



O Impacto do *Non-Medical Switch* na jornada do paciente em gastroenterologia

The impact of non-medical switch in the patient's journey in the Gastroenterology

Fábio V. Teixeira, MD, MSc, PhD

Coordenador da Comissão de Medicamentos e Biossimilares da FBG
Diretor Médico da Clínica GastroSaúde, Marília-SP

Posicionamento de Sociedades quanto aos Biossimilares

Reumatologia, Gastroenterologia e Dermatologia

Review

Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease—Focus on clinical evaluation of monoclonal antibodies and fusion proteins used in the treatment of autoimmune diseases

Valderílio Feijó Azevedo ^{a,*}, Eduardo de Souza Meirelles ^a, Jussara de Almeida Lima Kochen ^a, Ana Cristina Medeiros ^a, Sender J. Miszputen ^{c,d}, Fábio Vieira Teixeira ^d, Adérson Osmar Mourão Cintra Damião ^d, Paulo Gustavo Kotze ^d, Ricardo Romiti ^b, Marcelo Arnone ^b, Renata Ferreira Magalhães ^b, Cláudia Pires Amaral Maia ^b, André Vicente E. de Carvalho ^b

^a Brazilian Society of Rheumatology, Brazil

^b Brazilian Society of Dermatology, Brazil

^c Brazilian Federation of Gastroenterology, Brazil

^d Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease, Brazil



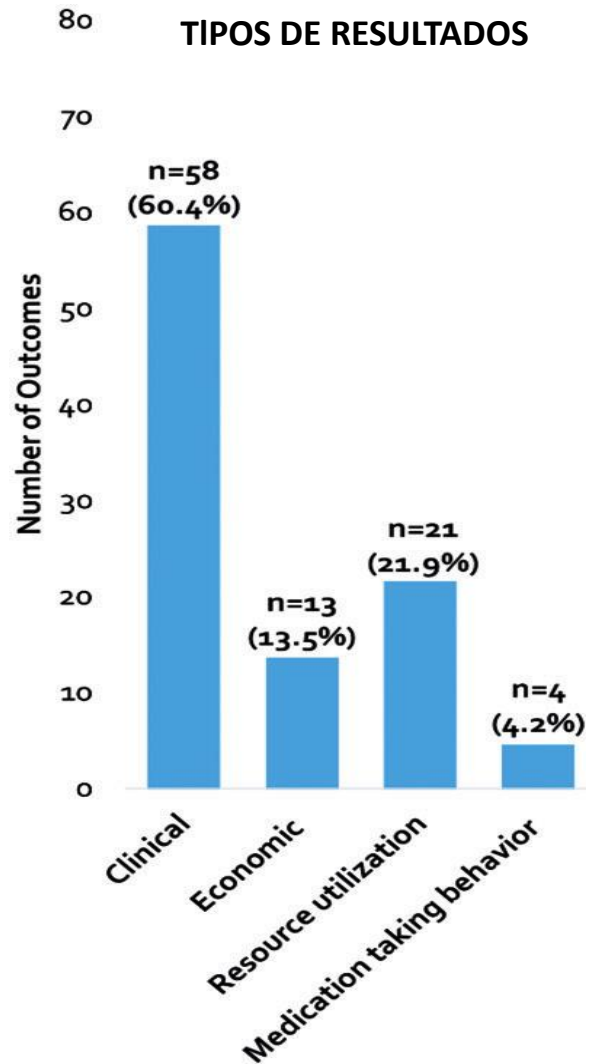
Posicionamento de Sociedades quanto aos Biossimilares

