

Posición de la Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (ACTECCU) respecto a biosimilares en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Jocelyn Slimming A.¹, Rodrigo Quera P.², Manuel Álvarez L.², Sergio Carvajal C.², Ismael Correa L.³, Patricio Ibáñez L.³ y Jaime Lubascher C.²

The Chilean Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Taskforce Group's positioning statement on the use of biosimilars in inflammatory bowel disease

¹Presidente de la Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (ACTECCU).
²Director ACTECCU.
³Past presidente ACTECCU.

Recibido: 3 de julio de 2015
Aceptado: 16 de agosto de 2015

Correspondencia a:

Dra. Jocelyn Slimming A.
Avda. Santa María 0500, Providencia, Santiago, Chile.
Teléfono: [+56] 2291 30000
jocys@vtr.net

Los medicamentos biológicos, entre los cuales se ubica el anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF), son imprescindibles dentro del grupo de medicamentos que se requieren para el manejo adecuado de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

El hecho de que las patentes de los medicamentos biológicos han comenzado a expirar ha permitido el desarrollo y la introducción de los biosimilares, en el manejo de algunas patologías, con la intención de bajar el costo de estas terapias. En lo que se refiere a infliximab y EII actualmente existen dos biosimilares: Remsima e Inflectra.

El biosimilar es un medicamento similar, pero no idéntico al biológico, que ha demostrado eficiencia en ciertas patologías y que para ser autorizado necesita demostrar que tiene la misma eficacia, seguridad, inmunogenicidad y que puede ser intercambiable con el biológico que ya ha sido autorizado.

En relación a los biosimilares de infliximab, previamente mencionados, debemos considerar:

1. No existen trabajos en EII con un número de pacientes adecuados que permitan evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad del biosimilar. El único trabajo publicado evaluó en forma retrospectiva a 17 pacientes que recibieron el biosimilar y en cuya conclusión resalta la necesidad de trabajos con un número de pacientes adecuado, doble ciego, prospectivos y randomizados¹.

2. En Europa se ha autorizado el uso del biosimilar en el manejo de pacientes con EII², utilizando como argumento la extrapolación de la indicación dado que existen trabajos con el uso del biosimilar en pacientes con artritis reumatoidea (AR)³ y espondiloartritis anquilosante (EA)⁴. Respecto a la posibilidad de extrapolar la indicación para el uso del biosimilar en pacientes con EII existen las siguientes observaciones:

- Eficacia:** El mecanismo de acción del infliximab en AR y EII no es extrapolable. El infliximab tiene las regiones Fc y Fab las cuales determinan distintas actividades biológicas. En AR la neutralización del FNT alfa soluble y transmembrana sería el mecanismo de acción más importante, mientras que en Enfermedad de Crohn estaría relacionado con señales transmembrana a través de receptores Fc, lo que determinaría mayor apoptosis⁵. El distinto mecanismo de acción en las dos patologías también explica por qué existen algunos biológicos que sirven en el tratamiento de la AR y que no tienen ningún rol en el manejo de la EII. Adicionalmente, los estudios del biosimilar en AR fueron hechos con dosis de 3 mg/kg, dosis menores de las que se utilizan en EII por lo que no sabemos cómo se comportará el biosimilar en dosis mayores. Por lo tanto, el mecanismo de acción distinto y el uso de dosis menores hace que el biosimilar no sea extrapolable desde el punto de vista de la eficacia para el tratamiento de la EII.
- Seguridad:** Los estudios realizados en AR se realizaron en un grupo de pacientes que usaban metotrexato, sin embargo, no se ha evaluado el uso del biosimilar en concomitancia con otros medicamentos (frecuentemente utilizados en EII) como mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina ni corticoides. Tampoco se ha evaluado la seguridad en pacientes pediátricos, embarazadas o durante la lactancia. La dosis estudiada para el biosimilar (menor que la que se usa en EII) también es un factor importante a considerar respecto a la seguridad.
- Inmunogenicidad:** De acuerdo a las recomendaciones de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (*Food and Drug Administration-FDA*) al igual que la Organización Mundial de la Salud, (*OMS/World Health Organization-WHO*)

los estudios de inmunogenicidad deberían ser realizados en una población de pacientes que tengan el mayor riesgo de respuesta inmune y de efectos adversos relacionados. El hecho de que los estudios del biosimilar se hayan realizado en un grupo de pacientes que usaban metotrexato es un factor que hay que considerar, ya que éste podría disminuir la producción de anticuerpos contra infliximab, haciendo que la sensibilidad para detectar diferencias en la inmunogenicidad sea menor. Los estudios realizados en EA fueron hechos con monoterapia, sin embargo, históricamente AR y EA han exhibido la menor incidencia de generación de anticuerpos anti-infliximab, por lo que este grupo de pacientes no debería considerarse una población sensible a partir de la cual se pueda extrapolar datos de inmunogenicidad^{5,6}.

- d. Posibilidad de ser intercambiado: En EII está demostrado que cambiar electivamente los medicamentos biológicos en pacientes con buena respuesta (Infliximab por adalimumab) se ha relacionado

con mayor riesgo de pérdida de la eficiencia del medicamento⁷. Esto nos hace ser cautos al momento de pensar en la posibilidad de intercambiar libremente infliximab con su biosimilar por el riesgo que podría implicar.

Por último, el Instituto de Salud Pública de Chile no ha autorizado el uso de biosimilares para el tratamiento de la EII.

Considerando lo anteriormente expuesto, creemos como agrupación que no existen, en este momento, argumentos satisfactorios para recomendar el uso de biosimilares en el tratamiento de la EII. Como agrupación estaremos atentos a futuros estudios y publicaciones que incluyan un número adecuado de pacientes con EII, permitiéndonos definir con mayor claridad la efectividad real (más allá del costo económico) de los biosimilares en estas patologías.

Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (ACTECCU)

Referencias

- 1.- 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.
- 2.- 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 Crohn Colitis* 2013; 7: 586-9.
- 3.- 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: 1613-20.
- 4.- 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.
- 5.- Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, Gladman DD, Ho V, Meibohm B, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologics* 2014; 42: 177-83.
- 6.- Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: The right way? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 465-71.
- 7.- Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012; 61: 229-34.