

Los “Informes farmacoterapéuticos”:

Contienen información sobre medicamentos o grupos de medicamentos de alto coste y/o alta prevalencia.

Tienen el objetivo de proporcionar información relevante para orientar la toma de decisiones terapéuticas en la prescripción hospitalaria (incluyendo aquellas realizadas desde las consultas externas o al alta hospitalaria y que continúan en el domicilio del paciente con seguimiento por el médico de AP).

Han de ser valorados en las Comisiones de Farmacia y Terapéutica por parte de los equipos multidisciplinares en ellas representados. De dicha valoración se deben derivar decisiones que supongan la mejor adecuación terapéutica en términos de eficacia, seguridad y costes así como de seguimiento de dicha adecuación y de los resultados en los pacientes.

IFT N°2 Año 2017

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES E INTERCAMBIABILIDAD: EVIDENCIAS SOBRE SU EFICACIA Y SEGURIDAD

1. INTRODUCCION

El concepto de medicamento biosimilar se introdujo en la legislación europea a través de la Directiva 2003/63/EC¹ y la Directiva 2004/27/EC². Se define como un medicamento biológico similar a otro de origen biológico autorizado previamente (medicamento de referencia)^{3, 4}. Las compañías pueden comercializar los biosimilares aprobados cuando la patente del medicamento de referencia ha expirado (después de 10 años).

El principio básico para la autorización de medicamentos biosimilares es la demostración de la similitud entre el medicamento de referencia y el

biosimilar a través de una comparación completa y exhaustiva desarrollada por etapas en aspectos de calidad, eficacia, actividad biológica y seguridad.

Todos los medicamentos biotecnológicos (incluidos los biosimilares) son evaluados de forma centralizada por la EMA y la autorización es válida para todos los estados miembros. Los biosimilares al igual que los medicamentos de referencia disponen del informe EPAR (European Assessment Report), en el que se analiza los distintos estudios necesarios para su aprobación⁵.

La EMA ha sido pionera a nivel mundial en el desarrollo de un marco regulatorio que establezca los

requisitos para la autorización de medicamentos bio-similares. Ya han transcurrido 10 años desde la aprobación del primer biosimilar en 2006. La evidencia adquirida en estos años de experiencia clínica muestra que los biosimilares pueden usarse de manera segura y eficaz en sus indicaciones aprobadas al igual que otros medicamentos biológicos⁶.

La autorización de un medicamento biosimilar depende del resultado del ejercicio de comparabilidad, es decir demostrar elevada similitud en términos de estructura, actividad biológica y eficacia y perfil de inmunogenicidad y seguridad. En definitiva, acreditar con suficientes garantías que el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia comparten eficacia y perfil de seguridad.

Al igual que ocurre con los medicamentos biológicos de referencia, si un biosimilar es similar al medicamento de referencia y tiene una eficacia y seguridad comparables en una indicación terapéutica, los datos de eficacia y seguridad pueden ser extrapolados a otras indicaciones ya aprobadas para el medicamento de referencia. La extrapolación necesita estar sustentada por toda la evidencia científica generada en estudios de comparabilidad (calidad, clínicos y no clínicos)⁶.

2. INTERCAMBIABILIDAD

En el contexto de los biosimilares y los medicamentos de referencia, es importante conocer la terminología en relación a la intercambiabilidad y a la sustitución en la UE⁶.

- **Intercambio (*switching*)** es cuando se establece un cambio de un medicamento por otro por decisión clínica⁶, y de manera consensuada, en equipos multidisciplinares principalmente en el seno de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica^{7, 8}.

- **La sustitución (automática)** es el cambio de una medicación por otra que es equivalente e intercambiable en el ámbito de la farmacia sin consultar con el prescriptor⁶.

Las decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades nacionales competentes y no son competencia de la EMA. Los estados miembros tienen acceso a la evaluación

científica realizada por el CHMP y a todos los datos presentados para fundamentar sus decisiones.

Son cada vez más las evidencias que avalan la intercambiabilidad. Algunos autores como Danese et al⁹ consideran que en base a los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos todos los pacientes tratados con infliximab de referencia pueden ser cambiados a un infliximab biosimilar que haya sido aprobado por la EMA. Esta aproximación está en línea con el posicionamiento de la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)¹⁰, así como con el de otras sociedades científicas y agencias u organismos evaluadores europeos^{11, 12, 13}. Otras han dado un paso más adelante y se ha establecido una sustitución automática de los biosimilares, como es el caso de Australia¹⁴.

