Foro sobre Medicamentos Biológicos

Retos regulatorios, científicos y económicos

Madrid, 13 de marzo de 2015

RETOS CIENTÍFICOS Y ECONÓMICOS PUNTO DE VISTA DEL ONCÓLOGO

Dr. Fernando Rivera Herrero

Vocal de SEOM

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario M de Valdecilla.

Santander

Servicio Cántabro de Salud SCS

humv Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Retos Científicos y económicos
Punto de vista del Oncólogo

.- Los avances en Oncología son una excelente noticia

.- Los biológicos en Oncología están permitiendo avanzar

.- Personalización de los Tratamientos

.- El desarrollo de nuevos biológicos es lento y caro

.- Incorporación al SNS con sostenibilidad, equidad y eficiencia

.- Conclusiones

Incidencia y Mortalidad del cáncer en España

Incidencia; - Riesgo de cáncer antes de los 75 años: 25%

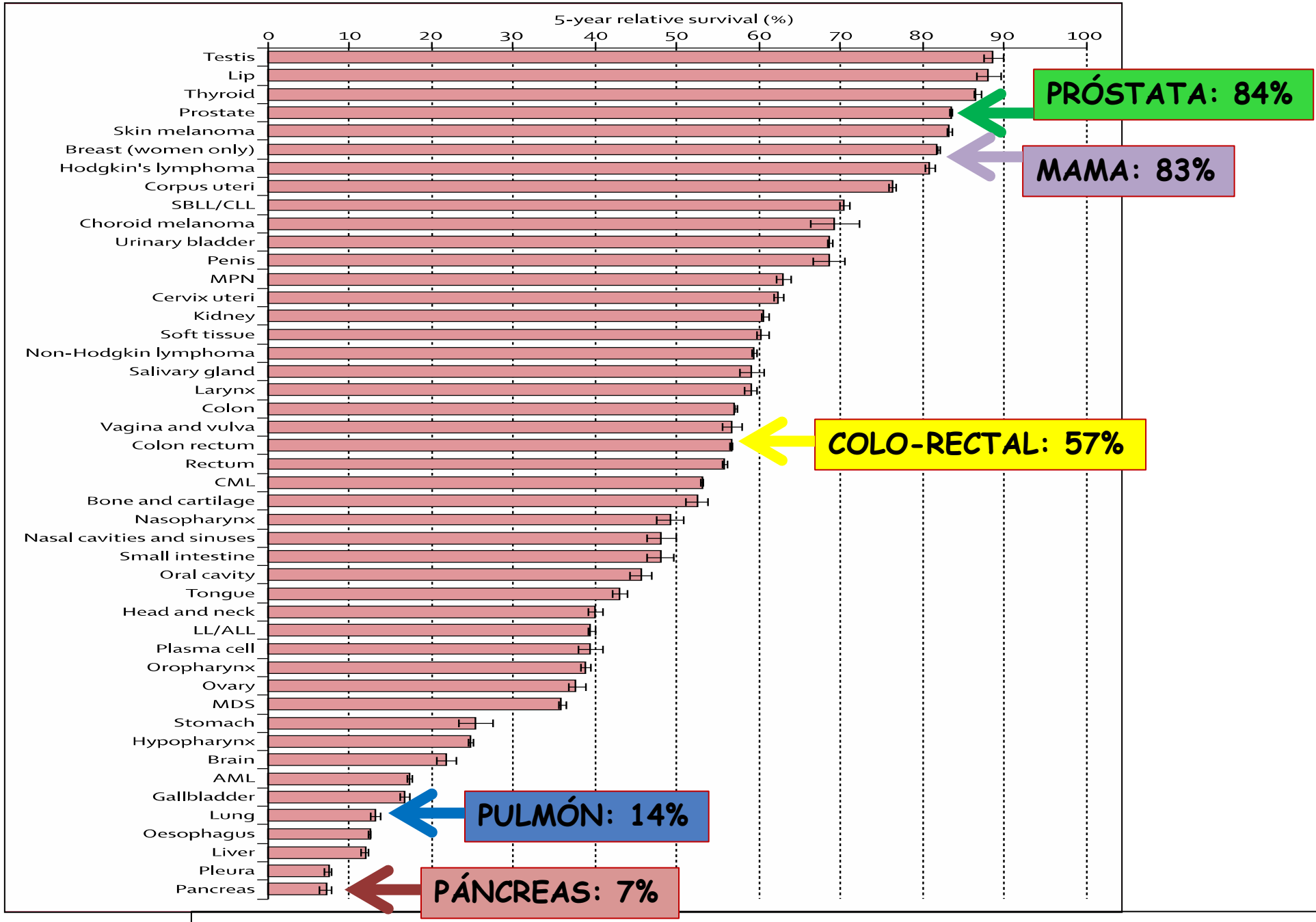
Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		128550	86984	215534
	< 65 años	46202	39225	85427
	> = 65 años	82348	47759	130107

Mortalidad - 27,5 % de todas las muertes (Segunda causa de muerte) (2013)
- 47% de la Incidencia (2012)

Año	Número estimado de casos de muerte por cáncer	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		63579	39183	102762
	< 65 años	16679	9995	26674
	> = 65 años	46900	29188	76088

