

# BIOSIMILARES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ¿QUÉ DATOS HAY?

## BIOSIMILARS IN INFLAMMATORY DISEASE: WHAT DATA IS AVAILABLE?

M. F. Guerra-Veloz<sup>1</sup>, F. Argüelles-Arias<sup>1</sup>, L. Castro-Laria<sup>1</sup>, B. Maldonado-Pérez<sup>1</sup>, Á. Caunedo-Álvarez<sup>1</sup>, M. Romero-Gómez<sup>2</sup>

UGC Intercentros de Aparato Digestivo. Hospitales Universitarios Virgen Macarena - Virgen del Rocío. Sevilla.

### Resumen

La introducción de las terapias biológicas, particularmente agentes anti-TNF, ha transformado el tratamiento de las condiciones autoinmunes como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa denominadas enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, estos medicamentos no están exentos de riesgos y su uso ha aumentado considerablemente los costes de los Sistemas Nacionales de Salud. Con la expiración de las patentes de varios productos biológicos, se ha llevado a cabo el desarrollo de biosimilares de estos fármacos, con el objetivo de proporcionar importantes ahorros de costes y una mayor accesibilidad al tratamiento. En 2013, la Agencia Europea del Medicamento aprobó el biosimilar del infliximab (CT-P13) para el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal, una decisión basada en gran medida en los datos de eficacia y seguridad generados en estudios de pacientes con espondilitis anquilosante y artritis reumatoide. La extrapolación de los resultados de los ensayos en reumatología a la EII y la intercambiabilidad de CT-P13 con el infliximab original ha llegado a ser un tema de preocupación. En este trabajo se pretende evaluar la seguridad y eficacia del CT-P13 en el ámbito específico de la enfermedad inflamatoria intestinal.

**Palabras clave:** biosimilar de infliximab, enfermedad inflamatoria intestinal, CT-P13, seguridad, eficacia.

### Abstract

The introduction of biological therapies, particularly anti-TNF $\alpha$  agents, has transformed the treatment of immune-mediated inflammatory conditions such as Crohn's disease and ulcerative colitis known as inflammatory bowel disease (IBD). However, these drugs are not risk-free and their use has substantially increased the costs on National Healthcare Systems. Recently impending expiration of patents for several biologics has led to development of biosimilar versions of these drugs, with the aim of providing substantial cost-savings and increased accessibility to treatment. In 2013, the European Medicines Agency approved the infliximab biosimilar (CT-P13) for treatment of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease, a decision based largely on the efficacy and safety data generated in studies of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. The extrapolation of results from rheumatic trials to IBD and the interchangeability of CT-P13 with the original infliximab have come to be a matter of concern. In this paper, we aim to evaluate the safety and efficacy of CT-P13 in the specific setting of inflammatory bowel disease.

**Keywords:** infliximab biosimilar, inflammatory bowel disease, CT-P13, safety, efficacy.

### Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto la colitis ulcerosa (CU) como la enfermedad de Crohn (EC) son trastornos gastrointestinales crónicos, incapacitantes, que condicionan un deterioro importante en la calidad de vida del paciente<sup>1</sup>. Sin duda alguna, la introducción de las terapias biológicas ha supuesto una revolución en el tratamiento y curso de la enfermedad, disminuyendo la necesidad de cirugía, y manteniendo la remisión de la misma por tiempos prolongados<sup>2</sup>. Son medicamentos seguros aunque no están exentos de efectos adversos, si bien, no cabe duda, para los pacientes que tienen indicación para recibirlos, la balanza beneficio/riesgo se inclina claramente hacia el beneficio.

FECHA ENVÍO: 09/11/2016

FECHA ACEPTACIÓN: 13/11/2016

#### CORRESPONDENCIA

María Fernanda Guerra Veloz

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

maferguerrita@hotmail.com

Lamentablemente los costos para alcanzar tales beneficios son altos, generando un gasto importante para el Sistema Nacional de Salud<sup>34</sup>.

Los biológicos están definidos por la OMS como medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos. En España el *Real Decreto 1.345* en 2007 define a los biofármacos como medicamentos elaborados con materiales de origen biológico tales como microorganismos, órganos o tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares sean o no recombinantes incluidas las células primarias)<sup>5</sup>.

