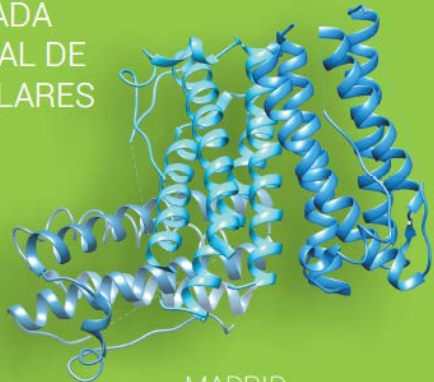


II JORNADA
NACIONAL DE
BIOSIMILARES



MADRID
21 FEBRERO 2018

09:15 - 14:30

SALÓN DE ACTOS DEL MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid

El manejo clínico de los biosimilares

Dr Alejandro Balsa

Servicio de Reumatología.

Hospital Universitario La Paz, Madrid

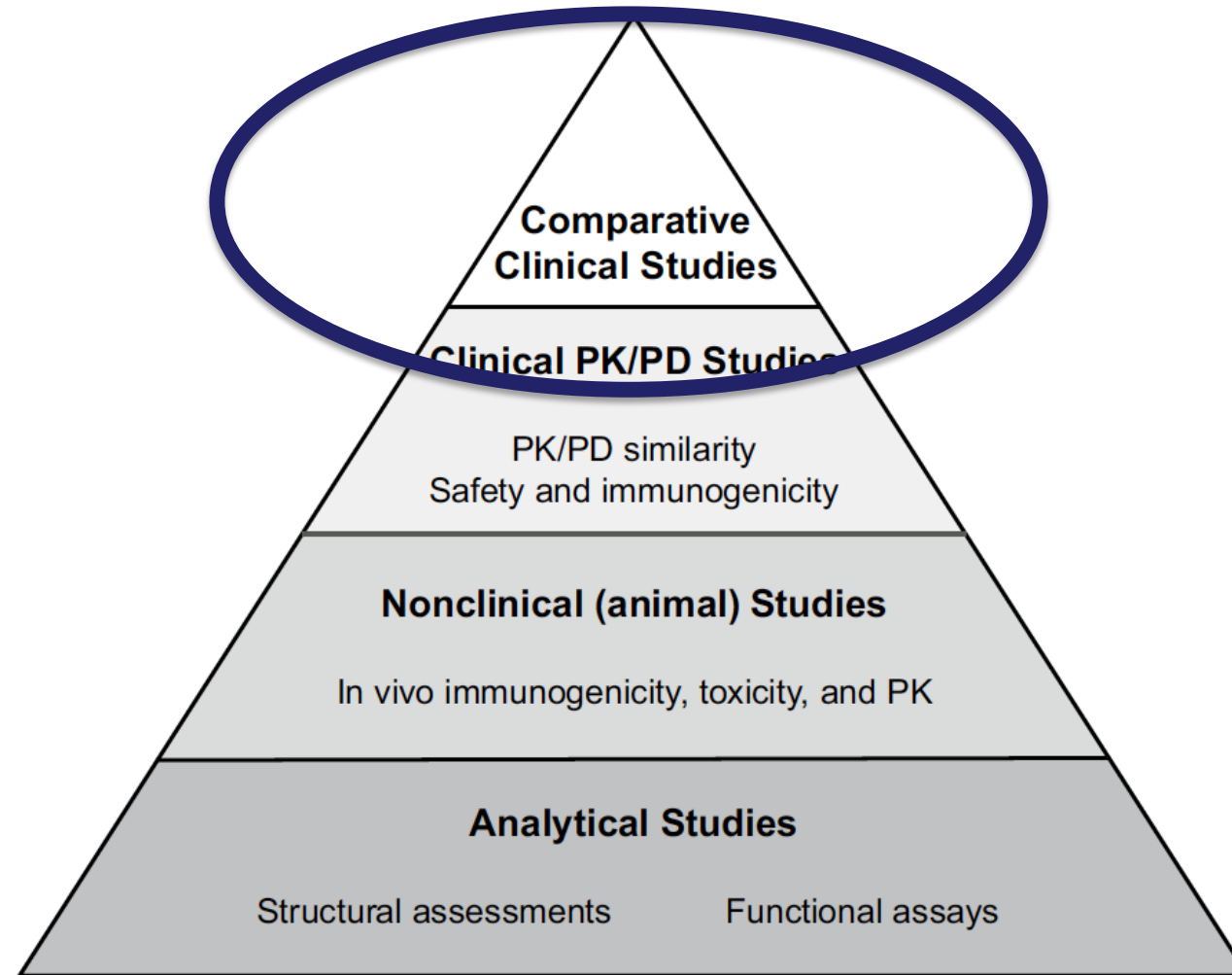
Conflictos de Interés

- Recibido honorarios como ponente, becas de investigación o participado en reuniones de asesorías para
 - Pfizer
 - Roche
 - Abbvie
 - Bristol-Myers Squibb
 - UCB
 - MSD
 - Novartis
 - Nordic
 - Celltrion
 - Sandoz
 - Kern Pharma

Biosimilares

- ¿Cómo se desarrolla un Biosimilar?

Biosimilar Development Process

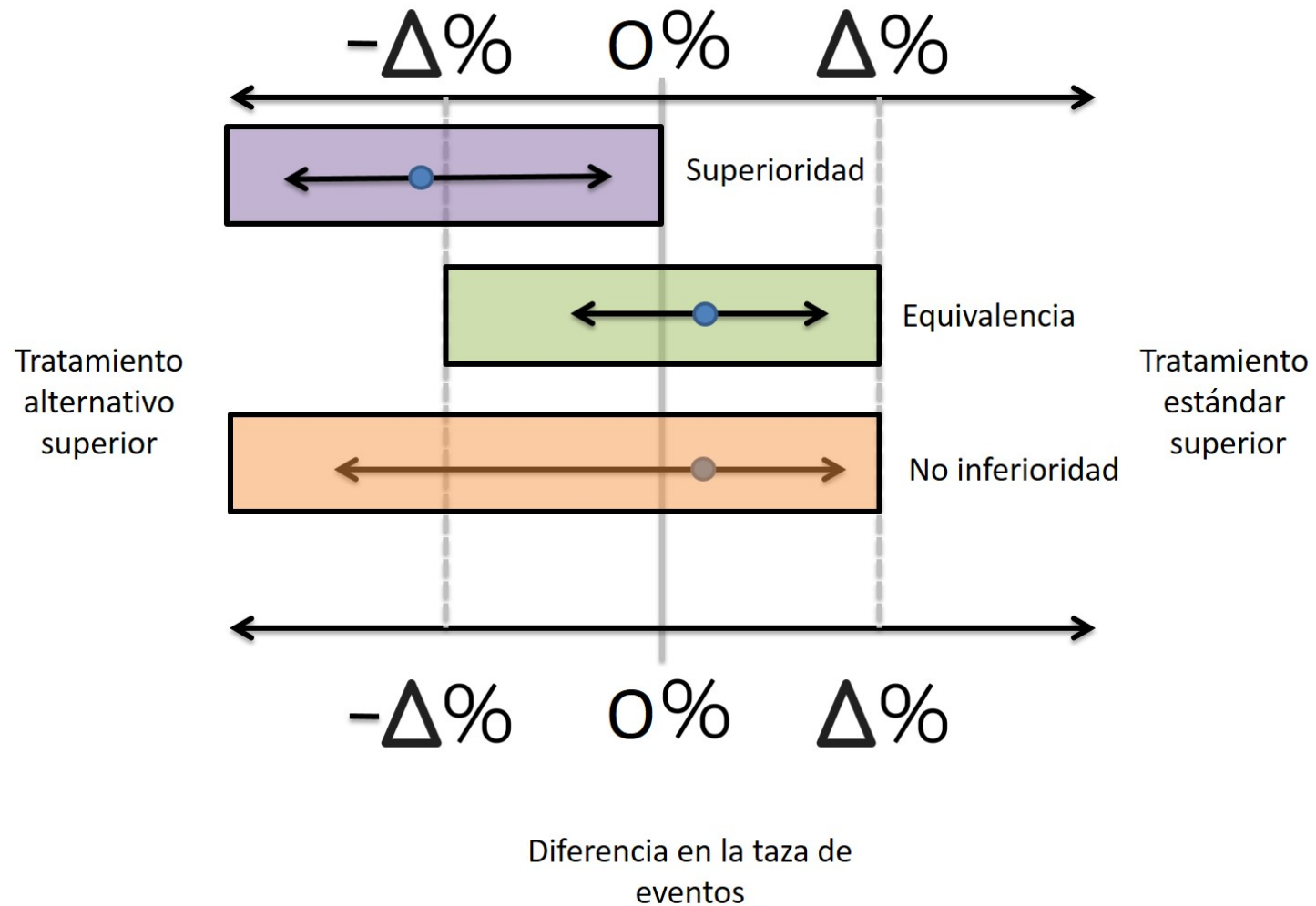




¿Cómo son los ensayos para Biosimilares?

- **Tipo de diseños:**
 - Estudios de Equivalencia (EMA)
 - Estudios de no inferioridad (FDA)
- Tamaño muestra.
- Selección variables desenlace.
- Tipo de análisis.
- Datos inmunogenicidad
- Elegir la enfermedad de referencia

