

# Infliximab biosimilar

Inflectra®  
Remsina®

PVL: 402,21 €  
402,21 €

Laboratorio: Hospira  
Kern

Solicitado por: CFyT

Fecha solicitud: 14/04/15

Para: Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artrosis psoriásica y psoriasis.

## Resolución de la CFyT:

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH
- A valorar por Director Gerente

Fecha presentación: 01/07/15

**Comentario:** Se reserva el uso de infliximab biosimilar (Inflectra® o Remsina®) para el tratamiento de pacientes naïves y se mantiene el tratamiento con Remicade® para pacientes que ya estén tratando con esta especialidad. Los datos de intercambiabilidad entre ambas presentaciones son aún escasos y parece prudente esperar a que aparezcan nuevos datos sobre la intercambiabilidad y seguridad en mayores poblaciones y a más largo plazo. Ya que tanto Inflectra® como Remsina® se fabrican en el mismo laboratorio (Celltrion) se considera que ambas especialidades pueden ser intercambiables entre ellas.

## GENERALIDADES

Infliximab es un anticuerpo monoclonal químérico que se une con elevada afinidad al factor de necrosis tumoral alfa (TNF), y lleva comercializado desde 1999 en España con la denominación comercial Remicade®. Recientemente y tras caducar su patente, se han comercializado Inflectra® y Remsina®, dos especialidades farmacéuticas de infliximab (CT-P13) bajo la regulación europea de especialidades biológicas similares, y comparten las mismas indicaciones terapéuticas autorizadas que Remicade®. Las dos nuevas especialidades contienen el mismo producto (CP-T13), están fabricadas en el mismo laboratorio (Celltrion) en Corea del Sur, y tienen idéntica composición a Remicade®, con los mismos excipientes. Para su comercialización como especialidades biosimilares, la EMA requiere la demostración de que ambos productos son comparables a Remicade® a través de un extenso programa de comparabilidad, que incluye tanto calidad, como datos clínicos y preclínicos.

Dentro de los aspectos químicos, farmacéuticos y de actividad biológica se incluye la comparabilidad de calidad del proceso de fabricación (desarrollo genético, sistema de banco de células, proceso de fermentación y de purificación), caracterización fisicoquímica de la molécula (estructura primaria, secundaria y terciaria), pureza (agregados o fragmentos), nivel de glicosilación y actividad biológica (tanto mecanismos de acción primario de neutralización del TNF por la unión de la parte Fab del anticuerpo como la activación de la respuesta inmune a través de la unión Fc).

En el desarrollo pre clínico se han realizado 33 estudios "in vitro" de farmacodinamia que comparan la actividad biológica del infliximab de Celltrion (CT-P13) con Remicade®. En ratas frente a Remicade, hay un estudio de farmacocinética y formación de anticuerpos, y tres estudios de toxicología.

Con los resultados de estos estudios, la EMA ha considerado que ambos productos tienen unas características fisicoquímicas y actividad biológica comparables. Sólo se han detectado diferencias en el nivel de glicanos afucosilados de CT-P13, que se han relacionado con una afinidad menor por los receptores FcγRIIIa en pruebas "in vitro", no obstante estas diferencias de afinidad no se han podido detectar en otros estudios más representativos de las condiciones patofisiológicas reales, por lo que la EMA ha considerado que esta diferencia no tienen relevancia clínica.

## ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Remicade® vial 100 mg.

## **ENSAYOS CLINICOS**

### **Eficacia**

Para simplificar el desarrollo de fármacos biosimilares, la OMS y las agencias de regulación de medicamentos han establecido guías que permiten, a partir de un ensayo comparativo frente al fármaco original en una de sus indicaciones autorizadas, extrapolar su uso a otras indicaciones autorizadas para la molécula original, sin necesidad de realizar más ensayos clínicos. La EMA basa la extrapolación en el ejercicio de comparabilidad y en una adecuada justificación científica. En caso de detectar alguna diferencia, se deben aportar datos que justifiquen la extrapolación. Hay que tener en cuenta que los requisitos para la extrapolación son diferentes en las distintas agencias, así, por ejemplo, mientras que en Europa y en Corea, CT-P13 tiene las mismas indicaciones autorizadas que Remicade®, la Agencia Canadiense ha excluido las indicaciones de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

