

# INCORPORACIÓN DE FÁRMACOS BIOSIMILARES AL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

A. Hernández-Martínez

Servicio Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

## Resumen

La reciente aprobación del biosimilar de infliximab por la Agencia Europea del Medicamento, y su incorporación al manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es un tema candente actual, que ha suscitado dudas y debate entre los gastroenterólogos y sociedades científicas. Los biosimilares son versiones de una sustancia biológica activa ya autorizada con la que muestran similitud en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia. El proceso que han seguido estos fármacos hasta su aprobación por las agencias reguladoras es muy diferente al de los fármacos convencionales, con ciertos aspectos que han generado controversia, siendo la extrapolación de indicaciones el más discutido. El objetivo de esta revisión es realizar una puesta al día del concepto de biosimilar, su desarrollo, ventajas y puntos de controversia de la adopción de estas terapias y experiencia clínica publicada.

**Palabras clave:** Biosimilar, biológico, infliximab, enfermedad inflamatoria intestinal.

## Abstract

The recent approval of an infliximab biosimilar by the European Medicines Agency, and its incorporation into the

management of patients with inflammatory bowel disease is a current topic, which has raised questions and debate among gastroenterologists and scientific societies. Biosimilars are versions of an already authorized active biological substance that show similarities in terms of quality, biological activity, safety and effectiveness with the latter. The process followed by these drugs until they are approved by regulatory agencies is very different from conventional drugs, with certain aspects generating controversy, being the extrapolation of indications the most discussed one. The objective of this review is to update the concept of biosimilars, their development, advantages and controversial points related to the use of these therapies, and the literature of reference.

**Key words:** Biosimilars, biological, infliximab, inflammatory bowel disease.

## Introducción

Las terapias biológicas, en especial los tratamientos anti-factor de necrosis tumoral, han supuesto una revolución en el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) desde su aparición en el mercado hace más de 15 años, modificando la historia natural de esta patología y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Infliximab fue el primero en demostrar su eficacia, apareciendo después otras moléculas como adalimumab, certolizumab y golimumab. Al mercado se han incorporado recientemente otros biológicos con distinto mecanismo de acción como vedolizumab y ustekinumab, y se espera la llegada de otros en un futuro no muy lejano<sup>1</sup>.

Un fármaco biológico es un medicamento cuyo principio activo es una sustancia biológica, caracterizada fisicoquímicamente,

### CORRESPONDENCIA

Alvaro Hernández Martínez  
alvarohernandezm68@gmail.com

ya sea ADN recombinante, virus atenuado, derivados de la sangre o plasma, o anticuerpos monoclonales, que se produce o se extrae de una fuente biológica, con un proceso de producción totalmente desarrollado. La aprobación del primer biosimilar de infliximab, el CT-P13, por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en Septiembre del 2013 y su reciente comercialización por dos empresas bajo los nombres de Inflectra® y Remsima® una vez finalizada la patente del infliximab original, ha suscitado dudas y debate entre los gastroenterólogos sobre su incorporación a la práctica clínica<sup>2</sup>.

### Qué son y por qué surgen los biosimilares

Comencemos por definir lo que se entiende por biosimilar. La EMA lo define como una versión de una sustancia biológica activa autorizada que demuestra similitud en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, basada en un ejercicio exhaustivo de comparabilidad<sup>3</sup>. No deben confundirse con los medicamentos genéricos que son aquéllos que se desarrollan para ser equivalentes a otros medicamentos ya autorizados, y que deben tener la misma composición cualitativa y cuantitativa de principios activos, y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, debiendo demostrar dicha bioequivalencia mediante estudios adecuados de biodisponibilidad. Los biológicos son moléculas de gran tamaño y complejidad estructural, y por ello la elaboración de un biosimilar requiere de un proceso complejo que consta de varios pasos que incluyen la determinación y crecimiento del vector, la expresión y expansión celular en el huésped, la filtración y centrifugación de la proteína, su purificación, y finalmente su formulación final como fármaco<sup>4</sup>.

