

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

**VALORACION DE LA EFICACIA DE INFLIXIMAB BIOSIMILAR (CT-P13,
REMSIMA®) FRENTE AL INFLIXIMAB ORIGINAL (REMICADE®) EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

TESIS DOCTORAL

María Fernanda Guerra Veloz

FEBRERO 2017

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

**VALORACION DE LA EFICACIA DE INFLIXIMAB BIOSIMILAR (CT-P13,
REMSIMA®) FRENTE AL INFLIXIMAB ORIGINAL (REMICADE®) EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

TESIS DOCTORAL

María Fernanda Guerra Veloz

Directores

Dr. Federico Argüelles Arias

Dr. Angel Vilches Arenas

Tutor

Jesus Rodríguez Baño

FEBRERO 2017

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

El Dr. Federico Argüelles Arias, Doctor en Medicina y Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla

Certifica:

Que el presente trabajo de investigación titulado "**Valoración de la eficacia de Infliximab biosimilar (CT-P13, Remsima®) frente al Infliximab original (Remicade®) en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal**" ha sido desarrollado bajo mi dirección por Dña. Maria Fernanda Guerra Veloz, a fin de obtener el grado de Doctor.

La doctoranda reúne, a mi juicio, preparación y capacidad investigadora suficiente para su lectura y defensa ante el Tribunal, así como para obtener el mencionado título.

En Sevilla, 26 de Febrero del 2018

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

El Dr. Angel Vilches Arenas Profesor Titular de Universidad del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla

Certifica:

Que el presente trabajo de investigación titulado **"Valoración de la eficacia de Infliximab biosimilar (CT-P13, Remsima®) frente al Infliximab original (Remicade®) en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal"** ha sido desarrollado bajo mi dirección por Dña. Maria Fernanda Guerra Veloz, a fin de obtener el grado de Doctor.

La doctoranda reúne, a mi juicio, preparación y capacidad investigadora suficiente para su lectura y defensa ante el Tribunal, así como para obtener el mencionado título.

En Sevilla, 26 de Febrero del 2018

No hay secretos para el éxito. Éste se alcanza, preparándose, trabajando arduamente y aprendiendo del fracaso.

Collin Powell

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la oportunidad de emprender esta nueva aventura que sin duda ha sido una de las importantes y gratificantes de mi vida tanto en lo profesional como en lo personal. Y durante el camino poder siempre contar con el apoyo incondicional de mi familia (Juan Guerra, Alicia Veloz, Ana, Juan David y Fabricio) que han hecho que, a pesar de la distancia física, nunca sienta su ausencia.

Al Dr. Federico Argüelles que ha sido el pilar fundamental en el transcurso de mi carrera profesional en estos años, al que siempre recordaré con una gratitud especial, porque para mí más que un tutor ha sido un verdadero “Maestro”.

Al Prof. Angel Viches Arenas, por su paciencia, constancia, dedicación y tolerancia en el desarrollo no sólo de esta tesis, sino de todo lo que hemos trabajado juntos. Gracias por querer hacer de mí una persona más paciente y más hábil con los números.

A la Dra. Isabel Carmona por ser para mí un ejemplo de profesional, y ser la que ha fomentado en mí el gran interés en una rama de la gastroenterología.

A Vicente Merino, por su ayuda para la obtención de datos desde farmacia, y poder así desarrollar este manuscrito.

Quiero agradecer a todo el servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen Macarena, en especial a los Dres Angel Caunedo, Javier Romero, Patricia Cordero, Belén Maldonado, María Luisa Morales, Manuel Rodríguez-Tellez Pedro Hergueta y Jose Manuel Valladolid; porque para mí esta tesis significa la recta final de 4 años de aprendizaje continuo, alegrías, y algunos momentos difíciles, que no hubieran sido posible sin su apoyo durante toda mi etapa formativa como residente.

ABREVIATURAS

EII Enfermedad Inflamatoria Intestinal

CU Colitis Ulcerosa

EC Enfermedad de Crohn

PCR Proteína C reactiva

CDAI Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn

CDEIS Índice de severidad endoscópico de la Enfermedad de Crohn

SES-CD Índice endoscópico simple para la Enfermedad de Crohn

UCESI Índice endoscópico de severidad de la Colitis Ulcerosa

FDA Administración de Alimentos y Medicamentos en los Estados Unidos

EMA Agencia de Medicamentos Europea

ADAs Anticuerpos antifármaco.