La biosimilitud con Remicade® y su eficacia clínica se han demostrado a partir de dos ensayos pivotales comparativos: uno de farmacocinética en 250 pacientes con artritis psoriásica (PLANET AS) y otro de equivalencia de eficacia y seguridad en 606 pacientes con artritis reumatoide activa (PLANET RA). Las variables principales se evaluaron a las 30 semanas, aunque hay datos de seguimiento de inmunogenicidad de hasta 54 semanas.

El ensayo PLANET RA se diseñó para demostrar equivalencia con Remicade® en la respuesta ACR20 a las 30 semanas, con un margen entre ±15% en pacientes con artritis reumatoide sin respuesta adecuada a metotrexato. Se utilizaron dosis de 3 mg/Kg asociado a MTX en ambos grupos hasta las 54 semanas y se demostró la equivalencia en la proporción de pacientes con respuesta ACR20 en la semana 30, tanto en la población por protocolo (73,4% con CT-P13 vs 69,7% con Remicade®), como en todos los pacientes aleatorizados (60,9% con CT-P13 vs 58,6% con Remicade®). En la semana 54, la respuesta ACR20 fue del 68,3% con CT-P13 vs 62% con Remicade®. Tampoco se detectaron diferencias en la respuesta ACR50 ó ACR70 entre ambos grupos, pero se observó que en todos los casos el resultado fue numéricamente superior con CT-P13 que con Remicade®. También se compararon los parámetros farmacocinéticos Cmax y Cmin de varias dosis, sin encontrarse diferencias significativas.

El ensayo PLANET AS es un estudio de fase 1 para demostrar la equivalencia del perfil farmacocinético de CT-P13 frente a Remicade® en pacientes con espondilitis anquilosante, aunque también se valoró su eficacia y seguridad como variables secundarias. Se utilizaron dosis de 5 mg/Kg (3 dosis de carga y 6 dosis de mantenimiento cada 8 semanas) en monoterapia y se valoraron los parámetros farmacocinéticos, la eficacia y la seguridad a las 30 y 54 semanas. El objetivo principal fue demostrar la equivalencia (IC90% del ratio de las medias geométricas entre 80 y 125%) del AUC y Cmax en el estado estacionario. Se aleatorizaron a 250 pacientes a dos grupos y se demostró la equivalencia de ambos productos en el AUC (ratio 104,10, con IC90% entre 93,93 y 115,36) y Cmax (ratio 101,47, con IC90% entre 94,57 y 108,86). Otros parámetros farmacocinéticos analizados (como semivida, aclaramiento, volumen de distribución, Tmax) también se encontraron dentro del intervalo del 80-125%. No se detectaron diferencias significativas en las variables secundarias de eficacia evaluadas (ASAS20 y ASAS40 a las 14 y a las 30 semanas).

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se ha publicado recientemente un estudio observacional retrospectivo postautorización, donde se valora hasta la semana 54 la eficacia y seguridad de CT-P13 en 74 pacientes naïve (32 con enfermedad de Crohn y 42 con colitis ulcerosa) y en 36 pacientes que cambian el tratamiento de Remicade o adalimumab a CT-P13 (27 con enf. Crohn y 9 con colitis ulcerosa)<sup>5</sup>. El porcentaje de pacientes naïve con respuesta clínica y remisión está dentro del rango de las respuestas observadas en otros estudios. Respecto a los pacientes que cambian el tratamiento biológico a CP-T13, se mantiene la respuesta en 25/27 pacientes con enf. Crohn y en 6/9 con colitis ulcerosa. Se discontinuó el tratamiento en tres pacientes por falta de eficacia (uno con tratamiento previo con adalimumab). Los autores concluyen que la eficacia y seguridad de CT-P13 parece ser similar a la de Remicade y que es posible su intercambiabilidad, aunque son necesarios datos a más largo plazo que lo puedan confirmen.