Por tanto, el desarrollo de un biosimilar no es sencillo ni barato<sup>5</sup>. Para que sea factible se necesitan 3 premisas: que exista una oportunidad de negocio para que las compañías farmacéuticas inviertan en su desarrollo y asuman el riesgo, que la patente del fármaco original expire, y que las agencias reguladoras lo aprueben. El primero de los requisitos necesarios queda ampliamente demostrado por el hecho de que los fármacos biológicos representan un elevado porcentaje del gasto farmacéutico mundial, hasta del 18% en el año 2012, siendo biológicos 6 de los 10 fármacos más vendidos, el primero adalimumab y el segundo infliximab<sup>6</sup>. En los últimos años los biológicos representan la parte más importante de los costes directos asociados a la EII por encima de los derivados de los ingresos hospitalarios, con un 64% del gasto en la enfermedad de Crohn (EC) y un 31% en la colitis ulcerosa (CU)<sup>7</sup>. En Canadá, uno de los países con mayor tasa de prevalencia de EII, los costes del tratamiento, directamente influenciados por el gasto en tratamiento biológico, suponen alrededor de 521 millones de dólares al año, superando ampliamente los gastos derivados por hospitalización y representando aproximadamente la mitad de los costes directos de la EII<sup>8</sup>.

Indudablemente, el ahorro económico derivado del menor coste de los biosimilares de infliximab será la principal ventaja resultante de su incorporación a la EII, máxime en un momento de crisis económica como el que nos encontramos actualmente, con recortes en el sistema público de salud y presiones para reducir el número de pacientes tratados con biológicos en nuestros hospitales. Además este menor coste facilitará el acceso a estos tratamientos, expandir sus indicaciones en un momento en que el

tratamiento precoz podría ser el más eficiente, e incluso favorecer su difusión en países emergentes.

Sin embargo, los costes de desarrollo de los biosimilares son elevados, tanto en inversión económica como en tiempo, lo que sitúa el ahorro con respecto al producto de referencia en un 15-30%, muy alejado del 80% de los genéricos<sup>5</sup>. A esto se suma que los biológicos de referencia han ajustado su precio para poder ser competitivos, por lo que el impacto económico podría ser menor de lo esperado.

No obstante y a pesar de estas ventajas, la percepción por parte de los gastroenterólogos deja entrever ciertas dudas como demuestran los resultados de una reciente encuesta realizada a médicos afiliados a la ECCO (“European Crohn’s and Colitis Organisation”) en la que si bien el 89% de los participantes señalaron el ahorro económico como el factor más relevante, sólo el 50% piensa que representan un ahorro real y un 33% que tendrá un impacto marginal o incluso un sobrecoste. Llama la atención que hasta un 61% de los participantes confesaron tener escasa o ninguna confianza en estos fármacos. La principal preocupación de los participantes fue la posible inmunogenicidad de estos fármacos, mostrándose una proporción importante de ellos favorable a la realización de estudios en pacientes con EC y CU y a la implantación de medidas post-comercialización y de farmacovigilancia<sup>9</sup>.

Probablemente, el origen de esta desconfianza o duda reside en el proceso que han seguido estos fármacos hasta su aprobación y comercialización, muy diferente al de los fármacos convencionales. En el caso de estos últimos, después de la fase preclínica, realizada en animales de experimentación, el fármaco debe seguir una compleja serie de ensayos clínicos, consecutivos, para establecer su seguridad, dosis óptima y eficacia, un largo proceso que puede llegar a durar 10 años o más.

