Estado actual de biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal

Rafael Gil Borràs
Medicina Digestiva
Hospital Arnau de Vilanova de València

SOCIEDAD VALENCIANA DE FARMACIA HOSPITALARIA
València, 3 de Juny de 2016

GUIÓN

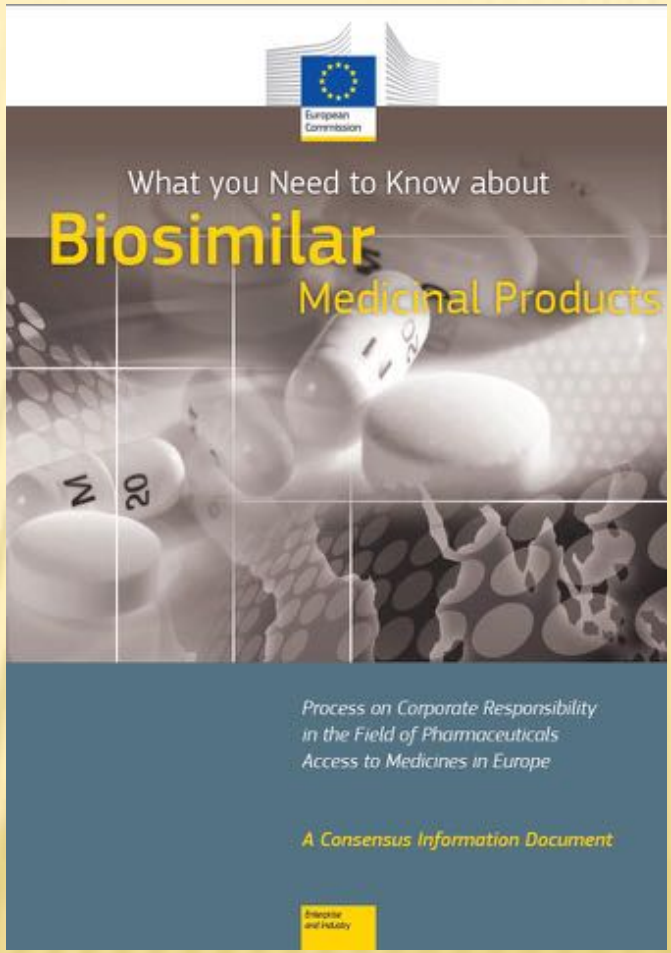
- Posicionamiento sociedades medicina digestiva
- Estudios publicados
- Experiencia en Arnau
- Conclusiones

ACTITUD ANTE LOS BIOSIMILARES

TRAS UN POCO DE REFLEXIÓN…

COMITÉS
DE
EXPERTOS

DOCUMENTO INFORMATIVO DE CONSENSO COMISIÓN EUROPEA



2013

DOCUMENTO INFORMATIVO DE CONSENSO COMISIÓN EUROPEA

No realizado por EMA (Agencia Europea de Medicamentos)

Consenso de distintos grupos

- Foro de pacientes
- Comité de médicos europeos
- Plataforma europea de Seguridad Social
- Asociación europea de Bioindustrias
- Asociación europea de medicamentos genéricos

DOCUMENTO INFORMATIVO DE CONSENSO COMISIÓN EUROPEA

Definen biosimilares

"pueden existir entre ellos ligeras diferencias derivadas de su naturaleza compleja y de sus métodos de produccción"

Legislación…

"Se les presupone un mismo perfil de seguridad y eficacia"

"Las decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades competentes de cada país"

"Para cuestiones relacionadas con el cambio de un medicamento biológico a otro los pacientes deberán consultar a su médico y farmacéutico"

DOCUMENTO INFORMATIVO DE CONSENSO COMISIÓN EUROPEA

"Corresponderá a la EMA determinar, caso por caso, si la extrapolación a varias indicaciones es o no aceptable"

"La sustitución entre producto biosimilar y medicamento de referencia no se practica a nivel de farmacia.