2.1 Evidencias sobre intercambiabilidad con Infliximab

Infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal y su biosimilar CT-P13 (Remsima® e Inflectra®) fue aprobado por la EMA en 2013, siendo el primer biosimilar anticuerpo monoclonal. En 2016 se aprobó otro biosimilar SB2 (Flixabi®) Están aprobados para las mismas indicaciones que infliximab de referencia. La biosimilaridad entre CP-P13, y SB2 y su medicamento de referencia fue demostrada por estudios fisicoquímicos, no clínicos y clínicos incluyendo dos estudios pivotaes^{15, 16, 17}.

2.1.1. Estudio NOR-SWITCH¹⁸. Estudio con asignación aleatoria, doble-ciego, de no inferioridad, fase 4 con 52 semanas de seguimiento. Se trata de un estudio independiente llevado a cabo por el Norwegian Ministry of Health and Care Services. 482 pacientes estables en tratamiento con infliximab de referencia durante al menos 6 meses fueron asignados aleatoriamente a continuar en tratamiento con infliximab de referencia o cambiar a infliximab biosimilar. Los pacientes presentaban enfermedad de Crohn –EC- (32%), colitis ulcerosa –CU- (19%), espondiloartritis (16%), artritis reumatoide (16%), artritis psoriásica (6%) o psoriasis en placa (7%). Se asumió que el límite superior del intervalo de confianza al 95% excluyera una diferencia en favor de infliximab de referencia de más del 15%. Además se asumió un 30% de empeoramiento de la enfermedad, empeoramiento valorado de acuerdo con las medidas

compuestas específicas de la enfermedad por consenso entre investigador y paciente.

La hipótesis nula fue que CT-P13 fuera inferior a infliximab de referencia con respecto a la proporción de pacientes con empeoramiento de la enfermedad durante las 52 semanas de seguimiento en un 15%. La hipótesis alternativa fue que CT-P13 fuera no inferior con respecto a la proporción de pacientes con empeoramiento de la enfermedad en al menos un 15%.

La variable principal de eficacia, empeoramiento de la enfermedad durante las 52 semanas de seguimiento, se produjo de manera similar en ambos grupos de pacientes (26% en infliximab de referencia y 30% en el grupo de CP-13). El intervalo de confianza al 95% de la diferencia de tratamiento ajustada -4,4% (-12,7 a 3,9) estuvo dentro del margen de no inferioridad predefinido, 15%, por lo que se muestra la no inferioridad de CT-P13 frente a infliximab de referencia.

Las variables secundarias incluyeron tiempo hasta el empeoramiento de la enfermedad, discontinuación del tratamiento, estado de remisión total basado en las medidas compuestas principales, cambios en la valoración global realizada por el investigador y paciente, entre otras. También se observó similitud entre los grupos de tratamiento en relación a la actividad de la enfermedad, la seguridad, la inmunogenicidad y las variables farmacocinéticas. Así, la remisión se produjo en 123 (61%) pacientes en el grupo de infliximab de referencia y 126 (61%) en el grupo de CT-P13, con una diferencia ajustada de 0,6% (-7,5% a 8,8%).

En relación con la seguridad, un número similar de pacientes tuvieron al menos un efecto adverso emergente en los dos grupos de tratamiento (168 [70%] en el grupo de infliximab de referencia y 164 [68%] en el grupo de infliximab biosimilar). Tampoco se observaron cambios en la inmunogenicidad. Las concentraciones séricas del medicamento y los anticuerpos anti-medicamento fueron similares entre los grupos a lo largo del estudio.

El estudio no estaba diseñado para mostrar no inferioridad en las enfermedades individuales.

Los resultados del estudio muestran que el intercambio de infliximab de referencia a infliximab biosimilar fue no inferior a continuar con infliximab de referencia. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a seguridad e inmunogenicidad entre los dos grupos de tratamiento.

2.1.2. Un estudio observacional español en pacientes con EC y CU proporciona resultados sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo del cambio de infliximab de referencia (Remicade®) al biosimilar (Remsima®)¹⁹.

Se incluyeron en el estudio un total de 98 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave (67 con EC y 31 con CU) que habían sido tratados previamente y habían respondido a infliximab de referencia. La variable de eficacia fue el cambio en la remisión clínica después de cambio de Remicade® a Remsima® a los 12 meses, valorada con el índice de Harvey-Bradshaw (HB) para pacientes con EC y el índice de Mayo parcial para pacientes con CU.

