

Trabajo Fin de Máster

Infliximab biosimilar (CT-P13) en enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC): ¿eficacia clínica y perfil de seguridad exactamente igual que infliximab innovador? Datos iniciales en nuestra experiencia.

Autora

Patricia Sanz Segura

Director

Dr. D. Santiago García López

Facultad de Medicina

Año 2015/16

ÍNDICE

	<u>Página</u>
Resumen.....	4
Introducción.....	5
Objetivos y justificación clínica.....	10
Material y métodos.....	12
Resultados.....	16
Discusión.....	32
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	35

RESUMEN

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC) consiste en una afectación inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, que cursa en periodos de actividad y remisión, limitando en gran medida el día a día del paciente. Su manejo terapéutico se basa en diferentes tratamientos en función de diversos aspectos, como la actividad, y la extensión de la enfermedad, así como el impacto en el paciente. La incorporación de los fármacos biológicos, concretamente agentes anti-TNF, supuso un auténtico avance, especialmente en pacientes refractarios a tratamientos convencionales. Tras más de diez años en el mercado, se han aprobado y comercializado los denominados “biosimilares”, cuya ventaja radica en su menor coste y consecuente facilidad de acceso al tratamiento. Su aprobación se basa en su biosimilaridad con el agente innovador, ero en el caso concreto de la EIIC, sin la realización de ensayos clínicos, y de ahí ciertas controversias.

Objetivos: analizar nuestra experiencia práctica con el biosimilar (CT-P13) en la EIIC (Enfermedad de Crohn luminal y Colitis Ulcerosa).

Material y métodos: estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, mediante la revisión de historias clínicas, cuyo objetivo primario es analizar la eficacia clínica y perfil de seguridad de CT-P13 en la EIIC. Incluimos los pacientes de Aragón que hayan al menos recibido la pauta de inducción del fármaco. Se analiza la eficacia en inducción y en el mantenimiento. Empleamos los índices de Harvey y Mayo parcial (Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa respectivamente). Analizamos las indicaciones y otras variables asociadas con la respuesta (demográficas, tabaco, cirugía previa, etc). Los datos son analizados con el programa SPSS versión 15.0.1 para Windows.

Resultados: el inicio de tratamiento con Inflectra® en pacientes con EIIC en fase activa, supuso un descenso en el nivel de actividad de la enfermedad medido en el índice de Harvey estadísticamente significativo ($p=0.001$), así como en los niveles de PCR ($p=0.01$) en los pacientes con EC, aunque no con CU. Tras completar la pauta de inducción, el 73.3% de los pacientes con EC y el 40% con CU se encontraban en estado de remisión clínica. Del total de pacientes, 5 presentaron efectos adversos secundarios a su administración, de los cuales 3 motivaron la retirada del fármaco al tratarse de reacciones graves para la salud del paciente.

Conclusión: infliximab biosimilar es eficaz en el tratamiento del brote y mantenimiento de la EC y CU en pacientes no respondedores a las pautas de tratamiento convencionales, con un perfil de seguridad adecuado a corto plazo (0.5-12 meses).

INTRODUCCIÓN

TRATAMIENTO DE LA EIIC

La enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC), que engloba a la enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU), consiste en una afectación inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, que resulta de una susceptibilidad genética del sujeto y su interacción con factores ambientales, no bien conocidos. Todo ello se traduce en una clínica digestiva y sistémica que cursa en periodos de actividad y remisión, afectando indudablemente a la calidad de vida del paciente.

Su manejo terapéutico se basa en diferentes tratamientos en función de la actividad de la enfermedad y otros muchos factores individuales. La incorporación de los fármacos biológicos supuso un auténtico avance en pacientes refractarios a tratamientos convencionales, induciendo y manteniendo una remisión tanto clínica como endoscópica. El primero de ellos y uno de los más empleados es el infliximab (Remicade®)ⁱ, un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano y 25% murino) dirigido contra el factor de necrosis tumoral (TNF), molécula clave en el fenómeno de respuesta inflamatoria en la EIIC. Dicha molécula, se trata de una citocina proinflamatoria que induce la proliferación y diferenciación celular, dando lugar a una respuesta inflamatoria responsable de la clínica y curso de diversas enfermedades como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, EC y CU entre otras.

El mecanismo de acción de infliximab, consistiría, por lo tanto, en unirse a regiones específicas del TNF con el fin de interferir en las vías de señalización celular y consecuentemente evitar establecer un estado proinflamatorioⁱⁱ.

Sin embargo, hasta llegar a dicho escalón terapéutico, las diversas líneas de tratamiento para el manejo de la EC y CU eran y siguen siendoⁱⁱⁱ:

1. Aminosalicilatos

5-ASA o mesalazina el más empleado, indicado tanto en el mantenimiento como en la inducción de la remisión del brote leve y/o moderado de CU. Su forma de administración puede ser vía oral o bien tópica en los casos en los que predominan síntomas distales (tenesmo, esputos rectales etc.), siendo el tratamiento combinado más efectivo que cualquiera de los dos por separado al alcanzar mayor concentración del fármaco en la mucosa y consecuentemente una respuesta precoz, aunque en ocasiones, resulta complicado el correcto cumplimiento de las formas tópicas (supositorio, espuma, enema).

Se trata de fármacos muy seguros, con un índice de reacciones adversas muy bajo, en el que destaca la nefrotoxicidad idiosincrásica, siendo necesario un control con hemograma y función renal antes de comenzar el tratamiento con el mismo y cada 6 meses-1 año en el mantenimiento de la remisión.

2. Inmunosupresores

2.1. Tiopurínicos

Azatioprina (Imurel®), y su metabolito 6-mercaptopurina, se trata de fármacos análogos de las purinas, siendo los inmunosupresores más empleados en la EIIC, de primera elección en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EC refractaria, así como de colitis ulcerosa corticodependiente. Una de las enzimas involucradas en el metabolismo de la azatioprina es la tiopurin-metil-transferasa (TPMT), siendo necesaria la determinación del nivel de su actividad previa a la administración de dicho fármaco, ya que un 0.3% de la población la presenta en forma inactiva por mutación del gen, dando lugar a una gran toxicidad farmacológica. Además, tras la introducción de los fármacos biológicos, ha incrementado la prescripción de los mismos al demostrar reducir su inmunogenicidad y mantener la respuesta a largo plazo.

Son considerablemente frecuentes los efectos adversos derivados de su intolerancia digestiva, sin despreciar otras no menos importantes como pancreatitis, mielotoxicidad o riesgo de linfoma.

2.2. Metotrexato

Antagonista del ácido fólico y con potente efecto citotóxico y antiinflamatorio, está indicado en la inducción de la remisión y mantenimiento en pacientes con EC activa no respondedores o intolerantes a tiopurinas.

Como principales efectos adversos, destacar la mielo y hepatotoxicidad, siendo necesaria la suplementación con ácido fólico o folínico, disminuyendo así la incidencia de reacciones adversas sin reducir su eficacia terapéutica.

2.3. Ciclosporina

Se trata de un inhibidor de la calcineurina que actúa inhibiendo las citocinas proinflamatorias, mecanismo mediante el cual induce la remisión en los pacientes con CU corticorrefractaria, habiendo sido durante muchos años la única alternativa a la proctocolectomía hasta el empleo de infliximab.

Como principal inconveniente, su administración intravenosa así como su perfil de efectos adversos (hipertensión arterial, nefrotoxicidad o hiperplasia gingival).

3. Corticoides

Se consideran el tratamiento estándar de primera línea de los brotes moderados-severos tanto de la CU como de la EC, distinguiendo aquellos convencionales de acción sistémica de los de acción local:

a) Sistémicos convencionales

b) Acción local:

- Budesonida: empleado en EC ileocecal leve-moderada
- Beclometasona: en CU leve-moderada.