En el caso de los biosimilares el esquema es completamente diferente, de modo que el objetivo de un programa de desarrollo de un biosimilar no es tanto demostrar su beneficio clínico, puesto que éste ya ha sido demostrado por el producto de referencia original, sino demostrar su similitud con dicho fármaco de referencia. De esta forma, la mayor parte del tiempo y esfuerzo se destinarán a demostrar la similitud a nivel molecular y funcional incluyendo, no sólo la secuencia de aminoácidos, sino también su grado de glicosilación, su estructura tridimensional y otras muchas características físico-químicas. A continuación, se completará la fase preclínica con estudios funcionales in vitro y utilizando modelos animales de experimentación, a efectos de comparar su actividad farmacodinámica, como la acción inhibidora del TNF- $\alpha$  tanto soluble como unido a la membrana y la inhibición de la síntesis de citocinas pro-inflamatorias, toxicidad y seguridad. Una vez demostrada la similitud al biológico original en la fase preclínica, se pasa a una fase clínica cuyo primer escalón lo constituye la realización de estudios de farmacocinética y farmacodinámica en voluntarios sanos, y en un segundo escalón se realizarán uno o más ensayos clínicos para confirmar la equivalencia a nivel de eficacia clínica y seguridad y detectar diferencias si las hay<sup>10</sup>. Estos ensayos se consideran meramente confirmatorios ya que se parte de dos premisas farmacológicas: “las evaluaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas usando biomarcadores son mecanismos mucho más sensibles para detectar diferencias entre

un biosimilar y su referente que cualquier estudio clínico diseñado para evaluar equivalencia terapéutica” y “dos productos biológicos que muestran similitud tras un proceso preclínico y clínico, se comportarán de forma similar en un estudio clínico diseñado para demostrar equivalencia terapéutica”<sup>11</sup>.

En el caso del biosimilar de infliximab se han realizado dos ensayos clínicos en espondilitis anquilosante (EA) y artritis reumatoide (AR) respectivamente, invocados como los escenarios clínicos más sensibles para encontrar diferencias entre dos fármacos. El PLANET-AS es un estudio fase I que incluyó a 250 pacientes con EA en monoterapia durante 1 año, encontrando un perfil farmacocinético y respuesta clínica a las 30 semanas muy similares al infliximab original, con índices de respuesta ASAS-20 y ASAS-40 en la semana 30 de 70.5% y 51.8% para CT-P13 y de 72.4% y 47.4% para el infliximab, respectivamente<sup>12</sup>. El estudio PLANET-RA es un estudio fase III, diseñado para evaluar la eficacia a largo plazo y seguridad que incluyó 606 pacientes con AR co-tratados con metotrexato, durante un año, sin observar tampoco diferencias significativas con respecto al infliximab tanto en términos de eficacia clínica, como de inmunogenicidad y seguridad<sup>13</sup>.

## Puntos de controversia

A nivel de comparabilidad la EMA certifica en su informe que las características físico-químicas y actividades biológicas del biosimilar de infliximab son comparables a las de infliximab original, avaladas por los datos y estudios aportados. Se explicita que el biosimilar de infliximab tiene menores niveles de glicosilación, que se traducirían en una teórica menor afinidad por el receptor específico FcγRIIIa, y por ende una menor citotoxicidad celular mediada por anticuerpos que juega un importante papel en el control de la inflamación en la EII. No obstante, para la EMA las diferencias en glicosilación no se han asociado a cambios importantes en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que es improbable que esta microheterogeneidad afecte al comportamiento farmacocinético del biosimilar. Las propiedades farmacocinéticas del CT-P13 fueron comparables a las del infliximab original en los modelos animales in vivo y también en humanos. Sin embargo, no todos los expertos están de acuerdo con esta apreciación y de hecho la Agencia Canadiense sólo ha aprobado las indicaciones del CT-P13 para la EA y la AR, no considerándose adecuada la extrapolación a las indicaciones de EC y CU al entender que estas diferencias en la glicosilación pueden tener implicaciones importantes en el efecto terapéutico del biosimilar en la EII, no así en la EA y en la AR<sup>14</sup>.