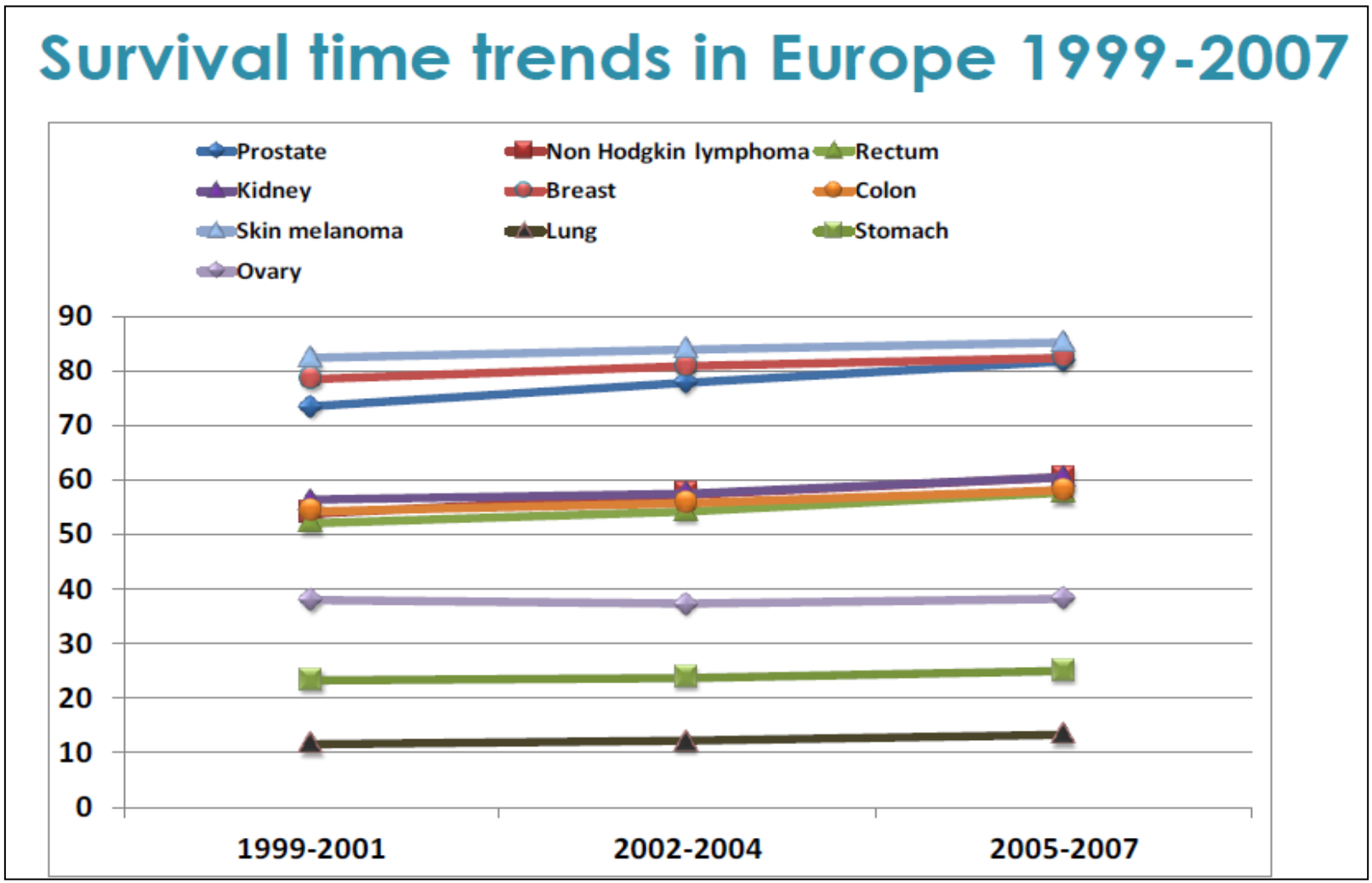
Ferlay J, et al F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.

Sv a 5 años en Europa según tumor

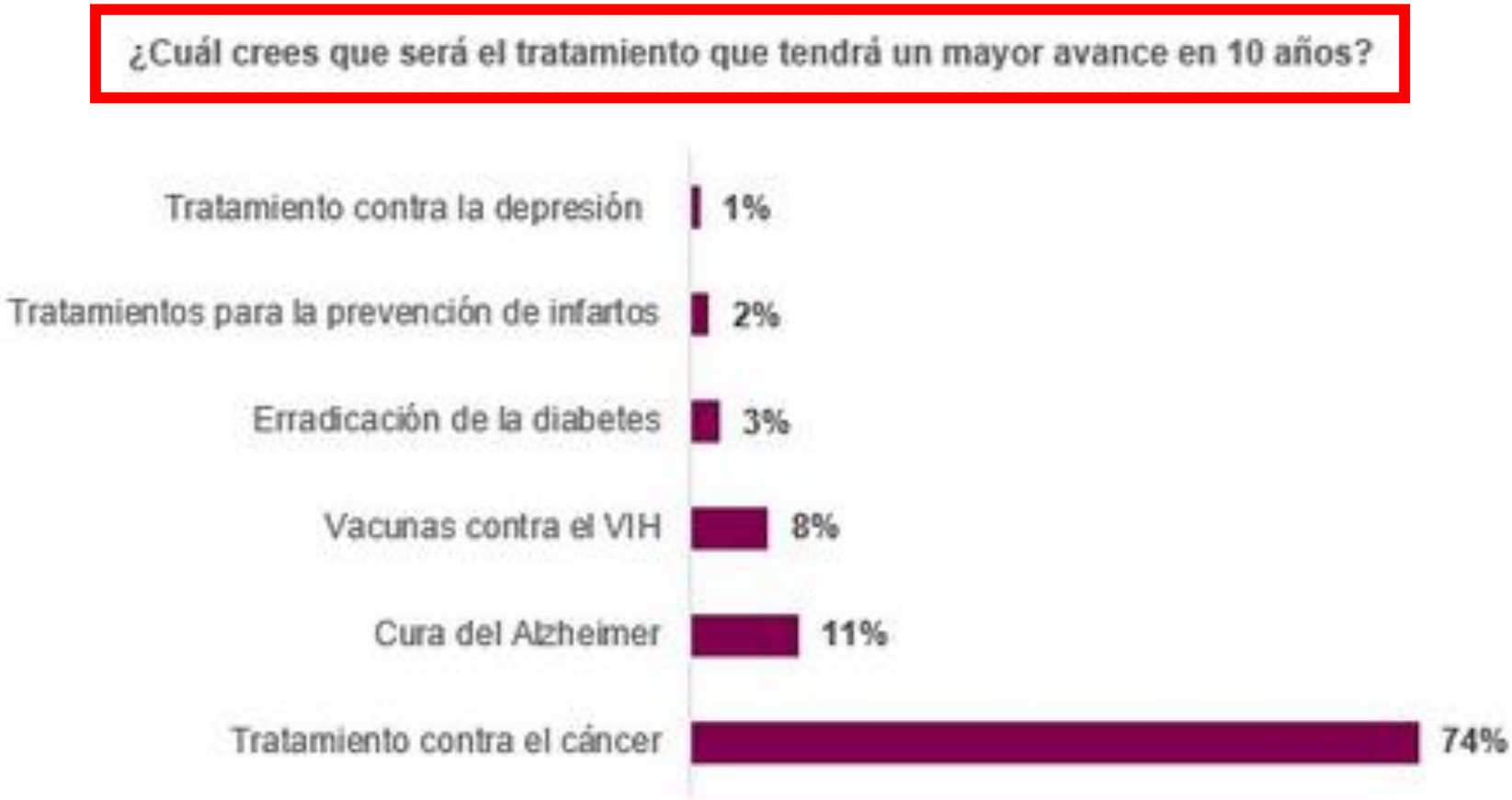


Eurocare 5 (De Angelis R et al. EUROCARE-5. Lancet Oncol 2014; 15: 23-34

Evolución de supervivencia global a 5 años del cáncer en Europa (Eurocare-5)



Los españoles confían en que el tratamiento del cáncer avanzará y apoyan que se invierta en ello

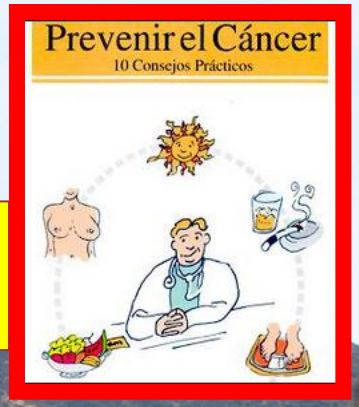


Fuente: AstraZeneca España

Percepción social de la Ciencia en España, Feb 2015

El 80% cree que habría que aumentar la inversión contra el cáncer.