La decisión de sustituir un biológico no está dentro de las competencias de la EMA, sino de (...) cada Estado"

"¿Es seguro cambiar de un medicamento de referencia a un biosimilar?

Existen pocos datos..."

1130-0108/2013/105/1/37-43
Revista Española de Enfermedades Digestivas
Copyright © 2013 Arán Ediciones, S. L.
Rev Esp Enferm Dig (Madrid)
Vol. 105, N.º 1, pp. 37-43, 2013

POINT OF VIEW

Joint position statement by "Sociedad Española de Patología Digestiva" (Spanish Society of Gastroenterology) and "Sociedad Española de Farmacología" (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease

Federico Argüelles-Arias, Manuel Barreiro-de-Acosta, Fernando Carballo, Joaquín Hinojosa and Teresa Tejerina

Multidisciplinary Working Group on Biosimilars and Inflammatory Bowel Disease of the Spanish Society of Gastroenterology and Spanish Society of Pharmacology

2013

La obtención de biosimilares require un proceso complejo que no garantiza que sean iguales a los originales.

No deben extrapolarse los resultados obtenidos en estudios en artritis reumatoide a la EII.

La sustitución del medicamento original por un biosimilar no puede ser una práctica aceptada.

Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 586–589

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

ELSEVIER

SPECIAL ARTICLE

ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD)

Silvio Danese [a,*], Fernando Gomollon [b,**] on behalf of the Governing Board and Operational Board of ECCO

[a] IBD Center, Humanitas Clinical and Research Centre, Milan, Italy
[b] IIS, HCU Zaragoza, CIBEREHD, Spain

2013

La estructura compleja de los fármacos biológicos hace difícil predecir su equivalencia terapéutica.

Reglas aplicadas a la producción de fármacos genéricos no pueden ser aplicadas a los biosimilares.

Un biosimilar efectivo y seguro para una indicación no ha de ser necesariamente efectivo y seguro para una segunda indicación.

Se requiere evidencia específica en pacientes con enf. Inflamatoria intestinal (EII).

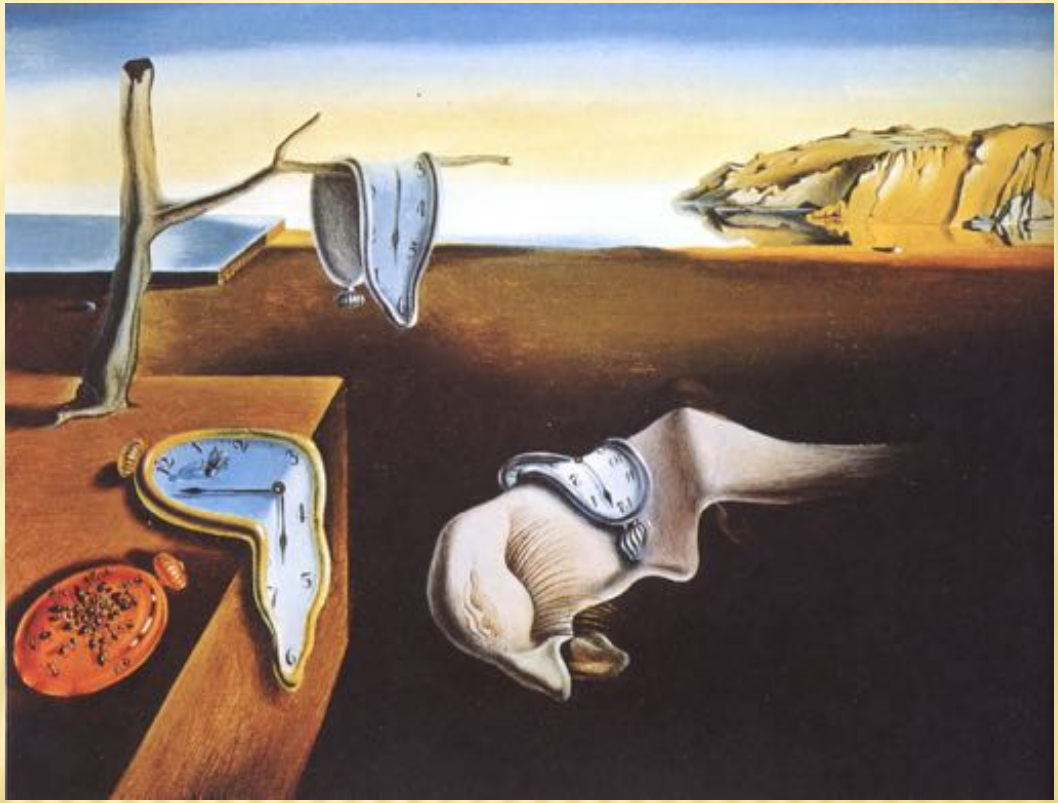
ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD)

