

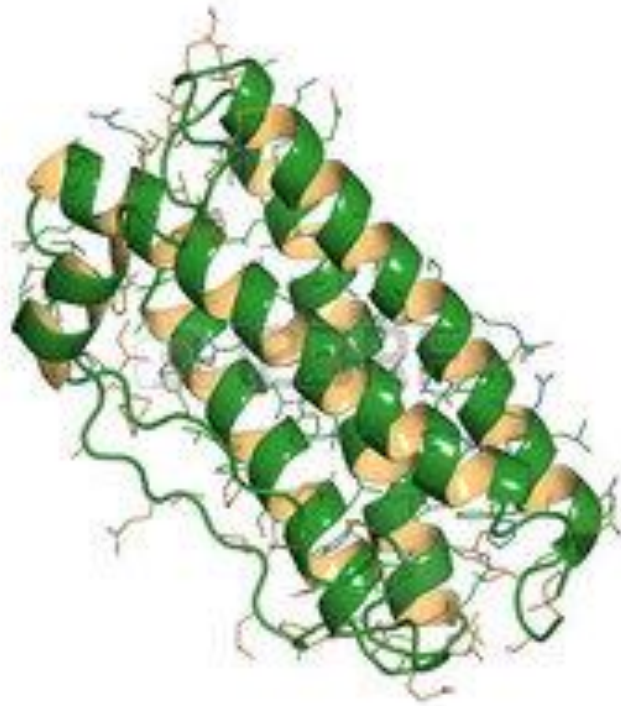


Uso de biosimilares en Hematología

M^a Jesús Peñarrubia Ponce
H. Clínico Universitario de Valladolid

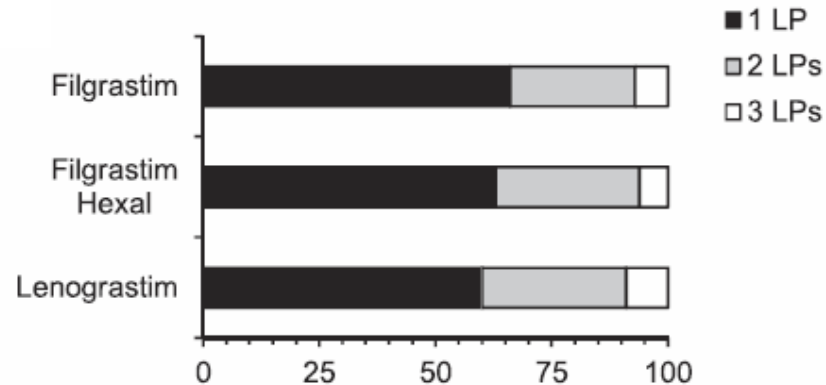
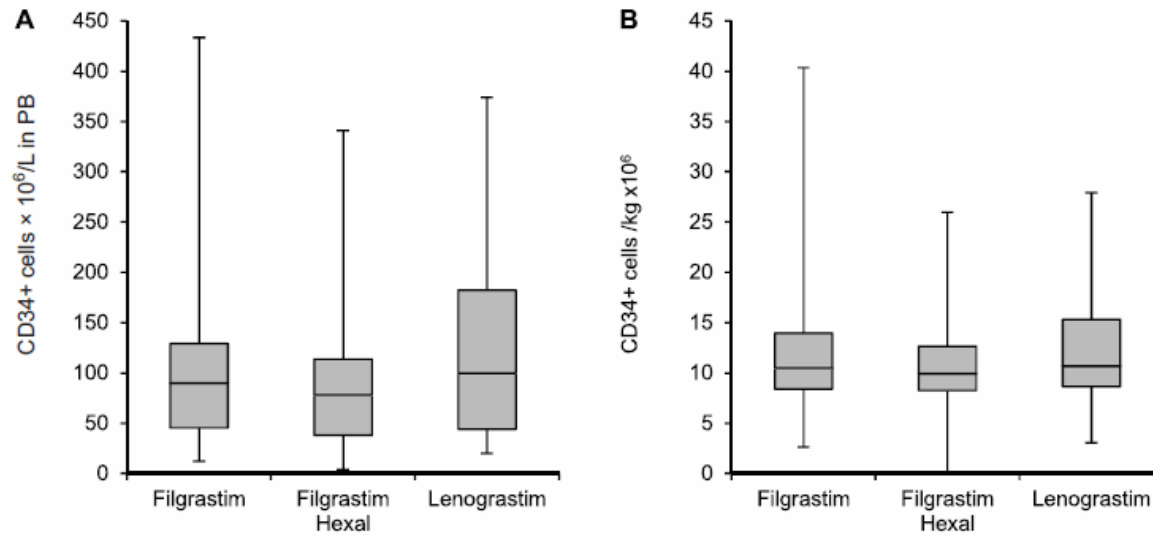
Biosimilar	Molécula	Fecha concesión de licencias en la UE
Omnitrope®	Somatropin	12-04-2006
Valtropin®	Somatropin	24-04-2006
Bonocrit®/Abseamed®/ Epoetin alfa hexal®	Epotin alfa	28-08-2007
Silapo® / Retactrit®	Epotin alfa	18-12-2007
Ratiograsim®/Biograstim®/ Tevagrastim®	Filgrastim	15-09-2008
Zarzio®/Filagrastim Hexal®	Filgrastim	06-02-2009
Nivestim®	Filgrastim	08-06-2010

Filgrastim



- Profilaxis de la neutropenia posquimioterapia.
- Movilización de las células progenitoras hematopoyéticas.

