

Biossimilares na Oncologia

Andre Moraes
CRMSP 55620



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

O que é um "BIOSSIMILAR"?

- (FDA): Produto Biológico que é "Altamente bioequivalente ao produto referência não obstante a menores diferenças em componentes clinicamente inativos" e que "não haja diferenças clínicas significativas entre o produto biológico e o produto referência em termos de segurança, pureza, e potência do produto"

Porque o interesse nos Biossimilares? CUSTOS



Custos afetam diretamente:

- 1- o ACESSO ao cuidado médico,
- 2- as DECISÕES TERAPÊUTICAS e
- 3- principalmente os RESULTADOS

Custos impactam nos
pacientes, nos provedores,
nas fontes pagadoras e na
sociedade

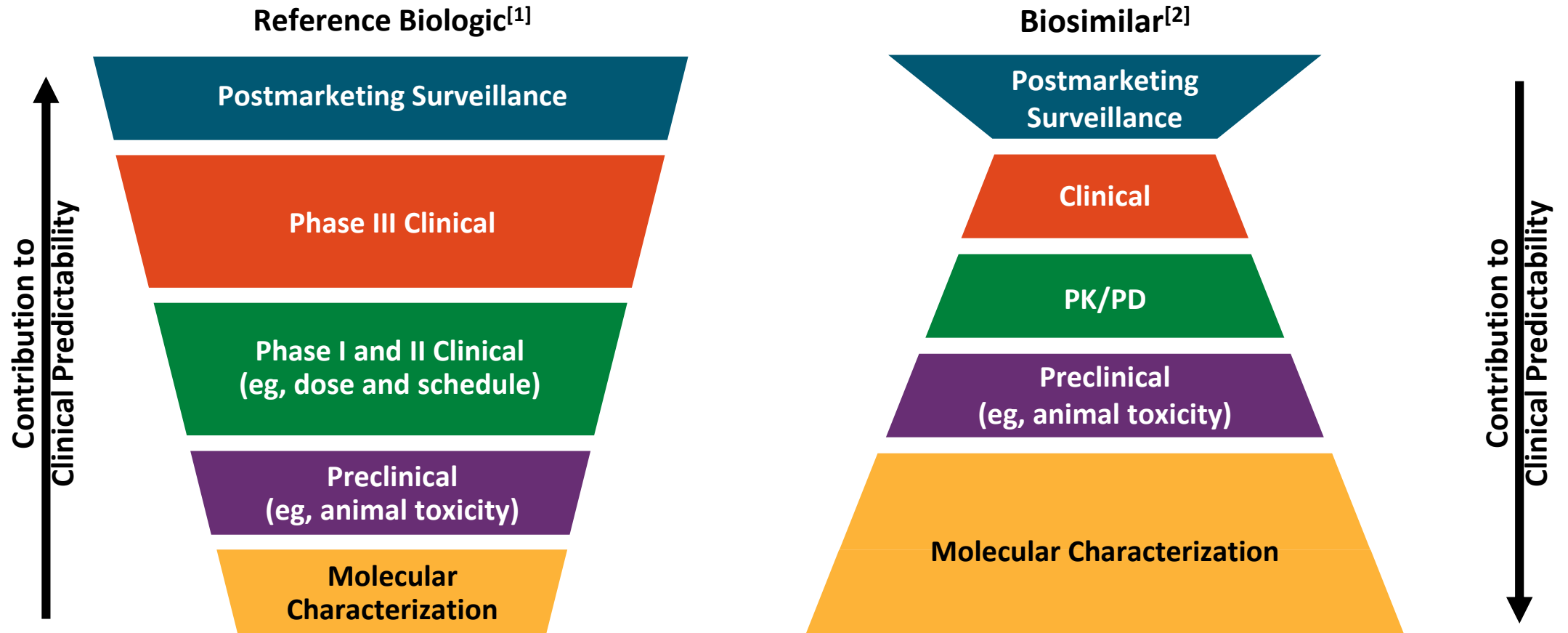
“Price is what you pay. Value is what you get.” – Warren Buffett

Comparação entre Genéricos e Biossimilares

Table 1. Comparison of generic and biosimilar medications.

Generics	Biosimilars
Simple chemical structure	Complex biological molecule
Single entity	Homogeneous mixture
Can be fully characterized	Cannot be fully characterized
Low potential for immune reactions	High potential for immune reactions
70% lower cost than reference product	15% lower cost than reference product

Prcessos de aprovação de Biológicos e Biossimilares - FDA*



1. FDA. Drug development overview. 2012. 2. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. 2015.

Regulamentação de Biossimilares no Brasil

- Regras discutidas e sancionadas pela ANVISA em 2010 –

Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55.