Reumatologia, Gastroenterologia e Dermatologia



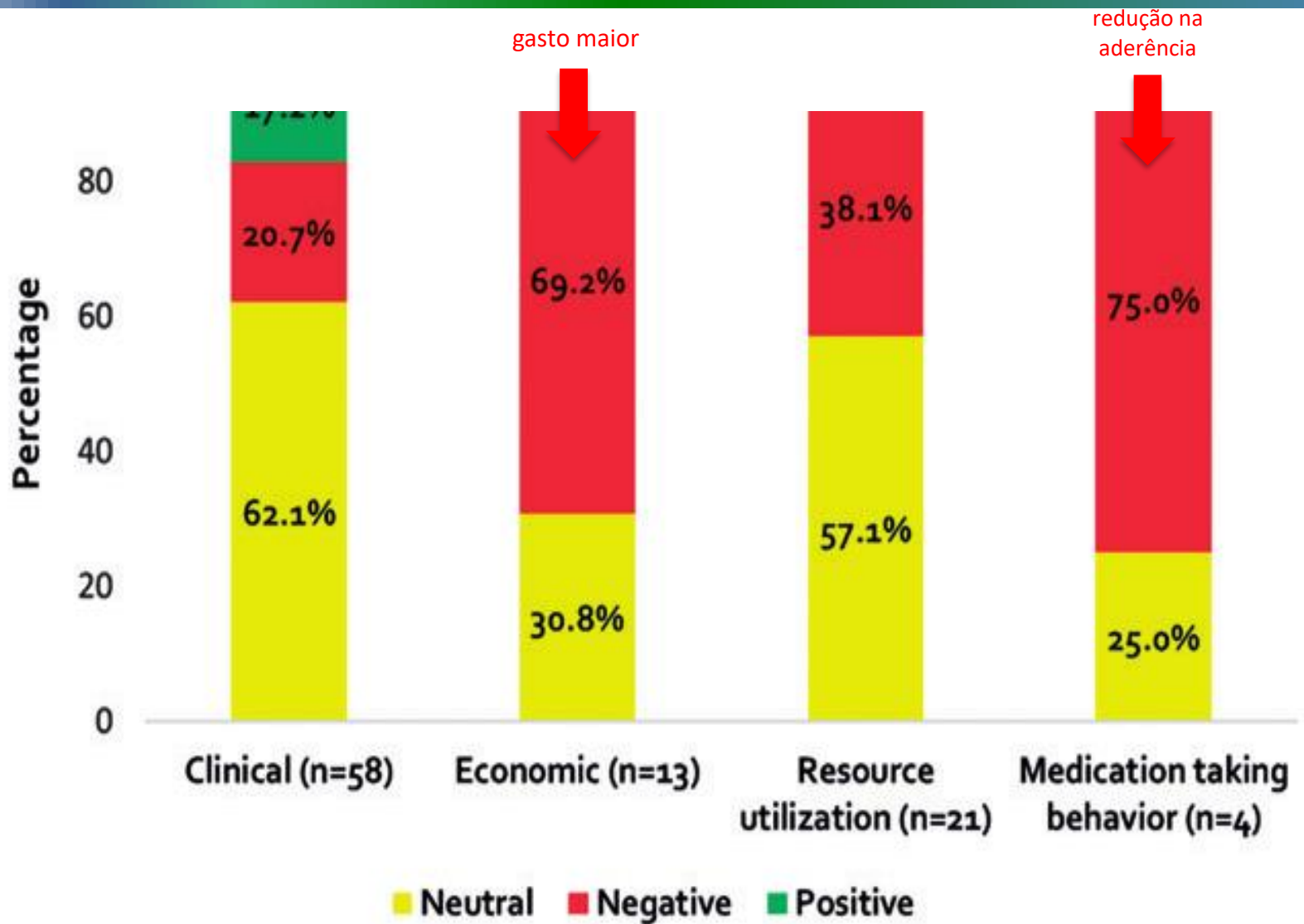
1. As sociedades médicas dão apoio a introdução dos biossimilares no mercado brasileiro com o objetivo de reduzir o custo do tratamento e dar maior acesso aos pacientes
2. O exercício de comparabilidade (físico-químico e clínico) devem seguir as recomendações da OMS
3. É mandatório que os fabricantes comprovem a eficácia e segurança de seus produtos com aqueles ditos de referência
4. A nomenclatura dos biossimilares deve distinguir facilmente o produto com relação a droga referência para facilitar o reconhecimento e a farmacovigilância
5. Os especialistas não são contra a extrapolação de indicações desde que se demonstre eficácia, segurança do biossimilar e o mecanismo de ação do medicamento seja o mesmo nas doença indicada para a extrapolação
6. Os especialistas são contra a substituição automática, ou seja, sem o conhecimento médico
7. Farmacovigilância dos produtos biossimilares é MANDATÓRIA e deveria ter o mesmo rigor do medicamento referência
8. Para um produto ser considerado intercambiável, os postulantes deveriam fornecer **resultados de estudos clínicos, com mais de uma troca entre referência e biossimilar,** que comprovem eficácia e segurança

Non-medical switch



Resultados de Estudos

Non-medical switch



100

Qual a experiência com o switch de Infliximabe por CT-P13 em pacientes em remissão clínica ?

