

TITOLO DEL PROGETTO:

“Studio di efficienza clinica e sicurezza del passaggio da Infliximab originator a biosimilare in una coorte di pazienti affetti da malattie croniche intestinali, con dati di therapeutic drug monitorino”- Prot. SWITCH versione 1.0

13 novembre 2017 – 12 novembre 2018

INTRODUZIONE:

La terapia con il farmaco anti-TNF α Infliximab (IFX) ha migliorato nettamente prognosi e decorso della malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), ma è condizionata dai costi elevati soprattutto se si considera l'incremento di incidenza delle IBD e le indicazioni a un utilizzo sempre più ampio e precoce del farmaco.

L'ottimizzazione del trattamento sulla base della valutazione dei livelli di farmaco circolante (trough levels, TL) e degli eventuali anticorpi antifarmaco (ATI) può consentire di contrastare la perdita di efficacia del farmaco, prevenendo gli effetti avversi legati all'immunogenicità.

A seguito della scadenza della copertura brevettale, i farmaci anti-TNF α sono in corso di sostituzione con farmaci biosimilari, con stessa sequenza amminoacidica ma microeterogeneità dovuta a differenti processi biotecnologici di produzione. I biosimilari rappresentano quindi una risorsa economica a supporto di terapie ancora più innovative, ma devono essere usati con piena consapevolezza, criterio e con le necessarie attenzioni, poiché un biosimilare e il suo prodotto originatore non sono uguali, ma solo simili in termini di qualità, sicurezze ed efficacia.

Il farmaco biosimilare sostitutivo di Infliximab (Remicade) è CT-P13 (Remsima), il primo e attualmente l'unico biosimilare approvato per la terapia delle IBD in Europa.

OBIETTIVI DEL PROGETTO:

L'obiettivo principale di questo studio è quello di verificare, con i test bioumorali attualmente disponibili in commercio, se i livelli di farmaco (TL) e l'eventuale presenza di anticorpi (ATI) rimangano invariati in una coorte di pazienti sottoposti al passaggio da farmaco originale a biosimilare, come pre-requisito per una loro successiva applicabilità nella gestione e nell'ottimizzazione terapeutica routinaria.

Obiettivo secondario è confrontare i risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti con quelli ottenuti in un altro gruppo di pazienti che iniziano la terapia direttamente con il farmaco biosimilare.

I RISULTATI:

Abbiamo ottenuto l'approvazione dello studio da parte del Comitato Etico e sono stati arruolati 67 pazienti consecutivi afferenti alla S.C. di Gastroenterologia dell'A.O. Ordine Mauriziano di Torino, di età compresa tra i 18 e i 70 anni, con diagnosi di IBD (32 con malattia di Crohn/CD e 35 con rettocolite ulcerosa/RCU) in terapia di mantenimento con Infliximab, divisi in due coorti: una coorte di pazienti in terapia di mantenimento con Remicade sottoposti a passaggio a Remsima (gruppo A, 53 pazienti) e una coorte di pazienti in terapia di mantenimento con Remsima *ab inizio* (gruppo B, 14 pazienti). I pazienti sono stati osservati al tempo 0, inteso nel gruppo A come valutazione prima del passaggio a biosimilare e nel gruppo B come semplice valutazione iniziale, e a intervalli regolari (3, 6 e 12 mesi); durante ciascuna visita è stata valutata l'attività clinica di

malattia ed eseguito un prelievo ematico pre-infusione di farmaco per la misurazione di TL e ATI. Dopo la raccolta i sieri vengono aliquotati e conservati a – 20 °C fino al momento dell’analisi. Per le analisi abbiamo utilizzato il kit: “*IDKmonitor Infliximab drug level ELISA*” per la misura dei livelli circolanti di farmaco e il kit: “*IDKmonitor Infliximab total ADA ELISA*” per la misura degli anticorpi antifarmaco circolanti (ImmunDiagnostik, Bensheim, Germania, distributore italiano: Technogenetics, Milano), acquistati in parte con il supporto stesso della Fondazione Mauriziana Onlus e in parte con il supporto della Fondazione IBD Onlus.