Ensayos clínicos para detectar efectos adversos y potencia de biosimilares deben ser de tamaño suficientemente grande (“large enough”)

Se necesita recogida postcomercialización de efectos adversos para confirmar seguridad.

Cualquier decisión de sustituir un producto debe ser realizada sólo con conocimiento y aprobación por el paciente y el médico.

PASA EL TIEMPO Y EMPEZAMOS A RECOGER DATOS…



JGH Gastroenterology and Hepatology

doi:10.1111/jgh.12997

GASTROENTEROLOGY

Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study

Yoon Suk Jung,* Dong Il Park,* Young Ho Kim,† Ji Hyun Lee,‡ Pyoung Jo Seo,§ Jae Hee Cheon,¶ Hyoun Woo Kang‖ and Ji Won Kim**

*Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital and †Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, ‡Digestive Endoscopic Center, Seoul Song Do Colorectal Hospital, §Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, **Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul, and ¶Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Korea 2015

- Retrospectivo
- 32 pacientes Enf. Crohn
- 42 Colitis Ulcerosa
- Cambios y nuevos (switch y naive)
- 54 semanas
- Parece tener eficacia comparable, seguridad e intercambiabilidad con el original.
- Se necesitan más estudios.

Expert Review of Gastroenterology & Hepatology

ISSN: 1747-4124 (Print) 1747-4132 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/ierh20

Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study

Jørgen Jahnsen, Trond Espen Detlie, Simen Vatn & Petr Ricanek

Noruega 2015

- Prospectivo
- 78 pacientes: 46 EC; 32 CU
- 14 semanas
- Remisión: 79% EC; 56% CU
- No efectos secundarios inesperados
- No parece haber diferencias entre biosimilar e infliximab de referencia.

Expert Review of Gastroenterology & Hepatology

ISSN: 1747-4124 (Print) 1747-4132 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/iech20

Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea

Sang Hyoung Park, Young-Ho Kim, Ji Hyun Lee, Hyeok Jin Kwon, Suck-Ho Lee, Dong Il Park, Hyung Kil Kim, Jae Hee Cheon, Jong Pil Im, You Sun Kim, Sung Young Lee & Sang Joon Lee

Korea 2015

- 173 pacientes
- 95 Crohn
- 78 Colitis ulcerosa
- Prospectivo
- Seguimiento 30 semanas
- No efectos secundarios inesperados
- Efectos secundarios: 18,1% EC; 26,9% CU
- Mayoría leves-moderados
- No muertes. No tumores.
- Eficacia del fármaco esperada: Respuesta: 79,5% EC; 71,8% CU
- Cambio
  - 31 pacientes EC: Respuesta: 80,6%
  - 11 CU: Respuesta: 45,5%

Scandinavian Journal of Gastroenterology

ISSN: 0036-5521 (Print) 1502-7708 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/toc/gast20

Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis

Radan Keil, Martin Wasserbauer, Zdena Zádorová, Jan Hajer, Pavel Drastich, Pavel Wohl, Marek Beneš, Martina Bojková, Pavel Svoboda, Michal Konečný, Přemysl Falt, Tomáš Vaňásek, Martin Pešta, František Pešek, Luděk Bouchner, Jana Koželuhová, Aleš Novotný, Lucie Bartůsková & Julius Špičák

Chequia 2016

- Prospectivo observacional
- 52 pacientes: 30 EC; 22 CU
- Nuevos. No cambios
- 14 semanas
- EC: Remisión 50%; Respuesta parcial 50%
- CU: Remisión 40,9%; Respuesta parcial 54,5%

  No respuesta: 4,5%
- 4 efectos secundarios: 7,7%
- Conclusión: Es efectivo. Hacen falta estudios doble ciego aleatorizados.