Tipo de Ensayos





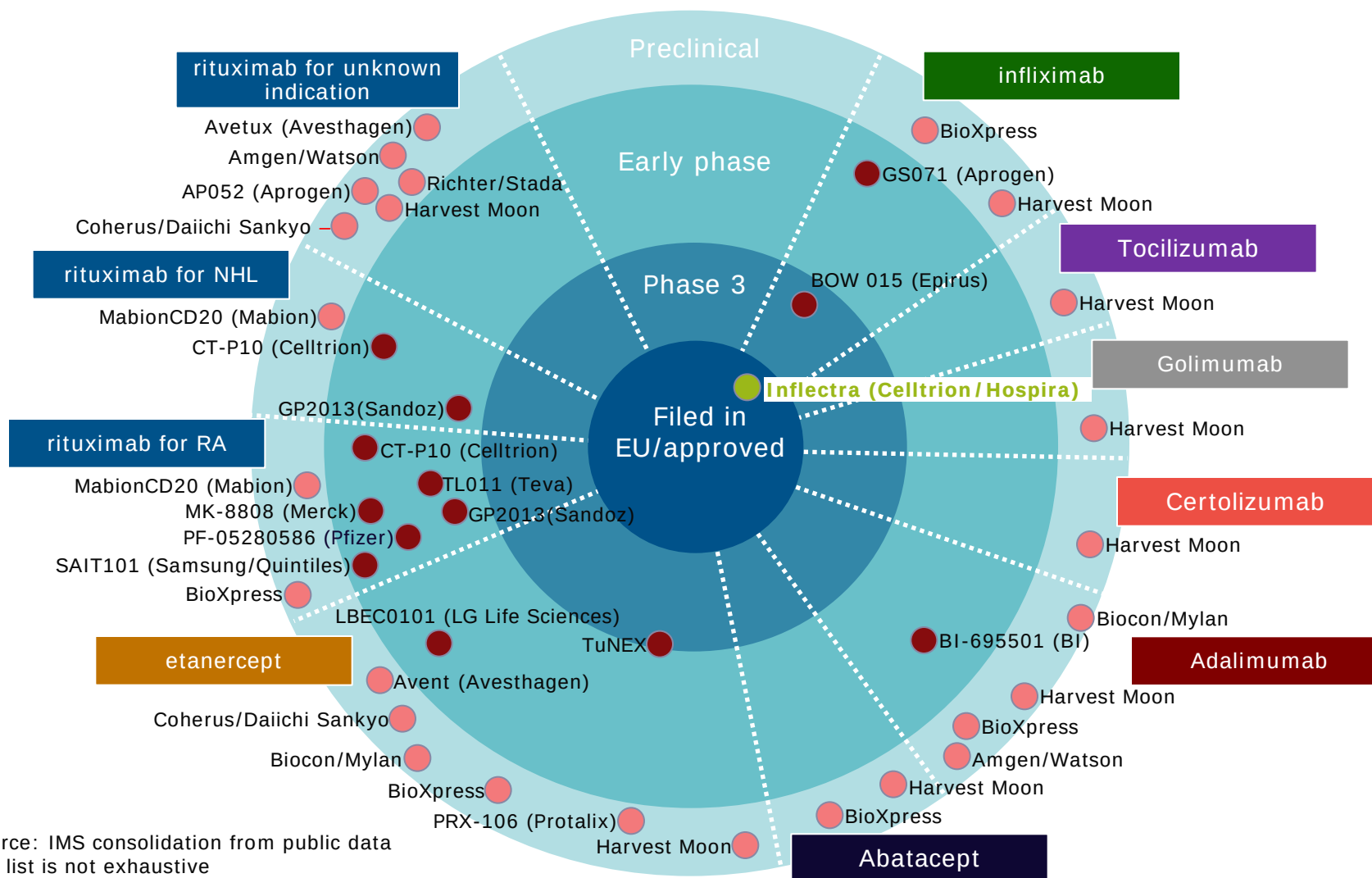
Tipo de Ensayos

- **Tipo de análisis:**
 - Análisis por protocolo (PP) o por intención de tratar (ITT) ?
 - De elección PP.
 - Si ambos son consistentes apoya equivalencia.
- **Datos inmunogenicidad:**
 - Utilizar ensayos validados para detección de ADA.
 - Iguales para BS y producto de referencia.
 - Una mayor inmunogenicidad cuestiona biosimilaridad.
- **Datos clínicos:**
 - Enfermedad seleccionada para demostrar la equivalencia

Biosimilares

- ¿Qué es un Biosimilar y cómo se desarrolla?
- ¿Qué Biosimilares tenemos en el mercado?

RA biosimilar development is a hive of activity



Source: IMS consolidation from public data
The list is not exhaustive
Trials may have moved forward or being discontinued

Adalimumab, Etanercept & Rituximab biosimilars

ADALIMUMAB	ETANERCEPT	RITUXIMAB
CT-P17 (Celltrion)	CT-PO5 (Celltrion)	CT-P10 (Celltrion)
LBAL (LG Life-Sci.Lt Mochida)	LBEC101 (LG Life-Sci.Lt Mochida)	CMO 1031(Hospira)
GP2017(Sandoz)	GP2015(Sandoz)	GP2013(Sandoz)
PF-06410293(Pfizer)	DWP422 (Deawoong Pharma)	PF-05280586 (Pfizer)
ABP-501(Amgen)	TuNEX(ENIA 11) (THS Biorpharm)	ABP-798(Amgen)
BI-695501 (Boehringer)	PRX-106 (Protalix Biopharma)	MK-8808 (MSD)
SB5 (Samsung Bioepis)	SB4 (Samsung Bioepis)	SAIT 101(Samsung electronics)
BCD-057(Biocad)	HD203(Hanwha Chemicals)	BCD-020 (Biocad)
CHS-1420 (Coherus BioSciences)	CHS-0214 (Coherus BioSciences)	Rituximab Zydus (Zydus Cadila)
BOW050 (Epirus)	Avent (Avesthagen)	Mabion CD20 (Mabion SA)
ONS-3010 (Oncobiologis/Viropro)	BX2922 (BioXpress Therapeutics)	TL011 (Teva Pharma Industries)

Biosimilares en España



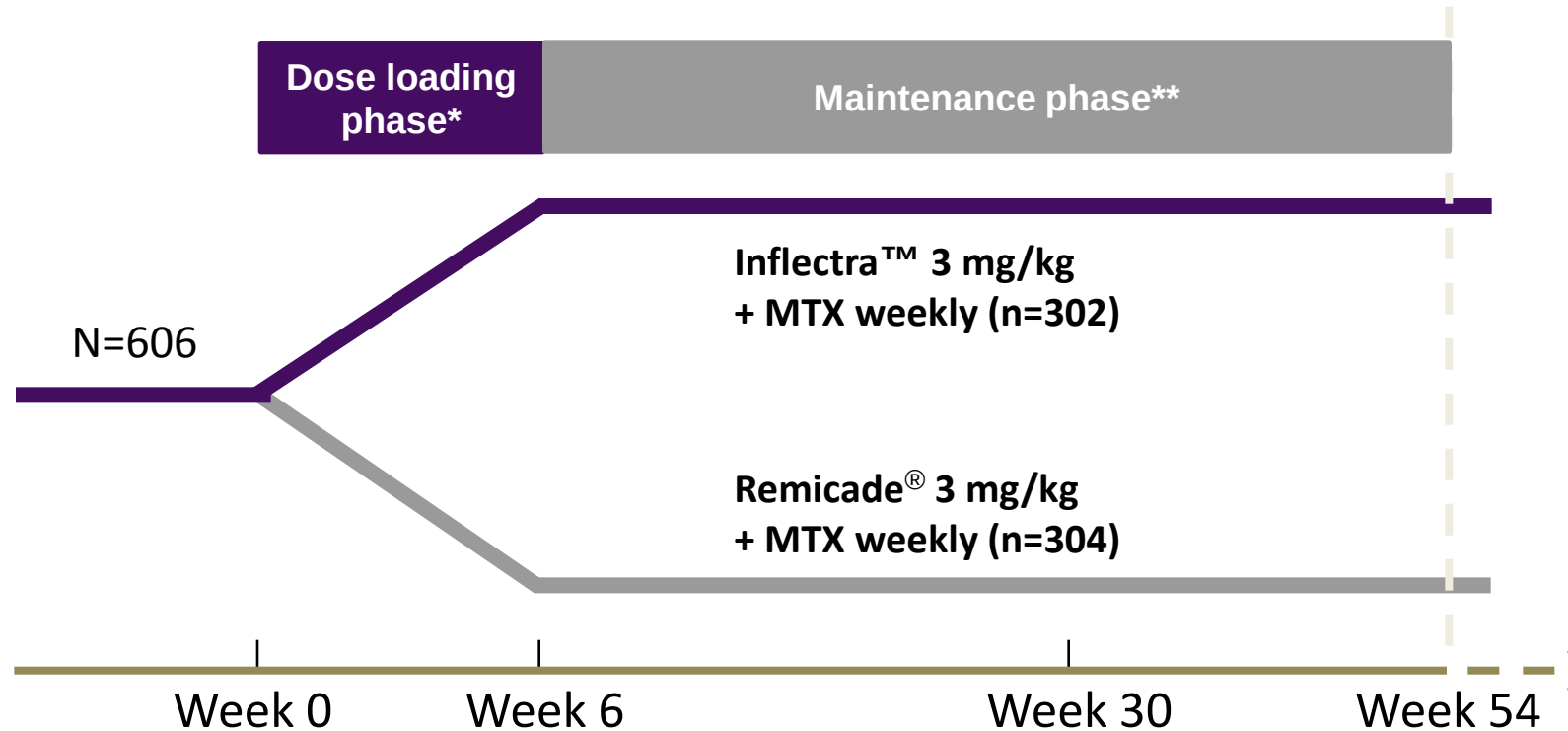
Biosimilares

- ¿Qué es un Biosimilar y cómo se desarrolla?
- ¿Qué Biosimilares tenemos en el mercado?
- ¿Qué datos sobre su similitud tenemos?

Los datos de los Biosimilares Aprobados

- **Inflectra (Remsima)...**Infliximab
- **Flixabi...**Infliximab
- **Benepali ...**Etanercept
- **Erelzi...**Etanercept
- **Amjevita...**Adalimumab

CT-P13 Study in RA Patients



*Doses at weeks 0, 2 and 6 by 2-hr IV infusion

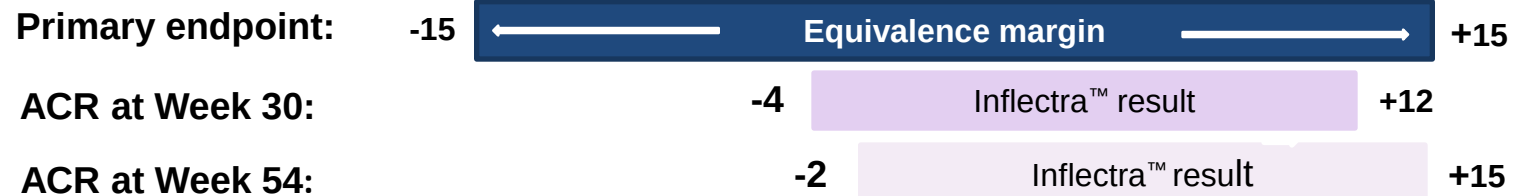
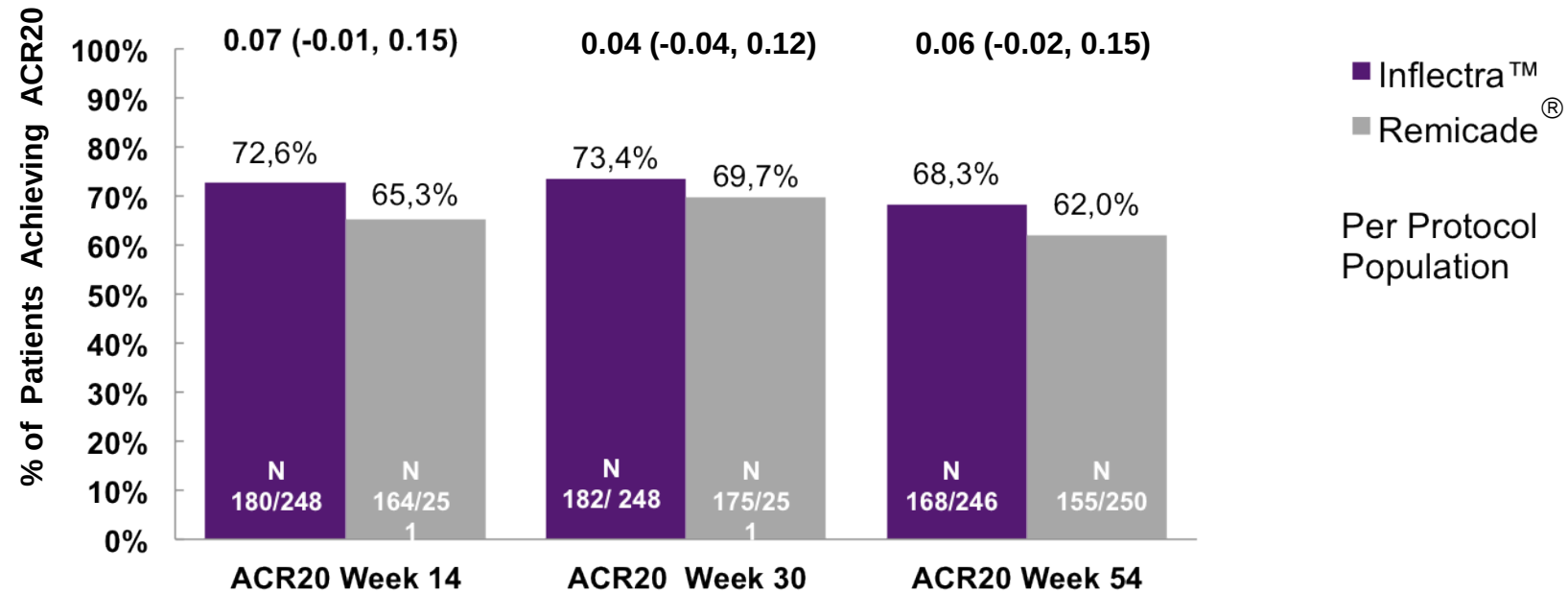
**Doses every 8 weeks up to 54 weeks by 2-hr IV infusion

