



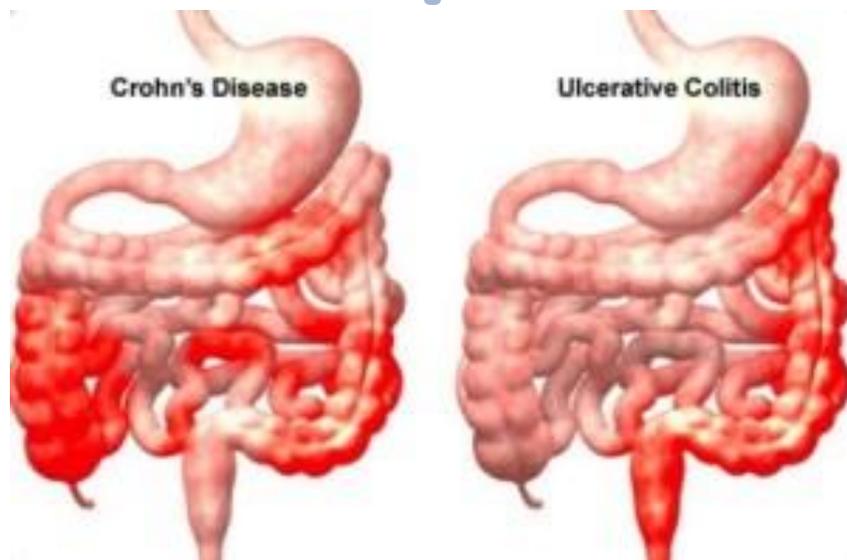
Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SUSTITUCIÓN
DE UN BIOLÓGICO POR UN BIOSIMILAR EN LA
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

TRABAJO FIN DE GRADO 2019/2020



Autora: Lucía Suárez Pérez

Tutora: Gloria Sánchez Antolín

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, y en especial a mi tutora, la Dra. Gloria Sánchez Antolín, la entrega y dedicación pese a las circunstancias excepcionales que vivimos.

También al Dr. Esteban Fuentes Valenzuela, residente del Servicio de Digestivo, que ha estado pendiente de todo el trabajo a lo largo de su desarrollo.

“Donde hay amor por la medicina,
hay amor por la humanidad”.

Hipócrates.

A mi familia y amigos.



ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 Epidemiología	5
1.2 Diagnóstico.	5
1.3 Tratamiento	6
1.4 Coste del tratamiento	8
1.5 Intercambiabilidad (“Switch”)	10
2. OBJETIVOS	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
3.1 Recogida de datos.....	11
3.2 Análisis de datos	12
3.2.1 Recogida de datos:	12
3.2.2 Análisis estadístico	12
4. RESULTADOS.....	14
5. DISCUSIÓN.....	19
6. CONCLUSIONES.....	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	22



RESUMEN

La Enfermedad Inflamatoria intestinal (EII), comprende varias patologías crónicas de etiología inflamatoria y autoinmunitaria, entre las que destacan la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Su incidencia no ha dejado de aumentar en los últimos años.

El tratamiento con fármacos antifactor de necrosis tumoral (TNF α) juega un papel importante en su patogenia y supuso un antes y un después en el pronóstico y la historia natural de la EII.

Infliximab (Remicade®) fue el primer Anti-TNF aprobado para su uso y CT-P13 (Remsima®, Inflectra®) es el biosimilar aprobado del infliximab original para el tratamiento de pacientes con EC y CU moderada-grave. La experiencia en el intercambio del fármaco de referencia por su biosimilar en pacientes con EII es limitada. Los fármacos biosimilares, con un precio más reducido que los originales de referencia, son una opción para mejorar la eficiencia del sistema sanitario, aunque la escasa experiencia en su uso clínico genera dudas en cuanto a su seguridad y eficacia.

OBJETIVO: valorar la eficacia y seguridad en el cambio del tratamiento de un fármaco biológico para el tratamiento de la EII (Infliximab) por un biosimilar en pacientes en fase estable de su enfermedad. Valorar si a lo largo de los 6 meses del cambio se produjeron alteraciones clínicas, analíticas y efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio retrospectivo descriptivo de 56 pacientes diagnosticados de CU y EC en el Hospital Universitario Río Hortega, en tratamiento con Infliximab, a los que se les sustituyó dicho fármaco por su Biosimilar. Se determinó en los 6 meses siguientes tras el cambio, el porcentaje de pacientes que se mantienen en remisión clínica, la tasa de ingresos y de brotes que precisaron tratamiento de rescate con corticoides o intensificación, y los efectos adversos presentados.

RESULTADOS: el 82,1% de los pacientes permanecían asintomáticos a los 6 meses, sin diferencias significativas en la analítica. El 5,4% precisó rescate con corticoides y el 10,7% intensificación. Un 7,1% de pacientes requirieron ingreso hospitalario. Un 3,6% presentó efectos adversos durante la infusión del biosimilar pero no fue necesario retirar el tratamiento.

CONCLUSIONES: La sustitución de Infliximab por su biosimilar fue bien tolerada, sin detectarse alteraciones analíticas significativas a los seis meses del intercambio. Los efectos adversos fueron poco frecuentes y no condicionaron la retirada del fármaco. Sólo un 5,4% precisaron corticoides en el seguimiento, el 10,7% precisó intensificación



y el 7,1% ingreso hospitalario. Por ello, la sustitución de Infliximab por su biosimilar parece aceptablemente segura y eficaz en nuestra serie de pacientes con EII.

PALABRAS CLAVE: biosimilar, intercambio, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.



1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal es un trastorno inmunitario crónico del intestino que engloba dos enfermedades diferentes: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La incidencia y prevalencia de ambas entidades es muy alta, adquiriendo especial relevancia en los países occidentales donde la colitis ulcerosa alcanza una incidencia de 0.6 a 24.3 por 100 000 habitantes y la enfermedad de Crohn de 0.3 a 12.7 por 100000 habitantes en Europa(1). En España, según un estudio publicado por la Revista Española de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, la prevalencia de la enfermedad de Crohn (EC) y de la colitis ulcerosa (CU) es de un 0,39 (0,02-0,76). (2)

La edad de presentación de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal sigue una distribución bimodal con un pico inicial entre los 15 y 30 años, seguido de un segundo pico a partir de los 60 años hasta los 80; con una prevalencia más alta en zonas urbanas. La proporción entre varones y mujeres es de 1:1 para CU y de 1,1 a 1,8:1 para EC.(3)

Hasta hace poco tiempo, además de reducir drásticamente la calidad de vida de los pacientes, estas enfermedades eran responsables de un gran número de ingresos hospitalarios con una carga socio-económica directa estimada entre 4.681 y 5.596 millones de euros por año en Europa(4). El desarrollo de fármacos biológicos supuso un punto de inflexión en ambas enfermedades, ya que consiguieron disminuir el número de brotes, de hospitalizaciones y, sobre todo, consiguieron mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1.2 Diagnóstico.

La patogenia de la CU y la EC se basa en una inmunidad innata alterada (probablemente por predisposición genética) con una reactividad inadecuada a bacterias comensales, lo que da lugar a la activación de linfocitos T y de la cascada inflamatoria (citocinas IL-1, IL-6 y TNF α) de forma no regulada que produce daño en los tejidos. (1) Los tratamientos existentes están encaminados a frenar esta vía inflamatoria, inicialmente se busca una inducción de la remisión y posteriormente una terapia de mantenimiento.

