



50

Preguntas clave en

LA TERAPIA BIOLÓGICA CON BIOCOMPARABLES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

EDITOR Y AUTOR :

JESÚS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com



50

Preguntas clave en

LA TERAPIA BIOLÓGICA CON BIOCOMPARABLES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

EDITOR Y AUTOR

JESÚS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO

*Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad
Inflamatoria Intestinal*

*Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2024 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2024 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 978-84-10072-43-5

Ref.: 10188BMEX241

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Abreviaturas

ADA	anticuerpo antiinfluximab
AR	artritis reumatoide
CDAI	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn
CUCI	colitis ulcerosa crónica idiopática
EC	enfermedad de Crohn
EII	enfermedad inflamatoria intestinal
FC	farmacocinética
FD	farmacodinámica
IC	intervalo de confianza
IFX	influximab
iv.	intravenoso
PCR	proteína C reactiva
sc.	subcutáneo
TNF	factor de necrosis tumoral
TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa

Índice

Prólogo	VII
Conceptos	1
• ¿Qué es un biosimilar o biocomparable?	1
• ¿Por qué se llama biocomparable en México?	1
• ¿Cómo se define un biocomparable en México?	1
• ¿Qué diferencia hay entre los productos biotecnológicos con respecto a los medicamentos genéricos?	1
• ¿Qué es la intercambiabilidad?	2
• ¿Qué es la sustitución?	2
• ¿Qué es la extrapolación de la indicación?	2
• ¿Qué es el cambio (<i>switching</i>) de tratamiento entre original y biosimilares o biocomparables y viceversa?	2
Generalidades	2
• ¿Por qué se inició el desarrollo de biosimilares o biocomparables?	2
• ¿Cuáles son las características de los biosimilares o biocomparables?	3
• ¿Cuáles son los requisitos para la autorización de un biosimilar o biocomparable <i>versus</i> el medicamento de referencia?	3
• ¿Cuál es el primer biocomparable de infliximab aprobado para las enfermedades inmunomediadas a nivel global, incluyendo México?	3
• ¿Cuáles son las vías de administración de los biosimilares o biocomparables?	4
• ¿Cuáles son los biosimilares o biocomparables de infliximab aprobados a nivel mundial para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal?	4
• ¿Cuáles son los biosimilares o biocomparables de adalimumab aprobados para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal?	4

Evidencia clínica	5
• ¿Cuáles son los obstáculos más importantes para incrementar el uso de los biocomparables?	5
• ¿Cuáles son las indicaciones de los biocomparables (biosimilares) en la enfermedad inflamatoria intestinal?	5
• ¿Cuál es la eficacia clínica de cambiar el infliximab original (Remicade®) por el biocomparable (biosimilar) de CT-P13 o infliximab (Remsima®) en los pacientes con diversas enfermedades inmunomediadas?	5
• ¿Existe evidencia acerca del cambio del infliximab original por el biocomparable en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?	6
• ¿Qué datos existen del mundo real acerca del cambio de la terapia anti-TNF original (infliximab y adalimumab) por biocomparables?	6
• ¿Qué hay acerca del cambio reverso del biocomparable al original (<i>reverse-switch</i>)?	6
• ¿Es efectivo y seguro realizar múltiples cambios (<i>switches</i>) entre biocomparables de infliximab posterior al uso inicial de infliximab original en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?	7
• ¿Cuál es la eficacia del cambio de biocomparable a biocomparable de infliximab para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal?	7
• ¿Cuál es la eficacia del biocomparable de infliximab con inducción intravenosa en las semanas 0 y 2 tras administración intravenosa <i>versus</i> subcutánea en pacientes con EII?	8
• ¿Cuál es la seguridad del biocomparable de infliximab intravenoso <i>versus</i> subcutáneo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?	8
• ¿Cuál es la inmunogenicidad del biocomparable de infliximab intravenoso <i>versus</i> subcutáneo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?	9
• ¿Cómo se comportan los niveles de infliximab biocomparable en ambos grupos de administración, intravenosa <i>versus</i> subcutánea?	9
• ¿Cuál es la eficacia del cambio de intravenoso a subcutáneo del biocomparable de infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?	9
• ¿Cuáles son los desenlaces clínicos a largo plazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab biocomparable por vía intravenosa <i>versus</i> subcutánea?	9
• ¿Cuál es la inmunogenicidad de los biocomparables de infliximab fuera de la enfermedad inflamatoria intestinal?	10
• ¿Cuál es la eficacia de infliximab subcutáneo (Remsima®) como monoterapia <i>versus</i> terapia combinada con un inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?	10
• ¿Cómo se comportaron los niveles de infliximab subcutáneo (Remsima®) como monoterapia <i>versus</i> terapia combinada con un inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?	11

- ¿Cuál es la frecuencia de inmunogenicidad del infliximab subcutáneo (Remsima®) como monoterapia *versus* terapia combinada con un inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? 11
- ¿Cuál es la seguridad de infliximab subcutáneo (Remsima®) como monoterapia *versus* terapia combinada con un inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? 11
- ¿Cuál es la seguridad de las infusiones rápidas de infliximab original y biocomparable en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? 11
- ¿Existe un estudio que evalúe la costo-eficacia entre el infliximab original y su biocomparable en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? 12
- ¿Cuál es el impacto en el ahorro con la introducción de biocomparables en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? 12
- Posición de diversas asociaciones médicas** 12
- ¿Cuál es la posición de la Asociación Canadiense de Gastroenterología sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica? 12
- ¿Cuál es la posición de la Sociedad Española de Patología Digestiva sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica? 13
- ¿Cuál es la posición del Grupo Italiano de enfermedad inflamatoria intestinal sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica? 13
- ¿Cuál es la posición de la Organización Europea de Crohn y CUCI sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica? 13
- ¿Cuál es la posición de la Fundación de Crohn y Colitis de América sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica? 14
- ¿Cuál es la posición de la Sociedad Británica de Gastroenterología sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica? 14
- ¿Cuál es la posición del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal? 14
- Conclusiones** 15
- Bibliografía** 16

Prólogo

En los últimos 20 años se ha observado un importante avance en el desarrollo de terapia avanzada como la terapia biológica y moléculas pequeñas. Cabe mencionar que la primera terapia biológica aprobada fue el infliximab, que bloquea el factor de necrosis tumoral α en pacientes con enfermedad de Crohn, a finales de la década de 1990. Estos importantes avances en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se han enfocado al desarrollo de varios agentes biológicos que bloquean de manera específica otras moléculas, como las integrinas e interleucinas. Actualmente, en México contamos con diversos agentes biológicos con cuatro mecanismos de acción diferentes: bloqueantes del factor de necrosis tumoral α , inhibidores de las integrinas, inhibidores de las interleucinas 12 y 23, e inhibidores selectivos sólo de la interleucina 23.

