

# BIOSIMILARES PARTE DEL ESCENARIO TERAPÉUTICO



**Dra. Alejandra Babini**

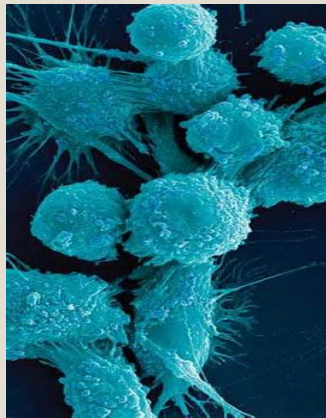
Especialista en Medicina Interna y Reumatología  
Jefe Servicio de Reumatología del Hospital Italiano de Córdoba  
Presidente Pasado de la Sociedad Argentina de Reumatología



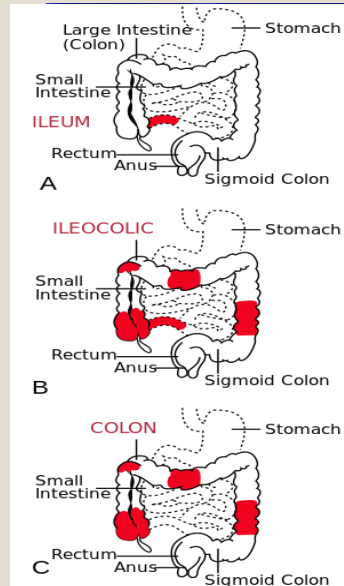
# Potenciales conflictos de interés

- Conferencias en estos temas:
  - SAR Sociedad Argentina de Reumatología
  - SUR Sociedad Uruguaya de Reumatología
  - Latin American Forum on Biosimilars - Brasil
  - GAfPA Latin American Biologics and Biosimilars Policy Advocacy Summit
  - Panlar Biosimilars Course – Lima 2017
  - Sociedad Ecuatoriana de Reumatología
  - Sociedad Colombiana de Reumatología
- Participante en Advisory Boards/ conferencias:
  - Pfizer
  - Abbvie
  - Roche
  - Janssen
  - Sandoz

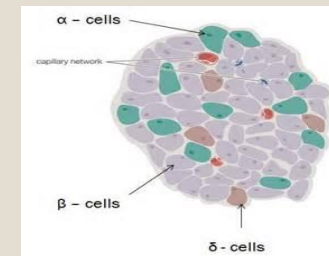
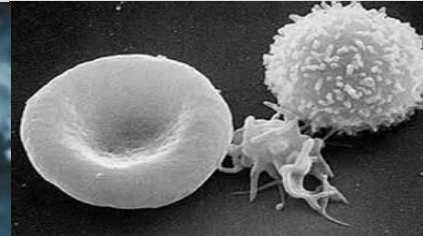
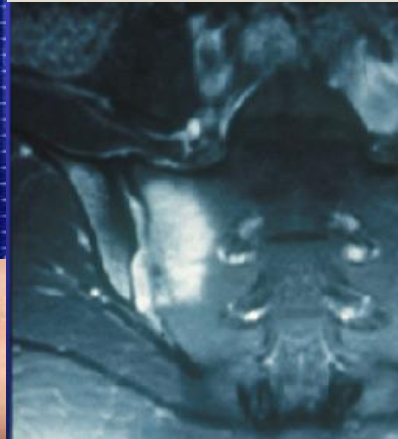
# La Revolución de los Biológicos: Impacto en el manejo de numerosas enfermedades crónicas serias



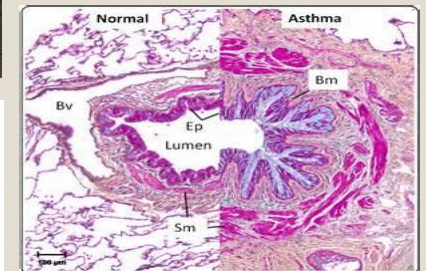
Cáncer



Enf. Inflammatorias : AR, psoriasis,  
Artritis psoriatica, espondilitis a.,  
enf. Inflammatoria intestinal, vasculitis

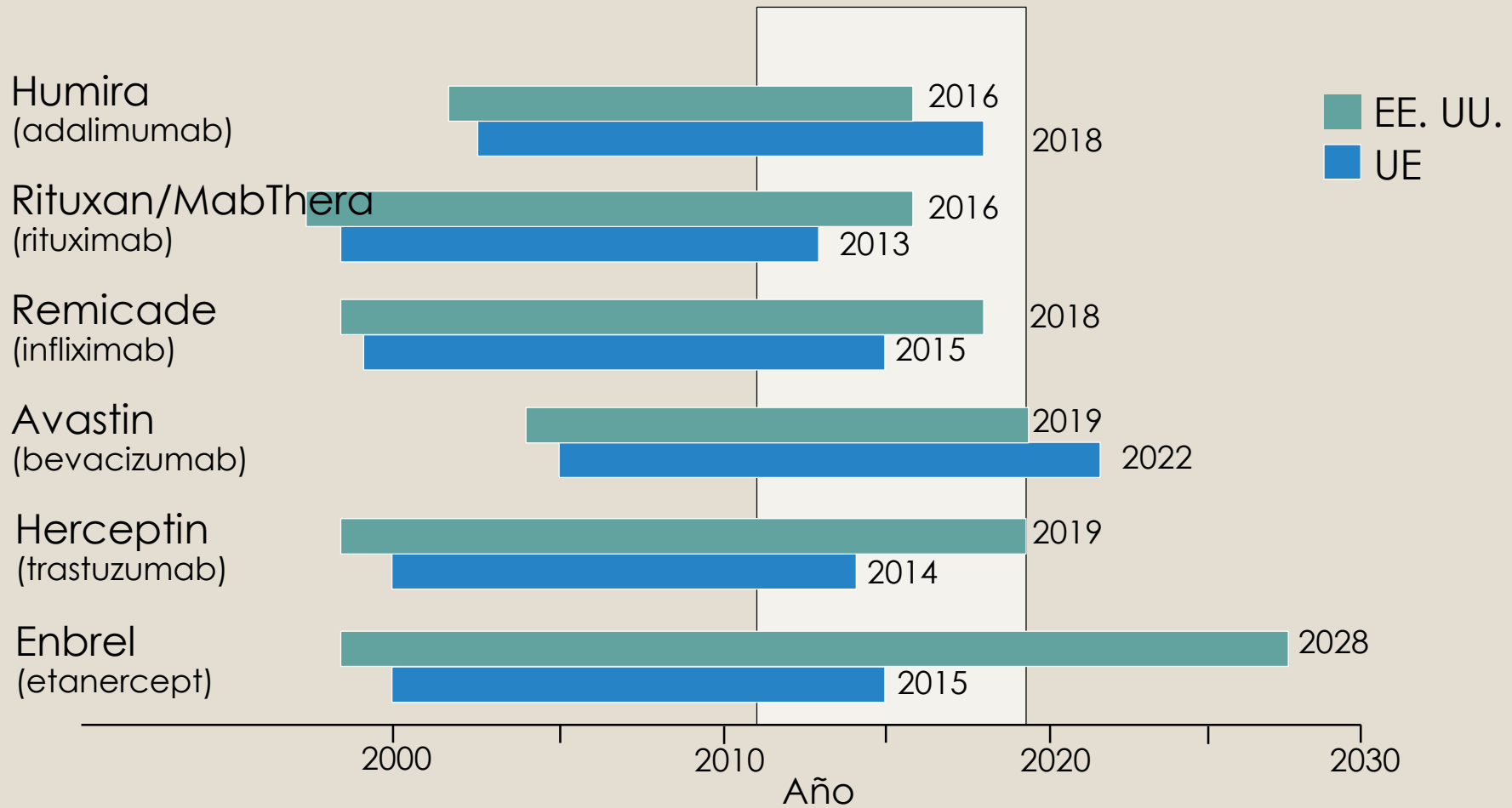


Diabetes y desordenes hematopoieticos,  
respiratorios, oculares



- **Beneficios** :balance riesgo beneficio positivo para las terapias selectivas aprobadas
- **Mejora Significativa** en todos los criterios de valoración, incluyendo calidad de vida, autocuidado, y habilidades de la vida diaria de los pacientes
- **Impacto en Salud pública de varias condiciones crónicas**

# Patent expiration of biologics



# Qué es un biosimilar? Definición de Reguladores

**Biosimilares son aquellos productos que son “altamente similares” al producto biológico basado en la sumisión de datos de calidad , seguridad y eficacia**

1. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products (October 2005);
2. FDA Draft Guidances – Quality and Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Feb 2012) – US Guidance );
3. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)





**BIOSIMILARES : UNA OLA QUE LLEGO  
PARA QUEDARSE**

inflectra	infliximab	Hospira	10 / 09/ 2013
remsima	infliximab	Celltrion	10 / 09/ 2013
benepali	etanercept	Samsung Bioepis	14 / 01/ 2016
flixabi	infliximab	Samsung Bioepis	26 / 05/ 2016
truxima	rituximab	Celltrion /Tevax	17 / 02/ 2017
amjevita	adalimumab	Amgen	22/ 03/ 2017
solymbic	adalimumab	Amgen	22 /03/2017
rixathon/riximyo	rituximab	Sandoz	19 /06/2017
erelzi	etanercept	Sandoz	27 /06 /2017
tuxella rituzena	rituximab	Celltrion/Tevax	29 /06 /2017 13 /07 /2017
imraldi	adalimumab	Samsung Bioepis	25 /08 /2017
blizima ritemvia	rituximab	Celltrion/Tevax	13 /07 /2017

**BIOSIMILARES  
APROBADOS  
POR EMA**

<b>zessly</b>	<b>infliximab</b>	<b>Sandoz</b>	23 / 03 / 2018
<b>halimatoz</b> <b>hefiya</b> <b>hyrimoz</b>	<b>adalimumab</b>	<b>Sandoz</b>	01 / 06 / 2018
<b>hulio</b>	<b>adalimumab</b>	<b>Mylan Fuyifilm</b>	27 / 07 / 2018
<b>Idacio</b> <b>kromeya</b>	<b>adalimumab</b>	<b>Fresenius</b>	31 / 01 / 2019



# Biosimilares aprobados por FDA

<b>Inflectra</b>	<b>Infliximab-dyyb</b>	<b>Pfizer Hospira</b>	05 /04/2016
<b>Erelzi</b>	<b>Etanercept-szzs</b>	<b>Sandoz</b>	30/ 08/2016
<b>Amjevita</b>	<b>Adalimumab-atto</b>	<b>Amgen</b>	26/ 09/2016
<b>Renflexis / flixabi</b>	<b>Infliximab -abda</b>	<b>Samsung</b>	21/04 /2017
<b>Cyltezo</b>	<b>Adalimumab-adbm</b>	<b>Boehringer Ingelheim</b>	25/08 /2017
<b>Ixifi</b>	<b>Infliximab -qbtx</b>	<b>Pfizer</b>	13/12/2017

# Aclarando la confusión sobre terminología

**Biosimilar<sup>1</sup>**

○

**Medicamento biológico similar<sup>1</sup>**

○

**Biocomparable<sup>1</sup>**

“Un producto biológico que es muy similar a un producto de referencia, en términos de calidad, seguridad y eficacia o seguridad, pureza y potencia, demostrada mediante ejercicios de comparabilidad rigurosos.”<sup>1</sup>

**Productos bioterapéuticos no comparables**

○

**Intento de copia biomimics**

“Un producto biológico desarrollado con el mismo blanco molecular pero sin comparabilidad demostrada con el producto de referencia”<sup>1</sup>

1. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, et al. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:322-328.



Regulatory/legislative citations: Argentina – Disposición 7729/2011 for biosimilar drugs and Disposición 3397/2012 for biologic products; Brazil – RDC 55/2010; Chile – NORMA 170, 2014; Colombia – Decree 1782 of 2014; Costa Rica – Reglamento Tecnico RTCR 440 2010; Cuba – Regulación No. 56/2011; Ecuador – Reglamento para la Obtencion del Registro Sanitario, Control y Vigilancia de Medicamentos Biológicos para Uso y Consumo Humano, issued on May 17, 2013 (Chapter VII); Formulario de requisitos que se deben adjuntar para el registro sanitario de medicamentos biológicos extranjeros en general y por homologación (August 8, 2013); Guatemala – Ley 4245; Mexico – NOM 257 and NOM 177; Panama – Decreto Ejecutivo No. 32, February 11, 2008; Paraguay – Decreto No. 66/1, December 12, 2016; Peru – Decreto Supremo No. 011-2016-SA and No. 013-2016-SA; Uruguay – Decreto No. 38/015.