Un hecho poco conocido es que los diferentes lotes de un fármaco biológico varían a lo largo del tiempo, debido a que van sufriendo cambios en los sistemas de producción y manufactura, que implican cambios en la sustancia de modo que los diferentes lotes de un fármaco biológico original, producidos en momentos diferentes, no son totalmente idénticos entre sí<sup>15</sup>. En el caso de infliximab original (Remicade®), se han comunicado 36 cambios en la producción de este biológico, desde su aprobación hasta el año 2012. Estas modificaciones debidas al sistema de producción de un fármaco biológico original son estrechamente vigiladas, clasificadas y comunicadas a las autoridades pertinentes. Por tanto, el concepto de comparabilidad es también aplicable a los fármacos

biológicos originales consigo mismos cuando introducen cambios en su proceso de producción.

Precisamente el aspecto que ha suscitado más controversia es la extrapolación de indicaciones, que consiste en asumir que, una vez demostrada la equivalencia a nivel molecular y clínico en una indicación concreta, el biosimilar pueda ser utilizado en el resto de indicaciones en las que el fármaco biológico original había demostrado ser eficaz y seguro. De hecho, la EMA aceptando este principio de extrapolación y considerando demostrada la equivalencia existente entre fármaco biosimilar e infliximab original, ha autorizado también el biosimilar de infliximab para el resto de indicaciones del infliximab original, como la EC, la CU, artritis psoriásica y psoriasis en placas moderada-grave. Consideran que un estudio de comparabilidad de eficacia y seguridad es el escenario menos sensible para detectar diferencias. La mayoría de los clínicos actuales hemos sido educados en una medicina basada en la evidencia en la que el ensayo clínico randomizado y doble ciego aporta la máxima evidencia. Por esta razón, nos resulta muy difícil aceptar la aprobación de un nuevo fármaco en base a este razonamiento farmacológico sin apoyo por datos clínicos<sup>16</sup>.

Se han esgrimido varios argumentos en contra de la extrapolación de resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados en EA y AR<sup>17</sup>. En primer lugar, se ha cuestionado que la AR sea el modelo clínico más sensible para poder efectuar comparaciones, dado que la respuesta al placebo es menor en esta entidad, y resulta más sencillo encontrar diferencias. Por otra parte, el tratamiento asociado con metotrexato en el estudio PLANET-RA puede actuar como factor de confusión tanto en la respuesta clínica como en la inmunogenicidad; además en los ensayos clínicos de la EII con el infliximab de referencia el tratamiento combinado no es obligado. Se han observado diferencias entre la EII y al AR en la respuesta a los anticuerpos monoclonales y de hecho algunos fármacos, como el etanercept y rituximab, eficaces en AR no lo son en EII, y otros fármacos eficaces en ambas indicaciones necesitan dosificaciones diferentes; la dosis de infliximab usada en AR y EA es de 3 mg/kg, mientras que en EII es de 5 mg/kg. Por último, el aclaramiento del infliximab también difiere entre pacientes con EII y pacientes con AR. Por todo ello, las principales sociedades científicas de la especialidad están en contra de esta extrapolación<sup>18-20</sup>. Aunque es cierto que probablemente esta crítica se resuelva con el tiempo porque hay en marcha estudios en la EII para lograr su aprobación por la FDA (“Food and Drug Administration”), que tampoco acepta esta extrapolación.

La inmunogenicidad de los biosimilares, dada su complejidad estructural es otro aspecto importante a considerar, y como se ha indicado previamente es de hecho frecuente motivo de preocupación entre los clínicos que se dedican a la EII<sup>9</sup>. El desarrollo de anticuerpos frente a los anticuerpos monoclonales puede conducir a efectos adversos y pérdida de eficacia. Las diferencias en inmunogenicidad entre original y biosimilar no han podido ser totalmente descartadas, siendo múltiples los factores que pueden influir sobre ella como genéticos, tipo de enfermedad, tratamiento combinado o excipientes empleados<sup>15</sup>. Se han comunicado experiencias previas de efectos adversos graves con otros biológicos por cambios en la inmunogenicidad relacionados con pequeños cambios en su formulación, como el ocurrido con un análogo de eritropoyetina que indujo la formación de autoanticuerpos frente