Para el diagnóstico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal no existe una prueba específica, sino que se utiliza una combinación de parámetros clínicos, analíticos, endoscópicos, y radiológicos.

Los síntomas más frecuentes de la colitis ulcerosa son: diarrea (típicamente sanguinolenta o rectorragias), fiebre, dolor abdominal y tenesmo. En la enfermedad de Crohn es característica la presencia de una masa palpable en fosa ilíaca derecha, diarrea y dolor. Ambas enfermedades pueden provocar retraso en el crecimiento en edad pediátrica. Además, son frecuentes las manifestaciones extraarticulares destacando las artralgias y artritis, y patología ocular como uveítis, episcleritis y uveítis.

La analítica puede mostrar alteraciones como anemia ferropénica en el 50%, o signos de actividad inflamatoria como la trombocitosis, aumento de la VSG o de proteínas de fase aguda, o el incremento de la calprotectina fecal. La hipoalbuminemia es un factor de gravedad.(5)

La colonoscopia es fundamental para el diagnóstico diferencial de ambas entidades y para valorar la extensión de la enfermedad. La colitis ulcerosa afecta exclusivamente al colon, predominantemente en su zona distal. En el 60% de los casos, afecta a todo el colon (pancolitis). En la EC la afectación es discontinua, transmural (no solo en la mucosa, al contrario que la colitis) parcheada a lo largo de todo el intestino (intestino delgado afecto en el 90%, íleon terminal en el 70%) con úlceras aftosas, fístulas y aspecto en empedrado. La afectación anal y perianal aparece en torno al 40% y es indicación de RM y ecografía.(6)

1.3 Tratamiento

La primera línea de tratamiento tanto en la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa se basa inicialmente en mesalazina y derivados, y corticoides, tanto locales como sistémicos. En los pacientes con múltiples recurrencias pueden asociarse inmunomoduladores como metotrexato o azatioprina o incluso se han utilizado inmunosupresores como fármacos anticalcineurínicos. Los fármacos biológicos están indicados en la mayoría de pacientes, ante la falta o pérdida de respuesta a los corticoides(7) (8)

Como se ha expuesto, los fármacos biológicos constituyen generalmente un tratamiento de segunda línea, aunque en ocasiones pueden estar indicados en formas graves de debut de la enfermedad. Sin embargo, dado su alto coste, estos fármacos han supuesto un incremento sustancial en el gasto sanitario.

Infliximab fue el primer biológico aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en 1999, y en 2006 para la colitis ulcerosa. Es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 quimérico contra TNF- α 75%

humano y 25% murínico con una vida media de 10 días y administración intravenosa. Tiene múltiples aplicaciones, no solo en EII sino también en otras enfermedades autoinmunes como psoriasis, artritis reumatoide o espondilitis anquilopoyética.(3) Posteriormente han aparecido otros fármacos con diversos mecanismos de acción que han venido a completar el porfolio de fármacos para tratar este tipo de patologías.

Al expirar la patente del infliximab se han desarrollado otro tipo de fármacos conocidos como biosimilares cuyo objetivo es dar una alternativa mucho más eficiente desde el punto de vista del coste, con eficacia aparentemente similar a los biológicos. Sus ventajas consisten en que más pacientes pueden ser tratados con fármacos también eficaces y seguros(9)

Los biosimilares están regulados por la FDA y, de acuerdo con su definición, son productos biológicos muy parecidos y sin diferencias clínicamente significativas ni de seguridad ni de eficacia respecto a un medicamento biológico previamente aprobado por la FDA con el cual se compara. Comparte en esencia el mismo principio activo, y se administra por la misma vía a la misma dosis. Se pueden aceptar algunas diferencias en excipientes, forma de presentación o dispositivo de administración. Por lo tanto, dispondremos de un producto enormemente parecido estructuralmente al biotecnológico, con una actividad funcional que no difiere significativamente de la del producto de referencia, y una equivalencia farmacoterapéutica demostrada en estudios clínicos comparados.(10)

CT-P13 fue el primer biosimilar de Infliximab aprobado por la EMA. Se constató una pequeña diferencia en la cantidad de Infliximab afucosilada (glicosilada), lo que implicaba menor afinidad hacia los receptores Fc específicos y menor actividad ex vivo sobre la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Sin embargo, esto no fue considerado clínicamente significativo al no modificar la actividad en los modelos experimentales.

CT-P13 es un anticuerpo monoclonal con las mismas indicaciones que su producto de referencia (Infliximab): artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis adulta y pediátrica, artritis psoriásica y psoriasis(11) La extrapolación de los resultados y, por tanto, la aplicación de las indicaciones, se apoyó en dos ensayos clínicos: estudio PLANETAS para la Espondilitis Anquilosante y estudio PLANETRA para la Artritis Reumatoide.(3)



1.4 Coste del tratamiento

De acuerdo con un estudio francés en el que se incluyeron a los 108 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (83 con enfermedad de Crohn y 25 con colitis ulcerosa) atendidos desde noviembre de 2016 hasta febrero de 2017, el coste anual por paciente ascendió a 15.775 euros. Se observó que la medicación correspondía con el 84% del coste, destinándose 12.347 euros al tratamiento con Remicade® (Infliximab original).(12)

En otro estudio español con 178 pacientes con enfermedad de Crohn, de 10 hospitales diferentes de España, la mayor parte de los costes sanitarios fueron atribuidos a cirugía y hospitalización (58,1%), seguidos de los costes de los tratamientos farmacológicos (33%) destacando el uso de los anti-TNF con un 27%. El coste anual por paciente se estimó en 7.756,40 euros.(13)

En España el precio de los biosimilares es, por lo general, un 20-30% menor que el fármaco de referencia. A finales de 2014 el envase de 100 mg de Infliximab original costaba 502 euros, mientras que el envase de la misma cantidad de Infliximab biosimilar (Remsima®) era de 316 euros, obteniendo un ahorro global de 29,1% por paciente/año suponiendo la misma dosis.(3)

La llegada al mercado de los biosimilares ha reducido el coste por paciente de los tratamientos. Pese al incremento del número de tratamientos con algún anti-TNF, en 2016 se redujo el coste por paciente un 4,15% respecto a 2015.

En la Figura 1, se representa la evolución del gasto de Infliximab a lo largo del tiempo. La flecha roja señala el año en el que se comercializó en España el primer biosimilar y se aprecia una reducción del coste a partir de ese momento(14).

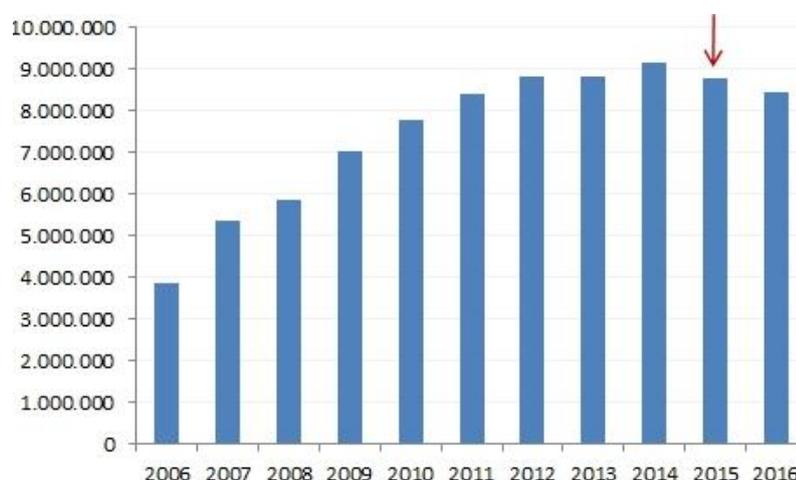


Figura 1. Evolución del gasto (€) de Infliximab. Portal del Medicamento. SACYL. (12)

En España, según estimaciones realizadas por IMS el ahorro acumulado esperado para el periodo 2016-2020 de 8 medicamentos biosimilares de alto impacto se situaría entre 1.000 millones de euros (si la reducción de precio es del 20%) y 2.000 millones (si es de un 40%). (Figura 2).

