Experiencia mundial en el uso de biocomparables en enfermedad inflamatoria intestinal

A worldwide experience in the use of biosimilars in inflammatory bowel disease

Jesús G. López-Gómez^{1*}, Carlos Paredes-Amenábar¹, Christian Navarro-Gerrard¹,
Massiel Rosario-Morel¹, Rodolfo Ramírez-Del Pilar¹, Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca² y
Tomás Cortés-Espinosa¹

¹Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal; ²División de Investigación Biomédica Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal es una patología inmunomediada que afecta el tubo digestivo e incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática y la enfermedad de Crohn. En las últimas dos décadas, la terapia biológica se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y aunque estos agentes son clínicamente eficaces para inducir y mantener la remisión clínica, la cicatrización de la mucosa y el cierre de fístulas, su disponibilidad y utilización han sido en ocasiones limitadas debido a sus elevados costos. En la actualidad existen alternativas más asequibles: los biocomparables. Una vez finalizado el periodo de validez de la patente de un fármaco biológico original es posible producir estas moléculas biológicas. Los biocomparables son productos biológicos que son muy similares al producto biológico original, pero no se consideran idénticos debido a su complejidad molecular. Los biocomparables también suelen tener pequeñas diferencias en los componentes que son clínicamente inactivos en comparación con el biológico original, pero en general son equivalentes en eficacia y seguridad respecto a su medicamento biológico de referencia. En este estudio se revisa la evidencia actualmente disponible que respalda el uso de biocomparables en el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluidas su eficacia y seguridad en relación con el inicio del tratamiento con agentes biocomparables o el cambio de biológico original a biocomparable.

Palabras clave: Infliximab biocomparables. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa.

Abstract

Inflammatory bowel disease is an immune-mediated disease that affects the digestive tract and is classified into ulcerative colitis and Crohn's disease. In the last two decades, biological therapy has become the cornerstone of treatment for patients with inflammatory bowel disease; and although they are clinically effective in inducing and maintaining clinical remission, mucosal healing, and fistula closure, their availability and use have sometimes been limited due to their high costs. Currently there are more affordable alternatives, known as biosimilars. After the patent validity period for an original biological drug has expired, it is possible to produce these biological molecules. Biosimilars are biological products that are very similar to the original molecule, yet they are not considered identical due to their molecular complexity. Biosimilars also tend to have small differences in components that are clinically inactive compared to the original biological molecule but are generally

Correspondencia:

*Jesús G. López-Gómez

E-mail: j_lopez_gomez@hotmail.com

2696-6867 / © 2021 Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-11-2021

Fecha de aceptación: 03-11-2021

DOI: 10.24875/IMIDS.M21000016

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2021;95(4):98-106

www.IMIDSMexico.com

equivalent in efficacy and safety to their reference biologic drug. In this study, we reviewed the currently available evidence supporting the use of biosimilars in the treatment of patients with inflammatory bowel disease, this included their efficacy and safety in relation to initiating treatment with biosimilars agents or switching from original to biosimilars biologics.

Keywords: Biosimilars infliximab. Crohn's disease. Ulcerative colitis.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología inmunomediada que afecta el tubo digestivo y se divide en enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI). Fisiopatológicamente, el tratamiento de estas enfermedades depende de la inmunomodulación, misma que se logra por múltiples medicamentos, como son los agentes biológicos. El mayor impedimento para la cobertura universal de estas patologías con agentes biológicos es el alto costo de estos. La reciente expiración de algunas patentes ha llevado al desarrollo de agentes biocomparables, y con ello a múltiples controversias.

En español, los términos «biosimilar» y «biocomparable» se pueden utilizar intercambiamente; sin embargo, en México se tuvo que escudriñar la nomenclatura para evitar confusión, ya que existe una marca de medicamentos registrados y protegidos bajo la legislación como «similares»¹.

Un agente biocomparable se define por la Organización Mundial de la Salud como un producto bioterapéutico similar a un medicamento de referencia, ya autorizado, en términos de calidad, seguridad y eficacia. A diferencia de un genérico, los agentes biocomparables no son idénticos al medicamento de referencia. La secuencia de aminoácidos primarios del biocomparable y del medicamento original deben ser iguales, pero existen variaciones sutiles en su compleja manufactura. Esta microheterogeneidad debe demostrar que están dentro de los límites de tolerancia establecidos para ser aceptables en términos de seguridad, pureza y eficacia². Hasta la fecha existen tres biocomparables de infliximab aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y tres para adalimumab, y ninguno para certolizumab, vedolizumab y ustekinumab³ (Tabla 1).