ECCO Organización Europea del Crohn y Colitis

INDICE

4. Materiales y Métodos	73
4.1 Tipo de estudio	74
4.2 Ámbito de estudio	74
4.3 Periodo de estudio	74
4.4 Población y muestra	74
4.4.1. Criterios de Inclusión.....	74
4.4.2. Criterios de exclusión.....	74
4.4.3. Tamaño muestral.....	75
4.5 Metodología y grupos de estudio.....	75
4.6 Fuente de información	76
4.7 Aspecto ético	77
4.8 Variables incluidas en el estudio	77
4.9 Análisis de datos	79
5. Resultados	81
a: Resultado del estudio observacional comparativo.....	82
5.a.1 Caracterización de la muestra grupo Infliximab original (Remicade®).....	82
5.a.1.1 Caracterización de los pacientes con EC	84
5.a.1.2 Caracterización de los pacientes con CU.....	86
5.a.2 Caracterización de la muestra del grupo tratado con Infliximab biosimilar (CT-P13 Remsima®).....	88
5.a.2.1 Caracterización de los pacientes con EC	90
5.a.2.2 Caracterización de los pacientes con CU.....	92
5.a.3 Datos de eficacia global del grupo del Infliximab original (Remicade 2014®)	94
5.a.3.1 Eficacia en pacientes con EC grupo Remicade®.....	95
5.a.3.2 Eficacia en pacientes con CU grupo Remicade®	95
5.a.4 Datos de eficacia del grupo con Infliximab biosimilar (CT-P13 Remsima®).....	96
5.a.4.1 Eficacia en pacientes con EC grupo Remsima®.....	96
5.a.4.2 Eficacia en pacientes con CU grupo Remsima®	96
5.a.5 Comparación de la pérdida de la eficacia y de la remisión en ambos grupos.....	97

b: Resultados del estudio antes-después	101
5.b.1. Características de la muestra que mantiene el tratamiento durante los dos períodos de tiempo.....	101
5.b.1.1 Pacientes con Enfermedad de Crohn.....	103
5.b.1.2. Pacientes con Colitis Ulcerosa.....	104
5.b.2 Análisis comparativo según tratamiento administrado.....	105
5.b.2.1 Análisis en pacientes con Enfermedad de Crohn.....	107
5.b.2.2 Análisis en pacientes con Colitis Ulcerosa.....	109
c: Datos de seguridad de la población estudiada.....	112
d: Análisis de Costes por periodo de tiempo.....	113
6. Discusión	115
6.1 Eficacia global y pérdida de eficacia en los pacientes en remisión.....	118
6.2 Seguridad y efectos adversos.....	126
6.3 Análisis de costes.....	126
6.4 Limitaciones.....	127
6.5 Aplicabilidad	129
7. Conclusiones	131
8. Bibliografía	133
9. Anexos	149
ANEXO 1: Informe favorable del Comité de Ética de la Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío.	
ANEXO 2. Hoja de Información para los pacientes y consentimiento Informado de participación en el estudio	
ANEXO 3: Índice endoscópico SES-CD	
ANEXO: 4 Índice endoscópico UCEIS (Colitis ulcerosa)	
ANEXO: 5 Principales Biosimilares aprobados por la EMA	
ANEXO: 6 Ficha técnica, indicaciones aprobadas para uso de CT-P13	
ANEXO: 7 Reacciones adversas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización de CT-P13. (Remsima®)	
ANEXO 8: Flujograma de pacientes en tratamiento con Infliximab biosimilar y causas de discontinuación.	
10. Índice de Tablas	167
11. Índice de Figuras.....	170
12. Actividades científicas relacionadas con la Tesis.....	172

RESUMEN

Introducción: las terapias biológicas, particularmente agentes anti-TNF alfa, han revolucionado el enfoque terapéutico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) en pacientes con enfermedad grave o refractaria. Sin embargo, con la expiración de algunas patentes, se ha llevado a cabo el desarrollo de biosimilares de estos fármacos, con el objetivo de proporcionar importantes ahorros de costes y una mayor accesibilidad al tratamiento. En 2013, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) aprobó el primer biosimilar del Infliximab (CT-P13) con las mismas indicaciones del medicamento de referencia, basados en los análisis obtenidos de dos estudios realizados en pacientes con enfermedades reumatológicas. Esta extrapolación de resultados, así como la sustitución del medicamento original por el biosimilar generaron preocupación y alarma entre los especialistas de digestivo, acerca de la eficacia y seguridad de esta terapia en la EII.

