

# NOR-SWITCH

---

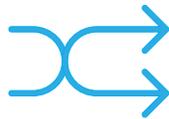
¿Qué nos dice el estudio de conmutación o sustitución de infliximab realizado en Noruega acerca de la seguridad de cambiar a los pacientes de una medicina biológica a un biosimilar?

## PUNTOS CLAVE



### **Muchos médicos tienen preguntas**

acerca de los efectos de cambiar a los pacientes que permanezcan estables en un medicamento biológico a un biosimilar.



### **NOR-SWITCH es un estudio aleatorio, doble ciego, diseñado**

para evaluar los efectos de cambiar a los pacientes una vez desde el infliximab biológico original (Remicade) a una versión biosimilar (Remsima®), realizado en pacientes con seis enfermedades inflamatorias distintas.



### **Los datos de este estudio pueden ayudar a definir las políticas**

que se refieren a la conmutación (switch), pero es importante que los políticos entiendan lo que muestran los datos de este estudio para poder desarrollar políticas en consecuencia.

---

## SUSTITUCIÓN O CONMUTACIÓN EN BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

La disponibilidad de los biosimilares tiene el potencial de aumentar el número de pacientes que pueden recibir medicamentos que cambian la vida. Como los biosimilares están siendo más ampliamente utilizados, se ha planteado una pregunta: ¿cómo afecta cambiar a un biosimilar a los pacientes que han permanecido estables utilizando un biológico original? Los médicos pueden cuestionar el cambio ya que este puede provocar una reacción adversa o estimular el sistema inmunológico negativamente en un paciente, el cambio o sustitución puede neutralizar la medicación y evitar beneficios clínicos. Esto, a su vez, podría reducir las opciones de tratamiento de un paciente, puesto que ya no pueden responder positivamente al biosimilar o al biológico inicial.

## DEFINICION DE “SWICHING”, *conmutación o sustitución o cambio*

**El médico responsable del tratamiento cambia un medicamento por otro** con el mismo efecto terapéutico en los pacientes que están en tratamiento. Esto puede ocurrir como resultado de la elección del médico, o puede ser dictado por un hospital, compañía de seguros, o la política del gobierno.

## ¿QUE SON MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES?

**Los medicamentos biológicos se utilizan para el tratamiento de muchas enfermedades graves como el cáncer, la esclerosis múltiple y la artritis.** Los biológicos se hacen a menudo a partir de tejido o células vivas cultivadas en laboratorio, y son moléculas grandes y complejas.

Debido a esta complejidad, y el hecho de que son fabricados a partir de organismos vivos, copias idénticas de fármacos biológicos no son posibles. Por lo tanto, los productos creados por los fabricantes que intentan copiar un producto biológico son llamados biosimilares.

Las autoridades han establecido directrices y políticas para biosimilares con el fin de asegurar su prescripción y uso seguros. Estos incluyen políticas que garanticen que los biosimilares y biológicos tienen nombres distintos, lo que permite a todos los miembros del equipo de salud identificar exactamente que medicina ha recibido un paciente; y también que una etiqueta del producto biosimilar adopte los requerimientos brindando información clara y completa para facilitar la toma de decisiones clínicas.

Esto es de particular interés para uno de los biosimilares más recientemente aprobados, infliximab.<sup>1</sup> Infliximab trata una gama de enfermedades inflamatorias, incluyendo las que afectan a las articulaciones (artritis reumatoide), piel (psoriasis en placa), y el intestino (enfermedad inflamatoria intestinal). Infliximab es un anticuerpo monoclonal y uno de los más grandes y más complejos tipos de medicamentos biológicos.

El seguimiento de los efectos de la conmutación o sustitución con esta clase de medicina en comparación con otros biosimilares es importante por dos razones: 1) infliximab puede ser más propenso que otros medicamentos biológicos para estimular el sistema inmunológico de un paciente; 2) pacientes con las enfermedades tratadas con infliximab con el tiempo dejan de responder al medicamento como parte del curso normal de su enfermedad. Por lo tanto, para un paciente que no responde al tratamiento, puede ser difícil determinar si esto es como resultado de la sustitución de la medicación, o la progresión natural de la enfermedad.

