

## SCHEDA FARMACO BIOSIMILARE



(a cura del Coordinamento HTA)

<b>Farmaco biosimilare</b>	<b>CT-P13 (INFLIXIMAB)</b>
<b>Nome commerciale (ditta, data di approvazione EMA)</b>	Inflectra Ditta: Hospira Data di approvazione EMA: febbraio 2015
	Remsina Ditta: Mundipharma Data approvazione EMA: febbraio 2015
<b>Farmaco biologico di riferimento (ditta)</b>	Remicade (Msd Italia)
La forma farmaceutica, l'indicazione clinica e il dosaggio di Inflectra e Remsina sono le stesse del farmaco biologico di riferimento.	

<b>Indicazioni cliniche approvate per il farmaco biosimilare sulla base dell'esercizio di comparabilità (basato su studi controllati)</b>	<b>Artrite reumatoide</b> Inflectra, in associazione con metotrexato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in: <ul style="list-style-type: none"><li>- pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD <i>disease-modifying anti-rheumatic drug</i>), incluso il metotrexato, sia stata inadeguata.</li><li>- pazienti adulti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o con altri DMARD.</li></ul>
	<b>Spondilite anchilosante</b> Inflectra è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

<p><b>Indicazioni cliniche approvate per il farmaco biosimilare sulla base dell'estrapolazione delle indicazioni (in assenza quindi di studi clinici ad-hoc)</b></p>	<p><b>Malattia di Crohn negli adulti</b>  Inflectra è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie.</li> <li>- il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).</li> </ul>
	<p><b>Malattia di Crohn nei bambini</b>  Inflectra è indicato per il trattamento della malattia di Crohn grave in fase attiva nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una terapia nutrizionale primaria o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie. Infliximab è stato studiato solo in associazione con la terapia immunosoppressiva convenzionale.</p>
	<p><b>Colite ulcerosa</b>  Inflectra è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</p>
	<p><b>Colite ulcerosa pediatrica</b>  Inflectra è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado grave in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</p>
	<p><b>Artrite psoriasica</b>  Inflectra è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con DMARD. Inflectra deve essere somministrato in associazione con metotrexato singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotrexato o per i quali esso sia controindicato.</p>
	<p><b>Psoriasi</b>  Inflectra è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a grave nei pazienti adulti che non hanno risposto o per i quali siano controindicati o che sono risultati intolleranti ad altri trattamenti sistemici inclusi la ciclosporina, il metotrexato o lo psoralene ultravioletto A (PUVA).</p>

<p><b>Evidenze cliniche</b></p>	<p>L'agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha approvato il biosimilare dell'infliximab, CT-P13 (Inflectra e Remsina), sulla base di un esercizio di comparabilità tra il CT-P13 e il farmaco biologico di riferimento, Remicade. Sulla base di questo esercizio di comparabilità, l'European Public Assessment Report (EPAR) dichiara che tutte le principali caratteristiche fisico-chimiche e l'attività</p>
---------------------------------	--

biologica del CT-P13 sono confrontabili con quelle del Remicade.

La dimostrazione di similarità tra il CT-P13 e il Remicade deriva da due studi controllati randomizzati in doppio cieco, lo studio PLANETAS condotto in pazienti con spondilite anchilosante ad un follow-up di 30 e 54 settimane (Park et al. 2013, Park et al. 2016) e lo studio PLANETRA condotto in pazienti con artrite reumatoide ad un follow-up di 30 e 54 settimane (Yoo et al. 2013 e Yoo et al. 2016). Entrambi gli studi sono stati condotti prevalentemente nell'Europa dell'Est e nell'America Latina con successivo arruolamento di pazienti coreani e provenienti dalle Filippine.

