

# BIOSIMILARES EN ONCOLOGÍA

Dr. César A. Rodríguez

Dra. M<sup>a</sup> Estela Moreno





**Dr. César A. Rodríguez Sánchez**

Servicio de Oncología Médica,  
Hospital Universitario  
de Salamanca-IBSAL.



**Dra. Mª Estela Moreno Martínez**

Servicio de Farmacia,  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,  
Barcelona.

## INTRODUCCIÓN

La llegada de biosimilares a Oncología, y especialmente los biosimilares de anticuerpos monoclonales, al campo del tratamiento de los tumores sólidos, constituye una oportunidad que contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público, en un contexto de acelerada incorporación de importantes innovaciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer.

Una de las principales ventajas que supone la incorporación de estos fármacos es que, siendo comparables en calidad, seguridad y eficacia, tienen un menor coste que el fármaco de referencia o innovador y, por lo tanto, brindan la oportunidad de conseguir un equilibrio entre la innovación y la sostenibilidad, y en este sentido son globalmente bienvenidos por las sociedades científicas y por todos los profesionales dedicados al tratamiento de los pacientes oncohematológicos.

Al margen de los aspectos técnicos y regulatorios de las agencias correspondientes, la publicación de posicionamientos sobre biosimilares que han llevado a cabo la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), *European Society of Medical Oncology* (ESMO), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y *British*

*Oncology Pharmacist Association* (BOPA), entre otros, constituyen documentos clave a la hora de ayudar al oncólogo médico en su labor –conjunta con las unidades de gestión y los servicios de farmacia hospitalaria– de decidir cuál es el mejor procedimiento de incorporación de los biosimilares a la práctica clínica<sup>1-5</sup>.

En este capítulo nos centraremos en el desarrollo y peculiaridades de los biosimilares para indicaciones en oncología, poniendo como ejemplo “tipo” de desarrollo de un biosimilar de anticuerpo monoclonal, el que se ha llevado a cabo con el fármaco de referencia trastuzumab. La llegada de estos fármacos implica enfrentarse a nuevos retos, al ser moléculas mucho más complejas que otros biosimilares con los que se cuenta con mucha más experiencia de uso en oncología, como pueden ser las eritropoyetinas o los factores estimulantes de colonias. Por ejemplo, cuando consideramos el trastuzumab es necesario tener en cuenta que presenta numerosos mecanismos de acción, no todos ellos bien conocidos, diferentes mecanismos de resistencia, cuenta asimismo con diferentes poblaciones de pacientes diana –adyuvancia, neoadyuvancia y enfermedad avanzada– y con diferentes objetivos terapéuticos o *endpoints*

en función del escenario clínico considerado –respuesta completa patológica, respuesta objetiva, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, etc.–. Además, abordaremos algunos de los puntos más controvertidos en su incorporación a la práctica clínica como por ejemplo la extrapolación de indicaciones, la sustitución o la intercambiabilidad y el posicionamiento de las sociedades científicas.

## COMPARABILIDAD

Los fármacos biológicos tienen un proceso de fabricación muy complejo, elaborándose en muchos casos a partir de organismos vivos, lo que contribuye a la variabilidad entre lotes. La normativa que define la comparabilidad entre un medicamento biosimilar y el de referencia es la misma que se aplica a los cambios en el proceso de fabricación de cualquier medicamento biotecnológico (ICH Q5E de noviembre de 2004)<sup>6</sup>. En el caso, por ejemplo, de trastuzumab-Herceptin®, desde su aprobación en el año 2000 hasta 2014 se ha aplicado esta normativa a las 50 modificaciones en la producción reportadas, de las cuales 3 se consideraron modificaciones de riesgo, para asegurar que la sustancia activa obtenida tras la modificación era comparable a

la sustancia previa<sup>7</sup>. Es por tanto frecuente la existencia de cambios en las estructuras de un fármaco biológico que no ponen en riesgo ni su eficacia ni su seguridad.

Para poder afirmar que un biosimilar es comparable al fármaco de referencia deben estar preestablecidos y justificados los valores y parámetros en torno a los cuales puede existir variabilidad. Por ejemplo, en casos en que la respuesta objetiva (ORR) se considera un marcador subrogado de eficacia a largo plazo, un margen del 10% en esta ORR permite observar una diferencia aproximada de 3,2 meses en supervivencia libre de progresión (SLP), que pasa a 4 meses si la diferencia se incrementa al 15%, en el escenario de cáncer de mama metastásico. Por el contrario, en adyuvancia, una diferencia del 10% en respuesta completa patológica (pRC) se corresponde a 3,8% de supervivencia libre de enfermedad (EFS) a 3 años y aumenta a 6,8% con un 15% de diferencia<sup>8</sup>. Es por ello de vital importancia definir adecuadamente el escenario clínico de comparación y los márgenes permitidos de variabilidad. La definición de los escenarios óptimos de desarrollo de un biosimilar se desarrolla más adelante y se resume en la **Figura 1**.