Ad oggi sono stati ottenuti i seguenti risultati:

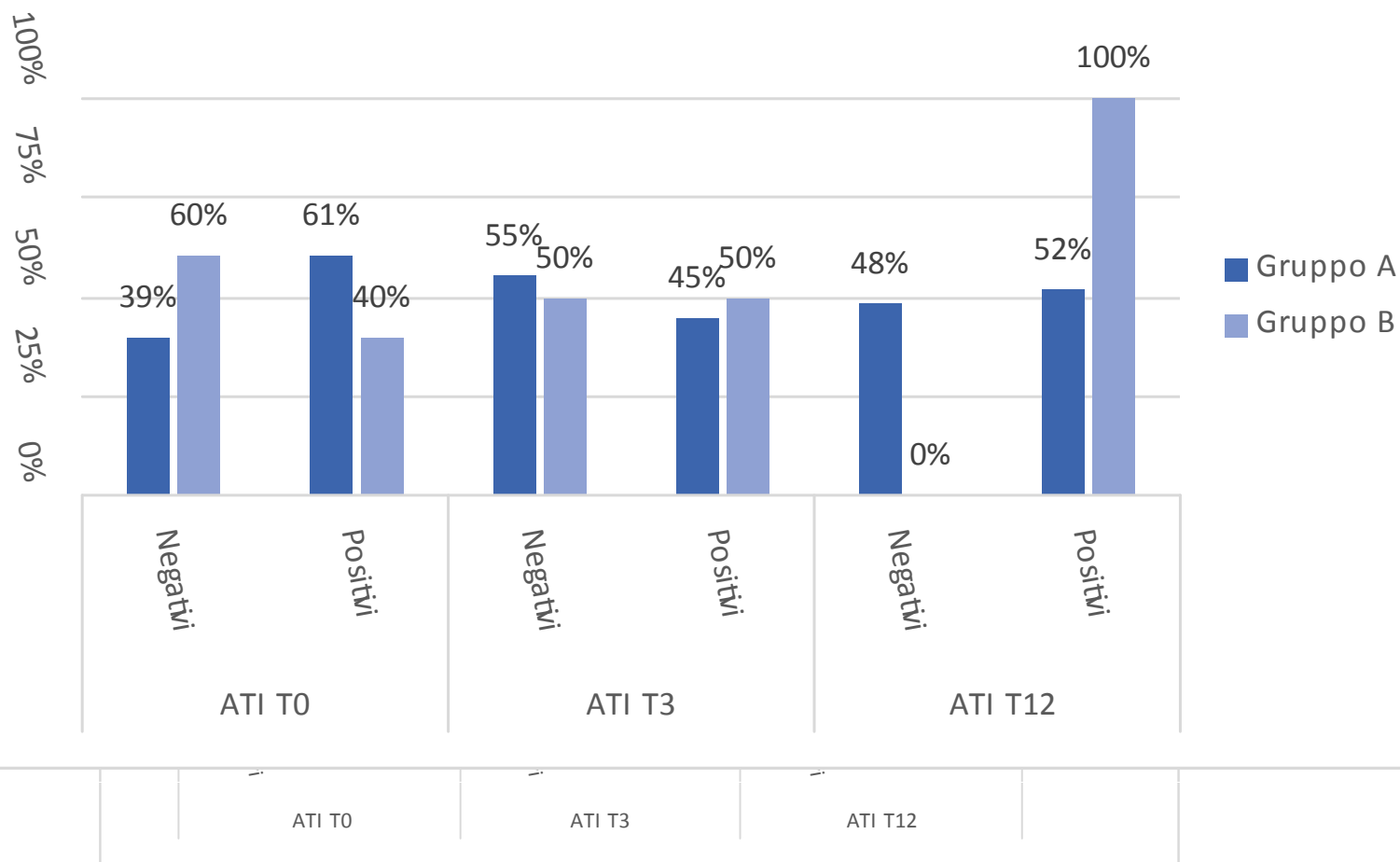
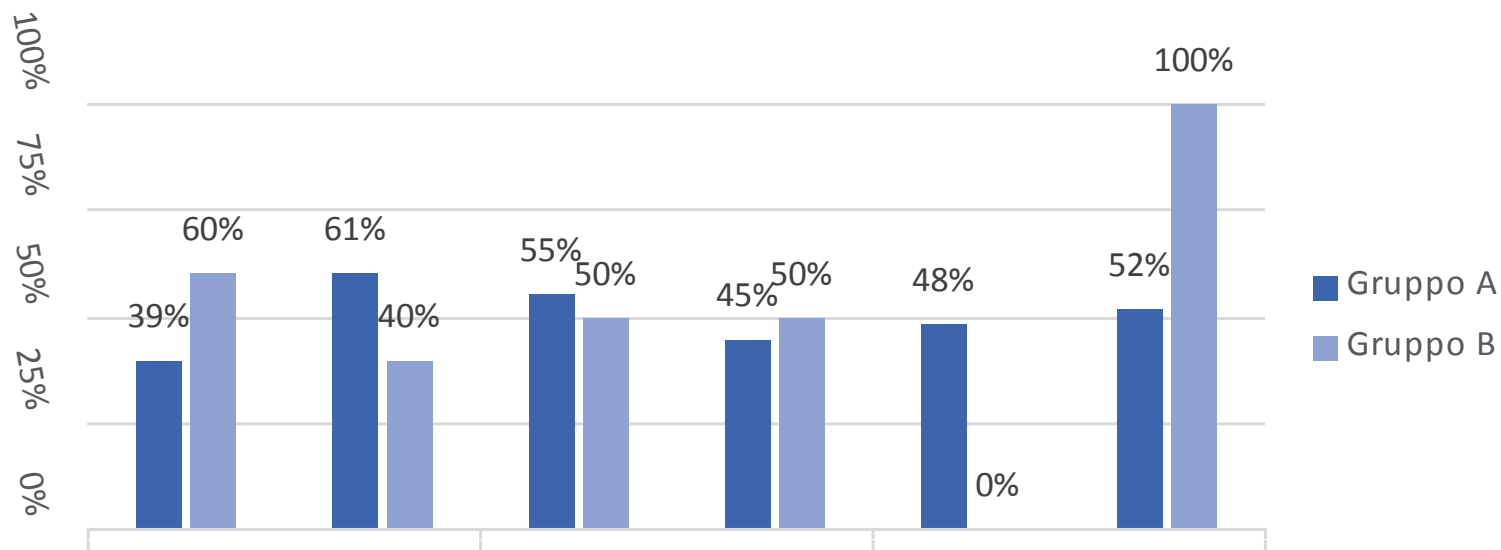
i due gruppi A e B non sono risultati significativamente diversi in termini di genere, tipo di diagnosi, età alla diagnosi, durata di malattia, atteggiamento di malattia per CD, estensione di malattia per RCU, presenza di manifestazioni extraintestinali. Un numero non significativamente diverso di pazienti del gruppo A e del gruppo B sono in terapia combinata con immunosoppressori, invece la durata del trattamento in corso con IFX è superiore per i pazienti del gruppo A, come atteso per le caratteristiche delle due popolazioni reclutate. La dose in atto del trattamento è sempre stata uguale in tutti i pazienti del gruppo A e del gruppo B (5 mg/kg), l’intervallo tra le dosi di farmaco somministrate (espresso in settimane) non è stato significativamente diverso nei due gruppi e variava nel range di 4-8 settimane.