Non-medical switch no tratamento da AR

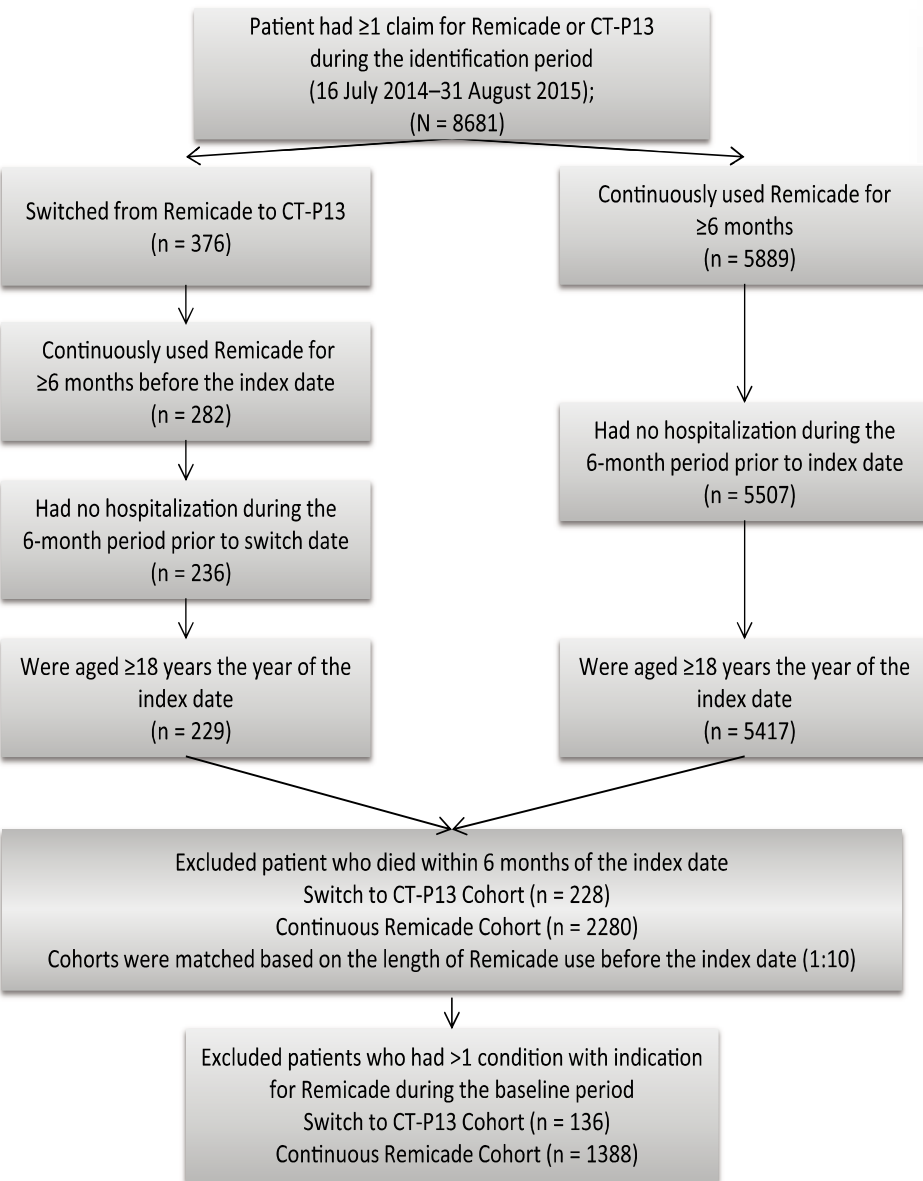


SAT0172

Economic Outcomes, Treatment Patterns, and Adverse Events and Reactions for Patients Prescribed Infliximab or CT-P13 in the Turkish Population

K Phillips¹, T Juday², Q Zhang³, A Keshishian³

¹Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, United States; ²Formerly of AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States; ³STATINMED Research Inc., Ann Arbor, Michigan, United States