---

## ¿POR QUÉ OCURRE LA CONMUTACIÓN O SUSTITUCIÓN?

Los gobiernos de todo el mundo están bajo presión para reducir el gasto público en salud. Un ejemplo es el sistema de licitación de Europa, en donde el gobierno de un país invita a las empresas que fabrican medicamentos con el mismo principio activo a presentar sus ofertas. Cada empresa presenta el precio al que está dispuesto a vender sus medicamentos, y el que tiene el precio más bajo gana a menudo el derecho de vender el medicamento a ese país por un período de tiempo determinado.

En este sistema, los biosimilares han ganado el concurso en su mayoría, sin embargo, el hospital no obliga a los pacientes que permanezcan estables en un medicamento biológico para cambiar a un biosimilar. Todos los pacientes nuevos (sin tratamiento previo), sin embargo, utilizarán el biosimilar. Dicho esto, muchos gobiernos desean ampliar estas políticas para cambiar a todos los pacientes y por lo tanto a reducir aún más los costos siempre y cuando este cambio sea seguro y médicamente apropiado.

<sup>1</sup>El biosimilar de infliximab (Remsima®) fue aprobado para su uso en Europa en 2013, en Colombia en 2014, en Brasil y Venezuela en 2015, y en USA en 2016. Información de Remsima® esta disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human\\_med\\_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

**Esta falta de datos hizo que el gobierno noruego financiara un ensayo clínico** para evaluar los efectos de cambiar a los pacientes de un biológico original de infliximab a una versión biosimilar.

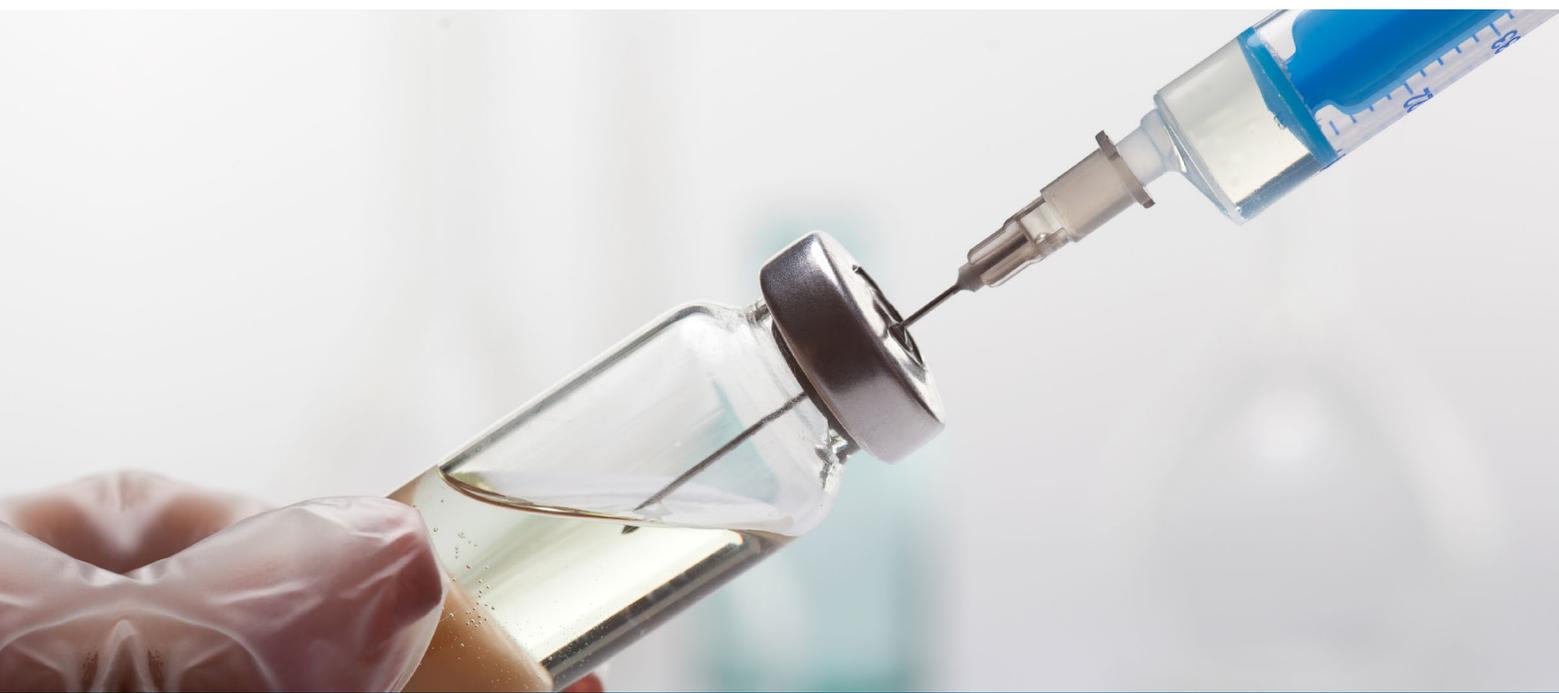
Mientras que el cambio de todos los pacientes a un biosimilar podría reducir los costos, algunos médicos están preocupados por las políticas que están empleando los gobiernos para la conmutación o sustitución de un biológico a un biosimilar en sus pacientes, sin datos para apoyar la seguridad de este tipo de enfoque. Actualmente, hay pocos datos disponibles que permitan una evaluación de los efectos del cambio del biológico de origen a infliximab biosimilar. Ningún estudio ha examinado los efectos de múltiples sustituciones o cambios; esto es una posibilidad ya que un paciente podría conmutar entre varios biosimilares diferentes dentro de la misma clase de productos en el curso de su enfermedad. Los estudios que existen tienen un tamaño de muestra pequeño y son de naturaleza retrospectiva, no tienen un diseño aleatorio y no tienen el poder suficiente para permitir conclusiones definitivas.<sup>1-6</sup>