#### STUDIO PLANETAS

Lo studio multicentrico PLANETAS di farmacocinetica di fase 1 (Park et al. 2013) è stato condotto su 250 pazienti con spondilite anchilosante randomizzati a ricevere 5mg/kg di CTP-13 o 5 mg/kg di Remicade somministrati entrambi con infusione endovenosa di 2 ore alla settimana 0, 2, 6 e dopo ogni 8 settimane fino ad un massimo di 30 settimane. Lo studio dimostra che il CT-P13 è farmacocineticamente equivalente al Remicade in termini di AUC e di Cmax allo steady state tra la settimana 22 e la 30.

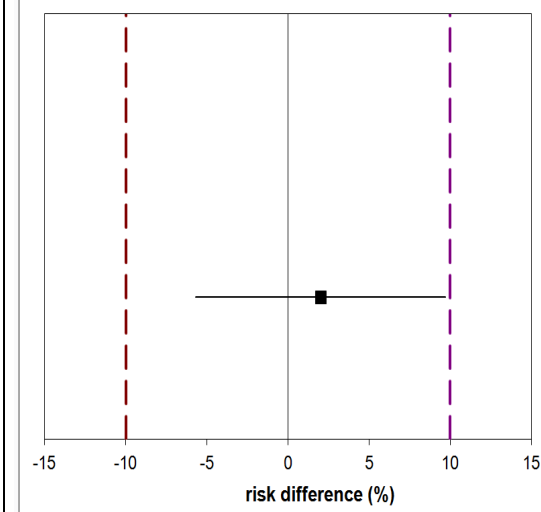
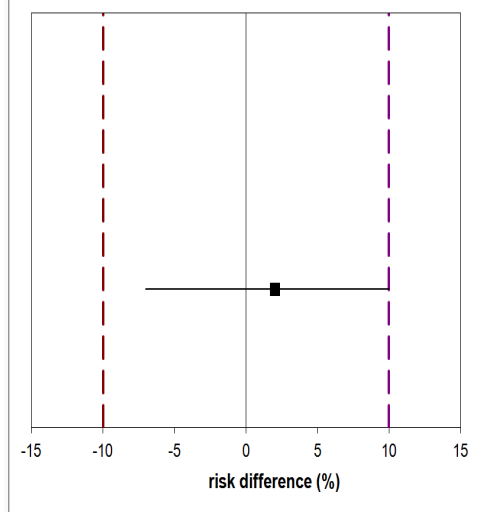
La maggior parte degli effetti collaterali erano di entità lieve e moderata. Effetti collaterali gravi si manifestarono nel 4,7% del gruppo CT-P13 e nel 6,6% del gruppo Remicade. Questi includevano neutropenia, infezioni, reazioni avverse legate all'infusione e tubercolosi. Nello studio non si verificò alcun caso di morte (Park et al. 2013).

Recentemente, i risultati dello studio PLANETAS sono stati aggiornati ad un follow-up di 54 settimane (Park et al. 2016). Da questi emerge che la percentuale di risposta all'ASAS20, all'ASAS40 e la remissione parziale secondo i criteri ASAS sono confrontabili nei due gruppi di pazienti. Anche il Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), il Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), lo Short Form Health Survey (SF-36) Score sono simili nei due gruppi di pazienti. Lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco era del 19,5% e del 23 nel gruppo dei pazienti che riceveva il CT-P13 e l'infliximab, rispettivamente. La maggior parte delle reazioni avverse erano di entità lieve o moderata e non erano significativamente diverse nei due gruppi di pazienti (Park et al. 2016).