Objetivos: comparar la eficacia global y la pérdida de eficacia de los pacientes con EII en remisión en tratamiento Infliximab original (Remicade®) frente a Infliximab biosimilar (CT-P13) durante 12 meses, así como los eventos adversos y los costes de los tratamientos.

Material y métodos: se ha realizado un estudio observacional comparativo de dos cohortes y un estudio antes-después sin grupo control. Se han incluido pacientes con EII tratados con Infliximab original (Remicade®) y aquellos a los que se les realizó el intercambio por el fármaco biosimilar (CT-P13, Remsima®). Se ha analizado la eficacia global y la pérdida de eficacia en los pacientes en remisión al final de un año tras tratamiento con el fármaco original comparado con los resultados al año de tratamiento con el biosimilar.

Resultados:

- Estudio observacional de dos cohortes (n= 98 pacientes): la eficacia global del fármaco original al año de tratamiento fue del 71% vs 68,2% del fármaco biosimilar (p=0,80). Al analizar los resultados según el tipo de enfermedad tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

- Estudio antes-después (n=66 pacientes): la eficacia global del fármaco original al año de tratamiento fue del 74,2% vs 72,7% del fármaco biosimilar (p=0,45). La pérdida de remisión al año es del 7,5% con el fármaco original frente a un 24,8% al segundo año con el fármaco biosimilar (p=0,077).

La tasa de eventos adversos es similar en ambos grupos (9,2 vs 11,2%) (p=0,81). El ahorro de costes fue de un 29,1% por paciente/año.

Conclusiones: la eficacia global y la pérdida de respuesta del tratamiento con Infliximab original (Remicade®) es similar a la que se observa con Infliximab biosimilar (CT-P13) en los pacientes a quienes se les sustituyó el fármaco a doce meses de seguimiento. No hay diferencias en la tasa de eventos adversos. Además, el intercambio supone un ahorro importante por paciente/año.

1. INTRODUCCION

1.1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), agrupa una serie de trastornos gastrointestinales crónicos, incapacitantes, de causa desconocida, asociados a una respuesta inmune desmesurada y que producen lesiones de profundidad y extensión variable afectando principalmente al intestino, aunque no de forma exclusiva¹. Su curso es difícil de predecir, con una evolución variable, presentando episodios de recaída y otros de remisión. Se reconoce a la Colitis Ulcerosa (CU), Enfermedad de Crohn (EC), y colitis indeterminada como las entidades principales, con características clínicas y patológicas claramente diferenciadas. Aunque la etiología es incierta, intervienen factores genéticos y ambientales tales como alteración de las bacterias luminales y aumento de la permeabilidad intestinal, favoreciendo la activación crónica de la inmunidad intestinal². La activación anormal de los linfocitos T en individuos genéticamente predispuestos se propone como la teoría etiopatogénica más aceptada¹⁹, aunque parece que otros factores ambientales contribuyen al desarrollo de la EII, entre estos: hábito tabáquico, infecciones bacterianas previas, apendicectomía, estrés, medicamentos (AINES, antibióticos, anticonceptivos orales, y terapia de reemplazo hormonal)²⁻³.

No existe un gold estándar para el diagnóstico, y éste se basa en la historia clínica detallada incluyendo los síntomas de sospecha (dolor abdominal, diarrea, rectorragia, pérdida de peso, lesiones perianales y la presencia de síntomas extraintestinales), hallazgos endoscópicos e histológicos, de laboratorio y pruebas de imagen. Los antecedentes familiares de EII son importantes en esta entidad.