Biologics naïve patients diagnosed with RA according to the revised 1987 ACR classification criteria [Arnett *et al* 1987] for at least 1 year prior to Screening

CT-P13 Study in RA Patients: Results

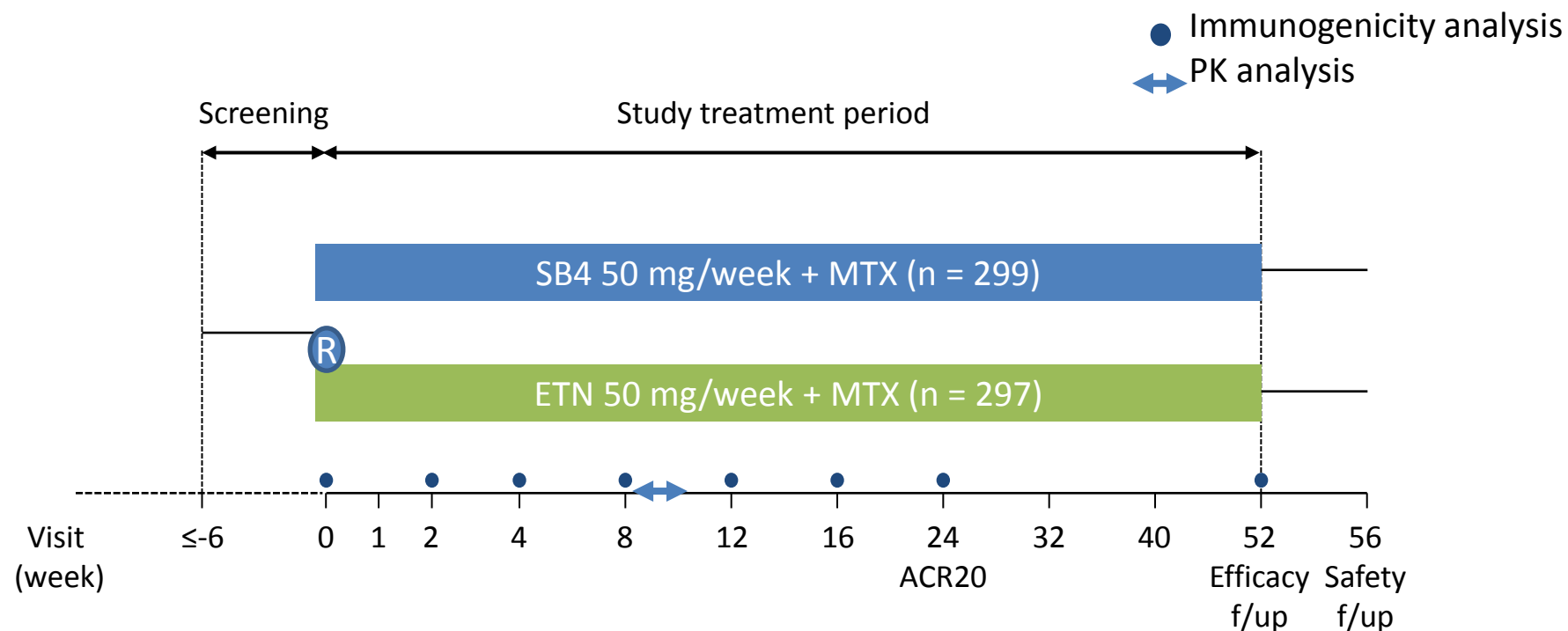
ACR20 Response at Weeks 14, 30 and 54

Estimate of treatment difference (95% CI)



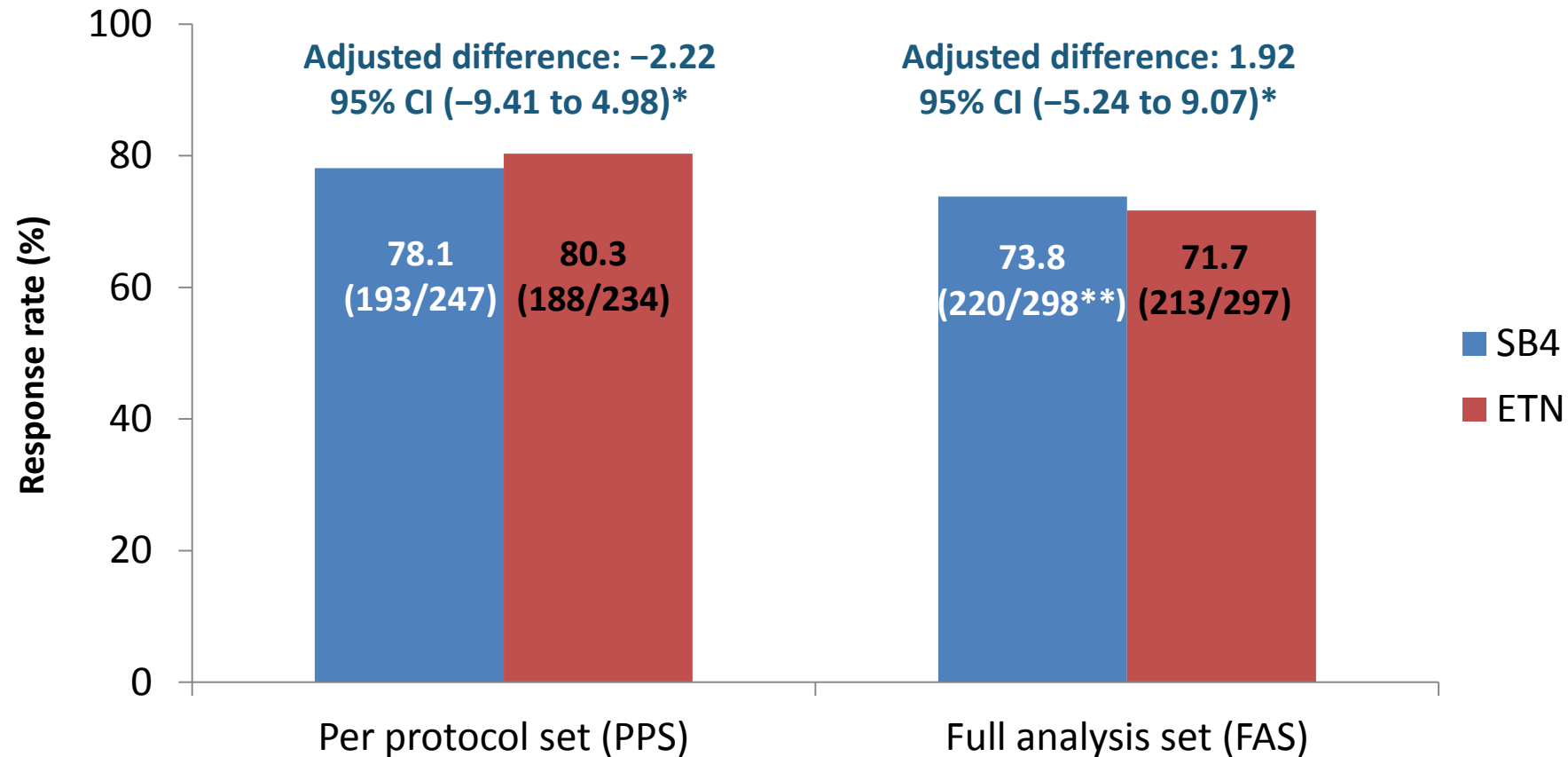
SB4 (Benepali) Study Design

Patients with moderate to severe RA despite MTX therapy randomized at 1:1 ratio to receive either subcutaneous SB4 or ETN 50 mg every week^{1,2}



R, randomization; ACR20, American College of Rheumatology 20% response;
ETN, etanercept; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis.

SB4 (Benepali) in RA: Results



* Predefined equivalence margin -15% to 15%

**One patient from the SB4 group was excluded from the FAS due to missing efficacy data at baseline.

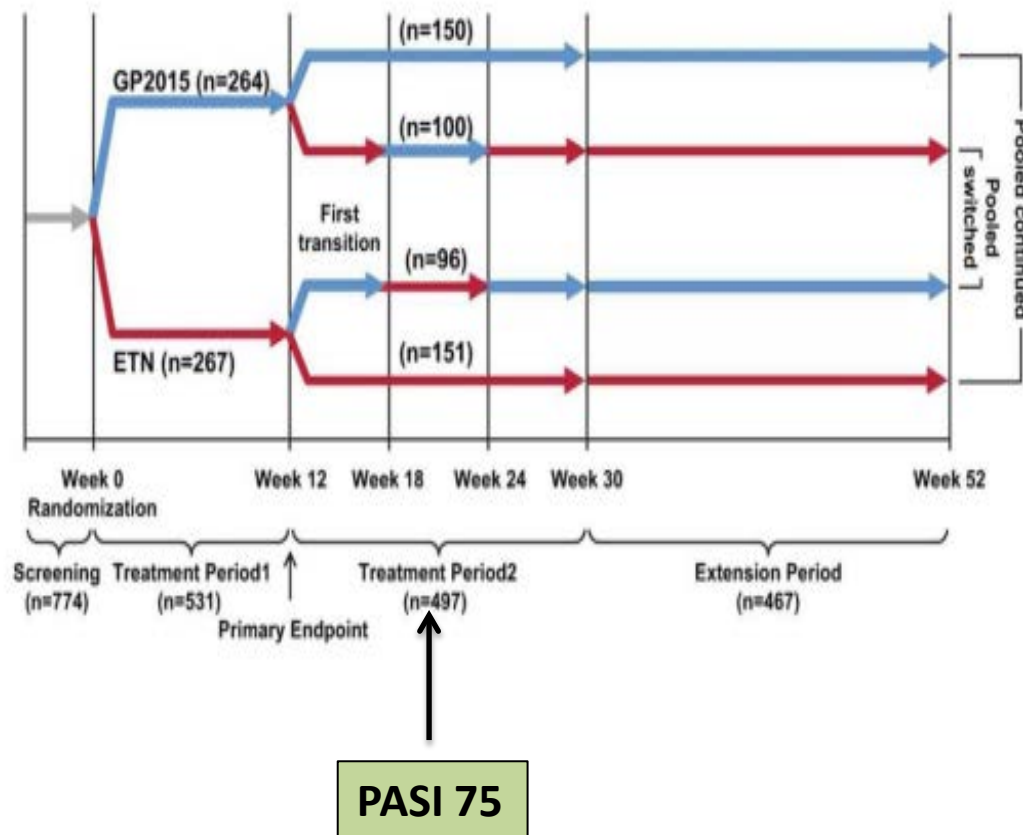
ACR20, American College of Rheumatology 20% response; ETN, etanercept.