#### STUDIO PLANETRA

Lo studio multicentrico PLANETRA di fase 3 ha valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco in 606 pazienti con artrite reumatoide che non avevano risposto ad una precedente terapia con metotressato (Yoo et al. 2013). Nel trial, 233 pazienti erano stati randomizzati a ricevere 3 mg/kg di CTP-13 e 222 pazienti a ricevere 3 mg/kg di Remicade entrambi somministrati con infusione continua di 2 ore alla settimana 0, 2, 6 e dopo ogni 8 settimane fino ad un massimo di 30 settimane. Ai pazienti veniva somministrato contemporaneamente il metotressato, alla dose di 12,5 mg o 25 mg alla settimana, e l'acido folico alla dose di almeno 5 mg alla settimana. L'end-point principale era la percentuale di risposta all'American College of Rheumatology 20% (ACR20) a 30 settimane. Rispetto a questo end-point, al fine del test di equivalenza terapeutica era stato considerato un margine di equivalenza  $\pm 15\%$ . End-point secondari erano la percentuale di risposta secondo i criteri dell'European League Against Rheumatism (EULAR), del Disease Activity Score 28 (DAS28), del Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36), del Simplified Disease Activity Index, del Clinical Disease Activity Index. Altri end-point erano inoltre rappresentati da parametri farmacocinetici, di

	<p>sicurezza e di immunogenicità. Dai risultati dello studio emerge che il CT-P13 e l’infliximab sono equivalenti riguardo all’end-point della percentuale di risposta all’ACR20 [( 60,9% per il CT-P13 e 58,6% per l’infliximab (IC95%, -6% to 10%). I due farmaci erano sovrapponibili anche rispetto agli altri end-point valutati nel trial. L’incidenza di reazioni avverse fu del 10% nel gruppo del CT-P13 e del 7% nel gruppo del Remicade. Gli effetti collaterali più comuni furono la neutropenia, le infezioni, le reazioni correlate all’infusione e la tubercolosi. Nessun caso di morte si verificò nello studio (Yoo et al. 2013).</p> <p>A 54 settimane ( Yoo et al. 2016), la percentuale di risposta all’ACR20 era simile tra i due trattamenti (CT-P13 74,7% e l’infliximab 71,3%) così come le percentuali di risposta ACR50 (CT-P13 43,6 % e infliximab 43,1 %) e ACR70 (21,3% CT-P13 e 19,9% infliximab). Confrontabile erano anche le percentuali di riduzione dal baseline alla settimana 54 del DAS28, del SDAI e del CDAI nei due gruppi di pazienti. Infine, i due trattamenti erano simili anche relativamente al miglioramento della qualità della vita misurata con l’SF36, alla produzione di anticorpi anti-farmaco (41,1% e 36% con il CT-P13 e l’infliximab, rispettivamente) e al profilo di sicurezza ( Yoo et al. 2016).</p> <p><u>STUDI OSSERVAZIONALI</u></p> <p>Recentemente sono stati pubblicati numerosi studi osservazionali che hanno valutato l’impiego dell’infliximab biosimilare (Inflectra o Remsima) per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali (Jacobs et al. 2016, Jahnsen J et al. 2016, Jung et al. 2015, Farkas et al. 2015, Gecse et al. 2016) e della psoriasi (Dapavo et al. 2016).</p> <p>Inoltre, sempre più numerosi sono i trial che hanno valutato lo switching dall’infliximab originator al biosimilare in pazienti con malattie infiammatorie intestinali (Buer et al. 2016, Smits et al. 2016, Sieczkowska et al. 2016), con artrite reumatoide (Tanaka et al. 2016, Gentileschi et al. 2016, Nikiphorou et al. 2016, Yoo et al. 2015) e con spondilite anchilosante (Benucci et al. 2016).</p>		
<p><b>Equivalenza basata sul trial registrativo:</b></p>	<p>Confronto Inflectra+MTX vs Remicade+MTX in pazienti con psoriasi moderata o grave (EPAR Inflectra*)</p> <p>Materiale clinico: 1 trial (499 pazienti)</p> <p>End-point = ACR50 a 30 settimane</p> <p>RD = +2% (IC95%: da -7% a +10%)</p> <p>Margini di equivalenza post-hoc (riferiti all’end-point sopra citato): ±10%</p>	<p><b>Equivalenza “total evidence” (calcolata tramite metanalisi a rete**):</b></p>	<p>Materiale clinico: (a) Remicade vs standard-of-care: 5 trial (1225 pazienti); (b): Inflectra vs Remicade: 1 trial (499 pazienti). Totale: 1724 pazienti.</p> <p>End-point = ACR50 a 30 settimane</p> <p>RD = +1.5% (IC95%: da -5.7% a +9.9%)</p> <p>Margini di equivalenza post-hoc (riferiti all’end-point sopra citato): ±9.9%</p>



\*I dati sono tratti dal trial registrativo dove l'end-point principale era l'ACR20 (EPAR Inflectra).