Se requieren pruebas exhaustivas de comparabilidad para demostrar la biocomparabilidad y para demostrar que las diferencias encontradas no son clínicamente significativas. La eficacia y la seguridad de estos agentes ha sido probada, en su mayoría, en ensayos clínicos realizados en pacientes con artritis reumatoide, para posteriormente extrapolar los resultados a otras indicaciones⁴. En este contexto, extrapolar significa

que, una vez la biocomparabilidad se ha establecido en una o más indicaciones, un biocomparable puede ser aprobado para más indicaciones terapéuticas, inclusive para las mismas que el agente de referencia. La validez de la extrapolación actualmente está en debate, pero ha sido aprobada por diversas agencias reguladoras internacionales con el fin de reducir los costos del tratamiento.

Otro concepto controversial es el de la intercambiabilidad, misma que se define por la FDA como un proceso con dos aspectos: 1) el biocomparable genera un resultado clínico, en un paciente enfermo, igual que el producto de referencia; y 2) el riesgo, la seguridad y la eficacia no disminuyen ni se ven alterados al cambiar entre productos, resultado que se obtendría al continuar con el mismo agente de referencia⁵. Hasta la fecha, la FDA no ha aprobado agentes intercambiables. Por otro lado, la European Crohn's and Colitis Organisation reporta que el intercambio entre un agente de referencia y un biocomparable en pacientes con EII es aceptable⁶. Existen múltiples indicaciones de intercambio entre agentes; sin embargo, la falla de respuesta secundaria a un agente o los efectos adversos presentados por un biológico se presentarán igual en el biocomparable, por lo que estas no son indicaciones para permutar a un paciente de un agente de referencia a uno biocomparable.

La entrada de los agentes biocomparables en el mercado ha permitido ahorros importantes y competencia leal en los mercados farmacéuticos. En 2018, el gobierno de Noruega reportó un ahorro de hasta un 40% del costo original en la compra de infliximab como consecuencia de la aprobación y la introducción de estos agentes en su mercado. Proyecciones por parte de organizaciones como la RAND Corporation han estimado un ahorro de hasta 44.2 billones de dólares en los Estados Unidos de América durante los siguientes 10 años secundario a la introducción y la aprobación de biocomparables⁴. Se estima que estos cambios contribuirán a la sustentabilidad del presupuesto global y mejorarán la accesibilidad de estos medicamentos para los pacientes.

Tabla 1. Biocomparables aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para enfermedad inflamatoria intestinal

Agente biológico	Nombre del producto	Fecha de aprobación	Original/ Biocomparable
Adalimumab	Humira	12/31/2002	Original
– adalimumab-afzb (BLA 761118)	Abrilada	15/11/2019	Biocomparable
– adalimumab-adaz (BLA 761071)	Hyrimox	10/30/2018	Biocomparable
– adalimumab-adbm (BI 695501)	Cyltez	8/25/2017	Biocomparable
– adalimumab-atto (ABP 501)	Amjevita	9/23/2016	Biocomparable
Infliximab	Remicade	8/24/1998	Original
– infliximab-qbtx (PF-06438179/GP1111)	Ixifi	12/13/2017	Biocomparable
– infliximab-abda (SB2)	Renflexis	4/21/2017	Biocomparable
– infliximab-dyyb (CT-P13)	Inflectra	4/5/2016	Biocomparable

¿Cuál ha sido la experiencia del mundo real con los biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal?

Ya se ha publicado un número considerable de estudios que informan sobre la experiencia del mundo real en el uso de biocomparables en pacientes con EII. La mayoría de estos datos provienen de Europa, donde los pagadores de servicios de salud ejercen un mayor control sobre las opciones de tratamiento, así como de Asia y en menor medida de Norteamérica y el resto del mundo.

A continuación, se describen los estudios que muestran la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad del uso de biocomparables, así como el cambio del biológico de referencia al biocomparable, con la evidencia disponible alrededor del mundo.

Experiencia en el uso de biocomparables en la EII en Europa

El infliximab biocomparable CT-P13 fue aprobado por la European Medicines Agency para indicación en la EC y la CUCI, basándose en la evidencia tanto de eficacia como seguridad para la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide, información que se puede extrapolar a indicaciones no reumatológicas como la EII. La evidencia actual no sugiere diferencias entre el infliximab y su producto biocomparable en cada indicación⁷.

Los estudios que muestran la experiencia del uso de biocomparables en la EII en Europa se presentan en la **tabla 2** y son descritos a continuación.

Un estudio realizado por Jahnsen, et al.⁷ en Noruega valoró el infliximab biocomparable (CT-P13) en el

tratamiento de la EII con el objetivo de acceder la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad. Se trata de un estudio prospectivo observacional en un solo centro. Los pacientes reportaron una incidencia similar de efectos secundarios antes y después del cambio a CT-P13.

En Holanda, Smits, et al.⁸ valoraron el desenlace clínico del cambio del biológico original a infliximab biocomparable en la EII. Fue una investigación de tipo prospectivo para valorar la eficacia, la seguridad, el perfil farmacocinético y la inmunogenicidad en una cohorte de 83 pacientes (57 con EC, 24 con CU y 2 con EII no clasificada). La mediana de los valores de proteína C reactiva (PCR) y calprotectina no cambió significativamente durante el seguimiento. No se produjeron acontecimientos adversos graves. Se demostró que el cambio a infliximab CT-P13 en una cohorte real de pacientes con EII no tuvo un impacto significativo en los resultados clínicos a corto plazo. Estos datos sugieren que el cambio del biológico original a infliximab CT-P13 para el tratamiento de la EII es factible.