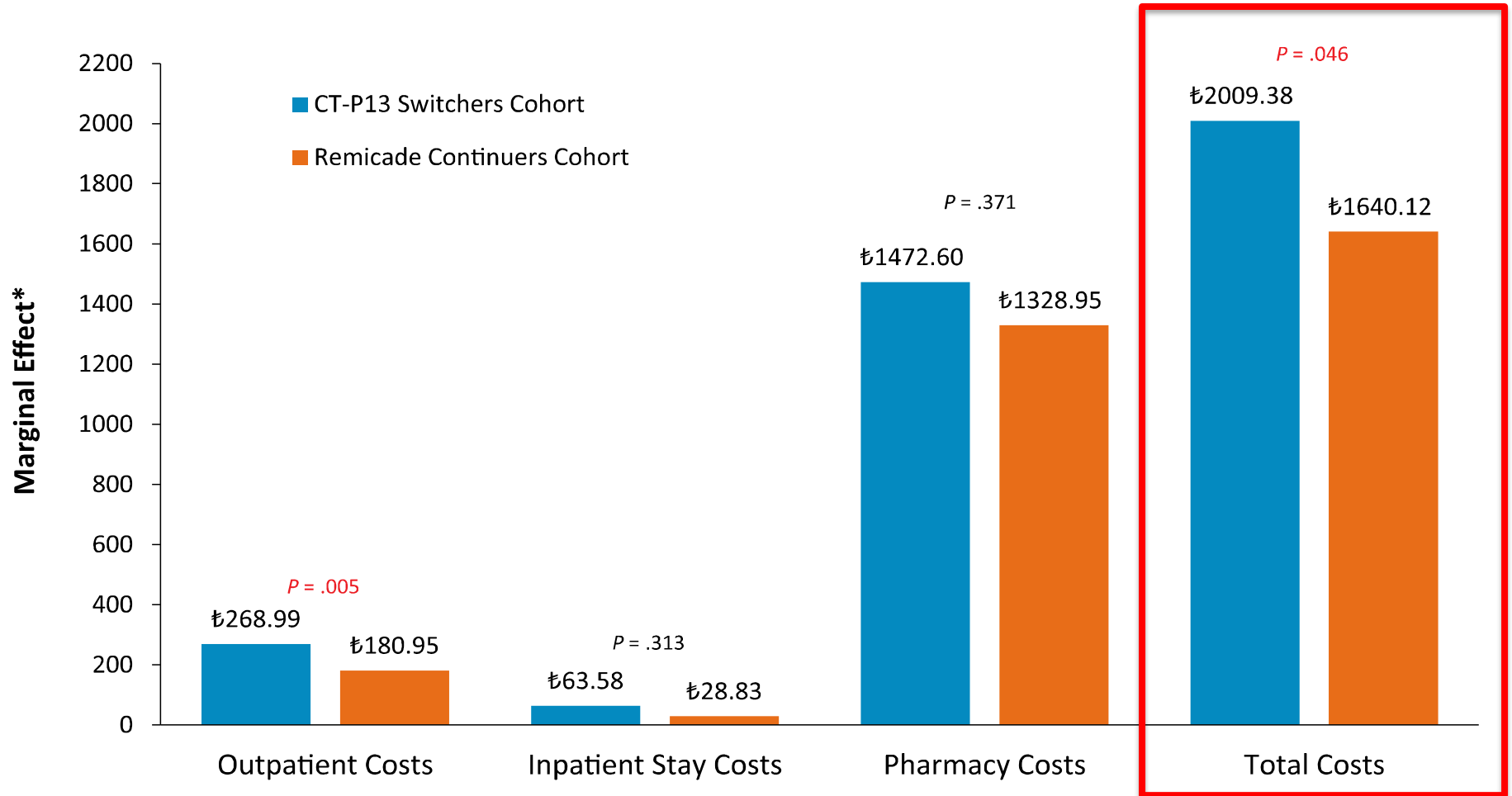


- AR, estaveis por ≥ 6 meses
- sem hospitalizações
- *Switch* para CT-P13: 376
- Manteve uso de Remicade: 5889



	Adjusted IRR			
	IRR	95% CI		P-value
Adverse Reactions				
Continuous Remicade cohort	Reference			
Switch to CT-P13 cohort	0.84	0.55	1.27	.411
Adverse Events				
Continuous Remicade cohort	Reference			
Switch to CT-P13 cohort	0.67	0.19	2.3	.521

Non-medical switch no tratamento da AR



₺ = Turkish lira is the currency of Turkey.

*Marginal effect measures the effect of the regression on the costs.