\*\*Descrizione del metodo: vedi Messori A, Trippoli S, Marinai C. Network meta-analysis as a tool for improving the effectiveness assessment of biosimilars based on both direct and indirect evidence: application to infliximab in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Pharmacol DOI 10.1007/s00228-016-2177-z, published 14 December 2016 available at <http://www.osservatorioinnovazione.net/papers/ejcp2016.pdf>

<b>Prezzo ex-factory (euro)</b>	Remicade EV 100mg/2ml: 515,04 Inflectra EV 100mg/2ml: 386,28 Remsima EV 100mg/2ml: 386,28
<b>Data di redazione della scheda</b>	18 Ottobre 2017
<b>Estensore della scheda</b>	Dr.ssa Sabrina Trippoli

## BIBLIOGRAFIA

- Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, Damiani A, Infantino M et al. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunol Res*. 2016 Jul 23.
- Buer LC, Moum BA, Cvancarova M, Warren DJ, Medhus AW, et al. Switching from Remicade® to Remsima® is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. *J Crohns Colitis*. 2016 Sep 22. pii: jjw166.
- Dapavo P, Vujic I, Fierro MT, Quaglino P, Sanlorenzo M. The infliximab biosimilar in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Oct;75(4):736-9. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.068.
- EPAR Inflectra. EMA (European Medicines Agency). Assessment report: Inflectra EMEA/H/C/002778 -N/0045. Data di pubblicazione: Ottobre 2013. Disponibile all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf). Ultimo accesso: 19 Gennaio 2017.
- Farkas K, Rutka M, Bálint A, Nagy F, Bor R, et al. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(9):1257-62. doi: 10.1517/14712598.2015.1064893.
- Gentileschi S, Barreca C, Bellisai F, Biasi G, Brizi MG et al. Switch from infliximab to infliximab biosimilar: efficacy and safety in a cohort of patients with different rheumatic diseasesResponse to: Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15:1677-1683. *Expert Opin Biol Ther*. 2016 Oct;16(10):1311-2. doi: 10.1080/14712598.2016.1198765
- Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis*. 2016 Feb;10(2):133-40. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv220.
- Jacobs I, Petersel D, Isakov L, Lula S, Lea Sewell K. Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs*. 2016 Dec;30(6):525-570.
- Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S, Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9 Suppl 1:45-52. doi: 10.1586/17474124.2015.1091308.
- Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;30(12):1705-12. doi: 10.1111/jgh.12997.
- Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1605–12.

- Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 26. pii: annrheumdis-2015-208783. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208783.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1613–20
- Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Apr 2;18:82. doi: 10.1186/s13075-016-0981-6.
- Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 29. pii: annrheumdis-2015-208786. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208786
- Messori A, Trippoli S, Marinai C. Network meta-analysis as a tool for improving the effectiveness assessment of biosimilars based on both direct and indirect evidence: application to infliximab in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* DOI 10.1007/s00228-016-2177-z, published 16 December 2016 available.
- Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, Asikainen J, Kokko A, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(12):1677-83. doi: 10.1517/14712598.2015.1103733.
- Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Gawronska A, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohns Colitis*. 2016 Feb;10(2):127-32. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv233.
- Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ, Boshuizen RS, van Esch AA, et al. Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2016 Nov;10(11):1287-1293.
- Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, Inoue M, Saito K, et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol*. 2016 Sep 1:1-10.