# El proceso de producción de un producto de referencia no puede reproducirse con idéntica exactitud

- Las condiciones de producción (es decir, el sistema de expresión celular, el vector, los medios de crecimiento y producción, los controles, los parámetros del proceso) de un producto de referencia son conocimientos patentados; por lo tanto, para producir un biosimilar, su proceso de producción requiere que se someta a ingeniería reversa a través de un proceso repetitivo<sup>1,2</sup>

La variabilidad es posible a cada paso del proceso de producción, debido a las diferencias potenciales en:<sup>1</sup>



# Realizar ingeniería reversa a un candidato biosimilar es posible

El proceso repetitivo de realizar ingeniería reversa a un candidato biosimilar comienza con el análisis de múltiples lotes del producto de referencia con el objeto de:

Determinar su secuencia de aminoácidos primaria y establecer las características objetivo (p. ej., patrones de glicosilación, perfil de pureza y actividad biológica)<sup>1</sup>

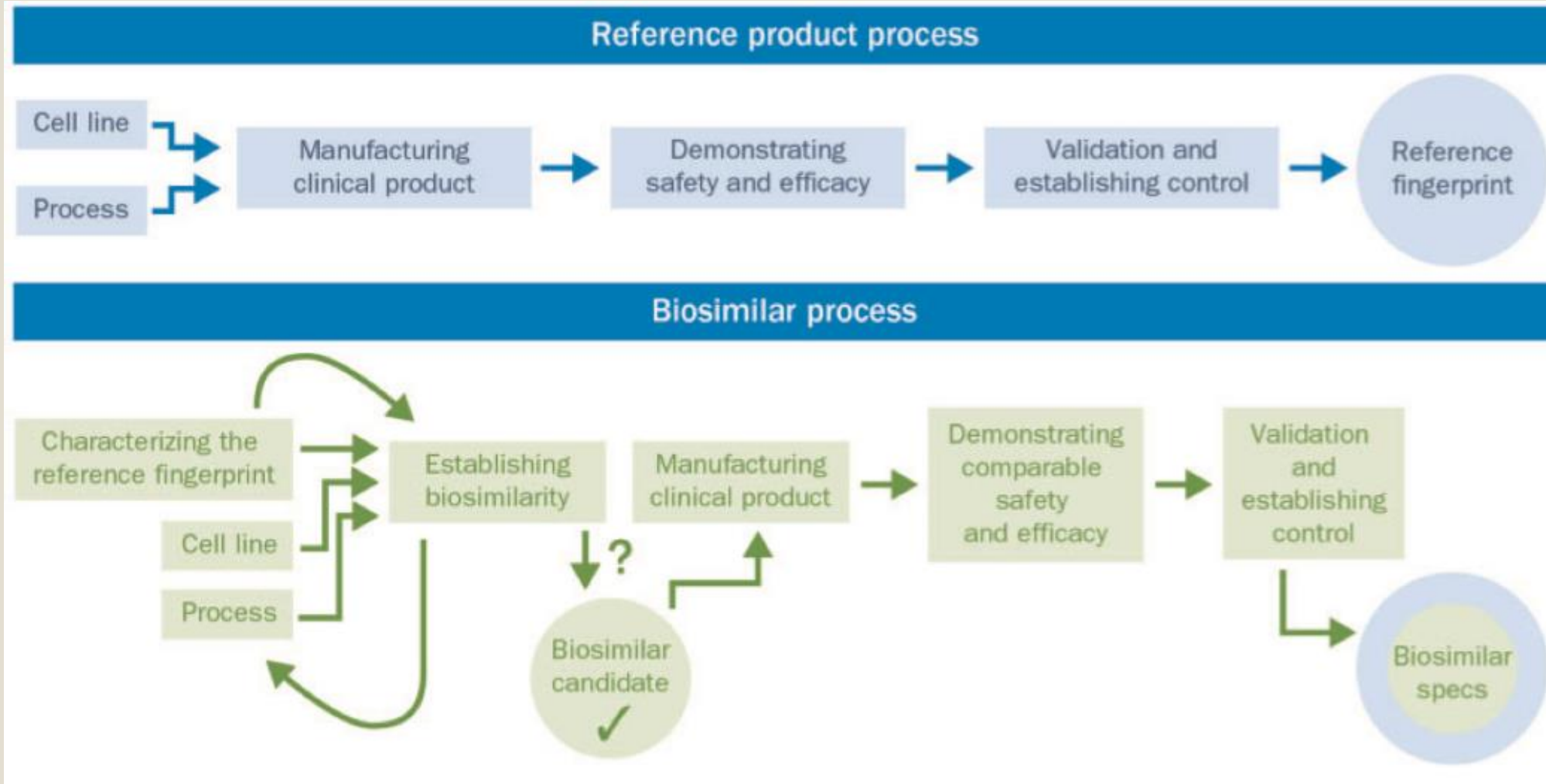
Definir el rango de las características objetivo que no afecte ni a la seguridad del paciente ni a la eficacia clínica<sup>1</sup>

Desarrollar el sistema de expresión celular y el proceso de producción ascendente y descendente basado en las características de calidad blanco identificadas<sup>2</sup>

# The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production?

Rheumatology 2017;56:

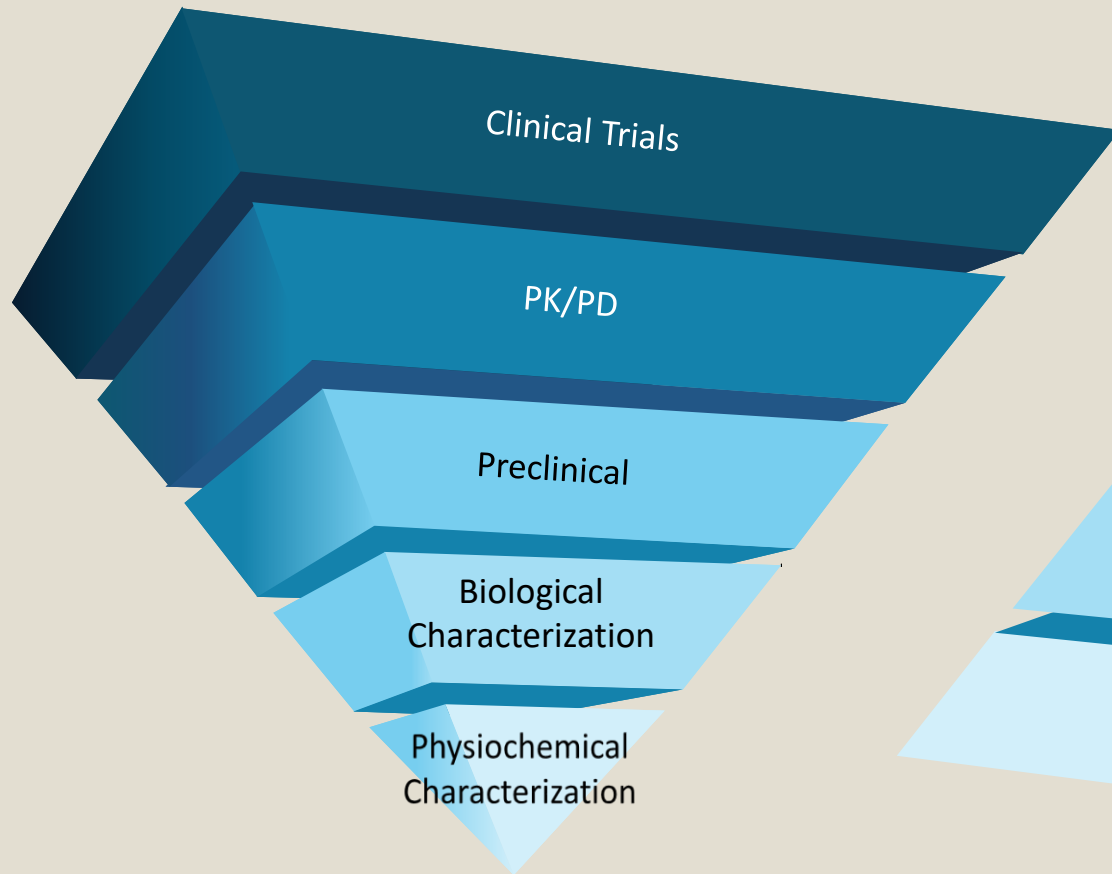
Arnold G. Vulto<sup>1</sup> and Orlando A. Jaquez<sup>2</sup>



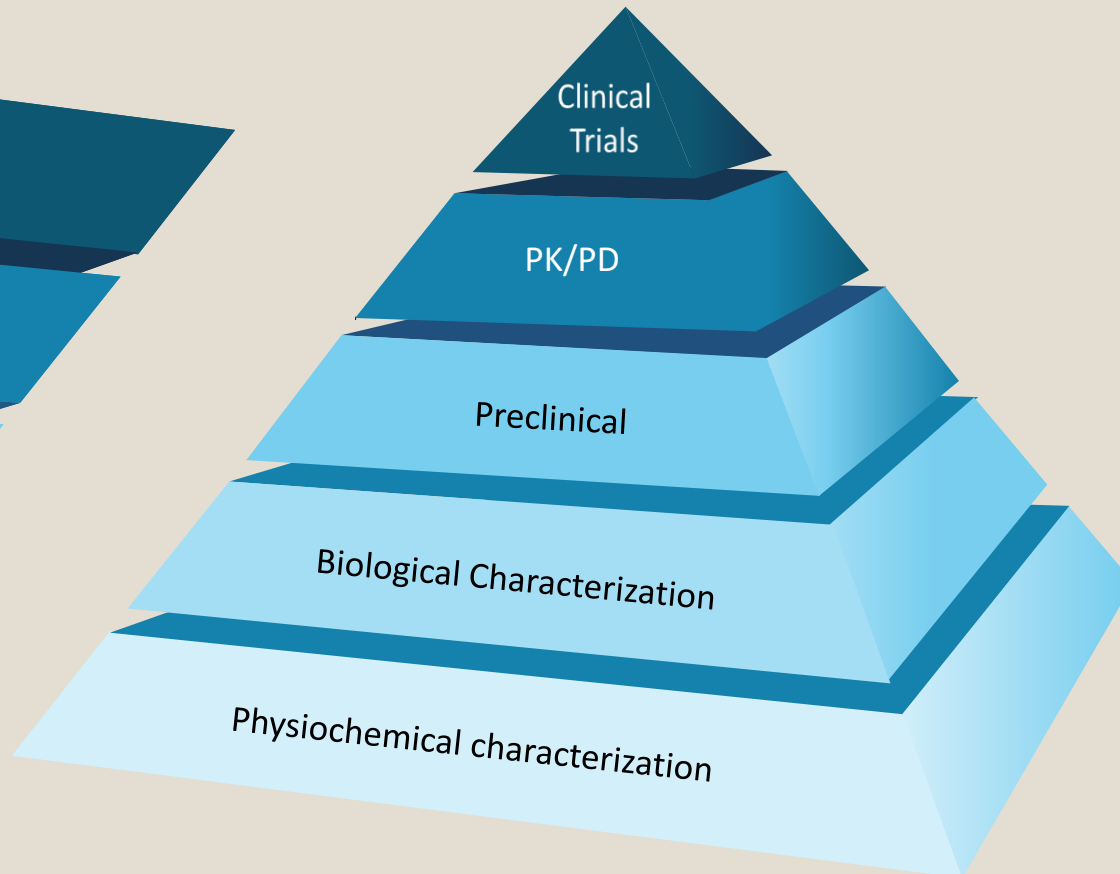


# Approval Processes for Novel and Biosimilar Products

## Novel Product<sup>1,2</sup>



## Biosimilar Product<sup>2,3</sup>



Head-to-head comparison with reference product

**Development of a biosimilar involves greater emphasis on non-clinical (physicochemical) development<sup>2</sup>**

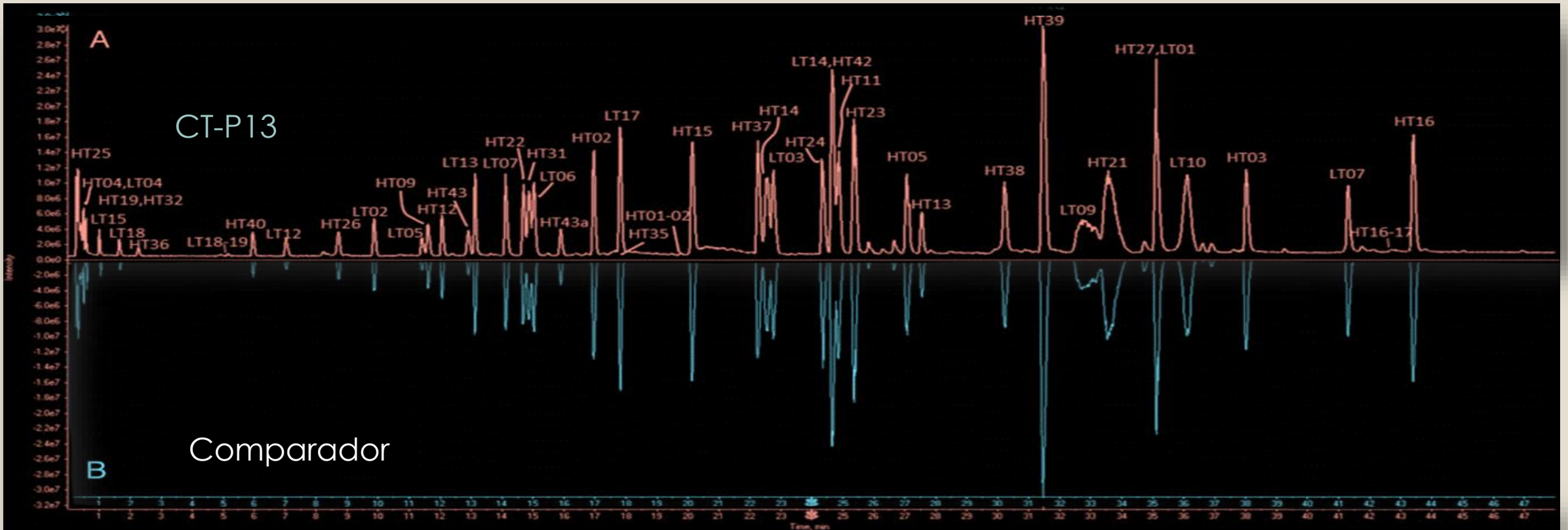
PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic.