Journal of Crohn's and Colitis, 2016, 1-10
doi:10.1093/ecco-jcc/jjw230
Advance Access publication December 10, 2015
Original Article

Original Article

Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort

Krisztina B. Gecse,[a] Barbara D. Lovász,[a] Klaudia Farkas,[b] János Banai,[c] László Bene,[d] Beáta Gasztonyi,[e] Petra Anna Golovics,[a] Tünde Kristóf,[f] László Lakatos,[g] Ágnes Anna Csontos,[h] Márk Juhász,[h] Ferenc Nagy,[h] Károly Palatka,[i] Mária Papp,[j] Árpád Patai,[j] Lilla Lakner,[j] Ágnes Salamon,[k] Tamás Szamosi,[c] Zoltán Szepes,[k] Gábor T. Tóth,[l] Áron Vincze,[m] Balázs Szalay,[n] Tamás Molnár,[k] Péter L. Lakatos[a]

Hungría 2016

- Prospectivo, multicéntrico, observacional.
- 210 pacientes: 126 EC, 84 CU.
- 14 semanas
- Respuesta clínica: 81,4% EC; 77,6% CU
- Remisión: 53,6% EC; 58,6% CU
- Remisión menor en cambio: 87,3% vs 51,7%
- Efectos adversos: 17,1%
- Más efectos adversos en cambio: 27% vs 2,5%
- 1 muerto por sepsis por hongos
- Conclusión:
  - Seguro y efectivo.
  - Exposición previa a Infliximab disminuye respuesta y favorece reacciones adversas.

Efficacy of infliximab biosimilar induction therapy on mucosal healing i ulcerative colitis
Farkas et al.
J Crohns Colitis April 2016

Hungría, Chequia 2016

- Prospectivo
- 14 semanas
- 63 Colitis Ulcerosa
- Respuesta clínica: 82,5%
- Remisión: 47,6%
- Curación mucosa: 47,6%
- Primer estudio de respuesta en C. Ulcerosa

Clinical outcomes following a switch from remicade to biosimilar in Inflammatory Bowel disease patients Smits et al. J Crohns Colitis 2016 April