En los pacientes con EC y CU que estaban en remisión en el momento del cambio, se consideró que la remisión se mantenía si el paciente permanecía en remisión clínica (índice $HB \leq 4$ en pacientes con EC o índice de Mayo parcial ≤ 2 en pacientes con CU) después del cambio sin necesidad de esteroides, cirugía o incremento de dosis.

En los pacientes que no estaban en remisión en el momento del cambio, se consideró que se alcanzaba la remisión si se obtenía un índice de $HB \leq 4$ o un índice de Mayo parcial ≤ 2 . Se comparó desde el mes 0 al mes 12 en todos los pacientes los valores de la proteína C reactiva, y el índice de HB en pacientes con EC y el índice de Mayo parcial en pacientes con CU. Se monitorizaron los efectos adversos desde el primer día de la infusión del biosimilar hasta el final del estudio.

En el grupo de pacientes con EC la duración del tratamiento con infliximab de referencia al inicio del tratamiento tenía una mediana de 297 semanas (rango intercuartílico 158-432). Se retiraron del estudio 6 pacientes. En el caso del grupo de paciente con CU, la duración fue de 203 semanas (42-294). Interrumpieron el tratamiento 3 pacientes y otros 3 discontinuaron el tratamiento.

En total 56 pacientes con EC estaban en remisión en el momento del cambio, a los 3, 6, 9 y 12 meses después del cambio permanecían en remisión el 87,5% (49/56), 83,9% (47/56), 76,4% (42/55) y 69,8% (37/53), respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa en este período ($p=0,034$). De los 11 pacientes que no estaban en remisión en el momento del cambio 4, 5, 4 y 5 pacientes alcanzaron la remisión a los 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente, después del cambio.

El índice de HB mostró cambios significativos en el período de 12 meses, así la mediana (IC al 95%) fue de 1(1-2), 1 (1-3), 1(1-3), 2 (1-2) y 1 (1-3) a los 0, 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente; $p<0,001$. No se produjeron cambios significativos en la mediana de la proteína C reactiva.

- En relación con la CU, 25 pacientes estaban en remisión al inicio, mantenían la remisión a los 3, 6, 9 y 12 meses el 92%, 91,3% 82,6% y 81%, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,7$). De los 6 pacientes que no estaban en remisión en el momento del cambio, sólo un paciente alcanzó la remisión a los 3, 6, 9 y 12 meses. No se observaron cambios significativos en la mediana del índice de Mayo parcial ni en los valores de la proteína C reactiva.

- En relación con la seguridad se produjeron un total de 11 efectos adversos en 11/98 (11,2%) pacientes. Seis pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos. Dos de estos efectos adversos se consideraron graves: un paciente con EC que tuvo síndrome de Sweet requirió hospitalización y suspendió el tratamiento. Un paciente con CU suspendió el tratamiento por parestesia durante la infusión.

Con este estudio de seguimiento a largo plazo (12 meses) se muestra, con datos obtenidos en la vida real, que el intercambio de infliximab de referencia a su biosimilar es efectivo y seguro.

2.1.3. Se realizó otro estudio observacional español en 36 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (63,9% EC)²⁰ tratados con Remicade® durante al menos 6 meses y en remisión clínica durante al menos 3 meses que cambiaron a infliximab biosimilar. Se evaluó la incidencia de recaída, efectos adversos, y posibles cambios en la biodisponibilidad del medicamento (nivel valle y anticuerpos antimedicamento).

La media de seguimiento fue de 8,4 meses ($DE\pm 3,5$). El 13,9% tuvo recaída clínica. Se asociaron con un menor riesgo de recaída: un tiempo más prolongado de remisión clínica antes del cambio ($HR=0,54$, IC al 95% 0,29-0,98; $p=0,04$) y niveles detectables de infliximab en el momento del cambio. Los autores concluyen que el intercambio a infliximab biosimilar en una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica en la vida real no tiene impacto significativo en los resultados a corto plazo.

2.1.4. En el registro danés DANBIO se analizó si el intercambio de infliximab de referencia a su biosimilar en 802 pacientes con artritis reumatoides, artritis psoriásica y espondiloartritis axial que estaban en tratamiento con infliximab durante >6 años afectaba a la actividad de la enfermedad medida tres meses antes del intercambio y después de realizarlo. Se comprobó tras 413 (339-442) días de seguimiento que el intercambio no tuvo efectos negativos sobre la actividad de la enfermedad²¹.