AVANCES EN SV EN CÁNCER



-Prevención Primaria y Secundaria

-Avances en la Cirugía y la RT

-Nuevos Ttos Sistémicos:
QT,Hormonoterapia,Biológicos

- Tratamientos "Personalizados"

Retos Científicos y económicos
Punto de vista del Oncólogo

.- Los avances en Oncología son una excelente noticia

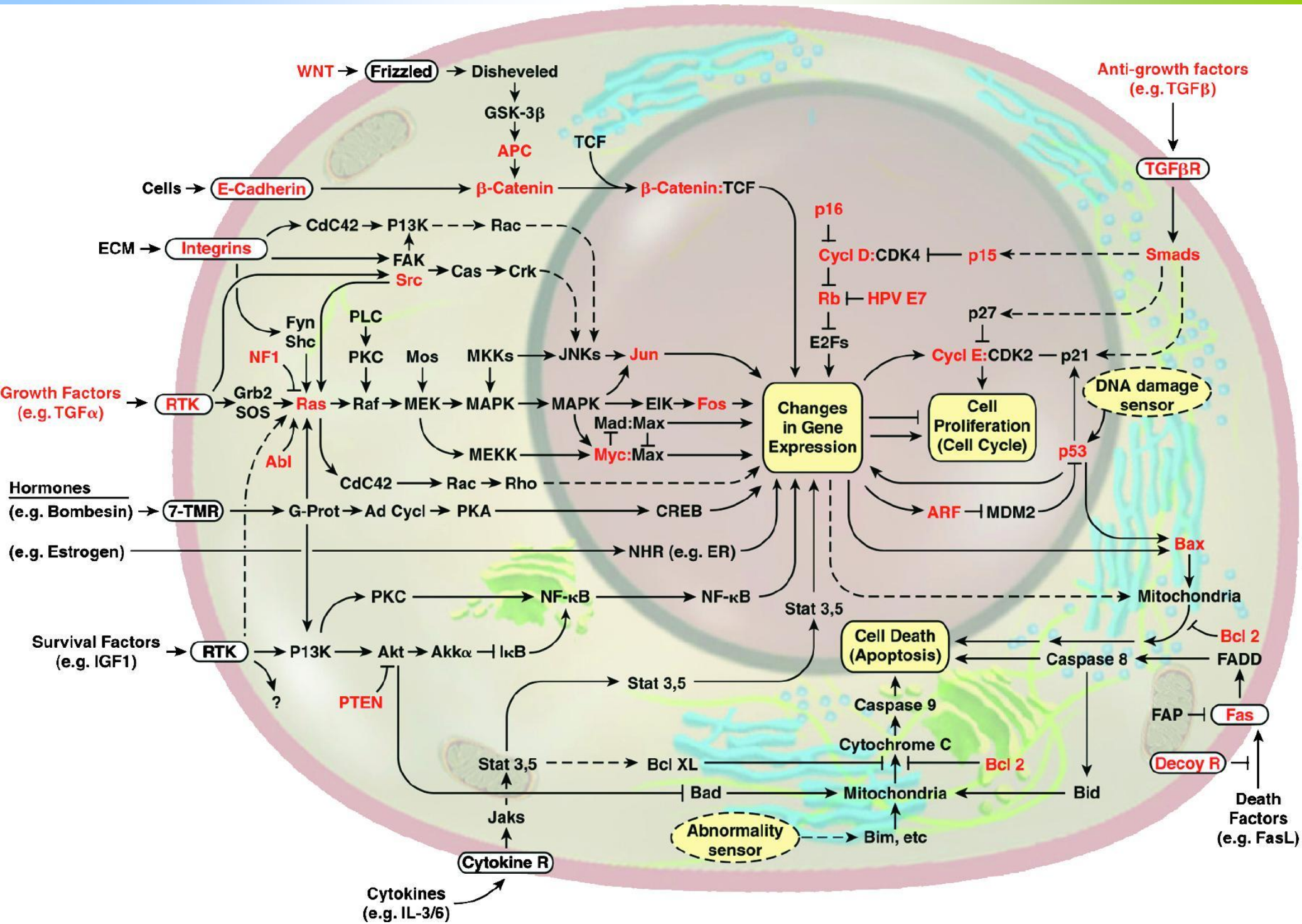
.- Los biológicos en Oncología están permitiendo avanzar

.- Personalización de los Tratamientos

.- El desarrollo de nuevos biológicos es lento y caro

.- Incorporación al SNS con sostenibilidad, equidad y eficiencia

.- Conclusiones


WNT
Frizzled
Disheveled
GSK-3β
APC
TCF
Cells
E-Cadherin
β-Catenin
β-Catenin:TCF
Anti-growth factors
(e.g. TGFβ)
TGFβR
Smads
ECM
Integrins
CdC42
P13K
Rac
FAK
Src
Cas
Crk
Fyn
Shc
PLC
PKC
Mos
MKKs
JNKs
Jun
NF1
Growth Factors
(e.g. TGFα)
RTK
Grb2
SOS
Ras
Raf
MEK
MAPK
MAPK
Elk
Fos
Mad:Max
MEKK
Myc:Max
Abl
CdC42
Rac
Rho
Hormones
(e.g. Bombesin)
7-TMR
G-Prot
Ad Cycl
PKA
CREB
(e.g. Estrogen)
NHR (e.g. ER)
PKC
NF-κB
NF-κB
Survival Factors
(e.g. IGF1)
RTK
P13K
Akt
Akkα
IκB
?
PTEN
Stat 3,5
Stat 3,5
Stat 3,5
Bcl XL
Bad
Jaks
Cytokine R
Cytokines
(e.g. IL-3/6)
p16
Cycl D:CDK4
p15
Rb
HPV E7
E2Fs
p27
Cycl E:CDK2
p21
Changes
in Gene
Expression
Cell
Proliferation
(Cell Cycle)
DNA damage
sensor
p53
ARF
MDM2
Bax
Mitochondria
Bcl 2
Cell Death
(Apoptosis)
Caspase 8
FADD
Caspase 9
Cytochrome C
Bcl 2
Mitochondria
Bid
Abnormality
sensor
Bim, etc
FAP
Fas
Decoy R
Death
Factors
(e.g. FasL)

Patogénesis del cáncer
"Capacidades" que le permiten al tumor crecer y progresar

Emerging Capabilities

Hanahan D, et al. *Cell.* 2011.