En consecuencia, debido a que la terapia anti-TNF- α fue la primera en usarse en pacientes con EII, en los últimos años se ha producido un importante desarrollo de biocomparables o biosimilares en relación con este mecanismo de acción. Este libro se enfoca en diversas preguntas clave al respecto, y para mayor claridad se ha dividido en cinco secciones: «Conceptos», «Generalidades», «Evidencia clínica», «Posición de diversas asociaciones médicas» y «Conclusiones».

Es importante comentar que los biocomparables o biosimilares son productos biológicos altamente similares al producto original o de referencia que surgen como una alternativa en el tratamiento de pacientes con EII, con el fin de disminuir los costos de la terapia biológica en el sistema de salud y aumentar su acceso a un mayor número de enfermos. Antes de considerar el uso de un biocomparable o biosimilar es importante considerar la evidencia clínica que sustente la eficacia y seguridad del mismo, y con ello poder continuar con el adecuado control de la EII, así como informar al paciente ante la posibilidad del cambio de dicha terapia.

Esta obra está dirigida a médicos especialistas en EII, gastroenterólogos, coloproctólogos y residentes en formación en estas áreas. Espero que les sea de mucha utilidad en su práctica clínica.

Atentamente,

Editor y autor
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
*Fundador y Director de la Clínica
de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

50 preguntas clave en la terapia biológica con biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

CONCEPTOS

¿Qué es un biosimilar o biocomparable?

Es un producto bioterapéutico similar a un producto de referencia autorizado previamente en términos de calidad, seguridad y eficacia, el cual presenta mínimas diferencias en la estructura o composición química del biológico¹.

¿Por qué se llama biocomparable en México?

Es importante destacar que los términos biocomparable y biosimilar son sinónimos, sólo que en México la legislación tuvo que modificar su nomenclatura para no confundir al prescriptor y al paciente con una marca de medicamentos en nuestro país².

¿Cómo se define un biocomparable en México?

De acuerdo al artículo 222 bis del Reglamento de Insumos de la Ley General de Salud, un medicamento biocomparable se define como aquel medicamento no innovador que ha demostrado tener calidad, eficacia y seguridad comparables con el medicamento de referencia³.

¿Qué diferencia hay entre los productos biotecnológicos con respecto a los medicamentos genéricos?

Las proteínas recombinantes como los anticuerpos monoclonales son moléculas estructuralmente más complejas, por lo que no hay «equivalencia absoluta» entre el medicamento innovador y el biocomparable; siempre presentarán diferencias, aunque mínimas, que determinan la necesidad de solicitar al fabricante los estudios de biocomparabilidad, definidos como aquellos necesarios que demuestren calidad, eficacia y seguridad.

¿Qué es la intercambiabilidad?

La intercambiabilidad se conoce como la sustitución del producto biológico por otro producto biológico biosimilar al producto de referencia, esperando que el producto biológico biosimilar consiga los mismos resultados clínicos que el producto de referencia en cualquier paciente con la misma seguridad y eficacia derivados de alternar y cambiar el tratamiento, y que los riesgos no son mayores que con el uso del producto de referencia sin alternar ni cambiar el tratamiento en pacientes estabilizados con el tratamiento previo⁴.

¿Qué es la sustitución?

Consiste en administrar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel farmacéutico sin consultar con el médico tratante.

¿Qué es la extrapolación de la indicación?

Se refiere a la aprobación de un biosimilar para una o más de las indicaciones que posee el producto biológico de referencia, a pesar de que ese biológico no haya sido estudiado en un ensayo clínico comparativo para todas las indicaciones. En consecuencia, se debe proporcionar una justificación científica suficiente en el contexto de la totalidad de la evidencia, como una evaluación del mecanismo de acción del ingrediente activo en cada indicación⁵.

Por otro lado, la extrapolación de indicaciones se ha definido como el recurso regulatorio en el que se exenta de estudios clínicos al medicamento biotecnológico en determinadas indicaciones terapéuticas con el propósito de obtener un permiso de comercialización, tomando en cuenta el total de la evidencia demostrada por el fabricante durante el proceso de registro en términos de calidad, eficacia y seguridad en las indicaciones principales⁶.

¿Qué es el cambio (*switching*) de tratamiento entre original y biosimilares o biocomparables y viceversa?

El concepto de cambio de tratamiento no sólo se refiere a los cambios de medicamento original a biosimilar y de biosimilar a original (sentido estricto de intercambiabilidad), sino también al cambio de original a original y de biosimilar a biosimilar⁷, tal como se ilustra en la figura 1.

GENERALIDADES

¿Por qué se inició el desarrollo de biosimilares o biocomparables?

El interés surge a partir del vencimiento de la patente de los biológicos innovadores, en donde se ha iniciado un esfuerzo intenso para desarrollar

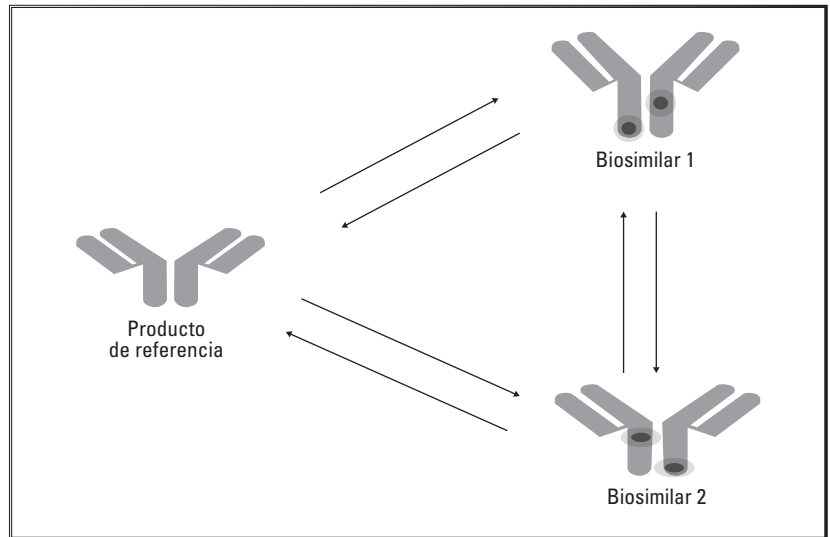


Figura 1. *Diversos cambios entre el biológico de referencia y los biocomparables.*

versiones alternativas, conocidas como biocomparables, definidas como los medicamentos no innovadores que han demostrado calidad, eficacia y seguridad comparables a las del medicamento innovador. Los biocomparables pretenden ser estructuralmente idénticos a los medicamentos de referencia, pero ofreciendo un mejor costo-beneficio para el paciente y la institución de salud⁸.