## ¿QUÉ ES NOR-SWITCH?

El infliximab biosimilar (Remsima®) fue aprobado en Europa en 2013 y se le adjudicó la licitación en Noruega, tanto en 2014 y 2015<sup>2</sup>. El gobierno noruego quiso evaluar el impacto de conmutación a un biosimilar de los pacientes que se mantuvieron estables utilizando el biológico original. Para ello financiaron el estudio NOR-SWITCH para evaluar estos cambios a través de las seis enfermedades inflamatorias para las que está autorizado el infliximab. El estudio fue diseñado por un grupo de trabajo multidisciplinario y multiregional con especial competencia en el rendimiento de los ensayos de estrategia, inmunogenicidad y estadísticas dirigidos por el profesor Tore Kvien del Departamento de Reumatología del Hospital Diakonhjemmet, Oslo, Noruega. Además, el grupo estaba formado por representantes de las tres organizaciones de pacientes más relevantes en estas patologías.

El estudio compara los resultados entre los pacientes que se someten a un solo cambio de biosimilar y los que permanecen en el biológico original. La relación costo-efectividad también se evalúa en base a precio de compra por las autoridades sanitarias. Los elementos clave del estudio se resumen a continuación.

<sup>2</sup>El website para licitaciones en Noruega es: [www.lisnorway.no](http://www.lisnorway.no).



# ENTENDIENDO NOR-SWICH: DETALLES CLAVE DEL ESTUDIO



**Un estudio aleatorio, doble ciego** para evaluar los efectos de la conmutación o sustitución en pacientes que estaban estables con el biológico original (Remicade) y cambiaron al biosimilar (Remsima®) el estudio fue realizado través de seis enfermedades inflamatorias.



**Un total de 481 pacientes** que participaron en 40 zonas de Noruega (19 en gastroenterología, 16 en reumatología y 5 en dermatología) entre octubre de 2014 y junio del año 2015

- » **247 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal** (155 con la enfermedad de Crohn, 93 con colitis ulcerosa)
- » **199 pacientes con enfermedad inflamatoria de las articulaciones** (78 con la artritis reumatoide, 91 con espondiloartritis, y 30 con artritis psoriásica)
- » **35 pacientes con psoriasis en placa**



**Los pacientes que se mantuvieron estables con el biológico original, permanecieron usando el biológico original o fueron cambiados una vez al biosimilar (aleatorizados 1:1).**



**Los pacientes fueron seguidos durante 1 año**, después de lo cual volvieron a un estudio de extensión abierta de 6 meses, donde cada uno recibió el biosimilar. Esto significaba que todos los pacientes en el estudio conmutó o sustituyó medicamentos una vez, ya sea en el inicio del estudio, o en el inicio de la fase de extensión.