1.1.1 Enfermedad de Crohn

Es un tipo de EII que puede afectar a cualquier tramo del tracto digestivo desde la boca al ano. Se caracteriza por una afectación discontinua y transmural de la pared intestinal. El 50% de los pacientes presentan afectación a nivel del íleon terminal y colon y un 25% presentan complicaciones perianales incluidas las fístulas y fisuras³⁻⁴.

Los síntomas son variables, e incluyen dolor abdominal, pérdida de peso, diarrea por más de 6 semanas, náuseas, vómitos, fiebre y escalofríos, muchas veces imitando la clínica del síndrome de intestino irritable. Ante una anemia inexplicable y el retraso del crecimiento en niños se debe investigar enfermedad inflamatoria. La rectorragia se puede observar hasta en un 40-50% de los pacientes con colitis de Crohn, pero con menor frecuencia que en la Colitis Ulcerosa⁵. Las manifestaciones extraintestinales (musculo-esqueléticas principalmente) pueden aparecer antes que los síntomas intestinales. Las fístulas perianales están presentes en un 4-10% al momento del diagnóstico y pueden ser el motivo de presentación¹⁻⁵.

El diagnóstico se realiza en base a los síntomas, marcadores serológicos como la proteína C reactiva (PCR), la VSG, o la calprotectina, hallazgos endoscópicos, y los hallazgos histológicos. El hallazgo clásico en la histología son los granulomas no caseosos, que sólo se presentan en un 25% de los casos, no siendo específicos ni patognomónicos de esta enfermedad. Lennard-Jones et al⁶, han definido criterios macroscópicos y microscópicos para establecer el diagnóstico, que se muestran en la Tabla 1. Se utiliza la Resonancia Magnética o la TAC para el estudio de extensión, y en muchos casos para el diagnóstico cuando no es posible con otros métodos, así como para determinar afectación extraintestinal⁴.

La historia natural de la enfermedad cursa con períodos de remisión y otros de actividad (brote). Esta enfermedad no tiene cura y durante su evolución la mayoría de los pacientes requerirán algún tipo de intervención quirúrgica².

Criterios clínicos	Dolor abdominal recurrente Diarrea Pérdida de peso
Criterios radiológicos	Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema de válvulas conniventes Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones.
Criterios endoscópicos	En afectación de colon: presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado (islotos de mucosa normal entre úlceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne. En afectación de íleon: aftas, úlceras y/o estenosis
Criterios anatomopatológicos	Se considera Enfermedad de Crohn definida la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, la existencia de tres criterios; se define la enfermedad como probable con dos criterios en ausencia de granulomas. Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides (sin centro germinal) Menores: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la Enfermedad de Crohn⁶

Desde el 2005 se utiliza la Clasificación de Montreal⁷, para dividir a la enfermedad según su extensión y comportamiento (Tabla 2). Durante el curso de la enfermedad los pacientes generalmente progresan de un patrón inflamatorio a estenosante o fistulizante.

Edad de comienzo (Age)	A1: comienzo hasta los 16 años inclusive A2: comienzo entre los 17 y 40 años A3: comienzo por encima de los 40 años
L. Localización (location) Para definir un segmento como afecto es necesaria al menos la presencia de aftas, no es suficiente que haya lesiones menores, como eritema y edemas.	L1: afecta al íleon distal, incluyendo si se afecta el ciego por continuidad. L2: afecta a colon L3: afecta a íleon distal y colon L4: se añade a cualquiera de las anteriores si se afecta tubo digestivo alto (de boca a íleon proximal)
Comportamiento (behavior)	B1: comportamiento ni estenosante ni perforante B2: comportamiento estenosante B3: comportamiento perforante (incluye masa abdominal) P: se añade a cualquiera de las anteriores si hay enfermedad perianal.

Tabla 2: Clasificación de Montreal EC⁷

1.1.1.1 Valoración de la actividad y gravedad

La actividad generalmente se define como: leve, moderada, grave. Para alcanzar esta gradación, se han descritos varios índices, los más utilizados son: el índice de actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI)⁸ y el Índice de Harvey Bradshaw (HB)⁹. Se considera actividad leve a un CDAI entre 150-220 puntos, moderada entre 220-450 puntos y grave > 450 puntos. Valores menores a 150 puntos se consideran no activo o en remisión (Tabla 3). Con el score de Harvey Bradshaw un valor <6 se considera actividad leve, de 6 – 12 puntos moderado, y mayor a 12 puntos severo. Valores menores a 4 se considera remisión. (Tabla 4) En la mayoría de los ensayos clínicos se considera respuesta ante un tratamiento a la caída de ≥ 100 puntos de CDAI.