¿Cuáles son las características de los biosimilares o biocomparables?

En la tabla 1 se resumen las principales características.

¿Cuáles son los requisitos para la autorización de un biosimilar o biocomparable *versus* el medicamento de referencia?

En la figura 2 se ilustran los requisitos comparables entre el producto de referencia y el biosimilar o biocomparable⁹.

¿Cuál es el primer biocomparable de infliximab aprobado para las enfermedades inmunomediadas a nivel global, incluyendo México?

El CT-P13 (infliximab), conocido comercialmente como Remsima[®], también ha sido aprobado para todas las indicaciones terapéuticas por medio de la extrapolación de indicaciones. En consecuencia, Remsima[®] está autorizado para

Tabla 1. Características de los biológicos biosimilares o biocomparables³

Muy similar al medicamento de referencia	El biosimilar tiene propiedades físicas, químicas y biológicas muy parecidas al medicamento de referencia. Puede que existan pequeñas diferencias con el medicamento de referencia que no son clínicamente significativas desde el punto de vista de la seguridad o la eficacia
Ninguna diferencia clínicamente significativa con el medicamento de referencia	No se espera que haya diferencias en el rendimiento clínico. Los estudios clínicos en los que se basa la aprobación de un biosimilar confirman que las diferencias no tendrán efectos sobre la seguridad ni la eficacia
La variabilidad del biosimilar se mantiene dentro de unos límites estrictos	Sólo se permite un pequeño margen de variabilidad cuando las pruebas científicas demuestran que no afecta a la seguridad ni a la eficacia del biosimilar. El rango de variabilidad es el mismo que el permitido entre lotes del medicamento de referencia. Esto se consigue mediante un proceso de fabricación consistente que garantice que todos los lotes tienen calidad probada
Las mismas normas rigurosas de calidad, seguridad y eficacia	Para que se aprueben se tienen que cumplir las mismas normas estrictas de calidad, seguridad y eficacia que se aplican a cualquier otro medicamento

ser empleado en la enfermedad inflamatoria intestinal tanto en pacientes *nai-*ve como en aquellos en remisión.

¿Cuáles son las vías de administración de los biosimilares o biocomparables?

Los biosimilares de infliximab se administran por vía intravenosa (iv.), aunque recientemente se ha aprobado en México el conocido comercialmente como Remsima[®] por vía subcutánea (sc.)¹⁰. Los biosimilares de adalimumab se administran por vía sc.

¿Cuáles son los biosimilares o biocomparables de infliximab aprobados a nivel mundial para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal?

Remsima[®] (Celltrion), Inflectra[®] (Pfizer/Celtrion), Ixifi[®] (Pfizer), Avsola[®] (Amgen), Flixabi[®] (Bioepis) y Zessly[®] (Sandoz).

¿Cuáles son los biosimilares o biocomparables de adalimumab aprobados para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal?

A nivel de Europa, Amsparity[®] (Pfizer), Amgevita[®] (Amgen), Cyltezo[®] (Boehringer Ingelheim), Idacio[®] (Fresenius Kabi), Hyrimoz[®] (Sandoz), Hefiya[®] (Sandoz), Hulio[®] (Mylan), Imraldi[®] (Samsung Bioepis), Halimatoz[®] (Sandoz), Yuflyma[®] (Celltrion) y Solymbic[®] (Amgen Europe). A nivel de EE.UU., por parte de la *Food Drug Administration* están aprobados: Abrilada[®] (Pfizer), Amjevita[®] (Amgen), Cyltezo[®] (Boehringer Ingelheim), Hulio[®] (Mylan), Hyrimoz[®] (Novartis/Sandoz), Hadlima[®] (Merck/Samsung) y Yuflyma[®] (Celltrion).

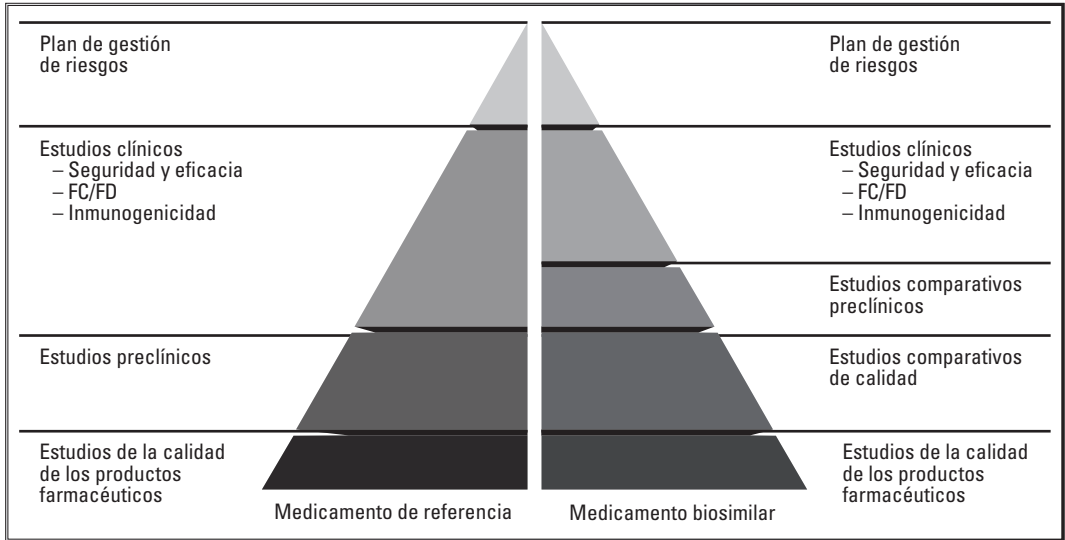


Figura 2. Requisitos para la autorización de un biosimilar o biocomparable versus el medicamento de referencia. FC: farmacocinética; FD: farmacodinámica.

¿Cuáles son los obstáculos más importantes para incrementar el uso de los biocomparables?

Existen varios factores, como retrasos de las políticas regulatorias, actividades de litigio de patentes prolongadas, reglas diversas de reembolsos federales, políticas de contratación y la competencia limitada.