**Un extenso biobanco ha sido adquirido:** muestras de suero se obtuvieron de cada paciente en cada visita y se recogió una muestra de sangre completa para todos los pacientes al inicio del estudio. Esto permitió una evaluación de si o no el cambio al biosimilar ha estimulado el sistema inmunológico de un paciente, y si o no el sistema inmunológico se ha activado para neutralizar el medicamento.



**Se analizarán los efectos del cambio** en el empeoramiento de la enfermedad, los resultados específicos de la enfermedad, la seguridad, la inmunogenicidad y la relación costo-efectividad.

Los datos estarán disponibles durante la Semana Europea de Gastroenterología, 15-19 de octubre de 2016 en Viena, luego en la reunión anual Colegio Americano de Reumatología del 11-16 de noviembre de 2016 en Washington DC.

Los resultados del estudio de extensión estarán disponibles en la primavera del 2017.

Más información sobre el estudio se puede encontrar en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT 02148640)

## ¿LO QUE MUESTRAN LOS DATOS DE NOR-SWITCH?

Los datos son muy útiles para entender y sacar conclusiones del estudio NOR-SWITCH.

NOR-SWITCH proporcionará información acerca de si los pacientes pueden cambiar de forma segura una vez desde el biológico original al biosimilar. El estudio no evalúa el potencial escenario clínico de cambiar varias veces o la conmutación entre los diferentes biosimilares dentro de una misma clase de producto.

Los efectos del cambio serán evaluados mediante la combinación del empeoramiento de la enfermedad a partir de los resultados de 481 pacientes en todas las seis enfermedades

estudiadas. Algunos han cuestionado si este enfoque limita la capacidad de sacar conclusiones firmes acerca de los efectos de la sustitución o cambio, ya que cada enfermedad es muy diferente con respecto a la duración de la respuesta y las medidas clínicas.

El estudio no es accionado para proporcionar conclusiones definitivas acerca de los efectos del cambio dentro de cada enfermedad específica. Por ejemplo, puede ser difícil decir con certeza si el cambio acelera el tiempo de empeoramiento de la enfermedad en pacientes con artritis psoriásica, ya que sólo 30 pacientes con esta enfermedad se inscribieron en el estudio. Sin embargo, los resultados dentro de cada enfermedad se proporcionan como resultados secundarios.

### NOR-SWITCH **MOSTRARÁ**

- ✓ Independientemente o no, si los pacientes se pueden cambiar una vez del biológico original al biosimilar sin:
  - Incremento de empeoramiento de la enfermedad, o
  - Incremento de incidencia de los eventos adversos que ocurren con mayor frecuencia.
- ✓ Los resultados de una población total combinada de los pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriásica y la psoriasis.
- ✓ Independientemente o no, si los pacientes se pueden cambiar una vez del biológico original al biosimilar sin estimular el sistema inmunológico de un paciente.
- ✓ Independientemente o no, que el sistema inmunológico está neutralizando los efectos de la medicina.

### NOR-SWITCH **NO MOSTRARÁ**

- ✗ Los efectos de un solo cambio del biológico original a otros biosimilares no evaluados en este estudio.
- ✗ Los datos definitivos sobre los efectos de un solo cambio en las enfermedades individuales estudiadas.
- ✗ Los efectos de múltiples cambios. Por ejemplo, a partir del biológico original a un biosimilar y a continuación a otro biosimilar diferente, etc.
- ✗ Los efectos de la conmutación en diferentes enfermedades tratadas con otros productos biológicos y biosimilares no estudiados en NOR-SWITCH.
- ✗ Los efectos se manifiestan más allá del período de tratamiento del estudio.

---

## IMPLICACIONES DE POLÍTICA DATOS DE NOR-SWITCH

Lo que queda por determinar es cómo los datos de NOR-SWITCH tendrán un impacto en la política de salud. Si se utilizarán los datos de este estudio de manera inapropiada para justificar las políticas:

- ¿Cambio a cualquier biosimilar dentro de una misma clase?
- ¿Múltiples cambios en el transcurso de un período de tratamiento?

En resumen, ¿los datos de este estudio podrían ser indebidamente aplicados al apoyar las políticas que se consideren económicamente ventajosas sin tener en cuenta las implicaciones clínicas y la seguridad del paciente?

Creemos que las políticas relativas a la conmutación o sustitución entre biológicos y biosimilares deben ser seguras y eficaces para ambos medicamentos—apoyadas por datos. Por último, las decisiones sobre el cambio entre biológicos y biosimilares deben permanecer en manos del médico tratante y su paciente.