Movilización de progenitores hematopoyéticos



Mobilization of autologous and allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation in haematological malignancies using biosimilar G-CSF

M. Schmitt,^{1,*} J.-M. Hoffmann,^{1,*} K. Lorenz,¹ A. Publicover,² A. Schmitt¹ & A. Nagler³

¹University Clinic Heidelberg, Internal Medicine V (Hematology, Oncology and Rheumatology), University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

²Human Dendritic Cell Laboratory, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle, UK

³Hematology Division, BMT and Cord Blood Bank, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Aviv University, Tel-Hashomer, Israel

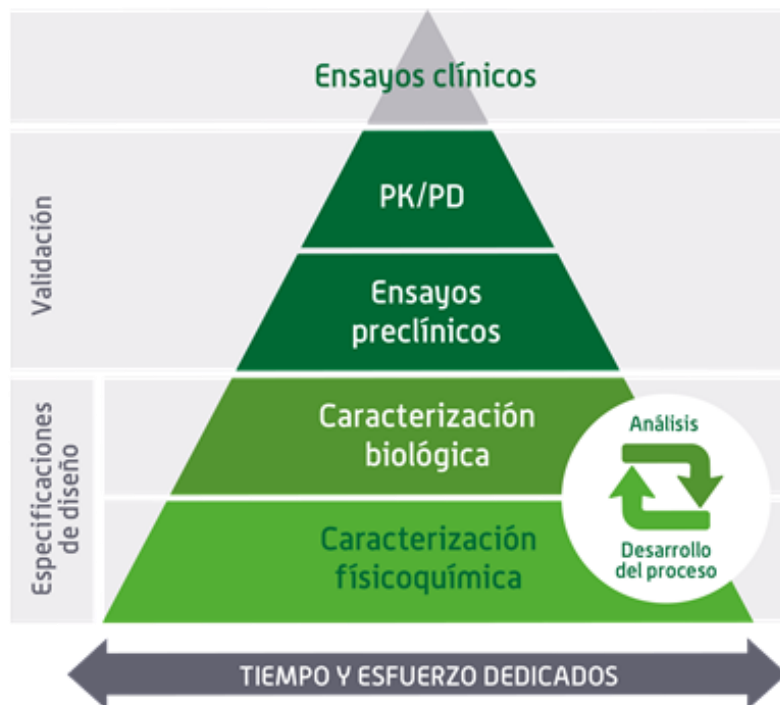
Results A total of 1892 individuals, mostly with haematological malignancies but also including 351 healthy donors have been successfully mobilized for autologous or allogeneic stem cell transplantation using biosimilar G-CSF (Zarzio™: 1239 individuals; Ratiograstim™/Tevagrastim™: 653 individuals). A total of 740 patients with multiple myeloma, 491 with non-Hodgkin's lymphoma (NHL), 150 with Hodgkin's lymphoma (HL) and other diseases are included in this meta-analysis, as well as 161 siblings and 190 volunteer unrelated donors. For biosimilar and originator G-CSF, bioequivalence was observed for the yield of CD34+ stem cells as well as for the engraftment of the transplants.

Conclusion Biosimilar G-CSF has equivalent effects and safety as originator G-CSF.