GP2015 = Erelzi in Psoriasis: Study Design

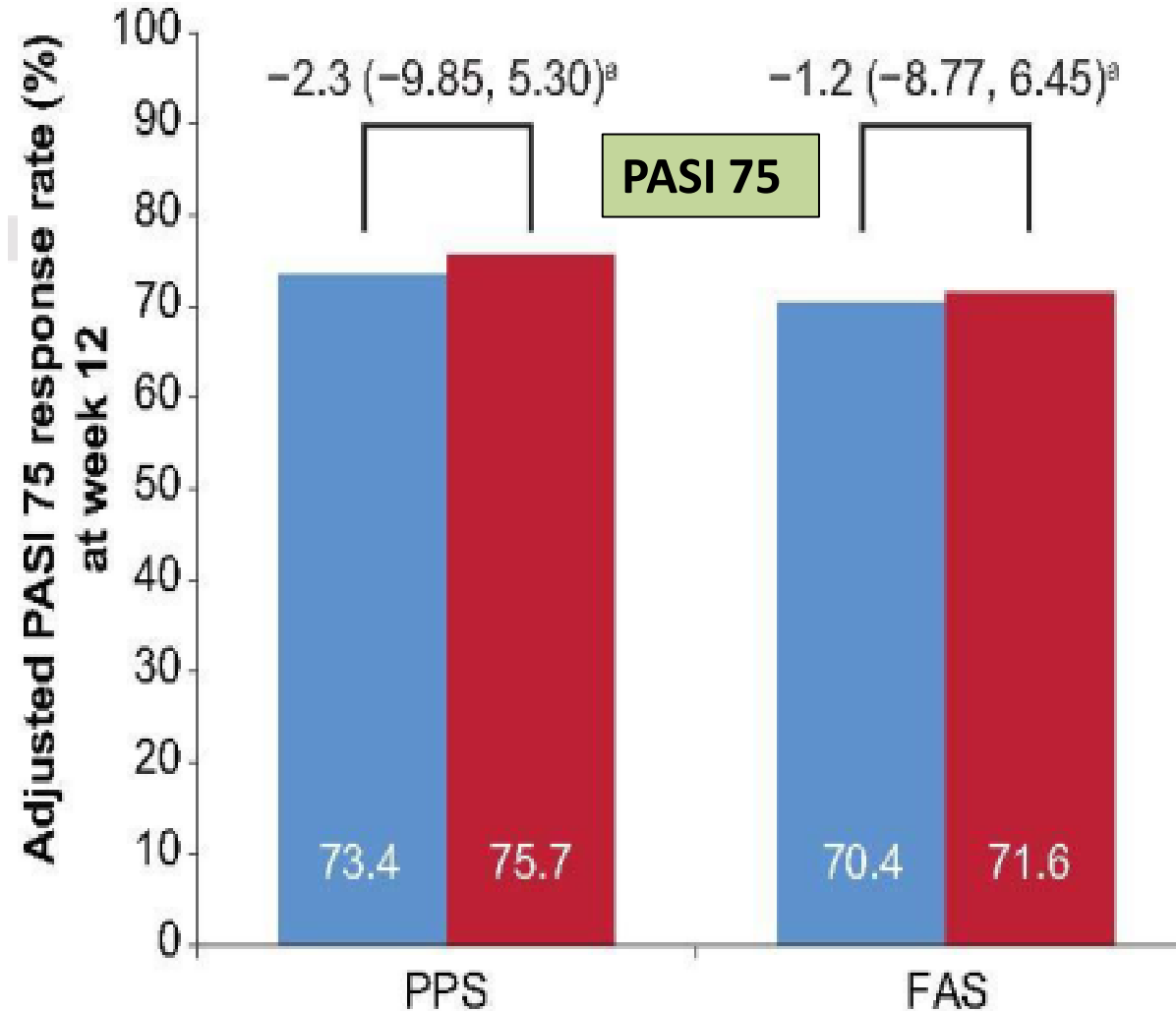
The EGALITY study: A confirmatory, randomised, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, versus the originator product in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis

Primer BS aprobado tomando como Enf. Índice la Psoriasis Cutánea

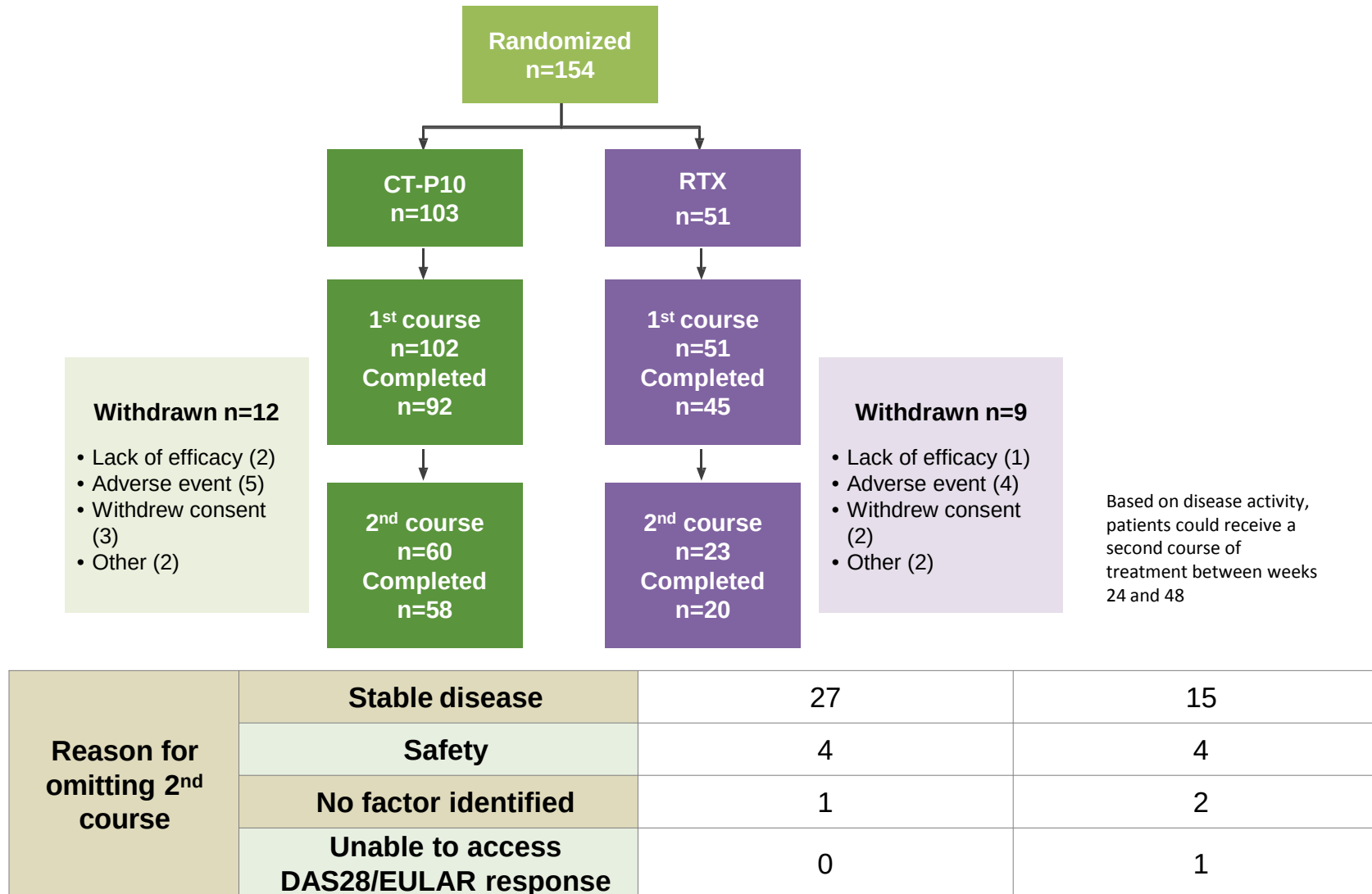
- EC doble ciego de equivalencia.
- 90% poder
- IC 95% $\delta \pm 18\%$
- Outcome 1º
 - PASI 75 sem. 12
- Outcomes 2º
 - PASI 50, 75 y 90.
 - Cambio PASI desde.
 - IGA