Días 1 2 3 4 5 6 7 suma x factor = Subtotal	
1. No de heces líquidas o muy blanda	----- = _____ x 2 = _____
2. Dolor abdominal (0= No; 1 = leve, 2= moderado; 3 = grave)	----- = _____ x 5 = _____
3. Estado general (0= bueno; 1 = regular, 2= malo; 3 = muy Bueno, 4= terrible)	----- = _____ x 7 = _____
4. Numero de las siguientes manifestaciones clínicas Artritis/artralgia Iritis/uveítis Eritema nodoso/pioderma/aftas Fisura anal/ fistulas /absceso Otras fistulas Fiebre >38.5 grados en la última semana	_____ x 20 = _____
5. Toma de antidiarreicos (0= No; 1 = sí)	_____ x 30 = _____
6. Masa abdominal (0= No; 2 = dudosa; 5 = sí)	_____ x 10 = _____
7. Hematocrito Hombre 47 – valor actual Mujer 42 - valor actual	_____ x 6 = _____
8. Peso corporal (1- peso/ peso estándar) / 100 añadir o sustraer según el signo	_____ x 1 = _____
CDAI = _____	

Tabla 3: Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI)⁸

Variables	Puntos
1. Estado general	Muy bueno = 0 Regular = 1 Malo = 2 Muy malo = 3 Malísimo = 4
2. Dolor abdominal	No = 0 Leve = 1 Moderado = 2 Intenso = 3
3. Número de deposiciones líquidas diarias (n puntos)	_____
4. Masa abdominal	No = 0 Dudosa = 1 Definida = 2 Definida y dolorosa = 3
5. Complicaciones	Artralgias Uveítis Eritema nodoso Aftas Pioderma gangrenoso Fístula anal Otras fístulas Abscesos
Puntuación: <6 leve; 6-12 moderada; > 12 grave	

Tabla 4: Índice de Harvey-Bradshaw⁹

1.1.1.2 Índices endoscópicos: CDEIS y SES-CD

La valoración endoscópica en la EC es compleja, disponemos del índice de severidad endoscópico en EC (CDEIS) propuesto por el grupo francés GETAID en 1989¹⁰. Dicho índice que está validado calcula cuatro parámetros, cada uno evaluando 5 segmentos predefinidos del colon e íleon (íleon, colon ascendente, colon transversal, colon descendente y rectosigmo). El puntaje puede calcularse incluso en el caso de investigaciones incompletas, ya que los resultados de los segmentos individuales se dividen por el número de segmentos investigados. La presencia de estenosis, como resultado de una úlcera o no, aumenta la puntuación al final del cálculo. Existe otro score endoscópico simple para la Enfermedad de Crohn (SES-CD)¹¹, que evalúa el

tamaño de las úlceras de la mucosa, la superficie ulcerada, la extensión endoscópica y la presencia de estenosis. Se ha desarrollado como una alternativa al CDEIS¹⁰, es más simple y, por lo tanto, más adecuado para un uso de rutina. Durante el proceso de validación, se observó una fuerte correlación entre SES-CD y CDEIS ($r = 0,920$). Además, SES-CD se correlaciona con parámetros clínicos y niveles séricos de proteína C-reactiva. (Ver Anexo 3)

1.1.2 Colitis Ulcerosa

Es una afección crónica que causa inflamación mucosa continua del colon. Empieza en el recto y se extiende proximalmente de una manera continua, confluyente y concéntrica para afectar una extensión variable del colon o de toda su superficie mucosa, sin presentar granulomas en el estudio histológico. Se caracteriza por un curso recurrente y remitente. Se presenta principalmente en la adolescencia tardía y la edad adulta temprana, aunque el diagnóstico se puede hacer en cualquier edad. En algunas poblaciones se han reportado un pico de incidencia después de la quinta década. La CU parece afectar a ambos sexos por igual¹.

