



Dra Trinidad Pérez Sandoval
Unidad de Reumatología

Valladolid 2017

ESTRATEGIAS EN BIOSIMILARES en el Hospital de León

REUNIÓN ENERO 2015:

«LOS BIOSIMILARES ESTÁN AQUÍ PARA QUEDARSE»

- Marzo 2015: notificación de introducción de biosimilares en CAULE
- Reunión conjunta:
 - S. Farmacia
 - U. Digestivo
 - U. Reumatología
 - U. Dermatología
 - U. Inmunología
- Estrategia y consenso de uso de biosimilar CT-P13 (IFX)

POSICIONAMIENTO DEL PRODUCTO

- La expiración de patentes (IFX) ha estimulado a la industria farmacéutica a desarrollar biosimilares que ofrecen una comparable seguridad y eficacia (o equivalencia clínica) al producto original de referencia
- Septiembre 2013: EMA aprueba biosimilar CT-P13 (Remsima, Inflectra) con las mismas indicaciones que el producto original IFX (Remicade).

DESARROLLO DE BIOSIMILAR

- Estudio analítico: determinar su estructura y ensayo funcional.
- Estudios no clínicos en animales(inmunogenicidad in vivo, toxicidad y PK)
- Estudios clínicos de PK/PD, similitud, seguridad e inmunogenicidad)
- Estudios clínicos comparativos.

SIMILITUD FARMACO-CINÉTICA

- FDA: comparación de CT-P13 con las dos formulaciones de IFX-Remicade-US y Remicade- EU en sujetos voluntarios sanos(1)
(C_{\max} , AUC_{last}) equivalentes entre las tres formulaciones (CT-P13 vs Remicade-EU; CT-P13 vs Remicade-US.
El perfil farmacocinético es altamente similar a las formulaciones americana y europea de remicade y de estas entre sí.
- EMA: estudio randomizado fase I con grupo paralelo, en pacientes con Espondiloartritis comparando CT-P13 vs Remicade-EU con los mismos resultados de comportamiento farmacocinético (2)

1- Comparison of the pharmacokinetics and safety of three formulations of infliximab (CT-P13, EU-approved reference infliximab and the US-licensed reference infliximab) in healthy subjects: a randomized, double-blind, three-arm, parallel-group, single-dose, Phase I study
Won Park, Sang Joon Lee, Jihye Yun & Dae Hyun Yoo Expert Rev. Clin. Immunol. 11(S1), S25–S31 (2015)

2 - Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicenter, parallel-group, prospective phase 1 study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203091

DISPARIDAD DE CONTROL EN ALGUNOS PAISES: CHINA, INDIA, MEXICO, COLOMBIA---

- Ausencia de información sobre la eficacia, y seguridad de algunas copias:
 - Dosis
 - Frecuencia de administración
 - Riesgo de infecciones

SON LOS BIOSIMILARES TAN BUENOS?

- Asumimos su bioequivalencia.
- Asumimos su igualdad en eficacia
- Asumimos su igualdad en seguridad
- Asumimos su menor coste (-30%)
 - Permiten tratar mayor número de pacientes con la misma eficacia y seguridad?
 - Pueden ser impuestos por criterios económicos?

EQUIVALENCIA DE EFICACIA Y SEGURIDAD EN AR: ESTUDIO PLANETRA

- Estudio randomizado, doble ciego, multicentrico, multinacional, en dos grupos paralelos de estudio
- Pacientes (n=606) con AR activa pese a tto. Con MTX (12.5-20 mg/s):
 - CT-P13 (n=302), 3 mg/kg . 0-2-6-/8 S
 - Remicade (n=304), 3 mg/k.0-2-6/8 S
- Objetivo primario: respuesta ACR-20 semana 30
- Objetivo secundarios: índices de eficacia, seguridad y farmacocinética

A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study

Dae Hyun Yoo,¹ Pawel Hrycaj,² Pedro Miranda,³ Edgar Ramitterre, et al

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203090>

EQUIVALENCIA DE EFICACIA Y SEGURIDAD EN AR

- Respuesta ACR-20 a la semana 30: 60.9% (CT-P13), 58.6% IFX (IC95% 6-10%)
- Respuesta EULAR buena-moderada (PCR) a la semana 30: 85% y 87% respectivamente.
- Bajo índice de actividad ó remisión DAS28-PCR, ACR50/ACR70 altamente similares a la semana 30.
- Efectos adversos: 35.2% vs 35.9%
- Inmunogenicidad: AC-anti CT-P13 48.4% vs 48.2% AC anti-IFX.

A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study

Dae Hyun Yoo,¹ Pawel Hrycaj,² Pedro Miranda,³ Edgar Ramitterre, et al

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203090>

EQUIVALENCIA DE EFICACIA Y SEGURIDAD EN ESPONDILOARTRITIDE AXIAL:ESTUDIO PLANETRA

Estudio randomizado doble ciego, multicentrico, con dos grupos paralelos de estudio en pacientes con EA no controlados con AINES y esteroide

EA (n=250)

TC-P13 (n=125) 5 mg /kg .0.4-6/8 S

Remicade (n=125) 5 mg/kg. 0-4-6-/8 S

Objetivo primario: comportamiento farmacocinético (semanas 22-30)

Objetivo secundario:

Indices de eficacia: (ASAS-20/ ASAS-40), BASDAI, BASFI,ASDAS.