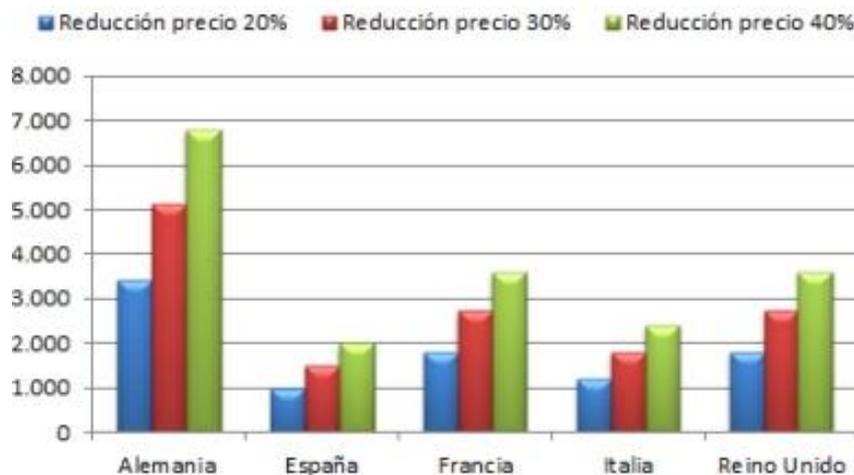


Figura 2. Ahorro esperable en 2020 (millones de euros). Portal del Medicamento. SACYL.(12)

A continuación, observamos la evolución en la utilización de biosimilares en los hospitales de Castilla y León. La tendencia a su uso es ascendente y la razón principal es su contribución al desarrollo de un Sistema Nacional de Salud más eficiente. De forma global, en octubre de 2017 la introducción de estos fármacos alcanzó el 37%, destacando de forma especial la utilización del biosimilar Infliximab (64,5%). (Figura 3).

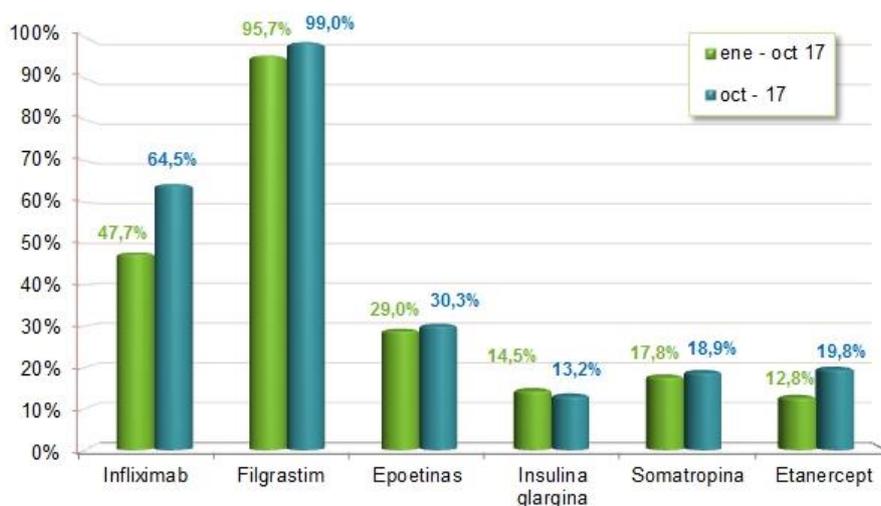


Figura 3. Uso de biosimilares en hospitales de CyL. Portal del Medicamento. SACYL. (12)

1.5 Intercambiabilidad (“Switch”)

Así es conocida la práctica médica en la que se cambia un medicamento por otro del que se espera el mismo efecto clínico, en un paciente en una condición clínica concreta.

La aprobación de los medicamentos biosimilares en la Unión Europea y la extrapolación de sus indicaciones lo lleva a cabo la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), sin embargo, las decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades nacionales competentes y no son competencia de la EMA.

La legislación en España se basa en la orden ministerial SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, y posteriormente la Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de 24/4/2009 que permite la intercambiabilidad por prescripción médica.(15)

La Organización Europea del Crohn y Colitis (ECCO103) avala el cambio del fármaco original por su biosimilar (“switch”) basándose en los estudios clínicos de equivalencia que demuestran que los efectos adversos y la pérdida de respuesta por inmunogenicidad no son mayores respecto al uso del medicamento original. El cambio debe ser acordado entre médico, paciente y Farmacia atendiendo a las indicaciones aprobadas en su ficha técnica.(3)

La Sociedad Española de Farmacología Clínica en el 2015 se posicionó sobre este tema apoyando el uso de los biosimilares (en las indicaciones aprobadas para cada uno de ellos) por su contribución al uso eficiente de los recursos sanitarios. Los biosimilares, al igual que cualquier biológico, deben prescribirse por marca comercial y no por principio activo para garantizar la correcta farmacovigilancia.(15)

Se ha propuesto sustituir fármacos biológicos por biosimilares en pacientes con EII estable de cara a conseguir una eficiencia mayor en los centros hospitalarios. Sin embargo, esta es una medida controvertida, ante las dudas de los clínicos en la seguridad y eficiencia de estos nuevos fármacos.

Son necesarios estudios amplios que evalúen resultados en vida real tras la sustitución de un biológico por un biosimilar.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Valorar la eficacia y seguridad en el cambio del tratamiento de un fármaco biológico para el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Infliximab) por un biosimilar en pacientes en fase estable de su enfermedad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer la tasa de pacientes estables a los seis meses de la sustitución del biológico de Infliximab por su biosimilar.
- Conocer si aparecieron brotes en los seis meses siguientes al cambio de Infliximab biológico por su biosimilar
- Conocer si existen cambios analíticos en los pacientes a los seis meses de la sustitución del biológico
- Conocer la proporción de pacientes que desarrollaron efectos secundarios o intolerancia al biosimilar de Infliximab

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo en el que se incluirán a todos los pacientes diagnosticados de una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) en el Hospital Universitario Río Hortega, en tratamiento con Infliximab, a los que se les sustituyó dicho fármaco por su Biosimilar (Inflectra®) desde enero 2018 hasta octubre 2019.

Se valorará la respuesta al nuevo tratamiento, los efectos adversos derivados del mismo, y si existen alteraciones en la analítica seis meses después de la sustitución del tratamiento con Infliximab por su biosimilar.

3.1 Recogida de datos

Se recogerán todos aquellos datos que resulten útiles para el estudio, y se almacenará en una base de datos anonimizada en el programa Excel. Las variables a estudio serán:

1. Variables epidemiológicas.

- Edad: calculada en años.



- Sexo.
- Fecha de inicio de Infliximab
- Fecha de sustitución de Infliximab por biosimilar.
- Fecha del último brote.