Sin embargo, no se recomienda su uso en el tratamiento de mantenimiento por su elevada tasa de efectos adversos (infecciones, supresión adrenal, osteoporosis, alteraciones cutáneas tróficas, alteraciones psiquiátricas etc.).

Se recomienda iniciar su descenso una vez obtenida respuesta clínica, a razón de 5-10mg semanales de prednisona (o equivalente) hasta alcanzar los 20mg, y posteriormente, 2.5-5mg por semana hasta su suspensión.

4. Terapias Biológicas

Los fármacos biológicos han modificado considerablemente el manejo de los pacientes con EIIC, demostrando ser eficaces tanto en el tratamiento de la EC como de la CU, induciendo y manteniendo tanto la respuesta clínica como la cicatrización mucosa.

Previo a su administración, es necesario realizar un pretratamiento biológico, es decir, comprobar la ausencia de infecciones activas en el momento de inicio del mismo, así como de neoplasias, siendo imprescindible descartar VIH, VHB, VHC, CMV o tuberculosis entre otras. Del mismo modo, no se podrá iniciar el fármaco en pacientes con antecedente de neoplasia en los últimos 5 años, valorando su inicio en el caso de neoplasias hematológicas previas.

4.1. Infliximab (Remicade®): indicada en EC activa grave luminal y/o fistulizante no respondedora a otras terapias, así como en CU activa moderada-grave con respuesta inadecuada o intolerante al tratamiento convencional^{iv}.

4.2. Adalimumab (Humira®): indicada en EC activa grave en pacientes no respondedores a corticoterapia o inmunosupresores, así como los intolerantes o presenten contraindicaciones a los mismos. Anticuerpo monoclonal con acción anti-TNF y administración vía subcutánea.

Otros más recientemente empleados^{v vi vii}:

4.3. Certolizumab Pegol (Cimzia®): Aprobado en Europa para el tratamiento de enfermedades reumatológicas aunque no en EIIC, estando únicamente justificado su empleo como uso compasivo para el tratamiento de la EC no respondedora a otros tratamientos, ya que varias publicaciones no ofrecen resultados superiores a los fármacos ya empleados^{viii ix x}.

4.4. Golimumab (Simponi®): agente anti-TNF, aprobado para el tratamiento de CU moderada-grave refractaria a tratamientos convencionales. Administración vía subcutánea en intervalos de un mes durante mantenimiento^{xi}.

4.5. Natalizumab (Tysabri®): agente antiintegrina, aprobado en nuestro país para el manejo de la esclerosis múltiple pero no de la EIIC. Varios estudios ofrecen resultados alentadores en el manejo de la EC moderada-grave a pesar del tratamiento convencional^{xii}, pero dado sus potenciales efectos secundarios graves, no se considera su empleo a corto ni a largo plazo.

4.6. Vedolizumab (Entyvio®): agente antiintegrina $\alpha 4\beta 7$. Aprobado para el tratamiento de pacientes con EC y CU activa, moderada-grave y no respondedores o intolerantes a tratamientos previos^{xiii}.

4.7. Ustekinumab (Stelara®): agente anti-IL12 y IL23. Actualmente, solamente aprobada para el tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica (y no para EIIC), sin embargo, varias series de pacientes con EC refractaria a tratamiento convencionales (incluidos otros tratamientos biológicos) han demostrado elevadas tasas de respuesta sugiriendo una buena alternativa a dichos pacientes^{xiv}.

4.8. Etrolizumab: agente antiintegrina $\beta 7$, ha demostrado conducir a pacientes con CU moderada-severa no respondedora a otras líneas terapéuticas a un estado de remisión clínica controlado con grupo placebo^{xv}. Por el contrario, su empleo todavía no está aprobado al no disponer de ensayos clínicos que avalen dichos resultados preliminares.

5. Otras opciones terapéuticas:

5.1. Trasplante autólogo de médula ósea: descrito en pacientes con EC refractario a todo tipo de intervención médico y quirúrgica. El hospital Clínic de Barcelona presentó sus resultados en 26 pacientes demostrando que dicha estrategia es posible, pero sin estar exenta de una importante toxicidad y riesgo vital para el paciente^{xvi}.

5.2. Probióticos: inicialmente se presentaron datos sobre la cepa de Escherichia coli Nissle 1917 demostrando ser eficaz en la prevención de recaída en la CU^{xvii}. Por el contrario, posteriormente se amplió dicha investigación con un estudio controlado con grupo placebo y ciprofloxacino, en el que el grupo que recibió probiótico arrojó los peores resultados respecto a eficacia^{xviii}.

5.3. Trasplante fecal: tras demostrar su eficacia en el tratamiento de Clostridium difficile, diversos grupos han presentado resultados preliminares en que se sugiere su posible eficacia en EC y CU^{xix}. Sin embargo, se trata de estudios retrospectivos, en los que no conocemos la durabilidad del efecto ni sus posibles consecuencias a largo plazo al modificar la microbiota intestinal.

Tras más de diez años en el mercado de infliximab (Remicade®) y a consecuencia de la expiración de las patentes pertinentes, recientemente, se han aprobado y comercializado agentes alternativos conocidos como biosimilares, basados en propiedades farmacológicas comunes, y cuya ventaja radica en un menor coste y consecuente facilidad de acceso al tratamiento, motivo por el cual, actualmente, el Sistema Aragonés de Salud sugiere su uso preferente, al menos en los pacientes que inician tratamiento anti-TNF (concretamente biosimilar de infliximab CT-P13).

OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN CLÍNICA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un fármaco biosimilar es aquel semejante al innovador en términos de calidad, eficacia y seguridad para una indicación concreta en común.

CT-P13 (Inflectra® y Remsima®) es el primer fármaco autorizado y utilizado como biosimilar de infliximab (Remicade®) tras su aprobación en Europa y Estados Unidos por la EMA (European Medicines Agency) en Septiembre 2013 y por la U.S.FDA (Food and Drug Administration) en Abril 2016 respectivamente.

Sin embargo, en el caso de EIIC, la aprobación de los biosimilares de infliximab se autorizó sin realizar ensayos clínicos en estas enfermedades, a raíz de estudios que demuestran su biosemejanza con Remicade® y de la demostración de su eficacia clínica en ensayos clínicos en la Artritis Reumatoide y Espondilitis Anquilosante (Estudios PLANETAS^{xx} y PLANETRA^{xxi})^{xxii}. Todo esto motivó cierta controversia que aún persiste por los relativamente escasos datos en práctica clínica en la EIIC^{xxiii} y porque se trata de entidades con sustrato inmunológico diferente, que podría suponer diferencias clínicamente relevantes en su eficacia y seguridad.

Del mismo modo, si bien es cierto que la OMS acepta la existencia de diferencias en la estructura molecular del agente biosimilar respecto al original siempre y cuando sean clínicamente inactivas, se desconoce si los pasos seguidos en el proceso de manufacturación han sido exactamente iguales, y consecuentemente, si el nuevo fármaco presenta diferencias en su composición que alterarían sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

En el momento actual, está en marcha un ensayo clínico que proporcionará la evidencia definitiva sobre la eficacia y seguridad de CT-P13 en la EIIC. Hasta ese momento, solo disponemos de datos observacionales^{xxiv} ^{xxv} ^{xxvi}, publicados muy recientemente, que muestran una eficacia y seguridad similares al fármaco innovador. Los datos en nuestro país son también muy recientes y escasos^{xxvii} ^{xxviii}, por ello, nuestro objetivo es analizar nuestros datos sobre eficacia clínica y seguridad de CT-P13 en la EIIC.

OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Estudiar la **eficacia** del CT-P13 en inducción (respuesta y remisión clínica) y mantenimiento en las indicaciones habituales según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS. Ver ANEXO I).
2. Analizar el **perfil de seguridad** de infliximab biosimilar (infecciones, tumores, reacciones infusionales etc.) en nuestra práctica clínica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.** Análisis de **variables sociodemográficas** relacionadas con los pacientes en tratamiento con el fármaco biosimilar.
- 2. Otras variables** relacionadas con la eficacia y seguridad del fármaco (indicación de inicio del tratamiento, tratamientos previos, niveles de PCR etc.)

