



I JORNADA NACIONAL DE BIOSIMILARES  
MADRID | 24 ENERO 2017

## ***El valor del medicamento biosimilar en la práctica clínica.***

### ***Enfermedad Inflamatoria Intestinal***

Pilar Nos.

Servicio de Medicina Digestiva. Área de Enfermedades Digestivas



**La Fe**  
Hospital  
Universitari  
i Politécnic

# Enfermedad Inflamatoria Intestinal

## Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

---

### COLITIS ULCEROSA

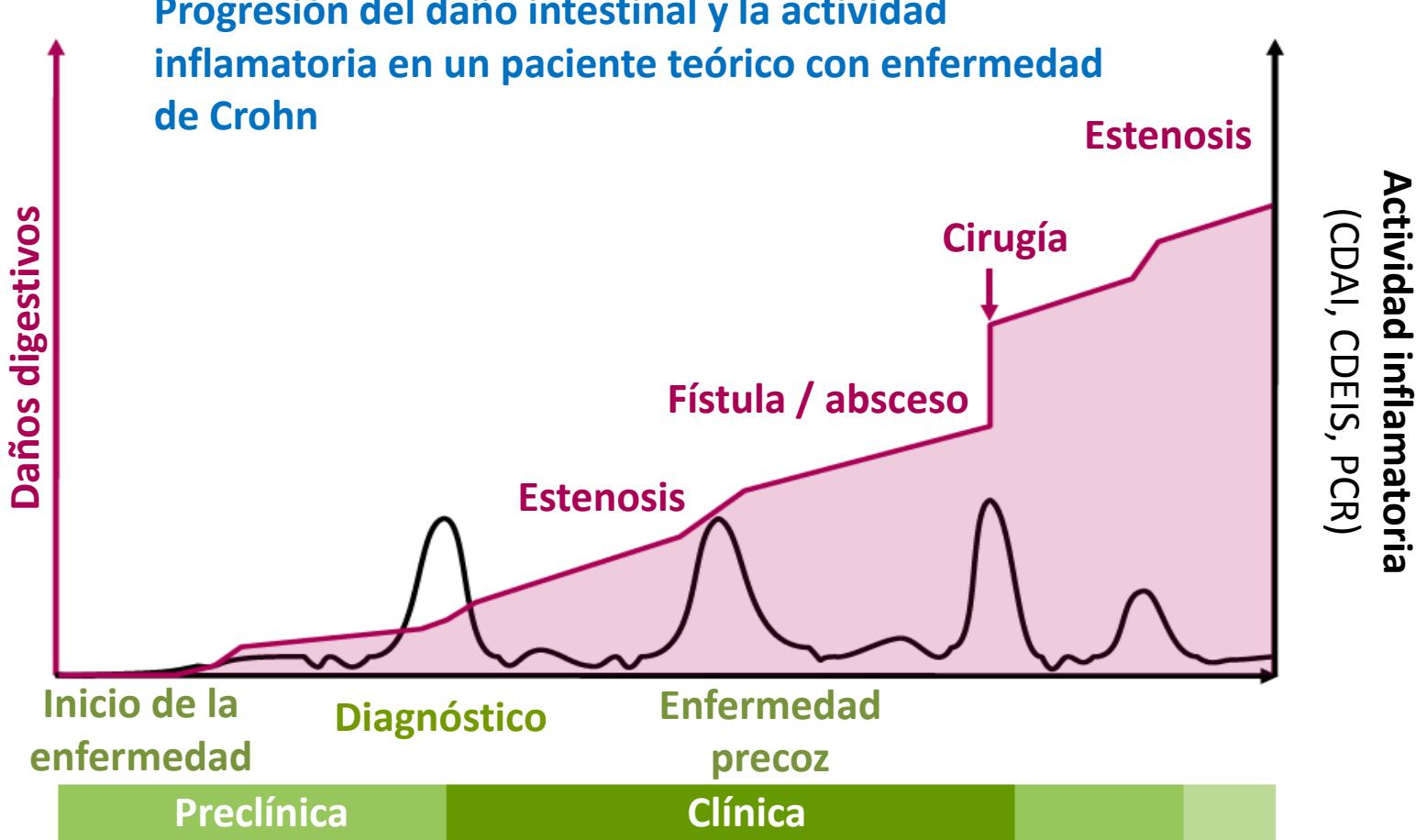
- Afectación en **continuidad** desde el recto
- Solo de la mucosa
- Participación **rectal**

### ENFERMEDAD DE CROHN

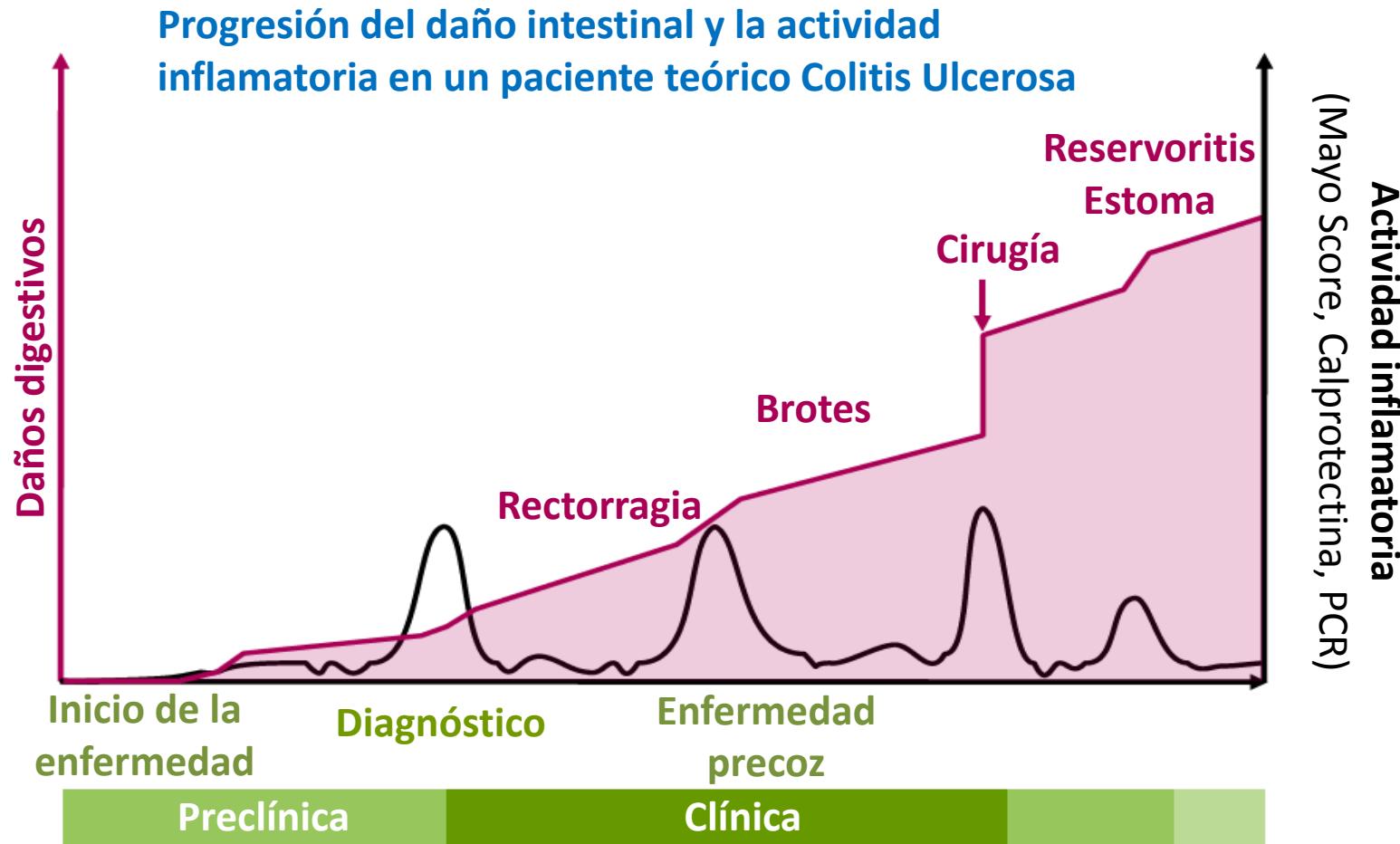
- Lesiones **discontínuas**
- Transmural: Estenosis. Fístulas**
- Afectación perianal**