EVIDENCIA CLÍNICA

¿Cuáles son las indicaciones de los biocomparables (biosimilares) en la enfermedad inflamatoria intestinal?

El biocomparable o biosimilar se usa en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) con actividad moderada-grave refractarios o intolerantes al tratamiento convencional.

¿Cuál es la eficacia clínica de cambiar el infliximab original (Remicade®) por el biocomparable (biosimilar) de CT-P13 o infliximab (Remsima®) en los pacientes con diversas enfermedades inmunomediadas?

La no inferioridad del tratamiento después del cambio entre infliximab de Remicade® y CT-P13 de Remsima® en sus diferentes indicaciones terapéuticas fue reportada por Jorgensen, et al. en el estudio NOR-SWITCH (fase IV), un ensayo aleatorizado (razón 1:1), doble ciego y con 52 semanas de seguimiento.

El objetivo primario fue valorar el empeoramiento de la enfermedad después del cambio de tratamiento al biocomparable con un margen de no inferioridad de hasta un 15%, asumiendo que no más del 30% de todos los pacientes empeorarían durante el seguimiento. Se incluyeron 408 pacientes con enfermedad inflamatoria crónica (EC, CUCI, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis en placa), los cuales fueron evaluados mediante escalas clínicas respectivas en cada indicación. No se realizaron análisis estadísticos por indicación terapéutica en este estudio. Los resultados globales indican que 53 de 202 pacientes (26%) con EII empeoraron con el tratamiento innovador (grupo sin cambiar al biocomparable), mientras que 61 de 206 pacientes (30%) empeoraron con el CT-P13 (grupo cambiado al biocomparable). No hubo diferencias significativas en el análisis estadístico global ni en la frecuencia de eventos adversos serios (cerca del 10%) ni de inmunogenicidad¹¹.

¿Existe evidencia acerca del cambio del infliximab original por el biocomparable en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En una revisión sistemática con 50 estudios con un único cambio (*switch*) de terapia anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) original a biocomparables, no se encontraron diferencias en cuanto a eficacia, seguridad ni inmunogenicidad¹².

En otra revisión sistemática de 24 estudios se confirmó que se mantiene la remisión clínica de la EII en la mayoría de los pacientes, siendo del 88% (intervalo de confianza [IC] 95%: 86-89%); y más específicamente, para la EC fue del 86% (IC 95%: 82-89%) y del 93% (IC 95%: 89-96%) en pacientes con CUCI¹³.

¿Qué datos existen del mundo real acerca del cambio de la terapia anti-TNF original (infliximab y adalimumab) por biocomparables?

En una revisión sistemática se incluyeron 43 estudios observacionales del mundo real con un total de 7,462 pacientes adultos con EII (70% con enfermedad de Crohn y 30% con CUCI). De estos estudios, 32 fueron con infliximab y 11 con adalimumab. En relación con infliximab, el 75% de los pacientes se encontraban en remisión clínica en el momento del cambio y el 75% mantuvo la remisión clínica más allá de los 12 meses de seguimiento, en comparación con el 78% de los pacientes que continuaron con el medicamento original. Por otro lado, en los pacientes tratados con adalimumab, el 86% de los pacientes estaban en remisión en el momento del cambio y el 82% mantuvo la remisión a los seis meses de seguimiento¹⁴.

¿Qué hay acerca del cambio reverso del biocomparable al original (*reverse-switch*)?

En un estudio observacional y prospectivo, los pacientes con EII que cambiaron del biosimilar al biológico original de infliximab (Remicade®) experimentaron resultados similares con respecto a la remisión clínica (Índice de actividad

de la enfermedad de Crohn [CDAI] < 150 y ausencia de drenaje de las fístulas en EC, o Mayo < 3 en CUCI) al inicio y posteriormente a las semanas 16 y 24. Además, los niveles séricos fueron similares y no hubo diferencia significativa en la inmunogenicidad¹⁵.

En otro estudio de cohorte multicéntrico y retrospectivo con 758 pacientes con EII que previamente habían cambiado del infliximab original al biosimilar CT-P13, se realizó cambio inverso (*reverse-switch*) en 75 pacientes (9.9%) por efectos adversos gastrointestinales y dermatológicos. Se observó una mejoría de los síntomas en el 73.3% de los pacientes después del cambio inverso del biosimilar al biológico original, y siete de nueve pacientes (77.8%) con pérdida de respuesta la recuperaron¹⁶.

¿Es efectivo y seguro realizar múltiples cambios (switches) entre biocomparables de infliximab posterior al uso inicial de infliximab original en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En un estudio de cohorte de la vida real que incluyó 297 pacientes (196 con EC [66%] y 101 pacientes con CUCI y EII no clasificable [34%]), estos fueron cambiados por tercera ocasión de un biocomparable de infliximab a otro biocomparable (Remsima®) y seguidos un promedio de 7.5 meses (rango: 6.8-8.1). Los resultados mostraron que 265 (89.2%) fueron vírgenes al tratamiento biológico y moléculas pequeñas. La mayoría de los pacientes sometidos a múltiples cambios de biocomparables de infliximab tuvieron EC ($p = 0.0001$) con enfermedad perianal ($p = 0.01$), menor duración de la enfermedad ($p = 0.0001$) y duración con infliximab ($p = 0.0001$), menor tratamiento combinado con inmunomoduladores ($p = 0.0001$) y vírgenes a terapia biológica ($p = 0.0001$). La remisión clínica y bioquímica (proteína C reactiva [PCR] < 5 mg/dl y calprotectina fecal $\leq 250 \mu\text{g/g}$) se mantuvo en al menos el 75% de los pacientes con EII. Finalmente, en relación con la seguridad, sólo se presentaron seis eventos adversos en cinco de 297 pacientes, que incluyeron artralgia, infección por covid-19 grave, insuficiencia cardíaca, carcinoma escamoso de piel y reacción psoriásica y en la piel. De este trabajo se concluye que los cambios múltiples de infliximab del original a dos biocomparables fue efectivo y seguro¹⁷.

¿Cuál es la eficacia del cambio de biocomparable a biocomparable de infliximab para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal?

De manera similar, en un estudio de un único centro en EII de Edimburgo se examinó a pacientes con EII ($n = 246$) que fueron cambiados de CT-P13 a GP1111 (57/246, doble cambio). No se observaron diferencias significativas entre el índice de Harvey-Bradshaw, la puntuación de Mayo, la PCR, la calprotectina fecal y niveles mínimos de infliximab en comparación antes y a los seis meses después de GP1111 –cambio de CT-P13 a GP1111– (único cambio de biosimilar a biosimilar) o referencia de infliximab a grupos de CT-P13 a GP1111 (doble cambio)¹⁸.