En 1998 se aprobó el primer biológico para la EII, infliximab (anticuerpo frente al factor de necrosis tumoral, antiTNF) y a partir de ahí se desarrollaron varias moléculas. En Europa, los agentes anti-TNF autorizados por la agencia europea de medicamentos (EMA) son: infliximab<sup>6</sup>, adalimumab<sup>7</sup> y golimumab<sup>8</sup>. Tanto infliximab como adalimumab fueron autorizados para el tratamiento de la EC y la CU moderada-severa y golimumab para la CU en adultos con CU también moderada-severa que no ha respondido a los tratamientos convencionales. En los últimos años, se desarrollaron nuevos medicamentos con diana diferente, la anti-integrinas, el natalizumab<sup>9</sup> y el vedolizumab<sup>9</sup>, aunque como es sabido, el primero no tiene indicación en Europa.

Es importante destacar que los dos primeros anti-TNF desarrollados, adalimumab e infliximab, ocupan los primeros puestos entre los medicamentos más usados en el mundo; hay que recordar además que no sólo se usan en la EII sino también en enfermedades reumáticas, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, y en alguna enfermedad dermatológica como es la psoriasis. Es por ello, que la llegada de los biosimilares de estas moléculas siempre ha sido considerada una oportunidad de ahorro<sup>11</sup>.

## Biosimilar: definición y estudios pilotos del biosimilar de infliximab

El biosimilar se define como un medicamento biológico de origen biotecnológico (generalmente proteínas recombinantes) producido de acuerdo con las exigencias específicas establecidas por la EMA en cuanto a calidad, eficacia y seguridad y que ha demostrado ser comparable al medicamento innovador de referencia que ya ha obtenido autorización de comercialización una vez que la patente ha expirado<sup>2</sup>.

En junio de 2013 la EMA emitió un documento extenso sobre el uso del primer anticuerpo monoclonal biosimilar de infliximab del fármaco original (Remicade®). Se trata de una única molécula, CT-P13, con dos nombres comerciales (Inflixtra® y Remsima®). Esta molécula ha sido evaluada en el tratamiento de las enfermedades reumáticas en dos ensayos clínicos, uno para la espondilitis anquilosante (estudio PLANETAS)<sup>3</sup> y otro para la artritis reumatoide (estudio PLANETRA)<sup>4</sup>. Con estos resultados se aprobó su uso para todas las indicaciones que tiene actualmente la molécula original.

En el estudio fase I, PLANETAS<sup>3</sup>, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, multinacional, de grupos paralelos, el objetivo fue comparar la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de infliximab original con el biosimilar CT-P13, en pacientes con espondilitis anquilosante activa. Se incluyeron 250 pacientes, 125 fueron aleatorizados para recibir 5 mg/Kg iv de CT-P13 y otros 125 infliximab original a las mismas dosis. Se valoró el área bajo la curva de concentración-tiempo del medicamento, la concentración máxima en suero del fármaco entre semanas 22 y 30, y la eficacia

ASAS20 y ASAS40 en dichos períodos de tiempo. La media del área bajo la curva de concentración-tiempo fue 32.765,8 µgh/ml y 31.359,3 µgh/ml, la media de la concentración máxima 147,0 g/ml y 144,8 mg/ml para CT-P13 e infliximab original respectivamente. La respuesta a la semana 30 fue 70,5% (ASAS20) y del 51,8% (ASAS40) para CT-P13 y del 72,4% y el 47,4% para infliximab original respectivamente. Los efectos adversos comunicados fueron del 64,8% en el grupo de CT-P13 y del 63,9% en el del infliximab original. La mayoría fue elevación de las transaminasas. Reacciones en la infusión se produjeron en el 3,9% y el 4,9%, respectivamente. Tuberculosis activa fue observada en el 1,6% y el 0,8%, y el 27,4% y el 22,5% dieron positivo para anticuerpos, respectivamente. Con estos resultados, los autores concluyeron que ambas moléculas tienen perfiles farmacocinéticos equivalentes y que el CT-P13 tiene una eficacia y seguridad comparable con molécula original.

En el estudio fase III PLANETRA<sup>4</sup>, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico multinacional de grupos paralelos, el objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de infliximab original con la del biosimilar CT-P13, en pacientes con artritis reumatoide, con respuesta inadecuada al tratamiento con metotrexate. Se incluyeron 606 pacientes, 302 en grupo CT-P13 y 304 en el grupo de infliximab original. A ambos grupos se les administró 3 mg/Kg de infliximab biosimilar u original y metotrexate oral o subcutáneo (12,5-25 mg/semana). A las 30 semanas la respuesta fue 60,9% para la CT-P13 y el 58,6% para molécula original por intención de tratar. La tasa de remisión, los efectos adversos (35,2% vs 35,9%) y la detección de anticuerpos contra el medicamento (48,4% vs a 48,2%) fueron similares en ambos grupos, concluyendo que son medicamentos con eficacia y seguridad equivalentes.