- À semelhança do FDA e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a RDC estabeleceu que o registro de um produto biofarmacêutico pode seguir o caminho de uma inovação
- Para a via de biossimilaridade, extensa documentação pré-clínica sobre as características biossimilares
- O biossimilar deve demonstrar crucialmente similaridade ao medicamento de referência em termos de segurança e eficácia com base em dados clínicos.
- O ensaio clínico deve ser um estudo comparativo com o medicamento de referência.
- A bula de um produto biossimilar inclui informações sobre o produto de referência e, em alguns casos, pode ser igual à fornecida com o produto de referência.

Biossimilares: Considerações Especiais

Extrapolação de indicação terapêutica

Extrapolação: estender conclusões de estudos de uma população de pacientes para realizar interferências em outra população

Evidências convincentes
suportando a extrapolação
para indicações aprovadas
do biológico referência

=

Indicações
extrapoladas

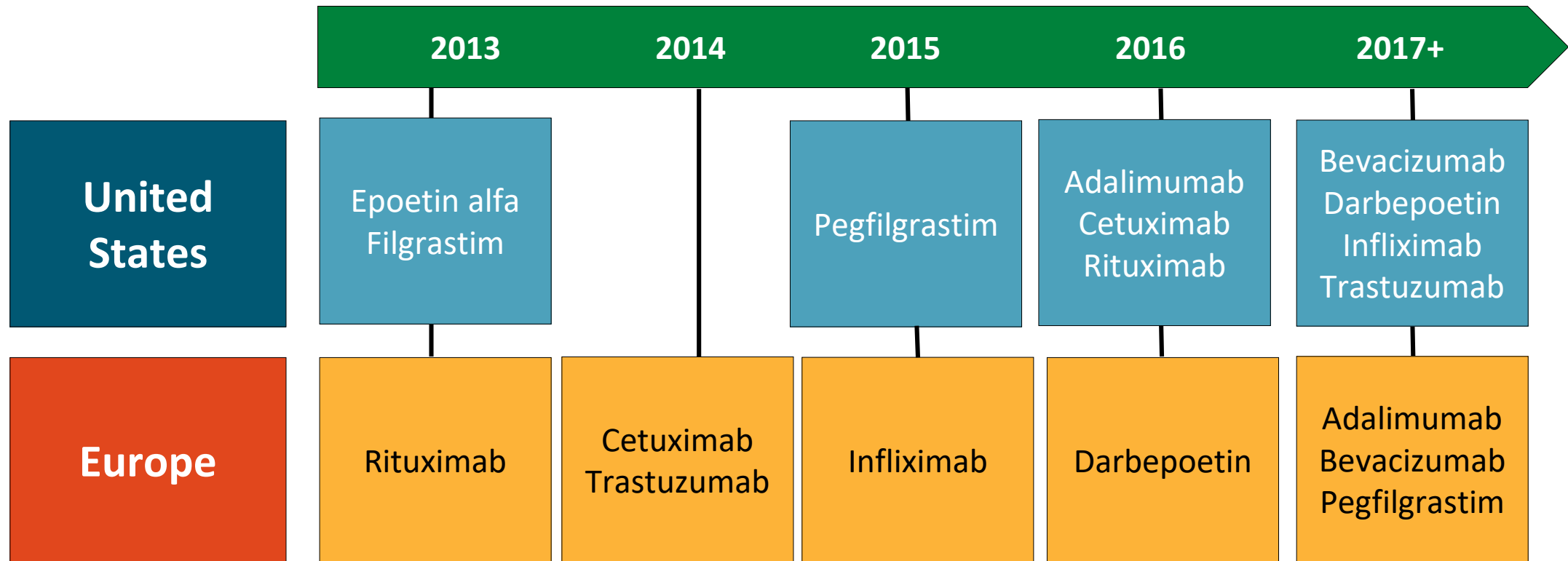
Biossimilares: Considerações Especiais

Intercambialidade e Substituição

Intercambialidade refere-se a uma situação onde um medicamento pode ser trocado por outro equivalente, com eficácia e modo de ação equivalentes comprovados, sem o risco de um resultado adverso à saúde.

Expired Biologic Product Patents

- Biologic cancer treatments with > \$20 billion in global spending targets for biosimilar development



FDA-Approved Biosimilars

2015	2016	2017	2018	2019
Filgrastim-sndz	Infliximab-dyyb	Infliximab-abda	Epoetin alfa-epbx	Trastuzumab-dttb
	Etanercept-szsz	Adalimumab-adbm	Pegfilgrastim-jmdb	Trastuzumab-qyyp
	Adalimumab-atto	Bevacizumab-awwb	Filgrastim-aafi	Etanercept-ykro
		Trastuzumab-dkst	Adalimumab-adaz	Trastuzumab-anns
		Infliximab-qbtx	Pegfilgrastim-cbqv	Bevacizumab-bvzr
			Trastuzumab-pkrb	Rituximab-pvvr
			Rituximab-abbs	Adalimumab-bwwd
				Pegfilgrastim-bmez
				Adalimumab-afzb
				Infliximab-axxq