### **Inmunogenicidad**

Al ser un anticuerpo químico, infliximab presenta una elevada capacidad antigenética. En los dos ensayos pivotales se comparó la inmunogenicidad frente a Remicade®, sin encontrarse diferencias significativas. En el estudio PLANET AS, se encontraron títulos de anticuerpos en el 34,4% de los pacientes con CP-T13 y en el 32% de los pacientes con Remicade® hasta las 54 semanas. En ambos grupos se observó una tendencia similar a aumentar en el tiempo. En el estudio PLANET RA, tampoco se observaron diferencias, con unas tasas de seroconversión del 55,6% con CP-T13 y del 54,3% con Remicade®.

Un estudio evalúa la inmunogenicidad cruzada de CT-P13 con Remicade® en el suero de 111 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y 14 controles<sup>6</sup>. Todos los sueros con anticuerpos negativos a Remicade® fueron también negativos a CT-P13 y todos los sueros con anticuerpos positivos a Remicade también lo fueron a CT-P13, por lo que los autores sugieren una inmunogenicidad similar.

## Seguridad

El perfil de seguridad se basa en datos de 871 pacientes incluidos en los dos ensayos clínicos pivotales y un ensayo piloto, y no se han detectado diferencias significativas entre CT-P13 y Remicade®. El porcentaje de pacientes con efectos adversos fue del 60% con CT-P13 y del 61% con Remicade®, y de acuerdo al investigador, los relacionados con la medicación fueron el 35,2% con CT-P13 y el 35,9% con Remicade®. Los más frecuentes fueron, con CP-T13 y Remicade® respectivamente: tuberculosis latente (4,3% vs 4,7%) incremento ALT (3,0% vs 3,3%), incremento AST (1,7% vs 2,3%), artritis reumatoide (2,3% vs 1,3%), nasofaringitis (2,0% vs 1,3%), ITU (1,3% vs 2,3%), reacción de hipersensibilidad (1,7% vs 2,7%), reacción relacionada con infusión (1,0% vs 2,0%) y dolor de cabeza (1,3% vs 2,0%). La mayoría fueron leves o moderados. Las reacciones graves se notificaron en el 8,3% de los pacientes en tratamiento con CP-T-13 y en el 7,0% con Remicade®.

La proporción de pacientes con infecciones fue similar en ambos grupos, aunque hubo 18 infecciones graves en 16 pacientes tratados con CP-T13 y 12 en 10 pacientes tratados con Remicade, sobre todo tuberculosis (6 vs 1 caso) y neumonía (5 vs 0 casos). Se investigaron las posibles causas de estas diferencias y se estimó que eran debidas al azar.

Para poder comercializar un biosimilar, la EMA exige una farmacovigilancia y plan de gestión de riesgos equivalente al de cualquier fármaco biológico nuevo y así poder mejorar el conocimiento de su perfil de seguridad y detectar riesgos que no aparecen en la fase de desarrollo del producto.

## Coste

El uso de la terapia con anti-TNFs está en continuo crecimiento, su coste es elevado y supone un importante porcentaje del consumo farmacológico del hospital, por lo que la introducción de biosimilares en el mercado puede suponer un importante descenso en el coste de esta terapia. En 2014 el consumo de los anti-TNF en el HURH fue de ---M € (un ---% del consumo total de fármacos), con un incremento del ----% respecto al año anterior. El consumo de infliximab fue de -----M€ (un ----% del consumo total de anti-TNFs) y se utilizó en ---- pacientes (-- con enfermedad inflamatoria intestinal, -- con patologías reumáticas, -- con psoriasis y -- con otras patología).