En el informe de la EMA, y con los datos aportados por el laboratorio, las características fisicoquímicas y actividades biológicas del biosimilar son comparables a los del infliximab original<sup>7</sup>. Puede haber pequeñas diferencias debidas a su naturaleza y métodos complejos de producción, pero esta variabilidad ha demostrado en los ensayos clínicos no afectar la seguridad o la eficacia de la molécula<sup>7</sup>. Con estos datos, la EMA autorizó el uso de CT-P13 en todas las indicaciones del original<sup>8</sup>, las que incluyen: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placas moderada-grave, EC tanto luminal como fistulizante en adultos y niños (mayores de 6 años) y CU tanto en adultos como en niños. Más tarde, pero con las mismas indicaciones que el medicamento original, la FDA<sup>9</sup> en abril de 2016 aprueba su uso y comercialización. En España se está comercializando el CT-P13 desde febrero del 2015<sup>20</sup>. Tras esta aprobación por parte de la EMA, se generaron muchas dudas entre los especialistas de digestivo y se emitieron toda clase de comentarios y de artículos que ponían en duda la forma en la que la Agencia Europea había concedido la autorización de uso en la EII<sup>24</sup>. Se ha discutido si los datos de un ensayo en una enfermedad pueden servir para extrapolar el uso del fármaco a otras indicaciones (en este caso para la EII), ya que no se disponen de resultados en esta patología. La EMA enfatizó que se puede realizar dicha extrapolación ya que los mecanismos de acción son los ya conocidos del fármaco original; para esto la EMA se basó en pruebas de comparabilidad del biosimilar con el medicamento original de referencia<sup>25</sup>. Esta extrapolación, si se produce, debería evaluarse caso por caso, y debe quedar reflejada en el prospecto del producto.

A pesar de la preocupación inicial de la extrapolación de resultados a EII, en este tiempo se ha consolidado el conocimiento de este nuevo fármaco, por los estudios que lo han ido avalando y por la aceptación de las normas que las autoridades regulatorias habían impuesto. En un reciente trabajo europeo<sup>26</sup> se demuestra cómo el concepto y aceptación que los digestivos europeos teníamos sobre los biosimilares ha ido modificándose en los últimos años y

así la aceptación y confianza en el fármaco han pasado de un 39% en 2013 al 89% en el año 2015. De igual modo, entre los pacientes también han existido muchas dudas y así en una encuesta realizada entre 1.181 pacientes con EII, sólo el 38% había oído hablar sobre los biosimilares, estando el 47% preocupados por su seguridad y en un 40% por su eficacia<sup>27</sup>.

### Inmunogenicidad

Es un fenómeno bien conocido, que se caracteriza por la formación de anticuerpos frente a fármacos biológicos (ADAs). La mayoría de medicamentos biológicos, incluyendo infliximab lo presentan y esto se asocia a pérdida de la respuesta terapéutica inicial y aumento de las reacciones adversas. El grado de inmunogenicidad no es el mismo para todos los biológicos, está condicionado por factores genéticos del huésped, administración de otros medicamentos, dosis, y la vía de infusión<sup>1</sup>. Sin duda alguna, la posibilidad de que se desarrolle inmunogenicidad con el biosimilar de infliximab es uno de los problemas que más dudas siempre ha planteado.

Los resultados más interesantes para valorar esta acción son los estudios de extensión de los estudios PLANETAS<sup>28</sup> y PLANETRA<sup>29</sup> en los que en un brazo tras 1 año de tratamiento con el original se realiza el switch al fármaco biosimilar hasta completar 102 semanas en total. En el estudio de extensión del PLANETAS<sup>28</sup>, 174 pacientes con espondilitis anquilosante, 88 pacientes se mantienen con CT-P13 y 86 pasan de recibir el original a CT-P13 (grupo switch). La tasa de respuesta ASAS20 a la semana 102 fue del 80,7% y del 76,9%, respectivamente; ASAS40 y ASAS remisión parcial fueron similares en ambos grupos. La positividad de anticuerpos fue similar en ambos grupos (semana 102: 23,3% vs 27,4%) y la tasa de eventos adversos que obligara a suspender el fármaco igualmente fue similar (3,3% vs 4,8%). En el caso del estudio PLANETRA<sup>29</sup>, 302 pacientes con artritis reumatoide se incluyeron en la fase de