**FIGURA 1. Desarrollo de biosimilares. Checklist de calidad**



pCR: respuesta completa patológica; DFS: supervivencia libre de enfermedad; OS: supervivencia global.

Figura original de los autores.

## EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES EN ONCOLOGÍA

La extrapolación de las indicaciones es competencia de la EMA. En general se considera inviable, e innecesario realizar múltiples estudios de fase III para cada uno de los posibles escenarios clínicos de los biosimilares destinados a indicaciones oncológicas<sup>9</sup>. Como ya hemos comentado, el desarrollo de un biosimilar se sustenta esencialmente en la realización de estudios de comparabilidad biológica en los cuales se muestre su similitud con el biológico de referencia, se garantice su seguridad y calidad y se evalúen aspectos relacionados con su inmunogenicidad (**Figura 1**).

Para cada fármaco de referencia la EMA indicará la necesidad, número y tipo de ensayo clínico a realizar y la extrapolación a otras indicaciones del fármaco de referencia, siendo habitualmente necesario al menos un estudio de fase III para excluir diferencias clínicamente relevantes y concluir el desarrollo de los biosimilares de anticuerpos monoclonales al ser moléculas más complejas<sup>10</sup>. Es preciso, pues, desarrollar un biosimilar en los escenarios más reproducibles y fiables que permitan demostrar la equivalencia clínica frente al biológico de referencia, una vez se haya probado su equivalencia desde el punto de vista farmacocinético y otros parámetros en las fases preclínicas y en la fase I.

Es importante aclarar que los ensayos clínicos no tienen como objetivo demostrar la eficacia del biosimilar, que ya fue demostrada en los ensayos pivotaes del fármaco de referencia.

En el proceso de selección y evaluación de los biosimilares de un fármaco de referencia es importante valorar aspectos como el tipo de diseño de los estudios, la población seleccionada, las variables subrogadas y clínicas, los márgenes de comparabilidad preestablecidos y su justificación y análisis de sensibilidad llevados a cabo; es decir, es importante usar variables y una población que permitan medir la actividad del fármaco y detectar diferencias causadas por el fármaco en desarrollo.

### TRASTUZUMAB COMO EJEMPLO DE DESARROLLO DE UN BIOSIMILAR DE ANTICUERPO MONOCLONAL

Poniendo como ejemplo el caso del cáncer de mama HER2 positivo, y del desarrollo del tras-

tuzumab, hay distintos escenarios en los que es posible realizar ensayos de fase III para establecer la similitud de biosimilares de trastuzumab con el biológico de referencia, siendo de elección aquellos que estén menos influenciados por factores relacionados con la enfermedad o el paciente (**Tabla 1**). Uno de los escenarios es el de la enfermedad metastásica, que, aunque técnicamente válido, no siempre es considerado el ideal, dado que se trata de una población heterogénea, incluyendo el potencial sesgo derivado de los cambios de la enfermedad a lo largo del tiempo (p.ej., uso biopsias del diagnóstico inicial con cambios en la expresión de HER2 en la recaída). Se trata, además, de pacientes más inmunocomprometidas que aquellas con enfermedad precoz, lo que puede influir en aspectos relacionados con la inmunogenicidad del fármaco. Una de las variables propuestas por la EMA es la tasa de respuesta global (ORR), descartándose la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión, que son las variables habitualmente utilizadas en patología metastásica<sup>8</sup>. Es sabido que la ORR no constituye un marcador subrogado del todo fiable para SLP o supervivencia global (SG).

Sin embargo, la enfermedad precoz, y en particular el tratamiento neoadyuvante, puede considerarse un escenario mucho más apropiado. Se cuenta con una población de pacientes mucho más homogénea, con un tumor recientemente biopsiado, y se dispone de un *endpoint* alcanzable en un tiempo corto y que mide la actividad del fármaco: la respuesta completa patológica (pRC), que se ha definido como una variable sensible para establecer la biosimilaridad<sup>11</sup> y que es además, un buen marcador subrogado de SLE y SG.