Cambio de paradigma

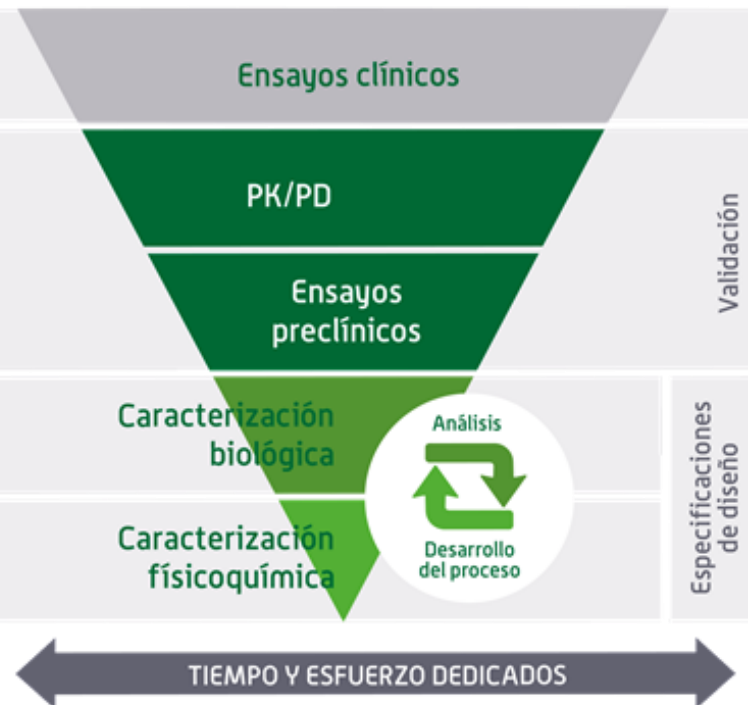
Desarrollo de un BIOSIMILAR

Estudios de COMPARABILIDAD

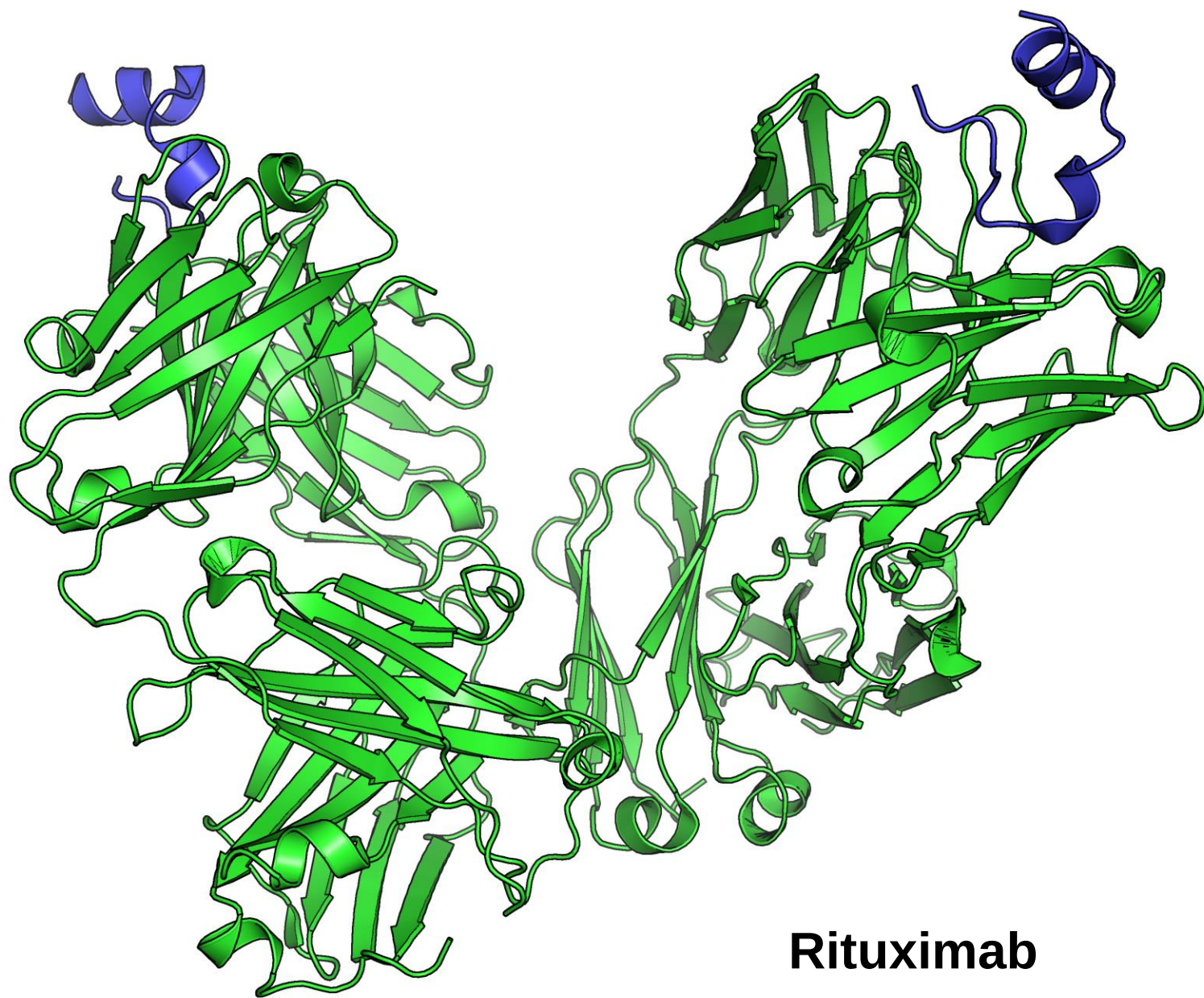


Desarrollo de un ORIGINAL

Estudios de EFICACIA Y SEGURIDAD



PK: Farmacocinética PD: Farmacodinamia

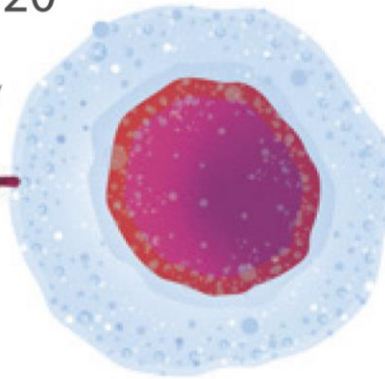


Rituximab

Rituximab



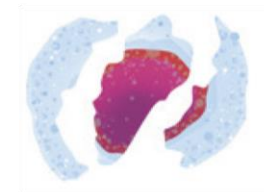
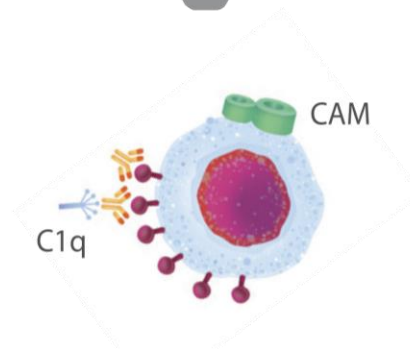
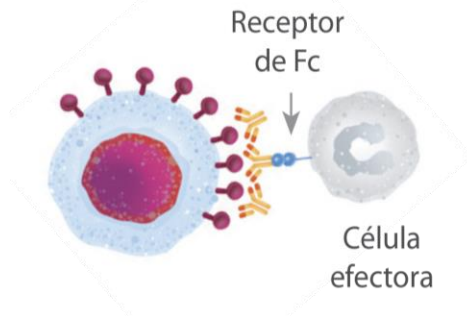
CD20



CCDA

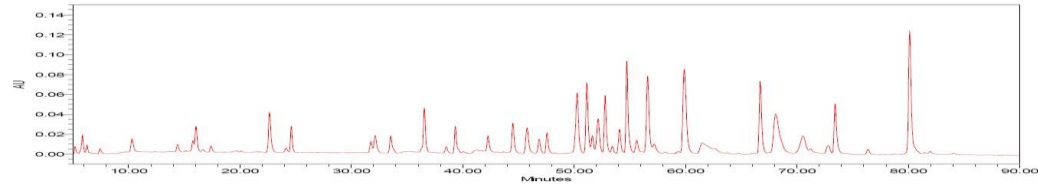
CDC

Apoptosis

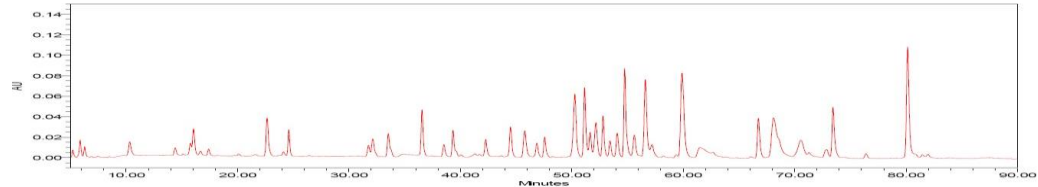


Caracterización físico-química

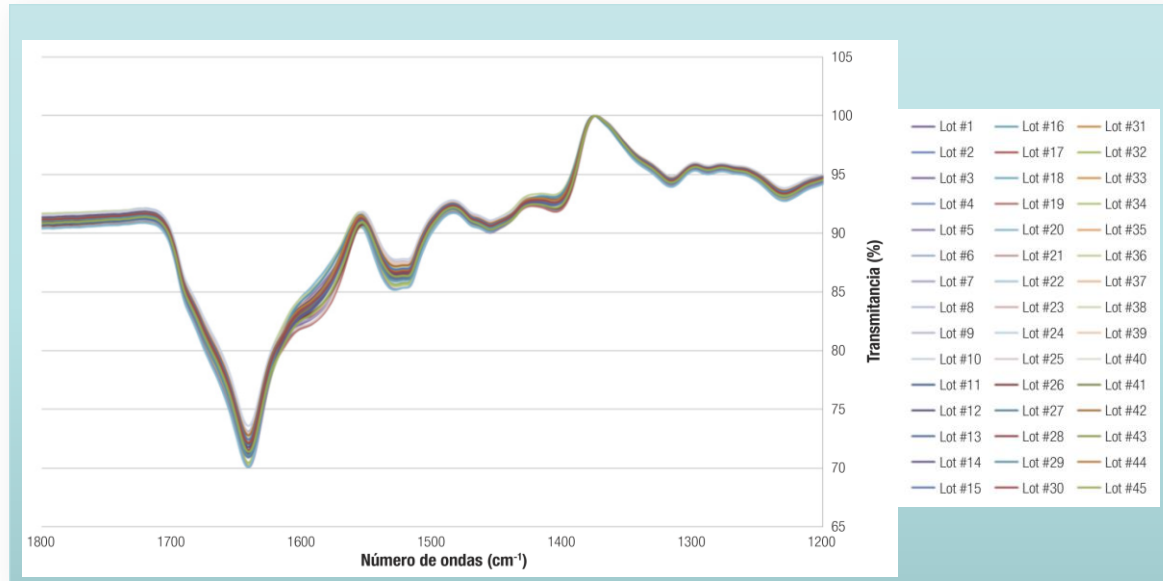
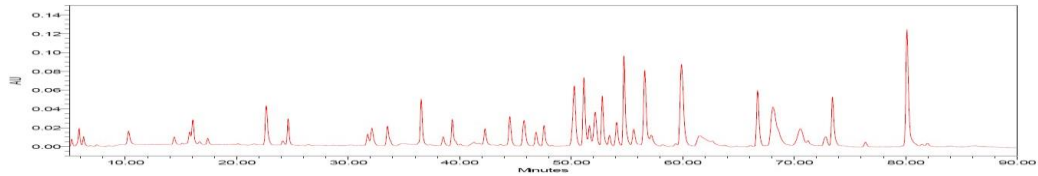
PR-EEUU



