

BIOSIMILARES: ¿QUÉ SON?, ¿PARA QUÉ SIRVEN?

Estela Fernández Salgado

Servicio Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario de Pontevedra

INTRODUCCIÓN

La aparición del tratamiento con anticuerpos monoclonales, en especial los anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), supuso un cambio en el tratamiento de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Estos tratamientos consiguen modificar el curso de la enfermedad reduciendo las necesidades de cirugía y las hospitalizaciones¹. El uso de los anti-TNF α también revolucionó el manejo de otras patologías de mecanismo inmune como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) y la psoriasis²⁻³.

Estas moléculas también se conocen como medicamentos biológicos, porque en su complejo proceso industrial de fabricación se emplean células vivas y técnicas de ADN recombinante. Dados los elevados costes de fabricación y el largo proceso de investigación previo al desarrollo del fármaco, hace que se trate de tratamientos muy caros.

A diferencia de los fármacos sintetizados químicamente que son moléculas sencillas y de pequeño tamaño (ácido acetilsalicílico 180 Da y omeprazol 345 Da), los biológicos son grandes (interferón α 19000 Da e infliximab 149000) y presentan una estructura muy compleja con potencial para inducir inmunogenicidad.

En los últimos años el uso de medicamentos biológicos se ha incrementado, con el consiguiente aumento del gasto sanitario. La aparición de los biosimilares supone la posibilidad de disminuir estos costes y hacer dichos tratamientos más accesibles a los pacientes, al igual que ha sucedido con el uso de los fármacos genéricos.

La caducidad de la patente de infliximab en la Unión Europea (UE) en el año 2014 abre paso a la introducción de éstos fármacos, creando una incertidumbre entre los especialistas en Gastroenterología sobre su eficacia y seguridad en el tratamiento de la EII.

BIOSIMILARES

¿Qué son?

Los medicamentos biosimilares, son fármacos biológicos similares a otro ya autorizado (“de referencia”). Se denominan biosimilares en la UE, follow-on biologics en Estados Unidos y subsequent entry biologics en Canadá. Se trata del mismo principio activo, pero el proceso de producción no es el mismo puesto que a éste no se tiene acceso (continúa siendo un secreto industrial a pesar de caducar la patente). Pequeñas variaciones en dicho proceso pueden provocar diferencias en la glicosilación, que podrían tener como consecuencia cambios en cuánto a la farmacocinética, estabilidad e inmunogenicidad. Esto podría tener como consecuencia efectos impredecibles sobre la eficacia y la seguridad del fármaco⁴. Por ejemplo, a finales de los años 90 se produjo un aumento exponencial de los casos de aplasia pura de células rojas cuando se sustituyó la albúmina humana por polisorbato 80 y glicina como estabilizantes en la epoetina alfa, debido a la formación de anticuerpos contra el biológico que presentaba una reacción cruzada con toda la eritropoyetina circulante.

En la UE, los tratamientos biológicos deben ser autorizados por la European Medicines Agency

(EMA). La EMA estableció en 2005 un proceso legal específico para la autorización de los biosimilares⁵, reconoce que es imposible que sean idénticos al fármaco de referencia pero se les exige que sean similares en cuanto a calidad, seguridad y eficacia⁶. Los biosimilares aprobados previamente en la UE son eritropoyetinas, factores de maduración y somatoprina (con pesos moleculares muy inferiores a los anticuerpos monoclonales) (Tabla 1).