2.1.5. Se han realizado otros estudios que muestran que el intercambio de infliximab de referencia a infliximab biosimilar es eficaz y seguro, en las distintas indicaciones. Un resumen de los mismos está recogido en la **tabla 1**.

Tabla 1. Resumen de estudios con intercambio de infliximab de referencia y biosimilar

Ref.	N	Indicación/ grupos	Eficacia	Seguridad	Conclusiones
Yoo et al ²² PLANETRA (estudio extensión) CT-P13	302 (158 grupo mantenimiento; 144 grupo de intercambio)	AR (pacientes de 18-75 años con AR activa durante ≥1 año) Tras las 54 semanas del estudio PLANETRA IFXb fue administrado cada 8 semanas desde la 62 a la 102 (grupo mantenimiento) Los que recibieron IFXr durante 54 semanas y luego cambiaron a INFXb son el grupo de intercambio	El % de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 fue similar entre el grupo de mantenimiento y el de intercambio: 71,7% vs 71,8% para ACR20 48% vs 51,4% para ACR50 24,3% vs 26,1% para ACR70	16 (10,1%) y 8 (5,6%) pacientes tuvieron efectos adversos que condujeron a la discontinuación en el grupo de mantenimiento vs el de intercambio. No se encontraron diferencias en el perfil de seguridad respecto al estudio pivotal. Se observó inmunogenicidad comparable	Los pacientes que cambiaron de IFXr a IFXb tuvieron comparable eficacia y tolerabilidad
Tanaka et al ²³	38 grupo mantenimiento; 33 grupo de intercambio	AR , pacientes que completaron 54 semanas de tratamiento con IFXr o IFXb y que fueron seleccionados para extensión de tratamiento con INFb	Media de cambio en ACR20, ACR50, ACR70 desde la basal fue: 2,707±1,589, 2,747±1,727 y 2,036±1,305 en el grupo de mantenimiento y 2,036±1,305, 1,904±1,664 y 1,964±1,711 en el grupo de intercambio	4(10,5%) y 8(24,2%) pacientes tuvieron efectos adversos que condujeron a discontinuación en el grupo de mantenimiento y en el grupo de intercambio	IFXb demostró eficacia clínica y fue bien tolerado tanto en los pacientes en el grupo de mantenimiento como en los que cambian a IFXb.
Park et al ²⁴ Extensión del estudio PLANETAS CT-P13	174 (88 grupo de mantenimiento 86 grupo de intercambio)	EA , pacientes de 18-75 años con diagnóstico de EA durante ≥3 meses antes de la selección y que quieren participar en un estudio de extensión de 1 año. Tras la 54 semanas de estudio PLANETAS IFXb fue administrado cada 8 semanas desde la 62 a la 102 (grupo mantenimiento) Los que recibieron IFXr durante 54 semanas y luego cambiaron a INFXb son el grupo de intercambio	Las tasas de respuesta en el grupo de mantenimiento y en el intercambio en el ASAS20 a la semana 102 fueron del 80,7% y 76,9%. Para el ASAS40 y ASAS-remisión parcial fueron similares entre los grupos. ASAS20: OR= 1,25 (0,58-2,70) ASAS40: OR=1,09 (0,57 a 2,07) ASAS remisión parcial: OR=0,80 (0,37-2,07)	Los grupos de mantenimiento e intercambio comunicaron efectos adversos similares que condujeron a la discontinuación (3 [3,3%] y 4[4,8%], respectivamente). Las tasas de positividad de anticuerpos antimedamento fueron comparables en la semana 102 (23,3% vs 27,4%).	Cambios del IFXr al IFXb es posible sin comprometer la eficacia y seguridad en pacientes con EA.

ADA: Anticuerpos antimedamento; AR: Artritis reumatoide; CU: Colitis ulcerosa; EA: Espondilitis anquilosante; EC: Enfermedad de Crohn; EI: Enfermedad inflamatoria intestinal; EVA: Escala visual analógica; IFXb: infliximab biosimilar; IFXr: infliximab referencia; IBDQ: .short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MTX: metotrexato.