a eritroblastos de la médula ósea, desembocando en anemia aplásica grave y de curso fatal<sup>21</sup>. Por este motivo, es esencial un programa de farmacovigilancia estricto y diferente para cada infliximab. Otro aspecto que se ha sugerido, consecuencia de la diferente inmunogenicidad, es que los métodos de determinación de anticuerpos neutralizantes del infliximab de referencia puedan no ser aplicables al biosimilar con lo que la monitorización de los niveles del fármaco podría verse comprometida, si bien trabajos recientes parecen demostrar que los anticuerpos frente al infliximab original reconocen e inhiben funcionalmente del mismo modo al biosimilar de infliximab, sugiriendo similar inmunogenicidad y epitopos inmunodominantes compartidos<sup>22,23</sup>. De ser así, el intercambio entre ambos fármacos no debe conferir un incremento de la inmunogenicidad, y por otra parte, en casos de pérdida de respuesta asociada a positividad de anticuerpos anti-infliximab no tendría sentido dicho intercambio.

Otro aspecto determinante es la posible intercambiabilidad entre ambos fármacos como medio para fomentar el empleo del biosimilar. La intercambiabilidad se define como la práctica médica de cambiar un medicamento por otro del que se espera que tenga el mismo efecto clínico en un cuadro clínico determinado y en cualquier paciente por iniciativa del médico que lo prescribe o con su consentimiento. Debe diferenciarse de la sustitución, que se refiere a la dispensación en la farmacia un medicamento equivalente e intercambiable en lugar del medicamento prescrito, sin consultar al médico que ha hecho la prescripción. Dos estudios recientes realizados en pacientes con AR y EA, no encontraron diferencias significativas en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad al cabo de 2 años, al intercambiar infliximab por su biosimilar<sup>24, 25</sup>; no hay datos en el resto de las indicaciones incluida la EII. En la EC tenemos la experiencia del estudio SWITCH en el que el cambio de biológico en pacientes estables se asocia a unas mayores tasas de pérdida de respuesta y de tolerancia, precisando intensificación o retirada del tratamiento<sup>26</sup>; aunque en este estudio el cambio de infliximab se hace a otro antiTNF diferente (adalimumab) que en nada tiene que ver con el biosimilar de infliximab, es un argumento que ha sido esgrimido por los que no consideran adecuada la política de intercambio de tratamiento en pacientes estables. La EMA considera al biosimilar de infliximab como automáticamente intercambiable, pero las decisiones acerca de la capacidad de intercambio no se incluyen entre las competencias de las agencias reguladoras, por lo que corresponde a cada país miembro de la Unión Europea establecer sus propias normas respecto a la intercambiabilidad y sustitución. El intercambio podría ser posible en algunas situaciones, fundamentalmente en las indicaciones de nuevos tratamientos, pero la decisión final debería ser individualizada y tomada por el clínico. Las principales sociedades científicas no están de acuerdo con este aspecto de intercambiabilidad<sup>18,20</sup>.

Por último, la trazabilidad se refiere a la capacidad de identificar individualmente productos médicos y es esencial para asegurar la farmacovigilancia. Las reacciones farmacológicas adversas a los biofármacos puede ser específicas de un lote o del producto, y los informes de estas reacciones se recogen en sistemas de notificación espontánea. El hecho de que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la denominación del principio activo del biosimilar de infliximab sea el mismo que para el

infiximab de referencia puede ocasionar problemas de trazabilidad y dificultar el reconocimiento de efectos adversos específicos del biosimilar. Se ha sugerido que dado que los biosimilares no son totalmente idénticos a sus fármacos de referencia, su principio activo debería tener una denominación propia y diferente. Por ello, la recomendación general o incluso legal es la de prescribir por marca para asegurar la trazabilidad<sup>27</sup>.