Nós temos evidência científica robusta que existe eficácia e segurança no *switch* de infliximabe pelo CT-P13?

The NOR-SWITCH STUDY

Delineamento do estudo



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



Endpoint 1^o
52 semanas

Pacientes estáveis,
pelo menos, por
6 meses com
REMICADE

Todos com REMICADE
Randomização 1:1
500 pacientes

Remicade

Piora da doença
Semana 52

Seguimento
Semana 78

Remsima

Piora da doença
Semana 52

Seguimento
Semana 78

- Assumindo piora da resposta de 30% em 52 semanas
- Margem de Não-inferioridade: $\pm 15\%$

Endpoint Primário

Piora da doença em 52 semanas

	Remicade N = 202	Remsima N = 206	Diferença (IC 95%)
PIORA DA DOENÇA *	53 (26,2%)	61 (29,6%)	-4,4 (12,7 a 3,9)

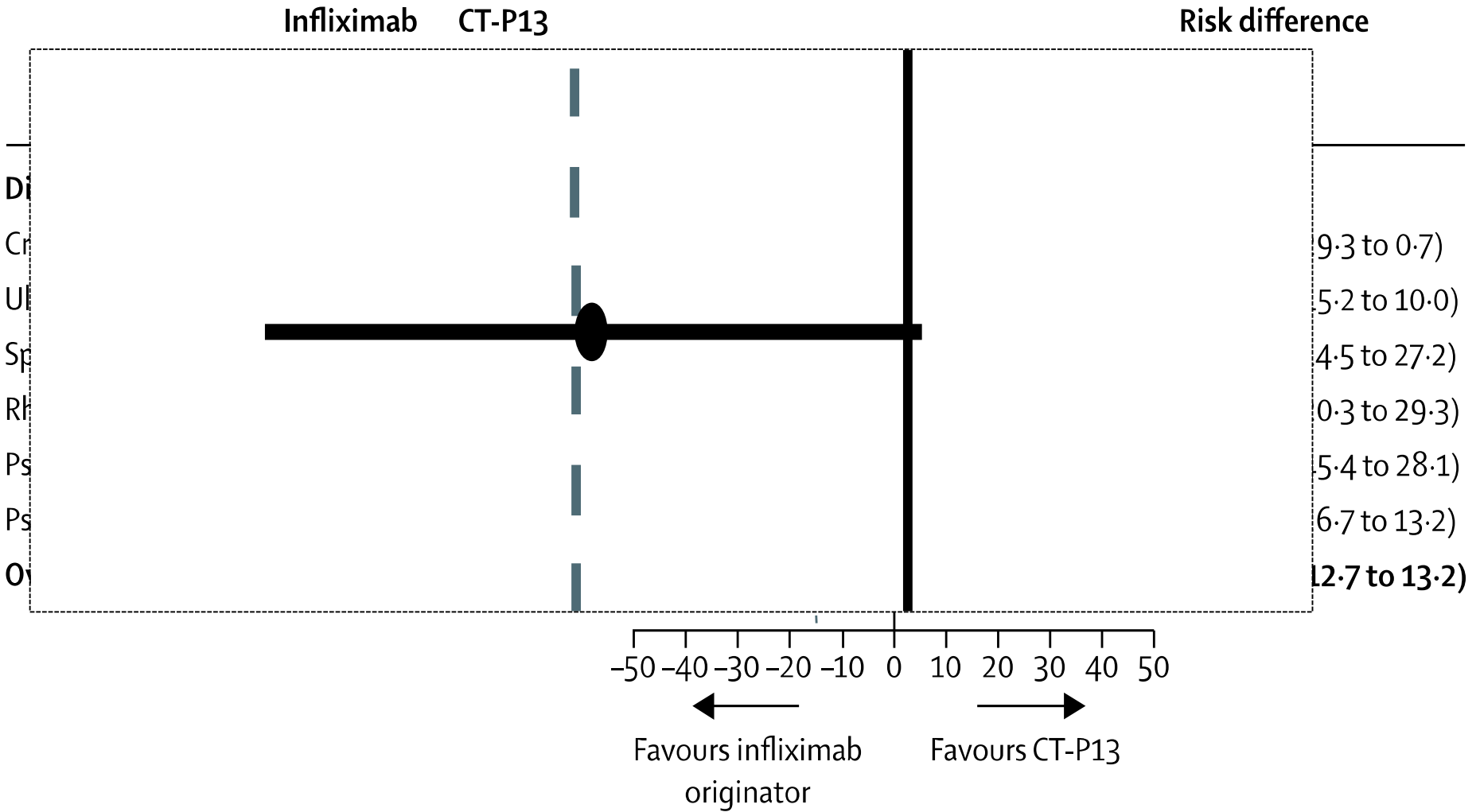
* Piora da doença

- RCU: aumento do p-Mayo ≥ 3 e p-Mayo ≥ 5
- DC: aumento do HBI ≥ 4 e HBI ≥ 7
- AR/PsA: aumento do DAS28 de $\geq 1,2$ desde a randomização a DAS $\geq 3,2$
- AS/EsA: aumento do ASDAS de $\geq 1,1$ e ASDAS $\geq 2,1$
- Psoríase: aumento do PASI de ≥ 3 desde a randomização ao mínimo de PASI ≥ 5

Piora da doença

	Remicade N = 202	Remsima N = 206	Diferença (IC 95%)
Doença de CROHN	14 (21,2%)	23 (36,5%)	-14,3% (-29,3 a -0,7%)
Retocolite Ulcerativa	3 (9,1%)	5 (11,9%)	-2,6% (-15,2 a 10,%)
Espondiloartrite	17 (39,5%)	14 (33,3%)	6,3% (-14,5 a 27,2%)
Artrite Reumatóide	11 (36,7%)	9 (30%)	4,5% (-20,3 a 29,3%)
Artrite psoriática	7 (53,8%)	8 (61,5%)	-8,7% (45,5 a 28,1%)
Psoríase	1 (5,9%)	2 (12,5%)	-6,7% (-26,7 a 13,2%)
TOTAL	53 (26,2%)	61 (29,6%)	-4,4% (-12,7 a 3,9%)