Image adapted from: Allen R, et al. Semin Arthritis Rheum 2015;44:S2-S8

1. Lipsky MS and Sharp LK. J Am Board Fam Pract 2001;14:362-7; 2. Allen R, et al. Semin Arthritis Rheum 2015;44:S2-S8; 3. McCamish M and Woolton G. mAbs 2011;3:209-17

# Las secuencias de aminoácidos de CT-P13 e infliximab son idénticas

- El análisis por CL-IES-EM muestra mapas peptídicos concordantes para las cadenas pesadas y livianas de CTP13 e infliximab, indicando secuencias de aminoácidos idénticas<sup>1</sup>



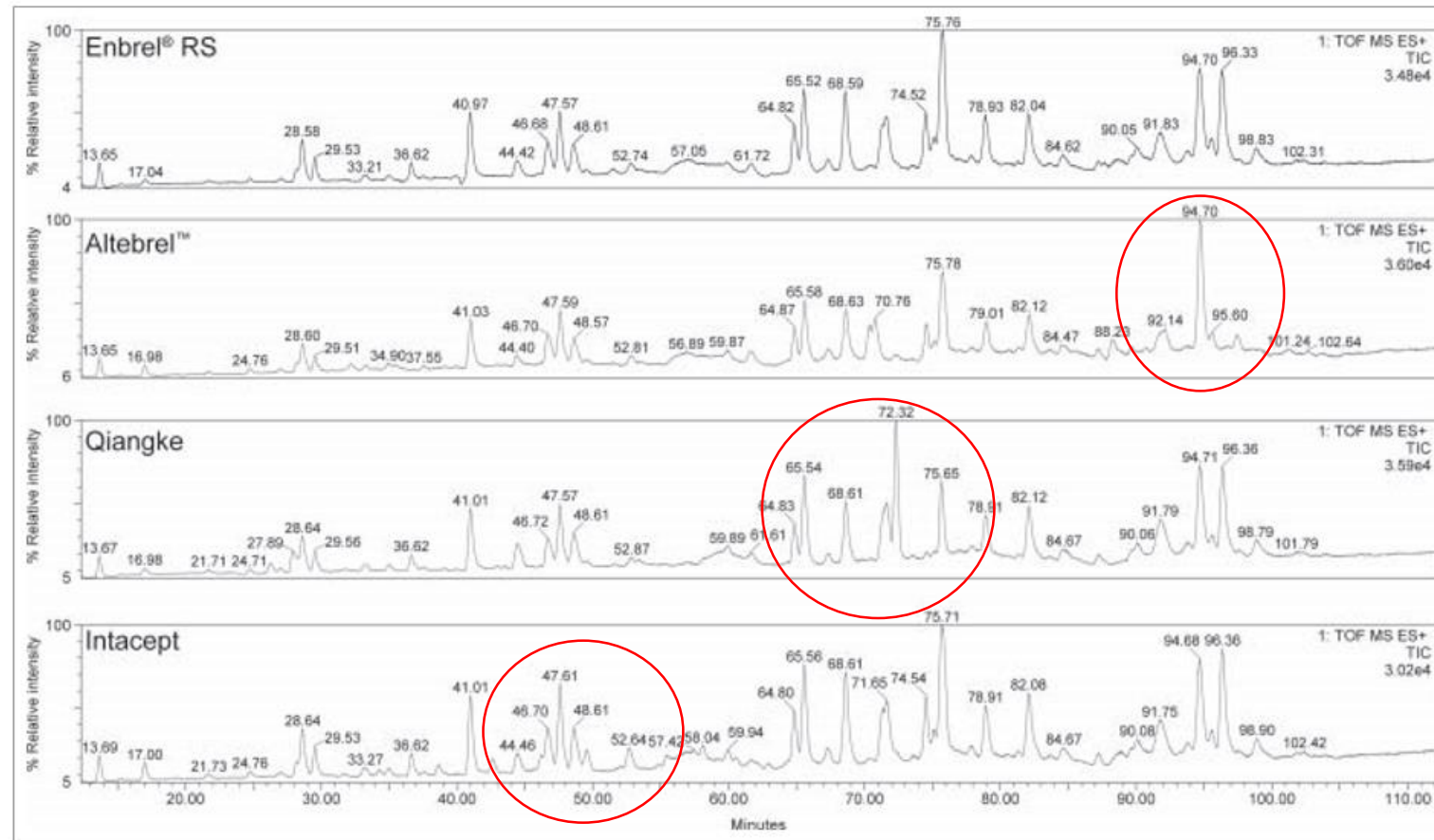
S. K. Jung, K. H. Lee, J. W. Jeon, J. W. Lee, B. O. Kwon, Y. J. Kim, J. S. Bae, D.-I. Kim, S. Y. Lee, and S. J. Chang, "Physicochemical characterization of Remsima," *MAbs*, vol. 6, no. 5, pp. 1163–1177, 2014.

# Variability of intended copies for etanercept (Enbrel®): Data on multiple batches of seven products

Brian Hassett, Morton Scheinberg, Gilberto Castañeda-Hernández, Mengtao Li, Uppuluri R K Rao, Ena Singh, Ehab Mahgoub, Javier Coindreau, Julie O'Brien, Steven M Vicik & Brian Fitzpatrick

MABS

2018, VOL. 10, NO. 1, 166–176



**Figure 1.** Stacked Tryptic peptide map HPLC profile for single batches of Altebrel™, Qiangke, and Intacept versus Enbrel® RS. (Presence of additional peaks, and absence of expected peaks versus Enbrel® RS). HPLC, high-performance liquid chromatography; RS, reference standard.

# Comparabilidad versus biosimilaridad

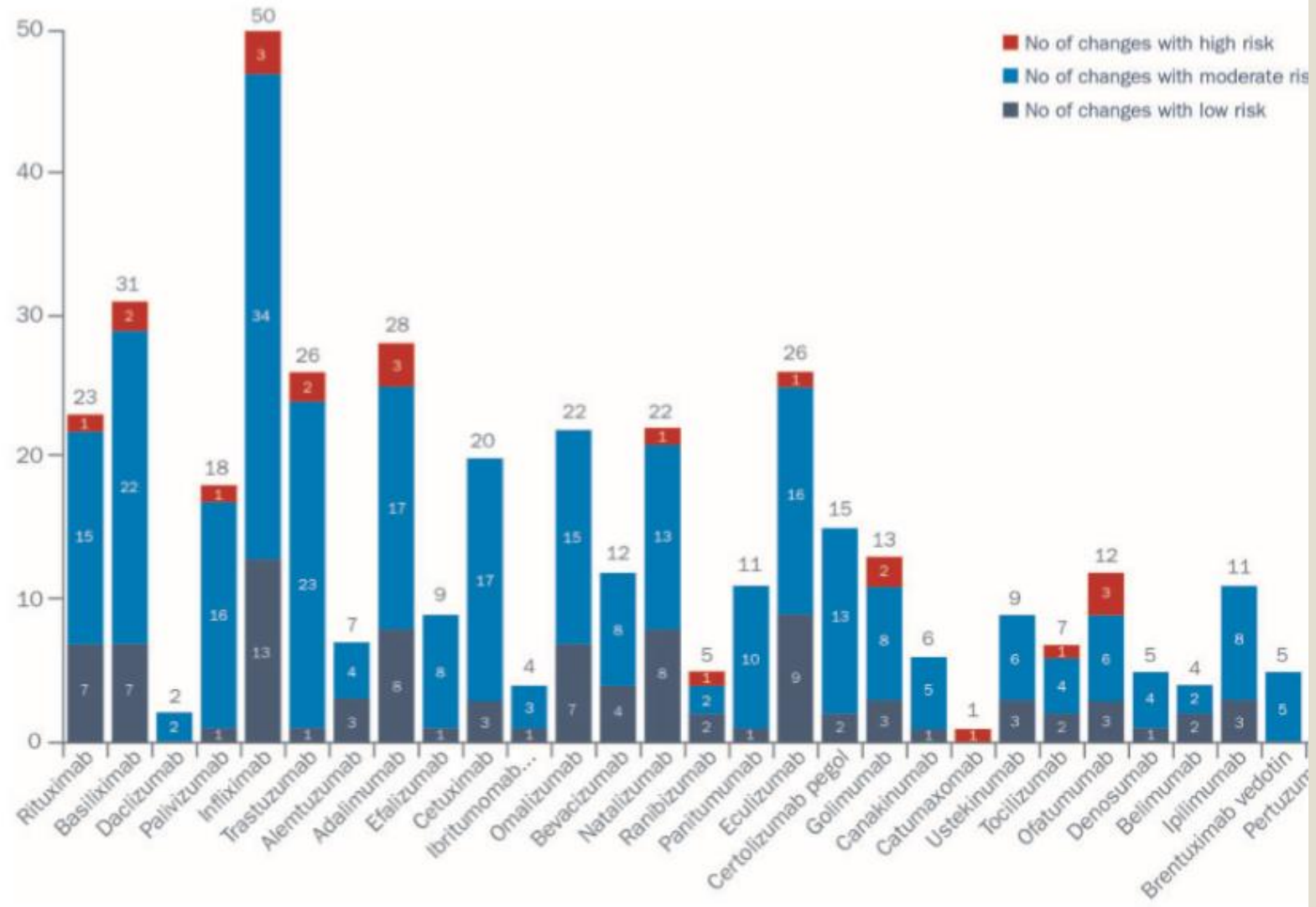
## Comparabilidad<sup>1</sup>

- La comparabilidad es evaluada por el fabricante de un producto biológico innovador después de un cambio en su proceso de fabricación (p. ej., para mejorar la calidad o rendimiento del producto)
- El fabricante innovador puede comparar directamente los cambios previos y posteriores del producto
- La cantidad de datos requeridos para comparar los productos antes y después del cambio, depende de la cantidad de riesgo asociado con el cambio de fabricación

## Biosimilaridad<sup>1</sup>

- **La biosimilaridad es evaluada por el fabricante del candidato biosimilar**
- Debido a que el fabricante del medicamento biosimilar no tiene conocimiento directo del proceso de producción del innovador, **se requieren más datos para demostrar la biosimilaridad que para demostrar la comparabilidad**

**FIG. 1** Number of manufacturing changes for monoclonal antibodies in their European Public Assessment Reporting Documents according to risk category



# El diseño del plan de desarrollo clínico es un factor crítico en la aprobación de un candidato biosimilar

Las consideraciones clave en el diseño del plan de desarrollo clínico son:<sup>1,2</sup>

Selección de parámetros

Margen de comparabilidad

Ensayos clínicos: equivalencia versus no inferioridad

Diseños paralelos versus de transición única

Evaluación de la inmunogenicidad

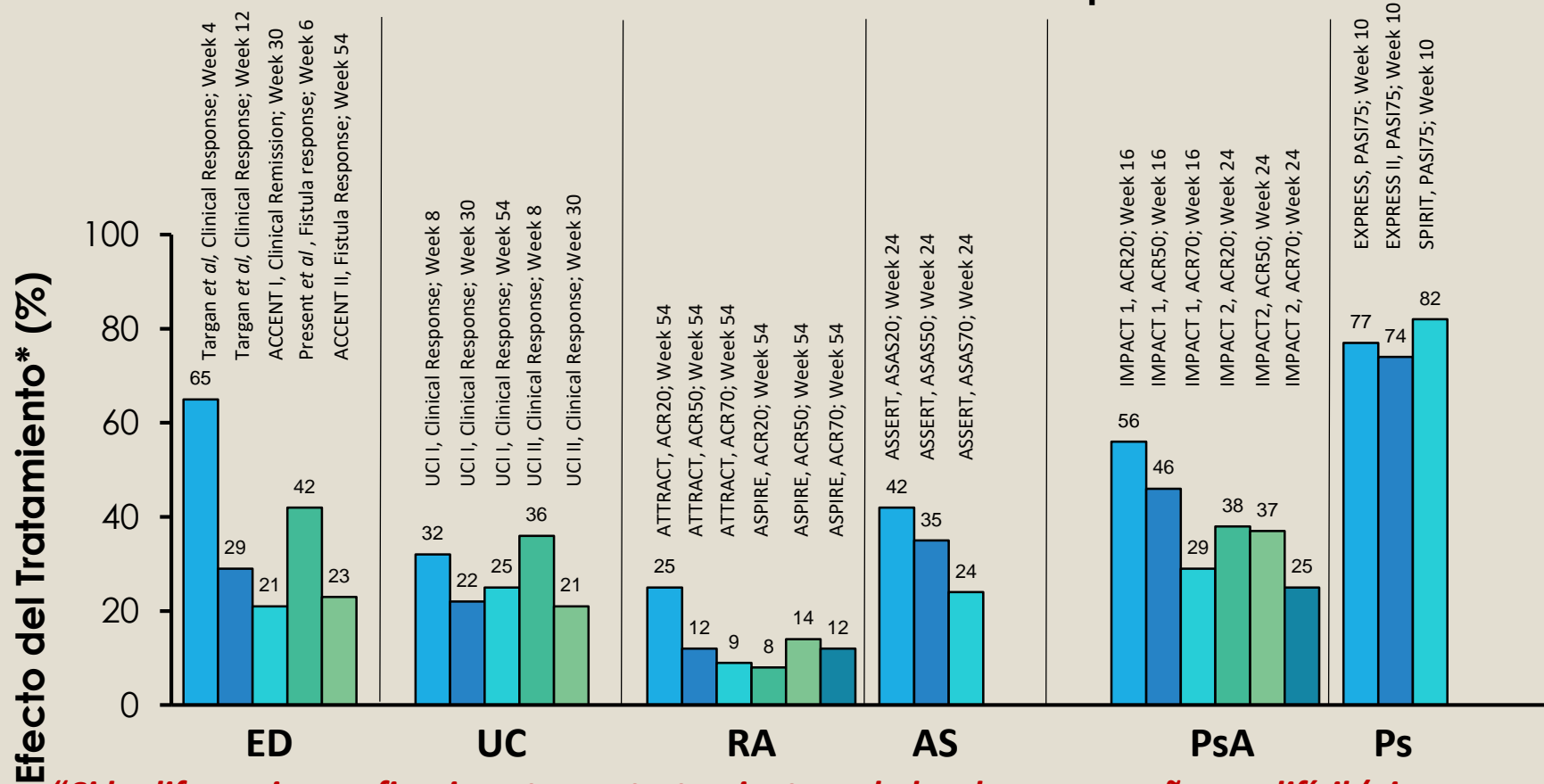
1. Fletcher MP. *Biologicals*. 2011;39:270-277.

2. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzmichael E, Amir E. *Invest New Drugs*. 2013;31:479-487.



# ¿Cual Modelo Clínico es el Mas Sensible para la Detección de Diferencias de Eficacia?

## Eficacia de Infliximab en sus Distintas Indicaciones Aprobadas<sup>1</sup>



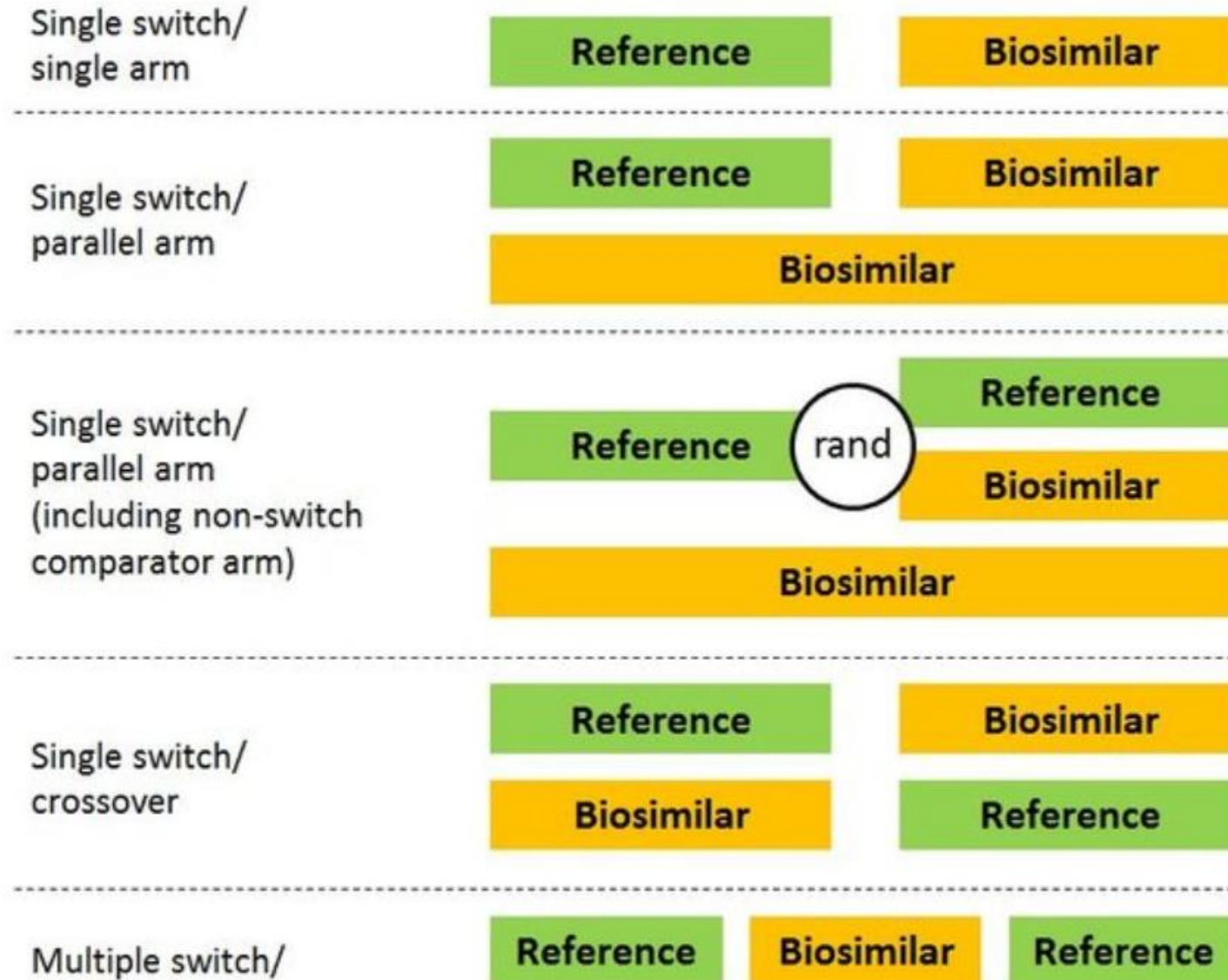
***“Si la diferencia en eficacia entre un tratamiento y el placebo es pequeña, es difícil (ej. menos sensible) mostrar una diferencia entre el tratamiento y otro tratamiento similar, aun si la hubiera”<sup>1</sup>***

- ED, Enfermedad de Crohn; UC, colitis ulcerativa; AR, artritis reumatoide; SA, espondilitis anquilosante; APs, artiritis psoriasica; PS, psoriasis
- \* Diferencia ajustada al Placebo (ej. infliximab menos placebo) en puntos porcentuales
- 1. Adaptado de: Lee H, The AAPS Journal (publico online: 11 Octubre 2013); DOI: 10.1208/s12248-013-9534-y

# Interchangeability and switching study designs for biosimilars

Posted 05/01/2018

Figure 1: Possible designs for switching studies of biosimilars



# FDA :actualizacion de la Guia sobre intercambiabilidad

## Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product

### Guidance for Industry

#### DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Ebla Ali-Drahim, 301-796-3691, or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2017  
Biosimilars

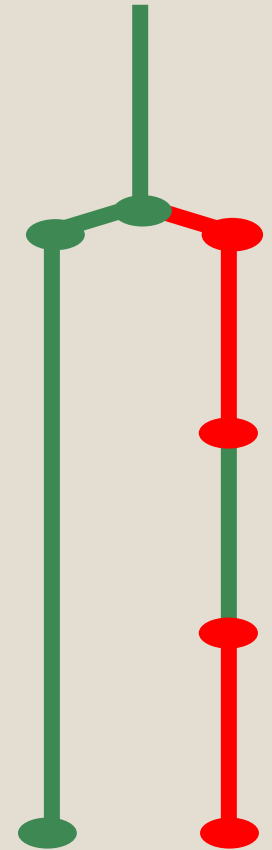
111528P  
06/12/17

1 Data and information needed to support a demonstration of interchangeability

2 Considerations for design and analysis of a switching study or studies to support a demonstration of interchangeability

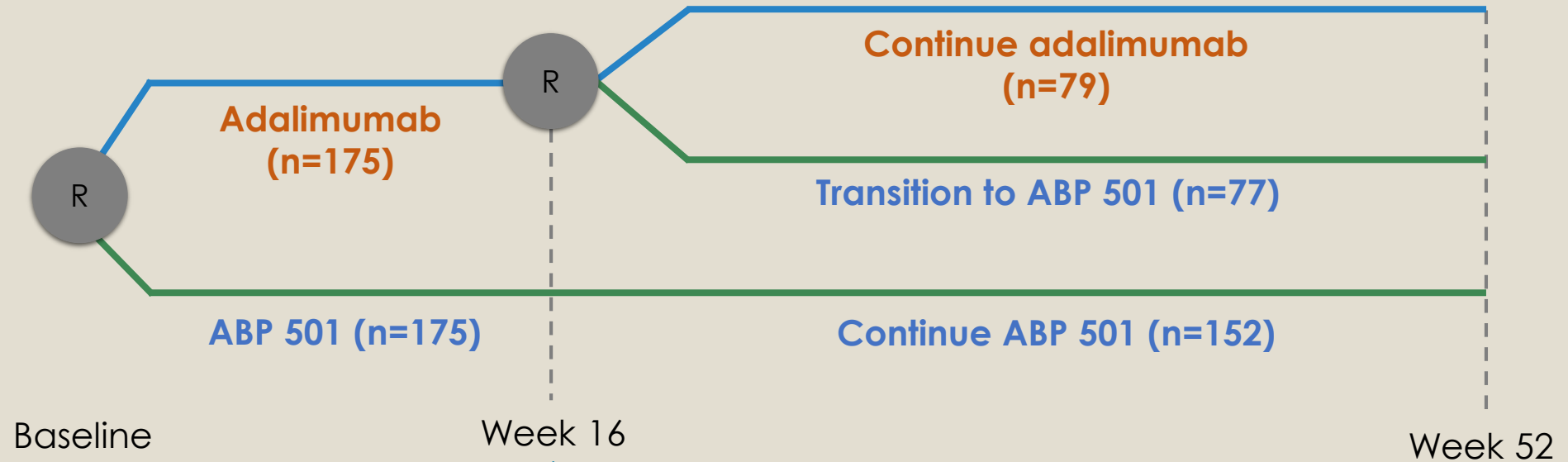
3 Recommendations regarding the use of a US-licensed reference product in a switching study or studies

4 Considerations for developing presentations, container closure systems, and delivery device constituent parts for proposed interchangeable products



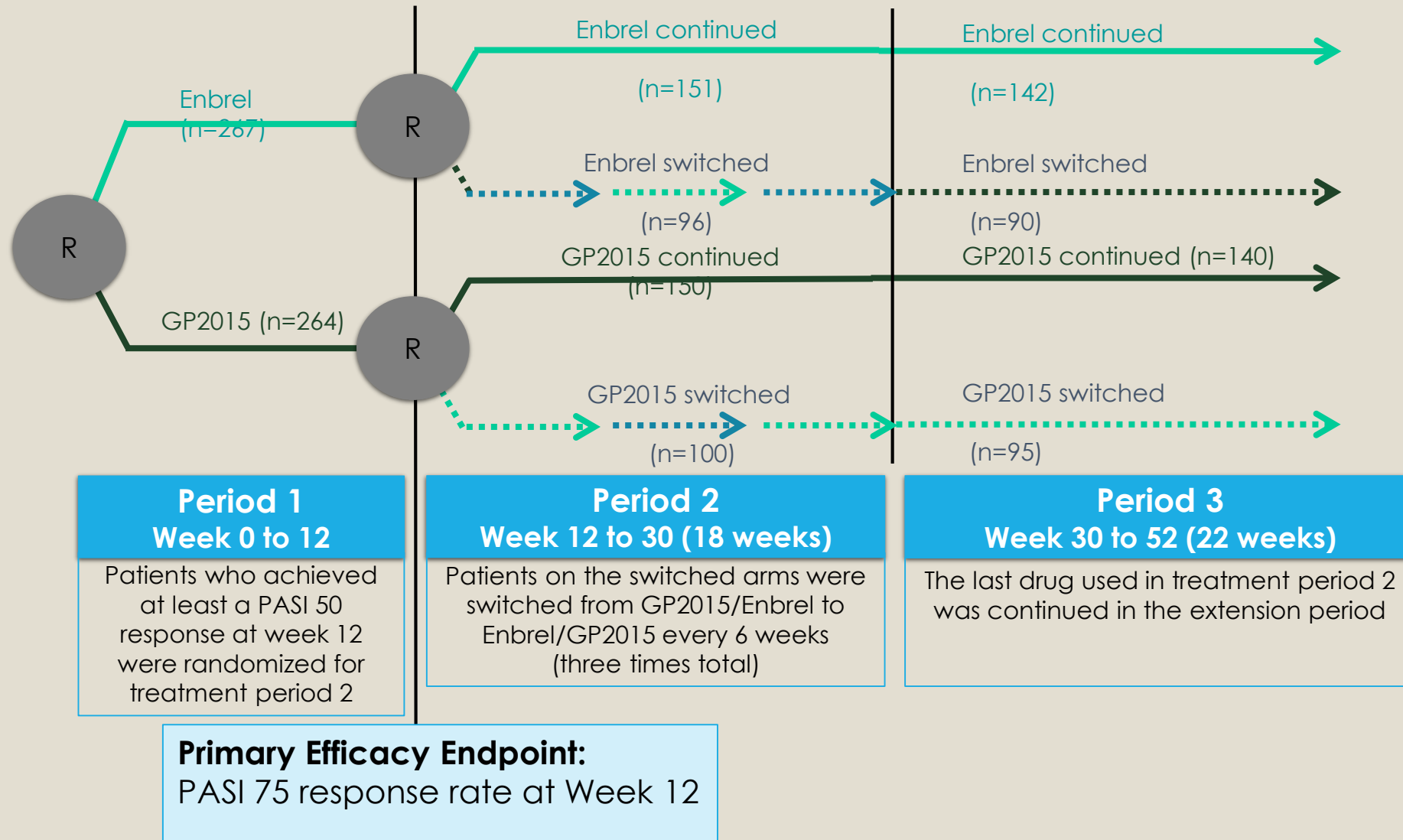
**POR LO MENOS 3 SWITCH**

# ABP 501 Trial Design: Switching Study in Psoriasis



**Primary Efficacy Endpoint:**  
Mean difference in % PASI  
improvement from BL at week 16

# GP2015-EGALITY Trial Design: Multiple Switches in Psoriasis



- PASI, Physician Area Severity Index.
- Griffiths CEM, et al. Br J Dermatol 2017;176:928–38

# Indicación de Extrapolación

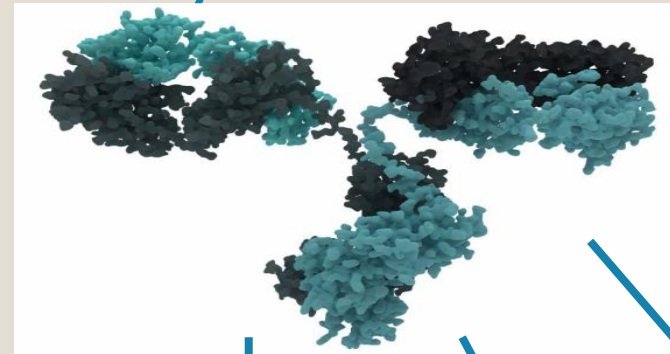
El producto de referencia fue aprobado para las indicaciones A, B, C y D



Aprobación para indicación A



2



3

¿Extrapolación a otros padecimientos o poblaciones de pacientes?



