

# Biosimilares en enfermedad inflamatoria intestinal: ¿Será una alternativa útil en Chile?

Paulina Núñez F.<sup>1</sup>, Rodrigo Quera P.<sup>2,3</sup> y Carolina Figueroa C.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Residente Gastroenterología. Hospital San Juan de Dios, Facultad Medicina Occidente Universidad de Chile, Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Programa Enfermedad Inflamatoria.  
<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Recibido: 26 de marzo de 2018  
Aceptado: 25 de abril de 2018

**Correspondencia a:**  
Paulina Núñez F.  
Huérfanos 3255,  
Santiago, Chile.  
Tel.: [+56 2] 25742312  
paulinanunez@gmail.com

## Biosimilars for Inflammatory Bowel disease: Would be an option in Chile?

Biological therapies have been essential for the management of inflammatory bowel disease; however, their high cost results in many patients being unable to access them. With time, commercial patents of many “original” biologics are reaching or almost in the point of reaching the expiration date of their licenses, which has allowed for the development of new agents known as biosimilars leading to a reduction of the cost of these therapies. The objective of this review is to explain what biosimilars are and show evidence of their effectiveness and safety.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, Crohn’s disease, ulcerative colitis, biosimilars.

## Resumen

Las terapias biológicas son parte fundamental en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal, sin embargo los costos de éstas han hecho que muchos de los pacientes que tienen indicación de su uso, no puedan utilizarlas. Con el paso del tiempo, muchos biológicos “originales” están alcanzando o a punto de alcanzar el vencimiento de sus patentes, lo que ha llevado al desarrollo de nuevos agentes conocidos como biosimilares, determinando una disminución en los costos de estas terapias. Esta revisión tiene como objetivo explicar en qué consisten los biosimilares y la evidencia actual con respecto a su eficacia y seguridad.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; biosimilares.

## Introducción

La llegada de los biosimilares a Chile será una realidad a corto plazo, siendo necesario conocer cómo se definen, cómo se analiza su calidad en cuanto a eficacia, eficiencia y las diferencias de costos en relación con los medicamentos originales.

Han pasado más de 20 años desde la primera vez que se usó infliximab (IFX), el que, debido a su efectividad, logró su aprobación para la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Hasta la fecha, el uso de biológicos en esta patología ha crecido en forma exponencial por su eficacia y por su perfil de seguridad, lo que ha llevado a una indicación precoz deteniendo la progresión de la enfermedad<sup>3</sup>.

Este hecho se ve reflejado en las ventas totales de fármacos en Estados Unidos. El 2016, se registró un total de \$448,2 millones de dólares en ventas, con un alza de 5,8% con respecto al año anterior. Más de la mitad de este aumento fue derivado de los costos de la terapia biológica. Adalimumab (ADA), por ejemplo, reportó el mayor gasto (\$ 13,6 mil millo-

nes); y considerando solo gastos en hospitalizados, infliximab fue el principal fármaco asociado a este ítem.

En Chile, la realidad no es diferente. El 2015, con la promulgación de la Ley 20.850 más conocida como Ley Ricarte Soto (LRS) que nació como un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo, los pacientes con EC grave refractaria a terapia habitual o con patrón fistulizante podrían acceder a la terapia biológica sin costo adicional. Es el fondo nacional de salud FONASA quien asume este costo, lo que genera un gasto importante y progresivo debido a que estos fármacos deben mantenerse por un período prolongado, siendo necesario optimizar el tratamiento frente a evidencias de actividad inflamatoria. Es por ello que es necesario conocer alternativas a los fármacos originales, lo cual podría incidir en un menor costo y, con ello, en un mayor número de pacientes que puedan acceder a estas terapias. Sin duda, estas opciones deben ir acompañadas de un perfil de eficacia, calidad y seguridad similar al fármaco de referencia.

¿Qué son los biosimilares?