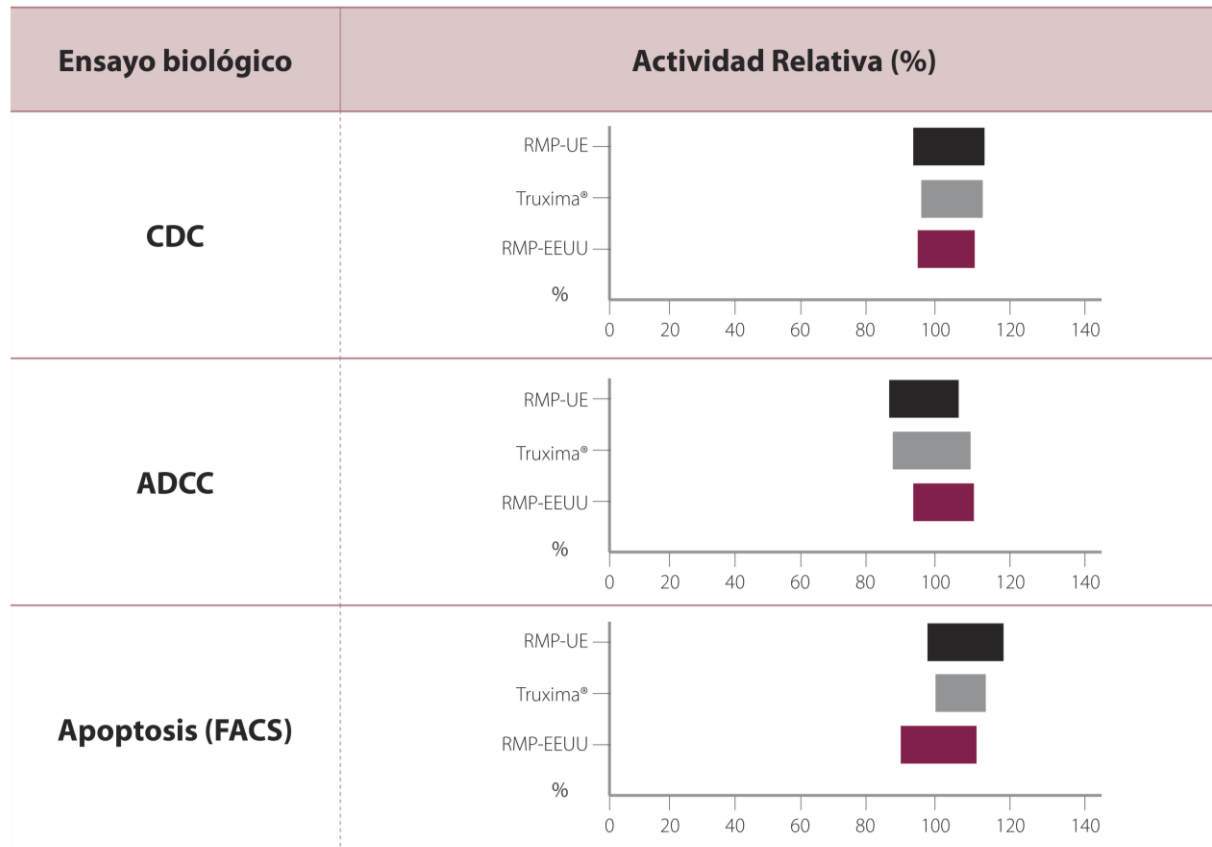
Truxima



PR-EU

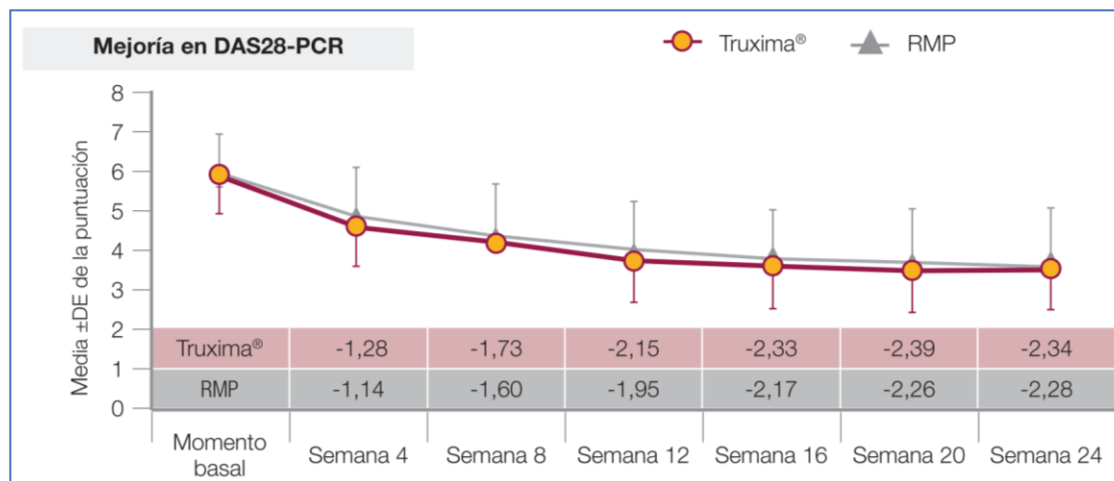


Caracterización biológica



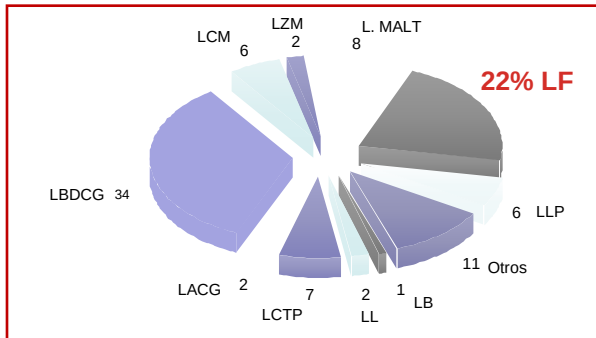
Evidencia clínica en artritis reumatoide