Tabla 1 (continuación). Resumen de estudios con intercambio de infliximab de referencia y biosimilar

Ref.	N	Indicación/ grupos	Eficacia	Seguridad	Conclusiones
Smolen JS et al ²⁵ Extensión estudio pivotal fase III SB2	94 con IFXb (54 cambio de IFXr a IFXb) 101 continúan con IXFr	Pacientes con AR moderada a grave a pesar de tratamiento con MTX. Los pacientes previamente recibieron durante 54 semanas IFXr o IFXb	Eficacia sostenida y comparable entre los brazos de tratamiento. La respuesta ACR20 entre las semanas 54 y 78 fue del 63,5% al 72,3% con IFXr/IFXb; 66,3%-69,4% con IFXr/IFXr y 65,6%-68,3% con IFXb/IFXb	Se produjeron efectos adversos emergentes relacionados con el tratamiento en el 36,2%, 35,6% y 40,3% en IFXr/IFXb, IFXr/IFXr y IFXb/IFXb, respectivamente. Entre los pacientes con ADA negativos hasta la semana 54	Perfiles de eficacia, seguridad e inmunogenicidad comparables entre los grupos hasta la semana 78.
Dapavo et al ²⁶	Cohorte 1: 30 Cohorte 2: 4	Psoriasis en placas de moderada a grave Cohorte 1: Cambian de IFXr a IFXb Cohorte 2: IFXb (naïve a IFXr)	Sin diferencias en el PASI (McNemar p>0,05) y EVA (McNemar p>0,05)	Ningún efecto adverso condujo a la discontinuación del tratamiento	Los pacientes con psoriasis en placas que están siendo tratados con IFXr pueden cambiar a IFXb sin que se produzcan cambios significativos en la respuesta clínica o en el perfil de seguridad
Hlavaty et al ²⁷	25 (19 con Ec y 6 CU)	Pacientes ≥18 años con EC o CU que fueron tratados con IFXb	Respuesta clínica sostenida en el 87% de los pacientes en la semana 40, sin cambios en las puntuaciones del SIBDQ		El cambio de IFXr a IFXb fue seguro, con similar recaída clínica y tasas de efectos adversos
Kang et al ²⁸	17 (8 con EC, 3 IFX naïve, 5 intercambio) (9 CU, 5 IFX naïve y 4 intercambio)	Pacientes con EC o CU con media de edad de 35,4 años (15-57).	Naïve: Respuesta y remisión 87,5% Intercambio: 88,9% resultados clínicos similares al IFXr	Un paciente con CU experimentó artralgia	IFXb bisosimilitud e intercambiabilidad con IFXr
Smits et al ²⁹	83 (57 EC, 24 CU y 2 EII no clasificada)	EC y CU seguimiento tras cambio de IFXr a IFXb durante 1 año. 68 completaron el seguimiento	No se produjeron cambios en el índice de HB ni en el índice de actividad simple de colitis clínica, ni tampoco en los marcadores de inflamación (proteína C reactiva y calprotectina fecal)	7 de 83 pacientes (8%) ADA detectables durante el seguimiento, y 5 de 7 títulos de ADA ya detectados antes del intercambio. 6 pacientes suspendieron IFXb debido a efectos adversos.	Los datos de seguimiento durante 1 año indican que el intercambio de IFXr a IFXb es factible y seguro
Razanskaite et al ³⁰	143 (118 EC, 23 CU y 2 EII no clasificadas)	EC y CU , seguimiento tras el cambio de IFXr a IFXb	No se observaron diferencias en la proteína C reactiva, albumina, Hb, plaquetas o recuento de células blancas. La media de la puntuación del cuestionario IBD-control 8 mejoró de 10,4 a 11,2 (p=0,041). Sin diferencia en la persistencia del medicamento.	Los pacientes comunicaron una incidencia similar de efectos adversos antes y después del cambio	En intercambio de IFXr a IFXb ahorra costes y mantiene similares resultados comunicados por los pacientes, respuesta bioquímica, persistencia del medicamento y perfil de efectos adversos.

ADA: Anticuerpos antimedicamento; AR: Artritis reumatoide; CU: Colitis ulcerosa; EA: Espondilitis anquilosante; EC: Enfermedad de Crohn; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; EVA: Escala visual analógica; IFXb: infliximab biosimilar; IFXr: infliximab referencia; IBDQ: .short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MTX: metotrexato

2.2 Evidencias sobre intercambiabilidad con Etanercept

Etanercept es un anti-TNF alfa. Su biosimilar (SB4-Benepali®) fue aprobado por la EMA en 2016, y en el caso de GP2015-Eralzi® la aprobación la recibió en junio de 2017. Están aprobados para las mismas indicaciones que etanercept de referencia. La biosimilaridad entre etanercept biosimilar y su medicamento de referencia fue demostrada por estudios fisicoquímicos, no clínicos y clínicos^{31,32}.