Indicación B



Indicación C



Indicación D

1

Estudios comparativos CMC/ de calidad, seguridad y eficacia de un **biosimilar** en una sola enfermedad o población específica de pacientes (Indicación A)

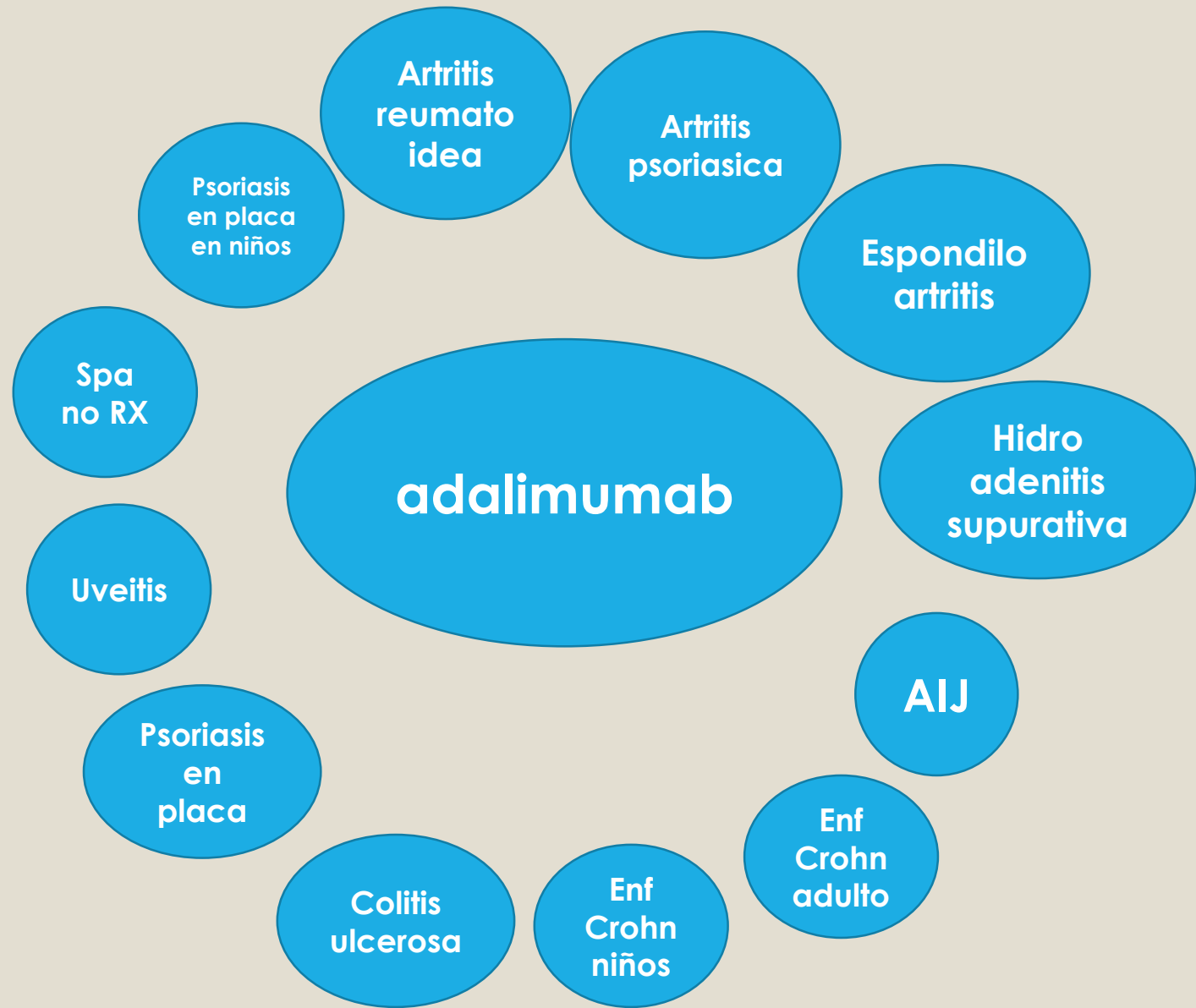


**Todas las aprobaciones son con **extrapolación**  
a todas las indicaciones**

## **Truxima / Rituximab EMA**

- **Leucemia linfocítica crónica**
- **Linfoma No Hodgkin**
- **Artritis Reumatoidea**
- **Granulomatosis con poliangeítis**
- **Poliangeítis microscópica**





# Intercambiabilidad, Switching, y Sustitución

Estos 3 conceptos vienen del mundo de las pequeñas moléculas genéricas:

## Intercambiabilidad

Practica de alternar entre un fármaco y otro sin riesgo significativo adverso para la salud <sup>1,2</sup>

## Switch / cambio

El **medico** decide cambiar una medicación por otra para mejorar el tratamiento o para minimizar los efectos adversos <sup>2,3</sup>

## Sustitución automática

Cuando un **farmacéutico** esta autorizado a substituir un medicamento prescripto por otro **sin el consentimiento del medico prescriptor** <sup>1,2</sup>

1. Macdonald JC, et al. MAbs. 2015;7:653-61;

2. GaBI. Glossary of key terms. Generics and Biosimilars Initiative website. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Glossary-of-key-terms>. Updated February 13, 2015. Accessed June 23, 2015;

3. Biosimilars: Substitution and Interchangeability. Amgen website. [http://www.amgen.com/science/substitution\\_interchangeability.html](http://www.amgen.com/science/substitution_interchangeability.html). 2015. Accessed June 24, 2015.

# intercambiabilidad



## definición FDA de intercambiabilidad<sup>1</sup>

- Requires demonstration of achieving same clinical effect in every patient
- However no scientific standard for achieving interchangeability
- Once granted by FDA and when state laws permit allows pharmacy level substitution without the intervention of a prescriber

Interchangeability means different things in US and EU!



***En Europa, no hay definición regulatoria de intercambiabilidad pero se sobrentiende que está relacionada al switching***

- Member states set individual policies on switching, automatic substitution and other prescribing practices

# Intercambiabilidad y Sustitución

## GENERICOS

- Las agencias reguladoras pueden designar los dos como **intercambiables**
- Dependiendo de las reglas locales o institucionales, los farmacéuticos podrían estar autorizados para, o hasta requerírseles, sustituir el medicamento original por un genérico sin informar al medico que prescribe (**sustitución automática**)

## BIOSIMILARES

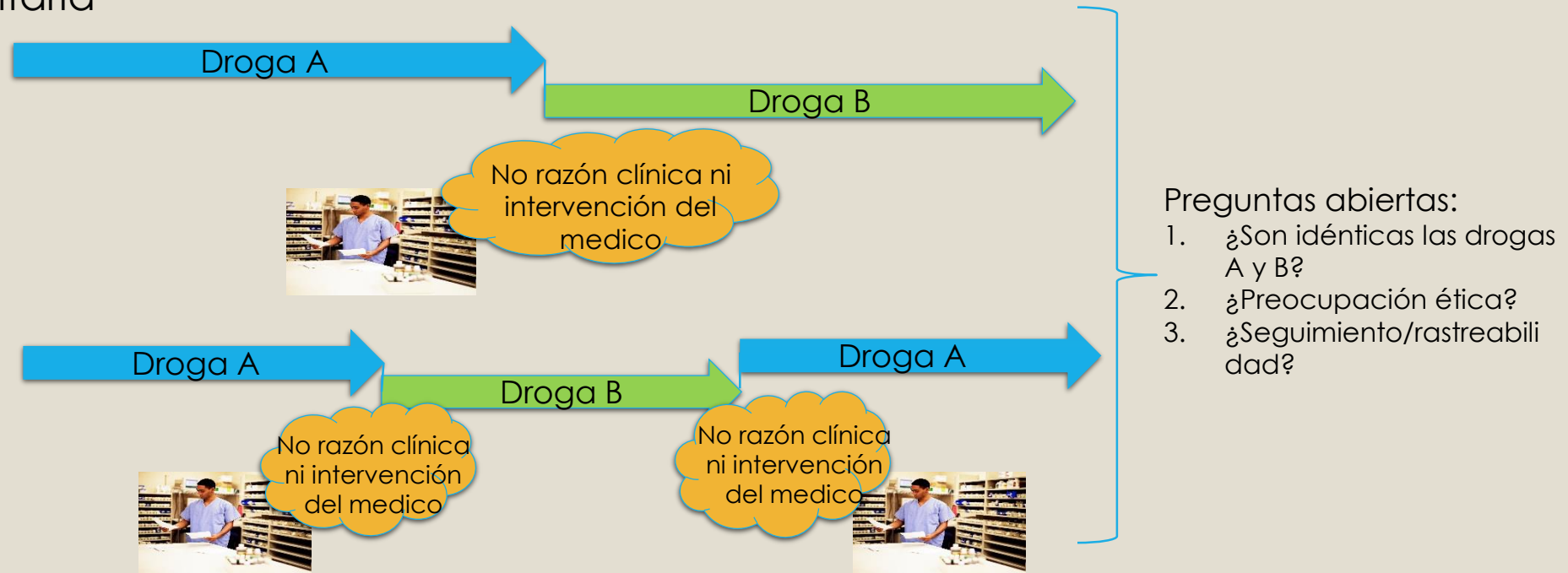
- El estatus de biosimilitud otorgado por un regulador **no implica intercambiabilidad, salvo que lo especifique cada regulación.**



# Intercambiabilidad, Sustitución y Cambio

## • Sustitución – Acción del farmacéutico

- Cuando un farmacéutico sustituye cierto producto prescrito por otro producto
- Si el médico que prescribe no es involucrado, se considera una sustitución “automática” o “involuntaria”

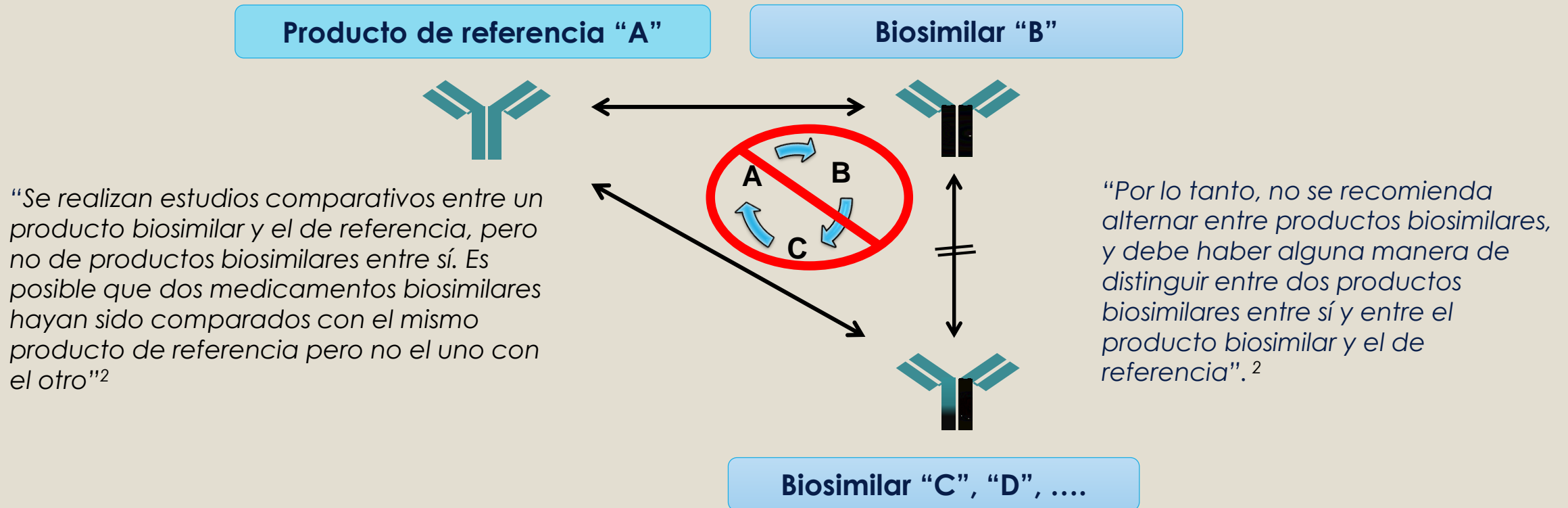


# Intercambiabilidad y Sustitución Entre Varios Medicamentos Biosimilares

*“No se puede comparar un producto biológico con más de un producto de referencia”*<sup>1</sup>

¿Se aplicará la ley transitiva a la intercambiabilidad en la práctica?