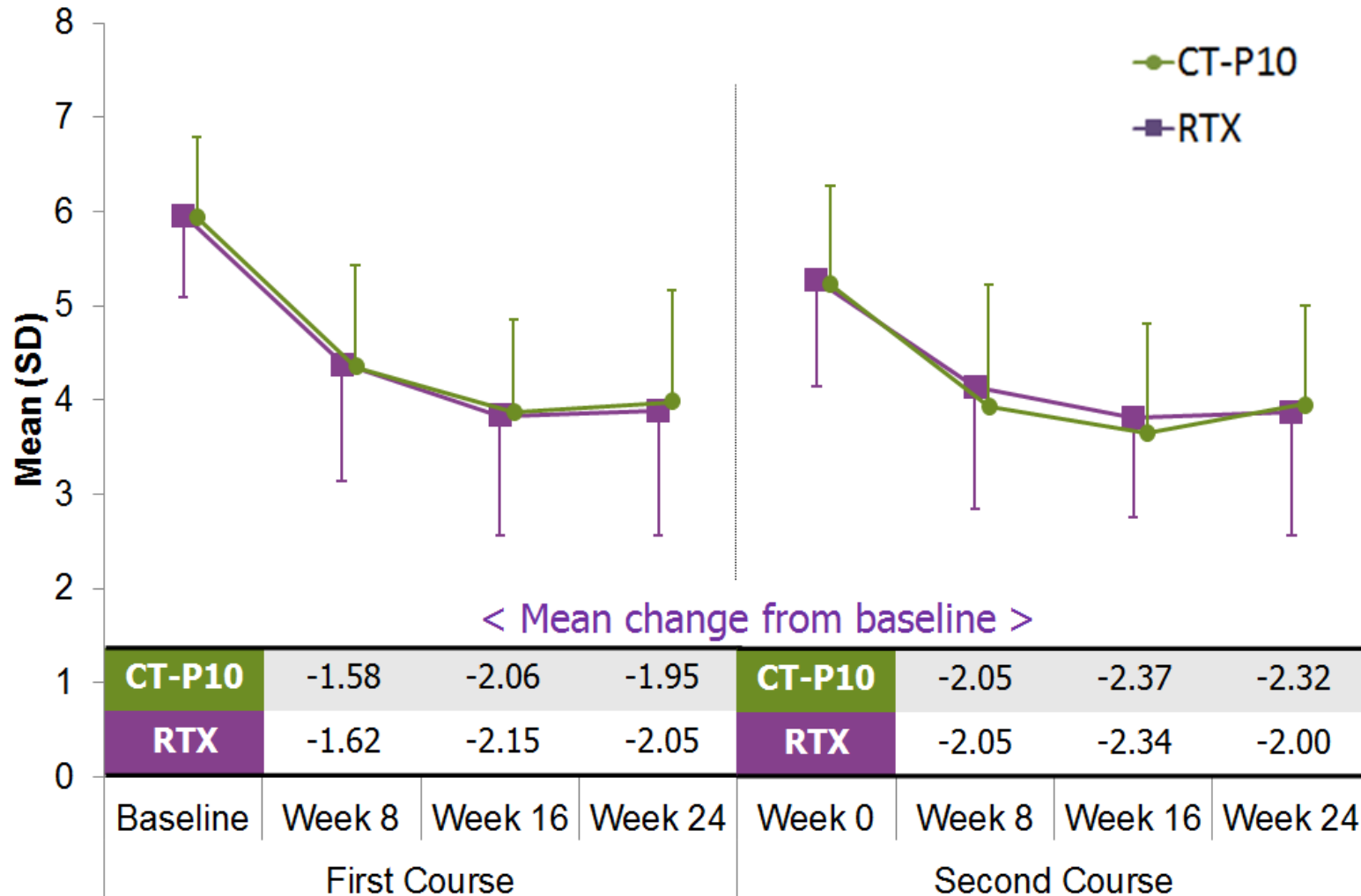
GP2015 = Erelzi in Psoriasis: Results



CTP-10 Truxima: Study design

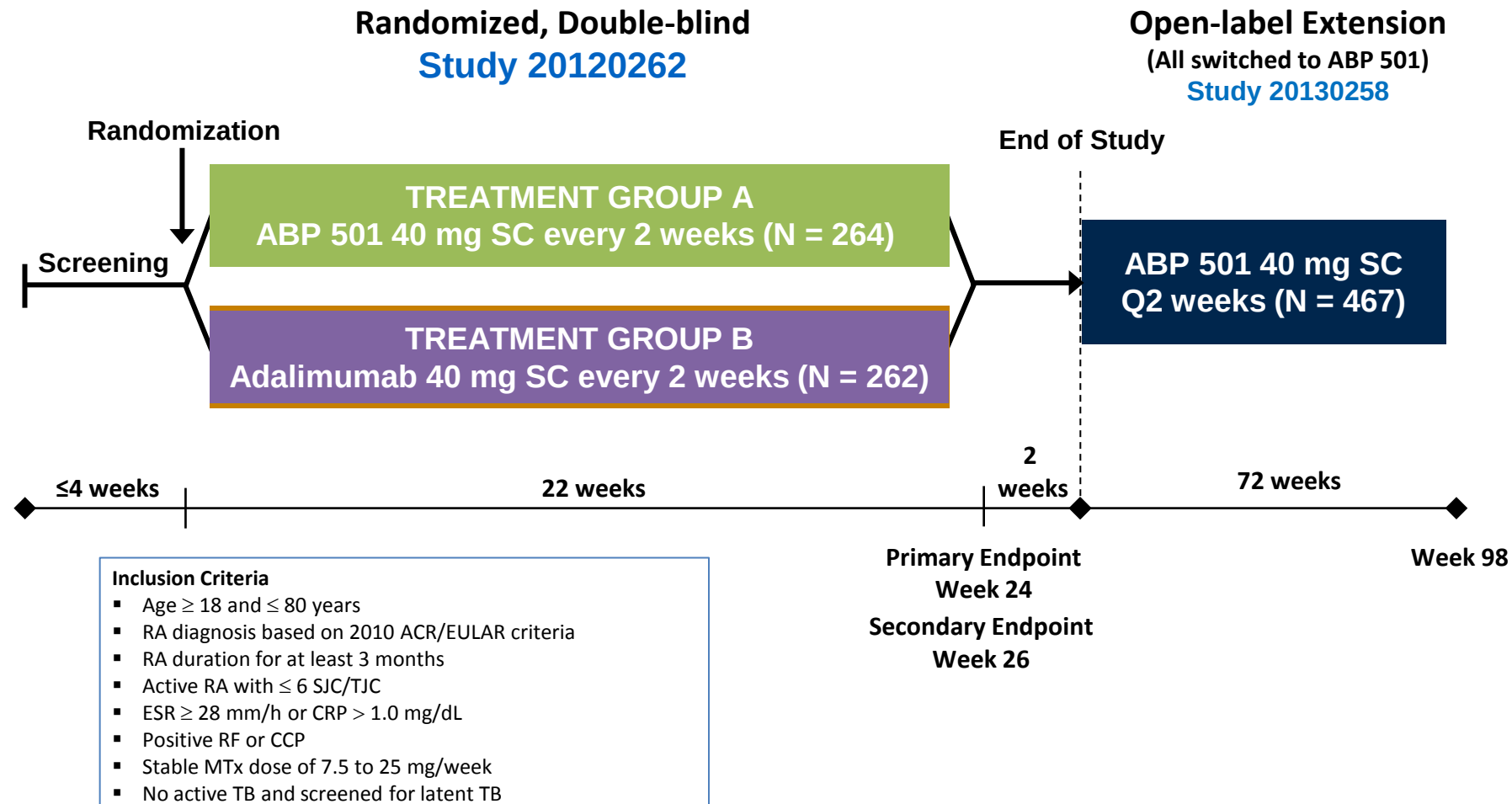


CTP-10 Truxima: Results



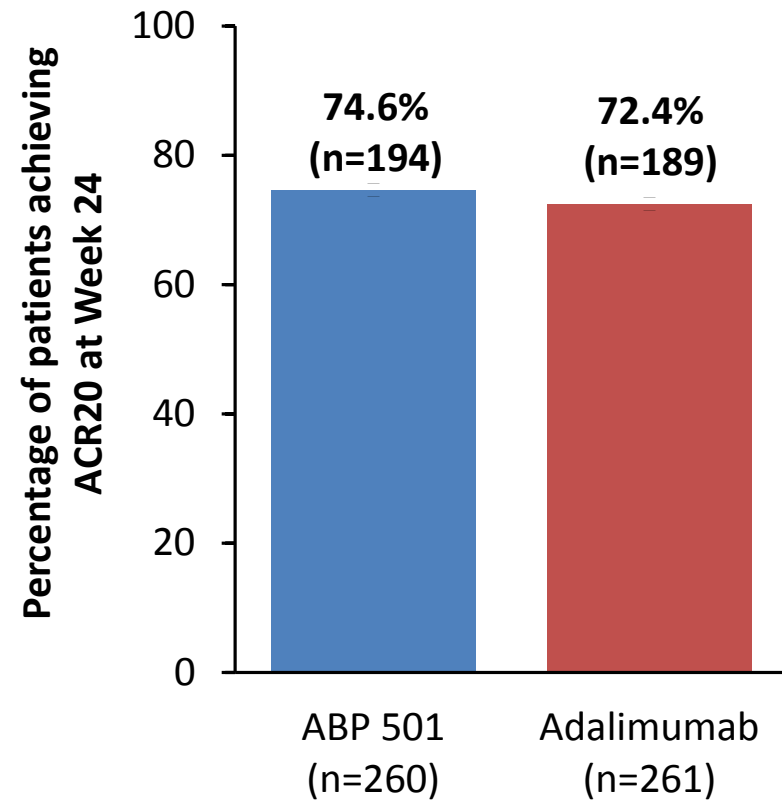
Abbreviation: DAS; Disease active score, CRP; C-reactive protein

ABP 501 vs Adalimumab: Study design



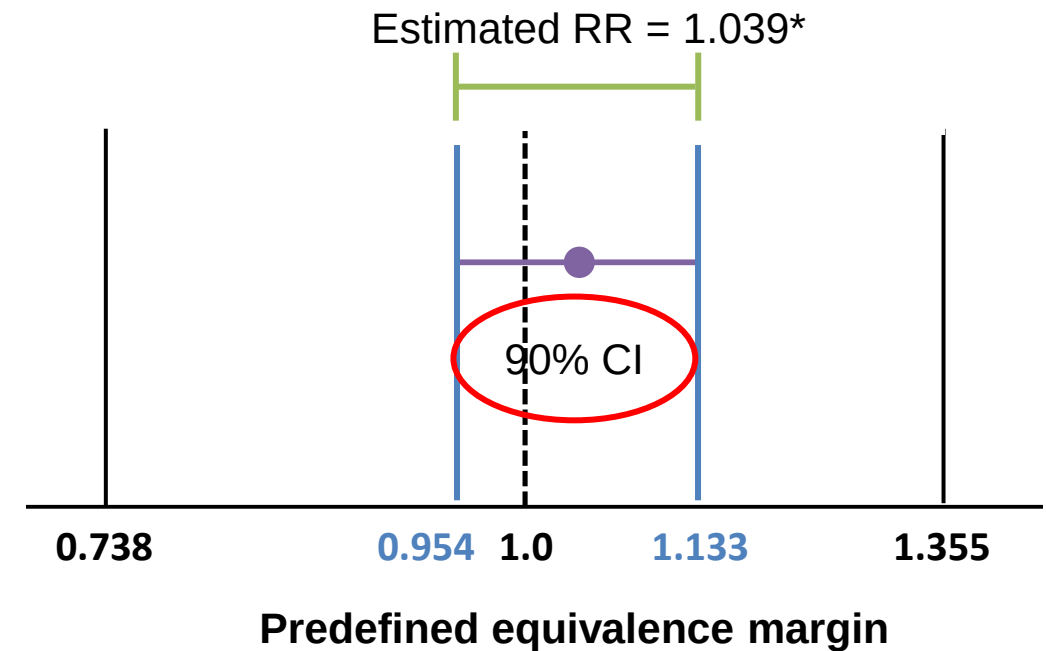
SC = Subcutaneous; ACR = American College of Rheumatology; EULAR = European League Against Rheumatism; SJC/TJC = swollen joint counts/tender joint counts; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein; RF = rheumatoid factor; CCP = cyclic citrullinated peptides; MTx = methotrexate; TB = tuberculosis.

ABP 501 vs adalimumab in RA: Primary results



RR = $\frac{\text{ACR20 response rate in ABP 501 at Week 24}}{\text{ACR20 response rate in adalimumab at Week 24}}$

RR (90% CI)* = 1.04 (0.95, 1.13)



RR, risk ratio.

*ACR20 risk ratio and its confidence interval were estimated with a statistical model adjusted for covariates.

Full analysis set with LOCF.

Cohen S, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1679–1687.

¿Han cambiado los biológicos originales?

- infliximab (41)
 - adalimumab (20)
 - abatacept (13)
 - golimumab (7)
 - etanercept (18)
 - tocilizumab (6)
 - certolizumab.
- ✓ 63% de los prescriptores no sabían la existencia de cambios relativos al proceso de manufactura.
- ✓ 37% de los prescriptores sabían de su existencia, pero no sobre el número o la frecuencia

Biosimilares

- ¿Qué es un Biosimilar y cómo se desarrolla?
- ¿Qué Biosimilares tenemos en el mercado?
- ¿Qué datos sobre su similitud tenemos?
- La Sustitución /Intercambiabilidad. Cada vez más datos

Intercambiabilidad y Sustitución

Intercambiabilidad

Administrar un biosimilar en lugar del de referencia, por decisión facultativa o con el acuerdo del médico

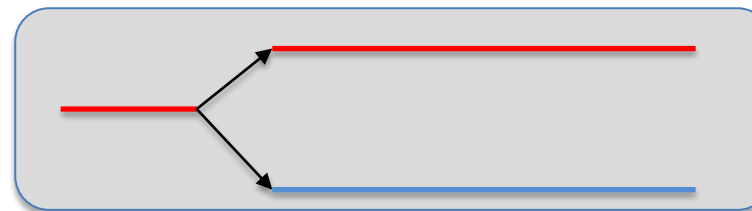
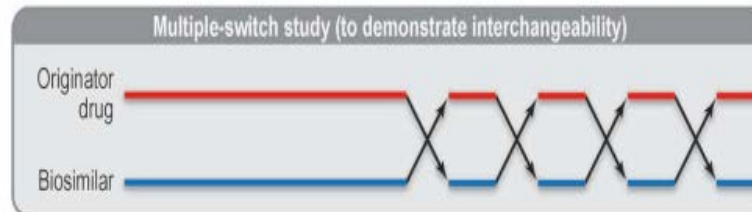
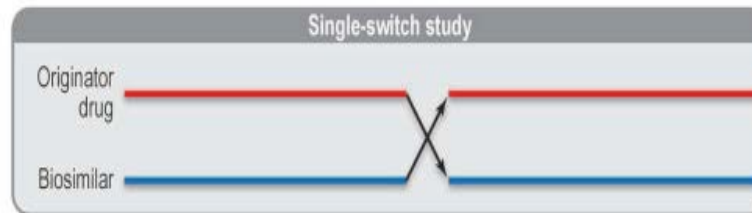
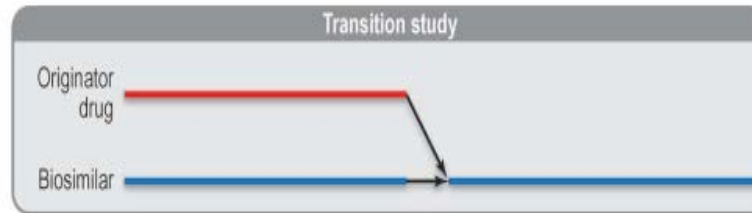
Sustitución

Administrar un biosimilar en lugar del de referencia por decisión tomada al margen del médico (farmacia, dirección médica, gerencia...)