Holanda 2016

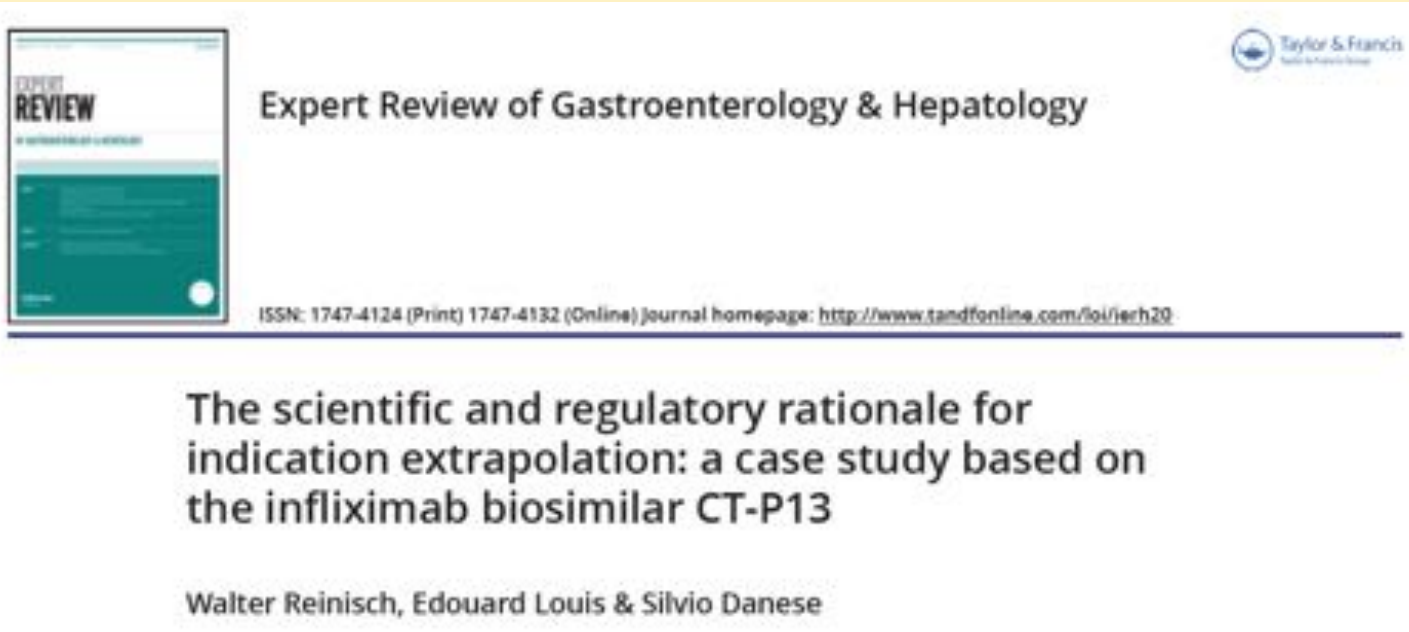
- Prospectivo
- Cambio
- 83 pacientes: 57 EC; 24 CU
- No cambios en PCR y Calprotectina
- 2 pacientes tuvieron nuevo efecto adverso
- No efectos adversos graves
- Conclusión: Cambio en vida real no tiene efecto a corto plazo.

Switching between Infliximab originator and biosimilar in Paediatric patients withInflammatory Bowel disease. Preliminaty observations
Sieczkowska et al.
J Crohns Colitis 2016

Polonia 2016

- Prospectivo
- Cambio
- 39 pacientes pediátricos: 32 EC; 7 CU
- Remisión clínica: 88% EC; 57% CU
- Una reacción adversa grave: retirada.
- Efectos adversos leves similares a original.
- Conclusión: Cambio parece ser seguro y efectivo.

REVISIONES DE VARIOS ARTÍCULOS



Expert Review of Gastroenterology & Hepatology

ISSN: 1747-4124 (Print) 1747-4132 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/ierh20

The scientific and regulatory rationale for indication extrapolation: a case study based on the infliximab biosimilar CT-P13