Los síntomas clínicos se presentan dependiendo de la extensión de la afectación colónica. Más del 90% presentan rectorragias, siendo otros síntomas la diarrea diurna y/o nocturna, dolor abdominal, urgencia defecatoria, tenesmo rectal, exudado mucopurulento. Un 15% de los pacientes puede presentar un brote severo como forma de presentación de la enfermedad¹². Hasta en un 10% de los pacientes las manifestaciones extraintestinales (artropatía axial-periférica, episcleritis) pueden preceder a los síntomas intestinales. Aunque ocasionalmente se pueden presentar fístulas simples en la CU, las fístulas perianales recurrentes o complejas deben plantear siempre la sospecha de colitis de Crohn.

El diagnóstico se realiza con la clínica, hallazgos endoscópicos y los marcadores serológicos de actividad (PCR y/o calprotectina), siendo la calprotectina un marcador preciso de la inflamación del colon. Es importante para descartar colitis infecciosas, realizar un estudio de las heces,

específicamente para la toxina de Clostridium difficile y estudio para Citomegalovirus¹⁰. A nivel histológico se presentan alteraciones en la arquitectura de la mucosa, distorsión, atrofia o disminución de las criptas, y aumento de la celularidad en la lámina propia. El infiltrado inflamatorio se limita a la mucosa, de forma continua con extensión homogénea por toda la lámina propia. Puede presentar abscesos de las criptas hasta en un 41% de los pacientes.¹²

1.1.2.1 Valoración de la actividad y gravedad

Se ha definido a la actividad como leve, moderada, grave y en remisión. Para esto se cuenta con varios índices de los cuales la clasificación de Montreal⁷ que define la extensión (E) y la gravedad (S), es una de las más utilizadas para el diagnóstico clínico. (Tabla 5)

Extensión (E)	E1: proctitis ulcerosa. Afectación limitada al recto E2: colitis izquierda o CU distal. Afectación distal al Angulo esplénico. E3: Colitis Ulcerosa extensa/pancolitis. Afectación proximal al Angulo esplénico.
Gravedad	S0: remisión clínica, asintomático. S1: leve. Cuatro o menos deposiciones diarias con o sin sangre, ausencia de síntomas sistémicos y marcadores de inflamación normales. S2: Moderada. Cinco o más deposiciones diarias, pero con mínimos signos de afectación sistémica. S3: grave. Al menos seis deposiciones diarias, taquicardia de más de 90lpm. Temperatura de más de 37,5 grados C. hemoglobina menor de 10.5g/100ml y VSG mayor de 30 mm/h.

Tabla 5: Clasificación de Montreal de la Colitis Ulcerosa⁷

Otros scores aceptados para definir actividad son: Índice de Truelove-Witt¹³ (Tabla 6) que define, según variables clínicas y resultados analíticos, la severidad, y el Índice de Mayo¹⁴ (Tabla 7) que define, según criterios clínicos y endoscópicos, la actividad en leve 3 a 5 puntos, moderado de 6 a 10 puntos y grave mayor a 10 puntos. Este índice consta de 4 variables, 3 de ellas clínicas y 1 endoscópica.

Variable	Actividad Leve	Actividad grave
Número de deposiciones	< 4	>6
Sangre en las deposiciones	Intermitente	Frecuente
Temperatura ®	Normal (afebril)	>37, 5
Pulso (latidos/minute)	Normal	>90 lpm
Hemoglobina	Normal	<75% del valor normal
VSG (mm/1 hora)	<30	>30

Tabla 6: Índice de Truelove-Witt¹³ en la Colitis Ulcerosa.

Variable		Score
Frecuencia defecatoria	Normal	0
	1-2 deposiciones más de lo habitual	1
	3-4 deposiciones al día más de lo habitual	2
	> de 4 deposiciones más de lo habitual	3
Sangrado rectal	Ninguno	0
	Hilos hemáticos en heces en menos de la mitad de las deposiciones	1
	Sangrado visible mezclado con las heces en la mayoría de las deposiciones	2
	Rectorragia sin heces	3
Apariencia endoscópica mucosa	Normal o inactiva	0
	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)	1
	Enfermedad moderada (eritema marcado, desaparición patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
	Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración)	3
Valoración médica	Normal	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3

Tabla 7: Score de Mayo¹⁴ en la CU

1.1.2.2 Índices endoscópicos en la Colitis Ulcerosa

El índice de Mayo¹⁴ valora de una manera sencilla, el patrón vascular, la friabilidad, y la presencia de erosiones. Puntuándose del 0 al 3, siendo 0 una mucosa normal o enfermedad inactiva, 1 enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve), 2 enfermedad moderada (eritema marcado, desaparición patrón vascular, friabilidad, erosiones) y 3 enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración).