En otro estudio de cohorte multicéntrico sobre EII en la vida real se informaron hallazgos del cambio entre biosimilares de infliximab en dos centros de EII en el Reino Unido¹⁹. Un total de 289 pacientes con EII cambiaron del biosimilar CT-P13 a GP1111. Los resultados reportados incluyeron aceptabilidad del paciente, reacciones a la infusión y cantidad de infliximab de «mejor valor» (marca con el menor costo de adquisición) administrado durante un periodo de seis meses. El estudio concluyó que el cambio entre biosimilares de infliximab era aceptable para los pacientes y se asociaba con una baja tasa de reacciones a la infusión. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a la pérdida de respuesta durante un periodo de seis meses fue consistente con las tasas de pérdida de respuesta publicadas¹⁹.

¿Cuál es la eficacia del biocomparable de infliximab con inducción intravenosa en las semanas 0 y 2 tras administración intravenosa versus subcutánea en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico y paralelo se incluyeron 131 pacientes con EII, los cuales fueron aleatorizados a recibir Remsima[®] por vía sc. a dosis de 120 mg (peso < 80 kg) o 240 mg (peso ≥ 80 kg) cada dos semanas, o continuar con Remsima[®] 5 mg/kg por vía iv. a las seis semanas y después cada ocho semanas. Los resultados mostraron que la respuesta clínica por índice parcial de Mayo en pacientes con CUCI fue similar, sin diferencias estadísticamente significativas a la semana 30 entre ambos grupos de Remsima[®] sc. versus Remsima[®] iv. (86.8 vs. 74.4%, respectivamente; $p = 0.2501$). Las tasas de remisión clínica tampoco fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos a la semana 30, siendo del 60.5% para el Remsima[®] sc. versus el 38.5% en el grupo de Remsima[®] iv. ($p = 0.0694$). La proporción de pacientes que tuvieron mejoría endoscópica a la semana 22 fue del 47.4 versus el 30.8% entre los grupos de Remsima[®] sc. versus iv., respectivamente ($p = 0.1646$)²⁰.

Por otro lado, en relación con los pacientes con EC, la respuesta clínica por CDAI se documentó en el 64.3 versus el 64% entre ambos grupos de Remsima[®] sc. versus iv., respectivamente, a la semana 54, sin alcanzar diferencias significativas; mientras que en la remisión clínica por CDAI también se observaron tasas del 57.1 versus el 56% en los grupos de Remsima[®] sc. versus iv., respectivamente. La respuesta endoscópica se observó en el 78.6 versus el 42.9% ($p = 0.1564$), así como la remisión endoscópica en el 35.7 versus el 14.3% entre los grupos de Remsima[®] subcutáneo (sc.) versus intravenoso (iv.), respectivamente, a la semana 30²⁰.

¿Cuál es la seguridad del biocomparable de infliximab intravenoso versus subcutáneo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Ambas vías de administración son seguras, ya que no se observaron diferencias significativas entre los eventos adversos (47.0 vs. 32.3%) ni en los eventos adversos serios (4.5 vs. 4.6%) entre los grupos de Remsima[®] sc. e iv., respectivamente, en la semana 30²⁰.

¿Cuál es la inmunogenicidad del biocomparable de infliximab intravenoso *versus* subcutáneo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

La proporción de anticuerpos antiinfliximab (ADA) positivos incrementó de manera gradual en el grupo de Remsima® sc. a lo largo del estudio, cuyos niveles no se incrementaron en el grupo de Remsima® iv. posterior al cambio a Remsima® sc. De la semana 38 a la 54, la frecuencia de ADA positivos no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos de Remsima® iv. *versus* Remsima® sc. (semana 38: $p = 0.8603$; semana 46: $p = 0.1576$; semana 54: $p = 0.3787$)²⁰.

¿Cómo se comportan los niveles de infliximab biocomparable en ambos grupos de administración, intravenosa *versus* subcutánea?

Los niveles séricos de infliximab biocomparable (Remsima®) fueron similares, superiores a 15 µg/ml, hasta las seis semanas durante la fase de inducción iv. y posteriormente en el grupo de Remsima® sc. los niveles de Remsima® se mantuvieron en adecuadas concentraciones séricas mayores a 20 µg/ml desde la semana 14 hasta la 54; en cambio, en el grupo que se mantuvo con Remsima® iv. los niveles séricos de infliximab disminuyeron por debajo de 5 µg/ml a partir de la semana seis hasta la 38, en donde presentaron elevación del nivel sérico de 18 µg/ml, casi comparable con la administración sc., que fue de 20 µg/ml hasta la semana 54²⁰.

¿Cuál es la eficacia del cambio de intravenoso a subcutáneo del biocomparable de infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En un estudio multicéntrico y observacional llamado REMSWITCH, que consistió en cambiar Remsima® de la administración iv. a la sc., se observó que la tasa de recaída fue del 6.7 y 7.3% en pacientes con EII que estaban con dosis de 5 o 10 mg/kg, respectivamente, entre las cuatro y ocho semanas después del cambio de la vía de administración²¹.

¿Cuáles son los desenlaces clínicos a largo plazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab biocomparable por vía intravenosa *versus* subcutánea?

En un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 61 pacientes, de los cuales 23 continuaron con infliximab biocomparable (Remsima®) por vía iv. a dosis de 5 o 10 mg/kg y 38 pacientes fueron cambiados a la administración sc. (Remsima®) a dosis de 120 mg cada dos semanas, los resultados mostraron a un año de seguimiento que la remisión clínica fue del 87 *versus* el 86.8% entre los grupos iv. y sc., respectivamente. La remisión bioquímica fue similar, del 95.7% en el grupo de Remsima® iv. *versus* el 89.5% en el de Remsima® sc. La

cicatrización mucosa se observó en el 56% del grupo iv. *versus* el 68% del grupo sc., sin diferencias significativas ($p = 0.138$). Otros desenlaces como visitas al servicio de urgencias, hospitalizaciones y cirugías fueron muy bajos en ambas vías de administración al año de seguimiento²².

¿Cuál es la inmunogenicidad de los biocomparables de infliximab fuera de la enfermedad inflamatoria intestinal?