extensión, de los que 158 venían de recibir CT-P13 y 144 de recibir el fármaco original. Las tasas de respuesta a las 102 semanas para ACR 20 fueron del 71,7% y del 71,8% respectivamente, 48,0% vs 51,4% para ACR50 y 24,3% vs 26,1% para ACR70. La tasa de anticuerpos fue similar en ambos grupos (semana 102: 40,3% vs 44,8%, respectivamente). Y efectos adversos ocurrieron también en cifras similares (53,5% vs 53,8%, respectivamente). Es evidente, nuevamente, que estos estudios analizan inmunogenicidad en enfermedades reumáticas y no en EII, pero también es cierto que la no aparición de efectos adversos de interés en el grupo switch es realmente atractiva e importante. En el estudio de Ben-Horin *et al.*<sup>30</sup>, se seleccionan a 125 pacientes tratados con Remicade<sup>®</sup>, 56 de los cuales no tenían anticuerpos frente a Remicade<sup>®</sup> y 69 sí. El suero de estos 69 pacientes se cruzó con suero con anticuerpos frente a Remsima<sup>®</sup> determinándose que existía una reacción cruzada positiva, es decir, los anticuerpos reconocen por igual a Remicade<sup>®</sup> y a Remsima<sup>®</sup>. De distinta manera, los anticuerpos frente a adalimumab no reaccionan frente a los anticuerpos de Remicade<sup>®</sup>. Así, los autores concluyen que los anticuerpos que se generan en un paciente frente a Remicade<sup>®</sup> neutralizan la unión de infliximab (ya sea Remicade<sup>®</sup> o Remsima<sup>®</sup>) al TNF. Es lógico pensar que de igual forma los anticuerpos frente a Remsina<sup>®</sup> generan reacción cruzada frente a Remicade<sup>®</sup>.

### Experiencia actual con el biosimilar

La experiencia en el uso del biosimilar es cada vez mayor. Los estudios publicados, aunque algunos carecen de cierto rigor metodológico, y llevan poco tiempo de seguimiento, ya demuestran cierta eficacia y seguridad de CT-P13 en EII.

Resumiremos los más actuales por importancia. Todos quedan recogidos en la [Tabla 1](#) según tiempo de seguimiento.

Corea del Sur fue el primer país en el que se aprobó el uso del fármaco y se realizó el primer estudio pos comercialización. En

Tabla 1. Modificada de Ben-Horin *et al.*<sup>30</sup>

Autor	Seguimiento	Nº Pacientes	TNF Naïve	Eficacia		Seguridad	
				Respuesta (%)	Remisión (%)	Efectos adversos	R. Infusión
Farkas <i>et al.</i> <sup>33</sup> (2015)	8 semanas Prospectivo	18 EC	16 EC	50%; 8/16	37,5%; 6/16	-	-
		21 CU	19 CU	66,7%; 10/15	20%; 3/15		
Kang <i>et al.</i> <sup>39</sup> (2015)	8 semanas Series de casos	8 EC	3 EC	66,7%	66,7%	0%	-
		9 CU	5 CU	100%; 5/5	100%; 5/5	0%	-
Gecse <i>et al.</i> <sup>34</sup> Lakatos (2015)	14 semanas Prospectivo	126 EC	93 EC	81,4%; 79/97	53,6%; 52/97	17,1%; 36/210	6,6%;
		84 CU	68 CU	77,6%; 45/58	58,6%; 52/97		14/210
Jahnsen <i>et al.</i> <sup>40</sup> (2015)	14 semanas Prospectivo (no switch directo)	46 EC	33 EC	-	79%; 34/43	-	2,2%
		32 CU	27 CU	-	56%; 18/32	-	3,1%
Keil <i>et al.</i> <sup>41</sup> (2016)	14 semanas Prospectivo	30 EC	30 EC	100%; 30/30	50%; 15/30	-	1,9%; 1/52
		22 CU	22 CU	95,5%; 21/22	40,9%; 9/22		
Park <i>et al.</i> <sup>42</sup> (2015)	30 semanas Prospectivo	95 EC (12 E. Fist)	45 EC	77,7%; 35/45 Switch: 87,1%	57,8%; 26/45	17,9%	2,1%
		78 CU	16 CU	72,2%; 39/54 Switch: 100%	37%; 20/54	26,9%	1,3%
Sieczkowska <i>et al.</i> <sup>43</sup> (2015)	8 meses	32 EC		-	87,5%; 28/32	-	3,1%; 1/32
	5 meses	7 CU		-	57,1% 4/7	-	28,6%; 2/7
Jung <i>et al.</i> <sup>32</sup> (2015)	54 semanas Retrospectivo	59 EC	32 EC	87,5%; 7/8 Switch: 92,6%	75%; 6/8	0%	0%
		51 CU	42 CU	100%; 12/12 Switch: 66,7%	50%; 6/12	11,8%	-