Resultados similares fueron publicados por Farkas, et al.⁹ en un estudio realizado en la Universidad de Hungría, en el que valoraron la eficacia del nuevo tratamiento de inducción con infliximab CT-P13 en la EC y la CUCI. La respuesta a la inducción con CT-P13 fue completada 16 pacientes con EC y 15 con CUCI. La respuesta y la remisión clínica se alcanzaron en el 37.5% y el 50%, respectivamente, de los pacientes con EC que recibieron terapia de inducción. En la CUCI, la respuesta y la remisión clínica la alcanzaron el 20% y el 66.7% de los pacientes, respectivamente, después de la terapia de inducción. Se logró la curación de la mucosa en el 73.3% de los pacientes con CU que se sometieron a un

Tabla 2. Estudios de biocomparables en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en Europa

Referencia	Diseño metodológico	País de origen	Pacientes (n)	Resultados clínicos
Jahnsen, et al. ⁷ (2015)	Prospectivo	Noruega	CUCI (46) EC (32)	Infliximab CT-P13 es bien tolerado en tratamiento temprano de EC y CUCI
Smits, et al. ⁸ (2016)	Prospectivo	Holanda	EC (57) CUCI (24)	Cohorte demostró que el cambio a CT-P13 en el tratamiento de EII es factible
Farkas, et al. ⁹ (2015)	Prospectivo	Hungría	EC (18) CUCI (21)	Primer estudio que evaluó el resultado de la terapia de inducción con infliximab CT-P13 en EC y CUCI Los resultados confirman que la inducción con CT-P13 es segura y eficaz
Razanskaite ²⁹ (2017)	Prospectivo	Inglaterra	EC (118) CUCI (23) EII no clasificada (2)	Un programa de cambio gestionado de infliximab original al biocomparable CT-P13 en la EII, utilizando un acuerdo de ganancia compartida, ofrece ahorro significativo de costes y de inversión en servicios clínicos
Kolar, et al. ¹⁰ (2017)	Prospectivo	República Checa	EC (56) CUCI (18)	El cambio de pacientes con EII de infliximab original a biocomparable parece ser eficaz y seguro No se observó un aumento de la inmunogenicidad
Eberl, et al. ¹³ (2017)	Retrospectivo	Finlandia	EC (32) CUCI (30)	No cambios significativos en la mediana de los niveles de infliximab en EC, no cambios en la actividad de la enfermedad y no se produjeron problemas de seguridad
Radin, et al. ¹⁵ (2017)	Revisión sistemática	Italia	EII (1007)	Los estudios analizados no informaron una diferencia significativa en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad al comparar la experiencia clínica con infliximab CT-P13 con el biológico original
Reinisch, et al. ¹⁴ (2019)	Prospectivo	Austria	EC (44)	Los resultados del tratamiento de 1 año sugieren una eficacia y seguridad similares de infliximab CT-P13 subcutáneo a infliximab CT-P13 intravenoso
Lukas, et al. ¹¹ (2020)	Prospectivo	República Checa	Cambio a biocomparable (93) Continuaron biológico original (93)	Confirmó que el cambio de los pacientes con EII de adalimumab original a biocomparable (SB5) no afecta a la eficacia del tratamiento
Goll, et al. ¹² (2019)	Prospectivo	Noruega	Cambio a biocomparable (241) Continuaron biológico original (241)	NOR-SWITCH no mostró diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre los pacientes que mantuvieron el biológico original y los que cambiaron a infliximab biocomparable, lo que apoya que el cambio a infliximab biocomparable es seguro y eficaz
Martínez-Feito ³⁰ (2020)	Prospectivo	España	EC (59) CUCI (27)	Durante el estudio no hubo diferencias significativas en los niveles séricos de infliximab entre el original y el biocomparable CT-P13 en los pacientes con EII

CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

tratamiento de inducción. Se concluye que la inducción con infliximab CT-P13 es segura y factible.

En el estudio prospectivo realizado por Kolar, et al.¹⁰ en la República Checa, en un centro de EII donde

valoraron la experiencia con infliximab biocomparable, se incluyeron 74 pacientes con cambio de biológico original a infliximab biocomparable. No se encontró aumento de la inmunogenicidad en los pacientes, y el

tipo y la frecuencia de los acontecimientos adversos fueron comparables a los del biológico original. El cambio de los pacientes con EII del biológico original al biocomparable de infliximab fue eficaz y seguro.