Tabla 1. Biosimilares comercializados en UE

TIPO DE PRODUCTO	PRODUCTO DE REFERENCIA	BIOSIMILARES
Epoetinas	Epoetin-alfa (Eprex®, Erypo®)	HX575 (epoetin alfa) Abseamed®, Epoetin Alfa Hexal®, Binocrit® SB-309 (epoetin zeta) Retacrit®, Silapo®
Factores de estimulación de colonias de granulocitos	Filgrastim (Neupogen®)	XM02 (Biograstrim®, Ratiogastrim®, Tevagrastrim®) EP2006 (Zarzio®, Filgrastim Hexal®) PLD108 (Nivestim®)
Hormonas de crecimiento	Somatoprina (Genotropin®, Humatrope®)	EP2000 (Omnitrope®)

En estos momentos se están llevando a cabo estudios con varios biosimilares de anticuerpos monoclonales: infliximab, adalimumab, etanercept, rituximab, bevacizumab y trastuzumab⁷⁻⁹.

En 2013, el biosimilar de infliximab CT-P13 se ha convertido en el primer anticuerpo monoclonal biosimilar que ha sido evaluado positivamente por la EMA¹⁰. CT-P13 (Remsima; Celltrion Inc., Incheon, Korea and Inflectra; Hospira, Lake Forest, Illinois, USA) fue aprobado en Corea del Sur en 2012 y se usa a nivel clínico.

CT-P13 fue estudiado en 2 ensayos clínicos randomizados-controlados. El primero de los estudios fue un fase 1, denominado PLANETAS, que incluye 250 pacientes diagnosticados de Espondilitis Anquilosante (EA)¹¹. Este estudio se diseñó para demostrar la equivalencia farmacocinética y comparar eficacia y seguridad entre infliximab y CT-P13, no como otros estudios fase 1 diseñados para buscar la dosis eficaz. El resultado mostró que fueron

similares desde el punto de vista farmacocinético y de eficacia clínica. Los anticuerpos anti-infliximab fueron detectados en un 9.1% de los pacientes tratados con CT-P13 y en un 11% de los pacientes tratados con infliximab en la semana 14, y del 27.4% y del 22.5%, respectivamente, en la semana 30. CT-P13 fue bien tolerado y presentó un perfil de seguridad similar al de infliximab a las 30 semanas.

Estos resultados fueron confirmados en un estudio fase III, randomizado, doble-ciego, multicéntrico, denominado PLANETRA. Fue realizado en pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide (AR) con enfermedad activa a pesar de tratamiento con metotrexate (MTX)¹². Los pacientes recibieron 3 mg/kg de CT-P13 (n=302) o infliximab (n=304), asociado a MTX (12.5-25 mg/semanales) y ácido fólico. La eficacia clínica de CT-P13 fue similar a la de infliximab, presentando los dos fármacos un perfil farmacocinético, de seguridad y de inmunogenicidad similares. Los anticuerpos anti-infliximab fueron detectados en un 25.4% de los pacientes tratados con CT-P13 y en un 25.8% de los pacientes tratados con infliximab en la semana 14, y del 48.4% y del 48.2%, respectivamente, en la semana 30.

¿Para qué sirven?

La generalización del uso de los biosimilares permitirá un ahorro muy importante para los sistemas sanitarios, disminuyendo el coste entre un 25-30%¹³. En Alemania, la European Generic Medicine Association, estima el ahorro en aproximadamente 8 billones de euros para el 2020¹⁴.

Otros posibles beneficios serían mejoras en las propiedades farmacocinéticas con respecto al anticuerpo original que por ejemplo aumenten su vida media o disminuyan la inmunogenicidad.

Infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) y golimumab (Simponi®) son los únicos biológicos aprobados para el tratamiento de la EII en la UE.

La valoración del CT-P13 por la EMA basada en los estudios realizados en reumatología, en especial el estudio PLANETRA, permitirá la comercialización

de dicho fármaco y su uso en EII. En Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) y en la UE la EMA, permiten la extrapolación a otras indicaciones del original con semejante mecanismo patogénico sin necesidad de realizar ensayos clínicos independientes. Por el contrario en Canadá son más rigurosos y exigen que éstos se realicen para la aprobación del producto para todas las indicaciones.