El mejor nivel de evidencia fuera de la EII es proporcionado por dos ensayos controlados (PLANETRA y PLANETAS), que no muestran diferencias en términos de formación de ADA entre el estudio de poblaciones tratadas con infliximab (IFX) original y Remsima®. En estos estudios se observaron frecuencias similares del 25.4 *versus* el 25.8% en la semana 14; del 48.4 *versus* el 48.2% en la semana 30, y del 52.3 *versus* el 49.5% en la semana 54 entre infliximab biocomparable (Remsima®) y el infliximab original o de referencia, respectivamente²³. En una revisión sistemática se informó que no hubo aumento de la formación de ADA en pacientes con AR tratados con biosimilares, y se concluyó que la inmunogenicidad parecía comparable en grupos de tratamiento en todos los estudios previos²⁴.

Datos del programa de desarrollo clínico que condujo a la aprobación del biosimilar SB2 de IFX (Flixabi®) mostraron un ligero incremento de positividad de ADA, que fue mayor en el ensayo de artritis reumatoide (AR). Las tasas de ADA fueron más altas en la cohorte de Flixabi® en un 5-12%. A pesar de estas diferencias numéricas observadas, no hubo un efecto significativo sobre cualquiera de los parámetros de eficacia analizados. Los análisis de subgrupos no revelan diferencias de relevancia clínica en ninguno de los sujetos con ADA negativo al comparar Flixabi® y el original. Limitaciones en los ensayos de inmunogenicidad que se utilizaron para probar ADA pueden explicar la mayor incidencia de ADA en el grupo de Flixabi®²⁵.

¿Cuál es la eficacia de infliximab subcutáneo (Remsima®) como monoterapia *versus* terapia combinada con un inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico se incluyeron 66 pacientes con EII, los cuales fueron aleatorizados a recibir infliximab sc. como monoterapia ($n = 37$; 14 EC y 23 CUCI) o en combinación con un inmunomodulador ($n = 29$; 14 EC y 15 CUCI). Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre los grupos de monoterapia y terapia combinada en relación con la respuesta clínica a la semana 54 evaluada por disminución del CDAI-100 y del puntaje Mayo parcial para pacientes con EC y CUCI ($p = 0.673$ y $p = 0.628$, respectivamente), y tampoco en la remisión clínica (en monoterapia del 62.9% vs. combinado del 74.1% ($p = 0.418$); la cicatrización mucosa se alcanzó en el 80.0 *versus* el 72.7% en monoterapia *versus* combinado, respectivamente ($p = 0.732$), y finalmente, en relación con la normalización de los niveles de PCR fue del 74.3 *versus* el 81.5% ($p = 0.555$), y de calprotectina fecal en el 30.3 *versus* el 20.8% en los grupos de monoterapia y terapia combinada ($p = 0.547$) a la semana 54²⁶.

¿Cómo se comportaron los niveles de infliximab subcutáneo (Remsima®) como monoterapia *versus* terapia combinada con un inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En ambos grupos de infliximab biocomparable (Remsima®), tanto en monoterapia como en terapia combinada, se observó que la concentración pre-dosis sc. de infliximab sc. excedió los niveles de 5 µg/ml a partir de las dos semanas, y posteriormente se mantuvieron las concentraciones séricas de infliximab de manera consistente en ambos grupos de tratamiento en un rango de 18.8 a 23.7 µg/ml a partir de las seis semanas hasta la 54, lo cual sugiere que posterior al cambio de la vía de administración iv. a sc. los niveles de infliximab se mantuvieron en niveles terapéuticos de manera constante²⁶.

¿Cuál es la frecuencia de inmunogenicidad del infliximab subcutáneo (Remsima®) como monoterapia *versus* terapia combinada con un inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

La inmunogenicidad del infliximab sc. biocomparable (Remsima®) fue similar entre los grupos de monoterapia y terapia combinada, en donde se documentó que la frecuencia de ADA sc. fue del 10.5 *versus* el 16.7%, respectivamente ($p = 0.630$)²⁶.

¿Cuál es la seguridad de infliximab subcutáneo (Remsima®) como monoterapia *versus* terapia combinada con un inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos de monoterapia *versus* terapia combinada en relación con la frecuencia de eventos adversos como reacciones en el sitio de inyección (18.9 vs. 27.6%, respectivamente; $p = 0.555$), infecciones (32.4 vs. 41.4%, respectivamente; $p = 0.607$) y malignidad ($p > 0.999$) a la semana 52 de tratamiento²⁶.

¿Cuál es la seguridad de las infusiones rápidas de infliximab original y biocomparable en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En un estudio observacional retrospectivo, en donde se evaluaron un total de 377 infusiones de infliximab en pacientes con EII, se encontró que el 16% de los pacientes estaban siendo tratados con infliximab original y el resto con dos tipos de infliximab biocomparables. Se observó que la velocidad de infusión se pudo acortar hasta en un periodo de 30 a 90 min en quienes recibieron premedicación. Los resultados demostraron que las infusiones rápidas de infliximab biocomparable fueron bien toleradas y seguras, ya que no se presentaron reacciones asociadas a la infusión²⁷.

¿Existe un estudio que evalúe la costo-eficacia entre el infliximab original y su biocomparable en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

El único estudio que ha comparado la costo-eficacia entre el medicamento original y su biocomparable es un estudio húngaro en pacientes con EC luminal, el cual también compara la costo-eficacia entre los diferentes biológicos usados en Europa. Se diseñó un modelo probabilístico de Markov para analizar la costo-eficacia de secuencias de tratamiento seleccionadas comparadas con el estándar de manejo en pacientes con EC luminal activa moderada-grave que no respondieran al tratamiento convencional. El uso del biocomparable frente al tratamiento convencional se incrementó desde los 35,170 € en Hungría hasta los 71,624 € en Suecia. Cuando esto se comparó con el uso del infliximab original (Remicade®) frente al tratamiento convencional, los costos se incrementaron desde los 69,000 € en Hungría hasta los 135,000 € en Alemania. La inclusión de biológicos adicionales a las secuencias de tratamiento lógicamente incrementaron los costos por año por paciente, pero siempre fue más barato cuando, independientemente de la secuencia escogida (Remsima®, Remicade®, adalimumab y/o vedolizumab), en algún momento se usó el biocomparable. Por tanto, con base en los resultados de costo-eficacia se concluyó que el infliximab biocomparable (Remsima®) se puede recomendar como una primera línea de tratamiento en EC que no responda al tratamiento convencional. La secuencia infliximab, adalimumab, vedolizumab se identificó como la estrategia más costo-efectiva y, finalmente, el uso de Remsima® es una alternativa costo-efectiva al producto original para el tratamiento de adultos con EC luminal²⁸.