Walter Reinisch, Edouard Louis & Silvio Danese

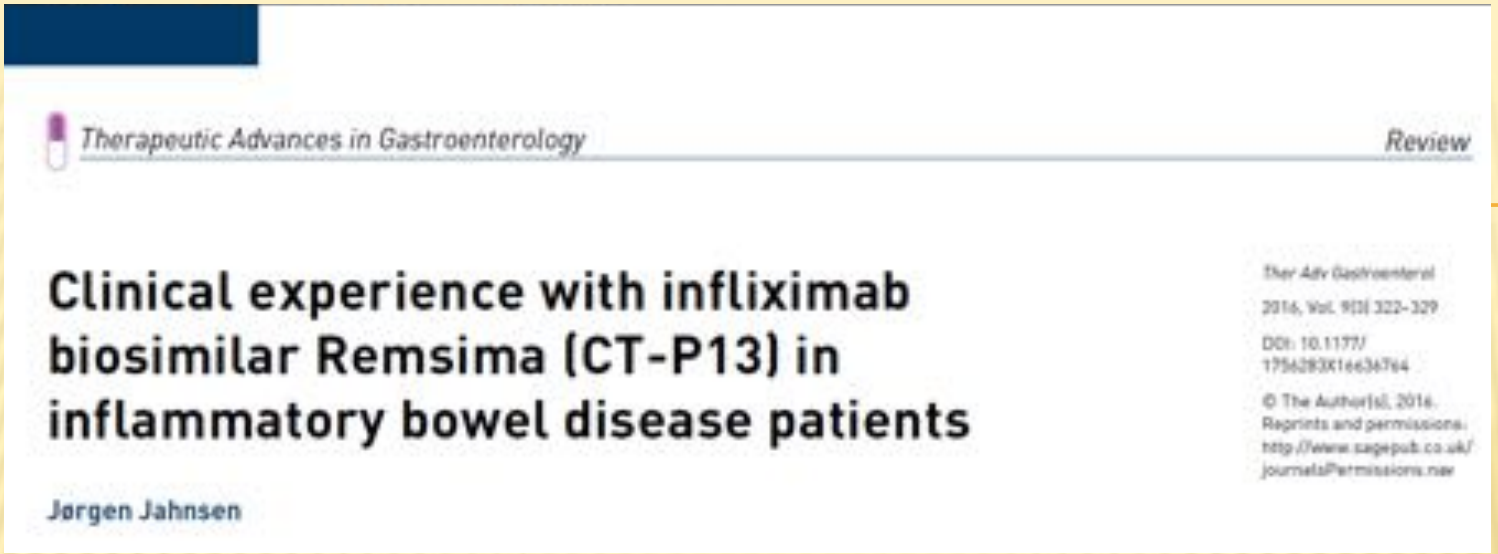
2015

- Revisión de literatura
- Similaridad entre biosimilar e infliximab sugiere que tiene efectos comparables en Enf. Infl. Intestinal.
- Datos de eficacia y seguridad en pacientes apoyan la extrapolación.
- Se requiere análisis estricto de estudios
- Es necesario programa estricto de farmacovigilancia

Revisado

Bastantes pacientes
Buena eficacia
Buen perfil de seguridad

Pocos pacientes
Buena eficacia
Buen perfil de seguridad



Therapeutic Advances in Gastroenterology — *Review*

Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients

Jørgen Jahnsen

Ther Adv Gastroenterol
2016, Vol. 9(3) 322–329
DOI: 10.1177/1756283X16636764
© The Author(s), 2016.
Reprints and permissions:
http://www.sagepub.co.uk/journals/Permissions.nav

2016

- Revisión de literatura
- Biosimilar de Infliximab es indudablemente una contribución terapéutica
- Será ampliamente usado por beneficios farmacoeconómicos
- Aún debe demostrar intercambiabilidad
- Se necesitan más estudios

Country	Patient numbers	Study design	Effect parameters	Assessment of immunogenicity	Reference
South Korea	173 (95 CD, 78 UC)	Open-label, retrospective, multicenter	CDAI Mayo score	No	Park et al. [2015]
South Korea	110 (59 CD, 51 UC)	Open-label, retrospective, multicenter	CDAI Mayo score CRP	No	Jung et al. [2015]
South Korea	17 (8 CD, 9 UC)	Open-label, case series, tertiary center	CDAI Mayo score	No	Kang et al. [2015]
Hungary	210 (126 CD, 84 UC)	[illegible]	[illegible]	Yes	Gecse et al. [2015]
Hungary	39 (18 CD, 21 UC)	[illegible] prospective, observational, tertiary center	[illegible] Mayo score	Yes (50% of patients)	Farkas et al. [2015]
Norway	78 (46 CD, 32 UC)	Open-label, prospective, observational, single center	HBI Mayo score CRP Calprotectin	Yes	Johnsen et al. [2015]
Poland	39 (32 CD, 7 UC)	Open-label, prospective, observational, switching, pediatric	PCDAI PUCAI CRP	No	Swiczkowska et al. [2015]

Todas las publicaciones ya las hemos revisado

REVIEW

INTESTINAL RESEARCH

pISSN 1598-9100 • eISSN 2288-1956
http://dx.doi.org/10.5217/ir.2016.14.1.15
Intest Res 2016;14(1):15-20

