



SGF Nationella Riktlinjer

2015

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Användning av infliximab-biosimilarer vid inflammatorisk tarmsjukdom

2015-08-31

Kontaktperson:

Michael Eberhardson, docent, bitr överläkare
Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset

Arbetsgruppens sammansättning:

Marie Carlson, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Michael Eberhardson, Karolinska Universitetssjukhuset, ordförande

Jonas Halfvarson, Örebro Universitetssjukhus

Henrik Hjortswang, Linköpings Universitetssjukhus

Jan Marsal, Skånes Universitetssjukhus Lund

Daniel Sjöberg, Falu Lasarett

Hans Strid, Södra Älvsborgs Sjukhus

Användning av infliximab-biosimilarer vid inflammatorisk tarmsjukdom

SGF rekommendation:

- *Såväl Infliximab-biosimilarer som infliximab kan användas vid nyinsättning hos infliximab-naiv patient.*
- *Byte från välfungerande infliximab-behandling till biosimilar eller från välfungerande biosimilar till infliximab bör undvikas till dess evidens föreligger för detta. Om byte ändå utförs skall detta ske under former som främjar kunskapsutvecklingen.*
- *Infliximab-biosimilarer skall inte ges till patient med otillräcklig klinisk effekt eller allergisk reaktion vid tidigare infliximab-behandling.*
- *Välfungerande adalimumab- eller golimumab-behandling skall inte bytas till infliximab eller infliximab-biosimilar.*
- *Infliximab och infliximab-biosimilar skall inte vara utbytbara med varandra på apotek.*
- *Behandling med infliximab-biosimilarer bör på samma sätt som infliximab monitoreras avseende läkemedelskoncentration och vid behov antikroppsbildning om analysen finns tillgänglig.*
- *Spårbarheten avseende infliximab och infliximab-biosimilarer skall säkerställas genom att batchnummer registreras vid administrering av läkemedel.*

Introduktion

Biologiska läkemedel

I februari 2015 upphörde patentskyddet för infliximab (Remicade®). Därefter har två så kallade biosimilarer introducerats på den svenska marknaden, Inflectra® (Hospira) och Remsima® (Orion Pharma). Detta är ett policydokument avseende klinisk användning av biosimilarer vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD, det vill säga Crohns sjukdom och ulcerös kolit). Dokumentet skall ses som en allmän vägledning och inte ett detaljerat vårdprogram.

Biologiska läkemedel är substanser som kommer från en biologisk källa. Många biologiska läkemedel är kopior av molekyler som förekommer naturligt i kroppen, exempelvis insulin, erythropoetin och antikroppar. Antikroppar är betydligt större och mer komplexa än både vanliga läkemedel (små organiska molekyler) och hormonella substanser. Antikroppar kan för närvarande endast återskapas av levande organismer och tillverkningsprocessen benämns därför bioteknisk läkemedelsproduktion. Antikroppar avsedda som läkemedel tillverkas av klonala cellinjer och det rekombinanta proteinet renas sedan i flera steg. Det innebär att det kan förekomma viss variation över tid hos det biologiska läkemedlet avseende molekylstruktur på grund av naturlig "drift" i cellinjerna eller att något steg i reningsprocessen ändras. Således kan olika tillverkningssatser (batcher) av läkemedlet uppvisa små strukturella skillnader.

En biosimilar har utvecklats för att likna ett sedan tidigare godkänt biologiskt läkemedel. Den är dock inte helt identisk med originalläkemedlet till skillnad från generiska läkemedel vars tillverkning kan kontrolleras mer exakt. Således kan mindre skillnader förekomma mellan biosimilaren och originalläkemedlet på grund av den biotekniska tillverkningsprocessen och komplicerade proteinstrukturen.

Avseende biologiska läkemedel för IBD är det framför allt antikroppar mot det pro-inflammatoriska cytokinet TNF- α som har använts sedan drygt 15 år. För närvarande är tre antikroppar mot TNF godkända för behandling av IBD i Sverige. Den första antikroppen för IBD var infliximab (Remicade[®]). Den antigen-bindande delen av antikroppen (25%) är från mus och resterande 75 % utgörs av en human IgG1-molekyl. Därefter följde lanseringen av adalimumab (Humira[®]) som är en helt human IgG1-antikropp. Sedan 2011 finns även golimumab (Simponi[®]) för behandling av ulcerös kolit, även denna 100 % human IgG1-antikropp.

Patienten kan utveckla egna antikroppar som neutraliserar den tillförda TNF-antikroppen. Hos 3- 20% av patienterna bildas tillräcklig mängd kroppsegna antikroppar mot läkemedlet för att neutralisera läkemedlets effekt. Man måste då i regel byta till ett annat biologiskt läkemedel, t ex från infliximab till adalimumab eller golimumab, vilket går bra eftersom de bildade kroppsegna antikropparna inte korsreagerar med de andra preparaten.