Piora da doença



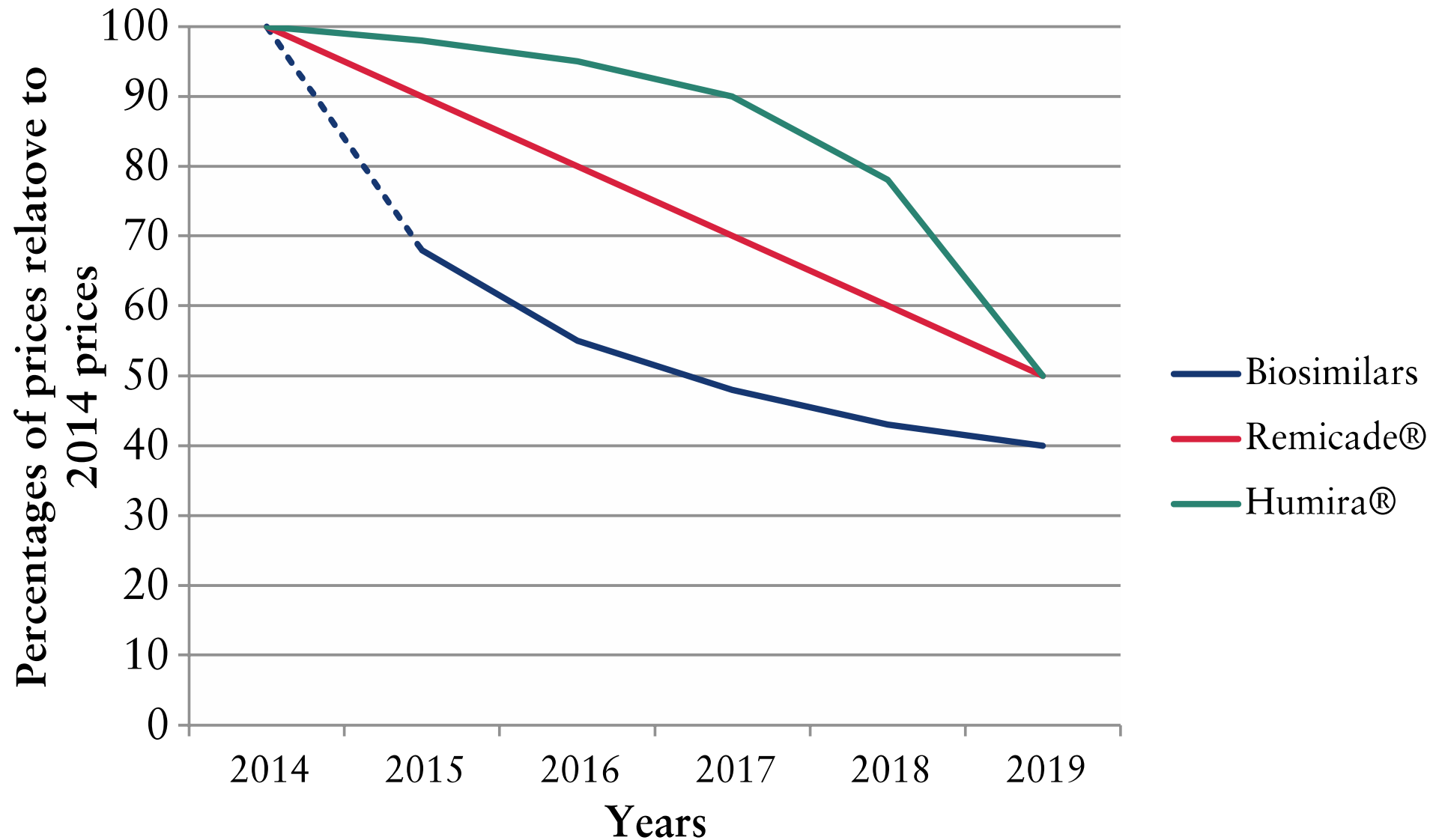
Non-medical switch

CT-P13 no tratamento da DII

- EFICÁCIA
- SEGURANÇA
- **ECONOMIA DE DINHEIRO**