2.2.1. En este estudio de extensión del pivotal³³, realizado en pacientes con artritis reumatoide, se valoró la eficacia y seguridad a largo plazo, así como el paso de ETN a SB4. De los 245 pacientes que entraron en el período de extensión abierto 126 continuaron recibiendo SB4 (SB4/SB4) y 119 cambiaron a SB4 (ETN/SB4). Las tasas de respuesta fueron sostenidas y comparables entre SB4/SB4 y ETN/SB4 a la semana 100, con tasas de respuesta ACR20 del 77,9% y 79,%, respectivamente. Esos porcentajes fueron del 52%/38% y 53,8%/32,8%, para ACR50 y ACR70. En el resto de las variables la respuesta también fue comparable entre los grupos, lo **que indica que el intercambio de ETN a SB4 no se asoció a pérdida de eficacia.**

2.2.2 El estudio EGALITY³⁴ muestra eficacia equivalente y comparable seguridad e inmunogenicidad entre etanercept biosimilar (GP2015) y etanercept de referencia en pacientes con psoriasis en placas crónica de moderada a grave clínicamente estable pero activa diagnosticada ≥ 6 meses antes de entrar en el estudio. La psoriasis de moderada a grave se definió en la basal como una puntuación del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 10 , una puntuación en la valoración global del investigador modificada 2011 (IGA mod 2011) ≥ 3 (escala de 0-4) y un porcentaje del área de la superficie corporal afectada por psoriasis tipo placas $\geq 10\%$.

Se excluyeron los pacientes previamente expuestos a etanercept, a otros anti-TNF o a otros inmunomoduladores biológicos en los 6 meses previos a la asignación aleatoria, presencia de infecciones en las 2 semanas antes, tuberculosis latente. Todas las medicaciones concomitantes deberían estar a dosis estable durante 4 semanas o más antes de la asignación.

En el estudio 531 pacientes fueron asignados a recibir tratamiento con etanercept de referencia o etanercept biosimilar (GP2015) dos veces por semana. Los pacientes con una mejora del PASI $50 \geq 50\%$ en la semana 12 fueron nuevamente aleatorizados para continuar en el mismo tratamiento administrado una vez a la semana o a ser sometidos a una secuencia de tres cambios de tratamiento ente etanercept biosimilar y etanercept de referencia hasta la semana 30. Posteriormente continuaron con el tratamiento que tenían asignado hasta la semana 52.

En relación con el intercambio la proporción de pacientes que alcanzó PASI50, PASI 75 y PASI 90 fue en global similar entre los grupos integrados que continuaron tratamiento y los que sufrieron el cambio. La tasa de respuesta PASI 75, PASI 90 fue en global estable en el tiempo desde la semana 12 hasta la semana 30 para todos los grupos. Los resultados del análisis en la población global fueron similares a los de la población por protocolo. Tampoco hubo diferencias en los pacientes que cambiaron desde etanercept de referencia y los que cambiaron desde etanercept biosimilar.

Respecto a la seguridad: la mediana de la duración de la exposición hasta la semana 12 fue similar (81 días) y hasta la semana 52 también fue similar, 358 días. El número de pacientes con algún efecto adverso emergente hasta la semana 52 fue similar entre ETNb continuación (n=98, 59,8%) y ETNr continuación (n=98, 57,3%) y entre ETNb switched (n=61, 61%) y ETNr switched (n=57, 59%). La incidencia de efectos adversos graves, retiradas del estudio por efectos adversos emergentes y efectos adversos emergentes relacionados con el tratamiento fueron similares entre los distintos grupos.

La incidencia de anticuerpos antimedicamento fue baja y consistente con los resultados de otros estudios de ETN en psoriasis.

El intercambio de ETNr a ETNb o viceversa no condujo a un incremento en la formación de anticuerpos anti-medicamento. En este estudio se muestra que no hay diferencias clínicamente significativas en eficacia, seguridad o inmunogenicidad entre ETNr y ETNb hasta las 52 semanas de tratamiento.

Además, el **intercambio de tratamientos no impacta en la eficacia, seguridad o inmunogenicidad**. Resultados confirmados también por Gerdes et al ³⁵.

2.3 Evidencias sobre intercambiabilidad con otros medicamentos biológicos

Hay menos estudios realizados con otros medicamentos biológicos como rituximab y adalimumab, sin embargo los datos disponibles hasta el momento sugieren que el intercambio entre medicamentos de referencia y biosimilar es seguro con mínimas diferencias en eficacia ^{36, 37}.