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico, tras nuestro primer año de uso del fármaco. Contaremos con la colaboración de diversos centros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Aragón (Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Hospital Royo Villanova y Hospital San Jorge de Huesca), con el fin de alcanzar un mayor tamaño muestral y dar una visión más objetiva acerca de los primeros resultados (y también problemas) derivados del uso del fármaco.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Búsqueda de información en Pubmed y Embase de los siguientes términos:

Inflammatory Bowel Disease (MesH), Crohn (MesH), Ulcerative colitis (MesH), Infliximab (MesH), CT-P13, Inflectra®, Remsima®.

POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyen pacientes con diagnóstico de EC y CU de acuerdo a los criterios establecidos (Criterios de Lennard-Jones. Ver ANEXO II), que son tratados con CT-P13 (Inflectra®), y que se encuentran en seguimiento a través de las consultas monográficas de EIIC o bien hayan requerido hospitalización.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de EC y CU de acuerdo a los criterios establecidos (Criterios de Lennard-Jones. Ver ANEXO II)
2. Pacientes que hayan iniciado tratamiento con el fármaco biosimilar (Inflectra®), de acuerdo a las indicaciones habituales:
 - EC luminal en brote moderado-severo y con ausencia de respuesta y/o intolerancia y/o contraindicación a otros tratamiento
 - CU en brote moderado-severo y con ausencia de respuesta y/o intolerancia y/o contraindicación a otros tratamientos.

Y que hayan al menos recibido:

- Pauta completa de inducción para evaluar eficacia en inducción (inducción 5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas, en general si hay respuesta clínica relevante en semana 14).

- Pauta completa de inducción y al menos una dosis de la pauta de mantenimiento para evaluar eficacia en mantenimiento.
- Una única dosis para evaluar perfil de seguridad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes en tratamiento con CT-P13 para una indicación distinta a la mencionada (enfermedades reumatológicas etc.), así como aquellos cuyo motivo de inicio sea enfermedad perianal, por la dificultad que supone su evaluación y/o seguimiento retrospectivamente.
2. Pacientes procedentes de tratamiento biológico previo con infliximab Remicade® (switch)

OBTENCIÓN DE DATOS: EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD Y OTRAS VARIABLES

Los datos relativos al seguimiento del paciente una vez iniciado el fármaco biosimilar, se obtendrán a través de las anamnesis y exploraciones recogidas en las historias clínicas de los pacientes, ya sea mediante la consulta monográfica de EIIC, o bien, mediante su hospitalización en caso de que haya requerido ingreso. Para ello, hemos diseñado un cuaderno de recogida de datos (Ver ANEXO III), que iremos cumplimentando a modo de ficha personal, y que englobará todos los datos demográficos del paciente así como el seguimiento del estado de su enfermedad una vez comenzado el biosimilar.

Para la evaluación de la actividad de la enfermedad, recurriremos al índice de Harvey-Bradshaw (ver ANEXO IV) e índice de Mayo Parcial (ver ANEXO V).

La respuesta y remisión clínica fueron evaluadas tras completar la pauta de inducción del fármaco (0, 2 y 6 semanas), así como a largo plazo una vez instaurada la pauta de mantenimiento del mismo.

Definición de las variables principales

a) Enfermedad activa

-Harvey-Bradshaw: >4

-Índice de Mayo Parcial: > 2

b) Remisión clínica:

-Harvey-Bradshaw: <4

-Índice de Mayo Parcial: < 2

c) Respuesta clínica parcial:

-Harvey-Bradshaw: descenso de 3 o más puntos respecto a la puntuación basal.

-Índice de Mayo Parcial: descenso de 3 o más puntos respecto a la puntuación basal.

Sin embargo, parte de los pacientes que inician tratamiento con Inflectra®, parten de un estado de remisión clínica (obviamente, aquellos procedentes de reacción adversa/intolerancia a otro anti-TNF) por lo que dichos pacientes serán excluidos del análisis de eficacia del fármaco, al no ser evaluable la eficacia del fármaco innovador en inducción, pero no del resto de variables. Por el contrario, esto no sucederá en los pacientes procedentes de pérdida de respuesta a otro anti-TNF.

Los valores de PCR los obtendremos de las analíticas rutinarias realizadas de control del paciente cuando acude a la consulta.

Una vez obtenidos los datos, los recogeremos en una hoja Excel para analizarlos posteriormente en el programa informático SPSS versión 15.0.1. para Windows.

OTRAS VARIABLES A ESTUDIO

- Edad actual
- Edad al diagnóstico
- Años de evolución de la enfermedad
- Sexo
- Clasificación de Montreal de la enfermedad (ver ANEXO VI).
- Tabaquismo (fumador activo, exfumador, nunca fumador)
- Cirugía previa (resectiva/estricturoplastia, perianal, reservorio)
- Existencia de enfermedad perianal
- Tratamientos previos (aminosalicilatos, corticoides, metotrexato etc.)
- Retirada o no del fármaco y su causa

CRONOGRAMA

Actividad	Centro	Responsable	Tiempo (2016)
Planificación	Hosp Univ. Miguel Servet	Patricia Sanz Segura Dr. Santiago García	Abril
Búsqueda bibliográfica	Hosp Univ. Miguel Servet	Patricia Sanz Segura Dr. Santiago García	Abril-Mayo
Recogida de datos	Hosp Univ. Miguel Servet	Patricia Sanz Segura	Mayo-Junio
Análisis de datos	Hosp Univ. Miguel Servet	Patricia Sanz Segura Dr. Santiago García	Junio-Julio
Difusión de resultados	Hosp Univ. Miguel Servet	Patricia Sanz Segura	Septiembre

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los resultados de las variables a estudio serán expresados en términos de media \pm desviación estándar o bien en número de sujetos (%).

Dado que se trata de una muestra no paramétrica ($n < 30$) de datos apareados (analizamos los mismos sujetos antes y después del factor a estudio), en los que estudiamos una variable cuantitativa (índice de Harvey), emplearemos el Test de Wilcoxon. En este caso, la hipótesis nula consistirá en aceptar que no existen diferencias significativas (H_0) en el índice de Harvey/Mayo parcial antes y después de iniciar el tratamiento con Inflectra®, asumiendo que las diferencias existentes pueden deberse al azar, mientras que la hipótesis alternativa (H_1) sería rechazar esta última. $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Contamos con un tamaño muestral inicial $n=29$, pacientes procedentes de los diversos centros hospitalarios de Aragón: 13 del Hospital Universitario Miguel Servet, 9 del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, 4 del Hospital Royo Villanova y 3 del Hospital San Jorge de Huesca.

Procedencia pacientes

LUGAR PROCEDENCIA	n
Hospital Universitario Miguel Servet	13
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	9
Hospital Royo Villanova	4
Hospital San Jorge de Huesca	3

Tabla 1

Del total de los pacientes ($n=29$), 23 de ellos (79,3%) presentaba EC mientras que los 6 restantes (20,7%) CU. De ellos, 14 eran hombres (48,3%) y 15 mujeres (51,7%).

Tipo de EII

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Crohn	23	79,3	79,3	79,3
CU	6	20,7	20,7	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Tabla 2

Sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	14	48,3	48,3	48,3
Mujer	15	51,7	51,7	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Tabla 3

El rango de edad actual de los pacientes fue de los 17 a los 68 años, con una edad media de $41,82 \pm 13,33$ años. La edad a la que se diagnosticó la enfermedad en ellos, osciló entre los 10 y los 54 años, con una edad media de $33,72 \pm 13,49$.