# Enfermedad Inflamatoria Intestinal

## Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa



# La Colitis Ulcerosa es una enfermedad crónica con daño tisular progresivo y acumulativo



# Fármacos en el tratamiento de la EII

---

**SALICILATOS:** Mesalazina

**CORTICOIDES**

**Sistémicos:** Prednisona o 6-metilprednisolona

**DE ACCION LOCAL:** Beclometasona y Budesonida (Intestifalk. Entocord)

**INMUNOSUPRESORES**

**Azatioprina. Mercaptopurina. Metotrexato. Ciclosporina . Tacrolimus**

**Productos biotecnológicos (anti-TNF)**

**Infliximab. Adalimumab. Certolizumab. Golimumab**

**Otros biotecnológicos**

**Vedolizumab. Ustequinumab**

# Objetivo terapéutico en la EII

---

Remisión clínica

Cicatrización mucosa

Remisión profunda

Preservación intestinal

# EII “inicial”: una oportunidad de cambiar la historia natural de la enfermedad

## FASE PRE-CLÍNICA

inflamación subclínica (respuesta inmune y lesiones histológicas)

Genética  
Factores ambientales  
Microbiota intestinal

## EC INICIAL (‘EARLY CD’)

Inflamación (evidencia de actividad clínica, biológica, endoscópica, radiológica)

NO fistulas, abscesos, estenosis

\*NO cirugías ni déficits vitamínicos ni soporte nutricional ni incontinencia

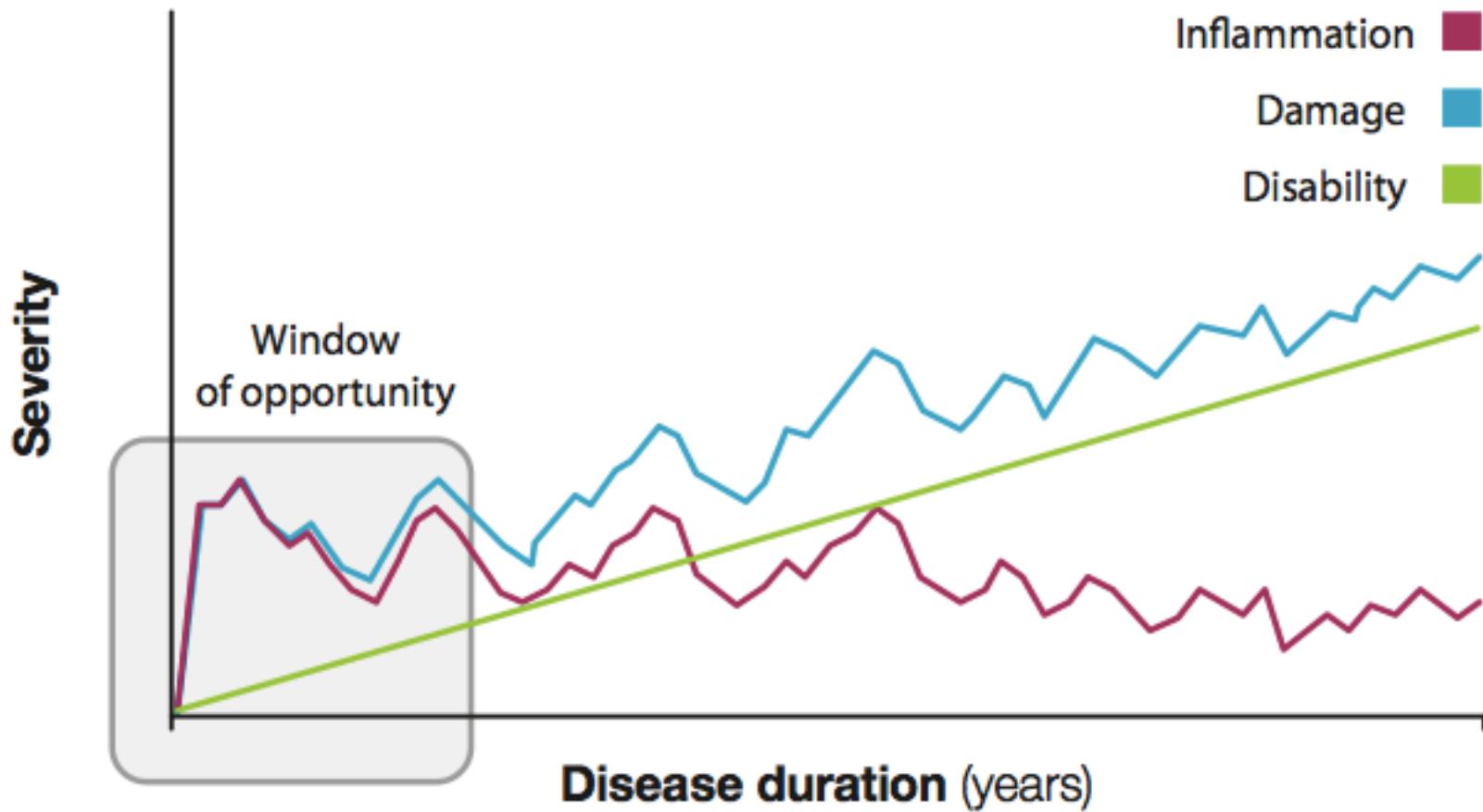
## EC AVANZADA (‘LATE CD’)

Daño intestinal (fistula, absceso, estenosis)

Alteración fisiología GI

Cáncer colorrectal

# “La ventana de la oportunidad”. Prevención del daño



Panaccione R et al. J Crohn's Colitis 2012

Kirwan JR et al. J Rheumatol 1999. Peyrin-Biroulet L. Gut 2010

# **Biológicos**

(Infliximab, Adalimumab, Golimumab)

Cirugía

## **Corticosteroides**

## **Inmunosupresores**

(AZA, MP, MTX)