Generación y Transmisión de las Señales de Crecimiento

	FÁRMACO	DIANAS	TUMOR	BIOMARCADOR
Anticuerpos Monoclonales	Trastuzumab	HER-2	Mama, Gástrico	HER 2
	Pertuzumab	HER-2	Mama	HER-2
	T-DM1	HER-2	Mama	HER-2
	Cetuximab	EGFR	Colorectal, Cabeza-cuello	K-Ras, N-Ras en ColoR
	Panitumumab	EGFR	Colorectal	K-Ras, N-Ras en ColoR
Inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKIs)	Lapatinib	HER2	Mama	HER-2
	Gefitinib	EGFR	Pulmón-NM	EGFR
	Erlotinib	EGFR	Pulmón-NM, Páncreas	EGFR en Pulmón, no en Panc
	Vandetanib	EGFR,VEGF,RET	Medular Tiróides	No
	Imatinib	KIT, BCR-ABL, PDGFR	GIST	C-Kit, PDGFR
	Vemurafenib	BRAF	Melanoma	B-Raf
	Dabrafenib	BRAF	Melanoma	B-Raf
	Trametinib	MEK	Melanoma	B-Raf
	Crizotinib	EML4-ALK, ROS-1	Pullmón-NM	ALK
Inh de mTOR	Temsirolimus	mTOR	Renal	No
	Everolimus	mTOR	Renal, Mama, NETs Panc	No

Antiangiogénicos

	FÁRMACO (8)	DIANAS (12)	TUMOR (11)	BIOMARCADOR
Anticuerpos Monoclonales	Bevacizumab	VGF-A	Colorectal, Mama, Pulmón-NM, Ovario, Glioblastoma	NO
	Aflibercept	VGF-A, VGF-B, PIGF	Colorectal	NO
	Ramucirumab	VGFR	Gástrico	NO
Inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKIs)	Sorafenib	VEGFR, PDGFR, KIT, RAF	Renal, Hepatocarcinoma	NO
	Sunitinib	VEGFR, PDGFR	Renal, GIST, NETs Pancreáticos	NO
	Pazopanib	VEGF, KIT, PDGFR	Renal, Sarcomas	NO
	Regorafenib	VEGFR, TIE2, PDGFR, RET, KIT, RAF	Renal, Colorectal	NO
	Cabozantinib	VEGF, RET, MET, TRKB, TIE2	Medular de tiróides	NO

Tumores Sólidos: Inmumoterapia

	FÁRMACO	DIANAS	TUMOR	BIOMARCADOR
Anticuerpos Monoclonales	Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma	NO
	Pembrolizumab	PD-1	Melanoma	NO
	Mifamurtida	macrofagos/monocitos	Osteosarcomas	NO

Retos Científicos y económicos
Punto de vista del Oncólogo

.- Los avances en Oncología son una excelente noticia

.- Los biológicos en Oncología están permitiendo avanzar

.- Personalización de los Tratamientos

.- El desarrollo de nuevos biológicos es lento y caro

.- Incorporación al SNS con sostenibilidad, equidad y eficiencia

.- Conclusiones

Medicina Personalizada en Oncología:
Un nuevo modelo en el tratamiento del cáncer, donde las decisiones terapéuticas son guiadas por los atributos moleculares de cada paciente.

Impacto

eficacia (actividad).
seguridad (toxicidad).
eficiencia (costo).

Generación y Transmisión de las Señales de Crecimiento

	FÁRMACO	DIANAS	TUMOR	BIOMARCADOR
Anticuerpos Monoclonales	Trastuzumab	HER-2	Mama, Gástrico	HER 2
	Pertuzumab	HER-2	Mama	HER-2
	T-DM1	HER-2	Mama	HER-2
	Cetuximab	EGFR	Colorectal, Cabeza-cuello	K-Ras, N-Ras en ColoR
	Panitumumab	EGFR	Colorectal	K-Ras, N-Ras en ColoR
Inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKIs)	Lapatinib	HER2	Mama	HER-2
	Gefitinib	EGFR	Pulmón-NM	EGFR
	Erlotinib	EGFR	Pulmón-NM, Páncreas	EGFR en Pulmón, no en Panc
	Vandetanib	EGFR,VEGF,RET	Medular Tiróides	No
	Imatinib	KIT, BCR-ABL, PDGFR	GIST	[illegible]
	Vemurafenib	BRAF	[illegible]	B-Raf
	[illegible]	[illegible]	Melanoma	B-Raf
	[illegible]tinib	MEK	Melanoma	B-Raf
	Crizotinib	EML4-ALK, ROS-1	Pullmón-NM	ALK
Inh de mTOR	Temsirolimus	mTOR	Renal	No
	Everolimus	mTOR	Renal, Mama, NETs Panc	No

Plataforma para la determinación de Biomarcadores SEOM-SEAP

Antiangiogénicos

	FÁRMACO (8)	DIANAS (12)	TUMOR (11)	BIOMARCADOR
Anticuerpos Monoclonales	Bevacizumab	VGF-A	Colorectal, Mama, Pulmón-NM, Ovario, Glioblastoma	NO
	Aflibercept	VGF-A, VGF-B, PlGF	Colorectal	NO
	Ramucirumab	VGFR	[illegible]	NO
Inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKIs)	[illegible]	[illegible]R, PDGFR, KIT, RAF	Renal, Hepatocarcinoma	NO
	Sunitinib	VEGFR, PDGFR	Renal, GIST, NETs Pancreáticos	NO
	Pazopanib	VEGF, KIT, PDGFR	Renal, Sarcomas	NO
	Regorafenib	VEGFR, TIE2, PDGFR, RET, KIT, RAF	Renal, Colorectal	NO
	Cabozantinib	VEGF, RET, MET, TRKB, TIE2	Medular de tiróides	NO

Necesidad de Biomarcadores en Antiangiogénicos

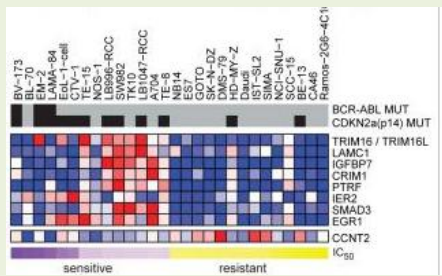
TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS ORIENTADOS POR:

MAMA
PULMÓN
COLON
MELANOMA
GIST
etc

POR PATOLOGÍAS
Biomarcadores según órganos

HER2
KRAS
EGFR
ALK
BCR-ABL
PI3KCA
BRAF
etc

Panel Biomarcadores



- ATRIBUTOS MOLECULARES DE LOS GENES "DRIVERS"
- PLATAFORMAS GENÓMICAS

Biopsia Inicial

Biopsias a lo largo de la enfermedad
CTC
DNA tumoral circulante

Avatares: Modelos animales de predicción de Rta

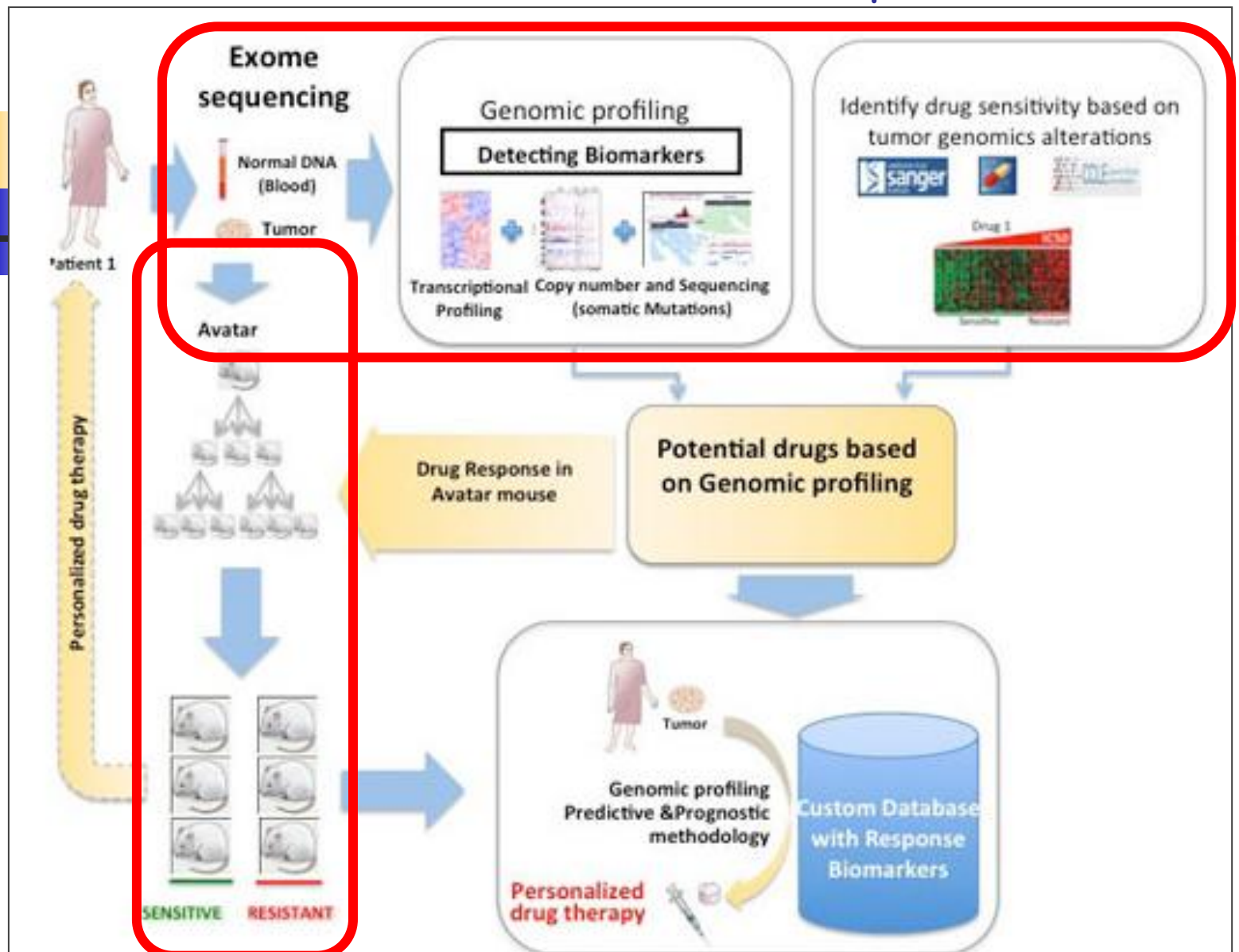


Figure 2 Schematic summary of the personalised medicine approach. Patients with cancer have their tumours profiled and analysed simultaneously, in order to identify potential therapeutic targets and treatment options that are then tested in their personalised Avatar mouse model.