Oncology treatment biosimilars

Oncology Biosimilars Approved in EU and US: Monoclonal Antibodies and G-CSF

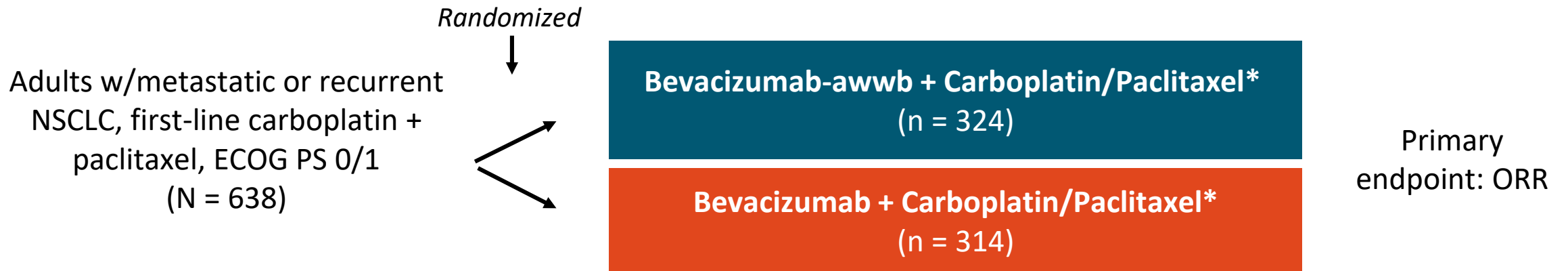
Reference Product	EMA Approval*	US Approval
Filgrastim	<ul style="list-style-type: none"> Filgrastim-aafi Filgrastim-sndz Ratiograstim Tevagrastim Filgrastim hexal Grastofil Accofil 	<ul style="list-style-type: none"> Filgrastim-sndz Filgrastim-aafi
Pegfilgrastim	<ul style="list-style-type: none"> Pegfilgrastim-bmez Pegfilgrastim-cbqv Pegfilgrastim-jmdb Pelgraz Pelmeg 	<ul style="list-style-type: none"> Pegfilgrastim-cbqv Pegfilgrastim-jmdb Pegfilgrastim-bmez

Reference Product	EMA Approval*	US Approval
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab-abbs Rituximab-pvvr Rixathon Blitzima Ritemvia Rituzena 	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab-abbs Rituximab-pvvr
Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab-anns Trastuzumab-dkst Trastuzumab-dttb Trastuzumab-pkrb Trastuzumab-qyyp 	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab-anns Trastuzumab-dkst Trastuzumab-dttb Trastuzumab-pkrb Trastuzumab-qyyp
Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> Bevacizumab-awwb Bevacizumab-bvzr 	<ul style="list-style-type: none"> Bevacizumab-awwb Bevacizumab-bvzr

*The EMA does not use the suffix designation, but the listed biosimilars are the same as the equivalent US biosimilar.

Study 20120265: Bevacizumab-awwb vs Bevacizumab in Advanced NSCLC

- Randomized, double-blind, comparative study



*Bevacizumab-awwb and bevacizumab: 15 mg/kg; carboplatin AUC 6; paclitaxel 200 mg/m²; all given IV Q3W for 6 cycles.

Agent	Bevacizumab-awwb (n = 324)	Bevacizumab (n = 314)
ORR, %	39	41.5
Median DoR, mos	5.8	5.6

Adverse Events, %	Bevacizumab-awwb (n = 324)	Bevacizumab (n = 314)
Grade 3/4	42	44
SAEs	26	23
Deaths	4	4

Bevacizumab-awwb: Indications

- Metastatic colorectal cancer
 - First- or second-line treatment combined with IV 5-FU–based chemotherapy
 - Second-line treatment with fluoropyrimidine/irinotecan- or fluoropyrimidine/oxaliplatin-based chemotherapy after progression with first-line bevacizumab regimen
 - Not indicated for the adjuvant treatment of surgically resected colorectal cancer
- Non-squamous NSCLC
 - First-line treatment of unresectable, locally advanced, recurrent, or metastatic NSCLC in combination with carboplatin/ paclitaxel
- Glioblastoma
 - Second-line treatment in progressive disease following prior therapy, based on improvement in ORR
- Metastatic renal cell carcinoma
 - In combination with interferon alfa
- Cervical cancer
 - In patients with recurrent, persistent, or metastatic disease, in combination with paclitaxel/cisplatin or paclitaxel/topotecan

Selected Trastuzumab Biosimilars in 1:1 Randomized Phase III Breast Cancer Trials