## **Salicilatos**

**AB**

# Factores predictores de peor pronóstico (agresividad)

## ENFERMEDAD DE CROHN

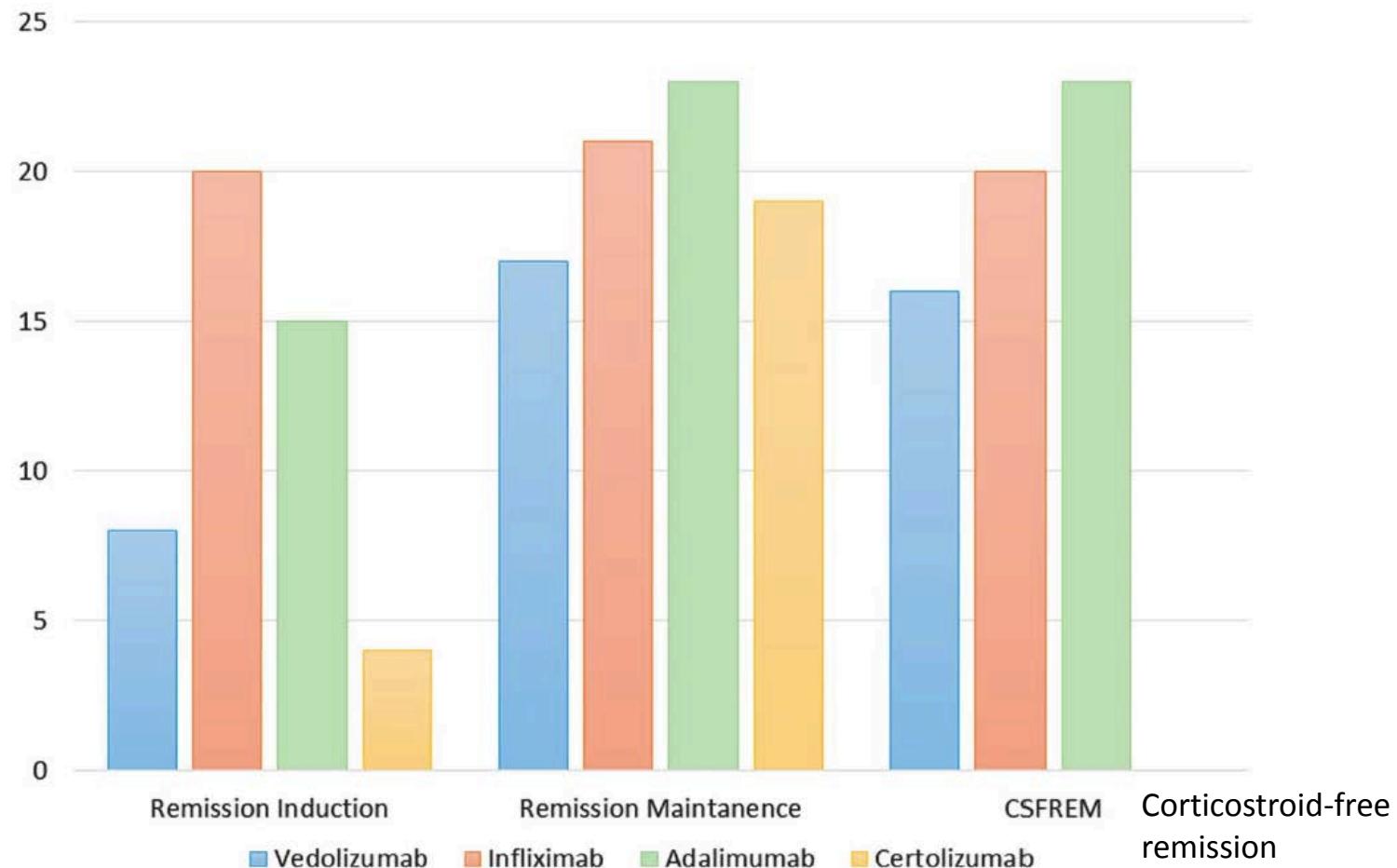
- Enfermedad perianal
- Afectación proximal
- Edad joven y enfermedad precoz
- Necesidad de esteroides
- Inflamación persistente (úlceras extensas y profundas, ausencia de normalización de PCR)

## COLITIS ULCEROSA

- Ulceraciones en la endoscopia
- Enfermedad extensa
- Necesidad de hospitalización o corticoides
- Actividad inflamatoria grave (PCR, VSG, Albúmina)

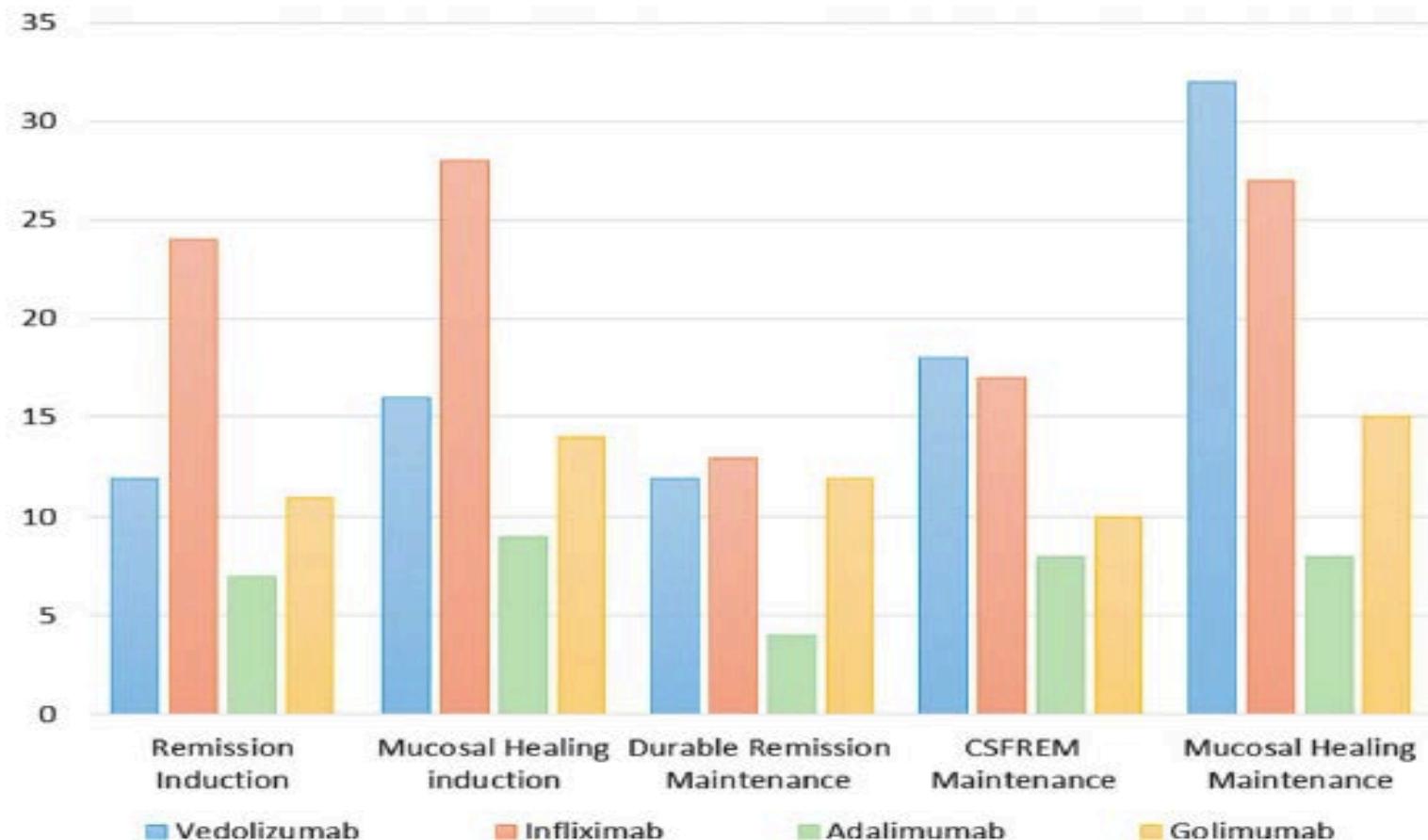
# Inducción y mantenimiento. ENFERMEDAD DE CROHN

## BENEFICIO INCREMENTAL (DELTA) PARA FARMACOS BIOLÓGICOS APROBADOS



# Inducción y mantenimiento. COLITIS ULCEROSA

## BENEFICIO INCREMENTAL (DELTA) PARA FARMACOS BIOLÓGICOS APROBADOS



Dulai PS. Inflamm Bowel Dis 2016;22:998–1009

Iborra M. Getecco. ECCO 2016

# Heterogeneidad en la Enfermedad de Crohn

---

**25% PRECISARAN FARMACOS BIOLOGICOS**

**Población de 1.000.000 habitantes. 625 estarán con tt biológico por Elli**

---

## PROBLEMAS ACTUALES

---

Fallos primarios de respuesta

Pérdida secundaria de respuesta (inmunogenicidad)