¿Cuál es el impacto en el ahorro con la introducción de biocomparables en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Existe un estudio holandés en el que, a través de una proyección matemática, se simuló la realidad de costos después de cinco años de introducción de los biocomparables al mercado con base en una reducción gradual de los biocomparables del 60%, del original del 50% y un incremento anual de la prescripción de anti-TNF- α del 1%. Los resultados demostraron un ahorro promedio en costos totales a cinco años de 9,850 € por paciente con EC, de 2,250 € por paciente con CUCI y un ahorro global de 493 millones de euros en los costos por terapia anti-TNF- α en los Países Bajos²⁹.

POSICIÓN DE DIVERSAS ASOCIACIONES MÉDICAS

¿Cuál es la posición de la Asociación Canadiense de Gastroenterología sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica?

La Asociación Canadiense de Gastroenterología está en contra de la intercambiabilidad del agente de referencia y las sustituciones automáticas a nivel de farmacia basadas en una motivación de costos³⁰.

¿Cuál es la posición de la Sociedad Española de Patología Digestiva sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica?

La Sociedad Española de Patología Digestiva está en contra de la extrapolación de los resultados del estudio PLANETRA a la población que padece EII, debido a la variabilidad biológica a través de los diferentes estados de la enfermedad; en cambio, aboga por estudios clínicos del biocomparable para las indicaciones individuales, como se les exigió a los agentes biológicos de referencia³¹.

¿Cuál es la posición del Grupo Italiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica?

La posición del Grupo Italiano de EII recomienda altamente que se provea evidencia de la eficacia y seguridad del biosimilar en el marco de la EII antes de su comercialización. También está en contra de la intercambiabilidad de los biocomparables y no sustenta la extrapolación a través de las indicaciones clínicas, en particular debido a la heterogeneidad de la presentación y el curso clínico de los pacientes con EII³².

¿Cuál es la posición de la Organización Europea de Crohn y CUCI sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica?

En el año 2017, y después de una reunión de consenso de expertos realizada en 2016, se elaboró un nuevo documento al respecto en el que cambia su posición de manera importante y es mucho más abierta, con conceptos tales como:

- Los estudios clínicos de equivalencia para la indicación de prescripción más sensible pueden proveer las bases para la extrapolación; por ende, la información del uso de biocomparables en otra indicación sensible puede ser utilizada para tratar la EII.
- Sólo estudios observacionales y con registros serios a largo plazo en un escenario de la vida real demostrarán la seguridad de estos medicamentos.
- Los eventos adversos y la pérdida de respuesta debida a la inmunogenicidad de un biológico originador no se espera que sean evitados con el uso de su biocomparable.
- El cambio único entre el original y el biocomparable es aceptada, aunque aún falta evidencia clínica con respecto al cambio reverso, intercambiabilidad múltiple o intercambiabilidad entre biosimilares.
- La intercambiabilidad entre el originador y el biosimilar se puede hacer una vez haya un conocimiento amplio y claridad frente a ésta entre todos los actores involucrados (prescriptor, farmaceuta, enfermero, paciente y aseguradora), ya que en una encuesta reciente realizada a 1,181 pacientes por la Federación Europea de Asociaciones de Crohn y Colitis, sólo el 38% sabía sobre estos; pero más importante aún, el 55.9% de los que

contestaron piensan que el menor costo de estos medicamentos no debe primar sobre la seguridad y eficacia terapéutica³³.

¿Cuál es la posición de la Fundación de Crohn y Colitis de América sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica?

La posición de la Fundación de Crohn y Colitis de América sobre biosimilares enfatiza en la necesidad de tomar una decisión compartida y transparente en contra de las sustituciones automáticas, y permitir a los proveedores determinar si la sustitución de un biocomparable frente a un producto de referencia es aceptable. Adicionalmente, se deben tener precauciones en contra de la intercambiabilidad hasta que haya mayores pruebas basadas en evidencia sobre seguridad, eficacia e inmunogenicidad³⁴.

¿Cuál es la posición de la Sociedad Británica de Gastroenterología sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica?

La Sociedad Británica de Gastroenterología publicó unas guías en las que sustenta el inicio de terapia con CT-P13 (Remsima®). Además, aprobó el cambio de pacientes estables con el IFX original al biocomparable, pero no recomienda la sustitución automática en la farmacia sin el conocimiento del médico tratante³⁵.

¿Cuál es la posición del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México sobre la introducción de biocomparables como opción terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal?

- El Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México²:
- Sustenta la introducción de los medicamentos biocomparables en pacientes con EII en México.
 - Sin embargo, la biocomparabilidad sigue siendo un tema con poca difusión dentro de la comunidad médica especialista de la enfermedad.
 - Aunque no existe un registro epidemiológico sobre la EII en México, los centros de referencia nacional han observado una tendencia al alza en el número de casos, lo cual implica un mayor requerimiento de terapias biotecnológicas o de nuevas opciones de tratamiento. Los medicamentos biocomparables son una alternativa terapéutica para lograr un mayor acceso en beneficio de los pacientes con EII.
 - Debido a que la EII tiene variables clínicas diferentes a otras enfermedades inflamatorias autoinmunes, recomienda realizar estudios clínicos específicos para cada indicación. Lo anterior tiene como propósito recomendar el uso de biocomparables con mayor certeza y con la máxima información a los pacientes que acuden a consulta médica.
 - En la actualidad, ningún medicamento biocomparable tiene definida claramente la evidencia específica para ser extrapolable de la enfermedad reumática a EII, por lo que su recomendación no debe ser generalizada. Estaría

- de acuerdo con la extrapolación de indicaciones siempre y cuando la evidencia se haya definido previamente bajo un consenso oficial o exista difusión por parte de las agencias sanitarias o el fabricante del biocomparable sobre los criterios con los que sustentaron el permiso de comercialización.
- México cuenta con una normativa líder en Latinoamérica para la evaluación de medicamentos biocomparables; no obstante, los criterios para la extrapolación de enfermedades reumáticas a EII son aspectos con poca claridad, por lo que se necesita mayor evidencia para su recomendación.
 - La falta de una definición clara de intercambiabilidad entre biotecnológicos en México constituye un vacío legal y provoca que el concepto clínico se vea como un tema administrativo, sin tomar en cuenta la evidencia médico-científica necesaria para establecer un pronóstico preciso del paciente.
 - La intercambiabilidad puede darse entre productos biotecnológicos siempre y cuando la decisión sea consensuada entre el médico y el paciente, además de ser sustentada con el máximo nivel de evidencia científica.
 - No se recomienda la intercambiabilidad o sustitución automática por indicaciones no médicas debido al riesgo potencial de modificar la respuesta al tratamiento previo y a los dilemas bioéticos que se presentarían en la relación médico-paciente.
 - Se recomienda a los fabricantes de biocomparables que realicen estudios de intercambiabilidad específicos en EII desde el desarrollo clínico inicial.
 - Se invita a la comunidad médica gastroenterológica y especialista en EII, así como a los profesionales de la salud, a reportar todos los eventos adversos y la falta de eficacia de todos los medicamentos para impulsar la cultura de la farmacovigilancia dentro de la práctica clínica.