Los biosimilares son agentes biológicos que tienen propiedades equivalentes en términos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad con el producto de referencia. Estos han sido utilizados en el tratamiento de enfermedades gastroenterológicas, reumatológicas, dermatológicas y hematológicas. En la Tabla 1 se definen conceptos que es necesario conocer.

El desarrollo de los biosimilares

Actualmente, las patentes de los agentes biológicos más antiguos están caducadas como es el caso de infliximab (2014) o en vías de caducar como ADA (2018). Este hecho generó que el mercado buscara fármacos similares, que con su aprobación lograran el ingreso al mercado, reduciendo el gasto en atención médica y permitiendo un mayor acceso al tratamiento. Éstos, deben cumplir una serie de protocolos estandarizados, a diferencia de los genéricos que requieren de un proceso regulatorio mucho menor.

Estas nuevas drogas deben demostrar calidad, eficacia y seguridad clínica, mediante estudios clínicos rigurosos. En la Figura 1 se ven las etapas que se exigen para la aprobación de un biosimilar.

Particularmente en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hasta la fecha sólo se han aprobado biosimilares de la familia anti- TNF (IFX y ADA). El primero fue el CT-P13 en el año 2013 por la EMA (European Medicines Agency). Este biosimilar de IFX, fue desarrollado por Celltrion bajo dos nombres, Remsima® e Inflectra®, ambos autorizados para la artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), EC, CU, artritis psoriática y psoriasis. Desde esa fecha, otros biosimilares han sido aprobados o se encuentran en evaluación (Tabla 2).

LA FDA a su vez, ha establecido los requerimientos que deben cumplir los biosimilares para poder realizar *switch* terapia, sin embargo, hace énfasis en la importancia de contar con estudios multicéntricos que establezcan intercambiabilidad, es decir, ensayos con cruces múltiples entre un agente biológico original y un biosimilar (Figura 2).

Hay que tener en consideración que el mayor número de estudios con biosimilares se ha realizado en pacientes reumatológicos. Es por esta razón que la Agencia Canadiense no ha aprobado hasta ahora el uso de biosimilares en EII, lo que podría cambiar con la evidencia mostrada en artículos publicados el último año.

Extrapolación en base a estudios reumatológicos

El estudio Planetas, comparó la farmacocinética, seguridad y eficacia del CT-P13 con Remicade® (IFX

Tabla 1. Glosario en biosimilares

<b>Biosimilares:</b> Agentes biológicos que tienen propiedades biológicas equivalentes en términos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad con el producto de referencia
<b>Bioimitadores “Biomimics”:</b> Son productos no sometidos a una evaluación exhaustiva, pre-clínica y clínica, frente al producto biológico de referencia
<b>Biosuperior “biobetters”:</b> Biológico que ha sido estructuralmente y / o funcionalmente alterado para lograr una clínica mejorada
<b>Switch terapia o intercambiabilidad:</b> Cambio desde terapia biológica a un biosimilar en periodo de tratamiento. Se espera que tenga el mismo efecto que el original con efectos adversos similares