Agent	Study Design	Endpoints	Results	Researcher Conclusions
ABP 980 (LILAC) ^[1] (Trastuzumab-anns)	ABP 980 vs OriT (both + paclitaxel Q3W x 4 cycles neoadjuvant, then without paclitaxel Q3W to 1 yr adjuvant) on pCR in patients with HER2+ EBC (N=725; n = 696 in pCR evaluable population)	1st: RD, RR of pCR in breast tissue + axillary lymph nodes 2nd: safety	pCR in ABP 980 vs OriT: 48.0% vs 40.5%; RD: 7.3%; RR: 1.19%. Grade ≥ 3 TEAEs: 14.8% vs 14.1%	ABP 980 and OriT clinically equivalent in neoadjuvant setting for these patients
PF-05280014 (REFLECTIONS B327-02) ^[2] (Trastuzumab-qyyp)	First-line PF-05280014 vs T-EU (first dose 4 mg/kg; then 2 mg/kg weekly until at least Wk 33 both + paclitaxel) in patients with HER2+ MBC (N = 707)	1st: ORR 2nd: safety, tumor control, PK, immunogenicity	PF-05280014 vs T-EU: ORR = 0.940; safety, PK, immunogenicity equivalent	PF-05280014 similar to T-EU for efficacy, immunogenicity, safety, and PK
SB3 ^[3] (Trastuzumab-dttb)	SB3 vs OriT (8→6 mg/kg Q3W x 8 cycles) + DOC and FEC (4 cycles) neoadjuvant in patients with HER2+ EBC or LABC, LVEF ≥ 55% (N = 875),* then 10 cycles adjuvant SB3 vs OriT	1st: pCR in breast tumor; 2nd: safety, immunogenicity, EFS, OS	bpCR in SB3 vs OriT: 51.7% vs 42.0%. PK, safety, immunogenicity equivalent	SB3 comparable to OriT for safety, PK, immunogenicity, and efficacy
CT-P6 ^[4] (Trastuzumab-pkrb)	Following neoadjuvant therapy and surgery, CT-P6 vs OriT adjuvant therapy (6 mg/kg Q3W to 1 yr) in patients with HER2+ EBC (N = 549)	1st: pCR in breast tissue; 2nd: other pCR measures, ORR, safety, survival, PK, immunogenicity	pCR in CT-P6 vs OriT: 46.8% vs 50.4%. Efficacy, safety, immunogenicity, PK equivalent	CT-P6 comparable to OriT for efficacy, PK, safety, and immunogenicity

*Stratified by hormone receptor status, disease stage.

1. Von Minckwitz. Lancet Oncol. 2018;19:987.
2. Pegram. Br J Cancer. 2019;120:172.
3. Pivot X, et al. J Clin Oncol. 2018;36:968.
4. Stebbing. Lancet Oncol. 2017;18:917.



Trastuzumab Biosimilars: Indications

- All trastuzumab biosimilars in the United States and European Union are approved for the same indications as the trastuzumab reference biologic. Those indications are:
 - Adjuvant treatment of HER2 overexpressing node-positive or node-negative (ER/PgR-negative or with 1 high-risk feature) breast cancer
 - As part of a treatment regimen containing doxorubicin, cyclophosphamide, and either paclitaxel or docetaxel
 - With docetaxel and carboplatin
 - As a single agent following multimodality anthracycline-based therapy
 - HER2-overexpressing metastatic breast cancer
 - In combination with paclitaxel for the first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer
 - As a single agent for treatment of HER2-overexpressing breast cancer in patients who have received ≥ 1 chemotherapy regimens for metastatic disease
 - In combination with cisplatin and capecitabine or 5-fluorouracil, for the treatment of patients with HER2-overexpressing metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who have not received prior treatment for metastatic disease

Educação

Provedores

Pacientes e Legisladores

=

**“Balanço” dos custos na
Oncologia**



Biossimilares na Oncologia : Oportunidades e Desafios

- Redução nos aumentos insustentáveis dos custos e consequente redução nas disparidades de acesso aos agentes biológicos.
- Aprovação baseada em dados clínicos limitados versus o biológico referência
- Desafiar Patentes para a disponibilização dos biossimilares
- Controle da variabilidade biológica, qualidade e pureza dos biossimilares
- Extrapolação das indicações para aquelas aprovadas para os produtos referência
- Intercambialidade e substituição
- Necessidade de farmacovigilância e educação de pacientes e médicos
- Carga administrativa devida a múltiplos agentes
- Caminhos clinicamente orientados de alta qualidade oferecem uma oportunidade para melhorar a eficiência e a eficácia, ao mesmo tempo que contêm custos e aumentam o acesso do paciente a cuidados de câncer de alta qualidade
- **Olhar e atenção especiais ao custeio das instituições especializadas que oferecem atendimento no SUS.**