M Hidalgo. CNIO

Retos Científicos y económicos
Punto de vista del Oncólogo

.- Los avances en Oncología son una excelente noticia

.- Los biológicos en Oncología están permitien

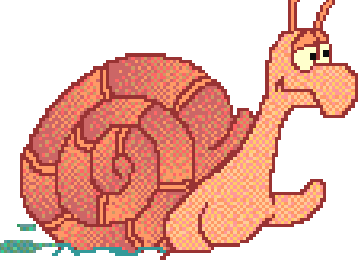
.- Personalización de los Tratamientos

.- El desarrollo de nuevos biológicos es lento y caro

.- Incorporación al SNS con sostenibilidad, equidad y eficiencia

.- Conclusiones

…pero el avance es lento



y cada vez más caro

Inv. Preclinica
Células, Animales

Inv. Clinica
Fases I, II, III

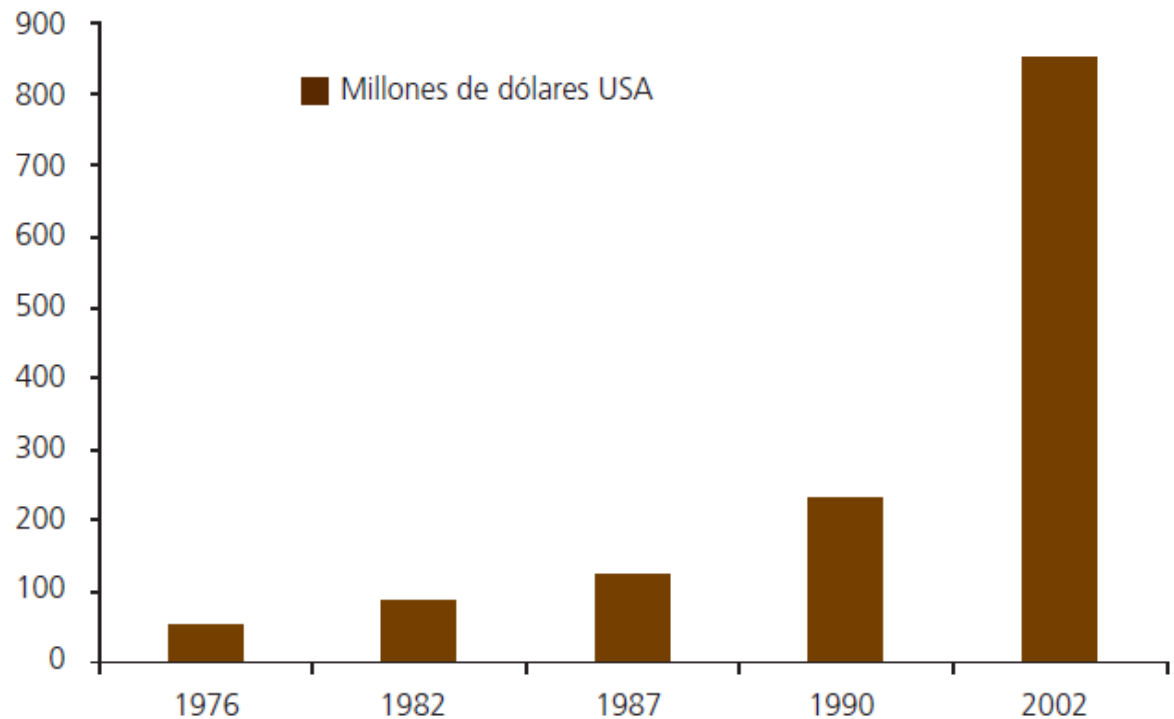
Registro

Reembolso

- Más de 10 años
- Más de 1000 mill $
- Éxito en menos del 5%

El nivel de exigencia ha subido

Figura 1. Costo de producción de un nuevo medicamento antitumoral a lo largo d tiempo (Fuentes: Hansen R., 1982; Wigglas S., 1990; Roberts T.G. Jr., 2003)



.- OPTIMIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

. Más y mejor Investigación Preclínica

. Nuevos diseños más funcionales en Ensayos Clínicos

. Simplificación de los procedimientos en Ensayos Clínicos

.- MODIFICACIÓN DEL MARCO REGULATORIO

Retos Científicos y económicos
Punto de vista del Oncólogo

.- Los avances en Oncología son una excelente noticia

.- Los biológicos en Oncología están permitiendo avanzar

.- Personalización de los Tratamientos

.- El desarrollo de nuevos biológicos es lento y caro

.- Incorporación al SNS con sostenibilidad, equidad y eficiencia

.- Conclusiones

Coste de los Nuevos Tratamientos Oncológicos

- Estudio con Limitaciones Metodológicas

(Publicado en 2013 con datos del 2011)

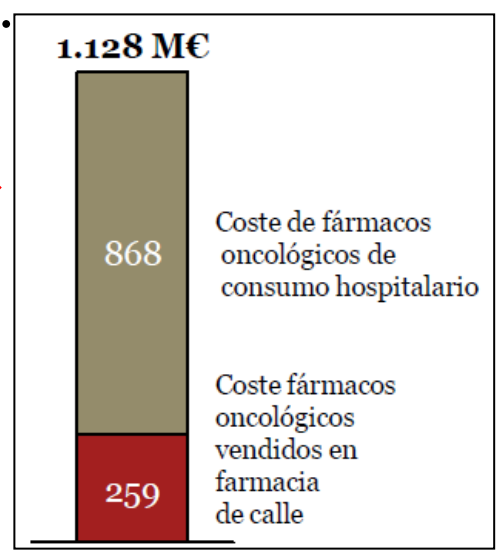
- El coste total del abordaje del cáncer se sitúa en 4.820 M€, representando el 4,9% del gasto sanitario total.

- Fármacos oncológicos : 1.128 M€

(sin incluir los fármacos oncohematológicos)

→ 23% del coste del cáncer

→ 7,1% del gasto farmacéutico de España.



- El coste de los fármacos oncológicos es un 40% inferior al de las enfermedades neurológicas y mentales y las cardiovasculares.

Coste de los Nuevos Tratamientos Oncológicos

Comparativa del coste en oncología (hospitalización y gasto farmacéutico) per cápita (euros/hab. año).

Media europea del coste hospitalización/hab: 46,4 €/hab
Media europea del coste farmacéutico/hab: 25,4 €/hab
Media europea del coste total/hab: 71,7 €/hab

Datos pendientes de publicación

Sostenibilidad

- Gestión del gasto "inteligente"
- Preservar la calidad del sistema
- IPTs; vivos y en continua revisión
- Patentes que caducan→ Biosimilares…
- Techos de gasto en las ventas de los medicamentos en función de las previsiones iniciales,
- Vinculación del límite de crecimiento total a la evolución del PIB,
- Contratos de riesgo compartido
- ……..

Patentes que caducan→ Biosimilares

PRINCIPALES MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS QUE PIERDEN LA PATENTE EN LOS PRÓXIMOS AÑOS				
Producto	**Laboratorio**	**Ventas 2013 (miles de millones de $)**	**Caducidad EEUU**	**Caducidad UE**
Infliximab	J&J, Merck	8,3	Septiembre 2018	Febrero 2015
Adalimumab	Abbvie, Eisai	11	Diciembre 2016	Abril 2018
Etanercept	Amgen, Pfizer, Takeda	8,7	Noviembre 2028	Febrero 2015
Rituximab	Roche	7,5	Septiembre 2016	Noviembre 2013
Bevacizumab	Roche	6,7	Enero 2022	Julio 2019
Trastuzumab	Roche	6,5	Junio 2019	Agosto 2015
Cetuximab	BMS, Merck Serono	1,9	Febrero 2016	Junio 2014
Natalizumab	Biogen Idec	2,5	Marzo 2015	Agosto 2015
Omalizumab	Novartis, Roche	0,6	Enero 2020	Agosto 2017

Fuente: Generics and Biosimilars Initiative / Evaluate Pharma

Patentes que caducan→ Biosimilares

. - Fármacos de origen biológico→ más complejos, difíciles de replicar y más caros de desarrollar

. - Se prevé que su penetración en el mercado sea más lenta que la de las moléculas químicas, y la erosión en las ventas de los originadores mucho menor.

. - Reglamento de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de reciente creación y todavía no hay una experiencia contrastada