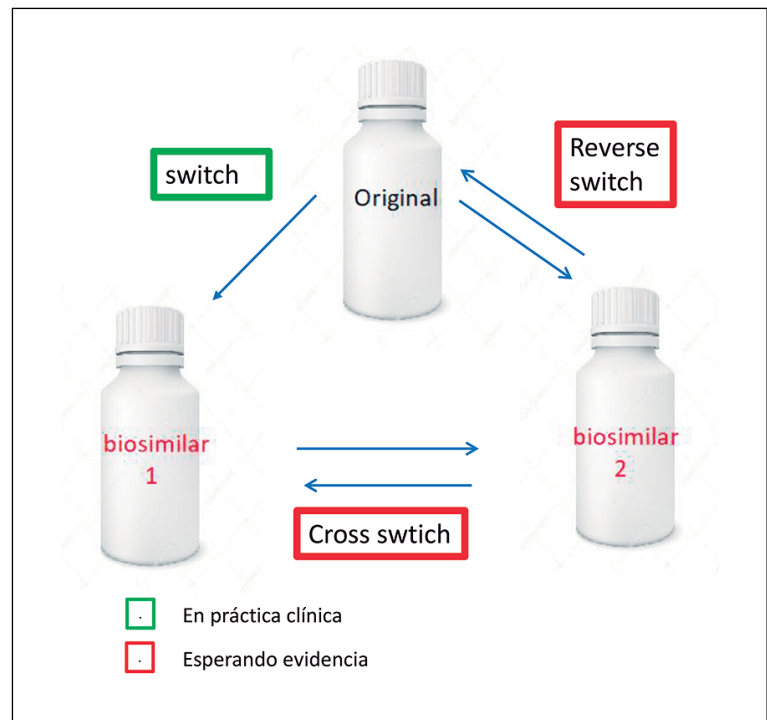


Figura 1. Procedimientos para aprobar un biosimilar. Adaptado de Danese et al<sup>7</sup>. \*PKPD (estudios de farmacocinética/farmacodinamia). \*ECR: estudios clínicos randomizados.

Tabla 2 Biosimilares en EII aprobados. Adaptado de Paramsothy S et al<sup>10</sup>

Fármaco	Biosimilar
Remicade (Infliximab)	CT-P13: - Inflectra - Remsima
	SB2: - Flixabi - Renflexis
Humira (Adalimumab)	ABP 501: - Amjevita - Solymbic

## Artículo de Revisión

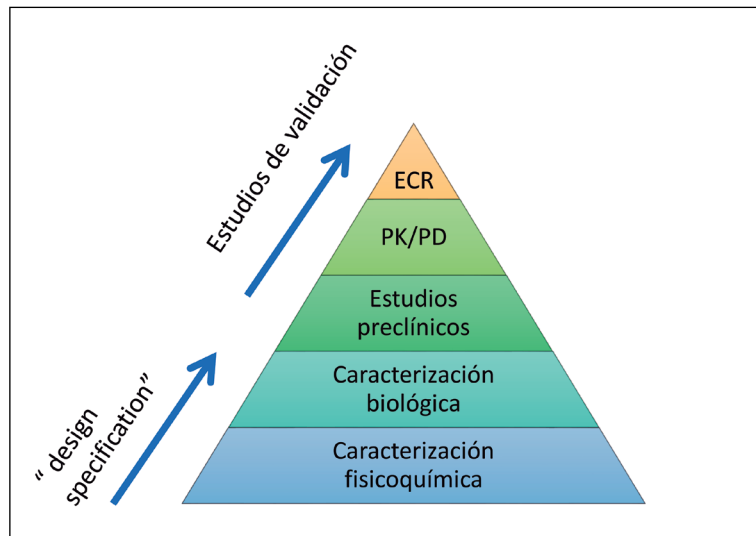


Figura 2. Intercambiabilidad. Adaptado de Danese et al<sup>7</sup>.

original) en pacientes con EA, resultando ambos igualmente efectivos. El estudio PLANETRA comparó terapia combinada: Remicade® más metotrexato vs CT-P13 combinado en pacientes con AR. Nuevamente, los resultados demostraron la equivalencia de ambas drogas. Más aún, la inmunogenicidad fue comparable en pacientes con AR y EA.

### En pacientes con EII, *naïve* (sin exposición previa a biológicos)

Una de las primeras experiencias en “el mundo real” con biosimilares en EII demostró una respuesta clínica y remisión a las 8 semanas de 87,5% en pacientes sin antecedentes de uso de biológico previo al inicio de CT-P13<sup>8</sup>.

Recientemente se publicó el estudio PROSIT-BIO, prospectivo multicéntrico italiano sin comparación con IFX, realizado en 434 pacientes con EII, de los cuales 311 eran *naïve* a biológicos. En este estudio se evidenció que tras el uso de CT-P13 con seguimiento a las 8, 16 y 24 semanas, la eficacia fue de 95,7, 86,4 y 73,7%, respectivamente. Ocho pacientes *naïve* presentaron eventos adversos mayores.