CONCLUSIONES

Los biocomparables o biosimilares son productos biológicos altamente similares al producto original o de referencia, y surgen como una alternativa en el tratamiento de pacientes con EII con el fin de disminuir los costos de la terapia biológica en el sistema de salud y aumentar el acceso a un mayor número de enfermos. Antes de considerar el uso de un biocomparable o biosimilar es importante considerar la evidencia clínica que sustente la eficacia y seguridad del mismo, y con ello poder continuar con el adecuado control de la EII, así como informar al paciente ante la posibilidad del cambio de dicha terapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Biosimilars overview for health care professionals. U.S. Food & Drug Administration. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/overview-health-care-professionals>
- Mayoral-Zavala A, Esquivel-Aguilar A, del Real-Calzada CM, et al. Actualización sobre los medicamentos biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal: posición y recomendación en México. *Rev Gastro Mex.* 2018;83:414-23.
- Ley General de Salud, art. 222 bis, título xii: Control sanitario de productos y servicios y de su importación y exportación. Capítulo iv: Medicamentos.
- Endrenyi L, Chang C, Chow SC, et al. On the interchangeability of biologic drug products. *Stat Med.* 2012;32:434-4.
- Tesser JR, Furst DE, Jacobs I. Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. *Biologics.* 2017;11:5-11.
- Ben-Horin S, Vande Castele N, Schreiber S, et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: Facts and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1685-96.
- Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- Rinaudo Gaujous M, Paul S, Tedesco ED, et al. Review article: Biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:914-24.
- EMA/CHMP Guideline on similar biological medicinal products. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
- Smith PJ, Critchley L, Storey D et al. Efficacy and safety of elective switching from intravenous to subcutaneous infliximab (CT-P13): A multicentre cohort study. *J Crohns Colitis.* 2022;16:1436-46.
- Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:2304-16.
- Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs.* 2018;78(4):463-78.
- 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.* 2018;41(6):389-405.
- Meade S, Squirell E, Hoang TT, et al. An Update on Anti-TNF Biosimilar Switching-Real-World Clinical Effectiveness and Safety. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2024;7:30-45.
- Ilias A, Szanto K, Gonczi L, et al. Outcomes of patients with Inflammatory Bowel Diseases switched from maintenance therapy with a biosimilar to Remicade®. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:2506-13.
- Johannes MS, Schultheiss PD, Van Bodegraven A, et al. Outcome of Reverse Switching From CT-P13 to Originator Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(12):1954-62.
- Gros B, Plevis N, Constantine-Cooke N, et al. Multiple infliximab biosimilar switches appear to be safe and effective in a real-world inflammatory bowel disease cohort. *United European Gastroenterol J.* 2023;11:179-88.
- Siakavellas S, Barrett R, Plevis N, et al. 610 Both single and multiple switching between infliximab biosimilars can be safe and effective in inflammatory bowel disease (IBD): real world outcomes from the Edinburgh IBD unit. *Gastroenterology.* 2021;160:5-120.
- Mott A, Mott A, Taherzadeh N, et al. PMO-29 Switching between infliximab biosimilars: Experience from two inflammatory bowel disease centres. *Gut.* 2021;70:A92.
- Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2021;160:2340-53.
- Buisson A, Nachury M, Reymond M, et al. Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:2338-46.
- Hong SN, Song JH, Kim SJ, et al. One-Year Clinical Outcomes of Subcutaneous Infliximab Maintenance Therapy Compared With Intravenous Infliximab Maintenance Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;12:1-12.
- Ben-Horin S, Heap GA, Ahmad T, et al. The immunogenicity of biosimilar infliximab: can we extrapolate the data across indications? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9:S27-S34.
- Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, et al. Bioequivalence of biosimilar tumor necrosis factor- α inhibitors compared with their reference biologics: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2016;165:565-74.
- European Medicines Agency European Medicine Agency. Flixabi. Committee for medicinal products for human use (CHMP). CHMP assessment report [EMA/CHMP/272283/2016]. Londres: EMA; 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004020/WC500208358.pdf
- D'Haens G, Reinisch W, Schreiber S, et al. Subcutaneous Infliximab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunosuppressants in Inflammatory Bowel Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomised Clinical Trial. *Clin Drug Investig.* 2023;43:277-88.
- Kim JY, Bhat S. Safety of Rapid Infliximab Biosimilar Infusions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ann Pharmacother.* 2022;56:280-4.
- Brodsky V, Rencz F, PenteK M, et al. A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, and Slovakia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16:119-25.
- Severs M, Oldenburg B, van Bodegraven AA, et al. The economic impact of the introduction of biosimilars in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11:289-96.
- Devlin SM, Bressler B, Bernstein CN, et al. Overview of subsequent entry biologics for the management of inflammatory bowel disease and Canadian Association of Gastroenterology position statement on subsequent entry biologics. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(10):567-71.
- Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, et al. Joint position statement by "Sociedad Española de Patología Digestiva" (Spanish Society of Gastroenterology) and "Sociedad Española de Farmacología" (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:37-43.
- Annese V, Vecchi M. Italian Group for the Study of IBD (IG-IBD). Use of biosimilars in inflammatory bowel disease: statements of the italian group for inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2014;46(11):963-8.
- Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update. *J Crohns Colitis.* 2017;11:26-34.
- Crohn's and Colitis Foundation of America Position Statement on Biosimilars. Disponible en: <http://www.crohnscolitisfoundation.org/assets/pdfs/advocacy/ccfa-comments-to-fda-re.pdf>
- British Society of Gastroenterology. BSG Guidance on the use of biosimilar infliximab CT-P13 in inflammatory bowel disease. BSG [Internet]. 2016. Disponible en: http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidance/bsg_infliximab_guidagui_16.pdf