Biosimilarer till infliximab

Patentskyddet i Sverige avseende infliximab (Remicade[®]) gick ut i februari 2015 och i nuläget finns en infliximab-biosimilar, CT-P13, tillgänglig. Denna IgG1-antikropp marknadsförs under olika namn (Remsima[®] och Inflectra[®]) beroende på återförsäljare. Inom snar framtid förväntas ytterligare infliximab-biosimilarer finnas tillgängliga.

Det övergripande europeiska läkemedelsverket EMA (European Medicines Agency) fastställde 2005 en särskild godkännandeprocess för biosimilarer, där det åligger producenten att framför allt kunna påvisa en övertygande strukturell och farmakokinetisk

likhet mellan biosimilaren och originalläkemedlet. Kliniska studier har i denna process en mer underordnad roll jämfört med godkännande av originalläkemedel. CT-P13 har i prekliniska studier visats vara mycket lik infliximab avseende molekylstruktur, bindning till TNF och Fc-receptorer, in-vitro biologisk aktivitet och farmakokinetik. Kliniska studier hos patienter med reumatisk artrit (RA) och ankyloserande spondylit (AS) har genomförts och visat jämförbara effekt- och säkerhetsdata med de originalstudier som ligger till grund för godkännande av infliximab (Remicade®) vid RA respektive AS^{1,2}. På grundval av att tillverkaren av CT-P13 kunnat visa övertygande strukturell likhet med originalantikroppen och även visat jämförbar klinisk effekt vid de ovan nämnda reumatologiska diagnoserna har EMA och Läke medelsverket enligt den så kallade extrapoleringsprincipen godkänt CT-P13 även för övriga infliximab-indikationer trots att inga kliniska studier publicerats. Således är CT-P13 godkänt för Crohns sjukdom och ulcerös kolit hos vuxna och barn utan att några studier på patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar har slutförts.

Studier som avser att värdera den kliniska effekten av CT-P13 vid IBD pågår och NOR-Switch-studien i Norge utgör ett exempel. Patienter behandlade med Remicade® för reumatiska sjukdomar, psoriasis och IBD randomiseras i denna studie till att fortsätta med Remicade alternativt byta till CT-P13 och följs under ett år. Man planerar att inkludera 500 patienter och de första resultaten kommer att publiceras under våren/sommaren 2016.

Spårbarhet

I den medicinska dokumentationen och i kvalitetsregistret är det väsentligt att spårbarheten bevaras för att möjliggöra distinktion mellan originalpreparat och biosimilar. Denna spårbarhet är en förutsättning för ordnat införande av biosimilarer och SGF anser att det bör finnas tydliga anvisningar från berörda myndigheter om hur batchnummer för infusions- och receptläkemedel skall registreras i den kliniska verksamheten och kunna överföras till Läke medels- och Biverkningsregistren och det nationella kvalitetsregistret. Detta är en förutsättning för en säker och ändamålsenlig användning av biosimilarer och för att gällande EU-regelverk skall kunna följas.

Individualiserat behandlingsval

SGF motsätter sig varje form av utveckling, upphandling och behandlingskrav som skulle beskära möjligheterna att för den enskilda patienten välja det läkemedel som behandlande läkare bedömer ha störst sannolikhet att fungera effektivt och säkert för denna individ.

Rekommendation avseende användning av biosimilarer till infliximab vid IBD

Nyinsättning hos infliximab-naiv patient

- ***Såväl Infliximab-biosimilarer som infliximab kan användas vid nyinsättning hos infliximab-naiv patient.***

Infliximab-biosimilarer har godkänd indikation för induktions- och underhållsbehandling vid Crohns sjukdom och ulcerös kolit hos vuxna och barn. Expertgruppen finner det rimligt att anta att likheten mellan biosimilar och originalpreparatet Remicade® medför samma behandlingseffekt och biverkningsrisk vid IBD och infliximab-biosimilaren kan därför användas vid nyinsättning hos infliximab-naiv patient.

Avseende kontraindikationer, screening för tuberkulos och andra infektioner samt dosering skall de riktlinjer och rutiner som tillämpas vid Remicade®-behandling följas.

Vid insättning av infliximab-biosimilar bör patienten följas mycket noggrant eftersom det enbart finns retrospektiva observationella data. Kontrollerade studier avseende klinisk effekt och biverkningsprofil vid behandling med infliximab-biosimilar för IBD har ännu inte publicerats. Det är väsentligt att de specialister som behandlar inflammatorisk tarmsjukdom med biosimilarer aktivt registrerar behandlingsdata via det nationella IBD-registret, SWIBREG. Detta möjliggör utvärdering av säkerhet och nytta vid införandet av biosimilarer.