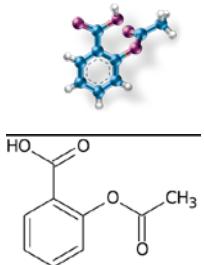
Necesidad de terapias COMBO

Toxicidad

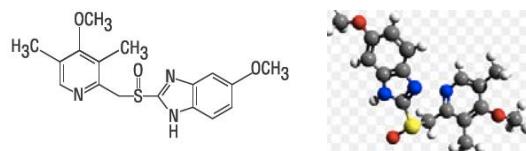
**Coste**

# Biosimilares. Sept 2014 EMA. Aprobación biosimilar IFX

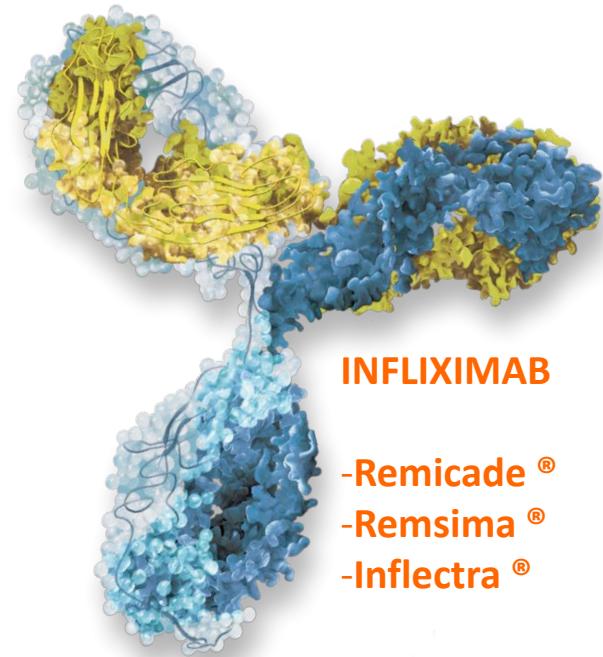
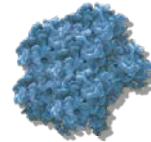
ASPIRINA



OMEPRAZOL



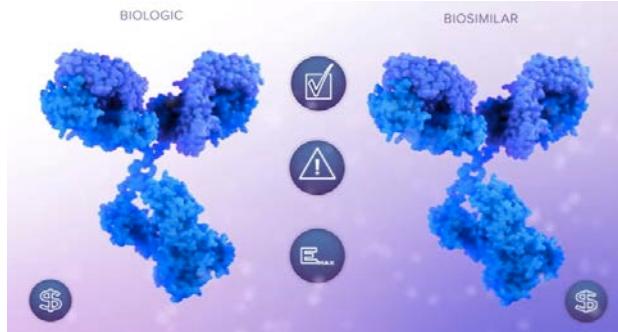
ERITROPOYETINA



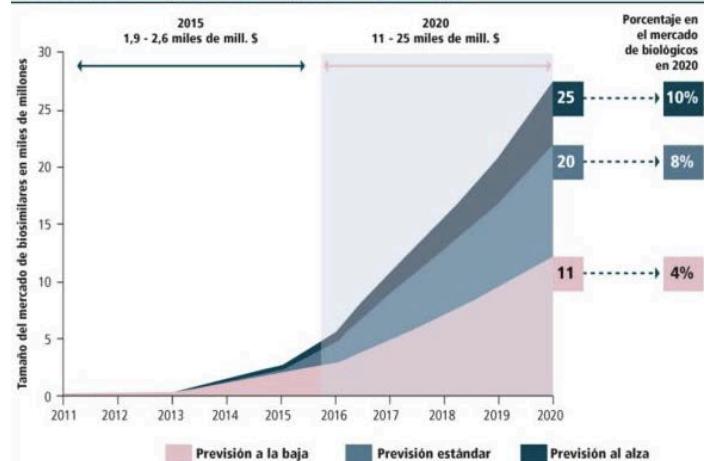
INFILIXIMAB

- Remicade®
- Remsima®
- Inflectra®

## ¿INMUNOGENICIDAD?



Evolución del mercado de biosimilares 2010-2020



# INTRODUCCION DE BIOSIMILAR DE INFliximab

---

En el momento actual hay datos suficientes de eficacia y seguridad

ORIGINAL ARTICLE

---

## The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar

Gionata Fiorino, MD,<sup>1</sup> Natalia Manetti, MD,<sup>2</sup> Alessandro Armuzzi, MD,<sup>3</sup> Ambrogio Orlando, MD,<sup>4</sup> Angela Variola, MD,<sup>5</sup> Stefanos Bonovas, MD, PhD,<sup>1</sup> Fabrizio Bossa, MD,<sup>6</sup> Giovanni Maconi, MD,<sup>7</sup> Renata D'Incà, MD,<sup>8</sup> Paolo Lionetti, MD,<sup>9</sup> Laura Cantoro, MD,<sup>10</sup> Walter Fries, MD,<sup>11</sup> Maria L. Annunziata, MD,<sup>12</sup> Francesco Costa, MD,<sup>13</sup> Maria M. Terpin, MD,<sup>14</sup> Livia Biancone, MD, PhD,<sup>15</sup> Claudio C. Cortelezzi, MD,<sup>16</sup> Arnaldo Amato, MD,<sup>17</sup> Sandro Ardizzone, MD,<sup>18</sup> Silvio Danese, MD,<sup>1</sup> Luisa Guidi, MD,<sup>3</sup> Giulia Rizzuto, MD,<sup>4</sup> Arianna Massella, MD,<sup>5</sup> Angelo Andriulli, MD,<sup>6</sup> Alessandro Massari, MD,<sup>7</sup> Greta Lorenzon, MSN,<sup>8</sup> Silvia Ghione, MD,<sup>9</sup> Anna Kohn, MD,<sup>10</sup> Agostino Ventra, MD,<sup>11</sup> and Vito Annese, MD,<sup>2</sup> The PROSIT-BIO Cohort

# INTRODUCCION DE BIOSIMILAR DE INFILIXIMAB

---

En el momento actual hay datos suficientes de eficacia y seguridad

**Background:** Few data are available on the safety and efficacy of infliximab biosimilar CT-P13 in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.

**Methods:** A prospective, multicenter, cohort study using a structured database.

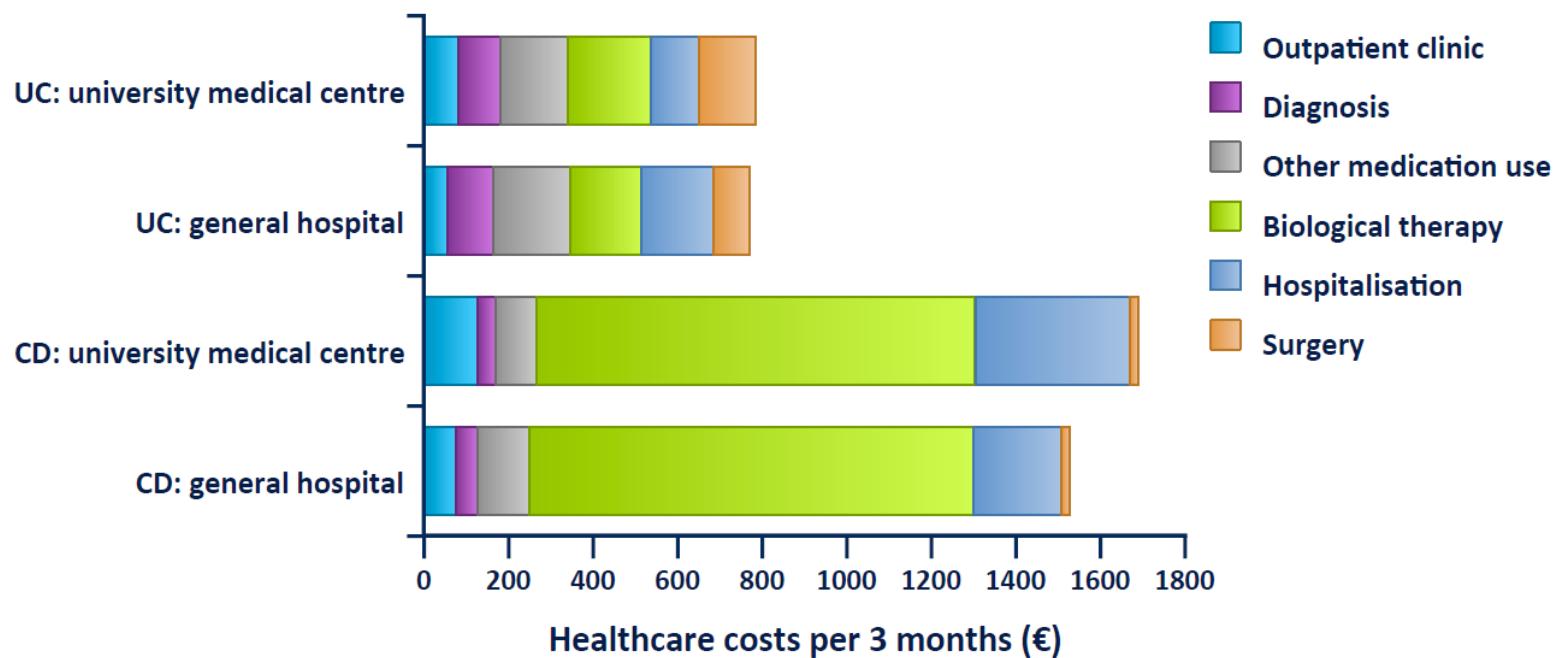
**Results:** Consecutive patients (313 Crohn's disease and 234 ulcerative colitis) were enrolled from 31 referral centers; 311 patients were naive to anti-tumor necrosis factor alpha, 139 had a previous exposure to biologics, and the remaining 97 were switched to CT-P13 after a mean of  $18 \pm 14$  infusions of infliximab. The mean follow-up was  $4.3 \pm 2.8$  months, and the total follow-up time was 195 patient-years. After 2061 infusions, 66 serious adverse events were reported (12.1%), 38 (6.9%) of them were infusion-related reactions. The biosimilar had to be stopped in 29 (5.3%) cases for severe infusion reactions (8 naive, 19 previous exposed, and 2 switch), and in further 16 patients (2.9%) for other serious adverse events. Infusion reactions were significantly more frequent in patients pre-exposed to infliximab than to other anti-tumor necrosis factor alpha (incidence rate ratio = 2.82, 95% CI: 1.05–7.9). The efficacy of the biosimilar was evaluated in 434 patients who received treatment for at least 8 weeks, using time-to-event methods for censored observations: 35 patients were primary failures (8.1%). After further 8, 16, and 24 weeks, the efficacy estimations were 95.7%, 86.4%, and 73.7% for naive, 97.2%, 85.2%, and 62.2% for pre-exposed, and 94.5%, 90.8%, and 78.9% for switch, respectively (log-rank  $P = 0.64$ ).