2. Datos del tratamiento.

- Efectos adversos a los seis meses post-sustitución del tratamiento.
- Nº de ingresos en los 6 meses siguientes a la sustitución del biológico.
- Administración de corticoides en los seis meses siguientes a la sustitución del biológico.
- Análítica previa a la sustitución del fármaco biológico; Hemograma, bioquímica, VSG, calprotectina).
- Análítica seis meses después de la sustitución del fármaco biológico; Hemograma, bioquímica, VSG, calprotectina).

3.2 Análisis de datos

3.2.1 Recogida de datos:

Previamente a la recogida de datos he firmado el compromiso de confidencialidad exigido sin vinculación contractual con el centro.

Los datos recogidos se incluyeron en una base de datos creada con el programa Excel, a la que solo hemos accedido los responsables del estudio tras anonimización de los datos de filiación de los pacientes. Toda la información ha sido revisada y validada por la tutora, y los resultados los he analizado con el programa estadístico SPSS.

3.2.2 Análisis estadístico

Se ha establecido la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y se han descrito como $\text{media} \pm$ desviación estándar.

Las variables cualitativas se representan mediante tablas de contingencia con frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Para comparar las muestras dependientes se ha utilizado la prueba de la T de student para datos apareados.

El nivel de significación para todas las pruebas se consideró para una $p \leq 0,05$.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo no requiere consentimiento informado ya que solo precisa la revisión de historias clínicas. No existe conflicto de intereses ni financiación por ningún organismo, y se realizará de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964.

El trabajo de investigación se ha realizado con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid Área Oeste.

Se ha firmado un documento donde consta la conformidad del Jefe de Servicio y el compromiso de confidencialidad siguiendo el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

3.4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM) de los Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH).

En esta búsqueda nos hemos basado en artículos que fueron publicados en la última década, en inglés o en español y artículos que incluyeran “abstract”.

Se ha realizado en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una buena estructura y organizar los datos a recoger, y el segundo con posterioridad al estudio, para establecer modelos comparativos.

4. RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 56 pacientes, de los cuales 32 eran hombres y 24 mujeres (Figura 4), con una edad media de 47,96 años \pm 14,23 DE (Figura 6). El 28,6% padecía colitis ulcerosa (16 pacientes), el 69,6% enfermedad de Crohn (39 pacientes), y el 1,8% pancolitis inclasificable, que corresponde con 1 paciente (Figura 5). Todo esto se refleja en los resultados de la Tabla 1.

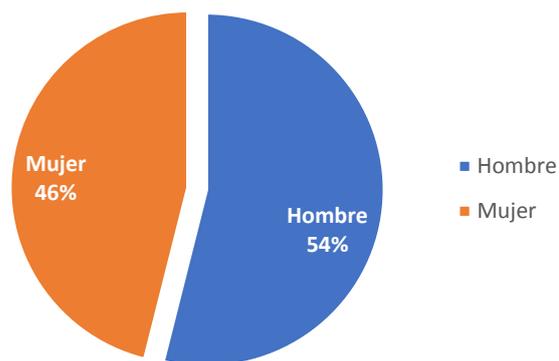


Figura 4. Distribución por sexos

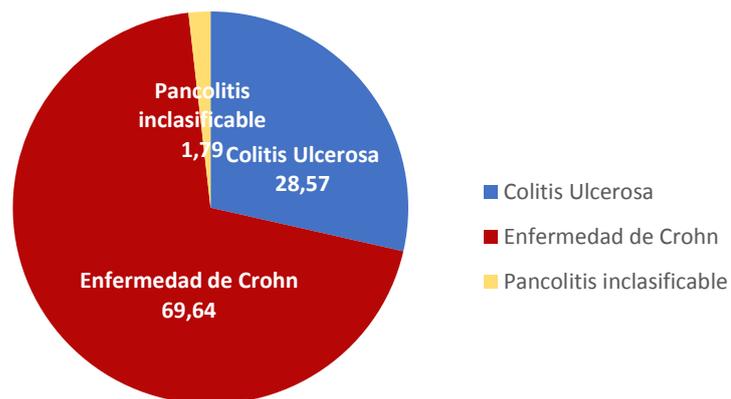


Figura 5. Distribución por diagnóstico

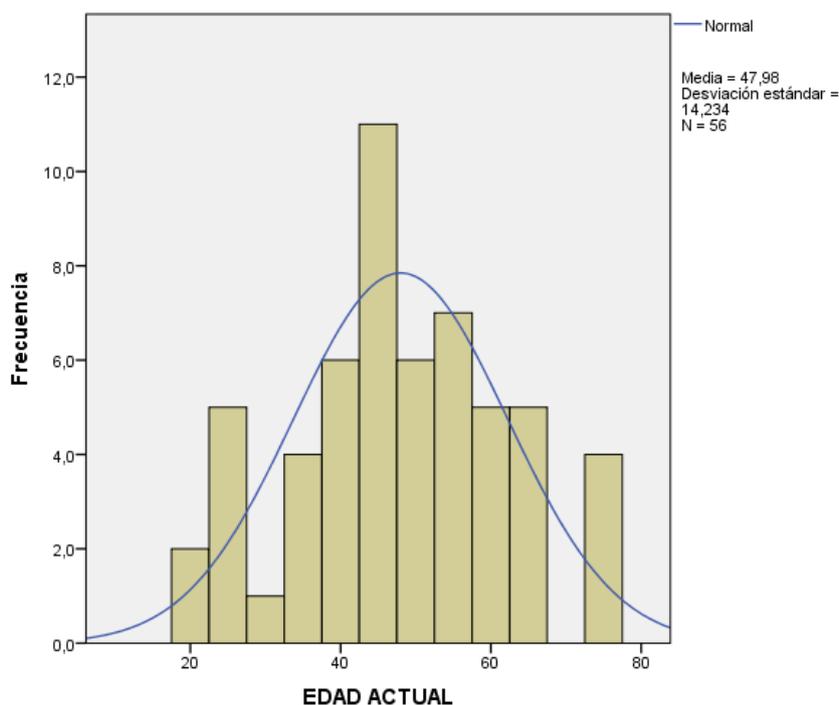


Figura 6. Histograma de frecuencias de la edad de los pacientes

			DIAGNÓSTICO			Total
			COLITIS ULCEROSA	CROHN	PANCOLITIS INCLASIFICABLE	
Sexo	Hombre	Recuento	7	24	1	32
		% del total	12,5%	42,9%	1,8%	57,1%
	Mujer	Recuento	9	15	0	24
		% del total	16,1%	26,8%	0,0%	42,9%
Total		Recuento	16	39	1	56
		% del total	28,6%	69,6%	1,8%	100,0%

Tabla 1. Tabulación cruzada Sexo-Diagnóstico.

Globalmente, solo el 5,36% de todos los pacientes precisó rescate con corticoides en los 6 meses siguientes a la sustitución del biológico por el biosimilar. Ninguno de ellos padecía colitis ulcerosa, y dentro grupo de enfermedad de Crohn, 3 de los 39 pacientes (7,69%) sufrió un brote tratado con corticoides. (Tabla 2, Figura 7).