## Experiencia con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal

Disponemos de muy pocos datos publicados sobre la experiencia con biosimilares en EII. El único estudio publicado hasta la fecha es un estudio retrospectivo multicéntrico descriptivo realizado en Corea que incluye a 59 pacientes con EC y 51 con CU tratados entre 2012 y 2014 la mayoría "naive" si bien incluyen también pacientes previamente tratados con infliximab original y cambiados a biosimilar (en concreto, 27 EC y 9 CU). Las tasa de remisión y respuesta clínica observadas en los pacientes "naive" fueron muy buenas y comparables a lo que cabría esperar con infliximab original, y en los pacientes a los que se sustituyó éste por el biosimilar se mantuvo la respuesta en alto porcentaje, precisando retirar el tratamiento por pérdida de eficacia en 2 casos de EC y 3 de CU. No obstante, es un estudio con algunos problemas metodológicos y con escaso nivel de evidencia dado su carácter descriptivo<sup>28</sup>.

En el último congreso de la ECCO celebrado en Barcelona se han presentado varias comunicaciones con resultados preliminares sobre experiencia con biosimilares tanto en EC como CU, en términos de seguridad y eficacia, la mayoría procedentes de países donde antes se aprobó el tratamiento con biosimilares en la EII, como Hungría, Polonia y Corea, de tipo descriptivo, con número limitado de pacientes y corto periodo de seguimiento<sup>29,33</sup>.

Hay en marcha estudios de los que aún no disponemos de sus resultados. Un estudio multicéntrico, que incluirá a más de 200 pacientes de centros de 19 países, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos y fase III, diseñado para comparar en términos de eficacia y seguridad biosimilar e infliximab original en pacientes con EC activa; y otro como el NOR-SWITCH, que incluirá a unos 500 pacientes de hospitales noruegos tanto con EII como con patología reumatológica, para analizar la eficacia y seguridad de una política de intercambio de infliximab original por su biosimilar.

En definitiva, a día de hoy la experiencia clínica publicada sobre el tratamiento de la EII con biosimilares es muy escasa. Un elevado porcentaje de los clínicos demanda un mayor nivel de evidencia clínica; probablemente el tipo de estudio tipo más adecuado para valorar las diferencias entre dos fármacos sea el de no inferioridad, como el que ya está en marcha, ya que permitiría detectar, no solo equivalencia sino también superioridad o inferioridad de alguno de los fármacos comparados. Estos estudios deberían contar con un elevado número de pacientes, así como un seguimiento de al menos 6 meses, suficientes para asegurar una adecuada comparación de eficacia e inmunogenicidad<sup>4, 19</sup>. También es cierto que el coste tanto económico como de tiempo necesario para llevar a cabo estos estudios en cada una de las indicaciones, terminaría echando por tierra el concepto de biosimilar y el posible incremento en la viabilidad de los sistemas sanitarios que se

persigue con la llegada de estos fármacos. Por tanto, deberemos ganar confianza en estos fármacos y despejar incertidumbres tanto de la mano de los resultados que próximamente arrojen los estudios actualmente en marcha, como de nuestra propia experiencia personal.

## Conclusión

La introducción de los biosimilares en la EI tras la finalización de las patentes de los biológicos existentes permitirá generar competencia y probablemente un ahorro del gasto, contribuyendo a mejorar y asegurar la viabilidad de los sistemas sanitarios. La evidencia aportada por los biosimilares y el análisis de las agencias reguladoras demuestran que farmacológicamente puedan considerarse equivalentes a sus productos de referencia, y que pueden prescribirse con garantías en las indicaciones aprobadas, pudiendo por tanto empezar a incorporarlos al manejo de nuestros pacientes con EI. Sin embargo, quedan aspectos controvertidos, sobre todo para los clínicos, que aconsejan por el momento ser prudentes y que esta incorporación sea gradual y juiciosa. Las dudas e incertidumbres en cuanto a su eficacia, suscitadas por la extrapolación de los resultados de estudios en otras indicaciones a la EI, probablemente se resuelvan una vez se publiquen los resultados de los estudios en marcha y vayamos acumulando experiencia con el biosimilar. Aún más controvertidos son los aspectos derivados de la diferente inmunogenicidad y la viabilidad de las políticas de intercambiabilidad y sustitución sin menoscabo en la eficacia y seguridad de los tratamientos, en las que los clínicos debemos reclamar un papel protagonista para no perder el control de nuestras actuaciones.