EU: European Union; EMA: European Medicines Agency

The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars

EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, 2016
<http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2017.1238454>



Mayoría ensayos BS publicados
(CTP-13, SB2, SB4, SB5)

Estudio Equality (GP-2015)
Estudio ADACCES (GP-2017)

Estudio Nor-Switch

Extension Studies CT-P13

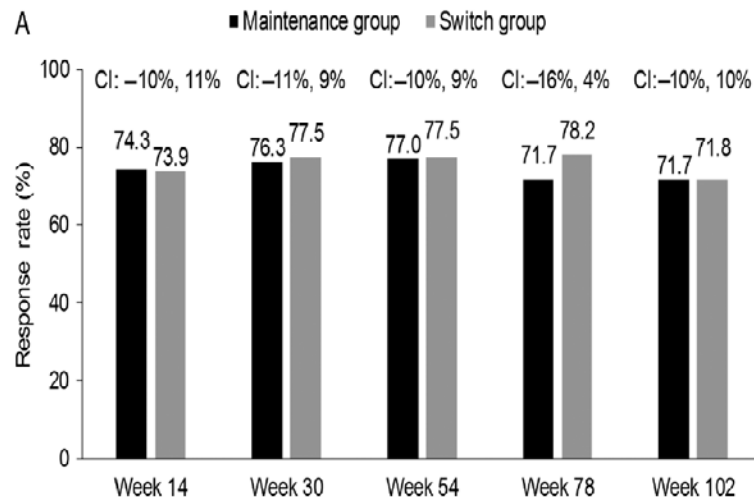
PLANETRA

ARD

Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study

Dae Hyun Yoo, Nenad Prodanovic, Janusz Jaworski, Pedro Miranda, Edgar Ramitterre, Allan Lanzon, Asta Baranauskaitė, Piotr Wiland, Carlos Abud-Mendoza, Boycho Oparanov, Svitlana Smiyan, HoUng Kim, Sang Joon Lee, SuYeon Kim and Won Park

Ann Rheum Dis published online April 29, 2016



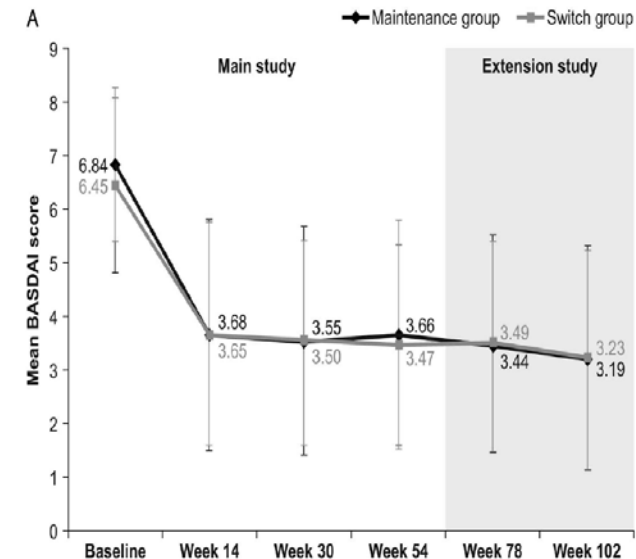
PLANETAS

ARD

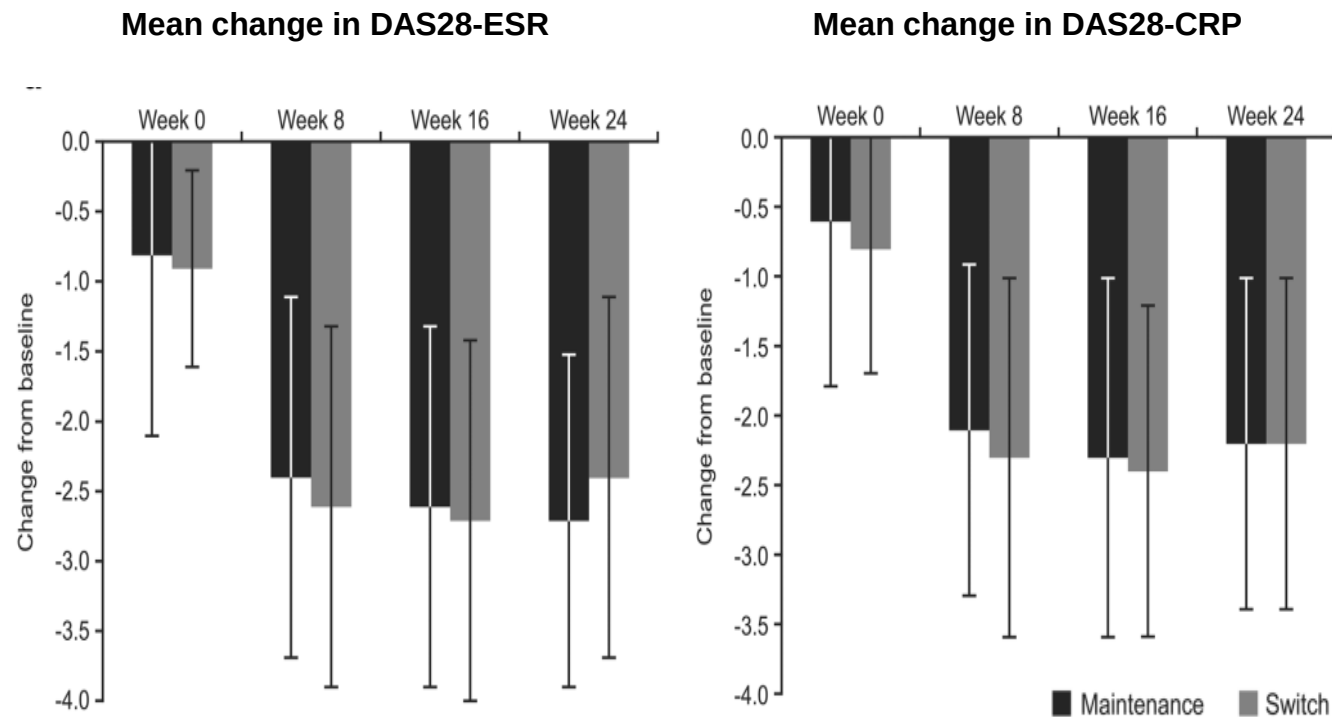
Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study

Won Park, Dae Hyun Yoo, Pedro Miranda, Marek Brzosko, Piotr Wiland, Sergio Gutierrez-Urefia, Helena Mikazane, Yeon-Ah Lee, Svitlana Smiyan, Mie-Jin Lim, Vladimir Kadinov, Carlos Abud-Mendoza, HoUng Kim, Sang Joon Lee, YunJu Bae, SuYeon Kim and Jürgen Braun

Ann Rheum Dis published online April 26, 2016



Extension Studies CT-P13



- DAS28-ESR: **Week 8:** -2.4 vs. -2.6; **Week 16:** -2.6 vs. -2.7; **Week 24:** -2.7 vs. -2.4
- DAS28-CRP: **Week 8:** -2.1 vs. -2.3; **Week 16:** -2.3 vs. -2.4; **Week 24:** -2.2 vs. -2.2

Abbreviation: DAS; Disease active score, CRP; C-reactive protein, ESR; Erythrocyte sedimentation rate

Switching Between Reference Biologics and Biosimilars: Review

Fifty-three switching studies were identified. Infliximab publications covered CT-P13 (25 studies).

Table 2 Studies of reference and biosimilar infliximab, etanercept, adalimumab, and rituximab incorporating a switch protocol

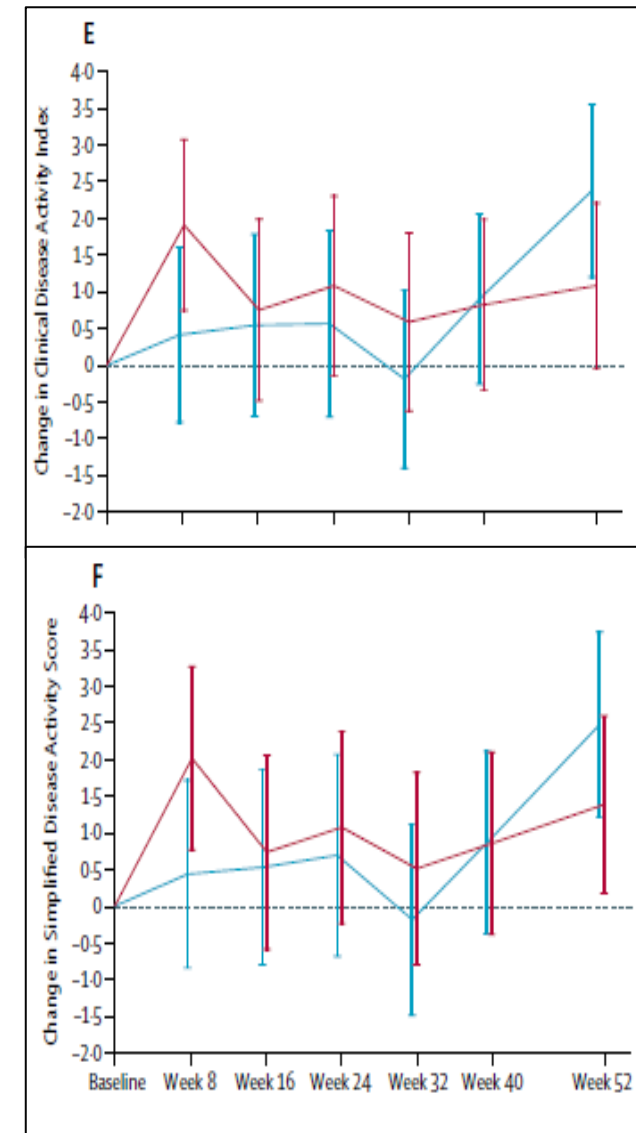
Innovator	Biosimilar	Sponsor study name (trial registration)	Study design (study type ^a)	Indication(s)	Number of patients	Switches/ patient	Follow-up post-switch	Status (predicted completion date)	Switching data published?
Infliximab	CT-P13	PLANETRA (NCT01217086)	OL extension to phase III DB RCT (transition, design 1)	RA	302	1	48 weeks	Completed	Yes [24, 25]
Infliximab	CT-P13	PLANETAS (NCT01220518)	OL extension to phase I DB RCT (transition, design 1)	AS	174	1	48 weeks	Completed	Yes [26, 27]
Infliximab	CT-P13	JapicCTI-142419 Tanaka	OL extension to phase I/II RCT (transition, design 1)	RA	71	1	134 weeks	Completed	Yes [28]
Infliximab	CT-P13		Database analysis (transition, design 2)	RA	3018	1	Variable	Completed	Yes [29]
Infliximab	CT-P13	DANBIO	Registry analysis (transition, design 2)	RA, PsA, AxSpA	792	1	11 months	Completed	Yes [30, 31, 32, 33, 34]
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	RA, AS, PsA, enteropathic arthritis	56	1	Variable	Completed	Yes [35]
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	AS, enteropathic arthritis, PsA, undifferentiated SpA	41	1	26 weeks	Completed	Yes [36–38]
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	RA, SpA, PsA, JRA, chronic reactive arthritis	39	1	Variable	Completed	Yes [39, 40]
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	Inflammatory arthritis	34	1	n/a	Completed	Yes [41]
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	RA, AS, PsA	30	1	n/a	Completed	Yes [42]
Infliximab	CT-P13	BIO-SWITCH (NTR5279)	Observational OL, phase IV (transition, design 4)	RA, SpA, PsA	192	1	52 weeks	Ongoing (April 2017)	Partly [43]
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 2)	CD, UC	143	1	6 months	Completed	Yes [44]
Infliximab	CT-P13		Single-center MSP (transition, design 2)	IBD	134	1	16 weeks	Completed	Yes [45]
Infliximab	CT-P13		Retrospective OL (transition, design 3)	CD, UC	110	1	Variable	Completed	Yes [46, 47]
Infliximab	CT-P13		Observational cohort (transition, design 2)	CD, IBD, UC	83	1	16 weeks	Completed	Yes [48, 49]
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 3)	CD	75	1	26 weeks	Completed	Yes [50]
Infliximab	CT-P13		Prospective (transition, design 2)	CD, UC	74	1	24 weeks	Completed	Yes [51, 52]
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 3)	UC	40	1	26 weeks	Completed	Yes [53]
Infliximab	CT-P13		Observational OL (transition, design 2)	Pediatric CD and UC	39	1	32 weeks	Completed	Yes [54–57]
Infliximab	CT-P13		Single-center study (transition, design 3)	CD, UC	25	1	48	Completed	Yes [58]