Hasta el momento hay datos de cinco biosimilares de trastuzumab que cuentan con ensayos clínicos, cuatro de ellos ya comercializados o a punto de hacerlo en nuestro medio<sup>12-18</sup>. Los cuatro, cuentan con estudios en neoadyuvancia cuyo objetivo primario es la pCR –en uno de los casos, objetivo secundario–. Todos ellos son estudios aleatorizados de equivalencia en los que el objetivo es alcanzar una tasa de respuesta completa patológica que no se desvíe de unos límites preestablecidos en cuanto al parámetro de eficacia; normalmente estos límites están en el  $\pm 13-15\%$ . Estos estudios en los que se demuestra la equivalencia permiten que la indicación de los biosimilares del trastuzumab se amplíe a otros escenarios como son otras

**TABLA 1. ¿Cuál es la población más apropiada para establecer la similitud de biosimilares de trastuzumab en cáncer de mama?**

	Enfermedad metastásica	Neoadyuvancia/Adyuvancia
PK	(-) Afectada por el estado del paciente y la extensión del tumor	(+) Población homogénea en buen estado general
Eficacia/Seguridad	(-) Población heterogénea que afecta al resultado final. Necesita control y estratificación por múltiples factores (uso previo de QT/acMo, evolución del estatus...)	(+) Características base del paciente que permite seleccionar una población homogénea no afectada por factores externos
Inmunogenicidad	(-) Pacientes inmunocomprometidos con un sistema inmune afectado por su estado y por la quimioterapia concomitante que recibe	(+) Sistema inmune parcialmente deteriorado durante los ciclos de quimioterapia, pero podría recuperar su estado normal tras ese período

PK: farmacocinética; QT: quimioterapia; AcMo: anticuerpo monoclonal.

combinaciones de quimioterapia diferentes a las del ensayo, o incluso otros tumores como por ejemplo el cáncer gástrico, aunque no exista ensayo clínico en esas poblaciones concretas. En la **Tabla 2** se resumen los datos de los principales ensayos clínicos de biosimilares de trastuzumab<sup>12,18</sup>.

## INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN EN ONCOLOGÍA

La intercambiabilidad y sustitución son competencia de las autoridades nacionales. Hay varias agencias reguladoras europeas, como la holandesa, alemana o escocesa entre otras, que consideran que puede ser segura la intercambiabilidad bajo la supervisión de los prescriptores, dada la alta similitud entre el biosimilar y el fármaco de referencia<sup>8,19</sup>.

En el ámbito de la oncohematología hay poca evidencia del intercambio entre un medicamento biosimilar y el anticuerpo monoclonal de referencia y las sociedades científicas no suelen recomendar el intercambio como práctica rutinaria<sup>20</sup>. Las pequeñas diferencias en la estructura pueden dar lugar a diferencias en inmunogenicidad, por lo que se recomienda tener estudios o datos de la eficacia y seguridad del intercambio para poder considerar que un biosimilar y el fármaco de referencia son intercambiables.

La sustitución automática de una prescripción no es recomendada en ningún caso y así es reflejado en diferentes consensos de sociedades científicas<sup>1,22</sup>.

La selección y posicionamiento de los biosimilares se lleva a cabo habitualmente por la comisión de farmacia y terapéutica, comisión multidisciplinar en la que están representados prescriptores, farmacéuticos y donde se valoran especialmente los aspectos científicos. La intercambiabilidad y sustitución, por lo tanto, se plantea de manera consensuada con el médico prescriptor, en escenarios clínicos concretos, quedando trazabilidad en todo momento de qué fármaco y lote recibe un paciente en cada ciclo. También, es importante que el paciente esté informado del tratamiento administrado y que reciba información veraz, para que todas las partes implicadas puedan apoyarse en información validada y elaborada por organismos de referencia (por ejemplo por la EMA<sup>21</sup> o ESMO<sup>22</sup>).