CU y EC

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad actual	29	17,00	68,00	41,8276	13,33382
Edad al diagnóstico	29	10,00	54,00	33,7241	13,49046
Años de enfermedad	29	0,50	29,00	7,0793	6,79419
N válido	29				

Tabla 4

Analizando la edad actual en los pacientes con EC y CU por separado, observamos que la edad actual de los mismos fue de los 17 a los 68 años y de los 21 a los 58 años, con una edad media de $42,47 \pm 13,72$ y $39,33 \pm 12,56$ respectivamente. Del mismo modo, la duración de la enfermedad oscilaba de los 0,5 a 25 años y de los 1 a los 29 años con una media de $7,16 \pm 5,61$ y $6,75 \pm 10,93$ respectivamente.

EC

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad actual	23	17,00	68,00	42,4783	13,72082
Edad al diagnóstico	23	10,00	54,00	34,0000	14,66908
Años de enfermedad	23	0,50	25,00	7,1652	5,61780
N válido	23				

Tabla 5

CU

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad actual	6	21,00	58,00	39,3333	12,56450
Edad al diagnóstico	6	19,00	42,00	32,6667	8,40635
Años de enfermedad	6	1,00	29,00	6,7500	10,93046
N válido	6				

Tabla 6

En referencia al consumo de tabaco, observamos que apenas existían diferencias respecto al mismo en los pacientes a estudio (ver tabla 7).

Consumo de tabaco

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Nunca fumador	9	31,0	31,0	31,0
Fumador activo	10	34,5	34,5	65,5
Exfumador	10	34,5	34,5	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Tabla 7

Del mismo modo, se evaluó la existencia de antecedente quirúrgico (ver tabla 8), observándose que el 21.7% de los pacientes con EC habían sido intervenidos a algún tipo de cirugía en relación a la enfermedad, de los cuales, el 60% era como consecuencia a su enfermedad perianal, y el 40% cirugía resectiva. No se observó antecedente quirúrgico alguno en pacientes con CU.

Antecedente quirúrgico en relación a EIIC

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	24	82,8	82,8	82,8
Perianal	3	10,3	10,3	93,1
Resectiva	2	6,9	6,9	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Tabla 8

Tal y como vemos en la tabla 9, también se evaluó la prevalencia de enfermedad perianal, observándose de nuevo únicamente en pacientes con EC, afectando al 21.7% de ellos (17.2% del total de pacientes con EIIC).

Afectación perianal

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	5	17,2	17,2	17,2
No	24	82,8	82,8	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Tabla 9

Por otra parte, atendiendo a la clasificación de Montreal, como vemos en las tablas 10, 11, 12 y gráficos correspondientes, en la EC es mayoritaria la afectación ileal (39.1%) seguida de la colónica (34.8%), predominando un comportamiento inflamatorio (39.1%) y con una edad de inicio de la enfermedad entre los 16 y 40 años (60%)

Localización (L) EC

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
L1	9	39,1	39,1	39,1
L2	8	34,8	34,8	73,9
L3	5	21,7	21,7	95,7
L3L4	1	4,3	4,3	100,0
Total	23	100,0	100,0	

Tabla 10

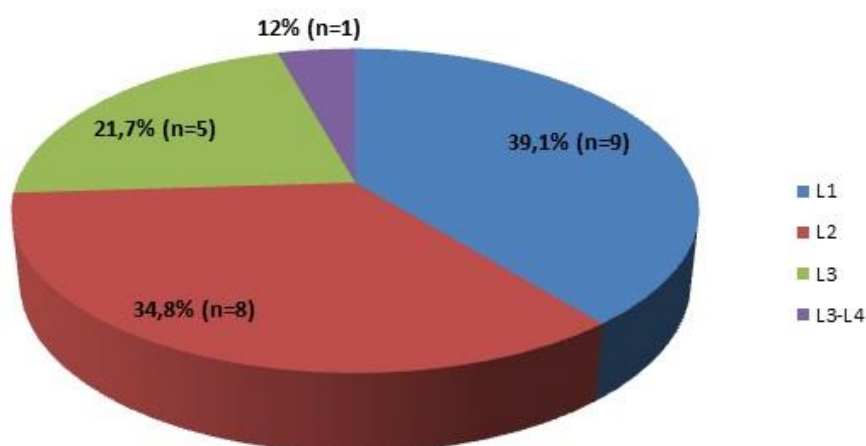


Gráfico 1

Comportamiento/ Behaviour (B) EC

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
B1	9	39,1	39,1	39,1
B2	3	13,0	13,0	52,2
B3	2	8,7	8,7	60,9
B1B2	6	26,1	26,1	87,0
B2B3	3	13,0	13,0	100,0
Total	23	100,0	100,0	

Tabla 11

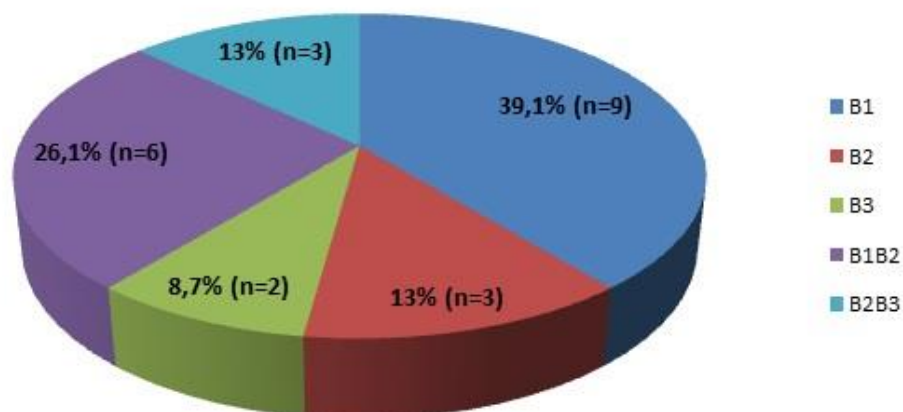


Gráfico 2

Edad al diagnóstico (A) EC

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	A1	1	4,3	4,3	4,3
	A2	14	60,9	60,9	65,2
	A3	8	34,8	34,8	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

Tabla 12

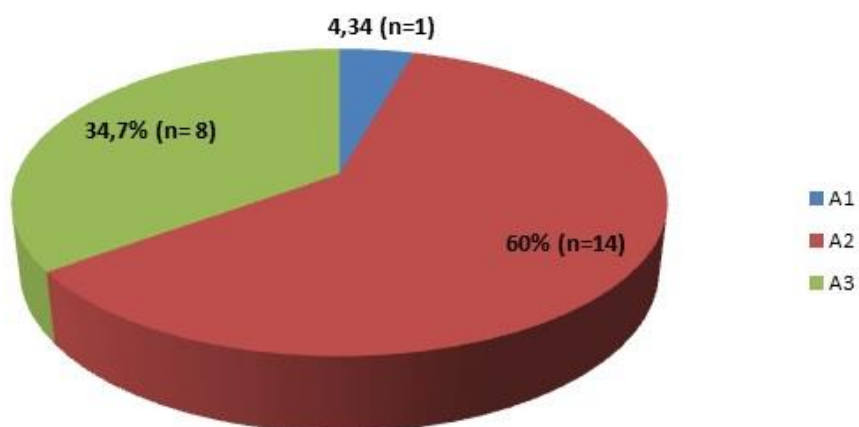


Gráfico 3

Por otra parte, respecto a la CU, observamos como predomina la afectación extensa o pancolitis (E3) en un 83.3% del total de los pacientes (ver tabla 13).