The NOR-SWITCH Study

Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial

Kristin K Jørgensen*, Inge C Olsen*, Guro L Goll*, Merete Lorentzen*, Nils Bolstad, Espen A Haavardsholm, Knut E A Lundin, Cato Mørk†, Jørgen Jahnsen†, Tore K Kvien†, on behalf of the NOR-SWITCH study group

*Interpretation: The NOR-SWITCH trial showed that **switching from infliximab originator to CT-P13** was **not inferior to continued treatment with infliximab originator** according to a prespecified non-inferiority margin of 15%*

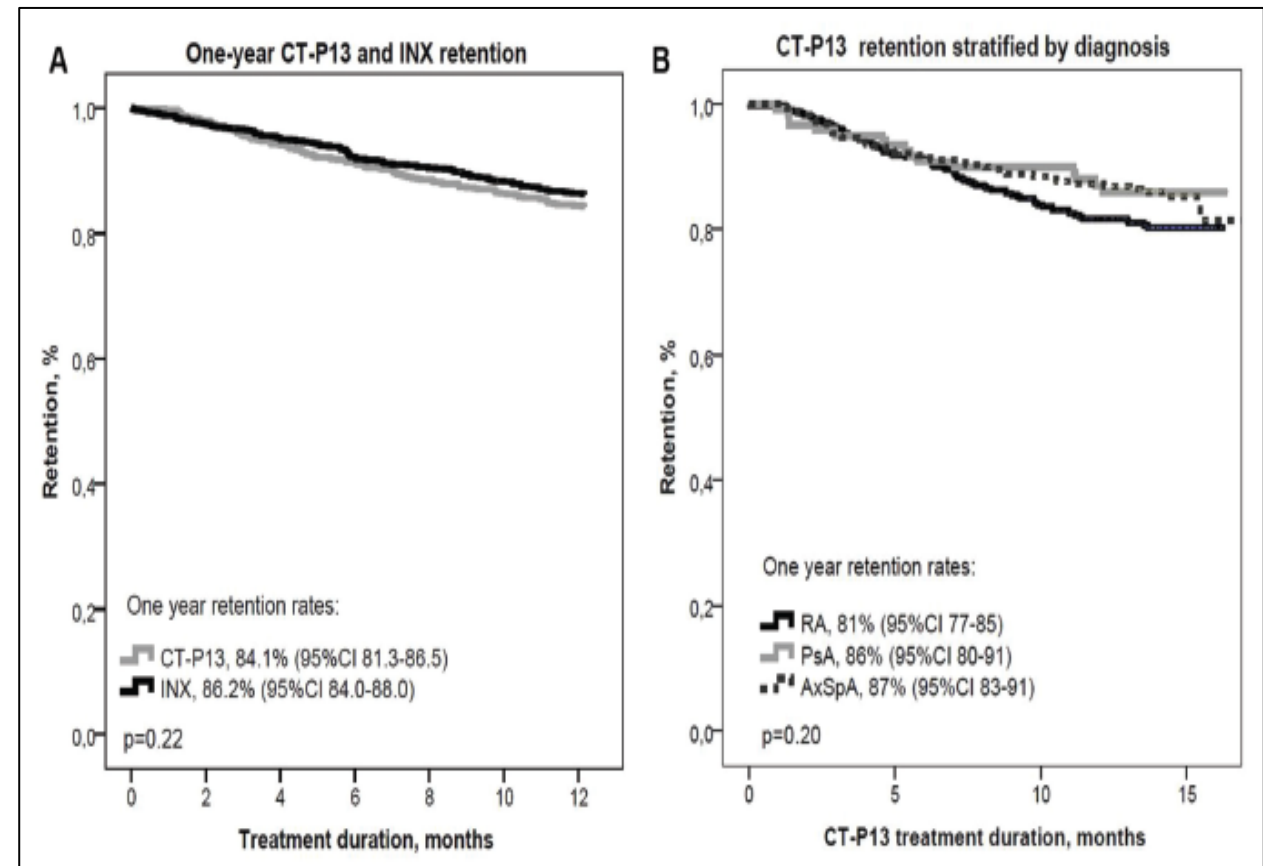


The DANBIO Registry

A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry

Bente Glintborg,^{1,2} Inge Juul Sørensen,^{3,4} Anne Gitte Loft,⁵ Hanne Lindegaard,⁶ Asta Linauskas,⁷ Oliver Hendricks,⁸ Inger Marie Jensen Hansen,⁹ Dorte Vendelbo Jensen,^{2,3} Natalia Manilo,¹⁰ Jakob Espesen,¹¹ Mette Klarlund,¹² Jolanta Grydehøj,¹³ Sabine Sparre Dieperink,³ Salome Kristensen,¹⁴ Jimmi Sloth Olsen,¹⁵ Henrik Nordin,¹⁶ Stavros Chrysidis,¹⁷ Dorte Dalsgaard Pedersen,¹⁸ Michael Veedfald Sørensen,¹⁹ Lis Smedegaard Andersen,²⁰ Kathrine Lederballe Grøn,³ Niels Steen Krogh,²¹ Lars Pedersen,²² Merete Lund Hetland,^{1,4} On behalf of all departments of rheumatology in Denmark

Conclusions: In 802 arthritis patients treated with INX for median >6 years, a nationwide non-medical switch to *CT-P13* had no negative impact on disease activity.



Formas de Actuar ante una Sustitución/Intercambiabilidad

- **Acuerdo entre las partes**
 - Gerencia, Farmacia, Reumatólogo
 - Sería la situación ideal (% de pacientes, seguimiento estrecho...)
- **No se llega a un acuerdo**, pero la sustitución se hace efectiva
 - ¿Qué debe hacer el Reumatólogo?

Sustitución Unilateral

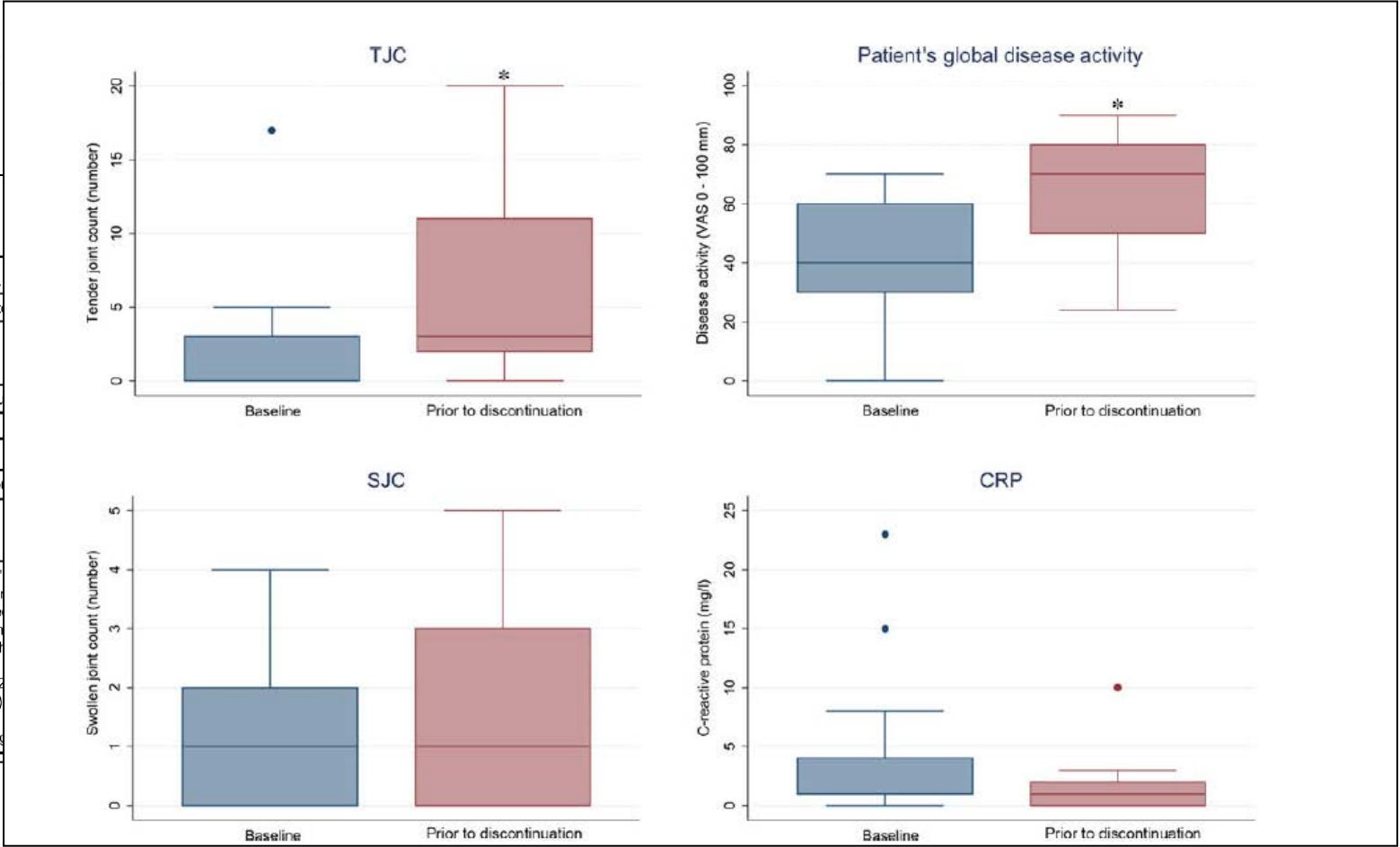
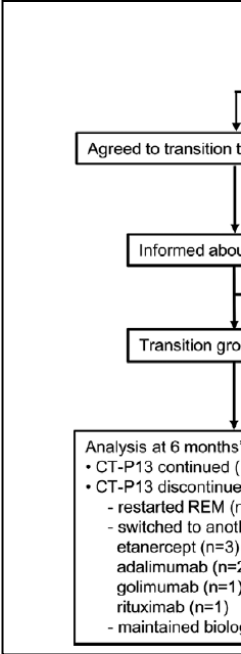
- Se decide de forma unilateral tomar la decisión (Gerencia, Dirección Médica o Farmacia) y no se tiene en cuenta la opinión del reumatólogo
 - **Información al Paciente**
 - ¿Consentimiento?
 - Información veraz, que conste en el sitio apropiado
 - Transcribir en la historia clínica que a partir de la fecha XXX por decisión unilateral de XXX se ha decidido administrar esa medicación