La European Crohn's Colitis Organization (ECCO) publicó en 2013 su posicionamiento sobre el uso de los biosimilares en EII, aconsejando la realización de estudios específicos en pacientes con EII para asegurar la eficacia y seguridad en esta indicación¹⁵. También la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y la Sociedad Española de Farmacología (SEF) concluyen en su documento de posición conjunta, que la obtención de licencia para el tratamiento de una enfermedad no permite la extrapolación de resultados a otra patología distinta. Aconsejan, como ocurre con los originales, que para la obtención de una determinada indicación se realice un ensayo clínico promovido con tal fin¹⁶.

Muchos fármacos que han demostrado ser eficaces en AR, como etanercept o abatacept, no lo han sido en EII¹⁷⁻¹⁸. Además la dosis de infliximab utilizada en EII (5 mg/kg) es superior a la utilizada en AR (3 mg/kg). Además infliximab en EII se utiliza en frecuencia en monoterapia y en cambio en AR se usa combinado con MTX, y la inmunosupresión reduce el la formación de anticuerpos anti-TNF¹⁹. Por ello, la mayoría de los médicos que tratan pacientes con EII se oponen a la extrapolación desde otras indicaciones.

Otro concepto es la intercambiabilidad del biosimilar y el agente original. La FDA define la intercambiabilidad como la posibilidad de que el producto original pueda ser sustituido por un biosimilar sin la indicación del médico prescriptor, es decir por el farmacéutico (como ocurre con los genéricos). La ECCO aconseja que cualquier decisión de sustituir el fármaco original deba ser tomada con

la aprobación del médico prescriptor y puesta en conocimiento del paciente¹⁵.

Por todo ello se debe diseñar un estricto programa de fármaco-vigilancia tras la aprobación de los nuevos biosimilares.

CONCLUSIONES

La aprobación de los biosimilares de infliximab en el entorno de la UE abre una nueva etapa en el manejo de los pacientes con EII, que supone una gran incertidumbre para los pacientes y los gastroenterólogos especializados en EII. La necesidad de conseguir un sistema sanitario sostenible nos obliga a intentar disminuir los costes farmacéuticos. Es para ello necesario garantizar el uso de los fármacos más eficaces y seguros al menor coste posible, siempre avalados por los estándares exigidos por las agencias reguladoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schnitzler F, Fidler H, Ferrance M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results of a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58:492-500
2. Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 2010;30:339-53
3. Bansback N, Sizto S, Sun H, et al. Efficacy of systemic treatment for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2009;219:209-18
4. Jefferis R. Glycosylation as a strategy to improve antibody-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:226-34
5. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408
6. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products).2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp
7. Visser J, Feuerstein I, Stangler T, et al. Physicochemical and functional comparability between the proposed biosimilar rituximab GP2013 and originator rituximab. *BioDrugs* 2013;27:495-507

8. Yi S, Kim SE, Park M-K, et al. Comparative pharmacokinetics of HD203, a biosimilar of etanercept, with marketed etanercept (Enbrel®): a double-blind, single-dose, crossover study in healthy volunteers. *BioDrugs* 2012;26:177-184
9. Gu N, Yi S, Kim T-E, et al. Comparative pharmacokinetics and tolerability of branded etanercept (25mg) and its biosimilar(25mg): a randomized, open-label, single-doses, two-sequence, crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2011;33:2029-2037
10. European medicine Agency (EMA). EMA statement on Inflectra. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/summary_of_opinion_initial_authorisation/human/002778/WC500144831.pdf
11. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 an innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1605-1612
12. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, 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; 72:1613-1620
13. Malik NN. Controlling the cost of innovative cancer therapeutics. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:550-552
14. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, et al. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol* 2012;30:1186-90
15. 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;7:586-589
16. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, et al. Joint position statement by Spanish Society of Gastroenterology and Spanish Society of Pharmacology on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:37-43
17. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-1094
18. Sandborn WJ, Colombel J-F, Sands BE, et al. Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;143:62-69
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1398-1395