Rituximab biosimilar (CT-P10-Truxima®) fue autorizado por la EMA en 2017 ³⁸. El estudio de extensión abierto de 56 semanas (OLE) ³⁷ incluyó a los pacientes con artritis reumatoide que habían completado hasta 72 semanas el ensayo pivotal ³⁹.

En el estudio de extensión se incluyeron 87 pacientes, 58 habían sido tratados con CT-P10 y 29 con rituximab de referencia. De estos, 38 y 20 fueron tratados con CT-PT10, que constituyen el grupo de mantenimiento y el de intercambio. Se valoró el índice combinado de actividad de la enfermedad, DAS28 (Disease Activity Score en 28 articulaciones), la combinación del DAS28 con la tasa de sedimentación eritrocítica (DAS28-ESR) y la combinación del DAS28 con la proteína C reactiva (DAS28-CRP). Los datos del brazo de mantenimiento de este estudio muestran la eficacia a largo-plazo con CT-P10.

Todas las variables de eficacia fueron comparables entre el grupo de mantenimiento y el de intercambio y no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$).

Las mejoras en el DAS28 no difirieron entre los grupos. La media del cambio desde la basal en el DAS28-ERS para el grupo de mantenimiento y el de intercambio fue -2,4, -2,6 a la semana 8, -2,6 y -2,7 a la semana 16, y -2,7 y -2,4 a la semana 24. Para el DAS28-CRP la media del cambio desde la basal fue -2,1 y -2,3 en la semana 8, -2,3 y -2,4 en la semana 16 y -2,2 y -2,2 en la semana 24. La respuesta clínica entre los pacientes que cambiaron fue similar antes y después del cambio. La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta EULAR-ESR buena o moderada fue del 78,9% y 84,2% en el grupo de mantenimiento y el de intercambio, en la semana 8, 16 y 24. En el caso de la respuesta EULAR-CRP la proporción fue del 81,6 y 78,9% en la semana 8 y 16, siendo este porcentaje del 73,7 y 84,2% en la semana 24.

En definitiva, este estudio muestra que el intercambio de rituximab de referencia a rituximab biosimilar no tiene un impacto notable en la eficacia o seguridad del tratamiento en estos pacientes. Se observaron respuestas similares en relación con la actividad de la enfermedad en los pacientes que se mantienen con el biosimilar y los que cambian de rituximab de referencia a biosimilar.

3. CONCLUSIONES

- 1. La autorización de un medicamento biosimilar** depende del resultado del ejercicio de comparabilidad, es decir demostrar elevada similitud en términos de estructura, actividad biológica, eficacia, perfil de inmunogenicidad y seguridad. En definitiva, acreditar con suficientes garantías que el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia comparten eficacia y perfil de seguridad. La EMA es la encargada de asegurar que todos estos aspectos se cumplan, al igual que hace con el resto de medicamentos.
- 2. Cada vez es mayor el número de estudios que muestran que la intercambiabilidad entre un medicamento de referencia y el biosimilar es segura y no afecta a la eficacia, seguridad e inmunogenicidad.** En base a estas evidencias un gran número de agencias reguladoras, organismos evaluadores y sociedades científicas consideran el intercambio entre el medicamento de referencia y el biosimilar como eficaz y seguro.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Directiva 2003/63/EC de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE L159, 46-94. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF> [Acceso: 16/06/2017]
- ² Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. DOUE L136: 34-57. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2004/136/L00034-00057.pdf> [Acceso: 16/06/2017]
- ³ European Medicines Agency: Similar biological medicinal products (overarching guideline) CHMP/437/04 Rev 1. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf [Acceso: 16/06/2017]
- ⁴ European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. [Acceso: 16/06/2017]
- ⁵ European Medicines Agency. European Public Assessment Reports. Biosimilars. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit [Acceso: 16/06/2017]
- ⁶ European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf [Acceso: 16/06/2017]
- ⁷ Hernández García C. Sustitución e intercambiabilidad: mitos y realidades. En: Zaragoza García F, Villaescusa Castillo L, Pi Corrales G, coordinadores. Libro Blanco de los biosimilares en España: Innovación y sostenibilidad. Ed Madrid, Fundación Gaspar Casal, 2017. P 92-112. ISBN: 978-84-697-6937-9. Disponible en: <http://fgcasal.org/publicaciones/Libro-Blanco-de-los-Medicamentos-Biosimilares-en-Espana-Innovacion-y-Sostenibilidad.pdf> [acceso:07/02/2018]
- ⁸ Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre medicamentos biosimilares. 17 de octubre de 2017. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH_documentoCompleto_Definitivo.pdf [acceso:07/02/2018]
- ⁹ Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017;14:22-31.
- ¹⁰ Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. J Crohns Colitis. 2017 Jan;11(1):26-34.
- ¹¹ Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. BioDrugs. 2017 Apr;31(2):83-91.
- ¹² NICE. Biosimilar medicines. Published: 26 february 2016 [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ktt15>. Accessed July 13, 2017
- ¹³ Positioning Statements on physician-led switching for biosimilar medicines. Update June 2017. Disponible en: <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf> [Acceso: 19/10/2017]
- ¹⁴ PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) world-first biosimilar drug decision. Available from: [https://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/843A2A3B1ECC612BCA257E69001CEFFC/\\$File/SL073.pdf](https://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/843A2A3B1ECC612BCA257E69001CEFFC/$File/SL073.pdf)
- ¹⁵ 27 June 2013 EMA/CHMP/589422/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report **Inflixtra**. International non-proprietary name: Infliximab Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf [Acceso: 16/06/2017]

