las Farmacias Hospitalarias no pueden sustituir lo prescrito por un oncólogo médico concreto a su paciente concreto.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 5.- Sustitución

#### 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 fármaco 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).

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 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.*

A la hora de iniciar un tratamiento biológico (biosimilar o de referencia), el oncólogo debe tener libertad de prescripción considerando criterios de sostenibilidad y evidencia disponible.

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.

Los estudios clínicos miden efectos en grupos de pacientes, en cambio la intercambiabilidad propone cambios de tratamiento en pacientes individuales, y en este escenario no hay, datos que lo avalen.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 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.*

A la hora de iniciar un tratamiento biológico (biosimilar o de referencia), el oncólogo debe tener **libertad de prescripción** considerando criterios de **sostenibilidad y evidencia** disponible.

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.

Los estudios clínicos miden efectos en grupos de pacientes, en cambio la intercambiabilidad propone cambios de tratamiento en **pacientes individuales**, y en este escenario no hay, datos que lo avalen.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares



### 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.*

#### En conclusión,

La posición de SEOM es que, **la intercambiabilidad no debe ser automática en el momento de la dispensación** y sólo puede ser aceptable en casos seleccionados y con justificación clínica si se realiza por parte del médico prescriptor, en quién recae además la responsabilidad del tratamiento frente al paciente.

La situación sería distinta si se realizan estudios clínicos específicos que constaten la seguridad de la intercambiabilidad a nivel individual, (ej.: tal como regula la FDA). Sin embargo, la viabilidad de estos estudios clínicos es difícil.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre 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).

En este sentido SEOM coincide en la necesidad de prescripción por marca y, además, 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 ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre 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).

En este sentido SEOM coincide en la necesidad de prescripción por marca y, además, 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 ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares Conclusiones I.



En definitiva, la SEOM trabaja por los intereses de los pacientes y aboga por la sostenibilidad del sistema, por lo que la llegada de biosimilares de anticuerpos en Oncología es bienvenida por el potencial de reducción de costes de los tratamientos y, de manera indirecta, promover la innovación.

Dada la singularidad y complejidad de la biología del cáncer, y la multiplicidad de mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales, los Oncólogos Médicos deben formar parte del proceso de decisión, en base a la evidencia pre-analítica, analítica y clínica. De particular importancia la decisión caso a caso de indicaciones extrapolables.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares Conclusiones I.



En definitiva, la SEOM trabaja por **los intereses de los pacientes** y aboga por la **sostenibilidad del sistema**, por lo que la **llegada de biosimilares de anticuerpos** en Oncología es **bienvenida** por el potencial de reducción de costes de los tratamientos y, de manera indirecta, promover la innovación.

Dada la singularidad y complejidad de la biología del cáncer, y la multiplicidad de mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales, **los Oncólogos Médicos deben formar parte del proceso de decisión**, en base a la evidencia pre-analítica, analítica y clínica. De particular importancia la decisión caso a caso de indicaciones extrapolables.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares Conclusiones II.



Estamos de acuerdo con la legislación sobre la no sustitución de biológicos; y consideramos 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.

Asimismo, para garantizar la trazabilidad y farmacovigilancia, consideramos que es imprescindible la prescripción por marca (y no por principio activo) y la implementación de mecanismos en las farmacias a tal efecto.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares Conclusiones II.



Estamos **de acuerdo con la legislación sobre la no sustitución de biológicos**; y consideramos 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.

Asimismo, para garantizar la trazabilidad y farmacovigilancia, consideramos que es imprescindible la **prescripción por marca** (y no por principio activo) y la implementación de mecanismos en las farmacias a tal efecto.

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016

## Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares Conclusiones II.



Estamos **de acuerdo con la legislación sobre la no sustitución de biológicos**; y consideramos 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.

Asimismo, para garantizar la trazabilidad y farmacovigilancia, consideramos que es imprescindible la **prescripción por marca** (y no por principio activo) y la implementación de mecanismos en las farmacias a tal efecto.

Documento completo disponible en: [www.seom.org](http://www.seom.org)

Sociedad Española de Oncología Médica | **SEOM**

Posicionamiento SEOM sobre los Anticuerpos Biosimilares

Posicionamiento SEOM ante los BIOSIMILARES

César A. Rodríguez 2016