Extensión (E)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	E2	1	16,7	16,7	16,7
	E3	5	83,3	83,3	100,0
	Total	6	100,0	100,0	

Tabla 13

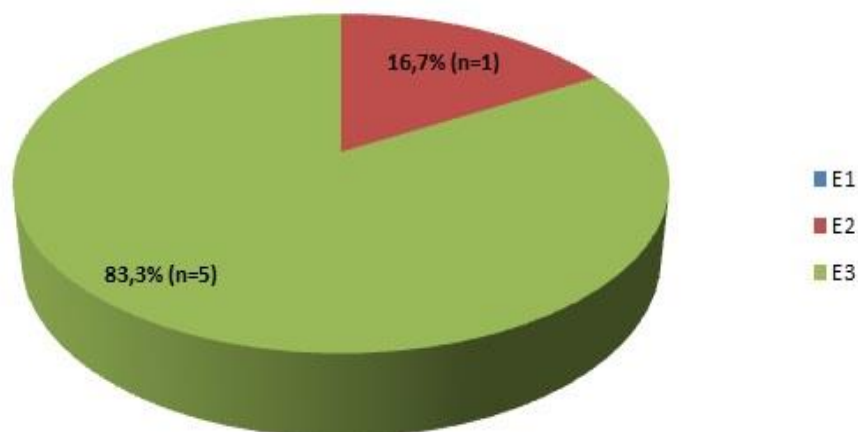


Gráfico 4

Asimismo, se evaluaron los tratamientos que los pacientes habían recibido previo al inicio de fármaco biosimilar. Como vemos en la tabla 14, en los pacientes con EC destaca el manejo terapéutico con inmunomoduladores y corticoterapia, mientras que en aquellos con CU los aminosalicilatos y también corticoides, lo cual traduce que una elevada tasa de fracaso o intolerancia a los mismos ha motivado el inicio de Inflectra®, relegando a un pequeño porcentaje la estrategia Top-Down.

	EC (n/%)	CU (n/%)
Aminosalicilatos	9 (39%)	6 (100%)
Inmunosupresores	23 (100%)	4 (66.6%)
Tiopurinas	18 (78%)	3 (75%)
Metotrexato	5 (21.7%)	1 (25%)
Corticoterapia	19 (82.6%)	6 (100%)
Agentes biológicos	8 (34.7%)	3 (50%)

Tabla 14

En cuanto a la causa que motivó el inicio de tratamiento con Inflectra®, observamos como en el caso de la EC destaca el fracaso y/o intolerancia a inmunomoduladores (43,5% de los pacientes. Ver tabla 15), seguido por la pérdida o fracaso a otro tratamiento biológico (30,4%). Por otra parte, en la CU, predominan los estados de corticodependencia y corticorrefractariedad (en ambas, el 33,3% de los pacientes. Ver tabla 16).

Indicación inicio Biosimilar en EC

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Corticodependencia	3	13,0	13,0	13,0
Fracaso/Intolerancia inmunomoduladores	10	43,5	43,5	56,5
Pérdida respuesta/Fracaso a otro biológico	7	30,4	30,4	87,0
EPA	2	8,7	8,7	95,7
Estrategia Top-Down	1	4,3	4,3	100,0
Total	23	100,0	100,0	

Tabla 15

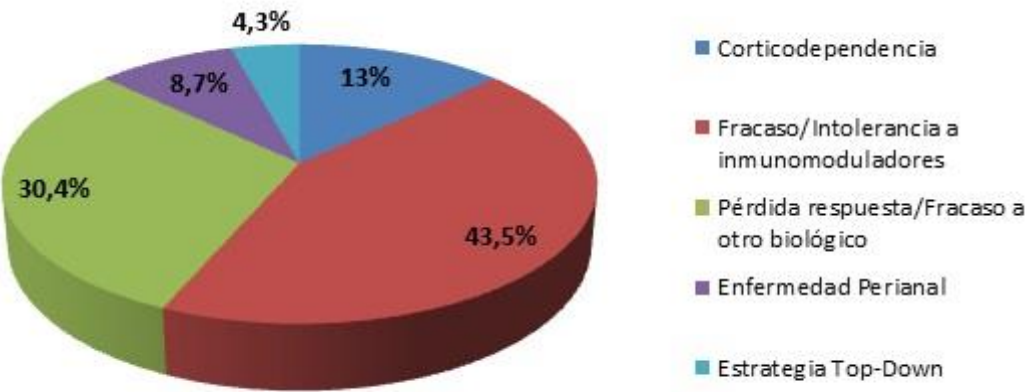


Gráfico 5

Indicación inicio Biosimilar en CU

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Corticodependencia	2	33,3	33,3	33,3
Corticorrefractariedad	2	33,3	33,3	66,7
Fracaso/Intolerancia inmunomoduladores	1	16,7	16,7	83,3
Pérdida respuesta/Fracaso otro biológico	1	16,7	16,7	100,0
Total	6	100,0	100,0	

Tabla 16

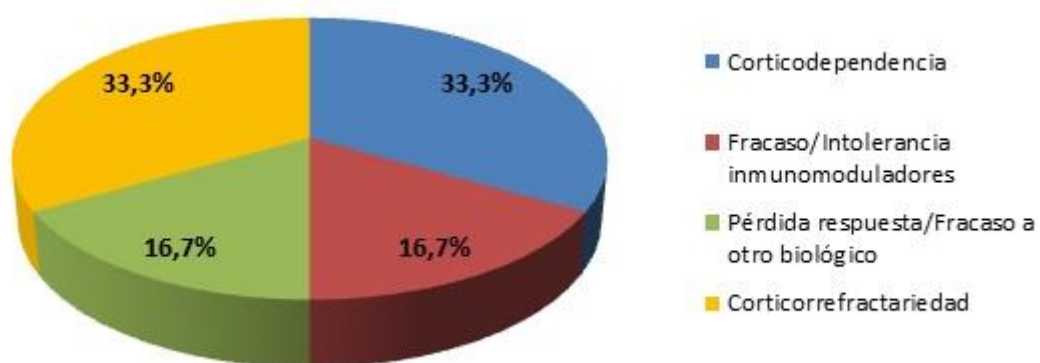


Gráfico 6

RESULTADOS TRAS INICIO DE TRATAMIENTO CON INFLECTRA®

Eficacia clínica

A la hora de analizar estadísticamente los resultados tras el inicio del tratamiento biológico con Inflectra®, y tal como se mencionó anteriormente, del total de los pacientes que iniciaron el estudio (n=29), parte de ellos no cumplieron los criterios de inclusión:

1. En EC, dos pacientes iniciaron tratamiento por EPA, otros dos no completaron todavía la pauta de inducción, y cuatro partían de estado de remisión clínica (por intolerancia a otro fármaco).
2. En CU, un paciente no completó todavía la pauta de inducción.

Por dicha razón, en EC excluimos a un total de ocho pacientes y en CU a uno, contando finalmente con n=20 (quince en EC y cinco en CU).

En primer lugar, analizamos la eficacia clínica en inducción (5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6). Tal y como vemos en las tablas 17 y 18, el inicio del biosimilar Inflectra® en la EC, supone un descenso estadísticamente significativo ($p=0.001$) en el índice de Harvey y consecuentemente en el nivel de actividad de la enfermedad, es decir, rechazamos la hipótesis nula (H_0).

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Harvey Inducción-	Rangos negativos	14(a)	8,46	118,50
Harvey Basal	Rangos positivos	1(b)	1,50	1,50
	Empates	0(c)		
	Total	15		

Tabla 17

a Harvey Inducción < Harvey Basal

b Harvey Inducción > Harvey Basal

c Harvey Inducción = Harvey Basal

Estadísticos de contraste

	Harvey Inducción – Harvey Basal
Sig. asintót. (bilateral)	0,001

Tabla 18

Sin embargo, en la CU, las diferencias encontradas en el índice de Mayo Parcial se asumirían por efecto del azar (aceptamos la H_0 , $p=0.068$)

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Harvey Inducción- Harvey Basal	Rangos negativos	4(a)	2,50	10,00
	Rangos positivos	0(b)	0,00	0,00
	Empates	1(c)		
	Total	5		

Tabla 19

a Harvey Inducción < Harvey Basal

b Harvey Inducción > Harvey Basal

c Harvey Inducción = Harvey Basal

Estadísticos de contraste

	Harvey Inducción - Harvey Basal
Sig. asintót. (bilateral)	0,068

Tabla 20

Extrapolamos las puntuaciones del índice de Harvey y Mayo Parcial a las categorías de remisión, respuesta parcial y no respuesta clínica, tal y como observamos en las tablas 21 y 22. Tras el inicio del biosimilar Inflectra®, el 73.3% de los pacientes con EC presentaron remisión clínica de la enfermedad, un 6.7% respuesta parcial, mientras que un 20% no respondieron al fármaco respectivamente. En el caso de la CU, el 40% se encuentra en estado de remisión clínica, 20% en respuesta parcial y un 40% no han respondido al fármaco.