## Bibliografía

- D'Haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, Petersson J, Rutgeerts P. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis* 2014; 8 (8): 726-34.
- European Medicines Agency. EMA statement on Inflectra. 2013. EMA/CHMP/364710/2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002778/WC500144831.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002778/WC500144831.pdf). [Consultado 13/10/2013].
- Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs* 2013; 27: 203–211.
- Gecse KB, Khanna R, van den Brink GR, Ponsioen CY, Löwenberg M, Jairath V, et al. Biosimilars in IBD: hope or expectation? *Gut* 2013; 62: 803–807.
- Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. 2013; 6 (8): 469-78.
- Nature Medicine News. Biologic drugs set to top 2012 sales. *Nat Med* 2012; 18: 636
- van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014; 63 (1): 72-9.
- Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, et al. Inflammatory bowel disease: A Canadian burden of illness review. *Can J Gastroenterol* 2012; 26 (11): 811-8
- Danese S, Fiorino G, 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 (11): 1548-50.
- European Medicine Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500128686](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500128686) [Consultado 20/01/2013].
- Tsiftoglou AS, Trouvin JH, Calvo G, Ruiz S. Demonstration of Biosimilarity, Extrapolation of Indications and Other Challenges Related to Biosimilars in Europe. *BioDrugs* 2014; 28: 479–86.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre 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; 72 (10): 1613-20.
- 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.
- Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: a Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *J Clin Pharmacol* 2014; 55 (Suppl 3): S123–S132.
- Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I, Ehmann F, Trouvin J-H, Weise M, et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 1179–85.
- Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way?. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 465–71.
- Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, Gladman DD, Ho V, Meibohm B, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologics* 2014; 42: 177–83.
- Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Posición conjunta de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Farmacología sobre el tratamiento con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105 (1): 37-43.
- Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2013; 7 (7): 586-9.
- Annese V, Vecchi M; on behalf of the 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.

21. Schellekens H. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best practice & Research. Clin Haematol* 2005; 18: 473–80.
22. Gils A, Storme R, Dreesen E, Van Stappen T, Declerck PJ. The biosimilars of infliximab are equally well quantified in a clinically validated infliximab assay. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S97.
23. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut*. 2015 Apr 20. pii: gutjnl-2015-309290. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309290. [Epub ahead of print]
24. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (Infliximab Biosimilar) over two years in patients with rheumatoid arthritis: comparison between continued CT-P13 and switching from Infliximab to CT-P13. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (12): 3319
25. Park W, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, Lee YA, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (Infliximab Biosimilar) over two years in patients with ankylosing spondylitis: comparison between continuing with CT-P13 and switching from Infliximab to CT-P13. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (12): 3326.
26. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012; 61 (2): 229-34.
27. Silverman E. Biosimilars: what's in a name? *BMJ* 2014; 348: g272.
28. Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015 May 14. doi: 10.1111/jgh.12997
29. Jarzebicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Sieczkowska J, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, et al. Preliminary assessment of efficacy and safety of switching between originator and biosimilar infliximab in paediatric Crohn disease patients.... *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S224-5.
30. Sieczkowska J, Banaszkiwicz A, Plocek A, Jarzebicka D, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, et al. Assessment of safety and efficacy of biosimilar infliximab in children with Crohn disease: a preliminary report. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S295.
31. Gecse K, Farkas K, Lovasz B, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. P314. Biosimilar infliximab in inflammatory bowel diseases: first interim Results from a prospective nationwide observational cohort. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S234-5.
32. Molnar T, Farkas M, Rutka M, Balint F, Nagy R, Bor A, et al. Efficacy of the new infliximab biomarker CTP13 induction therapy on mucosal healing in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S382.
33. Jung YS, Park DI, Kim YH, Seo PJ, Kim JW, Kang HW. Efficacy and safety of infliximab's biosimilar (REMSIMA) for IBD. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S349-50.