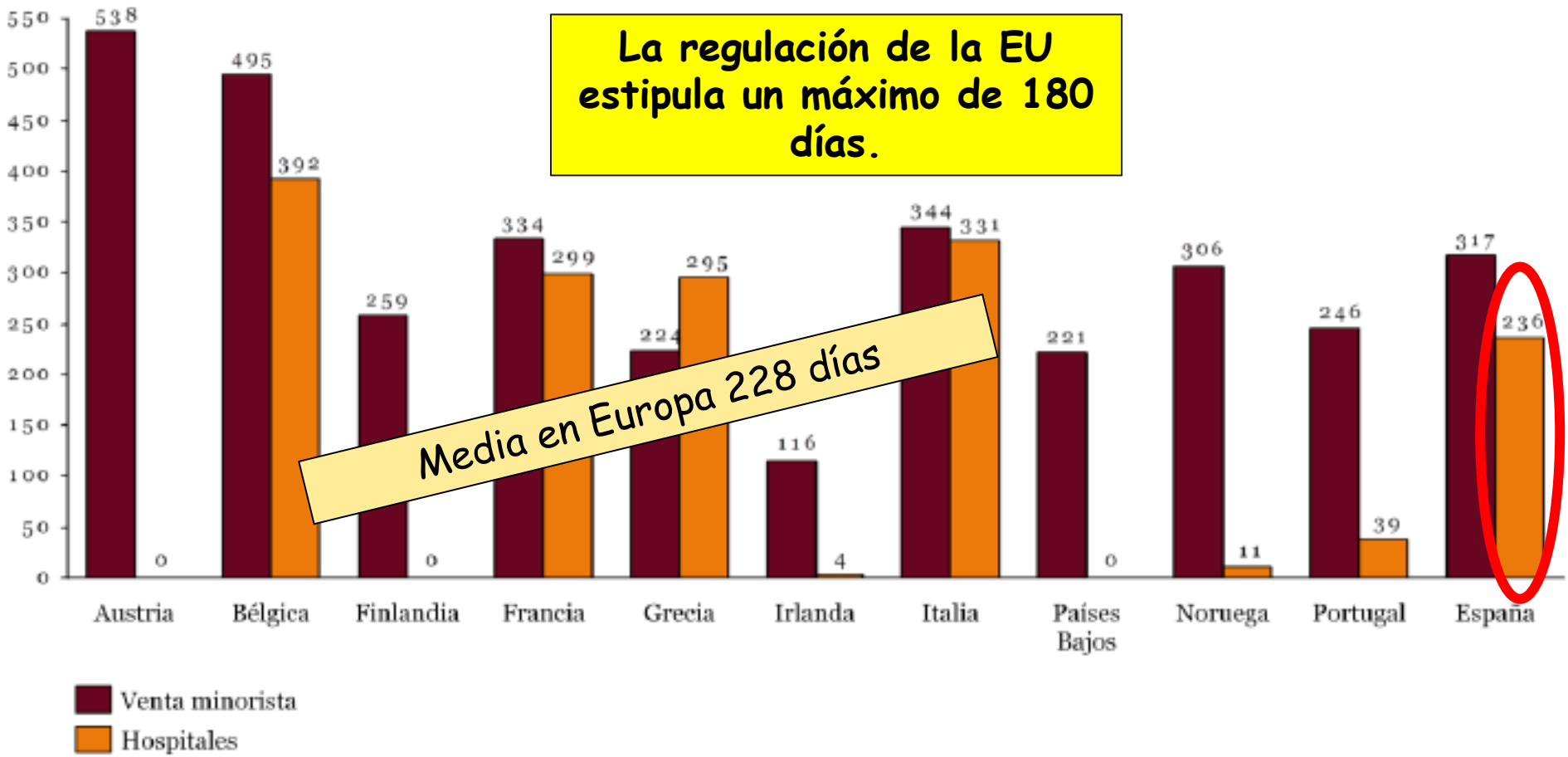
. - La FDA aún no tiene una regulación (en Estados Unidos todavía no hay biosimilares comercializados, mientras que en Europa llevan desde 2006).

Según un estudio de la Asociación Europea de Genéricos (EGA), el uso de biosimilares de bevacizumab y trastuzumab podría reducir el coste de los tratamientos una media del 25%

EQUIDAD:
ENTRE DISTINTOS PAÍSES DE LA UE

Intervalo de tiempo entre la autorización de comercialización y el acceso efectivo de pacientes a los fármacos

La regulación de la EU estipula un máximo de 180 días.



Estudio comparativo del abordaje de la Oncología como área de conocimiento asistencial. SEOM (Octubre 2013)

EQUIDAD: ENTRE DISTINTAS CCAA

-Decide la Administración Central pero pagan las CCAA

- IPTs: Agencia española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), la Dirección General de Farmacia y las CCAA se coordinan para la elaboración de los IPTs

EQUIDAD: ENTRE DISTINTOS HOSPITALES Y PROFESIONALES

- ¿Comisiones de Farmacia Hospitalarias, de las CCAA???
- Guías clínicas (Europeas, SEOM, de las CCAA)

Acuerdo SEOM/Ministerio para Protocolos de Prescripción y Estudios Observacionales de uso real de Biológicos en Oncología

Sociedad Española de Oncología Médica | SEOM

"Acceso a fármacos en Oncología Médica. Situación actual y medidas de futuro"

ENCUESTA A JEFES DE SERVICIO /SECCIÓN Y RESPONSABLES DE UNIDADES DE ONCOLOGÍA MÉDICA EN ESPAÑA

MAYO 2013

38 indicaciones de 31 fármacos aprobados con todos los trámites del SNS en 78 hospitales

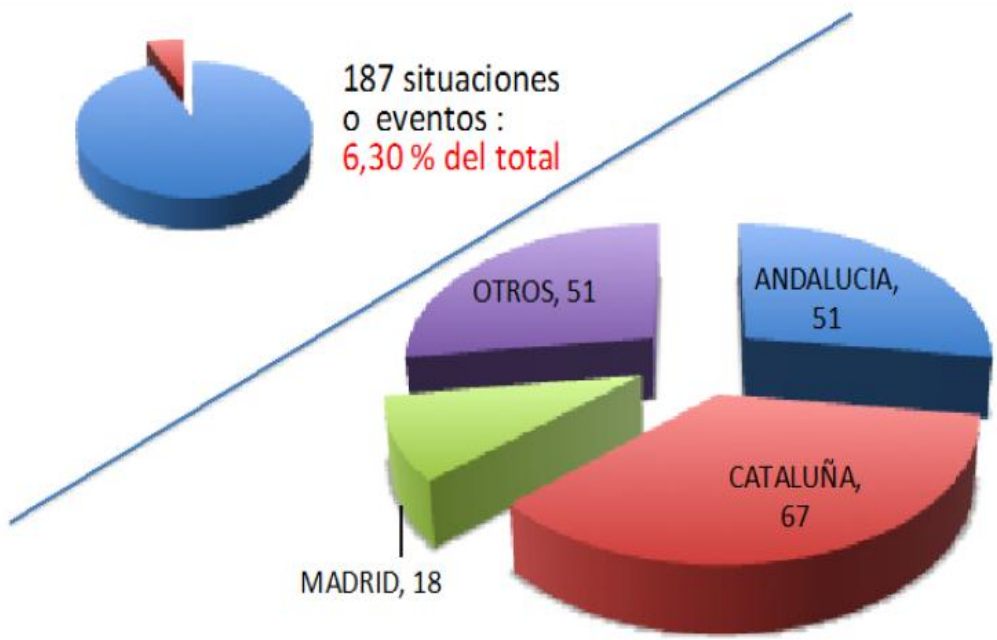
2.964 situaciones diferentes en toda España