Lukas, et al.¹¹ estudiaron el cambio de adalimumab original al biocomparable SB5 en pacientes con EII en una experiencia de un centro de tercer nivel. Un total de 93 pacientes se sometieron al cambio a adalimumab SB5 y fueron evaluados en la cohorte SWITCH. El grupo de control consistió en otros 93 pacientes que continuaron con adalimumab original. Los resultados clínicos y bioquímicos del tratamiento con el biocomparable SB5 fueron similares en comparación con el fármaco original. No se registró ningún acontecimiento adverso grave.

Resultados similares encontraron Goll, et al.¹² en el estudio NOR-SWITCH, en el cual a las 52 semanas se demostró no haber diferencia en eficacia y seguridad entre el biocomparable y el infliximab original, demostrando que su uso es seguro y eficaz.

Eberl, et al.¹³ evaluaron el comportamiento de los niveles de infliximab, la formación de anticuerpos y la actividad de la enfermedad después de cambiar de infliximab a biocomparable en 62 pacientes (32 con EC y 30 con CUCI o EII sin clasificar). No se encontraron cambios significativos en la mediana de los niveles de infliximab, antes (5.5 mg/l) ni después del cambio (5.5 mg/l; $p = 0.05$), en la población de estudio ni en el subgrupo de EC (5.75 y 6.5 mg/l, $p = 0.68$). Sin embargo, en el subgrupo de CUCI, el cambio en la mediana de los niveles de infliximab fue significativamente diferente (de 5.2 a 4.25 mg/l; $p = 0.019$). Dos pacientes desarrollaron anticuerpos después del cambio y no se detectaron diferencias en la actividad de la enfermedad durante el cambio.

Reinisch, et al.¹⁴ determinaron la eficacia y la seguridad de la nueva formulación subcutánea de infliximab CT-P13 en comparación con la formulación intravenosa en pacientes con EC durante un periodo de tratamiento de 1 año. Un total de 44 pacientes fueron incluidos en el estudio. Los resultados de la respuesta clínica fueron comparables entre las cohortes intravenosa y subcutánea después de la aleatorización en la semana 6 hasta la semana 30, mientras que la remisión clínica parece ser numéricamente más alta en la cohorte subcutánea en la semana 54. Se notificaron reacciones en el sitio de la inyección en el 11.4% de los pacientes. La nueva formulación subcutánea de infliximab CT-P13 puede ampliar las opciones de tratamiento para el uso del biocomparable al proporcionar unas altas eficacia y seguridad durante el tratamiento de mantenimiento.

Radin, et al.¹⁵ analizaron los datos de los ensayos clínicos disponibles que investigaron la validez de la extrapolación de la indicación de infliximab CT-P13 para el tratamiento de la EII en pacientes no tratados previamente y en pacientes que cambiaron del biológico original al biocomparable, centrándose en la eficacia clínica, la seguridad y la inmunogenicidad. Se incluyeron 11 estudios con un total de 1007 pacientes con EII (570 con EC, 435 con CUCI y 2 con EII sin clasificar). En general, no se observaron diferencias significativas en la eficacia y la seguridad entre el biológico original y el biocomparable CT-P13. Al evaluar la seguridad del CT-P13 encontraron que el 9.2% de los pacientes experimentaron efectos adversos (4.1% reacciones relacionadas con la infusión y 4.3% infecciones).

Experiencia en el uso de biocomparables en la EII en Asia

En las últimas tres décadas, Asia ha sido testigo de un rápido aumento en los casos de EII. En contraste con el pensamiento inicial, los pacientes asiáticos con EII no están exentos de complicaciones graves. Por ende, la EII se ha convertido en el principal desafío para los especialistas en gastroenterología en algunos países asiáticos, en particular en Japón, Corea y China¹⁶.

Los estudios que muestran la experiencia del uso de biocomparables en la EII en Asia se presentan en la **tabla 3** y son descritos a continuación.

El CT-P13 es el biocomparable de infliximab con más datos documentados para EII, y hasta la fecha, la mayoría de los estudios han demostrado que es eficaz, bien tolerado e intercambiable. En Corea del Sur fue aprobado en 2013 para la EII. Kang, et al.¹⁷ reportaron una serie de casos retrospectiva de 16 pacientes coreanos diagnosticados con EC ($n = 8$) o CUCI ($n = 9$). La respuesta clínica y la remisión a las 8 semanas se lograron en 7 pacientes (5 con CUCI y 2 con EC). Por otro lado, 9 pacientes en mantenimiento cambiaron a CT-P13 (4 con CUCI y 5 con EC), y de estos, 8 mostraron un resultado clínico similar al del biológico original.