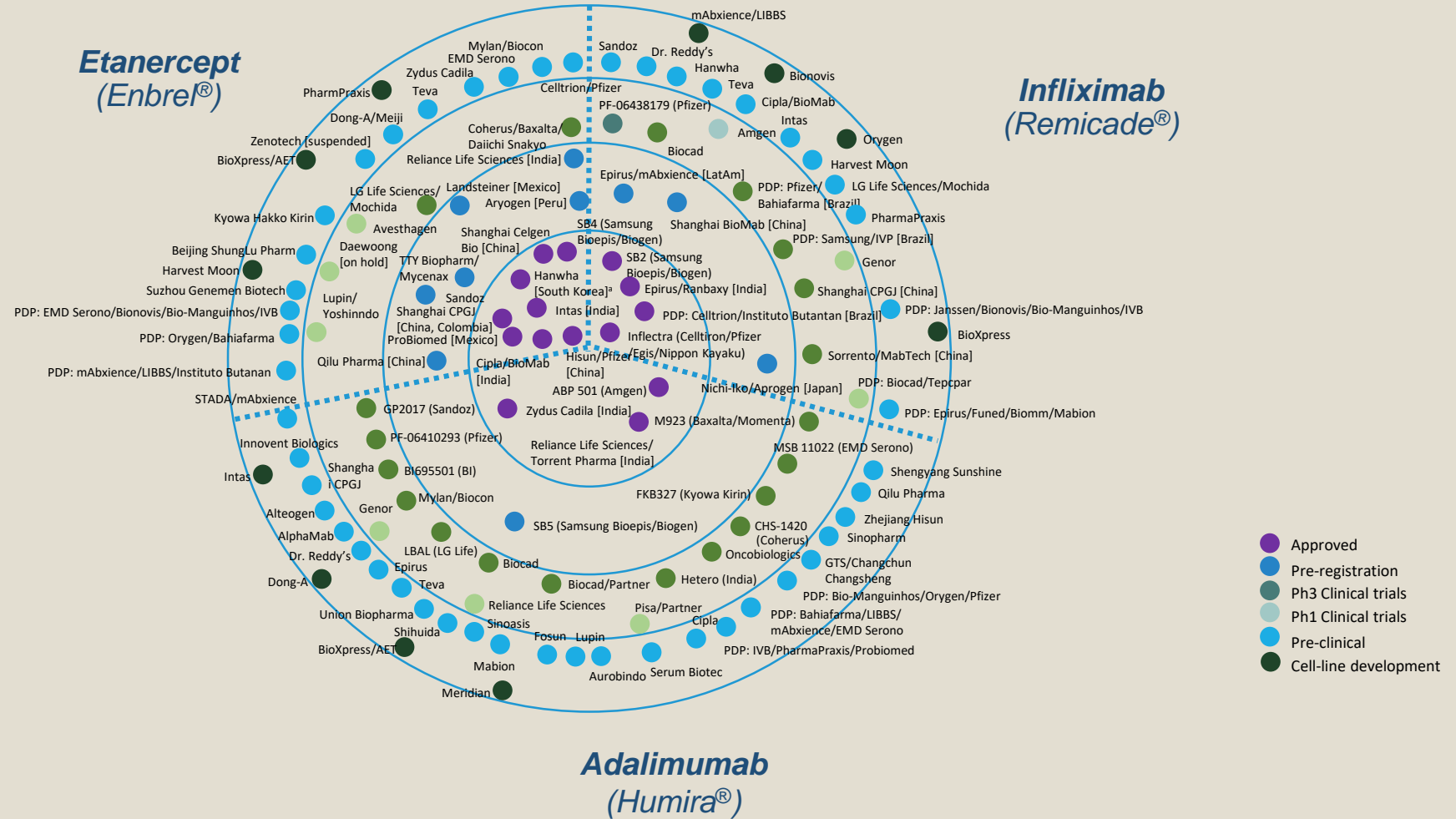
Si  $A=B$  y  $A=C$ , ¿se deduce que  $B=C$ ?



◦ 1. FDA Biologics Price Competition and Innovation Act 2009;

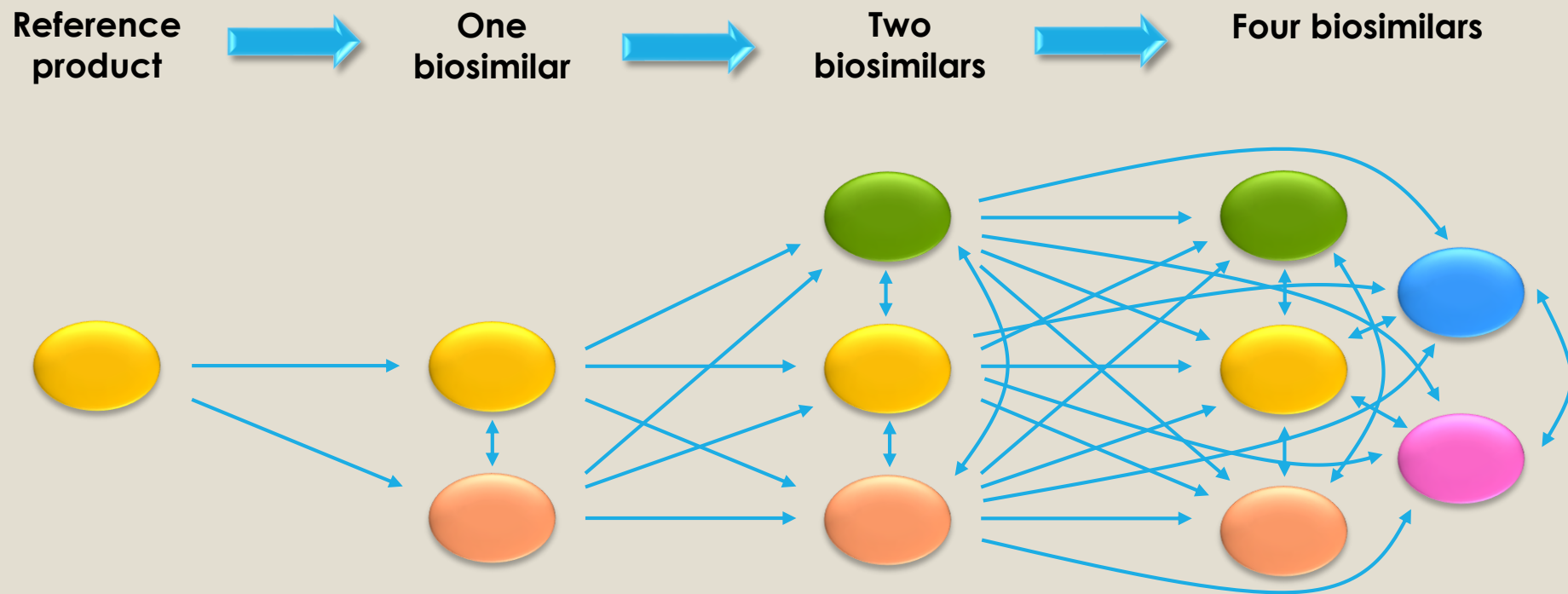
2. 56th Consultation on INN for Pharmaceutical Substances, Geneva: WHO, 2013, INN working document 13.335

# Looking Toward the Future: Number of Biologics in Inflammatory/Rheumatic Disease Will Increase



<sup>a</sup>Registration withdrawn;

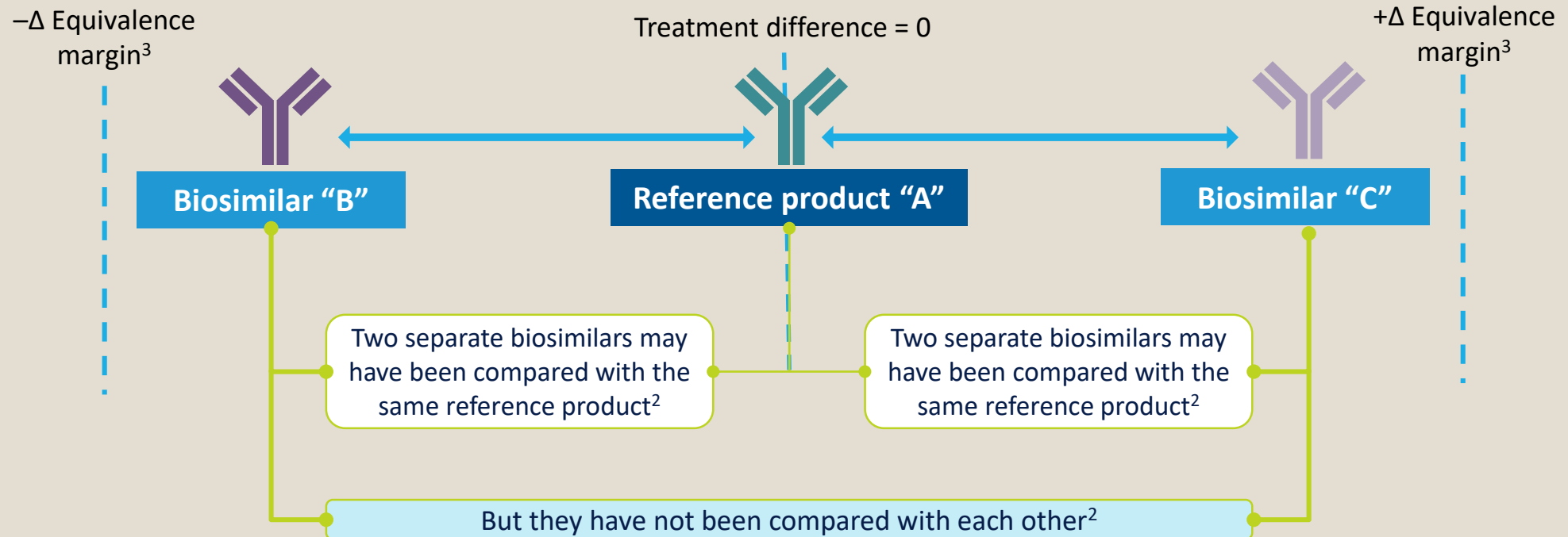
# Multi-Switch



# Potential Future Paradigm: Switches Possible Among Several Biosimilars of the Same Reference Product

A biologic product will not be evaluated against more than ONE reference product<sup>1</sup>

Comparability studies are performed between a biosimilar and its reference product<sup>2</sup>



◦ 1. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2010; 2. WHO 56th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances; Executive Summary Geneva, April 15–17 2013; 3. Castañeda-Hernández G, et al. RMD Open 2015;1:e000010;



**NOR  
SWITCH**

[Lancet](#). 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. Epub 2017 May 11.

**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.**

[Jørgensen KK](#)<sup>1</sup>, [Olsen IC](#)<sup>2</sup>, [Goll GL](#)<sup>2</sup>, [Lorentzen M](#)<sup>3</sup>, [Bolstad N](#)<sup>4</sup>, [Haavardsholm EA](#)<sup>5</sup>, [Lundin KEA](#)<sup>6</sup>, [Mørk C](#)<sup>7</sup>, [Jahnsen J](#)<sup>8</sup>, [Kvien TK](#)<sup>9</sup>; [NOR-SWITCHstudy group](#).

# Diseño del estudio y descripción

Estudio comparativo de no inferioridad, randomizado, doble ciego, controlado, con grupos paralelos, multicéntrico fase 4

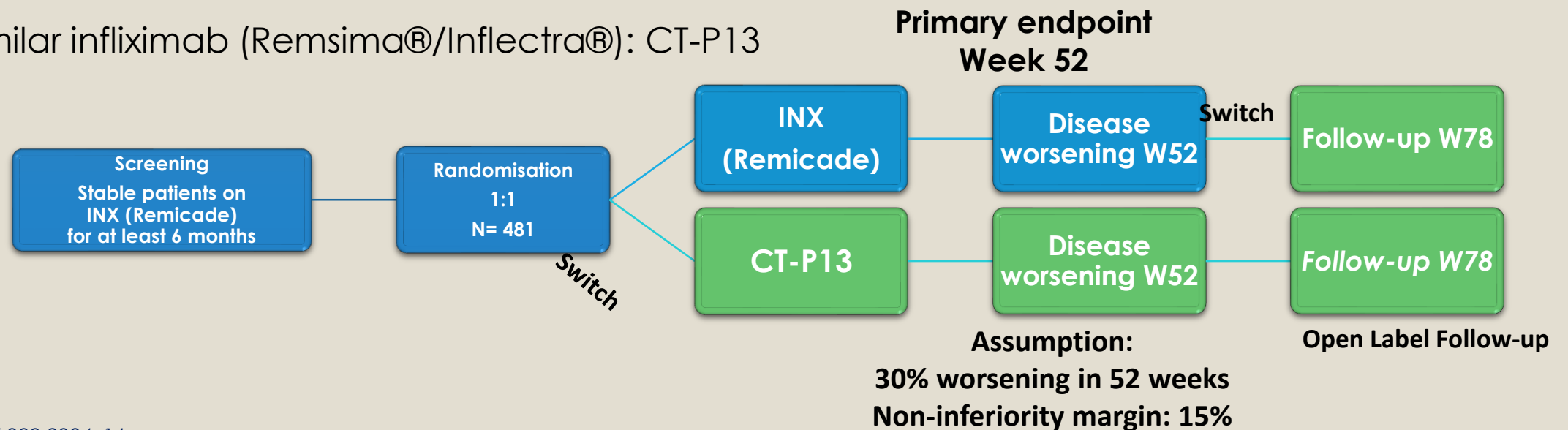
**Endpoint primario:** Eficacia (desmejoría de la enfermedad)