Respuesta clínica en EC

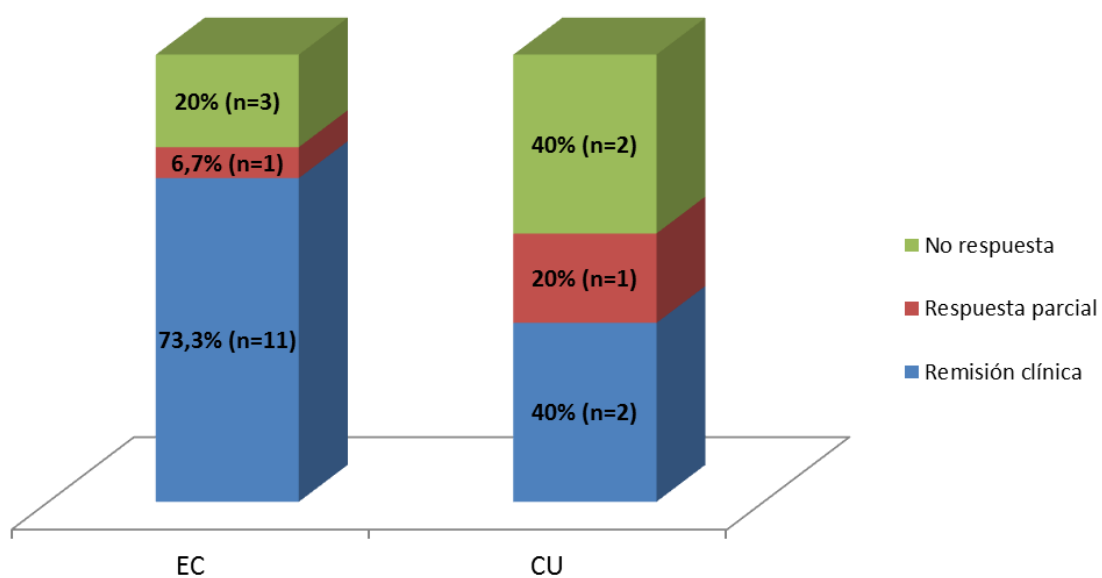
		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Remisión clínica	11	73,3	73,3
	Respuesta parcial	1	6,7	80,0
	No respuesta	3	20,0	100,0
	Total	15	100,0	
Perdidos	Sistema	8		
Total		23		

Tabla 21

Respuesta clínica en CU

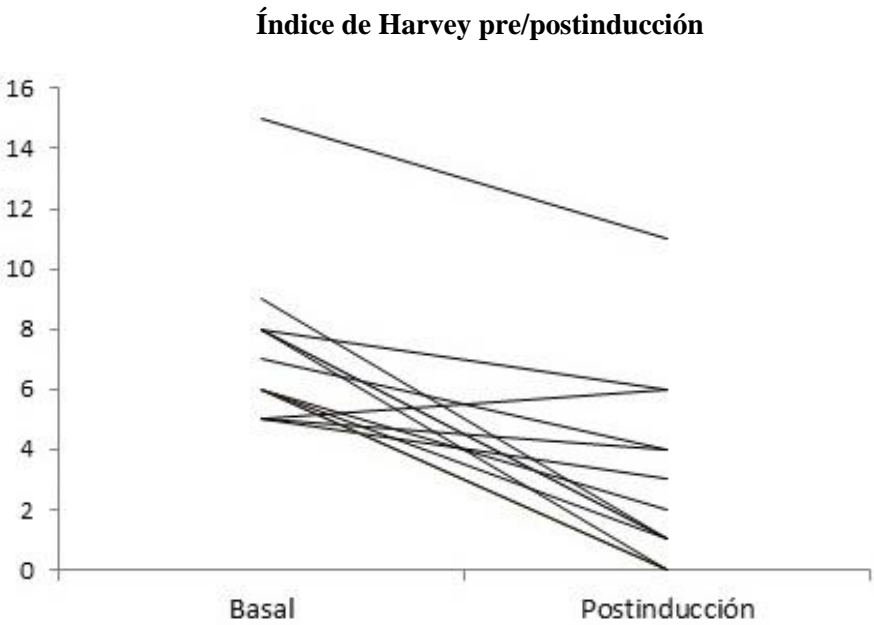
		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Remisión clínica	2	40,0	40,0
	Respuesta parcial	1	20,0	60,0
	No respuesta	2	40,0	100,0
	Total	5	100,0	
Perdidos	Sistema	1		
Total		6		

Tabla 22

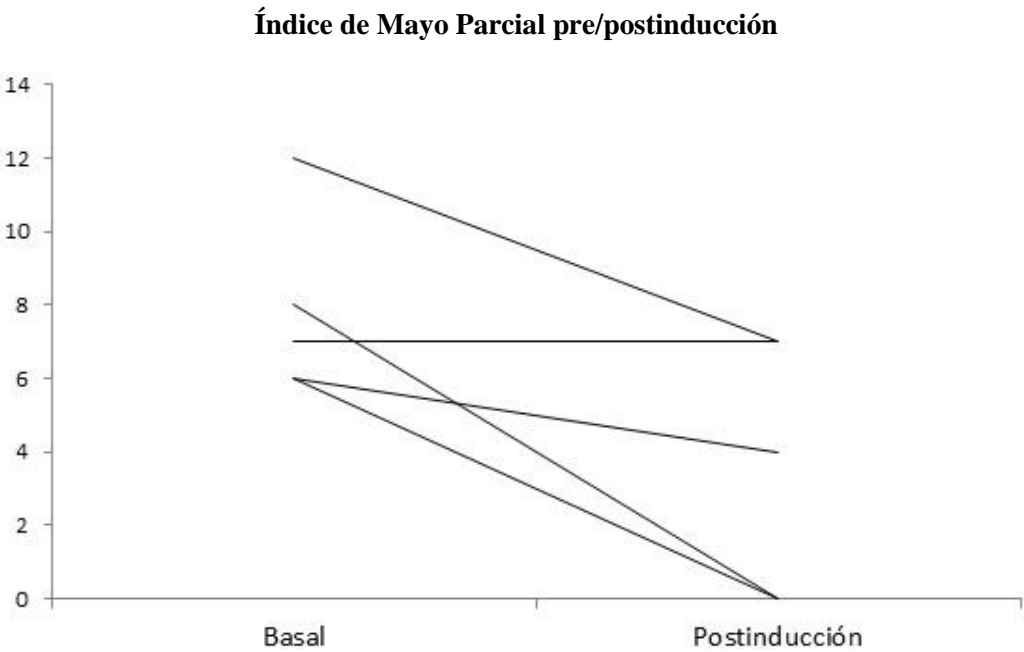


Gráfica 7

A continuación, observamos en las gráficas 8 y 9 dicho descenso generalizado en la puntuación de Harvey y Mayo Parcial de forma individual en cada uno de los pacientes a estudio.