Los resultados del estudio de NOR-SWITCH crean una oportunidad para comprometer a las autoridades sobre el tema de la conmutación y de la importancia de los datos para

Creemos que **la decisión acerca de la conmutación** o sustitución debe permanecer en manos del médico tratante y su paciente.

apoyar las políticas de sustitución. La educación para facilitar la comprensión de los problemas y riesgos es fundamental para los médicos y los pacientes, para que puedan convertirse en defensores de las políticas apropiadas para biosimilares. Los pacientes a menudo tienen la voz más fuerte cuando se trata de influir en las políticas que afectan a su cuidado, y la incidencia en torno a las políticas de biosimilares no serán la excepción. Los médicos deben tener un papel activo en la educación de sus pacientes sobre las políticas que afectan el acceso a los productos biológicos y biosimilares.

**En conclusión**, la disponibilidad de los biosimilares representa una oportunidad sin precedentes para reducir los costos de salud y ampliar las opciones de tratamiento. Estudios como NOR-SWITCH son importantes para proporcionar datos para informar a los funcionarios y políticas que gobiernan su uso seguro. Es importante, sin embargo, que todas las partes interesadas comprendan lo que los datos pueden evidenciar y lo que no muestran, y como los pacientes pueden beneficiarse del uso apropiado de los biosimilares.

## REUNIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO DE MÉDICOS GAFPA EN NOR-SWITCH

El 13 de junio de 2016, la Alianza Mundial para el acceso de los pacientes GafPA convocó un grupo de trabajo de los principales médicos en los campos de la gastroenterología, reumatología y dermatología; farmacólogos; investigadores; y defensores de los pacientes a obtener una comprensión del estudio NOR-SWITCH y las implicaciones de los datos de este estudio sobre el uso clínico de biosimilares.

Los coordinadores clínicos para el estudio fueron, el Dr. Guro Lovik Goll (reumatología) y el Dr. Kristin Kaasen Jorgensen (gastroenterología), presentaron una visión general del estudio y discutieron el diseño del estudio con los participantes.

Los participantes discutieron las implicaciones de los datos del estudio sobre pacientes, médicos y políticos de todo el mundo.

## REFERENCIAS

1. Kolar et al, 2016. Switching of patients with inflammatory bowel disease from original infliximab (Remicade) to biosimilar infliximab (Remsima) is effective and safe. *European Crohn's and Colitis Organization*, DOP032.
2. Yung et al, 2015. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*, 30:1705-12.
3. Park et al, 2015. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 9; sup 1:35-44.
4. Yoo DH et al, 2016 April 29. 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*.
5. Park W et al, 2016 April 26. 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*.
6. Nikiphorou E et al, 2015. 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*, 15:1677-83.



### **El Grupo de Trabajo de Médicos de conmutación Infiximab Participantes**

|                                      |                                  |                                 |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Rieke Alten, Germany                 | David Charles, United States     | Luis Puig, Spain                |
| Neil Betteridge, United Kingdom      | Gianfranco Ferracioli, Italy     | Ewa Stanislawska-Biernat        |
| Luca Bianchi, Italy                  | Ricardo Garcia, Brazil           | Peter Taylor, United Kingdom    |
| Juergen Braun, Germany               | Joao Goncalves, Portugal         | Douglas Veale, Ireland          |
| Ferdinand Breedveld, Netherlands     | Kristin Kaasen Jørgensen, Norway | Sadie Whittaker, United Kingdom |
| Gilberto Castaneda-Hernandez, Mexico | Jonathan Kay, United States      |                                 |
|                                      | Guro Løvik Goll, Norway          |                                 |

### **Acerca de la Alianza Mundial para el acceso de los pacientes**

La Alianza Mundial para el acceso de los pacientes es una organización internacional de defensa de médicos y pacientes de todo el mundo dedicada a luchar por el acceso de los pacientes a tratamientos médicos aprobados y atención clínica adecuada. Para mayor información, visite [www.GAfPA.org](http://www.GAfPA.org).

**GAfPA.org**

A large, stylized graphic of a globe's grid pattern is positioned at the bottom of the page, extending from the left edge towards the center. The grid consists of dark blue lines forming a series of interconnected squares and rectangles, creating a perspective of a curved surface.