**Conclusions:** Although no direct comparison was performed, preliminary data on efficacy and safety of CT-P13 were in line with those of infliximab.

(*Inflamm Bowel Dis* 2017;23:233–243)

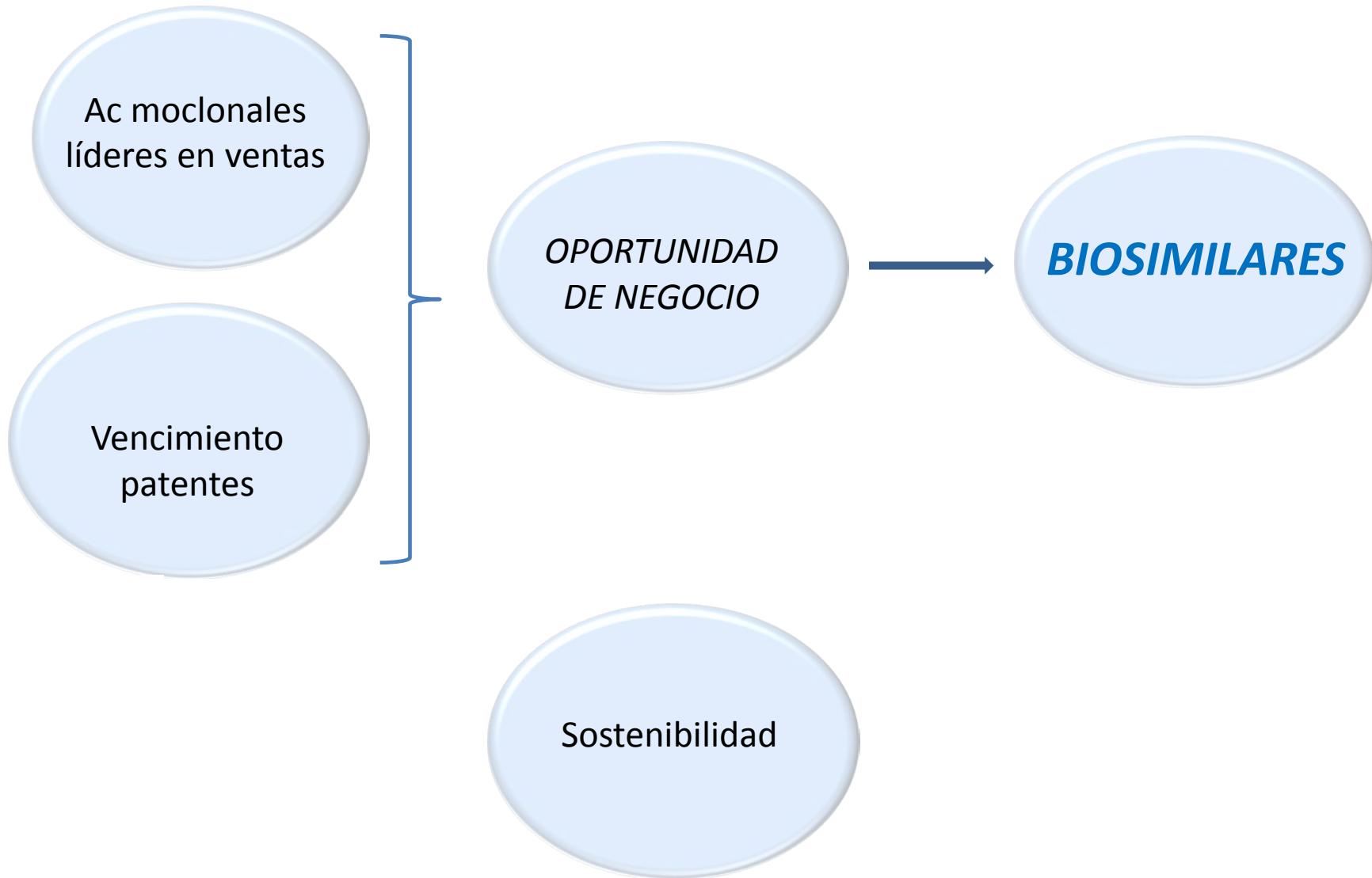
**Key Words:** Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, Infliximab, Remsima, Inflectra, biosimilar, CT-P13