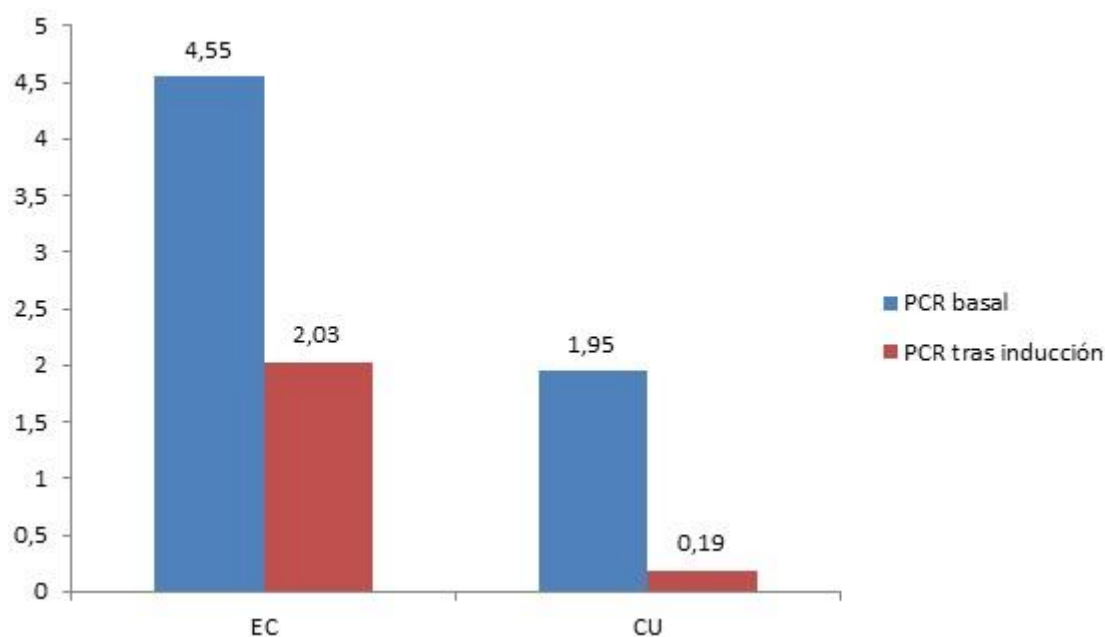
Gráfica 8



Gráfica 9

Del mismo modo, se analizaron los niveles de PCR antes y después de completar la pauta de inducción con el fármaco biosimilar, con el fin de mostrar de forma más objetiva el estado de la enfermedad en ese momento. Tal y como se aprecia en la gráfica 10 y tablas 23-26, observamos como existen diferencias en sus niveles en ambos momentos. Dichas diferencias fueron significativas en la EC ($p=0.01$) y en la CU ($p=0.04$)

Niveles de PCR antes y tras completar inducción con Inflectra



Gráfica 10

Rangos en EC

		N	Rango promedio	Suma de rangos
PCR inducción – PCR basal	Rangos negativos	14(a)	8,43	118,00
	Rangos positivos	2(b)	9,00	18,00
	Empates	0(c)		
	Total	16		

Tabla 23

- a PCR inducción < PCR basal
- b PCR inducción > PCR basal
- c PCR inducción = PCR basal

Estadísticos de contraste en EC

	PCR inducción – PCR basal
Sig. asintót. (bilateral)	0,010

Tabla 24

Rangos en CU

		N	Rango promedio	Suma de rangos
PCR inducción – PCR basal	Rangos negativos	5(a)	3,00	15,00
	Rangos positivos	0(b)	0,00	0,00
	Empates	0(c)		
	Total	5		

Tabla 25

- a PCR inducción < PCR basal
- b PCR inducción > PCR basal
- c PCR inducción = PCR basal

Estadísticos de contraste en CU

	PCR inducción – PCR basal
Sig. asintót. (bilateral)	0,043

Tabla 26

En último lugar, se analizó de nuevo la eficacia clínica mediante el índice de Harvey y Mayo Parcial en mantenimiento, es decir, a largo plazo una vez cumplida la inducción. En dicho análisis se incluyeron los pacientes que habían respondido tras la inducción, y así evaluar el mantenimiento o no de la respuesta.

Actualmente, nuestros pacientes no superan el año en tratamiento con el mismo (Rango 0.5-12 meses). Por dicho motivo, analizamos dicha eficacia asumiendo que el número de meses medio en tratamiento con el biosimilar es de 5.36 meses.

Tal y como se refleja en la tabla 28, vemos como el 73.3% y 40% de los pacientes con EC y CU respectivamente, se mantienen en estado de remisión clínica, no observándose por lo tanto cambios en la respuesta al fármaco respecto a su análisis tras completar la pauta de inducción.

Meses en tratamiento con Inflectra®

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Nº meses	29	0,50	12,00	5,3621	3,34583
N válido (según lista)	29				

Tabla 27

Eficacia clínica en mantenimiento

	EC	CU
Remisión clínica	11 (73.3%)	2 (40%)
Respuesta parcial	3	1
No respuesta	1	2

Tabla 28

Perfil de seguridad

Para analizar la incidencia de efectos adversos, estudiaremos el total de n=29 pacientes, sin hacer distinción entre EC y CU, asumiendo que los efectos no deseados pueden aparecer sin haber completado la pauta de inducción, es decir, habiendo recibido únicamente una dosis del fármaco.

En referencia a la tabla 29, objetivamos como un total de 5 pacientes (17.24%) presentaron algún efecto adverso relacionado supuestamente con el fármaco a estudio. De ellos un 6.9% presentaron reacción infusional leve y grave, y un 3.4% una reacción cutánea grave LES like, motivando la retirada del fármaco en los dos últimos casos.

RAM tras inicio de Inflectra®

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Reacción infusional leve	2	6,9	6,9	6,9
	Reacción infusional grave	2	6,9	6,9	13,8
	Psoriasis/LES like	1	3,4	3,4	17,2
	Ninguna	24	82,8	82,8	100,0
	Total	29	100,0	100,0	

Tabla 29

Del mismo modo, se evaluó el número de pacientes que por cualquier motivo tuvieron que suspender el tratamiento con Inflectra®. Tal y como vemos en la tabla 30, un total de 5 pacientes tuvieron que suspenderlo, siendo tres de ellos por efectos adversos (10.3%, ya comentados anteriormente) además de los dos por ausencia de respuesta primaria al fármaco (6.9%).

Causas que motivaron la retirada de Inflectra

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Efectos adversos	3	10,3	10,3	10,3
	No respuesta 1ª	2	6,9	6,9	17,2
	No retirada	24	82,8	82,8	100,0
	Total	29	100,0	100,0	

Tabla 30

DISCUSIÓN

En nuestra serie, la mayor parte de los pacientes que hemos tratado, concretamente el 79.3%, presentaban una EC, frente a un 20.7% con CU, algo habitual en otras series. La edad media de nuestros pacientes tratados es de 41.82 ± 13.33 años, y no existía un claro predominio de género (51.7% eran mujeres frente a un 48.3% hombres) o diferencias en el antecedente de consumo de tabaco.

Asimismo, observamos como las indicaciones principales de inicio del tratamiento con Inflectra® han sido: fracaso o intolerancia a inmunomoduladores y estados de corticodependencia y corticorrefractariedad en el 43.5% de los pacientes con EC y 33.3% con CU respectivamente.

Sin embargo, antes de interpretar los resultados, es imprescindible hacer hincapié en las limitaciones del estudio: análisis retrospectivo (presenta dificultad, en ocasiones, para interpretar los datos presentes en las historias clínicas), ausencia de grupo control, experiencia con el fármaco todavía escasa (tamaño muestral pequeño etc.), periodo de seguimiento a largo plazo insuficiente para evaluar su eficacia y efectos adversos de aparición tardía (neoplasias etc.), ausencia de niveles del fármaco...

A pesar de ellas, en nuestros pacientes, infliximab biosimilar ha sido eficaz en el tratamiento del brote de forma estadísticamente significativa en el caso de la EC (73.3% de los pacientes en estado de remisión clínica tras completar inducción). En la CU, dicha significación no se ha alcanzado (40% de los pacientes en remisión), probablemente por el escaso tamaño muestral hasta la fecha actual (n=5), aunque existe una tendencia clara a alcanzar mejores resultados a medio-largo plazo.