En un estudio retrospectivo de vigilancia poscomercialización, Park, et al.¹⁸ evaluaron la seguridad y la eficacia en 173 pacientes de 15 centros de Corea del Sur. Se encontró que el CT-P13 fue bien tolerado y eficaz independientemente de si los pacientes habían recibido infliximab previamente o no. En los pacientes con EC de moderada a grave sin tratamiento dirigido

Tabla 3. Estudios de biocomparables en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en Asia

Referencia	Diseño metodológico	País de origen	Pacientes (n)	Resultados clínicos
Kang, et al. ¹⁷ (2014)	Serie de casos	Corea del Sur	EC (8) CUCI (9)	Respuesta clínica y remisión a las 8 semanas en 7 pacientes (5 con CUCI y 2 con EC) Ocho de nueve pacientes de intercambiabilidad mostraron un resultado clínico similar al del biológico original
Park, et al. ¹⁸ (2015)	Retrospectivo	Corea del Sur	EC (83) CUCI (78)	Respuesta clínica y tasa de remisión del 79.5% y 59.0% en la semana 30 para EC, y del 72.2% y 37.0% para CUCI
Jung, et al. ¹⁹ (2015)	Retrospectivo	Corea del Sur	74 anti-TNF <i>naïve</i> (EC 32 y CUCI 40) 36 intercambiabilidad (EC 27 y CUCI 9)	Respuesta clínica y remisión del 87.8% y 75.0% en la semana 54 para EC, y del 100.0% y 50.0% para CUCI Tras el cambio la eficacia se mantuvo en el 92.6% de los pacientes con EC y en el 66.7% de los pacientes con CUCI
Kim, et al. ²⁰ (2019)	Retrospectivo	Corea	EC (227) CUCI (141)	El tratamiento a largo plazo con CT-P13 es eficaz para inducir y mantener la remisión Reducción significativa del índice de Mayo y de los marcadores inflamatorios
Nakagawa, et al. ²¹ (2019)	Prospectivo	Japón	EC (267) CUCI (256)	CT-P13 fue comparable al biológico original con respecto a reacciones adversas y eficacia Disminución de CDAI, puntuación de Mayo y PCR
Sagami, et al. ²² (2021)	Prospectivo	Japón	EC (327) CUCI (313)	El biocomparable y el biológico original fueron igualmente útiles en la práctica clínica y tienen el mismo perfil de seguridad

CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*; EC: enfermedad de Crohn; CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral.

contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) previo, la respuesta clínica y las tasas de remisión fueron del 87.2% y el 69.2% en la semana 14, y del 79.5% y el 59.0% en la semana 30, respectivamente. De los pacientes con CUCI de moderada a grave sin anti-TNF previo, el 75.5% logró respuesta en la semana 14 y el 72.2% en la semana 30, con una tasa de remisión del 49.1% en la semana 14 y del 37.0% en la semana 30. Los eventos adversos ocurrieron en el 10% de los casos y en su mayoría fueron de gravedad leve a moderada. En general, estos hallazgos enfatizan la similitud clínica entre el CT-P13 y el biológico original.

Resultados comparables fueron reportados por Jung, et al.¹⁹ en un estudio multicéntrico y retrospectivo en pacientes sin tratamiento anti-TNF previo. En aquellos con EC, las tasas de respuesta clínica y de remisión fueron del 95.5% y el 77.3% en la semana 30, y del 87.8% y el 75.0% en la semana 54, respectivamente. En los pacientes con CUCI, las tasas de respuesta clínica y de remisión fueron del 91.3% y el 47.8% en la semana 30, y del 100.0% y el 50.0% en la semana 54,

respectivamente. La tasa de curación de la mucosa, que recientemente ha sido reconocida como un importante objetivo terapéutico para la EII, fue del 66.7% en la semana 30 y se mantuvo en la semana 54. Tras el cambio, la eficacia se mantuvo en el 92.6% de los pacientes con EC y en el 66.7% de los pacientes con CUCI.

Más recientemente, la eficacia y la seguridad a largo plazo han sido demostradas por Kim, et al.²⁰ en un análisis retrospectivo de 368 pacientes con EII (227 con EC y 141 con CUCI) tratados con CT-P13 en 16 hospitales de referencia de Corea. La respuesta clínica y la remisión a 5 años (17.6% y 17.6% para EC y 6.7% y 6.7% para CUCI, respectivamente) parecen no ser inferiores que con el biológico original. Adicionalmente, se observó una reducción significativa del índice de actividad de la Clínica Mayo a la semana 14, al año y a los 3 años en comparación con el valor basal (2.6 ± 2.2 , 1.7 ± 2.2 y 1.8 ± 2.5 vs. 6.5 ± 1.8 ; todos con $p < 0.05$), y los niveles de marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular y PCR) también disminuyeron significativamente

Tabla 4. Estudios de biocomparables en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en Norteamérica y el resto del mundo