Possível impacto econômico - COIN

Biossimilar na DII



Non-Medical Switch (NMS) com anti-TNF

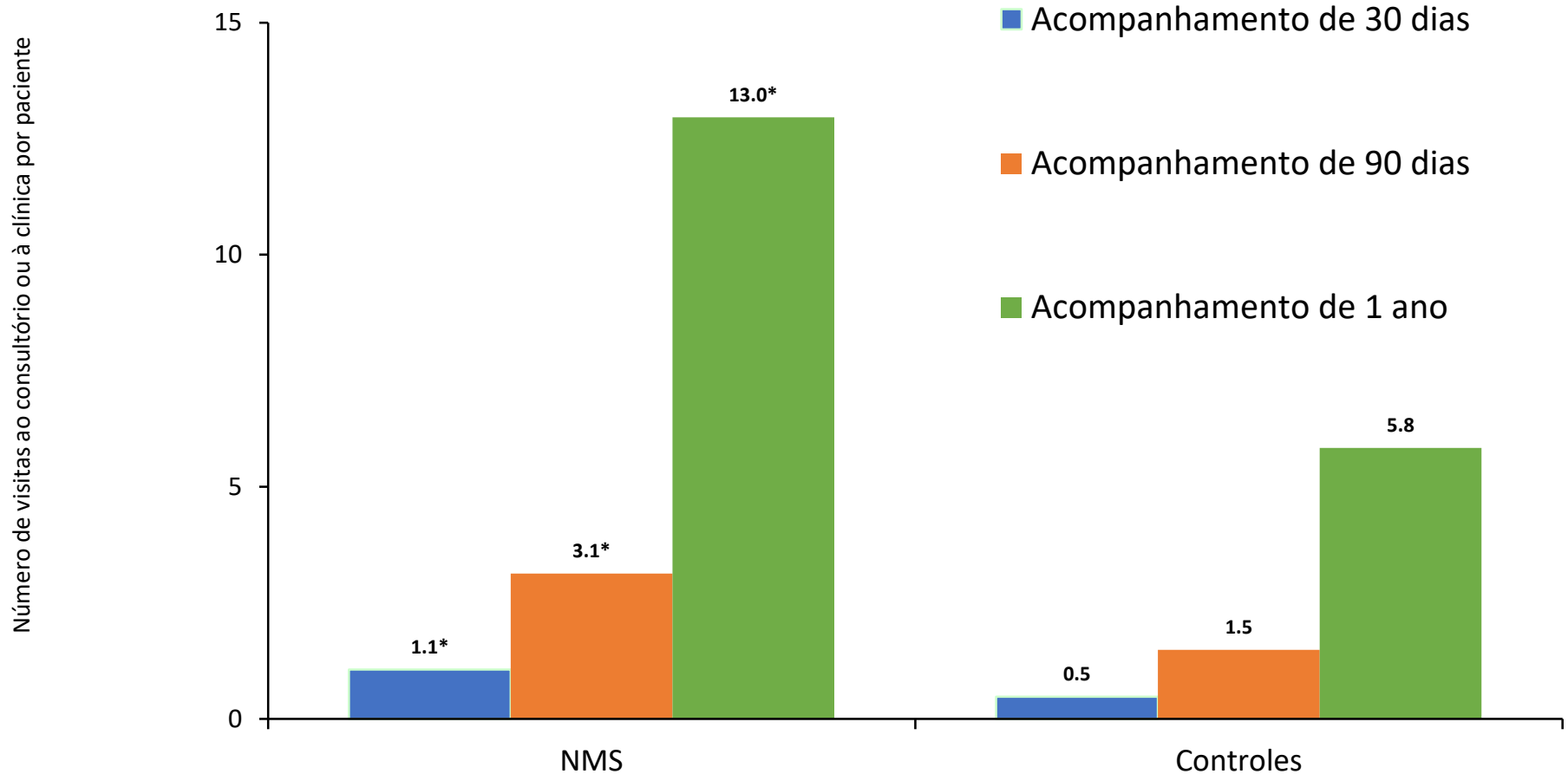
Crohn, Retocolite, Artrite, Psoríase, Espondilite