# Magnitud del problema



# Magnitud del problema

---



## Top 50 pharmaceutical products by global sales

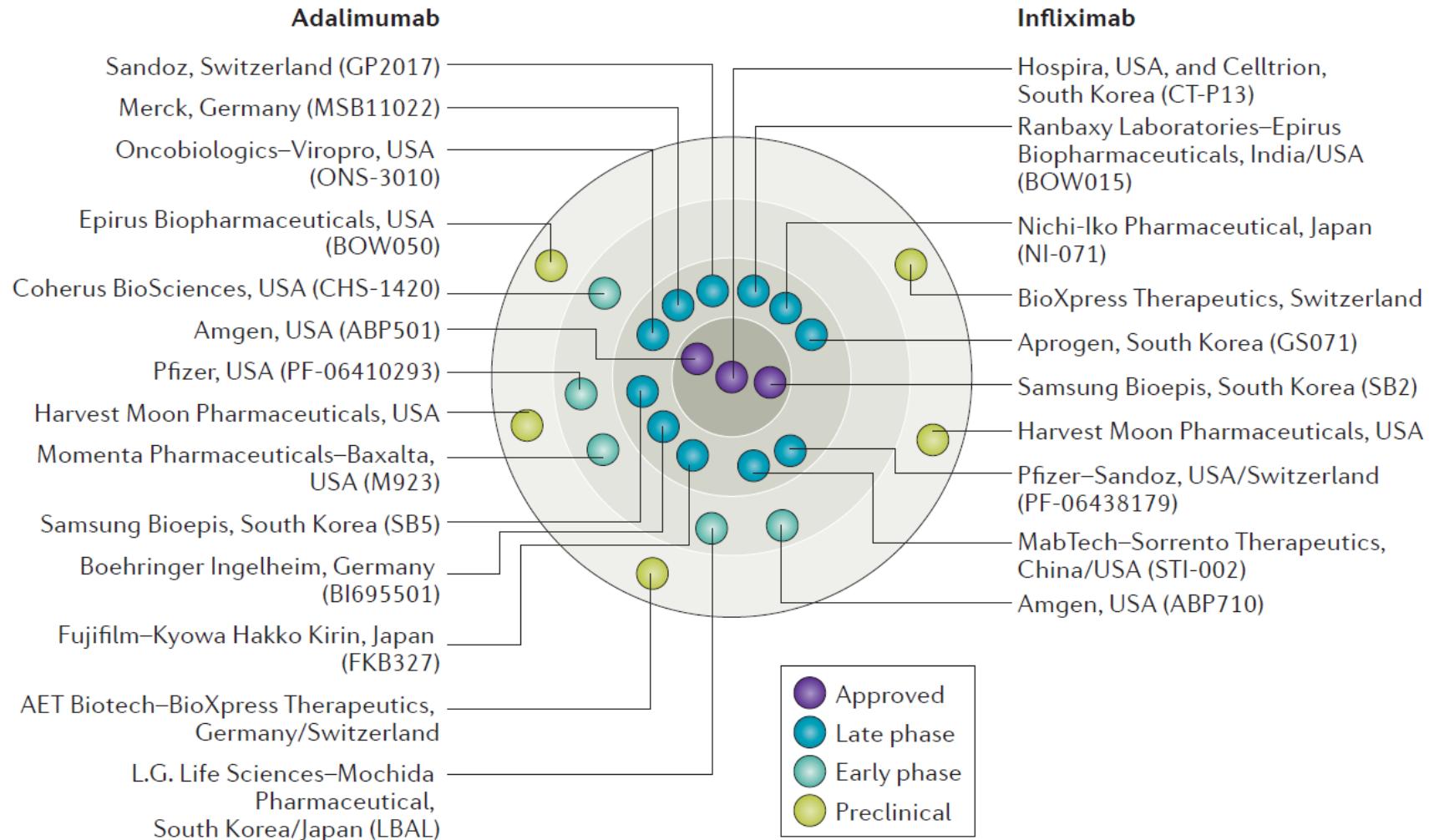
The rankings of the top 50 pharmaceutical products have been compiled from GlobalData's pharmaceutical revenue figures. The rankings include figures for 2014, 2013, 2012 and 2011.

The [PMLiVE Top Pharma List](#) also features rankings of the **25 biggest pharmaceutical companies**, based on their annual, global sales.

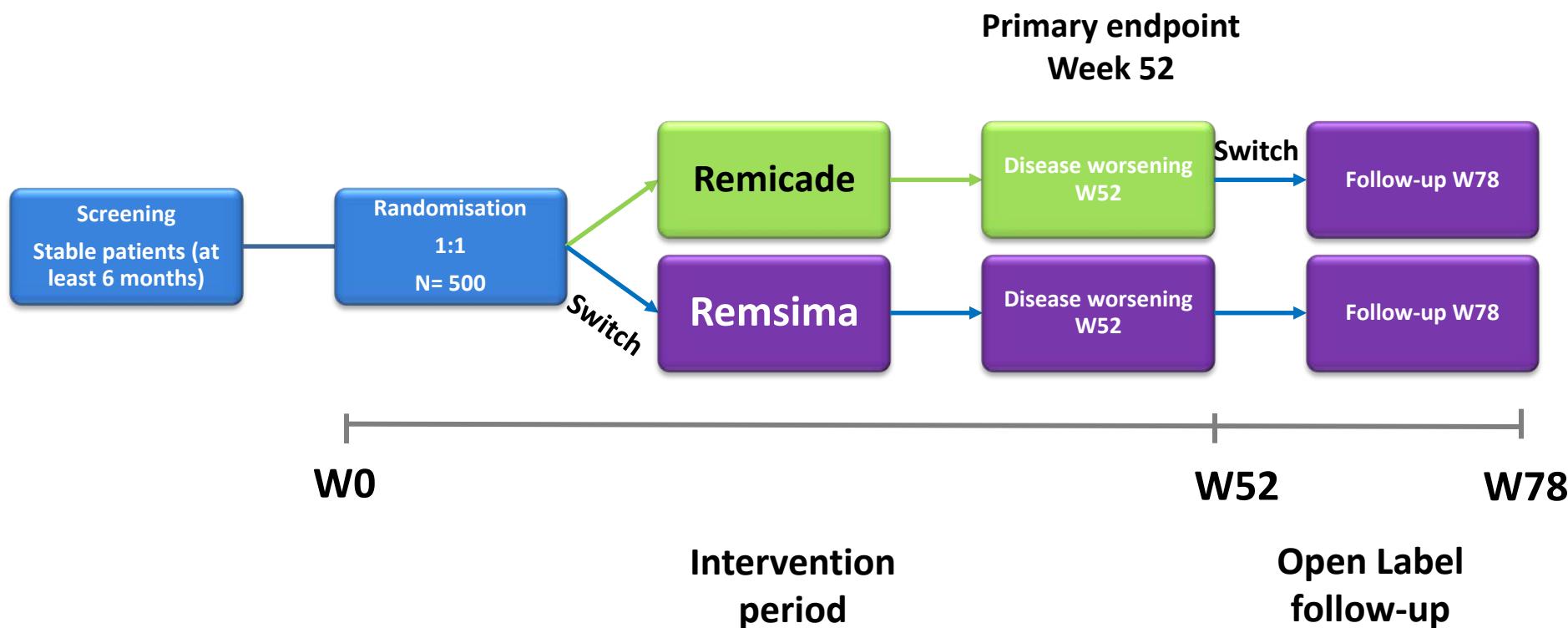


2014	2013	2012	Product	2014 (\$m)	2013 (\$m)	Growth (\$m)	Growth (%)
#							
1			Humira	13021	11105	1916	17
2			Sovaldi/Harvoni	12410	139	12271	8828
3			Remicade	10151	9900	251	3
4			Enbrel	9120	8894	226	3
5			Lantus	8152	7343	809	11
6			MabThera/Rituxan	7356	7410	-54	-1
7			Avastin	6841	6667	174	3
8			Seretide/Advair	6700	8356	-1656	-20
9			Herceptin	6690	6481	209	3
10			Crestor	6617	6960	-343	-5

# Biosimilares en desarrollo



# The NOR-SWITCH trial



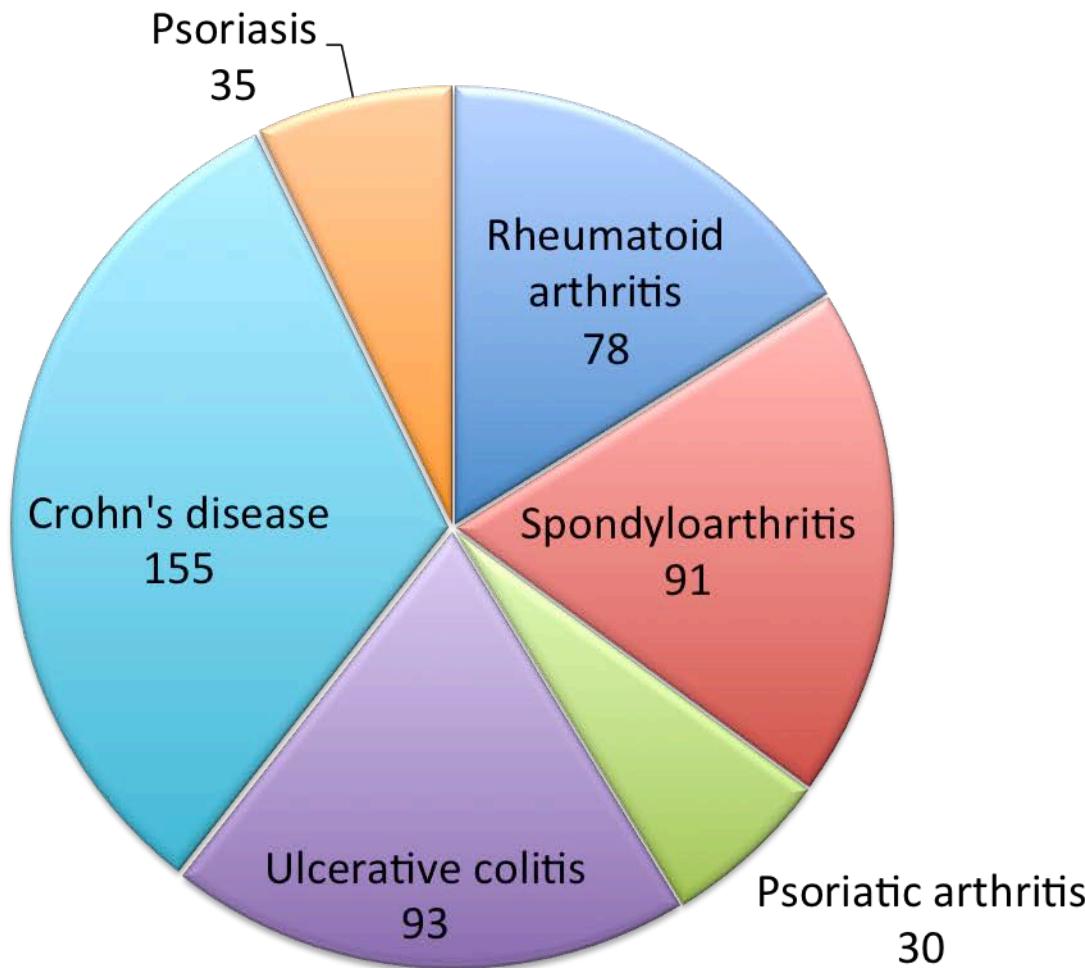
Assumption : 30% disease worsening in 52 weeks