## FARMACOVIGILANCIA

Tal y como ocurre con otros fármacos biológicos o fármacos de reciente aprobación, es imprescindible el seguimiento de los posibles efectos adversos que no se han podido detectar en los ensayos clínicos. El fabricante debe tener un sistema de farmacovigilancia y presentar un plan de gestión de riesgos en el momento

**TABLA 2. Principales ensayos clínicos de biosimilares de trastuzumab**

Trastuzumab biosimilar	Diseño	N	Variables	Biosimilar vs referencia % pacientes (IC)
SB3 (Ontruzant®) <sup>12</sup>	Fase III, HER2+ Neoadyuvancia QT: docetaxel + FEC	800	bpCR ORR	51,7% vs 42% tasa ajustada 1,259 (1,085-1,460) (IC95%) Diferencia ajustada 10,70% (4,13-17,26) 96,3% vs 91,2% tasa ajustada 1,055 (1,017-1,095) Diferencia ajustada 5,03% (1,74-8,31)
CT-P6 (Herzuma®) <sup>13</sup>	Fase III, HER2+ Neoadyuvancia QT: docetaxel + FEC	549	pCR bpCR	46,8% (40,4-53,2) vs 50,4% (44,1-56,7) (IC95%) Diferencia - 0,04 (-0,12 a 0,05) 51,6% (45,2-58,0) vs 55,1% (48,8-61,3) Diferencia -0,03 (-0,12 a 0,05)
ABP-980 (Kanjinti®) <sup>14</sup>	Fase III, HER2+ Neoadyuvancia QT: AC → paclitaxel	827	pCR	48% (43-53) vs 41% (35-46) (IC 90%) Diferencia 7,3% (1,2-13,4) RR 1,188 (1,033-1,366)
PF-05280014 (Trazimera®) <sup>15</sup>	HER2+ Neoadyuvancia QT: CBDCA + docetaxel	226	Cmin>20 µg/ml pCR ORR	92,1% (85,0-96,5) vs 93,3% (85,9-97,5) (IC95%) Dif -0,76% (-8,02, 6,49) 47,0% (36,9-57,2) vs 50,0% (39,0 - 61,0) Dif -2,81 (-16,58, 10,96) 88,1% (80,2-93,7) vs 82,0% (72,5-89,4) Dif 5,96 (-4,01, 15,94)
CT-P6 (Herzuma®) <sup>16</sup>	Fase III, HER2+ Metastásico QT: paclitaxel	475	ORR mTTP	57% vs 62% Dif 5% (-0,14 a 0,04) (IC95%) 11,07 vs 12,52 meses (p=0,10)
PF-05280014 (Trazimera®) <sup>17</sup>	Fase III, HER2+ Metastásico QT: paclitaxel	707	ORR 25 sem RR de ORR	62,5% (57,2-67,6) vs 66,5% (61,3-71,4) (IC95%) 0,940 (0,842-1,049) (IC95%)
MYL-14010 (Ogivri®) <sup>18</sup>	Fase III, HER2+ Metastásico QT: paclitaxel	458	ORR 24 sem	69,6% (63,62-75,51) vs 64,0% (57,81-70,26) (IC95%) Dif 5,53 (-3,08, 14,04)

IC: intervalo de confianza; FEC: fludarabina + epirubicina + ciclofosfamida; bpCR: respuesta completa patológica en la mama; pCR: respuesta completa patológica; CBDAC: carboplatino; Cmin: concentración valle; Sem: semanas; RR: tasa de riesgo; SLP: supervivencia libre de progresión.

de solicitar la autorización de comercialización, que incluya por ejemplo test de inmunogenicidad o seguimiento a largo plazo. Las agencias reguladoras tienen guías para el seguimiento de estos fármacos una vez autorizados. En el caso del trastuzumab, que como ya se ha comentado, no se conocen todos sus mecanismos de acción, es importante seguir de manera específica la inmunogenicidad y la cardiotoxicidad a medio y largo plazo<sup>8</sup>.

## POSICIONAMIENTOS SOBRE BIOSIMILARES EN ONCOLOGÍA

Las diferentes sociedades científicas han ido publicando posicionamientos respecto a los biosimilares y los puntos más controvertidos como el intercambio, con posteriores actualizaciones. Los posicionamientos de SEOM, ESMO, SEFH y BOPA se resumen en la **Tabla 3**<sup>1-5</sup>.