- Humedica 2007 a 2013
- Remissão clínica
- Estudo de caso-controle: *Switch* sem uma causa não-médica
- N=158, estáveis por > 90 dias (casos)
- N=4804, características ajustadas, sem *switch* (controles)
- Analise dos resultados: 30 dias, 90 dias e 1 ano

Non-Medical Switch (NMS) com anti-TNF

Visitas ao consultório ou à clínica durante o acompanhamento



O que pensam os
maiores interessados,
nossos pacientes ?



- 1181 pacientes responderam
- 38% ouviram falar de biossimilares
- Preocupações:
 - Segurança: 47.0%
 - Eficácia: 40.3%
 - Similaridade da molécula: 35.0%
- \$ não deveria vir na frente de eficácia e segurança: 55.9%
- ser informados antes: 39.9%

Recomendações

- ① O biossimilar do infliximabe CT-P13 é eficaz e seguro na indução da resposta e da remissão clínica na DC em pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. **(B)**
- ① O biossimilar do infliximabe CT-P13 é eficaz e seguro na indução da resposta e da remissão clínica na RCU em pacientes virgens de tratamento com anti-TNF e naqueles com exposição prévia. Todavia, não há estudos randomizados que avaliem o CT-P13 na indicação de RCU. **(C)**
- ① Há evidências de que o monitoramento de pacientes na DII, incluindo os níveis da droga e do anticorpo antidroga, não mostrou diferença entre o medicamento biossimilar e o original. **(C)**

- ④ Uma única troca (*single switch*) do IFX para biosimilar parece ser segura e eficaz. **(C)**
- ④ A alternância entre o infliximabe e o biosimilar (e vice-versa) ainda não foi devidamente avaliada, portanto, não deve ser recomendada. **(A)**
- ④ Trabalhos de longo prazo com uso de biosimilar ainda são necessários para monitorar eventos adversos em vigilância pós-marketing. **(C)**

Qual é minha opinião pessoal sobre o tema: fazer uma troca de um biológico em um paciente em remissão, por um outro biológico biossimilar?

Definições

Intercambialidade, *non-medical switch*, substituição automática

Intercambialidade

Fato de um fármaco biológico ser um biossimilar não lhe confere o *status* de ser um biossimilar intercambiável.

Essa designação deve ser dada pela **autoridade regulatória**. Para ser “intercambiável” o biossimilar deve demonstrar que:

- o *switch* ou troca entre o referência e o biossimilar **NÃO** representa risco maior se comparado a manutenção do tratamento com o produto referência ... **deveria ser avaliadas duas ou mais trocas (uma alternância) ou alternâncias, entre o referência e o biossimilar**

Substituição automática

- Facultada aqueles fármacos que, por meio de estudo clínico validado pela agência regulatória, tenha demonstrado que duas ou mais trocas entre o referência e o biossimilar postulante, **NÃO** apresente diferenças significativas em eficácia, segurança e imunogenicidade.
- Médico e paciente devem ser informados sobre o *non-medical switch*...