Non-inferiority margin: 15%

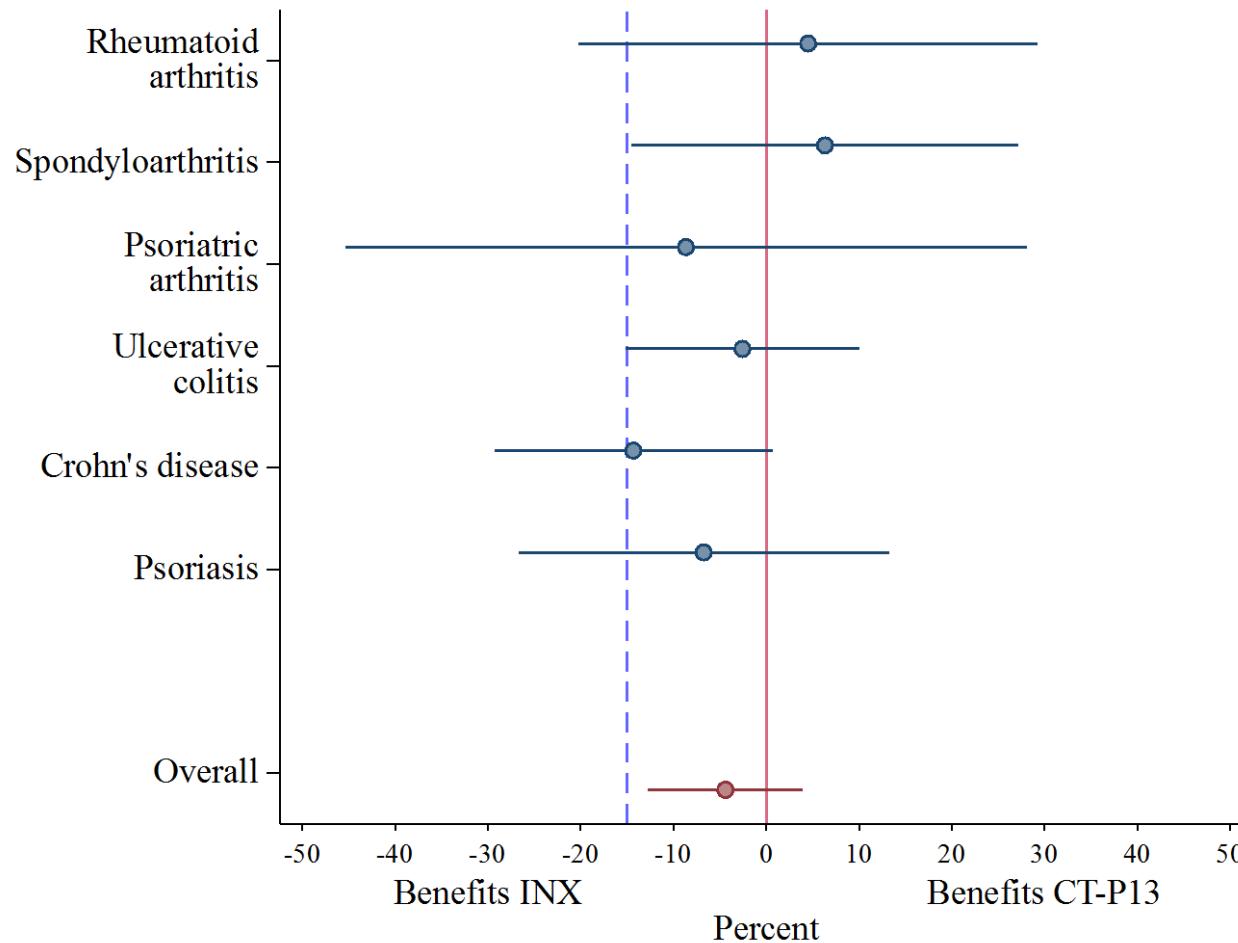
Power: 90 % (394 patients needed in the study)

EudraCT Number: 2014-002056-40  
Lancet 2017 (in press)

# Diagnosis distribution (FAS, n=482)



# Disease worsening



---

ECCO Position Statement

## ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease—An Update

Silvio Danese,<sup>a,b</sup> Gionata Fiorino,<sup>c</sup> Tim Raine,<sup>d</sup> Marc Ferrante,<sup>e</sup> Karen Kemp,<sup>f</sup> Jaroslaw Kierkus,<sup>g</sup> Peter L. Lakatos,<sup>h</sup> Gerassimos Mantzaris,<sup>i</sup> Janneke van der Woude,<sup>j</sup> Julian Panes,<sup>k</sup> Laurent Peyrin-Biroulet<sup>l</sup>



# Conclusiones de la ECCO

---

1. La biosimilaridad se caracteriza en ensayos in vitro.
2. Los estudios clínicos de equivalencia en la indicación más sensible proporcionan la base para la **extrapolación**.
3. Los datos para el uso de biosimilares en la EII pueden extrapolarse desde otro indicación. Cuando un producto biosimilar está registrado en la UE, se considera **tan eficaz como el producto de referencia**.
4. La demostración de la seguridad de los biosimilares requiere estudios con **seguimiento a largo plazo** en pacientes con EII. **Registros** (fabricantes, asociaciones, pacientes).
5. Los eventos adversos y pérdida de respuesta se presumen serán los mismos
6. Importancia de la trazabilidad y farmacovigilancia robusta.
7. El **cambio del originar a un biosimilar en pacientes con IBD es aceptable**. Falta evidencia científica y clínica respecto a cambios inversas, múltiples y cruzados
8. Debe realizarse el cambio del originador a un biosimilar después de un **consenso** entre médicos, enfermeras, farmacéuticos y pacientes.