Current status of biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases

Dong Il Park
Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Korea 2016

- Revisión de literatura
- No hay estudios aleatorizados de eficacia ni seguridad ni cambio
- Biosimilares son una oportunidad para reducir costes en similares tasas de eficacia y seguridad
- Se necesitan estudios aleatorizados bien diseñados

Accepted Manuscript

Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation

Shomron Ben-Horin, Niels Vande Casteele, Stefan Schreiber, Peter Lakatos

PII: S1542-3565(16)30212-9
DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.023
Reference: YJCGH 54768

To appear in: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*
Accepted Date: 12 May 2016

Israel
Bélgica
EEUU
Alemania
Hungría
2016

- Revisión de la literatura
- Expertos mundiales
- Extrapolación puede ser válida, basada en la evidencia
- Infliximab parece demostrar esta extrapolación en estudios de vida real
- Se necesitan más estudios

Table 3. Summary of real-world efficacy and safety of CT-P13 in inflammatory bowel disease. Table shows data from studies published in full form and listed on PubMed

Study	Follow-up	IBD	N	TNF-naive (n)	Efficacy		Safety	
					Clinical response (% of patients) [n/N]	Remission rate (% of patients) [n/N]	Adverse event (% of patients) [n/N]	IRR (% of patients) [n/N]
Farkas et al [66]	8 wk	CD	18	10	37.5* (6/16)	50.0* (8/16)	NR	NR
		UC	15	10	20.0* (3/15)	66.7* (10/15)	NR	NR
Gecse et al [70]	14 wk	CD	126	95	51.4 (38/87)	33.6 (32/87)	17.3* (38/220)	6.8* (14/220)
		UC	94	68	77.6 (45/58)	35.6 (34/58)		
Johnson et al [71]	14 wk	CD	45	33	NR	79.0 (34/43)	NR	2.2 (1/46)
		UC	32	27	NR	56.0 (18/32)	NR	3.1 (1/32)
Jung et al [72]	54 wk	CD	18	32	87.5* (7/8)	75.0* (6/8)	0.0 (0/16)	0.0
		UC	33	42	100.0*	50.0*	11.8	NR

					(1/11)	(0/11)	(0/11)	
Kang et al [13]	4 wk	CD	9	3	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)	0.0	NR
		UC	9	3	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)	0	NR
Kiel et al [14]	14 wk	CD	30	30	100.0 (30/30)	50.0 (15/30)	NR	1.9 (1/52)
		UC	22	22	95.5 (21/22)	40.9 (9/22)		
Park et al [15]	30 wk	CD[a]	56	11	77.9 (35/45)	37.9 (28/45)	17.9 (12/66)	2.1 (2/95)
		UC	78	82	72.5 (56/54)	37.9 (29/54)	26.9 (21/79)	1.3 (1/79)
Sierakowska et al [16]	3 months (mean)	pCD	27	28	NR	17.1 (28/32)	NR	3.1 (1/32)
	3 months (mean)	pUC	5	4	NR	17.1 (4/7)	NR	28.6 (2/7)

A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, Czech Republic, Hungary, Poland, Romania and Slovakia.
Brodszky V et al
Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2016

2016

- Análisis del impacto presupuestario en 3 años
- Enf. Crohn
- Uso en nuevos sólo
  - Ahorro 8 millones € (en los 6 países)
- Nuevos y cambio:
  - Ahorro 17 millones €
- Ahorro serviría para tratar 722 ó 1530 pacientes

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ARNAU

Comité de biológicos en enf. Inflamatoria intestinal

2
Digestivos de unidad enf. Inflamatoria intestinal

2
Farmacéuticos

Jefe de Servicio de Farmacia

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ARNAU

Remsima® en pacientes nuevos: 26

- 20 Enf. Crohn
- 6 Colitis Ulcerosa

Decisión tomada en comité de iniciar cambio en pacientes estables que acepten.

CONCLUSIONES

Aunque los posicionamientos de las sociedades científicas son contrarios al uso generalizado de los biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal…

…La reciente recogida de estudios en la vida real parece demostrar la eficacia y seguridad de estos fármacos.

Pero… se han de realizar estudios aleatorizados.

GRÀCIES