En pacientes con crisis graves, el uso de biosimilares como terapia de rescate también ha sido evaluado. Un estudio que incluyó a 83 pacientes con CU grave (28 tratados con Remicade® y 55 con Inflectra®)<sup>17</sup>, la respuesta clínica post-inducción fue alcanzada en 81% de los pacientes tratados con el original vs 77% en los tratados con el biosimilar. A nivel endoscópico, la curación mucosa, definida con *score* de Mayo

0 fue 15% con Remicade® vs 13% con Inflectra®. La recurrencia fue similar en ambos grupos 75 y 64%, respectivamente; la mayoría de éstas ocurrieron antes del primer año.

### El concepto de *switch* terapia

Smits y cols. realizaron un estudio prospectivo de 83 pacientes con EII que cambiaron de IFX original al biosimilar CT-P13 con un seguimiento de un año. Setenta y ocho pacientes completaron el año de seguimiento, y en ellos, no hubo elevación de los biomarcadores y los niveles plasmáticos del fármaco se mantuvieron estables. Siete pacientes presentaron anticuerpos anti-IFX. En total, en 11/83 pacientes (13%) se suspendió el tratamiento, 5 por pérdida de respuesta, y 6 por reacciones adversas (*rash* en 2 personas y 4 artralgias).

Komaki y cols, a principios de 2017 publicaron un meta-análisis que incluyó 829 pacientes con EII tratados con CT-P13. Las tasas de respuesta clínica en la EC y la CU a las 8-14 semanas fueron 0,79 intervalo de confianza (IC 95%): 0,65-0,88 y 0,74 IC 95%: 0,65-0,82, respectivamente, y a las 24-30 semanas fueron 0,77 IC 95%: 0,63-0,86 y 0,77 IC 95%: 0,67-0,85. Los autores concluyen que CT-P13 se asoció a una excelente eficacia clínica y seguridad apoyando su uso en la EII.

En junio de 2017 se publicaron los resultados del estudio NOR- SWITCH. Este estudio fase 4, multicéntrico, doble ciego, prospectivo evaluó la no inferioridad del cambio de infliximab original a un biosimilar en distintas patologías (CU, EC, AR, artritis psoriática, EA y psoriasis). Cuatrocientos ochenta y un pacientes reclutados en 40 centros, con enfermedad controlada y al menos con 6 meses de tratamiento con IFX, se randomizaron en IFX original, 202 pacientes y CT-P13, 206 pacientes. Se evaluó si existía progresión de la enfermedad a las 52 semanas de tratamiento. La progresión de la enfermedad ocurrió en 53 (26%) y 61 (30%) de los pacientes tratados con IFX y CT-P13, respectivamente. La frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Aunque no se apreciaron eventos adversos serios, fue necesario suspender la terapia en 9 (4%) y 8 pacientes (3%), respectivamente. Si analizamos sólo el grupo con EII se observó progresión de la enfermedad en 21,2 vs 36,5% de los pacientes tratados con IFX vs CT-P13, respectivamente. En CU (93 pacientes) esta diferencia fue menor (9,1 y 11,9%, respectivamente). Estos resultados se ajustan a los márgenes de no inferioridad descritos previamente. No hubo diferencia en la detección de anticuerpos contra IFX (7,1 vs 7,9%, respectivamente).

Este año, Midha y cols utilizaron Exemptia® (biosimilar de ADA) en 29 pacientes con CU moderada-

severa. A las 8 semanas solo hubo respuesta clínica en 7 pacientes (24,1%).

## Conclusión

El mayor beneficio de los biosimilares en pacientes con EII es la reducción de costos de la terapia. En países de Europa del este y países nórdicos, ya se ha adoptado el cambio a medicamentos a biosimilares. Específicamente en EII, su uso se ha expandido en los últimos años, incluso algunos gobiernos como el noruego han financiado estudios para demostrar su eficacia o al menos su no inferioridad.