Byte mellan infliximab och infliximab-biosimilar

- ***Byte från välfungerande infliximab-behandling till biosimilar eller från välfungerande biosimilar till infliximab bör undvikas till dess evidens föreligger för detta. Om byte ändå utförs bör detta ske under former som främjar kunskapsutvecklingen.***

Det saknas ännu studier som bekräftar bibehållen effekt och tolerans vid byte från en väl fungerande Remicade®-behandling till en biosimilar hos IBD-patienter. Studieresultat från en förlängningsstudie med byte från Remicade® till biosimilar på AS-patienter har presenterats på Annual College of Rheumatology-mötet 2013. Efter avslutad originalstudie där man randomiserat AS-patienter till Remicade® eller infliximab-biosimilar lät man de patienter som fått Remicade® gå över till CT-P13. Denna fortsättningsstudie visade högre frekvens av biverkningar bland de som bytte från Remicade till CT-P13 kontra de som bara fortsatte med CT-P13 (71,4% vs 48,9%). Detta var en viktig anledning till att man startat NOR-Switch-studien. Samma signal återfinns inte i motsvarande RA-studie, men alla dessa patienter står samtidigt på metotrexat^{1,2}.

- **Infliximab-biosimilarer skall inte ges till patient med otillräcklig klinisk effekt eller allergisk reaktion vid tidigare infliximab-behandling.**

Hos patienter som inte svarar på induktionsbehandling med infliximab (primär non-respons), förlorar tidigare uppnådd klinisk effekt (loss-of-respons) eller uppvisar allergisk reaktion mot infliximab rekommenderas inte byte till infliximab-biosimilaren. På motsvarande vis rekommenderas inte byte till infliximab hos patient som inte svarat på induktionsbehandling, förlorar tidigare uppnådd klinisk effekt eller uppvisar allergisk reaktion på infliximab-biosimilar. Anledningen till detta är infliximab-biosimilarens likhet med originalläkemedlet. Eventuella endogena antikroppar mot infliximab korsbinder och neutraliserar även infliximab-biosimilarer³. Antikropparna korsreagerar däremot inte mot adalimumab eller golimumab.

Byte från adalimumab eller golimumab

- ***Välfungerande adalimumab- eller golimumab-behandling skall inte bytas till infliximab eller infliximab-biosimilar.***

Med rådande evidensläge rekommenderas för närvarande inte att man byter en välfungerande adalimumab- eller golimumab-behandling till en infliximab-biosimilar. Anledningen är att den så kallade SWITCH-studien visade sämre resultat i den patientpopulation som efter minst sex månaders respons på infliximab bytte till adalimumab jämfört med den gruppen som fortsatte med oförändrad infliximab-behandling⁴. Samma förhållande antas föreligga vid byte från adalimumab och golimumab till infliximab/infliximab-biosimilar. Om patienten förlorar tidigare kliniskt svar eller utvecklar intolerans mot adalimumab eller golimumab kan byte till infliximab eller infliximab-biosimilar genomföras.

Byte mellan infliximab och infliximab-biosimilar på apotek

- ***Infliximab och infliximab-biosimilar skall inte vara utbytbara med varandra på apotek.***

SGF anser att en biosimilar inte är ett generiskt (identiskt) läkemedel och skall därför inte vara utbytbar på apoteket, vilket även stöds av Läkemedelsverkets instruktioner avseende biosimilarer.

Läkemedelsmonitorering

- **Behandling med infliximab-biosimilarer bör på samma sätt som infliximab monitoreras avseende läkemedelskoncentration och vid behov antikroppsbildning om analysen finns tillgänglig.**

Monitorering av läkemedelsnivåer och eventuell utveckling av kroppsegna antikroppar mot biosimilaren bör utföras där dessa analyser finns tillgängliga. Koncentrationen av biosimilaren i blodet mäts precis innan nästkommande infusion, dvs dalvärde. Om nivån av biosimilaren är omätbar vid tiden för nästa infusion bör koncentrationen av eventuella antikroppar analyseras.

Spårbarhet

- **Spårbarheten avseende infliximab och infliximab-biosimilarer skall säkerställas genom att batchnummer registreras vid administrering av läkemedel.**

Behandling med biosimilar liksom all övrig biologisk behandling skall registreras med preparatnamn i SWIBREG. Batchnummer skall registreras i journalen och om möjligt även i SWIBREG för att öka spårbarheten och därmed säkerheten.

Referenser

1. Park W, Hrycaj P, Jeka S, 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(10):1605-1612.
2. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, 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(10):1613-1620.
3. Ben-Horin S, Yavzori M, Fudim E, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated IBD patients similarly recognize the biosimilar Remsima. OP314. UEGW, Vienna; 2014.
4. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut.* 2012;61(2):229-234.