

Posicionamiento SEOM sobre los Anticuerpos Biosimilares

Madrid, 3 de diciembre de 2015 - 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. En este sentido el vencimiento del periodo de patente de fármacos biológicos y la consiguiente entrada en la libre competencia de los biosimilares es la base del funcionamiento del sistema de patentes y abre la puerta a un descenso en sus costos que al final se traducirá en una ayuda para la sostenibilidad del sistema sanitario y la posibilidad de asumir las innovaciones.

Sin embargo, 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 las réplicas (los biosimilares) tan solo puedan ser consideradas como similares, no idénticos.

Desde hace más de 10 años se vienen usando en Europa fármacos biosimilares, pero hasta ahora nunca como antitumorales. Disponemos de biosimilares de tratamientos de soporte en Oncología, pero es previsible que en un futuro próximo se disponga de biosimilares de anticuerpos monoclonales terapéuticos (biosimilares antitumorales). A diferencia de los biosimilares de terapias de soporte como eritropoyetinas y factores estimulantes de colonias, en la que se dispone de marcadores subrogados de eficacia fáciles de medir (concentraciones de hemoglobina, niveles de leucocitos), el desarrollo de biosimilares de anticuerpos presenta retos relevantes. Esto se debe a la alta complejidad estructural de los anticuerpos, a su papel en el tratamiento de un amplio abanico de tumores, la limitada correlación entre marcadores subrogados de eficacia y el beneficio clínico, y la heterogeneidad en sus mecanismos de acción.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), al igual que otras agencias internacionales, regulan cuál es el grado de similitud que debe tener un biosimilar con su biológico de referencia, y proponen una serie de procedimientos analíticos, biológicos preclínicos, clínicos y de farmacovigilancia que permiten establecer dicha similitud. También existe legislación a nivel de España que regula el uso de fármacos biosimilares. Sin embargo, las guías de las distintas administraciones internacionales no son idénticas, y hay todavía diversas cuestiones en este campo que no quedan totalmente claras y sobre las que se dan posiciones diversas y en ocasiones enfrentadas.

Por todo esto, la SEOM ha elaborado este documento de posicionamiento sobre la incorporación de biosimilares en el campo de la Oncología Médica, con un foco particular en el caso de los anticuerpos monoclonales. Creemos importante dejar clara la posición de la SEOM sobre los siguientes puntos:

1.- La Fase Analítica (la **Comparabilidad Cualitativa**) es esencial en el inicio del desarrollo de biosimilares y creemos que en esta fase deben exigirse los máximos grados de similitud técnicamente analizables en el caso de los biosimilares antitumorales. En este sentido es necesario

el desarrollo de protocolos específicos para biosimilares de anticuerpos por parte de los organismos internacionales, y que en estos protocolos se concreten los rangos de variación asumibles y que sólo los biosimilares 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.

2.- La Fase Preclínica (la **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 de varios anticuerpos (especialmente en el caso de algunos biológicos determinados o en contextos clínicos determinados como son los tratamientos complementarios o los tumores más inmunodependientes).

3.- En cuanto a la Fase Clínica, aceptamos 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 (poblaciones más homogéneas y sensibles a las posibles diferencias: pacientes con enfermedad no avanzada, contextos clínicos en los que hay una importante actividad del biológico). Por ejemplo, el modelo neoadyuvante con respuesta completa patológica como objetivo primario en cáncer de mama podría ser una buena forma de evaluación de biosimilares en aquellos casos en que es reconocido por las agencias como vía para la obtención de aprobación condicionada). En cualquier caso, es importante que los ensayos clínicos incluyan endpoints secundarios (por ejemplo supervivencia libre de recaída, supervivencia libre de progresión, supervivencia global) 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 para la supervivencia de los pacientes. Esta última consideración es importante porque en Oncología hay en general una escasa correlación entre tasa de respuestas antitumorales y beneficios en supervivencia.

4.- La Extrapolación se puede definir como decisión de ampliar o no 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 en Oncología, ya que 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. Entendemos que no es realista el plantear la

realización de múltiples ensayos clínicos que establezcan la comparabilidad clínica de un biosimilar en las múltiples indicaciones posibles para su biológico de referencia, pero también creemos que 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). En este sentido opinamos que cuanto más estrictos y validados sean los criterios para establecer la comparabilidad analítica, biológica y clínica, más 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.

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.

5.- La Sustitución se define como la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de farmacia sin consultar al responsable de su prescripción. 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. Difícil entender diferencias entre sustitución e intercambiabilidad.

6.- La Intercambiabilidad se define en un documento de la Comisión Europea como la práctica médica que consiste en cambiar 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. Las decisiones sobre intercambiabilidad dependen de las autoridades competentes de cada país y están fuera del ámbito de la EMA y del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). Por este motivo SEOM considera particularmente importante definir nuestra posición sobre intercambiabilidad.

A la hora de iniciar un tratamiento biológico en Oncología (biosimilar o de referencia), el oncólogo médico debe tener libertad de prescripción considerando criterios de sostenibilidad y evidencia disponible. Otro tema distinto es la intercambiabilidad una vez iniciado el tratamiento biológico. Consideramos que en un paciente concreto en el que se ha iniciado un tratamiento biológico (con el biosimilar o el biológico de referencia) el intercambio durante el tratamiento al otro fármaco (sea al biosimilar o al de referencia) no debe producirse en ningún caso de manera automática (en la dispensación), y parece además desaconsejable incluso por parte del médico en el momento de la prescripción. 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, al menos aún, datos que lo avalen. Además, si se perdiese el control de la enfermedad (recaídas de la enfermedad, o progresión tumoral) o apareciese una toxicidad sería difícil discriminar un posible papel del cambio de tratamiento, además de que se añadiría complejidad a la trazabilidad de los medicamentos.

En conclusión, la posición de SEOM es que al ser el biosimilar y el biológico de referencia medicamentos distintos, 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, tal como regula la FDA. Sin embargo, la viabilidad de estos estudios clínicos es difícil.

7.- La Trazabilidad y Farmacovigilancia son aspectos esenciales para garantizar la adecuada introducción de biosimilares en la práctica clínica. Para ello 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.

En definitiva, 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. A la vez, sostenemos que dada la singularidad y complejidad de la biología del cáncer, y la multiplicidad de mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales, sostenemos que debemos formar parte del proceso de decisión, en base a la evidencia pre-analítica, analítica y clínica. En el caso de biosimilares de anticuerpos; encontramos de particular importancia la decisión caso a caso de indicaciones extrapolables; 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.