CORTICOIDES A LOS 6 MESES				
DIAGNÓSTICO	Nº DE PACIENTES	NO	SI	% PACIENTES CON CORTICOIDES 6 MESES
C. ULCEROSA	16	16	0	0,00%
CROHN	39	36	3	7,69%
PANCOLITIS INCLASIFICABLE	1	1	0	0,00%
TOTAL	56	53	3	5,36%

Tabla 2. Tabla Diagnóstico-Corticoides a los 6 meses

Necesitaron intensificación del biosimilar por respuesta parcial al tratamiento 6 pacientes (10,71%). La mayoría padecían enfermedad de Crohn (5 de 6 83,33%). Si atendemos a la proporción de pacientes intensificados según EC, estos fueron el 12,82% de todos los pacientes con EC. En el grupo de pacientes con CU, sólo el 6,25% precisaron intensificación (Tabla 3, Figura 8).

INTENSIFICACIÓN DEL BIOSIMILAR A LOS 6 MESES				
DIAGNÓSTICO	Nº PACIENTES	NO	SI	% INTENSIFICACIÓN 6 MESES
C. ULCEROSA	16	15	1	6,25%
CROHN	39	34	5	12,82%
PANCOLITIS INCLASIFICABLE	1	1	0	0,00%
TOTAL	56	50	6	10,71%

Tabla 3. Tabla Diagnóstico-Intensificación del biosimilar

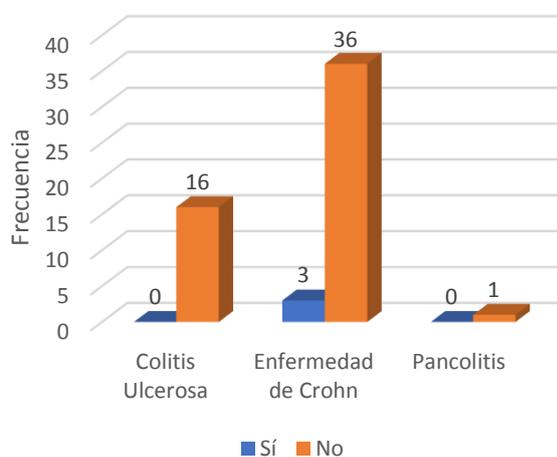


Figura 7. Corticoides a los 6 meses

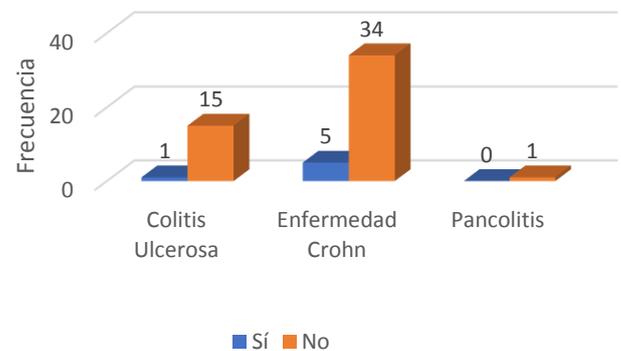


Figura 8. Intensificación del biosimilar a los 6 meses

Solo el 3,57% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron efectos adversos tras la sustitución, con prurito y eritema durante la infusión del biosimilar, pero sin otros síntomas asociados, y no fue motivo suficiente como para la suspensión del tratamiento en ningún caso (Tabla 4).

EFECTOS ADVERSOS A LOS 6 MESES				
DIAGNÓSTICO	Nº PACIENTES	NO	SI	% CORTICOIDES 6 MESES
C. ULCEROSA	16	16	0	0,00%
CROHN	39	37	2	5,13%
PANCOLITIS INCLASIFICABLE	1	1	0	0,00%
TOTAL	56	54	2	3,57%

Tabla 4. Tabla Diagnóstico-Efectos adversos a los 6 meses

Se valoró la clínica que presentaron los pacientes a los 6 meses tras el cambio de tratamiento y se encontró que, del total de los pacientes, el 82,14% permanecían asintomáticos. Los pacientes con síntomas leves fueron el 8,93%, con síntomas moderados el 3,6% y con síntomas graves el 5,36%. En la Tabla 5 y la Figura 9 se encuentran clasificados en función de su diagnóstico.

CLÍNICA A LOS 6 MESES					
DIAGNÓSTICO	Nº DE PACIENTES	ASINTOMÁTICOS	SÍNTOMAS LEVES	SÍNTOMAS MODERADOS	SÍNTOMAS GRAVES
C. ULCEROSA	16	13 (81,25%)	2 (12,5%)	1 (6,25%)	0 (0,00%)
CROHN	39	32 (82,05%)	3 (7,69%)	1 (2,56%)	3 (7,69%)
PANCOLITIS INCLASIFICABLE	1	1 (100%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
TOTAL	56	46 (82,14%)	5 (8,93%)	2 (3,57%)	3 (5,36%)

Tabla 5. Tabla Diagnóstico-Clinica a los 6 meses

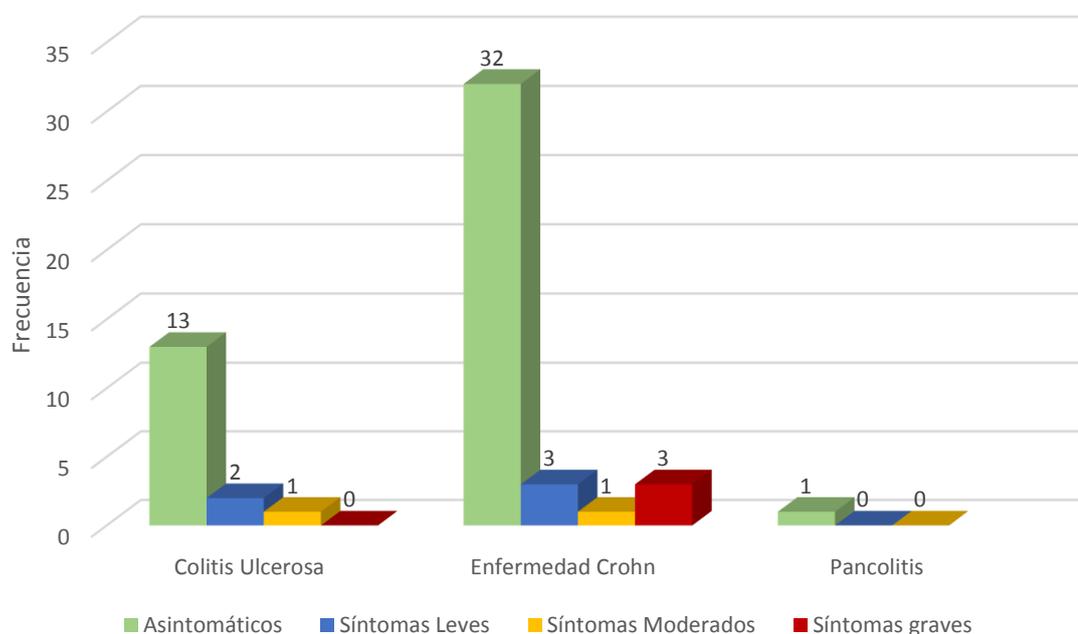


Figura 9. Clínica a los 6 meses según número de pacientes

A lo largo de los 6 meses de tratamiento con el biosimilar ingresaron el 7,14% de los pacientes, el 100% de ellos eran pacientes con EC (4 pacientes en total). (Tabla 6, Figura 10).