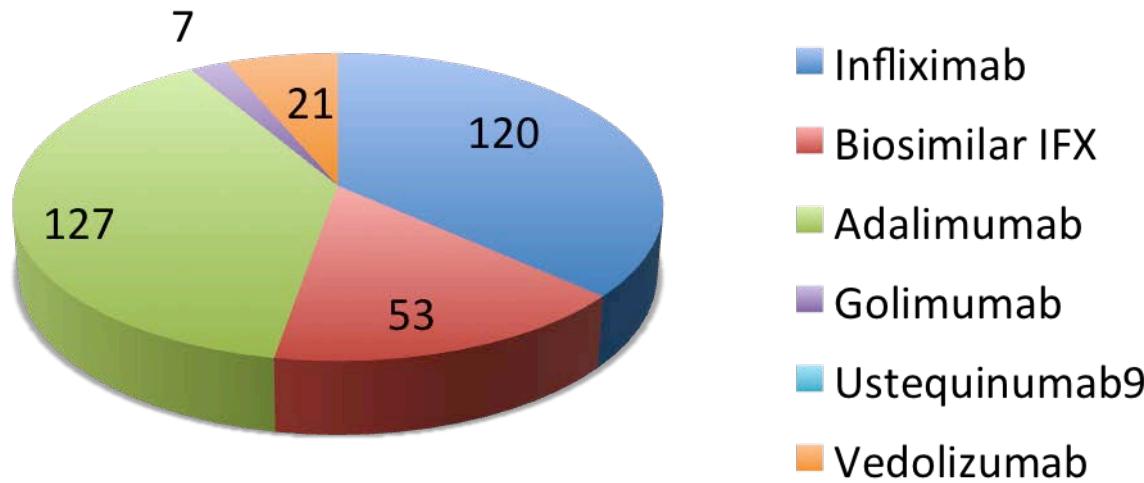
## SAISE de evaluación y seguimiento de terapias biológicas de uso en Digestivo

- ▲ Instrucción de la Secretaría Autonómica de Salud Pública y del Sistema Sanitario Público de declaración como MAISE de los fármacos de origen biológico empleados en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal VERSIÓN VIGENTE (18 de octubre de 2016)
  - ▲ Apéndice II: Formulario de solicitud de inicio o modificación de tratamiento con medicamentos en enfermedad inflamatoria intestinal
  - ▲ Apéndice III: Formulario de seguimiento clínico de tratamiento con medicamentos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal
  - ▲ Apéndice IV: Modelo de consentimiento del paciente
  - ▲ Apéndice V: Modelo de consentimiento del representante
  - ▲ Apéndice VI: Solicitud de monitorización de medicamentos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal
- ▲ Nota Informativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relativa a los criterios y procedimientos de utilización de medicamentos biológicos de uso en enfermedad inflamatoria intestinal (3 de junio de 2016)
  - ▲ Apéndice II : Formulario de solicitud de inicio de tratamiento con medicamentos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal.
  - ▲ Apéndice III : Formulario de seguimiento clínico de tratamiento con medicamentos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal.
- ▲ Nota Informativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarias relativa a Vedolizumab ( 2 de septiembre de 2015)
- ▲ Nota Informativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relativa a Vedolizumab. ( 1 de junio de 2015)
- ▲ Resolución del Secretario Autonómico de la Conselleria de Sanitat de declaración como MAISE de medicamentos biológicos de uso en enfermedad inflamatoria intestinal y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización. (VERSIÓN 1, Fecha 18 de junio de 2014)
- ▲ Nota informativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relativa a la Resolución del Secretario Autonómico de la Conselleria de Sanitat de declaración como MAISE de los medicamentos biológicos de uso en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (versión 1, 18 de junio de 2014)
  - ▲ Apéndice III:Check List comprobación de inicio y seguimiento de tratamiento con medicamentos biológicos.
  - ▲ Apéndice IV: Solicitud de inicio de tratamiento.
  - ▲ Apéndice V: Solicitud de tratamiento con medicamentos biológicos en EII en condiciones distintas a las autorizadas.

# Experiencia propia (Hospital U i P La Fe)



Pacientes actualmente bajo tt Biológico  
n=328



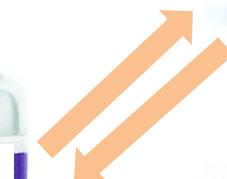
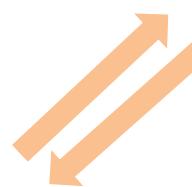
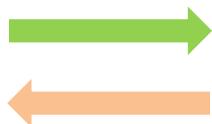
N total pacientes atendidos con EI: 1198.  
328 con biológicos - > 27,3%

# Experiencia propia (Hospital U i P La Fe)

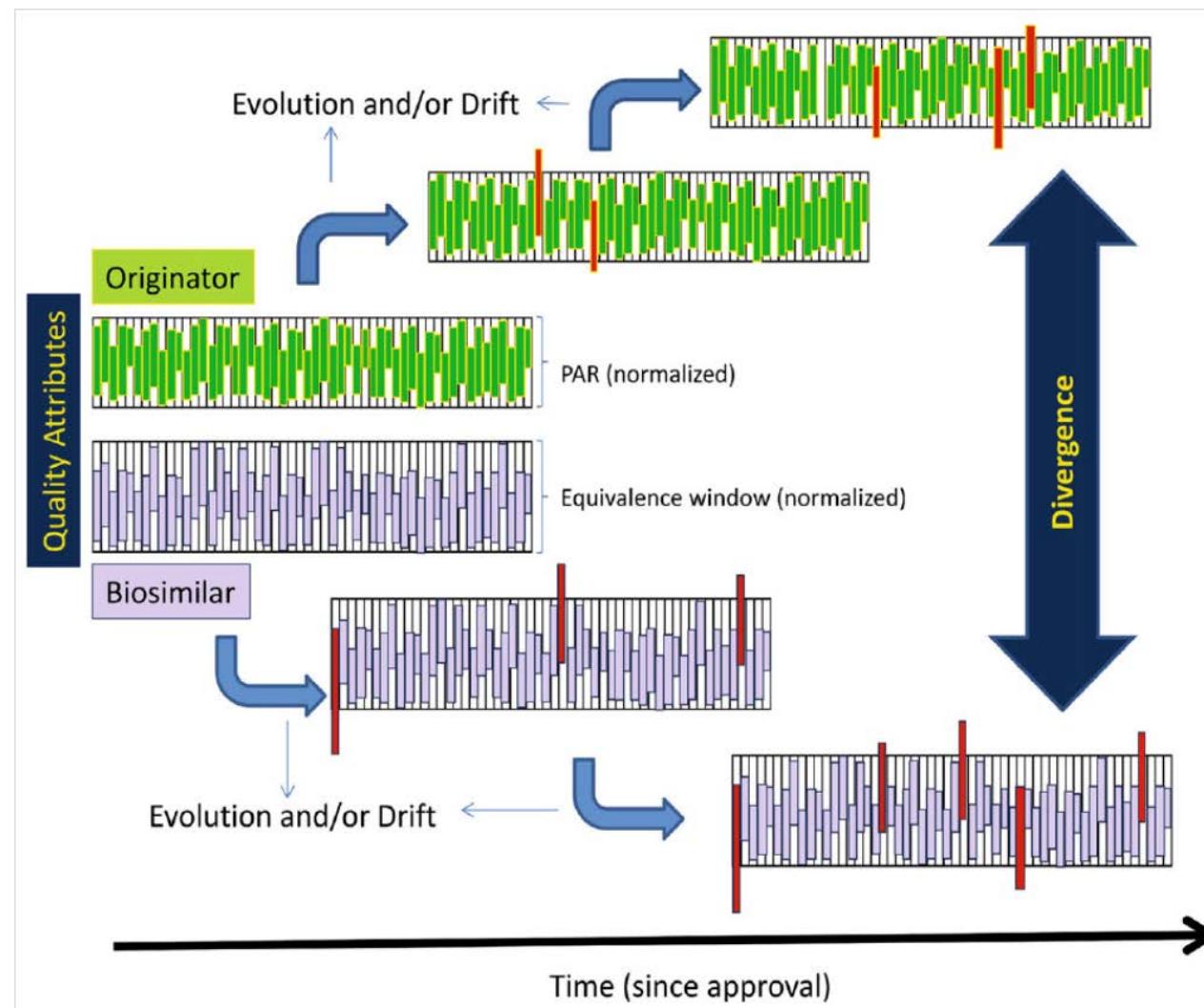
---

- **Pacto** con la Unidad de Farmacia y con todos los miembros de la Unidad de EII. **Comité de BIOLÓGICOS**
- **Inicio Abril 2015 primer biosimilar** (en pacientes naïve)
- **1er switch 26 diciembre 2016** (pacientes estables y en remisión)
- Comunicación e información
- Seguimiento





# Deriva, evolución y divergencia en biológicos



“Se prudente, lo mejor en todo es escoger la ocasión”  
*Hesíodo*