CT-P10 3.2 (Phase 3) Suh CH, et al. Art Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10)	Pharmacokinetic equivalence* (to rituximab EU and USA) Compare efficacy (with rituximab EU and USA)	372	Ranzomization (CT-P10 vs rituximab UE vs rituximab USA) 1:1:1 1000 mg x 2 cycles (+ 1 cycle in extended period)	CT-P10 vs Rituximab-USA Ratio AUC 97.7 (88.08-106.99) Ratio Cmax 94.92 (89.61-105.55) CT-P10 vs Rituximab-UE Ratio AUC 94.1 (85.4-103.86) Ratio Cmax 89 (84.01-94.28) Similar improvement in DAS28 until week 24
---	--	-----	--	--



*Defined if 90% CI of AUC ratio and Cmax ratio are between 80-125%

Linfoma folicular

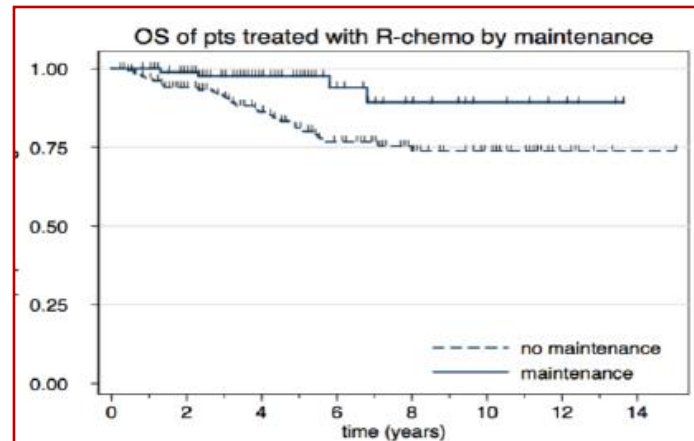
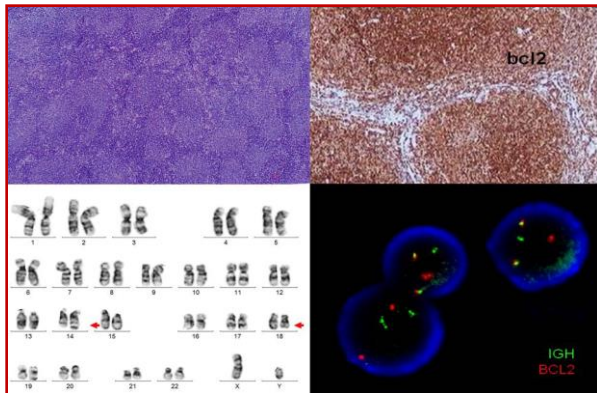


Mediana de edad: 60 años

Estadíos avanzados: 80%

RG: 80%

SG: >15 años



López-Guillermo A, Bosch F. Farreras-Rozman, 2012: 1601-1619
Swerdlow SH et al. WHO Classification 2008
Cheah et al, Ann Oncol 2016

Inducción

Quimioterapia vs *Inmunoquimioterapia*

Study	Regimen	N	OR	TFT/PFS/EFS (months)	OS
Hiddeman et al (2005)	CHOP vs R-CHOP	428	90% vs 95% (p=0.011)	TFT 35 vs NA	90% vs 95% (p=0.016)
Herold et al (2007)	MCP vs R-MCP	201	75% vs 92% (p=0.0009)	SLP 28 vs NA (p<0.0001)	74% vs 87% (p=0.016)
Salles et al (2008)	CHVP-IFN vs R- CHVP-IFN	358	73% vs 94% (p<0.001)	SLA 2,9 años vs NA (p=0.001)	79% vs 84% (p=ns)
Marcus et al (2008)	CVP vs R-CVP	321	57% vs 81% (p<0.0001)	TFT 7 vs 27 (p<0.0001)	77% vs 83% (p<0.02)

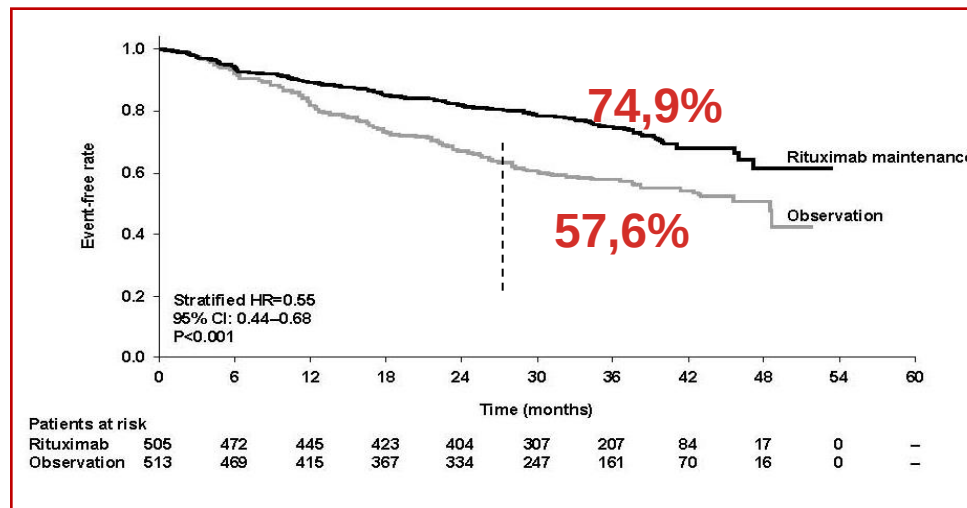
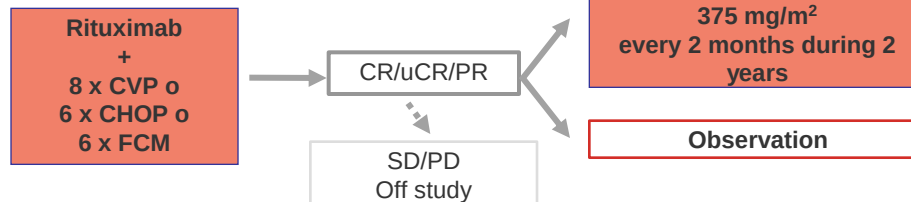
Hiddeman et al, Blood 2005;106:3725-3732
Herold et al, J Clin Oncol 2007;25:1986-1992.