No pueden prescribirse en alguna de las indicaciones de fármacos estudiados

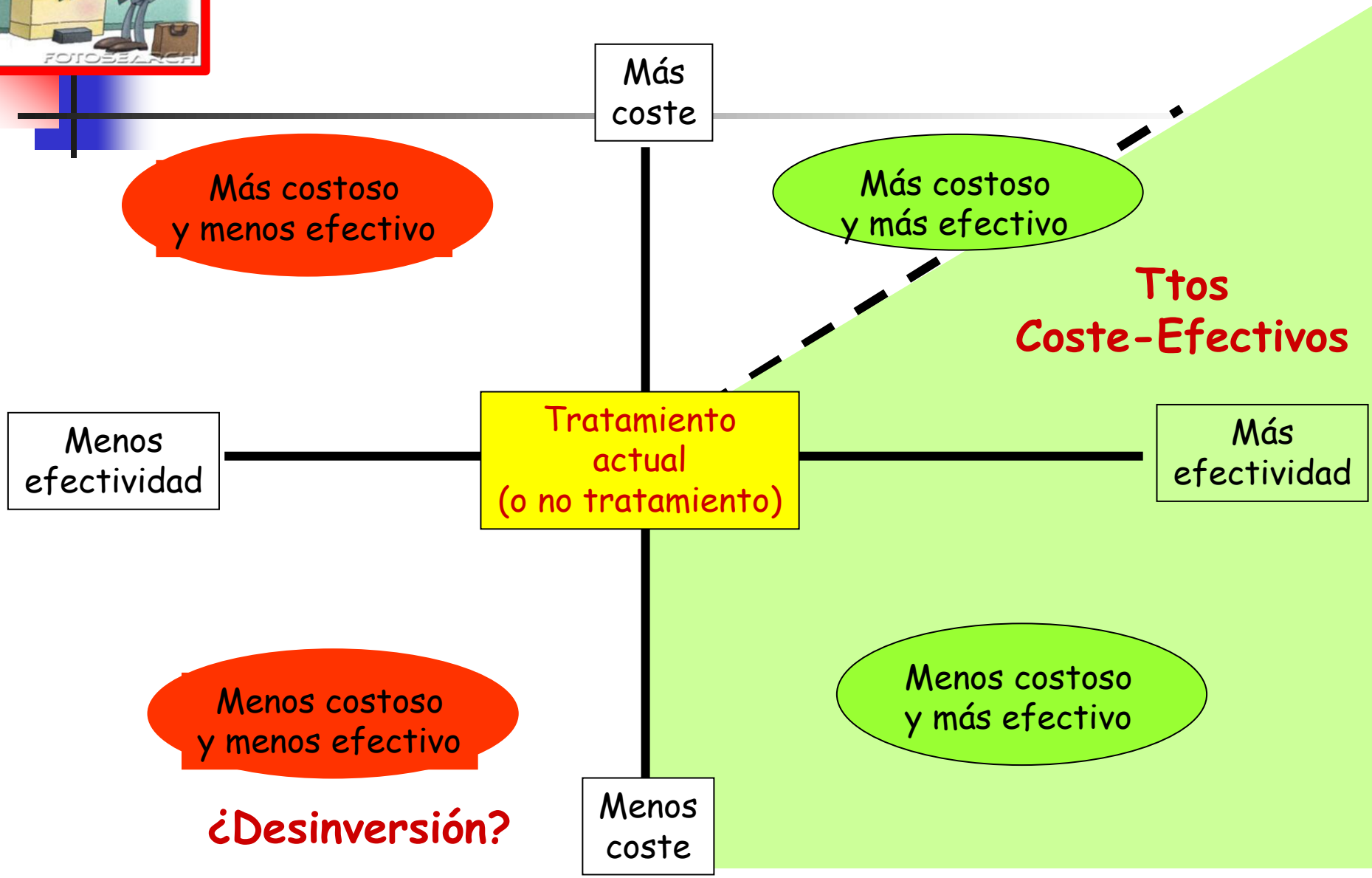
187 situaciones o eventos : 6,30 % del total

FÁRMACOS APROBADOS (n=31); INDICACIONES APROBADAS (N=38)

187 situaciones o eventos : 6,30 % del total



Eficiencia
Coste/Efectividad de los Tratamientos



Eficacia/Efectividad /Eficiencia

EFICACIA (en condiciones ideales: Ensayo clínico)

- Supervivencia (AVACs)
- Supervivencia Libre de Progresión, Respuesta…
- Tox, calidad de vida..

Aportación del Oncólogo Médico

EFECTIVIDAD (en condiciones reales)

- Acuerdo SEOM/Ministerio para Estudios Observacionales de uso real de Biológicos en Oncología

Aportación del Oncólogo Médico

EFICIENCIA (efectividad/costo)

-IPTs
-…¿NICE.. qué umbral?..., ¿Fondos específicos?...
-Evaluaciones económicas reales en España sobre Estudios Observacionales

Aportación del Oncólogo Médico

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

CONVENIO DE COLABORACION ENTRE EL MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD, A TRAVÉS DE LA DIRECCION GENERAL DE CARTERA BASICA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Y FARMACIA Y LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

En Madrid, a 5 de marzo de 2014

La SEOM colaborará con la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia en las actividades siguientes:

1. Elaboración de protocolos orientados a la adecuada prescripción de medicamentos oncológicos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS.
2. Establecimiento de indicadores que permitan medir la efectividad de dichos medicamentos.
3. Facilitar información procedente de registros y bases de datos fundamentadas en la utilización de medicamentos oncológicos.
4. Impulsar la realización de estudios epidemiológicos con medicamentos indicados en el área de la oncología.

Implicación en la gestión del Oncólogo Médico

"El cubo del Gasto Sanitario [1]"

Aportación del Oncólogo Médico

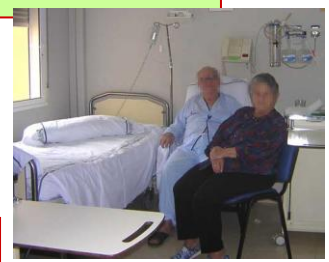
Gasto Sanitario

Frecuentación

Eficacia:
Condiciones ideales en Ensayo Clínico

≠

Efectividad:
Condiciones reales en el día a día



Prestaciones

- Indicaciones Aprobadas (Financiación pública)

Cobertura

- En España es universal

1. Guillém López Casasnovas

Conclusiones

Conclusiones

- **El Cáncer es una enfermedad muy frecuente y grave y los avances son una excelente noticia**

- **Los Nuevos Tratamientos Biológicos**
  (monoclonales /TKIs ;
  Anti-señales de crecimiento, Antiangiogénicos e Inmunoterapia)
  están permitiendo avanzar

- **Es importante Personalizar los Tratamientos**
  (Biomarcadores…perfiles génicos, avatares…)

- **El desarrollo de nuevos Biológicos es demasiado lento y caro**

- **Incorporación al SNS con sostenibilidad, equidad y eficiencia**

Gracias