## Control de tratamiento:

- Infliximab Innovator : INX (Remicade)

## **Producto médico de Investigación:**

- Biosimilar infliximab (Remsima®/Inflectra®): CT-P13





# Objetivos del estudio

## Primarios:

- Comprobar si CT-P13 es no-inferior a INX (Remicade) con respecto a la desmejoría de la enfermedad en pacientes que han permanecido estables en tratamiento con INX (Remicade) por lo menos 6 meses

## Secundarios:

- Determinar la **seguridad e inmunogenicidad** de CT-P13 comparada con INX (Remicade) en pacientes que han permanecido estables en tratamiento con INX (Remicade) por lo menos 6 meses
- Comparar la **eficacia** de CT-P13 contra INX (Remicade) en pacientes en tratamiento estable con INX (Remicade) por lo menos 6 meses aplicando medidas genéricas y específicas de evaluación de resultados

# Objetivo Primario:

## desmejoría de la enfermedad por indicación

	INX (N= 202)	CT-P13 (N=206)	Adjusted rate difference (95% CI)
Disease worsening (all indications)*	53 (26.2%)	61 (29.6%)	-4.4 (-12.7–3.9)

**Los autores concluyeron que el switch de INX (Remicade) a CT-P13 no fue inferior a continuar el tratamiento con INX (Remicade)**

\*UC: Increase in p-Mayo score of  $\geq 3$  points and a p-Mayo score of  $\geq 5$  points,

CD: Increase in HBI of  $\geq 4$  points and a HBI score of  $\geq 7$  points

RA/PsA: Increase in DAS28 of  $\geq 1.2$  from randomization and a DAS score of  $\geq 3.2$

AS/SpA: Increase in ASDAS of  $\geq 1.1$  from randomization and a minimum ASDAS of 2.1

Psoriasis: Increase in PASI of  $\geq 3$  points from randomization and a minimum PASI score of  $\geq 5$

If a patient does not fulfill the formal definition, but experiences a clinically significant worsening according to both the investigator and patient and which leads to a major change in treatment this should be considered as a disease worsening but recorded separately in the CRF

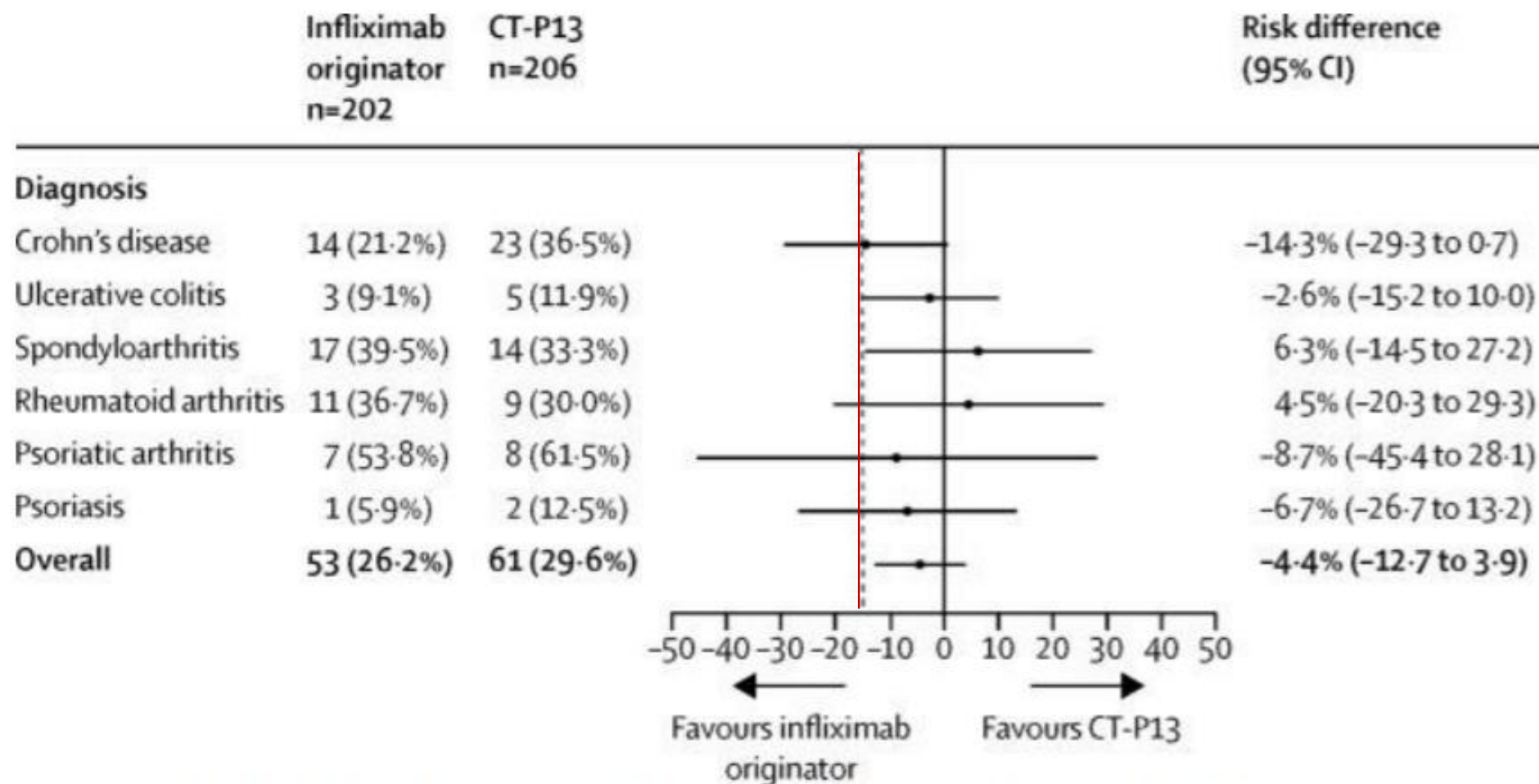


Figure 3: NOR-SWITCH study results (From reference 9 with permission)

# Desmejoría de la enfermedad por Indicación

Recaídas en  
30% pts con  
CT-P13

	INX (N=202)	CT-P13 (N=206)	Adjusted rate difference* (95% CI)
All	53 (26.2%)	61 (29.6%)	-12.7–3.9%
Crohn's disease	14 (21.2%)	23 (36.5%)	-29.3–0.7%
Ulcerative colitis	3 (9.1%)	5 (11.9%)	-15.2–10.0%
Spondyloarthritis	17 (39.5%)	14 (33.3%)	-14.5–27.2%
Rheumatoid arthritis	11 (36.7%)	9 (30.0%)	-20.3–29.3%
Psoriatic arthritis	7 (53.8%)	8 (61.5%)	-45.4–28.1%
Psoriasis	1 (5.9%)	2 (12.5%)	-26.9–13.2%

Lancet 2017;389:2304–16

**El estudio no tenía poder para analizar no-inferioridad en desmejoría de la enfermedad por indicación, se clasificó como un análisis exploratorio**

\*The percentage rate difference for each indication was not reported in the abstract

# DANBIO: A Nationwide Non-medical Switch From Originator ETN To SB4 In Patients With Inflammatory Arthritis

- **Study objectives and design**

- In April 2016, a non-medical switch from Enbrel to SB4 was dictated for all patients with inflammatory rheumatic diseases treated in routine care in Denmark
  - 20% of patients receiving reference ETN did not switch to SB4
- Outcomes were assessed prospectively for patients in the DANBIO registry with RA, PsA or SpA receiving ETN
  - Efficacy assessed at 3 months
  - Treatment withdrawal assessed at 5 months and 1 year

- **Methods**

- Inclusion criteria: patients followed in DANBIO since start of first bDMARD
- Disease flare was defined as  $\Delta\text{DAS28} \geq 1.2$  (RA/PsA) or  $\Delta\text{ASDAS} \geq 1.3$  (SpA)
- Factors associated with withdrawal were analysed by multivariable Cox regression

bDMARD, biologic disease-modifying anti-rheumatic drug; ASDAS, AS disease activity score; DAS28, 28-joint disease activity;  
ETN, etanercept; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SpA, axial spondyloarthritis.

Glintborg et al. Poster FRI0190 EULAR 2017; Hetland et al. Poster 1550 ACR 2017.

# DANBIO: 1-year Follow-Up

DANBIO registry

- **Results**
- **18%** of 1,623 patients had discontinued SB4 by 1 year post-switch
  - A comparison with historical rates for reference ETN is due to be presented
- **The most common reasons for discontinuation were:**
  - **Loss-of-efficacy (54%)**
  - **AEs (28%)**

	RA (N=937)	PsA (N=351)	SpA (N=335)
<b>Withdrawal during follow-up, n (%)</b>	177 (19%)	52 (15%)	47 (14%)
<b>Prior ETN treatment duration in withdrawers, yrs</b>	5.6 (2.8–8.9)	3.7 (2.7–6.3)	3.2 (1.5–5.2)

ETN, etanercept; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SpA, axial spondyloarthritis.



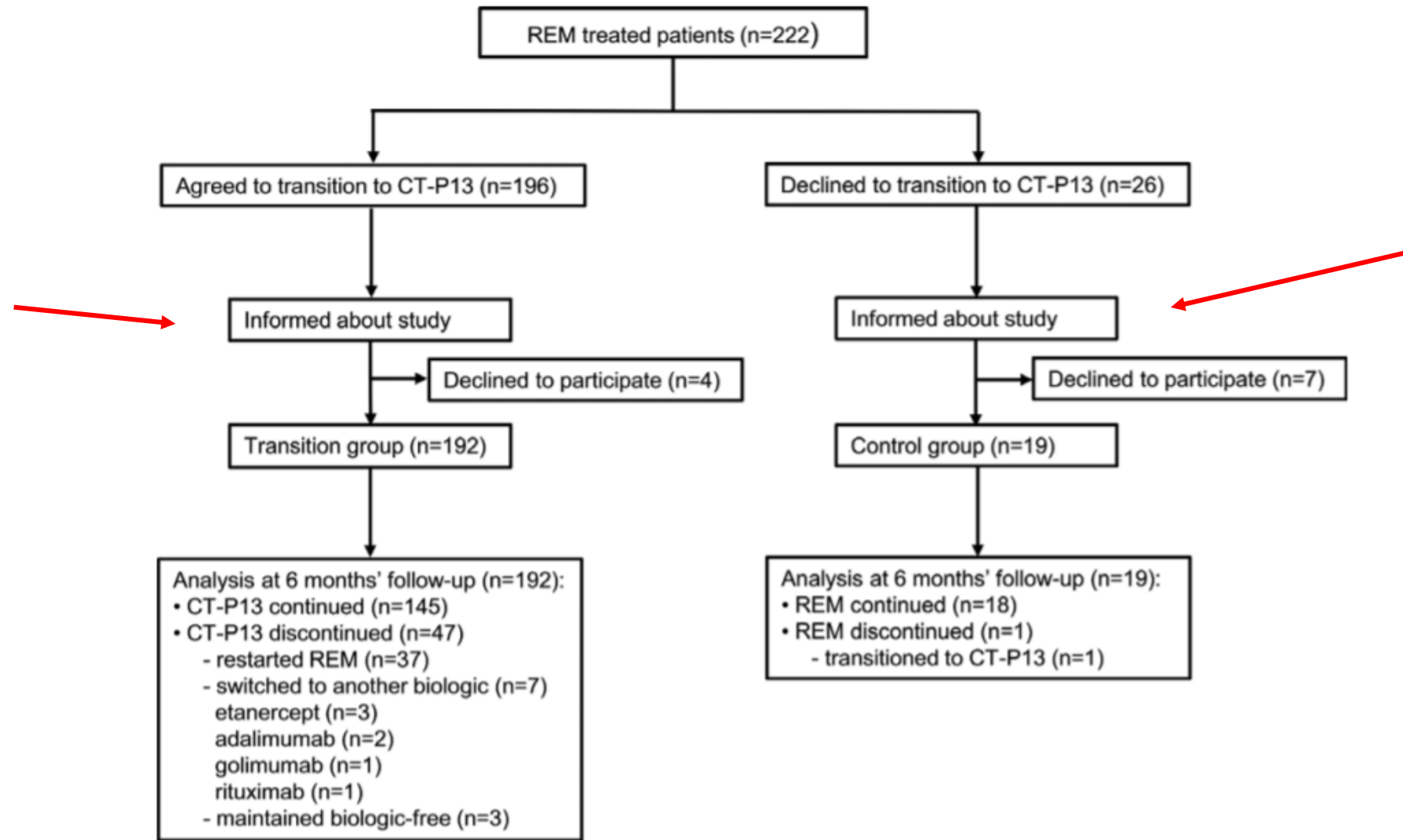
# Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab

Lieke Tweehuysen,<sup>1</sup> Bart J. F. van den Bemt,<sup>2</sup> Iris L. van Ingen,<sup>3</sup> Alphons J. L. de Jong,<sup>4</sup> Willemijn H. van der Laan,<sup>5</sup> Frank H. J. van den Hoogen,<sup>2</sup> and Alfons A. den Broeder<sup>2</sup>

**Objective.** To evaluate drug survival, effectiveness, pharmacokinetics, immunogenicity, and safety in daily practice after transitioning treatment from original reference infliximab (Remicade [REM]) to a biosimilar infliximab (CT-P13 [Remsima; Inflectra]) in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis.