-
- ¹⁶ 27 June 2013 EMA/CHMP/589317/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report **Remsuma**. International non-proprietary name: Infliximab Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf [Acceso: 16/06/2017]
- ¹⁷ 1 April 2016 EMA/CHMP/272283/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP assessment report Flixabi International non-proprietary name: INFLIXIMAB Procedure No. EMEA/H/C/004020/0000. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004020/WC500208358.pdf [Acceso: 19/10/2017]
- ¹⁸ Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, et al; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316.
- ¹⁹ Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, et al. Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;29(11):1290-1295.
- ²⁰ Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, Medina Medina R, Salgueiro Rodríguez I, et al. Evolution after switching to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical remission. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug 30. pii: S0210-5705(17)30182-6.
- ²¹ Glinborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, et al; all departments of rheumatology in Denmark. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1426-1431.
- ²² Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, et al. 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*. 2017 Feb;76(2):355-363.
- ²³ Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, Inoue M, Saito K, et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol*. 2017 Mar;27(2):237-245.
- ²⁴ Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, et al. 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*. 2017 Feb;76(2):346-354.
- ²⁵ Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct 17. pii: annrheumdis-2017-211741.
- ²⁶ Dapavo P, Vujic I, Fierro MT, Quaglino P, Sanlorenzo M. The infliximab biosimilar in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Oct;75(4):736-9.
- ²⁷ Hlavaty T, Krajcovicova A, Sturdik I, Letkovsky J, Koller T, Toh J et al. Biosimilar infliximab CT-P13 treatment in patients with inflammatory bowel diseases- a one year, single-centre retrospective study. *Gastroent Hepatol* 2016;70(1):27-36.
- ²⁸ 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 Apr;60(4):951-6.
- ²⁹ Smits LJT, Grelack A, Derikx LAAP, de Jong DJ, van Esch AAJ, et al. Long-Term Clinical Outcomes After Switching from Remicade(®) to Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2017 Jun 30. doi: 10.1007/s10620-017-4661-4.
- ³⁰ Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):690-696.
- ³¹ 19 November 2015 EMA/CHMP/819219/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Benepali International non-proprietary name: etanercept Procedure No. EMEA/H/C/004007/0000. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004007/WC500200380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf)
[Acceso: 21/06/2017]

³² 21 April 2017 EMA/CHMP/302222/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Erelzi International non-proprietary name: etanercept Procedure No. EMEA/H/C/004192/0000. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004192/WC500230144.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004192/WC500230144.pdf) [acceso: 2/11/2017]

³³ Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug 9. pii: annrheumdis-2017-211591.

³⁴ Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017 Apr;176(4):928-938.

³⁵ Gerdes S, Thaçi D, Griffiths C, Arenberger P, Poetzl J, Wuerth G, Afonso M, Woehling H. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Sep 28. doi:10.1111/jdv.14605.

³⁶ Chang S, Hanauer S. Extrapolation and Interchangeability of Infliximab and Adalimumab in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017 Mar;15(1):53-70.

³⁷ Park W, Suh CH, Shim SC, Molina FFC, Jeka S, et al. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs.* 2017 Jun 9. doi:10.1007/s40259-017-0233-6.

³⁸ 15 December 2016 EMA/CHMP/75695/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Truxima International non-proprietary name: rituximab Procedure No. EMEA/H/C/004112/0000. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004112/WC500222695.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004112/WC500222695.pdf) [acceso: 19/10/17].

³⁹ Yoo DH, Suh CH, Shim SC, Jeka S, Cons-Molina FF, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):566-570.