Nuestros resultados confirmarían los obtenidos por otros grupos, como el de la serie noruega de Jahnsen et al^{xxix}, en el que se obtuvo una tasa de remisión clínica a la semana 14 del 79 y 56% en EC y CU respectivamente. Del mismo modo, también se mantendrían en concordancia con series prospectivas publicadas más recientemente^{xxx}, destacando la serie húngara de Gecse et al^{xxxi}, presentada en la ECCO de este año 2016.

Asimismo, se observaron descensos en los niveles de PCR que también alcanzaron la significación estadística, tanto en la EC como en la CU (p=0.01 y 0.04 respectivamente). No se pudo analizar estadísticamente otras variables presentes en el cuaderno de recogida de datos tales como cifras de albúmina, VSG, niveles del fármaco etc. al no disponer de ellas en su totalidad en las historias clínicas de los sujetos a estudio.

Respecto a su perfil de seguridad, se observó que el 17.24% de los pacientes presentó algún tipo de efecto adverso, que en el 10.34% del total de pacientes motivó la retirada del fármaco de forma definitiva al comprometer gravemente la salud del paciente. La mayoría de dichos efectos adversos consistieron en reacciones a la infusión del fármaco.

Nuestro estudio ofrece, por lo tanto, resultados similares a otras líneas de investigación, demostrando una eficacia y perfil de seguridad adecuados. No obstante, los resultados y conclusiones definitivas acerca de su empleo serán dados a conocer en un plazo no muy lejano por ensayos clínicos ya en proceso. En el caso de que dicha biosemejanza entre el fármaco biosimilar e innovador se demuestre, entrará en debate el concepto de *sustitución*. Si bien infliximab biosimilar puede suponer la primera de opción en pacientes refractarios a tratamientos convencionales, su introducción en pacientes ya respondedores al biológico original motiva cierta controversia, ya que a pesar de ser eficaces para un fin común, se trata de agentes que no son idénticos, y por lo tanto tampoco intercambiables. Consecuentemente, la decisión de iniciar uno u otro debe realizarse de forma individualizada en cada paciente, considerando si es apropiado sustituir lo que está siendo efectivo, y que la aprobación de los biosimilares implica su disponibilidad y no su obligación de uso.

CONCLUSIONES

Si bien recientes publicaciones tanto retrospectivas como prospectivas acerca de la “bioequivalencia” entre infliximab innovador (Remicade®) y biosimilar (Inflectra®) ofrecen resultados que reflejan dicha semejanza, nuestro estudio se mantiene en la misma línea, sugiriendo que infliximab biosimilar es eficaz en el tratamiento del brote y mantenimiento de la EC y CU.

Sin embargo, debemos ser conscientes de que las grandes limitaciones del estudio, destacando la ausencia de seguimiento de los pacientes a largo plazo, pueden dar lugar a nuevos datos tanto en la eficacia como en el perfil de seguridad del fármaco no presentes y conocidas actualmente. Los ensayos clínicos futuros, y ya en marcha, serán la clave para confirmar la equiparabilidad de estos fármacos con el agente innovador, y así posicionarlos en el esquema terapéutico de la EIIC.

BIBLIOGRAFÍA

- ⁱ Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman, Arijs I, Van Assche G et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492–500.
- ⁱⁱ Levin A, Wildenberg M and Van den Brink G. Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis Advance Access* published February 19, 2016
- ⁱⁱⁱ Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J y en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa or Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2012.
- ^{iv} Ferrante M, Vermeire S, Fidler H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008; 2: 219–225.
- ^v Gomollón F. Novedades en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: una visión panorámica en 2014. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37 (3): 14-21.
- ^{vi} Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, Van Assche G and Vermeire S. Targeting TNF- α for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014; 14 (1).
- ^{vii} Rutgeerts P, Vermeire S and Van Assche G. Biological Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1182–1197.
- ^{viii} Stein AC, Rubin DT, Hanauer SB, Cohen RD. Incidence and predictors of clinical response, re-induction dose, and maintenance dose escalation with certolizumab pegol in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20 (10):1722-8.
- ^{ix} Moon W, Pestana L, Becker B, Loftus EV Jr, Hanson KA, Bruining DH et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(4):428-40.
- ^x Loftus EV, Colombel JF, Schreiber S, Randall CW, Regueiro M, Ali T et al. Safety of Long-Term Treatment With Certolizumab Pegol in Patients with Crohn's Disease, Based on a Pooled Analysis of Data From Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016.
- ^{xi} Gibson PR, Reinisch W, Sandborn W, Feagan BG, Marano CW, Strauss R et al. Long-term safety and efficacy of golimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the PURSUIT-SC maintenance study extension. *Gastroenterology*. 2014; 146 (1): S-587.

-
- ^{xii} Ge WS and Fan JG. Integrin antagonists are effective and safe for Crohn's disease: a meta-analysis *World J Gastroenterol*. 2015; 21(15):4744-9.
- ^{xiii} Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 8 (8).
- ^{xiv} Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-The McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014.
- ^{xv} Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu T, Mansfield J et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2014; 384: 309-18.
- ^{xvi} Jauregui-Amezaga A, Rovira M, Pinó-Donnay S, Marín PJ, Feu F, Elizalde JI et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: feasibility and toxicity. *Gastroenterology*. 2014; 146 (1):578.
- ^{xvii} Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak , et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004; 53: 1617-23.
- ^{xviii} Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjaer SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohns Colitis*. 2014.
- ^{xix} Vaughn BP, Gevers D, Ting A, Korzenik JR, Robson SC, Moss AC. Fecal microbiota transplantation induces early improvement in symptoms in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014; 146 (1): 591-2.
- ^{xx} Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P et al. 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; 72(10):1605-12
- ^{xxi} Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct; 72(10):1613-20.
- ^{xxii} Dae Hyun Yoo, Choongseob Oh, SeungSuh Hong and Won Park. Analysis of clinical trials of biosimilar infliximab (CT-P13) and comparison against historical clinical studies with the infliximab reference medicinal product. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2015; 11(1): 15–24.

-
- ^{xxiii} Danese S, Fiorino G, and Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1548-1550.
- ^{xxiv} Papamichael K, Van Stappen T, Jairath V, Gecse K, Khanna R, D'Haens G et al. Review article: pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42: 1158–1169.
- ^{xxv} Fiorino, Manetti N, Geccherle A, Bossa F, Guidi L, Rizzuto L et al. Prospective observational study on safety and efficacy of infliximab biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: preliminary results of the PROSIT BIO cohort. En: *Digestive Disease Week. San Diego*; 2016.
- ^{xxvi} Bortlik M, Kolar M, Duricova D, Malickova K, Hrubá V, Machkova N et al. Biosimilar Infliximab Is Effective and Safe in IBD Patients Naïve to Anti-TNF Therapy: A Tertiary Center Experience. En: *Digestive Disease Week. San Diego*; 2016.
- ^{xxvii} Díaz Hernández L, Rodríguez González GE, Vela González M, Tardillo Marín CA, Rodríguez Díaz CY, Arranz Hernández L, et al. Efficacy and safety of switching between originator and biosimilar infliximab in patients with inflammatory bowel disease in practical clinic: results to 6 months. En: *ECCO Congress. Amsterdam*; 2016.
- ^{xxviii} Guerra Veloz M., Argüelles Arias F, Perea Amarillo, Castro Laria L, Maldonado Pérez MB, Benítez Roldán A et al. Safety and efficacy of infliximab biosimilar (Remsima©) in ulcerative colitis disease patients in clinical practice: results after 6-months treatment. En: *ECCO Congress. Amsterdam*; 2016.
- ^{xxix} Jahnsen J, Espen Detlie T, Vatn S and Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9 (1): 45–52.
- ^{xxx} Keil R, Wasserbauer M, Zadorová Z, Hajer J, Drastich P, Wohl P et al. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2016.
- ^{xxxi} Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016.