Seguridad

Inmunogenicidad

A randomised, double-blind, multicentre,parallel-group, prospective study comparing thepharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study Park W, et al. Ann Rheum Dis 2013;0:1-8.
doi:10.1136/annrheumdis-2012-203091

EQUIVALENCIA DE EFICACIA Y SEGURIDAD EN ESPONDILOARTRITIDE AXIAL

Respuesta ASAS 20 (semana 14): 62.6% CT-P13 vs 64.8% IFX. Semana 30: 70.5% CT-P13 vs 72.4% IFX.

Repuesta ASAS 40 (semana 14): 41.7% CT-P13 vs 45.9% IFX. Semana 30: 51.8% CT-P13 vs 47.4% IFX

Cambio ASDAS-PCR respecto al basal -1.8 ambos grupos

Cambio BASDAI: -2.7 ambos grupos

Cambio BASFI: -2.2 vs -2.4

Inmunogenicidad: AC+ 13 ps, CT-P13/11ps. IFX

Reacciones infusionales: 5 ps CT-P13/6 ps IFX

Efectos adversos: 83 ps (64%), CT-P13/ 78 ps (63%) IFX

RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA, SEGURIDAD E
INMUNOGENICIDAD EN PACIENTES CON EA, SON ALTAMENTE
SIMILARES EN AMBOS GRUPOS CT-P13/IFX

A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study Park W, et al. Ann Rheum Dis 2013;0:1-8.
doi:10.1136/annrheumdis-2012-203091

ACUERDO

- Los pacientes en tratamiento con Remicade continúan con el seguimiento habitual de eficacia, seguridad e inmunogenicidad
- Los pacientes de inicio son asignados a CT-P13 (Remsima/Inflectra) para todas las especialidades. Desde Agosto 2017 opción Inflectra)

INCLUSIÓN DE PACIENTES REUMATOLOGÍA (ABRIL 2015-SEP2017)

- 20 pacientes incluidos según la práctica clínica habitual

16 AR

- 12 mujeres/4 varón
- AR activa DAS28-VSG >4
- Dosis MTX 15-20 mg/s+ ac. fólico
- Esteroides: 5-10 mg/d prednisona
- AINES a demanda
- Screening habitual: serologías, Mantoux, QTF-TB, RX tórax
- Dosis : 3 mg/KG IV: semana 0,2,6,/ 8 s. No premedicación

2 EA axial

2 A.SO

PACIENTES CON AR

sexo	edad	Años evol.	FR	ACPA	Daño RX	DAS 28 (VSG)	D/ esteroides	Dosis MTX
F/V 3/1	29-72	1-15	+	+	7 p.	5.6-4.2	5-10 mg/d	20 mg/s

RESPUESTA A BIOSIMILAR

pacientes	Respuesta	E.A	DAS28	Reducción esteroide
AR 16	Semana 2-6	no	3.1-2.3	Todos
EA AXIAL.	Semana 2	no	NA	No AINES
A.SO. 2.	Semana 2	no	2.9	No AINES

RESPUESTA EA BIOSIMILAR

pacientes	EVOLUCIÓN	DAÑ rx	Indicación	TNF previo
V. 45 años	15 AÑOS	SI	PCR	no
V. 28 años	Inicio juvenil	si	uveítis	si

RESULTADOS AR

- Respuesta rápida al tratamiento
- 1 reacción infusional (sin premedicación)
- 1 embarazo
- No efectos adversos
- Reducción dosis de esteroides

RESULTADOS EA

- 2 V. EA axial
- Eficacia en uveítis
- Eficacia fallo TNF previo
- Eficacia cutánea
- 2 ASO
 - 1 Fallo TNF

NUESTRA EXPERIENCIA

- Aún pocos pacientes
- Seguimiento 2 años /17 años Remicade
- Eficacia fallo TNF previo
- No diferencias con nuestra experiencia previa con Remicade en eficacia, seguridad y tiempo de respuesta

To Switch or Not to Switch? Thai Is the Question : ACR 2017 (sábado 4 nov)

- NOR-SWITCH STUDY
- Cambio de Remicade(IFX) a su biosimilar en 400 Pts. Con AR, EA y A.pso en Noruega por estrategia económica:
 - A favor: No inferioridad en respuesta
 - En contra: Grupo heterogeneo de pacientes
 - Pocos pacietnes en cada patología.

BIO-SWITCH Netherlands

- Cambio de Etanercept a su biosimilar
- Objetivo: analizar eficacia
- 25% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con biosimilar de ETN:
 - Percepción de menor eficacia
 - Síntomas inespecíficos de mala tolerancia
 - Efecto nocebo?

BIO-SPAN Netherlands

- Cambio de etanercept a su biosimilar en 80 pacientes con AR
- 2% más de abandono de tratamiento en grupo de biosimilar respecto al grupo tratado con ETN original (Enbrel)
 - Fallo eficacia

¿QUÉ TENEMOS PARA 2017?

- Llegada de biosimilar de etanercept y rituximab
- Techo de gasto en tratamientos biológicos
- Posibilidades
 - Mantener consenso de uso de Biosimilares
 - Pacientes estables con mabthera pasan a truxima
 - Negociación con Gerencia

CONCLUSIONES

- Los biosimilares son una opción de tratar más pacientes con igual resultado de eficacia y seguridad a menor precio
- La intercambibilidad es responsabilidad del médico
 - inmunogenicidad.
 - Pérdida de eficacia
 - No todos los pacientes responden igual al cambio
- Un cambio masivo puede tener un efecto contradictorio:
 - Cambio a otras dianas terapéuticas más caras

MUCHAS GRACIAS