Referencia	Diseño metodológico	País de origen	Pacientes (n)	Resultados clínicos
Kashani, et al. ²⁴ (2017)	Metaanálisis	Estados Unidos	EII (594)	La eficacia general fue del 83.5% (IC: 75-92%; P = 0.30) y la eficacia de mantenimiento fue del 82.6% (IC: 73-93%; P = 0.94) con infliximab CT-P13
Haifer, et al. ²⁵ (2019)	Cohorte prospectiva	Australia	EC (120) CUCI (99)	Empeoramiento de la enfermedad en el 10.5% del grupo de infliximab biocomparable vs. el 6.9% en el grupo del biológico original (p = 0.38) No hubo diferencias significativas en las tasas de interrupción o intensificación de infliximab entre ambas cohortes
Ebada, et al. ²⁶ (2019)	Metaanálisis	Egipto	EII (3,464)	Después de cambiar del infliximab original al biocomparable, las tasas de respuesta clínica a las 30-32 semanas en la EC fueron de 0.84 (IC95%: 0.57-0.96) y en la CUCI de 0.96 (IC95%: 0.58-0.99), y a las 48-63 semanas fueron de 0.51 (IC95%: 0.22-0.79) en la EC y de 0.83 (IC95%: 0.19-0.99) en la CUCI
Hanauer, et al. ²⁷ (2021)	Cohorte prospectiva	Estados Unidos	EC (147)	En la semana 4, el 90% de pacientes en el grupo de BI 695501 y 94% en el grupo de producto de referencia adalimumab tuvieron una respuesta clínica

*EC: enfermedad de Crohn; CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IC: intervalo de confianza.

en la semana 14, al año y a los 3 años en comparación con los valores basales (todos con $p < 0.05$).

En Japón, el CT-P13 fue aprobado basándose en resultados similares en farmacocinética y farmacodinamia clínica, y en estudios comparativos de fase 1/2 realizados en pacientes japoneses con artritis reumatoide. En 2014 se inició la vigilancia poscomercialización en pacientes japoneses con EII. Se inscribieron 700 pacientes de forma prospectiva y se realizó un análisis intermedio de los datos finales de 523 pacientes, con un seguimiento de 2 años. Nakagawa, et al.²¹ demostraron que las incidencias de reacciones adversas en los pacientes sin tratamiento biológico previo eran comparables a las notificadas en el estudio poscomercialización del infliximab original en pacientes japoneses con EII que no habían sido tratados con el biológico (en EC 24.4% vs. 24.0% y en CUCI 28.1% vs. 18.5%).

La disminución del CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) y de la puntuación de Mayo, así como de la PCR, se mantuvieron e incluso tendieron a disminuir aún más con el tratamiento con infliximab CT-P13, y la tasa de eficacia evaluada por los médicos aumentó y permaneció por encima del 90%. La eficacia del CT-P13 también se confirmó al evaluar la cicatrización endoscópica de la mucosa. Aunque el número de casos examinados fue limitado, la tasa de curación de la mucosa aumentó hasta un 60.0% (57/95) después del tratamiento con CT-P13, mientras que solo el 29.5%

de los pacientes (28/95) fueron evaluados como normales o leves en el examen endoscópico inicial.

En otro estudio japonés sobre la vigilancia poscomercialización, los pacientes que recibieron infliximab CT-P13 en un periodo de 28 meses a partir de enero de 2015 fueron seguidos durante 2 años. No hubo diferencias en la incidencia de tuberculosis y de lesión hepática al comparar con el biológico original (tuberculosis: 2 pacientes [0.31%] con CT-P13 y 10 pacientes [0.24%] con el biológico original, $p = 0.75$; lesión hepática: 18.5% con CT-P13 y 15.4% con el biológico original, $p = 0.22$)²².

Experiencia en el uso de biocomparables en la EII en Norteamérica y el resto del mundo

Los estudios que muestran la experiencia en el uso de biocomparables en la EII en Norteamérica y el resto del mundo se presentan en la [tabla 4](#) y son descritos a continuación.

Una revisión sistemática realizada por Feagan, et al.²³ demostró la eficacia y la seguridad del cambio entre infliximab biocomparable y el original, encontrando un total de 113 artículos de revistas y 149 resúmenes. De los estos, 70 se consideraron relevantes y fueron incluidos en el análisis. La mayoría de las publicaciones correspondían a estudios observacionales no controlados. Se identificaron datos de seis ensayos controlados

aleatorizados. En general, la evidencia no mostró diferencias en las tasas de seguridad o eficacia clínicamente importantes asociadas con el cambio.

Un metaanálisis realizado por Kashani, et al.²⁴ determinó la eficacia del biocomparable de infliximab para la terapia de inducción y mantenimiento en la EII después del cambio del fármaco original. En el análisis final se incluyeron ocho estudios (siete prospectivos y uno retrospectivo) con un total de 594 pacientes con EII. El periodo de seguimiento de los estudios varió de 8 a 24 semanas. El metaanálisis mostró que la estimación combinada de la eficacia general fue del 83.5% (intervalo de confianza [IC]: 75-92%; $p = 0.30$) y la estimación agrupada de la eficacia de mantenimiento fue del 82.6% (IC: 73-93%; $p = 0.94$). La estimación agrupada de la eficacia global y de mantenimiento del infliximab CT-P13 en los pacientes con EC y con CUCI no fue diferente (*odds ratio*: 0.85; IC: 0.39-1.85; $p = 0.19$), por lo que el cambio del biológico original a infliximab biocomparable es una estrategia igualmente eficaz en los pacientes con EC y CU. Teniendo en cuenta la rentabilidad, la estrategia de cambio es una opción viable en el tratamiento de la EII.