Salles et al, Blood 2008;112:4824-4831.
Marcus et al, J Clin Oncol 2008;26:4579-4586

Tratamiento post-inducción

Mantenimiento con Rituximab

INDUCTION



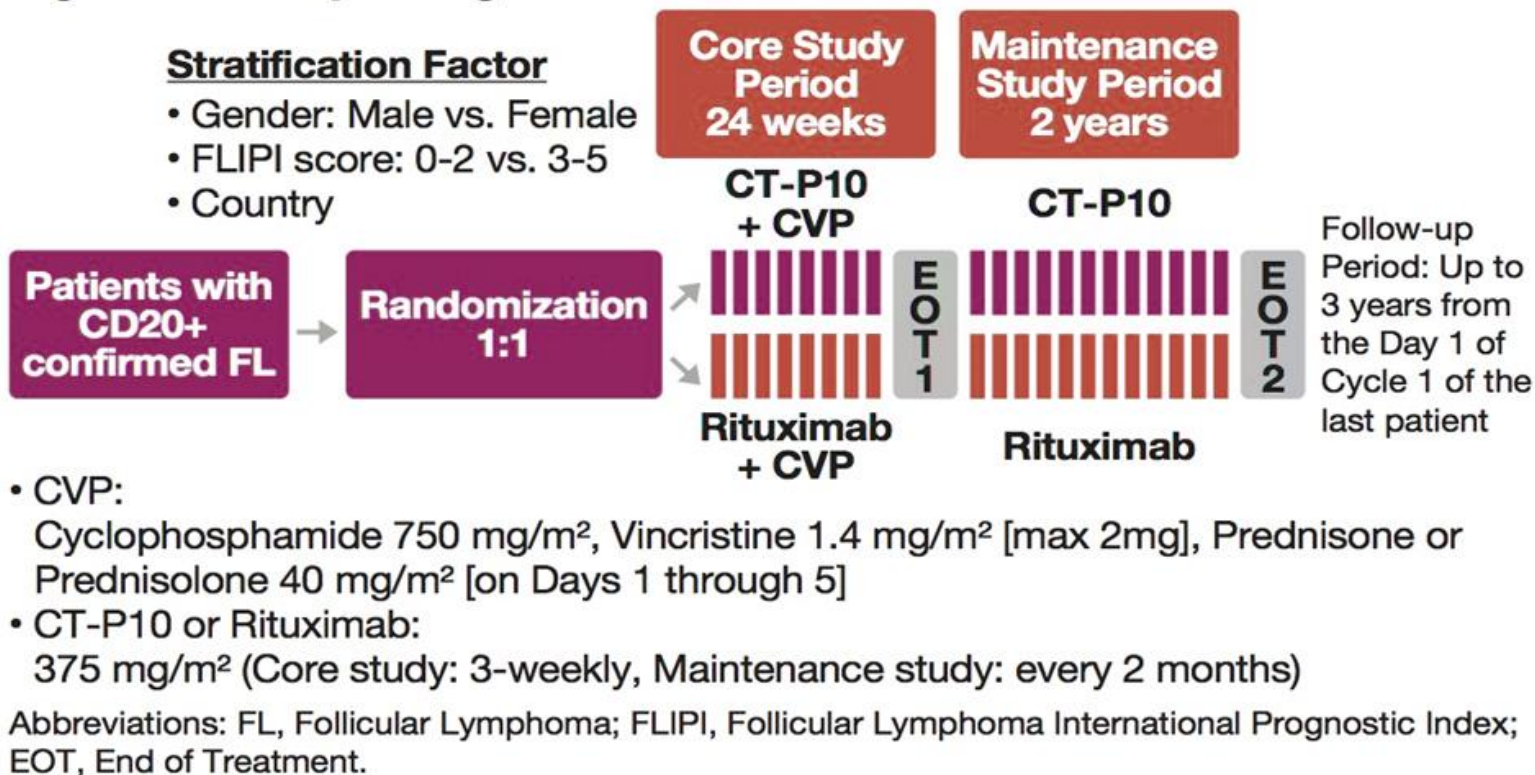
Trial CT-P10 3.3

Efficacy, pharmacokinetics and safety of the biosimilar CT-P10 compared with innovator rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: results from a randomised, double-blind, parallel-group, Phase III study

Kim SW, Buske C, Ogura M, Jurczak W, Sancho JM, Zhavrid E, Kim JS, Hernández-Rivas JA, Prokharau A, Vasilica M, Nagarkar R, Osmanov D, Kwak LW, Lee SJ, Lee SY, Bae YJ, Coiffier B.

Lancet Haematol. 2017 Aug;4(8):e362-e373. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30120-5. Kim SW et al., Lancet Haematol 2017