La comercialización de los biosimilares de infliximab ha propiciado que el precio de Remicade® haya ido disminuyendo de forma progresiva. A principios de 2014 el vial de 100 mg tenía un coste neto de -----€ y ahora su coste es de -----€ (descenso del ----%). Las dos especialidades biosimilares de Remicade® se han comercializado en España al mismo precio de -----€, y hacen una oferta al hospital similar: El coste neto de un vial de 100 mg de infliximab de Hospira (Inflectra®) es de -----€ y el del infliximab de Kern (Remsina®) de --- €.

En la tabla siguiente se indica el coste por vial de las tres alternativas disponibles de infliximab y el coste del primer año de tratamiento para un paciente tipo de 70 kg a las dosis de 3 y 5 mg/Kg.

		Inflectra®	Remsina®	Remicade®
Coste vial 100 mg	Neto	-----	-----	-----
	Diferencia vs Remicade®	-----	-----	-----
Coste anual 1º año (3 mg/Kg)	Neto	-----	-----	-----
	Diferencia vs Remicade®	-----	-----	-----
Coste anual 1º año (5 mg/Kg)	Neto	-----	-----	-----
	Diferencia vs Remicade®	-----	-----	-----

Teniendo en cuenta el precio superior de Remicade® el año pasado, la disminución de precio de Remicade® actual va a suponer una disminución del coste anual de ----- €, si se mantiene Remicade® y se utilizan las mismas unidades que el año anterior. El uso de infliximab biosimilar supone una disminución de coste adicional del --% frente a Remicade® (entre ----- y ----- € menos el primer año de tratamiento, dependiendo de la dosis y el peso). La sustitución de Remicade® por un nuevo biosimilar para todos los pacientes supondría una disminución adicional del consumo anual de infliximab de ----- € ó ----- € para Remsina® o Inflectra® respectivamente.

## **CONCLUSIONES**

- El infliximab producido por Celltrion es el primer anticuerpo monoclonal comercializado como biosimilar y ha demostrado una eficacia y seguridad equivalente a Remicade® en ensayos clínicos en pacientes naïve con artritis reumatoide y con espondilitis anquilosante. Un estudio observacional reciente sugiere también una eficacia y seguridad similar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (tanto naïve como intercambio).
- La EMA ha extrapolado todas las indicaciones terapéuticas de Remicade® al considerar ambos anticuerpos monoclonales comparables. Las pequeñas diferencias en el nivel de afucosilación detectadas no se han estimado relevantes a nivel clínico. La agencia canadiense, sin embargo no ha autorizado su indicación en enfermedad inflamatoria intestinal.
- No se han detectado diferencias con Remicade® en el perfil de seguridad ni en la inmunogenicidad. Son necesarios datos de farmacovigilancia que pueden corroborarlo a largo plazo.
- La comercialización de biosimilares de infliximab ha propiciado la bajada de precio de Remicade®. El uso de biosimilares en lugar de Remicade® supondría un importante ahorro económico, sin embargo, debido a que la evidencia clínica de intercambiabilidad es aún escasa, parece prudente reservar el uso del biosimilar sólo para pacientes naïves y mantener el tratamiento con Remicade® para aquellos pacientes ya en tratamiento hasta que no aparezcan nuevos datos sobre la intercambiabilidad y seguridad en mayores poblaciones y a más largo plazo.

## **REFERENCIAS**

1. Fichas técnicas de Inflectra, Remicade y Remsina.
2. Informe EPAR En: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002778/WC500151490.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf).
3. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Ureña S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Müller-Ladner U. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090. Epub 2013 May 16. PubMed PMID: 23687260; PubMed Central PMCID: PMC3786641.
4. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091. Epub 2013 May 16. PubMed PMID: 23687259; PubMed Central PMCID: PMC3786643.
5. Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, Kang HW, Kim JW. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. J Gastroenterol Hepatol. 2015 May 14. doi: 10.1111/jgh.12997. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25974251.
6. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, Lee S, Kim S, Eliakim R, Chowers Y. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. Gut. 2015 Apr 20. pii: gutjnl-2015-309290. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309290. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25897019.