		Gruppo A (n=53)	Gruppo B (n=14)	P value
Diagnosi	Crohn	29 (55%)	3 (21%)	0.028
	Colite Ulcerosa	24 (45%)	11 (79%)	
Sesso	Donne	20 (38%)	5 (36%)	0.89
Età alla diagnosi_anni (min - max)		30 (26,1 - 34,6)	23,6 (18,3 - 37,8)	0.105
Durata del trattamento con IFX in corso_anni (min - max)		4 (2,4 - 6,5)	0,5 (0,3 - 0,9)	< 0.0001
Terapia concomitante con immunosoppressori		7 (13%)	4 (29%)	0.171
Durata del trattamento con CPT-13 (mesi)		11 (10-12)	12 (3-12)	0.616

Complessivamente il grado di attività della malattia durante il follow-up è risultato stabile o migliorato in 44 pazienti del gruppo A (83%) e in 9 pazienti del gruppo B (64%) (p=0,128). Il

numero di eventi avversi correlati al farmaco è risultato significativamente inferiore nel gruppo A (8% dei pazienti) rispetto al gruppo B (29% dei pazienti) ($p=0,032$). L'interruzione del trattamento dovuta a inefficacia o al manifestarsi di eventi avversi si è verificata in 10 pazienti del gruppo A (19%) e 6 pazienti del gruppo B (43%) ($p=0.063$).

Per quanto riguarda l'analisi dei TL e della presenza di ATI, i confronti condotti tra i due gruppi non hanno rilevato differenze significative nell'incremento o mantenimento dei livelli di farmaco



In un solo caso gli ATI si sono positivizzati dopo il passaggio a biosimilare, mentre in alcuni casi è stata osservata negativizzazione degli ATI o livelli di farmaco progressivamente in aumento. In un paziente i livelli di farmaco sono nettamente diminuiti dopo passaggio a biosimilare ma gli ATI, già presenti, risultano aumentati nel tempo.

CONCLUSIONI:

Non è stato osservato un significativo incremento di attività di malattia, di eventi avversi e di interruzioni del trattamento nel passaggio al farmaco biosimilare. Sulla base dei dati ottenuti, si può considerare sicuro il passaggio da Remicade® a Remsima®.

BIBLIOGRAFIA

C. Guiotto, M. Daperno, F. Frigerio, M. Vizzini, R. Cerruti, E. Ercole, M. Cosimato, A. Lavagna, L. Germano, M. Migliardi, R. Rocca

Clinical relevance and inter-test reliability of anti-infliximab antibodies and infliximab trough levels in patients with inflammatory bowel disease.

Digestive and Liver Disease 48 (2016) 138-143

M. Daperno, C. Guiotto, A. Italia, A. Lavagna, A. Negri, E. Ercole, M. Cosimato, C. Rigazio, R. Rocca

Switching from infliximab originator to a first biosimilar is safe and effective: A single-centre series with trough levels and anti-drug antibodies determination.

Lavoro presentato come poster al 13th Congress of ECCO, Vienna/Austria, 14-17 Febbraio 2018

C. Guiotto, M. Daperno, A. Negri, A. Italia, L. Germano, R. Rocca, M. Migliardi

Valutazione del dosaggio dei livelli di farmaco circolante e di anticorpi antifarmaco in pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali croniche in terapia con Remicade (Infliximab) nel passaggio al farmaco biosimilare Remsima (CT-P13).

Lavoro presentato come poster al 23° Simposio annuale ELAS-Italia Ligand Assay 2017 (risultati preliminari) e al 24° Simposio ELAS-Italia Ligand Assay 2018 (risultati complessivi).

Il prestatore d'opera

(Dr.ssa Cristina GUIOTTO)

Il Responsabile Scientifico del Progetto di Ricerca

(Dr. Marco MIGLIARDI)

Il Responsabile Scientifico del Progetto di Ricerca

(Dr. Rodolfo ROCCA)