INGRESOS A LOS 6 MESES				
DIAGNÓSTICO	Nº DE PACIENTES	NO	SI	% PACIENTES CON CORTICOIDES 6 MESES
C. ULCEROSA	16	16	0	0,00%
CROHN	39	35	4	10,26%
PANCOLITIS INCLASIFICABLE	1	1	0	0,00%
TOTAL	56	52	4	7,14%

Tabla6. Tabla Diagnóstico-Ingreso a los 6 meses

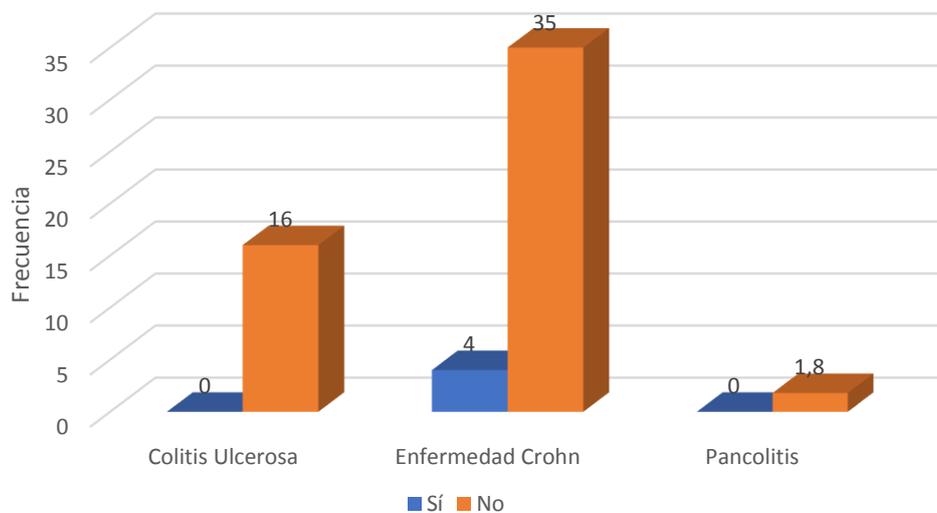


Figura 10. Ingreso a los 6 meses

Por último, se demostró que no había diferencias estadísticamente significativas entre los valores analíticos previos a la conversión del fármaco biológico en el biosimilar, respecto a los encontrados a los 6 meses del cambio ($p > 0,05$ en todas las diferencias analizadas).

Como se puede comprobar en la Tabla 7, los parámetros analíticos valorados fueron: leucocitos, PCR, hemoglobina, VCM, calprotectina, ferritina e IST recogidos inicialmente en la última analítica previa a la sustitución, y en la analítica a los 6 meses del intercambio de Infliximab por su biosimilar. A continuación, se muestran las medias obtenidas y el nivel de significación en cada una de ellas.

VALORES DE LA ANALÍTICA	MEDIAS ANTES DEL CAMBIO	MEDIAS A LOS 6 MESES DEL CAMBIO	DIFERENCIA DE MEDIAS	Sig. (bilateral)
LEUCOCITOS (cels/mm³)	7314,28	7378,57	-64,2	0,789
PCR (mg/kg)	4,09	3,02	1,07	0,187
HEMOGLOBINA (g/dL)	14,40	14,39	0,01	0,985
VCM (fL)	91,61	91,49	0,12	0,739
CALPROTECTINA (mg/kg)	56,02	90,86	-34,84	0,215
FERRITINA (µg/L)	74,93	71,48	3,45	0,689
IST (%)	30,52	27,76	2,76	0,074

Tabla 7. Diferencias analíticas emparejadas. T datos dependientes.

5. DISCUSIÓN.

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal es un trastorno crónico inmunomediado del aparato digestivo. Tiene una elevada prevalencia en la población española, estimada en el 0,39%, y ésta no ha dejado de incrementar en los últimos años. Su etiopatogenia, de base inmunológica, ha hecho que se investiguen nuevos fármacos encaminados a frenar esta reacción. Los fármacos biológicos, destacando entre ellos los anti-TNF α como Infliximab, revolucionaron el tratamiento, y la pérdida de su patente dejó abierta la posibilidad de desarrollo de biosimilares a un precio mucho más bajo y accesible para el sistema sanitario, aunque siempre garantizando la eficacia y seguridad de los mismos.

En nuestro estudio se incluyeron 56 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 39 con enfermedad de Crohn, 16 con colitis ulcerosa y uno con pancolitis inclasificable. Se compararon diferentes parámetros analíticos (leucocitos, PCR, hemoglobina, VCM, ferritina, IST y calprotectina) antes del intercambio del biológico por su biosimilar y a los

6 meses del cambio, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Los datos obtenidos no difieren de otros estudios previos(16) como el de Razanskaite et al. en el que analizaron a un total de 126 pacientes, antes y al menos tres dosis después el tratamiento con el biosimilar CT-P13. Los datos analíticos valorados fueron PCR, albúmina, glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina y tampoco se observaron diferencias significativas.

En cuanto a los efectos adversos notificados durante el tratamiento con el biosimilar Inflectra®, solo se reportaron dos reacciones infusionales con prurito y eritema en pacientes con enfermedad de Crohn, que no precisaron la retirada del fármaco.

En un artículo español(17) con una muestra de 36 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, en remisión previa al cambio y seguidos durante al menos 6 meses, se reportaron un 8,3% de reacciones adversas (todas ellas en pacientes con enfermedad de Crohn, como en nuestro caso) durante el tratamiento con el biosimilar, aunque sin reacciones en la perfusión. Ningún paciente precisó sustitución del fármaco.

El estudio prospectivo y randomizado NOR-SWITCH, uno de los más importantes llevados a cabo en la investigación de la intercambiabilidad de los biosimilares, aunque no específico de la EII no estableció diferencias significativas ni en los efectos adversos ni en la eficacia entre Infliximab original y su biosimilar CT-P13(18).

Los pacientes que necesitaron rescate farmacológico con corticoides o intensificación del biosimilar en nuestra serie, fue de un 5,4% y un 10,7% respectivamente. Estos datos están en consonancia con el estudio español antes mencionado(17), en el que el 13.9% de los pacientes presentaron una recaída o pérdida de eficacia del tratamiento con el biosimilar tras el cambio. En este estudio, en todos los casos se controló la recaída con intensificaciones, corticoides o cirugía.

Sobre los resultados en la clínica de los pacientes a los 6 meses del cambio al biosimilar, existen diversos estudios. En todos ellos, se mantienen tasas de remisión superiores al 80% tanto para colitis ulcerosa, como para enfermedad de Crohn siendo superiores en la primera(19)(20). Estos hallazgos van en la línea de nuestros resultados, en los que el 82,1% de los pacientes permanecieron asintomáticos tras el cambio y sólo presentaron síntomas graves el 5.36%

En general, en las numerosas series publicadas sobre el perfil de seguridad y eficacia del cambio de Infliximab original por el biosimilar CT-P13 (Inflectra® en nuestro caso), no se observaron cambios significativos ni en la seguridad ni en la inmunogenicidad.



En una revisión sistemática de 24 estudios, se confirmó que se mantiene el control clínico de la EI en la mayoría de los pacientes, en concreto en el 88%; (IC 95%: 86-89%), siendo en la EC del 86% (IC95%: 82 a 89%) y en los pacientes con CU del 93% (IC95%: 89 a 96%).(21)

Aunque nuestro estudio tiene limitaciones, como no disponer de una cohorte comparativa, el pequeño tamaño de la muestra y un seguimiento a corto plazo, todos estos datos, unidos a la reducción del coste derivado del uso del biosimilar, parecen disipar las dudas que ofrecían por su novedad en el mercado y la escasa experiencia en su uso y apoyar el intercambio eficaz y seguro de estos fármacos dentro de las recomendaciones aprobadas por la EMA, y siempre con el consentimiento del paciente.