el estudio de Park *et al.*<sup>31</sup> se analizaron los resultados de 15 centros de este país. Se incluyeron 83 pacientes con EC luminal moderada-severa, (12 EC fistulizante) y 78 con CU. En total, el estudio incluía 173 pacientes, 113 naïve para el biológico y 60 *switch* de Remicade® con mediana de uso de 8,7 semanas. El objetivo principal del estudio fue analizar la seguridad del tratamiento y la tasa de efectos adversos. Así, se detectaron 51 efectos adversos de interés en 38 pacientes, un 22%. De estos, 22 fueron considerados relacionados con el tratamiento y 5 de ellos fueron graves: una reacción infusional grave en paciente *switch*, un absceso pulmonar, una reacción anafiláctica, un caso de tuberculosis y un caso de dolor abdominal grave. Sólo los tres primeros obligaron a suspender el tratamiento. En los pacientes naïve la respuesta clínica fue del 87,2% en la semana 14 y del 79,5% en la semana 30 para los pacientes con enfermedad luminal. La remisión se alcanzó en este grupo en el 69,2% y en el 59% a las semanas 14 y 30, respectivamente. Para los pacientes con enfermedad fistulizante, la respuesta fue del 66,7% a la semana 30. En cuanto a remisión clínica, las cifras fueron del 56,1% y del 46,1% en la semana 14 y 30, respectivamente. Los pacientes *switch* mantuvieron la respuesta en un 80,6%. Los autores explican que no todos los pacientes estaban en remisión en el momento del cambio, y analizan los que mantuvieron el control de su enfermedad tras el cambio, que son 27 de los 31, es decir, un 87,1%. En el grupo de los pacientes con CU, los 11 pacientes mantuvieron el control de su enfermedad aunque sólo un 45,5% alcanzó o se mantuvo en remisión.

Jung *et al.*<sup>32</sup> en otro estudio retrospectivo multicéntrico en Corea del sur analizó la respuesta a 54 semanas, aunque pocos pacientes de los que inicialmente entraron en el estudio, alcanzan esas semanas de seguimiento. En el grupo de naïve fueron 32 EC y 42 CU. La respuesta fue 85% en EC y del 58% en CU a las 8 semanas; y del 95% y 60% a la semana 54, respectivamente. El 58% de pacientes con CU alcanzó curación mucosa a la semana 8, y se mostró una reducción de los valores de proteína C reactiva (PCR). En el grupo *switch* se analizaron 27 pacientes con EC y 9 con CU, manteniéndose la eficacia en el 93% y el 67% de los casos respectivamente. La tasa de efectos adversos fue del 11,8% en pacientes con CU. Hungría es uno de los países en los que más precozmente se introdujo CT-P13 y por tanto, del que disponemos también de algunos estudios. Así en el estudio de Farkas *et al.*<sup>33</sup> se incluyeron 39 pacientes de EII (18 con EC y 21 con CU) y se analizó la respuesta a 8 semanas. Se trataba de un estudio prospectivo y observacional que pretendía valorar la eficacia, de la terapia de inducción del biosimilar en 16 pacientes con EC y en 15 con CU. Sólo tres de los pacientes habían sido tratados previamente con el infliximab original. En la semana 8, la remisión y la respuesta clínica fueron del 38% y del 50% de los pacientes con EC, respectivamente; y en los pacientes con CU se alcanzó remisión en el 20% y respuesta en el 67%. Además, con CT-P13 se alcanzó curación de la mucosa (según *Mayo Score* de 0 ó 1) en 11 pacientes con CU. Al determinar los niveles de infliximab y los niveles de sus anticuerpos se observó que había diferencias que alcanzaban significación estadística entre los pacientes con respuesta y los que no. Las reacciones adversas fueron escasas e incluían artralgia leve y una reacción anafiláctica después de la segunda infusión de CT-P13 relacionados con altos niveles de ADA en un paciente tratado previamente con el original. Un paciente con CU requirió colectomía ya que desarrolló un megacolon tóxico.