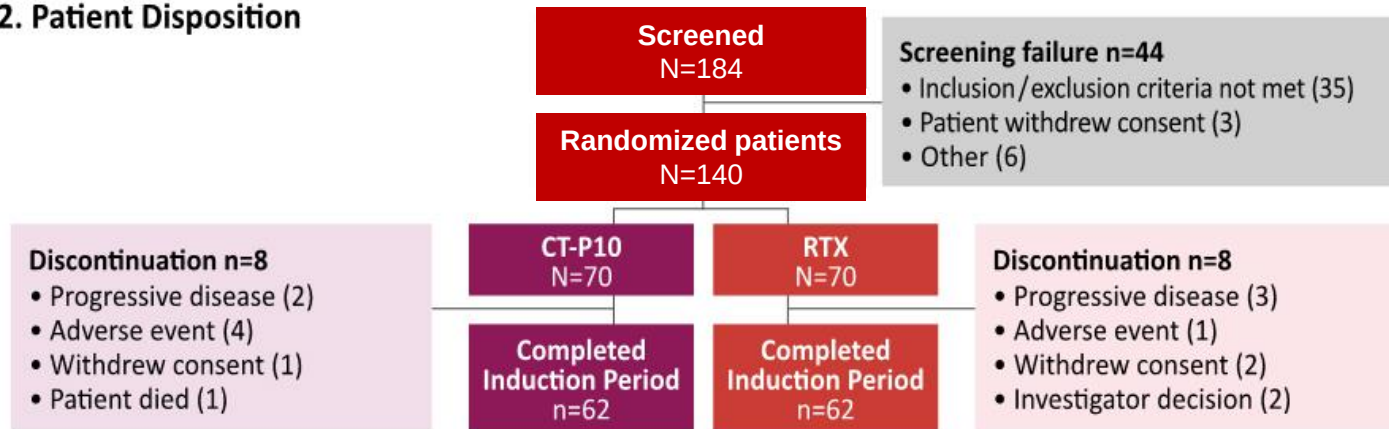
Figure 1. Study Design



Patient disposition

Enrollment period: July 2014 to December 2015

Figure 2. Patient Disposition



Note: A good clinical practice (GCP) non-compliant site identified by clinical research organisation has been closed due to scientific misconduct and/or serious GCP breaches. Six patients from the GCP non-compliant site were excluded from all analyses.

Patients characteristics

Number (%) of patients		CT-P10 (N=70)	RTX (N=70)	Total (N=140)
Age (years)	Median (min, max)	57.0 (30, 85)	58.5 (26, 84)	57.5 (26, 85)
Gender	Female	40 (57.1)	37 (52.9)	77 (55.0)
	Male	30 (42.9)	33 (47.1)	63 (45.0)
Ethnicity	White or Caucasian	51 (72.9)	52 (74.3)	103 (73.6)
	Asian	11 (15.7)	13 (18.6)	24 (17.1)
	Other	8 (11.4)	5 (7.1)	13 (9.3)
Follicular lymphoma grade	Grade 1	21 (30.0)	20 (28.6)	41 (29.3)
	Grade 2	36 (51.4)	34 (48.6)	70 (50.0)
	Grade 3a	12 (17.1)	16 (22.9)	28 (20.0)
FLIPI score	1	8 (11.4)	6 (8.6)	14 (10.0)
	2	25 (35.7)	21 (30.0)	46 (32.9)
	3	23 (32.9)	30 (42.9)	53 (37.9)
	4	10 (14.3)	12 (17.1)	22 (15.7)
	5	4 (5.7)	1 (1.4)	5 (3.6)
Ann Arbor staging	Stage III	21 (30.0)	36 (51.4)	57 (40.7)
	Stage IV	49 (70.0)	34 (48.6)	83 (59.3)
ECOG	0	44 (62.9)	47 (67.1)	91 (65.0)
	1	25 (35.7)	22 (31.4)	47 (33.6)
	2	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Bone marrow involvement		45 (64.3)	33 (47.1)	78 (55.7)

High burden GELF criteria in 70%

Buske C et al, Lugano 2017, Kim WS et al, Lancet Hematol 2017

Efficacy

Efficacy population and ITT population

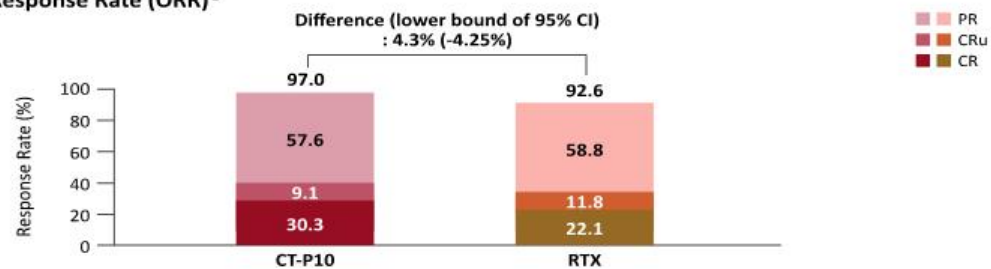
	CT-P10	RTX	Difference [lower bound of 95% CI]
Efficacy population	N=66	N=68	
ORR (CR+CRu+PR)	64 (97·0)	63 (92·6)	4·3% [- 4·25%]
CR	20 (30·3)	15 (22·1)	–
CRu	6 (9·1)	8 (11·8)	–
PR	38 (57·6)	40 (58·8)	–
Stable disease	1 (1·5)	2 (2·9)	–
RD/PD	1 (1·5)	2 (2·9)	–
Unable to assess*	0	1 (1·5)	–

	CT-P10	RTX	Difference [lower bound of 95% CI]
ITT population	N=70	N=70	
ORR (CR+CRu+PR)	67 (95·7)	63 (90·0)	5·7% [- 3·41%]
CR	21 (30·0)	15 (21·4)	–
CRu	6 (8·6)	8 (11·4)	–
PR	40 (57·1)	40 (57·1)	–
Stable disease	1 (1·4)	2 (2·9)	–
RD/PD	1 (1·4)	2 (2·9)	–
Unable to assess*	0	1 (1·4)	–

Non inferiority claimed if the lower bound of the 95% CI lay on the positive side of the -7% margin

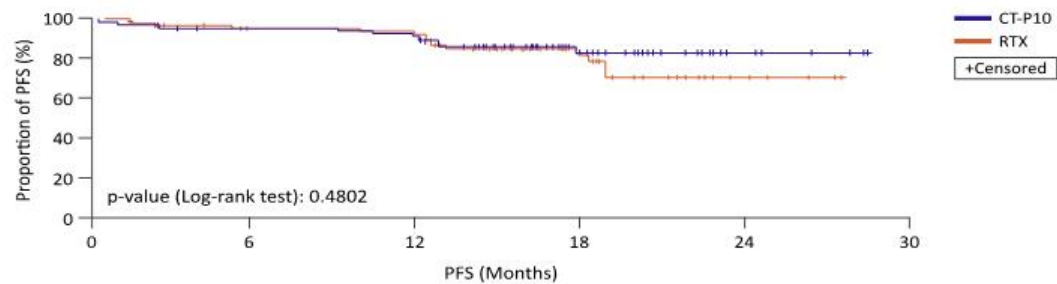
Efficacy

Figure 3. Overall Response Rate (ORR)¹



¹ The ORR over 8 cycles is defined as the proportion of patients with a best overall response of complete response (CR), unconfirmed complete response (CRu) or partial response (PR) by central independent review.