**TABLA 3. Posicionamiento de sociedades científicas sobre biosimilares en oncología**

	SEOM <sup>1</sup>	ESMO <sup>2</sup>	SEFH <sup>3,4</sup>	BOPA <sup>5</sup>
<b>Papel regulador de la EMA</b>	EMA aprueba biosimilares en base a estándares de calidad, seguridad y eficacia definidos	EMA regula y dispone de guidelines para el desarrollo de biosimilares	EMA aprueba biosimilares en base a estándares de calidad, seguridad y eficacia definidos	
<b>Extrapolación indicaciones</b>	Extrapolación diseñada teniendo en cuenta la complejidad de los fármacos, datos clínicos, preclínicos y mecanismos de acción	Aceptable si hay suficientes datos de eficacia y seguridad y las diferencias están justificadas	Biosimilitud en una indicación y eficacia y seguridad comparable al medicamento de referencia	Son equivalentes terapéuticos y se pueden utilizar en todas las indicaciones del original
<b>Intercambiabilidad y sustitución</b>	Escasos datos de intercambiabilidad en oncología  Evitar intercambio en pacientes en tratamiento  No sustitución directa, prohibida por ley  Decisión de intercambiabilidad recae únicamente en el prescriptor y consensuada con el paciente	Importante que el médico conozca qué fármaco está recibiendo el paciente en todo momento  Decisión del médico  Importante seguimiento de los posibles efectos adversos  Evitar la sustitución inmediata	Agencias reguladoras nacionales  Posicionamiento a favor de la intercambiabilidad consensuada y bajo la supervisión del médico prescriptor	No se recomienda la sustitución directa  El cambio puede estar justificado y se recomienda como estrategia de optimización del tratamiento
<b>Papel CFyT y Comisiones Autonómicas</b>	No se menciona el papel de las CFyT  Decisión única del prescriptor consensuada con el paciente		Establecen criterios de uso, intercambio terapéutico y seguimiento (trazabilidad y efectos adversos)  Consenso de todas las partes implicadas	
<b>Farmacovigilancia y trazabilidad</b>	Identificación clara del medicamento a administrar  Prescripción por marca comercial y garantizando la trazabilidad del lote administrado		Garantizar la identificación inequívoca y trazabilidad  Prescripción por principio activo, registro de la marca comercial, lote y caducidad  Seguimiento de efectos adversos	Prescripción por marca comercial y trazabilidad el lote
<b>Sostenibilidad del sistema sanitario</b>	Contribuyen a la sostenibilidad del sistema sanitario	Contribuyen a la sostenibilidad del sistema sanitario	Contribuyen a la sostenibilidad del sistema sanitario	Contribuyen a la sostenibilidad del sistema sanitario
<b>Papel del farmacéutico</b>		Farmacéutico no debería sustituir automáticamente sin el conocimiento del médico y paciente	Consenso de utilización Información a pacientes y profesionales.  Farmacovigilancia Trazabilidad	Clave en la farmacovigilancia y para asegurar la seguridad y rápida adopción de los biosimilares en oncohematología  Información a pacientes consensuada

SEOM : Sociedad Española Oncología Médica; ESMO: *European Society Medical Oncology*; SEFH: Sociedad Española Farmacia Hospitalaria; BOPA: *British Oncology Pharmacist Association*; EMA: *European Medicines Agency*; CFyT: Comisión de Farmacia y Terapéutica.