En el estudio de Gecse *et al.*<sup>34</sup>, prospectivo, observacional, multicéntrico húngaro (12 centros), se incluyeron 210 pacientes con EII (126 con EC y 84 con CU), de los que un 22% y un 10% respectivamente habían recibido previamente tratamiento con el original, aunque hacía más de 12 meses. A las 14 semanas de tratamiento, el 82% de los pacientes con EC y el 78% de los pacientes con CU alcanzaron respuesta clínica y un 54% de los pacientes con

EC y el 59% de los pacientes con CU alcanzaron remisión clínica. La remisión clínica fue mayor en pacientes naïve que en los *switch*. A la semana 30, el 67,2% de los pacientes con EC y el 80% de los pacientes con CU mantenían la respuesta clínica y un 53,4% y 68% de los pacientes con EC y CU respectivamente, se mantenían en remisión clínica. Por otra parte, en la semana 30, la remisión libre de esteroides clínica se logró en 50% de los casos de EC y el 56% de los pacientes con CU. Hasta esta semana de seguimiento, un 17,1% de los pacientes sufrió algún efecto adverso, en un 6,7% fueron reacciones infusionales y en el resto de los casos procesos infecciosos (una paciente falleció por infección fúngica masiva), artralgias o una reacción de hipersensibilidad tardía.

Otro estudio húngaro<sup>35</sup> se centró en examinar la eficacia de CT-P13 para conseguir alcanzar la curación mucosa en pacientes con CU. Así, a todos los pacientes con CU a los que se inició tratamiento con el biosimilar se les realizó una sigmoidoscopia a la semana 14 de forma prospectiva, tras la terapia de inducción para valorar el estado de la mucosa, definiéndose mejoría mucosa como un *Mayo score* de 0-1 y curación completa o mejoría completa como 0. 63 pacientes fueron incluidos en el estudio consiguiéndose repuesta en el 82,5% de los pacientes y retirada completa de corticoides en el 47,6% de los mismos. En un 47,6% de los casos existía mejoría mucosa sin corticoides, y mejoría completa en el 27%. Existía un descenso claro a la semana 14 en el Índice de Mayo, así como una correlación con los niveles del fármaco. Smits *et al.*<sup>36</sup> presenta los resultados de su estudio prospectivo y observacional con objetivo de valorar la seguridad y la eficacia en los pacientes con EII a los que sustituyeron el original por CT-P13. Analizaron los cambios que se producían en el Índice de Harvey-Bradshaw para la EC y en el *Simple Clinical Colitis Activity Index* en la CU a la semana 16. También se midieron la PCR y la calprotectina fecal, los niveles de infliximab y sus anticuerpos. Se incluyeron en el estudio 83 pacientes (57 con EC, 24 CU y 2 con EII no clasificada) con una media de edad de 36 años. Los resultados son muy clarificadores ya que no se produjeron cambios en los índices de actividad medios. Así mismo tampoco se produjeron cambios en los niveles de la PCR y de la calprotectina. De los pacientes en remisión al inicio el 80% de los pacientes con EC y el 84% de los pacientes con CU se mantienen en remisión. En 7 pacientes se detectaron títulos de anticuerpos anti IFX, aunque en 5 de ellos ya se observaban títulos en la semana 0. Sólo en 3 se suspendió el tratamiento, por artralgias, no mantenerse la respuesta o por estar en remisión.

Recientemente se han comunicado los resultados de nuestra experiencia en el uso del biosimilar<sup>37</sup>. Son resultados similares a los anteriormente descritos. Se han incluido de forma prospectiva 67 pacientes con EC y 31 pacientes con CU, a los que se les cambió el original por el biosimilar. A los 6 meses, el 83,9% de los pacientes con EC mantuvo la respuesta inicial y no se observaron cambios significativos en la PCR ni en el Índice de Harvey-Bradshaw que, incluso, sufrió un descenso. El 91,3% de los pacientes con CU a los que se les cambió infliximab original por el biosimilar se mantuvo en remisión. No se produjeron cambios significativos en el Índice de Mayo modificado y no se observaron cambios significativos en la media de la PCR. La tasa de efectos adversos que hemos recogido ha sido escasa (11,2%) y en ningún caso, se han detectado eventos adversos no esperados.