Efecto Nocebo en la intercambiabilidad

Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab

Lieke Tweehuysen,¹ Bart J. F. van den Bemt,² Iris L. van Ingen,³ Alphons J. L. Willemijn H. van der Laan,⁵ Frank H. J. van den Hoogen,² and Alfons A. den

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 70, No. 1, January 2018, pp 60–68
DOI 10.1002/art.40324
© 2017, American College of Rheumatology



Extrapolación

- **Extrapolación** significa utilizar un biosimilar para una indicación terapéutica para la cual el fármaco no ha sido estudiado, pero si lo está y además está aprobado el medicamento de referencia
- La razón para esto según los criterios de la EMA es que es científicamente asumible que un *biosimilar* se comportará de una forma similar al producto de referencia en todos los escenarios clínicos

Ventaja Principal Biosimilares

Precio

■ Madrid:

- Coste paciente/año Enbrel 9.724€ coste paciente/año de Benepali 7.500€ (23% más barato)
 - 2.224 € paciente x 50 pacientes= 111.200 € / ahorro año
- La diferencia de precio de INFX es de 15% de Remicade vs Biosimilar

- Estas diferencias no tienen por qué mantenerse en otras partes del país, debido a la negociación de cada CA u hospital

Biosimilares

- ¿Qué es un Biosimilar y cómo se desarrolla?
- ¿Qué Biosimilares tenemos en el mercado?
- ¿Qué datos sobre su similitud tenemos?
- La Sustitución /Intercambiabilidad. Cada vez más datos
- Preguntas

Preguntas

- ¿Existen motivos para **no tratar** de entrada con un biosimilar?
 - No...
 - ...salvo que exista una indicación clara sobre un mayor beneficio administrando un PR concreto

Preguntas

- ¿Es el precio el motivo fundamental para prescribir un Biosimilar?

Preguntas

- ¿Es el precio el motivo fundamental para prescribir un Biosimilar?
 - Si

Preguntas

- ¿Es el precio el motivo fundamental para prescribir un Biosimilar?
 - Si
- ¿Y si el precio entre el BS y el PR se iguala?

Preguntas

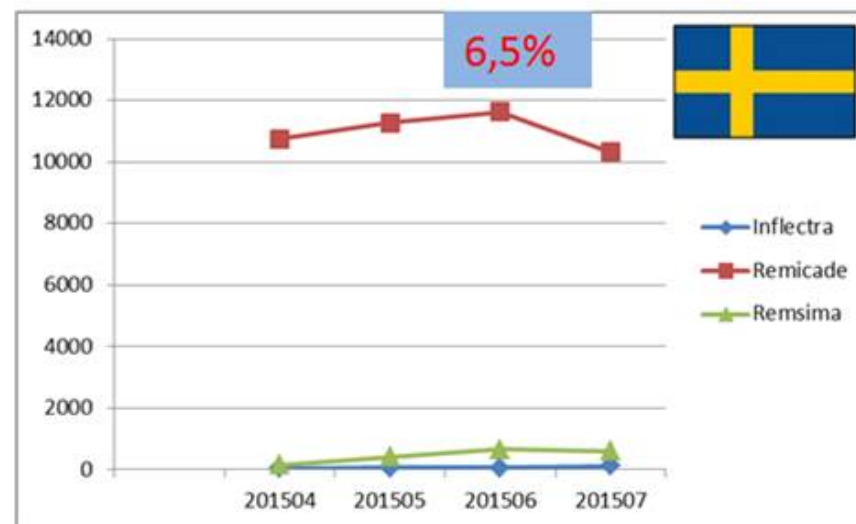
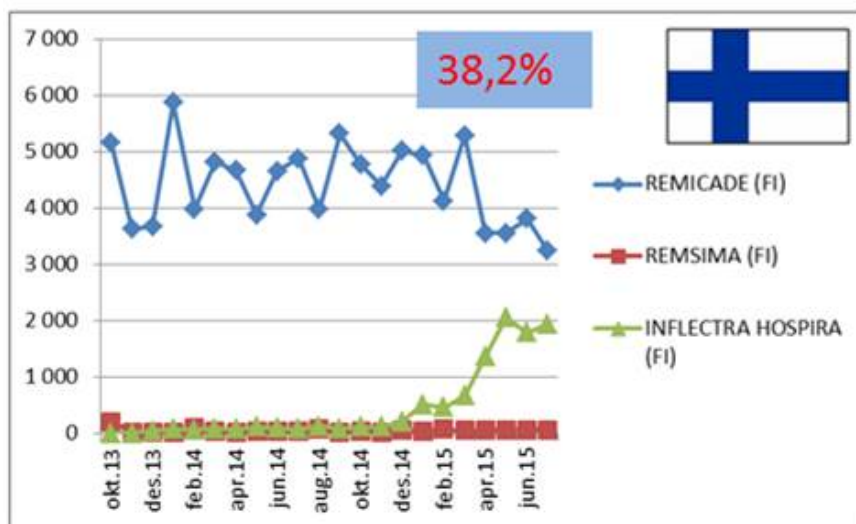
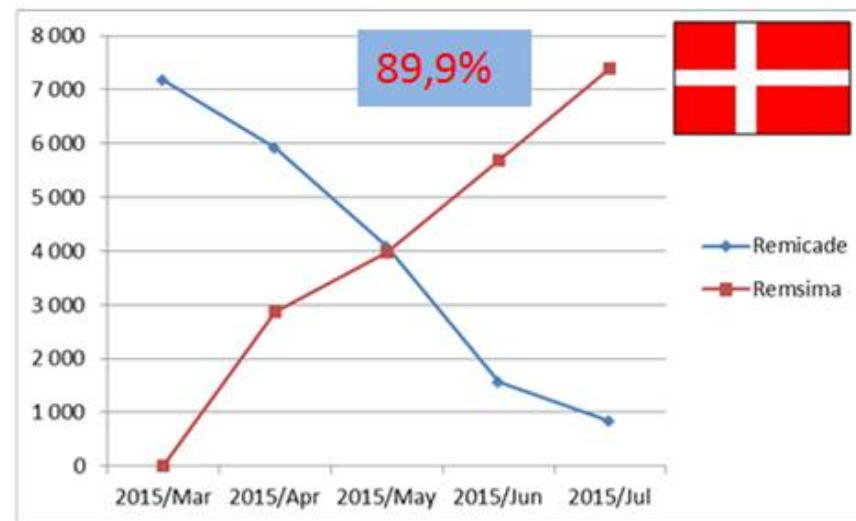
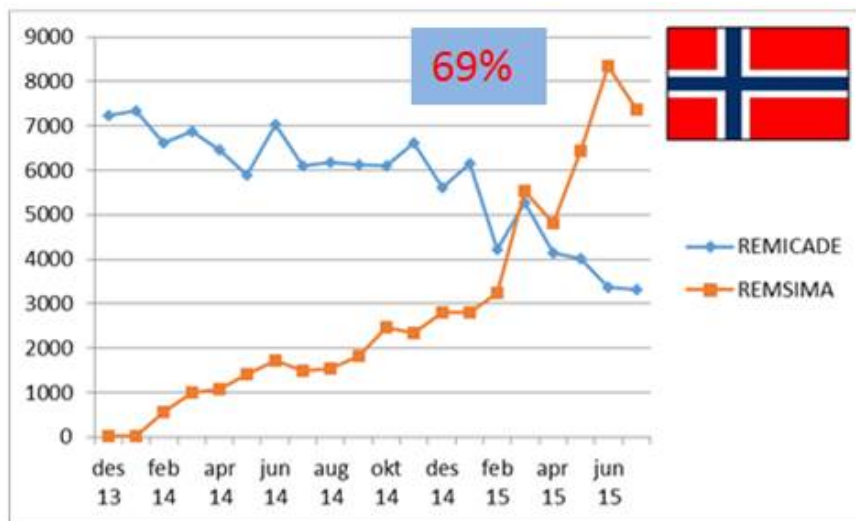
- ¿Es el precio el motivo fundamental para prescribir un Biosimilar?
 - Si
- ¿Y si el precio entre el BS y el PR se iguala?
 - ¿Por qué han bajado el precio los PR?
 - Competencia
 - Biosimilares
 - A la Administración y al Sistema le interesa ‘proteger’ la Industria del BS

Preguntas

- ¿Tenemos suficientes datos para establecer un intercambio (sustitución)?

Preguntas

- ¿Tenemos suficientes datos para establecer un intercambio (sustitución)?
 - Nunca tendremos todos los datos que deseáramos
 - Es obvio que cada vez hay más
 - Decisión personal/paciente/administración



Preguntas

- ¿Persiste la imagen “negativa” de los BS en algunos sectores?

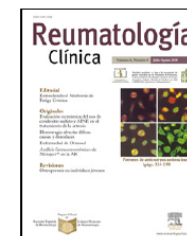
Preguntas

- ¿Persiste la imagen “negativa” de los BS en algunos sectores?
 - La pregunta implica que esa imagen negativa, al menos existió
 - Cada vez menos (*probablemente*)
 - Si fuera cierto ¿qué papel ha jugado?
 - La Industria Farmacéutica
 - Los propios reumatólogos
 - La SER



Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares

12 Feb 2018

La SER actualiza el documento de posicionamiento sobre fármacos biosimilares

Las asociaciones Acción Psoriasis, Asociación Española de Síndrome de Sjögren, Asociación Española de Enfermedad de Behçet, Coordinadora Española de Asociaciones de Espondiloartritis (CEADE), Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis), Federación Española de Lupus (Felupus), Foro...

Respuestas

- *Aún no tengo experiencia con ellos*
- *Mi preferencia siempre es hacia la “marca” por experiencia y confianza...*
- *Prefiero esperar a que haya más experiencia / No tengo experiencia con el biosimilar*
- *Al estar más familiarizados con el Remicade preferimos administrarlo*
- *Con la compañía del original tengo una gran relación*

Biosimilares

- ¿Qué es un Biosimilar y cómo se desarrolla?
- ¿Qué Biosimilares tenemos en el mercado?
- ¿Qué datos sobre su similitud tenemos?
- La Sustitución /Intercambiabilidad. Cada vez más datos
- Preguntas
- Conclusiones

Conclusiones

- Los Biosimilares tienen una eficacia (y seguridad) similar al producto de referencia
- Su aprobación requiere por parte de la EMA (y FDA) que en la fase preclínica y clínica, sus resultados sean similares a los del producto de referencia
 - Las *copias* son biológicos que no han pasado ese filtro y por eso nunca estarán aprobados en la UE y FDA
- Solo pueden ser aprobados cuando el producto de referencia haya perdido su patente
- La complejidad en su elaboración requiere una infraestructura que no está al alcance de cualquier compañía farmacéutica
- Su gran ventaja es su precio, más reducido, comparado con el producto de referencia
- Es previsible un crecimiento sostenido de su uso

Agradecimientos

- Emilia Martin Mola
 - Reumatólogo. Exjefe de Servicio de Reumatología del Hospital La Paz