Se espera que el aumento en el uso de biosimilares en el caso de IFX llevará a una disminución del gasto asociado a estas terapias en los próximos 5 años. Esto permitirá un cambio en la estrategia terapéutica,

incluyendo un acceso precoz a la terapia biológica permitiendo la individualización del tratamiento.

En Chile, esta opción está cada vez más cerca, por lo que debemos conocer cuáles son los fármacos biosimilares y exigir que a nivel estatal se establezcan normas y leyes que garanticen productos de alta calidad, autorizados por instituciones internacionales. Por otro lado, esperamos que los costos de los biosimilares en Chile sean significativamente menores que los originales, lo que permitirá un aumento de la cobertura nacional y la posibilidad de realizar esquemas intensificados y/o mantenidos a largo plazo. Pensamos que la evidencia actual avala el uso de biosimilares de IFX en pacientes *naive* y también la *switch* terapia, no así la intercambiabilidad (*cross-switch*). Para esta modalidad pensamos que aún hay poca evidencia. El costo-efectividad a largo plazo de los biosimilares en el manejo de la EII aún debe ser aclarado.

## Referencias

- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. Crohn's Disease cA2 Study Group. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- Kornbluth A. Infiximab approved for use in Crohn's disease: a report on the FDA I Advisory Committee conference. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:328-9.
- Schumock G, Li E, Wiest M, Suda K, Stubbings J, Matusiak L et al. National trends in prescription drug expenditures and projections for 2017. *Am J Health-Syst Pharm* 2017;74:1158-73.
- Biblioteca Nacional. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNora=1078148> [Consultado el 17 de diciembre de 2017].
- Pineda C, Castañeda G, Jacobs IA, Alvarez DF, Carini C. Assessing the immunogenicity of biopharmaceuticals. *BioDrugs* 2016;30:195-2016.
- Gomollón F. Biosimilars in inflammatory bowel disease: ready for prime time? *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:290-5.
- Danese S, Bonovas S, Peyrin - Biroulet L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:22-31.
- Jahnsen J. Clinical experience with Infiximab biosimilar Remsima (CT- P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:322-9.
- McKeage K. A review of CT-P13: an infiximab biosimilar. *BioDrugs* 2014;28:313-21.
- Paramsothy S, Cleveland N, Zmeter N, Rubin D. The Role of biosimilars in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2016;12:741-751.
- Feagan B. Benefits, concerns, and future directions of biosimilars in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2017;13:745-7.
- Guidance Document: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceutical-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs-1.html> [Consultado el 20 de enero de 2018].
- 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 infiximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605-12.
- Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranaukaite, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infiximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-20.
- Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Ambrogio O, Variola A, Bonovas S, et al. The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infiximab Biosimilar. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:233-43.
- Smits L, Grelack A, Derix L, Jong D, van Esch A, Boshuizen R, et al. Long-term clinical outcomes after switching from Remicade to biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:3117-22.
- Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic F, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor-a agent (infiximab), in inflammatory bowel diseases 2017;5:1043-57.
- Jorgensen K, Olsen I, Goll G, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm E, et al. Switching from originator infiximab

## Artículo de Revisión

- to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2304-16.
19. Goll GL, Olsen IC, Jorgensen KK, Lorentzen M, Bolstad N, et al. Biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: results from the 52-week randomized NORSWITCH trial. In: *Proceedings from the United European Gastroenterology Week*; October 15-19, 2016; Vienna, Austria. Abstract LB15.
  20. Midha V, Mahajan R, Mehta V, Narang V, Singh A, Kaur K, et al. Efficacy and safety of the adalimumab biosimilar Exemptia as induction therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis. *Intest Res* 2018;16:83-9.
  21. Fiorino G, Fazio M, Danese S. Biosimilar therapies in inflammatory bowel disease: should we care about patient profile? *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:361-3.