Hace poco, en la Semana Europea de Gastroenterología (UEGW 2016), se comunicaron los resultados del estudio NOR-SWITCH<sup>38</sup>. El primer estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, cuyo objetivo principal, es evaluar si la molécula CT-P13 es no inferior al tratamiento con infliximab original (Remicade®), con respecto al empeoramiento de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriásica, psoriasis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; que han estado de forma estable con infliximab original (Remicade®) durante al menos 6

meses. Se evaluó también la seguridad y la inmunogenicidad de la molécula con respecto al infliximab original (Remicade®). Se incluyeron 481 pacientes (155 con EC, 93 con CU), a 241 se les mantuvo con infliximab original (Remicade®) y a 240 pacientes se les cambió por la molécula CT-P13; se analizaron los resultados a las 52 semanas. El empeoramiento clínico de la enfermedad en CU (aumento del *Mayo score*  $\geq 3$ ) se reportó 9,1% vs 11,9%, y en la EC (aumento *HB score*  $\geq 4$ ) en el 21,2% vs 36,5% en el grupo del infliximab original en relación con CT-P13 respectivamente. La remisión se alcanzó en CU 87,9% vs 92,95% y en EC 69,7% vs 65,1% en el grupo del infliximab original en relación con CT-P13 respectivamente. La diferencia del riesgo ajustada fue del -4,4% encontrándose dentro del margen del IC de no inferioridad preespecificado del 15%. Por lo tanto se demostró que el biosimilar de infliximab es no inferior al tratamiento de mantenimiento con infliximab original. En cuanto a inmunogenicidad y efectos adversos no se presentaron diferencias en ambos grupos<sup>38</sup>.

## Conclusiones

La aparición del biosimilar de infliximab y su aprobación para su uso en la EI basándose en resultados de estudios en pacientes reumatológicos, ha generado un amplio debate y mucha controversia, basada en el desconocimiento que existía de las normas regulatorias sobre este tipo de medicamentos. Actualmente existen más datos que avalan el uso del biosimilar en la EI, y que concluyen que es eficaz, seguro, y además reduce los costos sanitarios en su empleo en pacientes naïve. No obstante, las dudas se mantienen en el cambio del medicamento original por el biosimilar (*"switch"*). Los resultados en práctica clínica son buenos y parece que esta sustitución podría estar exenta de riesgos inmunológicos y de efectos adversos. Sin embargo, estas dudas sólo se verán definitivamente aclaradas con los resultados de estudios observacionales, datos de farmacovigilancia y ensayos aleatorios que actualmente están en marcha.

## Bibliografía

- Jahnsen J. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016; 9(3): 322-329. doi:10.1177/1756283X16636764.
- Di Sabatino A, Liberato L, Marchetti M, Biancheri P, Corazza GR. Optimal use and cost-effectiveness of biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Intern Emerg Med*. 2011 Oct;6 Suppl 1:17-27.
- Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(3): 265-74
- Ben-Horin S, Castele NV, Schreiber S, Lakatos P. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. (2016), doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.023 [Epub ahead of print]
- Real decreto 1345/2007 Jefatura de estado BOE n 275 de 7/11/2007. [https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/RD\\_1345.htm](https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/RD_1345.htm)
- European Medicines Agency - European public assessment reports - Infliximab. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=infliximab&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=infliximab&category=human&isNewQuery=true)
- European Medicines Agency - European public assessment reports - Adalimumab. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=%0AWC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=adalimumab&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=%0AWC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=adalimumab&category=human&isNewQuery=true)
- European Medicines Agency - European public assessment reports - Simponi (golimumab). Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human\\_med\\_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- European Medicines Agency - European public assessment reports - Natalizumab available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000624/human\\_med\\_000919.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000624/human_med_000919.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
- European Medicines Agency - European public assessment reports - Vedolizuman available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human\\_med\\_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- Merck. 2013 Merck Annual Report. <http://www.merck.com/investors/financials/annual-reports/>. Accessed March 5, 2014
- Weise M, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012; 120(26): 5111-7
- 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(10): 1605-12.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre 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(10): 1613-20.
- Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, Sariego IG, Abud-Mendoza C, Escalante WJ, Kang SW, Andersone D, Blanco F, Hong SS, Lee SH, Braun J. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 20; 18:25.16.
- Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranauskaite A, Abud-Mendoza C, Navarra S, Kadinov V, Sariego IG, Hong SS, Lee SY, Park W. 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.
- EPAR summary for the public. Remsima, INN-infliximab. 2013. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002576/WC500150872.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002576/WC500150872.pdf)
- EPAR summary for the public. Remsima, INN-infliximab. 2013. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002576/WC500150872.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002576/WC500150872.pdf)
- La FDA aprueba el Inflectra, un producto biosimilar al Remicade. U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm496856.htm>
- Kern Pharma Biologics lanza su primer biosimilar en España: Remsima. 2015. Available at: <http://www.pmfarma.es/noticias/20238-kern-pharma-biologics-lanza-su-primer-biosimilar-en-espana-remsim.html>

21. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. New contributions to consensus on biosimilars. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014; 106(3): 228-9.
22. Danese S, Gomollon F, Michetti P. EMA response to ECCO position statement on biosimilars. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(3): 259.
23. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Joint position statement by “Sociedad Española de Patología Digestiva” (Spanish Society of Gastroenterology) and “Sociedad Española de Farmacología” (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105(1): 37-43.
24. Danese S, Gomollon F; Governing Board and Operational Board of ECCO. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis.* 2013; 7(7): 586-9.
25. Ebberts HC, Chamberlain P. Controversies in Establishing Biosimilarity: Extrapolation of Indications and Global Labeling Practices. *BioDrugs.* 2016; 30(1): 1-8.
26. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohns Colitis.* 2016 [Epub ahead of print].
27. Peyrin-Biroulet L, Lönnfors S, Roblin X, Danese S, Avedano L. Patient Perspectives on Biosimilars: A Survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *J Crohns Colitis.* 2016 [Epub ahead of print].
28. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, Mikazane H, Lee YA, Smiyan S, Lim MJ, Kadinov V, Abud-Mendoza C, Kim H, Lee SJ, Bae Y, Kim S, Braun J. 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. [Epub ahead of print].
29. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, Baranaukaite A, Wiland P, Abud-Mendoza C, Oparanov B, Smiyan S, Kim H, Lee SJ, Kim S, Park W. 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 [Epub ahead of print].
30. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, Lee S, Kim S, Eliakim R, Chowers Y. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut.* 2016; 65(7): 1132-8.
31. Park SH, Kim YH, Lee JH, Kwon HJ, Lee SH, Park DI, Kim HK, Cheon JH, Im JP, Kim YS, Lee SY, Lee SJ. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9 Suppl 1 : 35-44.
32. Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, Kang HW, Kim JW. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30(12): 1705-12.
33. Farkas K, Rutka M, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin Á, Szepes Z, Molnár T. 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: 1257-62.
34. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztanyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, Csontos ÁA, Juhász M, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai Á, Lakner L, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Szalay B, Molnár T, Lakatos PL. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(2): 133-40.
35. Farkas K, Rutka M, Golovics PA, Végh Z, Lovász BD, Nyári T, Gecse KB, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Hruby V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin Á, Szepes Z, Palatka K, Lakatos PL, Lukas M, Molnár T. Efficacy of Infliximab Biosimilar CT-P13 Induction Therapy on Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2016 [Epub ahead of print].
36. Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ, Boshuizen RS, van Esch AA, Drenth JP, Hoentjen F. 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 [Epub ahead of print].
37. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches- Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, Chaaro D, Benítez Roldán A, Merino V, Ramírez G, Caunedo Álvarez A, Romero Gómez M. Effectiveness and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with inflammatory bowel disease in real life. In press.
38. Jorgensen K. et al. Biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: Results from 52-week randomized NOR-SWITCH trial. *United European Gastroenterology Week (UEGW) 2016.*
39. Kang YS, Moon HH, Lee SE, Lim YJ, Kang HW. Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a case series. *Dig Dis Sci* 2015;60:951-6.
40. Jahnsen J. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima [CTP13] in inflammatory bowel disease patients. *Ther Adv Gastroenterol* 2016;9:322-9.
41. Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, et al. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1062-8.
42. Park SH, Kim YH, Lee JH, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab [CT-P13] to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9 [Suppl 1]:35-44.
43. Sieczkowska J., Jarzębicka D., Banaszkiwicz A., Plocek A., Gawronska A., Toporowska-Kowalska E., et al. (2016) Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary observations. *J Crohns Colitis* 10: 127-132.