Figure 4. Time to Progression Free Survival (Kaplan-Meier analysis)



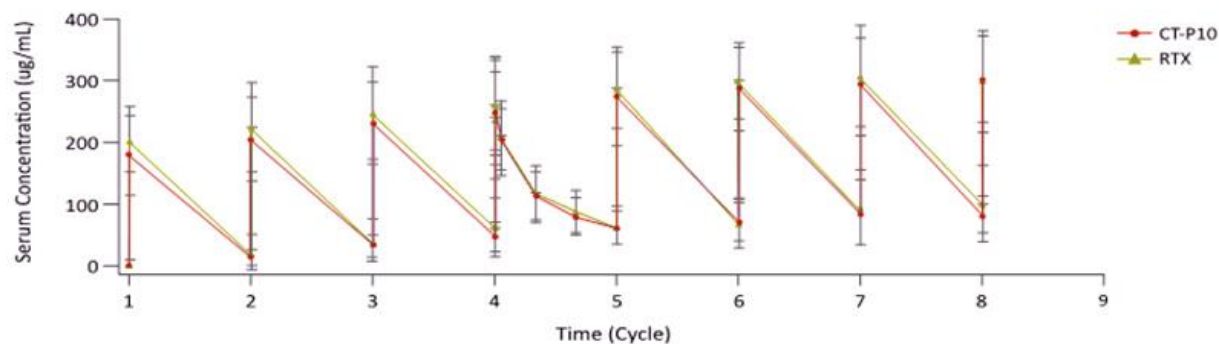
Buske C et al, Lugano 2017; Kim WS et al, Lancet Hematol 2017

PK equivalence

Table 2. PK Primary Endpoints for Cycle 4 at Steady State

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio (%) of Geometric LS Means (90% CI)
AUC_{tau} (h* μ g/mL)	CT-P10	50	41002	102 (94 - 111)
	RTX	56	40099	
C_{maxSS} (μ g/mL)	CT-P10	53	256	101 (94 - 108)
	RTX	56	254	

Figure 5. Mean ($\pm$ SD) Serum Concentration of Drug Cycles 1 to 8 (Linear Scale) : PK population



Equivalence was demonstrated if the 90% CI for the modelled ratio CT-P10/ innovator rituximab in AUCtau and CmaxSS were within the bounds of the equivalence margin of 80%-125%

Safety

	CT-P10 N=70	RTX N=70
Number of patients with ≥ 1 TEAE	58 (82.9%)	56 (80.0%)
Grade 1–2 TEAEs reported for $\geq 10\%$ patients		
Abdominal pain	6 (8.6%)	10 (14.3%)
Alopecia	10 (14.3%)	5 (7.1%)
Back pain	1 (1.4%)	7 (10.0%)
Constipation	12 (17.1%)	9 (12.9%)
Infusion-related reaction	15 (21.4%)	17 (24.3%)
Nausea	7 (10.0%)	5 (7.1%)
Neuropathy (peripheral)	10 (14.3%)	11 (15.7%)
Neutropenia	12 (17.1%)	8 (11.4%)
Paraesthesia	3 (4.3%)	8 (11.4%)
Upper respiratory tract infection	5 (7.1%)	12 (17.1%)

TEAE: treatment-emergent adverse event

Safety (2)

	CT-P10 N=70	RTX N=70
Grade 3–4 TEAEs reported for ≥5% patients		
Grade 3 neutropenia	15 (21·4%)	7 (10·0%)
Grade 3 pneumonia	4 (5·7%)	0
Grade 4 neutropenia	5 (7·1%)	5 (7·1%)
All Grade 5 TEAEs		
Tumour lysis syndrome	1 (1·4%)	0
Study drug-related adverse events due to infection		
	6 (8·6%)	9 (12·9%)

No cases of PML or HBV reactivation!!

TEAE: treatment emergent adverse event

Conclusiones

- CT-P10 demuestra no inferioridad en cuanto a eficacia, equivalencia en cuanto a farmacocinética y farmacodinámica comparable a rituximab original hasta la semana 24 en pacientes con linfoma folicular no tratado previamente.
- La tolerabilidad, seguridad e inmugenicidad fueron comparables durante el periodo de 8 ciclos de inducción.
- CT-P10 puede ser una alternativa terapéutica en el linfoma folicular avanzado y posiblemente en otras neoplasias hematológicas de línea B.

- ✓ Mantener la libertad de prescripción por parte del hematólogo, planteada con razonabilidad, eficacia y eficiencia, con las limitaciones legales de las agencias reguladoras.
- ✓ Establecer unos criterios rigurosos de trazabilidad de cada marca sabiendo que la prescripción se debe hacer por marca y no por principio activo.
- ✓ Una vez incorporado un biosimilar a un hospital o departamento de salud, y tras el consenso científico de los profesionales expertos y responsables de los pacientes, su prescripción no puede estar sometida a interferencias administrativas o imposiciones de terceros.
- ✓ No hacer en ningún caso una sustitución automática del tratamiento prescrito por el hematólogo (original o biosimilar), ya que no se dispone de datos suficientes sobre seguridad, eficacia, inmunogenicidad y efectos adversos de cada marca.
- ✓ El médico prescriptor es el responsable de indicar la marca del tratamiento (original o biosimilar), y esta no podrá ser intercambiada por otro profesional sin consenso con el prescriptor.

- ✓ El respeto a las normas de las agencias reguladoras, el diálogo con los responsables de la Administración sanitaria, las estrategias de optimización para los pacientes y para preservar la equidad, junto con el rigor clínico basado en los datos de la literatura científica, son las directrices que tienen que orientar el uso correcto de los fármacos biosimilares en Hematología.
- ✓ Finalmente, en aras de favorecer el sostenimiento del sistema sanitario público y la equidad de acceso a los fármacos, la SEHH considera que la introducción de biosimilares y su correcto uso ayudarán a la optimización de los recursos disponibles del Sistema



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

Comentarios

- ✓ Es importante familiarizarse con los principios de desarrollo de los biosimilares.
- ✓ La biosimilitud se establece de una forma escalonada. El grueso de los estudios de desarrollo corresponde a la fase preclínica donde se demuestra la igualdad en las características fisicoquímicas y biológicas. Se sigue de una fase de modelos animales.
- ✓ En humanos, tras estudios de seguridad, farmacocinética y farmacodinámica, el producto debe demostrar que no se comporta de forma diferente al producto original.
- ✓ Bajo estas premisas, la EMA ha aprobado más de 25 productos desde 2006, Ningún biosimilar ha tenido que ser retirado por razones de eficacia o seguridad.