## CONCLUSIONES

- Los puntos clave para incorporar un biosimilar a la práctica clínica en oncología se pueden concretar en una lista de verificaciones o *checklist* y que resumen los aspectos principales del capítulo.
- Que el biosimilar disponga de estudios de comparabilidad cualitativa y biológica, estudios adecuados de farmacodinámica, farmacocinética e inmunogenicidad en voluntarios sanos al inicio del desarrollo. Son requisitos que exige la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
- Que la fase clínica se realice en una población sensible, como, por ejemplo, pacientes con cáncer de mama en estados precoces con neoadyuvancia. Siendo la enfermedad metastásica un escenario también aceptable, es deseable que al menos un estudio se haya realizado en este grupo de pacientes, lo que aporta solidez a la información disponible.
- Que el *endpoint* utilizado sea el más adecuado: por ejemplo, si se trata de neoadyuvancia en cáncer de mama HER2+ es recomendable que sea la respuesta completa patológica.
- Que la fase clínica, aparte del objetivo primario, cuente con objetivos secundarios a medio y a largo plazo que proporcionen información acerca de otros parámetros importantes como son la supervivencia libre de la enfermedad o supervivencia global.
- Por último, que haya datos sólidos sobre toxicidad, que se demuestre que no hay diferencias en cuanto a seguridad entre el biosimilar y el fármaco de referencia y también que se disponga de buenos datos de inmunogenicidad, es decir, que no se generan anticuerpos neutralizantes diferentes con el fármaco original y el biosimilar.
- Y una vez que el producto esté comercializado, debe garantizarse la trazabilidad y farmacovigilancia adecuadas, para la obtención de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares [consultado el 7 octubre de 2018]. Disponible en: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento\\_sobre\\_biosimilares\\_mayo\\_2018.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf)
2. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2016;1:e000142.
3. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre biosimilares. 24 de septiembre de 2015 [consultado el 1 julio de 2019]. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/Posicionamiento\\_Biosimilares\\_SEFH\\_VF.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/Posicionamiento_Biosimilares_SEFH_VF.pdf)
4. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. 17 de octubre de 2017 [consultado el 1 julio de 2019]. Disponible en [https://www.sefh.es/sefhpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH\\_documentoCompleto\\_Definitivo.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH_documentoCompleto_Definitivo.pdf)
5. Guidelines on implementation of biosimilar monoclonal antibodies. British Oncology Pharmacy Association. 5 de febrero de 2017 [consultado el 15 julio de 2019]. Disponible en: <http://www.bopawebsite.org/sites/default/files/publications/Biosimilar%20MABs%20Implementation%20Guidelines%20%26%20BOPA%20Position%20Statement%2005.02.17.pdf>
6. European Medicines Agency: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03 [consultado el 1 julio de 2019]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf)
7. Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(5):829-34.
8. Nixon NA, Hannouf MB, Verma S. The evolution of biosimilars in oncology, with a focus on trastuzumab. *Curr Oncol*. 2018;25(S1):S171-9.
9. European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. London: European Medicines Agency, 2013.
10. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. 23 de octubre de 2014 [consultado el 7 octubre de 2019]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)
11. Jackisch C, Scappaticci FA, Heinzmann D, Bisordi F, Schreitmüller T, Minckwitz G, et al. Neoadjuvant breast cancer treatment as a sensitive setting for trastuzumab biosimilar development and extrapolation. *Future Oncol*. 2015;11(1):61-71
12. Pivovarov X, Bondarenko I, Nowecki Z, Dvorkin M, Trishkina E, Ahn JH, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of SB3 (Trastuzumab Biosimilar) and Reference Trastuzumab in Patients Treated With Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:1-7.
13. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):917-28.
14. Von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, Morales S, Santi P, Tomasevic Z, et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):987-98.
15. Lammers PE, Dank M, Masetti R, Abbas R, Hilton F, Coppola J, et al. Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer. *Br J Cancer*. 2018;119:266-73.
16. Young-Hyuck I, Odarchenko P, Grecea D, Komov D, Valentynovych C, Gupta S, et al. Double-blind, randomized, parallel group, phase iii study to demonstrate equivalent efficacy and comparable safety of CT-P6 and trastuzumab, both in combination with paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer (mbc) as first-line treatment [abstract 629]. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl); abstr 629.
17. Pegram MD, Bondarenko I, Moreira Costa Zorzetto M, Hingmire S, Iwase H, Krivorotko PV, et al. PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomized, double-blind study. *Br J Cancer*. 2019;120:172-82.
18. Rugo HS, Barve A, Waller CF, Hernandez-Bronchud M, Herson J, Yuan J, et al. Effect of a Proposed Trastuzumab Biosimilar Compared With Trastuzumab on Overall Response Rate in Patients With ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:37-47.
19. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. 2017;31(2):83-91.
20. Von Minckwitz G, Zhang N, Santi P, Hanes V. Biosimilar ABP 980 in patients with early breast cancer: results of single switch from trastuzumab to ABP 980. Poster presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. San Antonio TX.
21. European Commission: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016 [consultado el 1 julio de 2019]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item\\_id=9066](http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=9066)
22. Understanding biosimilars for cancer patients. ESMO [consultado el 15 julio de 2019]. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/158275/2892910/file/ESMO-Understanding-Biosimilars-for-Cancer-Patients.pdf>
23. Rodríguez C.A. Biosimilares en Oncología: ¿Oportunidad o Amenaza? 30 de julio de 2018 [consultado el 7 octubre de 2018]. Disponible en: [https://www.forodebateoncologia.net/wp-content/uploads/2018/07/30Sabado\\_Mesa2Biosilimares\\_1.Rodriguez.pdf](https://www.forodebateoncologia.net/wp-content/uploads/2018/07/30Sabado_Mesa2Biosilimares_1.Rodriguez.pdf)
24. Rodríguez C.A. Conceptos clave en Biosimilares. Posicionamiento de las Sociedades Científicas. 18 de mayo de 2018 [consultado el 7 octubre de 2018]. Disponible en: [http://www.aiclo.es/wp-content/uploads/salamanca\\_2018/ponencias/CesarRodriguez.pdf](http://www.aiclo.es/wp-content/uploads/salamanca_2018/ponencias/CesarRodriguez.pdf)