En una cohorte australiana se incluyeron 219 pacientes (120 con EC y 99 con CUCI) que completaron 12 meses de seguimiento, con 104 cambios a infliximab biocomparable y 115 que permanecieron con el original. El criterio de valoración principal fue el empeoramiento de la enfermedad, junto con la interrupción o la intensificación de la terapia biológica. El resultado primario ocurrió en 11 pacientes (10.5%) del grupo con biocomparable y 8 pacientes (6.9%) del grupo de control. El riesgo relativo (RR) fue de 1.55 (IC95%: 0.58-4.22; $p = 0.38$). No hubo diferencias significativas en las tasas de interrupción o de intensificación del infliximab entre los grupos durante la duración del seguimiento, con necesidad de cambio o intensificación de la terapia en el grupo biocomparable en 22 (21.2%) y 16 (13.9%) pacientes, respectivamente ($p = 0.21$)²⁵.

Ebada, et al.²⁶ realizaron una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis sobre la seguridad y la eficacia del biocomparable de infliximab CT-P13 en pacientes con EII. Se incluyeron 32 estudios con un total de 3464 pacientes con EII tratados con infliximab CT-P13. Las tasas agrupadas de respuesta clínica entre la EC y la CU a las 8-14 semanas fueron 0.81 (IC95%: 0.72-0.87) y 0.68 (IC95%: 0.63-0.72), respectivamente, y a las 48-63 semanas fueron 0.69 (IC95%: 0.48-0.85) y 0.54 (IC95%: 0.45-0.63), respectivamente. Después de cambiar del biológico original a infliximab CT-P13, las tasas agrupadas de respuesta clínica mantenida en la EC y la CU a las 30-32 semanas fueron

0.84 (IC95%: 0.57-0.96) y 0.96 (IC95%: 0.58-0.99), respectivamente, y a las 48-63 semanas fueron 0.51 (IC95%: 0.22-0.79) y 0.83 (IC95%: 0.19-0.99), respectivamente.

El estudio VOLTAIRE-CD, realizado por Hanauer, et al.²⁷, tuvo como objetivo comparar la eficacia y la seguridad de BI 695501 con el producto de referencia adalimumab en pacientes con EC activa de moderada a grave. Se incluyeron 147 pacientes y se asignaron aleatoriamente a BI 695501 ($n = 72$) o al producto de referencia adalimumab ($n = 75$). En la semana 4, 61 (90%) de 68 pacientes en el grupo de BI 695501 y 68 (94%) de 72 en el grupo del producto de referencia adalimumab tuvieron respuesta clínica (RR: 0.945; IC90%: 0.870-1.028). La seguridad y la eficacia fueron similares en los pacientes con EC tratados con BI 695501 o con el producto de referencia adalimumab.

En este momento no existen estudios publicados en Latinoamérica respecto al uso de biocomparables en la EII. En México solo se cuenta con experiencia clínica con infliximab biocomparable, con resultados positivos que apoyan su uso en la EII, ya que al parecer no modifica los marcadores inflamatorios de la enfermedad y tampoco impacta negativamente en el mantenimiento de la remisión lograda con el tratamiento previo¹.

Existen a la fecha posicionamientos y recomendaciones de las asociaciones de gastroenterología y de grupos para el estudio y la investigación de la EII en países como Argentina, Colombia y México, las cuales están a favor de la introducción y el uso de fármacos biocomparables, ya que representan una alternativa terapéutica para lograr un mayor acceso en beneficio de los pacientes^{1,28}.

Conclusión

Muchos estudios han investigado la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad del cambio de un biológico de referencia a un fármaco biocomparable. La calidad general de la evidencia es moderada, ya que la mayoría de las publicaciones se basaron en estudios observacionales no controlados. La guía de la FDA establece que la intercambiabilidad de biocomparables se puede demostrar utilizando un diseño de estudio de equivalencia o un diseño de estudio de no inferioridad. Sin embargo, los requisitos de tamaño de la muestra para estos estudios son grandes si las diferencias clínicamente significativas deben excluirse con un alto grado de confianza. La gran mayoría de los estudios observacionales no controlados mostraron que cambiar de un

biológico de referencia a un biocomparable es seguro y eficaz.