6. CONCLUSIONES

- La sustitución de Infliximab por su biosimilar (Inflectra) en nuestro ámbito, es una realidad.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros analíticos antes y a los 6 meses del intercambio.
- Sólo el 3,6% de los pacientes presentaron efectos adversos, sin precisar la retirada del fármaco.
- El 82,1% de los pacientes permanecieron asintomáticos a los 6 meses, y sólo el 5,4% sufrió un brote grave.
- El 10,71% necesitó intensificación del biosimilar por respuesta parcial.
- La intercambiabilidad por el biosimilar depende del médico prescriptor, en consenso con el paciente, realizando una adecuada monitorización clínica.
- Tanto nuestro estudio, como los encontrados en la literatura parecen avalar el intercambio de Infliximab original por su biosimilar CT-P13, considerándolo similar en términos de eficacia y seguridad, aunque son necesarios más estudios con cohortes amplias de pacientes y seguimientos a más largo plazo.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison - Principios de Medicina Interna (19 Ed.) Vol. 2.pdf [Internet]. Google Docs. [citado 20 de octubre de 2019]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/0B9QriXR8uQ0RbnBHbTlkOVloMGc/view?usp=s_haring&usp=embed_
2. Puig L, Marsal S, Escobar C, Hinojosa J, Palau J, Arraiza A, et al. LA PREVALENCIA DE DIEZ ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS (IMID) EN ESPAÑA. Rev Esp Salud Pública. :14.
3. Veloz MFG. VALORACION DE LA EFICACIA DE INFLIXIMAB BIOSIMILAR (CT-P13, REMSIMA®) FRENTE AL INFLIXIMAB ORIGINAL (REMICADE®) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. 2018;176.
4. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. Journal of Crohn's and Colitis. 1 de mayo de 2013;7(4):322-37.
5. Levine et al. - 2013 - The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnos.pdf [Internet]. [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: http://www.espghan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/2014_Revised_PORTO_criteria__JPGN_.pdf
6. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. noviembre de 2013;1.
7. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. ECCOJC. enero de 2017;11(1):3-25.
8. Figueroa C, Lubascher J, Ibáñez P, Quera R, Kronberg U, Simian D, et al. Algoritmos de tratamiento de la colitis ulcerosa desde una experiencia local. Rev Med Clin Condes. 1 de septiembre de 2018;29(5):570-9.
9. Gecse KB, Cumming F, D'Haens G. Biosimilars for inflammatory bowel disease: how can healthcare professionals help address patients' concerns? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. febrero de 2019;13(2):143-55.
10. Alerany y Pi Corrales - 2014 - Libro blanco de los medicamentos biosimilares en E.pdf [Internet]. [citado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf
11. Schreiber S, Panés J, Kwon B, Hong S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilar infliximab for inflammatory bowel disease: from concepts to clinical practice. Case study illustrated with CT-P13. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9 Suppl 1:5-15.



12. Lawton J, Achit H, Pouillon L, Boschetti E, Demore B, Matton T, et al. Cost-of-illness of inflammatory bowel disease patients treated with anti-tumour necrosis factor: A French large single-centre experience. *United European Gastroenterol J.* agosto de 2019;7(7):908-13.
13. Jha A, Upton A, Dunlop WCN, Akehurst R. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Adv Ther.* 2015;32(8):742-56.
14. Portal del Medicamento (Medicamentos Biosimilares: ¿a qué esperamos?) [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/medicamentos-biosimilares-esperamos>
15. Campelo RG. POSICIONAMIENTO SOBRE IDENTIFICACIÓN, INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES. 2015;5.
16. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *ECCOJC.* 27 de enero de 2017;jjw216.
17. Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, Medina Medina R, Salgueiro Rodríguez I, Aguilar Melero P, et al. Evolución tras el intercambio a infliximab biosimilar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica. *Gastroenterología y Hepatología.* 1 de noviembre de 2017;40(9):595-604.
18. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. 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. *The Lancet.* 10 de junio de 2017;389(10086):2304-16.
19. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Effectiveness and Safety of CT-P13 (Biosimilar Infliximab) in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Real Life at 6 Months. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1305-12.
20. Park SH, Kim Y-H, Lee JH, Kwon HJ, Lee S-H, Park DI, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 28 de septiembre de 2015;9(sup1):35-44.
21. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de junio de 2018;41(6):389-405.



EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SUSTITUCIÓN DE UN BIOLÓGICO POR UN BIOSIMILAR EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Autora: Lucía Suárez Pérez. Directora TFG: Gloria Sánchez Antolín
Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

INTRODUCCIÓN

- La Enfermedad Inflamatoria Intestinal es un trastorno inmunitario crónico del intestino que engloba a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn, con una incidencia del 0,39% en la población española que no ha dejado de crecer.
- Hasta hace poco tiempo, reducían drásticamente la calidad de vida de los enfermos y eran responsables de un gran número de ingresos hospitalarios.
- La llegada de los nuevos fármacos biológicos supuso un punto de inflexión en su tratamiento y pronóstico, pues conseguían reducir el número de brotes y hospitalizaciones, y mejorar así la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, su elevado precio supone una gran carga económica al sistema sanitario público.
- La pérdida de las patentes de estos productos dejó abierta la posibilidad de desarrollo de biosimilares a un precio mucho más bajo y sostenible para el sistema sanitario, aunque se debe demostrar la eficacia y seguridad de los mismos en su intercambio.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

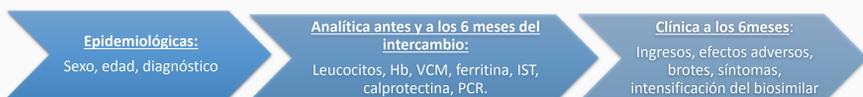
- Valorar la eficacia y seguridad en el cambio del tratamiento de un fármaco biológico para el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Infliximab) por un biosimilar en pacientes en fase estable de su enfermedad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer la tasa de pacientes estables a los seis meses de la sustitución del biológico de Infliximab por su biosimilar.
- Conocer si aparecieron brotes en los seis meses siguientes al cambio de Infliximab biológico por su biosimilar
- Conocer si existen cambios analíticos en los pacientes a los seis meses de la sustitución del biológico
- Conocer la proporción de pacientes que desarrollaron efectos secundarios o intolerancia al biosimilar de Infliximab.