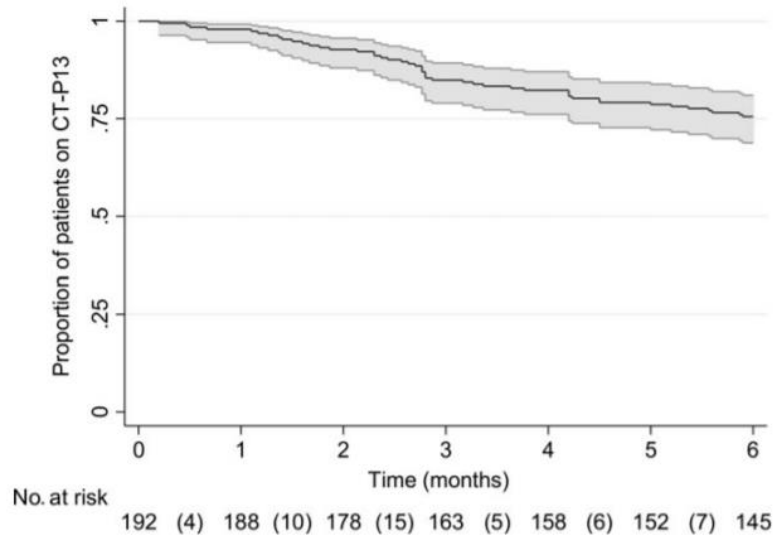
**Study design.** The BIO-SWITCH study was a multicenter prospective cohort study. It was approved by the local ethics committee (CMO region Arnhem-Nijmegen) and was registered at the Dutch Trial Registry (NTR5279) (14). Written informed consent was obtained from all patients. During the study, patients received usual care for their disease. This consisted of routinely monitoring disease activity, setting targets for low disease activity, and changing treatment until the treatment goal was reached. Treatment choices about starting or discontinuing disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), or corticosteroids were left to the discretion of the treating rheumatologist.





**Figure 1.** Flow chart showing the distribution of study patients from baseline to month 6 in the transition group and the control group of the BIO-SWITCH study. REM = Remicade (reference infliximab); CT-P13 = biosimilar infliximab.

24% de los pts  
discontinuó CT P13



**Figure 2.** Kaplan-Meier curve showing the proportion of patients who continued to receive treatment with biosimilar infliximab CT-P13 over 6 months. Shown is the survivor function curve (heavy line) with 95% confidence interval (shaded areas). Numbers in parentheses are the number of patients who discontinued CT-P13 during the interval.

***Conclusion.*** In our cohort, one-fourth of patients discontinued CT-P13 during 6 months of follow-up, mainly due to an increase in the subjective features of the tender joint count and the patient's global assessment of disease activity and/or subjective AEs, possibly explained by nocebo effects and/or incorrect causal attribution effects.

# Desafíos en la Trazabilidad de productos Biológicos & Biosimilares

- Los desafíos para la trazabilidad son múltiples y comprenden:
  1. Un **sistema de nombres** que permita una clara identificación de los productos biológicos incluyendo a los biosimilares.
  2. Un **sistema robusto que asegure la trazabilidad** de los productos y lotes a través de la cadena de suministro farmacéutico.
  3. Una **transferencia de la información de la exposición** a fuentes de datos de farmacovigilancia en forma correcta y completa .

# La importancia del nombre

La capacidad de distinguir un biosimilar de un producto de referencia, u otro biosimilar, tiene influencia directa:<sup>1</sup>



En la habilidad del médico para prescribir el medicamento biológico previsto



En reportar reacciones farmacológicas adversas y atribuir las al medicamento biológico y fabricante correctos



En garantizar que el medicamento biológico previsto se dispense adecuadamente en la farmacia



En el adecuado seguimiento del medicamento biológico a lo largo de su vida útil en el mercado (a saber, farmacovigilancia)



En la alternación entre el uso del producto de referencia y el biosimilar (a saber, permutación)

# Medicamentos Biológicos: Ventajas de la Denominación Común Distinguible

- Mejores informes sobre eventos adversos<sup>1,2</sup>
  - Optimiza la farmacovigilancia aumentando la precisión del informe de eventos adversos y de las posibles acciones correctivas.<sup>3,4</sup>
- Mayor precisión a la hora de recetar<sup>3,4</sup>
  - Aumenta la transparencia del medicamento dispensado al paciente.
  - Aumenta el control del médico en la toma de decisiones sobre recetas.
  - Minimiza el riesgo de una sustitución inadecuada, involuntaria o automática.

# Posturas Sobre el Uso de Denominaciones Comunes Distinguibles e Idénticas para Biofármacos



## Canadá<sup>4</sup>

Se usa la DCI siempre que exista. A la espera de la decisión final de la OMS.



## EE. UU.<sup>1-2</sup>

La FDA no ha fijado pautas. Las últimas decisiones indican usar **prefijos** (filgrastim-tdbo).



## Brasil<sup>7</sup>

Las directivas con respecto a productos biosimilares no mencionan el tema.



## CE/EMA<sup>3</sup>

**En contra** de las DCI distinguibles. La EMA está a favor de recetar por **denominación de marca**: ej: el biosimilar de infliximab (Remsima) recibe la misma DCI que el medicamento innovador.



## Japón<sup>6</sup>

Exige un Calificador Biológico: se debe especificar un medicamento biológico de continuación; las denominaciones comunes y de marca deben ser fácilmente distinguibles.



## Australia<sup>5</sup>

A favor de la denominación común distinguible, pero aguarda la pauta oficial de la OMS, "mientras tanto, para los medicamentos biosimilares se utilizará el nombre del biológico sin una terminación que lo identifique como biosimilar; p. ej., un producto biosimilar al producto de referencia Neupogen filgrastim se denominará de la siguiente manera: NOMBRE COMERCIAL filgrastim".

1. CDER Zaltrap application summary: Consultado el 1 de agosto de 2013; 2. FDA Week (vol. 18, No. 36, 7 de septiembre de 2012); 3. Eu Comm. Pharmaceutical Committee Meeting. 23 de octubre de 2013; 4. Health Canada Drug Products Database: Terminology; 5. Australian TGA 21 de enero de 2015. Naming Conventions for Biosimilars; 6. WHO 57th Consultation on INNs Geneva Switzerland 2013; 7. Brasil: RDC 55/2010



# BIOBADASAR & BIOBADASER

<http://biobadasar.ser.es>



[INICIO](#) [PUBLICACIONES](#) [CONGRESOS](#) [DOCUMENTACIÓN](#) [PROTOCOLO](#) [CONTACTAR](#)

## Plataforma BIOBADASAR III

Registro Argentino de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas

### Bienvenido a la Plataforma BIOBADASAR III de la SAR

Este registro recoge información sobre todos los acontecimientos adversos relevantes que presenten los pacientes que inicien tratamiento con las llamadas terapias biológicas. Su objetivo es conocer bien la seguridad de estos medicamentos a largo plazo.

El registro es posible gracias a la colaboración entre los reumatólogos argentinos y la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR).



#### Destacados

07/12/2017 - Responsables de Biobadasar

15/05/2015 - centros participantes

07/05/2015 - avances significativos

#### Patrocinadores

El soporte funcional y económico de BIOBADASAR estará dado por la Sociedad Argentina de Reumatología con fondos propios, lo cual garantiza la independencia del registro.

#### Acceso investigadores

Acceder

[¿No recuerdas tu contraseña?](#)



ES EN

[INICIO](#) [PUBLICACIONES](#) [CONGRESOS](#) [DOCUMENTACIÓN](#) [PROTOCOLO](#) [CONTACTAR](#)

## Plataforma BIOBADASER III

Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas

### Bienvenido a la Plataforma BIOBADASER III de la SER

Este registro recoge información sobre todos los acontecimientos adversos relevantes que presenten los pacientes que inicien tratamiento con las llamadas terapias biológicas. Su objetivo es conocer bien la seguridad de estos medicamentos a largo plazo.

El registro es posible gracias a la colaboración entre los reumatólogos españoles, la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología (FER), la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS) y la Sociedad Española de Reumatología (SER).



#### Destacados

06/02/2018 - Boletín de seguimiento del estudio

22/12/2017 - BIOBADASER Annual Report 2017 (English version)

21/12/2017 - Informe anual 2017 ya disponible

19/12/2017 - Boletín de seguimiento del estudio

26/09/2017 - Publicación: Objetivos y metodología de la fase III

#### Acceso investigadores

Acceder

[¿No recuerdas tu contraseña?](#)

BIOBADAMERICA located in the international context, position of advantage when sharing the same structure





## PANLAR Consensus on Biosimilars

2. An effective pharmacovigilance program should be implemented applying activities to closely monitor, identify, and assess any safety concern related to biosimilars.

Pharmacovigilance is considered fundamental to understand and build evidence on biosimilars use (19). However, few countries in Latin America have an intensive post-licensing monitoring system in place. In addition, most countries in Latin America have multiple agencies or organizations receiving adverse event reports (20). It would be necessary to implement an integrative system to centralize data and optimize analysis and interpretation (21). Nevertheless, initiatives regarding measures to implement a pharmacovigilance system have already started. A group of experts in LA have discussed with policy makers the recommendations for their implementation (20). PANLAR will follow up on such initiatives and ensure measures for their maintenance.



**20° PANLAR 2018**

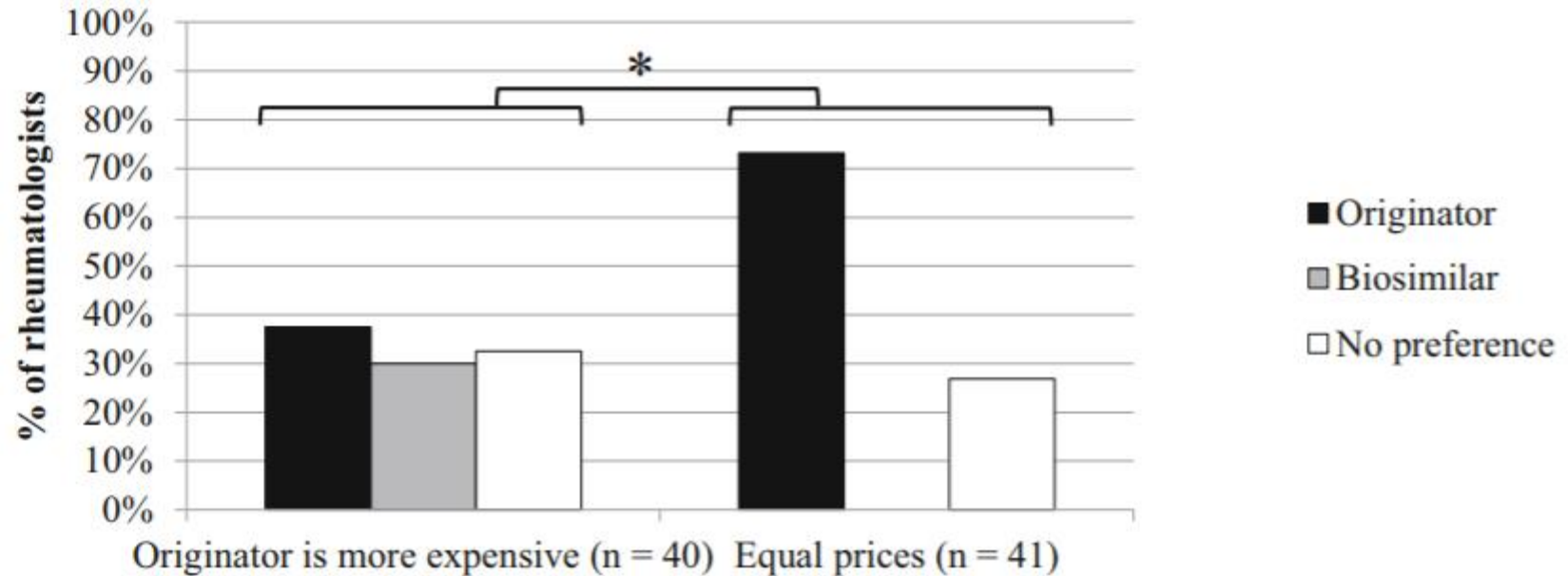
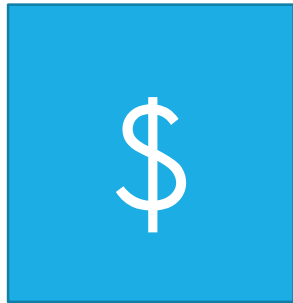
Congreso Panamericano de Reumatología  
Pan-American Congress of Rheumatology  
Congresso Panamericano de Reumatologia

7 - 10 de abril de 2018  
April, 7 - 10, 2018

Buenos Aires, **Argentina**  
**Hotel Hilton** Buenos Aires

## Perception of Originator Biologics and Biosimilars in Rheumatology

*When the price of the originator has decreased, but is higher than the biosimilar, which one do you prefer to prescribe? And when the prices are equal?*



# Una perspectiva hacia el futuro: la cantidad de biológicos para enfermedades inflamatorias aumentará considerablemente

## EL FUTURO

Productos originales actualmente disponibles



>36 biosimilares<sup>1</sup>



nuevos productos originales con un mecanismo de acción diferente



El mercado será complejo





**Muchas gracias por su atención**