Los biocomparables son agentes que carecen de diferencias clínicamente significativas con sus productos originales de referencia. Según la extrapolación científica, la evidencia de los ensayos controlados y la experiencia del mundo real en la EII, los datos respaldan el uso de biocomparables tanto para el inicio del tratamiento como para el cambio como alternativas seguras, efectivas y potencialmente más baratas que el biológico original.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

El Dr. Jesús G. López-Gómez recibe financiamiento como conferencista de AbbVie, Janssen, Takeda y UCB. Los demás autores no tienen ningún conflicto de intereses por declarar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- Mayoral-Zavala A, Esquivel-Aguilar A, del Real-Calzada CM, Gutiérrez-Grobe Y, Ramos-García J, Rocha-Ramírez JL, et al. Update on biosimilars in inflammatory bowel disease: position and recommendations in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(4):414-23.
- Ben-Horin S, Van de Casteele N, Schreiber S, Lakatos PL. Biosimilars in inflammatory bowel disease: facts and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(12):1685-96.
- Rudrapatna VA, Velayos F. Biosimilars for the treatment of inflammatory bowel disease. *Pract Gastroenterol*. 2019;43(4):84-91.
- Parrish RH. Biosimilar interchangeability and emerging treatment strategies for inflammatory bowel diseases: a commentary. *Gastroenterol Insights*. 2021;12(3):293-301.
- Barbier L, Ebberts HC, Declercq P, Simoons S, Vulto AG, Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):734-55.
- Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease — an update. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):26-34.
- Jahnsen J, Dettl TE, Vatn S, Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: a Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:45-52.
- Smits LJT, Derikx LAAP, de Jong DJ, Boshuizen RS, van Esch AAJ, Drenth JPH, et al. 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;10(11):1287-93.
- Farkas K, Rutka M, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin A, et al. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohns disease and ulcerative colitis-experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(9):1257-62.
- Kolar M, Duricova D, Bortlik M, Hrubá V, Machkova N, Mitrova K, et al. Infliximab biosimilar (Remsima™) in therapy of inflammatory bowel diseases patients: experience from one tertiary inflammatory bowel diseases centre. *Dig Dis*. 2017;35(1-2):91-100.
- Lukas M, Malickova K, Kolar M, Bortlik M, Vasatko M, Machkova N, et al. Switching from originator adalimumab to the biosimilar sb5 in patients with inflammatory bowel disease: short-term experience from a single tertiary clinical centre. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):915-9.
- Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med*. 2019;285(6):653-69.
- Eberl A, Huoponen S, Pahikkala T, Blom M, Arkkila P. Switching maintenance infliximab therapy to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(12):1348-53.
- Reinisch W, Jang BI, Borzan V, Lahat A, Pukitis A, Schreiber S. A novel formulation of CT-P13 (infliximab biosimilar) for subcutaneous administration: 1-year result from a phase I open-label randomised controlled trial in patients with active Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(Suppl 1):S066-7.
- Radin M, Sciascia S, Roccatoello D, Cuadrado MJ. Infliximab Biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Bio Drugs*. 2017;31(1):37-49.
- Mak JWY, Sung JY. The use of biologics and biosimilar in Asian patients with IBD: are we ready? *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(8):1269-70.
- 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(4):951-6.
- Park SH, Kim YH, Lee JH, Kwon HJ, Lee SH, Park DI, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:35-44.
- Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, et al. 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.
- Kim NH, Lee JH, Hong SN, Yoon H, Kang HW, Lee SH, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1523-32.
- Nakagawa T, Kobayashi T, Nishikawa K, Yamada F, Asai S, Sameshima Y, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 is interchangeable with its originator for patients with inflammatory bowel disease in real world practice. *Intest Res*. 2019;17(4):504-15.
- Sagami S, Nishikawa K, Yamada F, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Post-marketing analysis for biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease compared with external data of originator infliximab in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(8):2091-100.
- Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(1):31-40.
- Kashani A, Syal G, Bonthala N, McGovern D, David S. Efficacy of infliximab biosimilar for induction and maintenance therapy in inflammatory bowel disease after switch from drug originator: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:S390-1.
- Haifer C, Srinivasan A, Menon S, An Y. Switching Australian patients with moderate to severe inflammatory bowel disease from originator infliximab to biosimilar Inflectra: interim results from a multicenter parallel cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(S2):115-65.
- Ebada MA, Elmatboly AM, Ali AS, Ibrahim AM, Fayed N, Faisal AF, et al. An updated systematic review and meta-analysis about the safety and efficacy of infliximab biosimilar, CT-P13, for patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(10):1633-52.
- Hanauer S, Liedert B, Balser S, Brockstedt E, Moschetti V, Schreiber S. Safety and efficacy of BI 695501 versus adalimumab reference product in patients with advanced Crohn's disease (VOLTALIRE-CD): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(10):816-25.
- Márquez JR, Gomollón F. The role of biosimilars in inflammatory bowel disease: a reality in our country. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;32(4):311-25.
- Razanskaitė V, Bettay M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):690-6.
- Martínez-Feito A, Bravo-Gallego LY, Hernández-Brejón B, Díez J, García-Ramírez L, Jaquotot M, et al. Infliximab concentrations in two non-switching cohorts of patients with inflammatory bowel disease: originator vs. biosimilar. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1):1-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74235-1>.