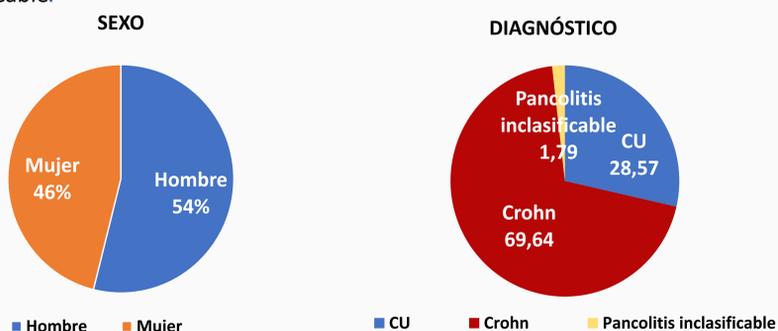
MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio retrospectivo, descriptivo.
- Se revisaron las historias y analíticas de 56 pacientes diagnosticados de una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa enfermedad de Crohn) en el Hospital Universitario Río Hortega, en tratamiento con Infliximab, a los que se les sustituyó dicho fármaco por su Biosimilar CT-P13 Inflectra®.
- Variables:



RESULTADOS

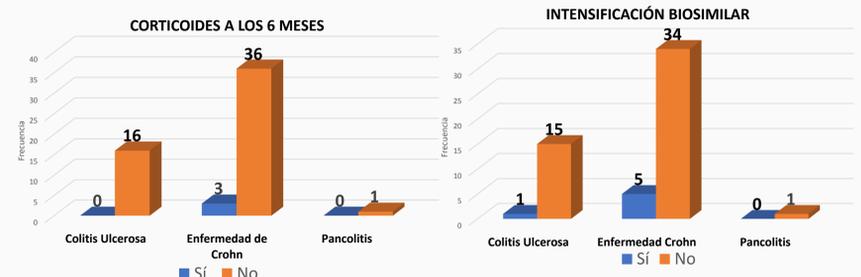
- La edad media de los pacientes del estudio fue de 47,96 años±14,24 DE.
- La mayoría de los pacientes eran hombres (54% frente a 46% de mujeres).
- El 69,6% enfermedad de Crohn, el 28,6% colitis ulcerosa, y el 1,8% pancolitis inclasificable.



- El 3,6% de los pacientes presentó efectos adversos tras la sustitución con prurito y eritema durante la infusión del biosimilar, pero sin otros síntomas asociados, y no fue motivo suficiente como para la suspensión del tratamiento en ningún caso.

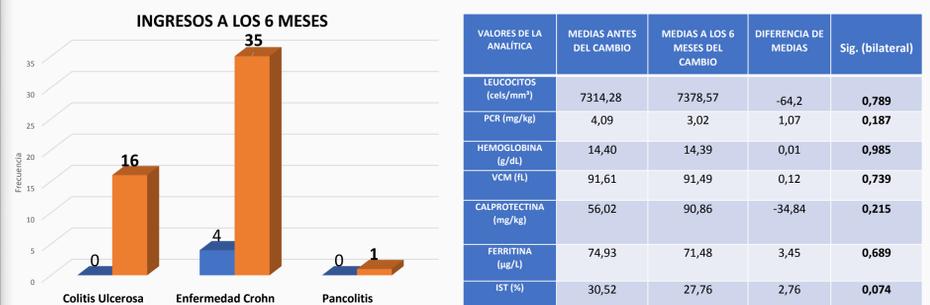
RESULTADOS

- Sólo 3 pacientes con enfermedad de Crohn (5,4% del total) precisaron rescate con corticoides por un nuevo brote de su enfermedad.
- El 10,7% de los pacientes necesitaron intensificación del biosimilar, por respuesta parcial al tratamiento. La mayoría padecían enfermedad de Crohn (5 de 6 83.33%).



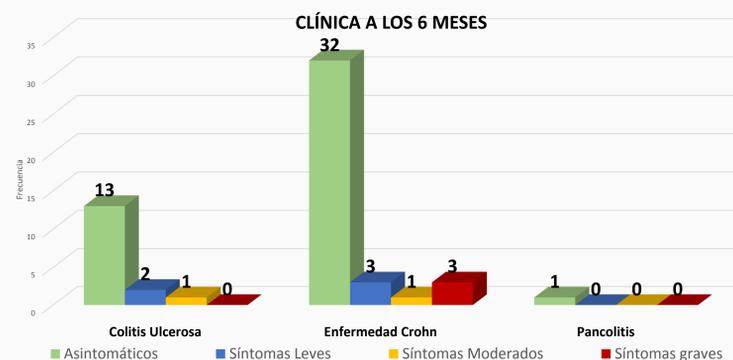
- A lo largo de los 6 meses tras la sustitución por el biosimilar, 4 pacientes con enfermedad de Crohn (7,1%) fueron hospitalizados.

- Se demostró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los valores analíticos previos a la conversión del biológico en el biosimilar, respecto a los encontrados tras el intercambio ($p > 0,05$ en todas las diferencias analizadas).



Diferencias analíticas. T datos dependientes.

- Tras el cambio de tratamiento y se encontró que el 82,1% de los pacientes permanecían asintomáticos a los 6 meses. Los pacientes con síntomas leves fueron el 8,9%, con síntomas moderados el 3,6% y con síntomas graves el 5,4%.



CONCLUSIONES

- La sustitución de Infliximab por su biosimilar (Inflectra) en nuestro ámbito, es una realidad. La intercambiabilidad por el biosimilar depende del médico prescriptor, en consenso con el paciente, realizando una adecuada monitorización clínica.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros analíticos antes y a los 6 meses del intercambio.
- Sólo el 3,6% de los pacientes presentaron efectos adversos, sin precisar la retirada del fármaco.
- El 82,1% de los pacientes permanecieron asintomáticos a los 6 meses, y sólo el 5,4% sufrió un brote grave.
- El 5,36% de los pacientes precisaron rescate con corticoides, y el 10,71% intensificación.
- Tanto nuestro estudio, como los encontrados en la literatura parecen avalar el intercambio de Infliximab original por su biosimilar CT-P13, considerándolo similar en términos de eficacia y seguridad, aunque son necesarios más estudios con cohortes amplias de pacientes y seguimientos a más largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Harrison, principios de Medicina Interna, 19ª ed.
- Puig L, Marsal S, Escobar C, Hinojosa J, Palau J, Arraiza A, et al. LA PREVALENCIA DE DIEZ ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS (IMID) EN ESPAÑA. Rev Esp Salud Pública. :14.
- Veloz MFG. VALORACIÓN DE LA EFICACIA DE INFLIXIMAB BIOSIMILAR (CT-P13, REMSIMA®) FRENTE AL INFLIXIMAB ORIGINAL (REMICADE®) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. 2018;:176.
- Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, Medina Medina R, Salgueiro Rodríguez I, Aguilar Melero P, et al. Evolución tras el intercambio a infliximab biosimilar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica. Gastroenterología y Hepatología. 1 de noviembre de 2017.
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. 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. The Lancet. 10 de junio de 2017;389(10086):2304-16.



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)

Dña. ROSA M^a CONDE VICENTE, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación, Trabajo Fin de Grado (TFG), titulado: **“Eficacia y seguridad de la sustitución de un biológico por un biosimilar en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal”**, Ref. CEIm: **PI213-19**, Protocolo versión 1.0, y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE***.

Este Proyecto de Investigación será realizado por la alumna **D^a Lucía Suárez Pérez**, siendo su tutora en el Hospital Universitario Río Hortega la **Dra. Gloria Sánchez Antolín**.

Lo que firmo en Valladolid, a 22 de Noviembre de 2019

ROSAMARIA CONDE VICENTE - DNI
09296839D
Fechas: 2020.04.22
12:30:56 +02'00'

Firmado digitalmente
por ROSA MARIA
CONDE VICENTE - DNI
09296839D
Fechas: 2020.04.22
12:30:56 +02'00'

Fdo. Dña. Rosa M^a Conde Vicente
Secretario Técnico CEIm

ES COPIA

*Debe tenerse en cuenta que los estudios que recojan información relativa a medicamentos requieren de clasificación por parte de la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)