El índice endoscópico de severidad de la CU (UCEIS) fue desarrollado por Travis et al. en 2012 como una herramienta para predecir con precisión la evaluación general de la severidad endoscópica de la CU. Se encontró que la puntuación de UCEIS¹⁵ se correlaciona fuertemente con los síntomas informados por el paciente¹. Este índice valora tres parámetros: el patrón vascular, sangrado, presencia de erosiones o úlceras. (Anexo 4). Es un índice validado, con alto nivel de correlación con la escala visual de gravedad (Kappa de 0.9) y con el índice endoscópico de Mayo.

1.1.3 Etiopatogenia de la EII

La etiología de la EII es incierta, pero es el resultado de una respuesta inmune anormal frente a antígenos intraluminales inocuos que se produce en un huésped genéticamente predispuesto. Se han propuesto dos hipótesis relacionadas; el “concepto genético” y el “concepto microbiológico”¹⁶. La EC se la ha relacionado con mutaciones en el gen NOD2 en el cromosoma 16. Este gen (NOD2/CARD15) pertenece a la familia de los receptores de reconocimiento patrón (PRR) que se encargan de activar el factor nuclear κ B (NF- κ B) induciendo la transcripción del factor de necrosis tumoral α (TNF α), tras el reconocimiento de péptidos en la superficie de las bacterias Gram positivas y negativas¹⁷. Estas mutaciones se han asociado, a la localización ileal de EC, al comienzo en edades más tempranas y a mayor riesgo de translocación bacteriana con mayor riesgo de resecciones intestinales. Con estas mutaciones el riesgo relativo de padecer la enfermedad es de 2-4 en heterocigotos y de un 20 -40 en homocigotos. Esta variación está presente hasta en el 40% de pacientes con EC¹⁷.

Se ha estudiado también la asociación de la EII con la región del cromosoma 6p, que contiene el complejo mayor de histocompatibilidad, incluyendo los genes HLA y otros genes como el del TNF α ¹⁷. Pero en los últimos años con la exploración del genoma humano y el estudio de polimorfismo de nucleótido único de susceptibilidad de la enfermedad se han identificado genes y vías de señalización involucrados en la patogenia de la EII, denotando la importancia de la función-barrera intestinal, las respuestas microbianas específicas (autofagia, estrés del retículo endoplasmático, fagocitosis) y la complejidad de las respuestas de inmunidad innata y adaptativa. Sin embargo, los desórdenes genéticos son complejos y múltiples en la enfermedad inflamatoria, por lo que la terapia génica en esta enfermedad es poco viable^{18,20}.

Las células Natural Killer (NK) son uno de los componentes principales del sistema inmunitario innato, tienen funciones importantes como la promoción de una respuesta antipatógena y el mantenimiento de la homeostasis del epitelio intestinal. Algunas citocinas proinflamatorias (IL15, IL21 y IL23) pueden inducir la activación de las células NK para la secreción de niveles altos de IFN γ y TNF α y promover así la actividad citolítica contra las células diana. Los linfocitos CD4+ son clasificados como células tipo T efectoras (Th1 -Th2) y células T reguladoras (Th3 o Tr1). El exceso de células T efectoras conduce a una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias destinadas a eliminar el agente patógeno. Una vez conseguido su objetivo, las citoquinas antiinflamatorias como la IL-10, células Th3 y los factores tróficos, detienen la respuesta inflamatoria¹⁹.

Se sugiere que la EC está mediada por citocinas Th1 con una producción aumentada de interferon γ (IFN γ), IL12, IL15 y IL18, mientras las células Th2 juegan un papel importante en la CU con una producción aumentada de IL5, IL4 y IL10, aunque varios autores postulan una respuesta inmunológica mixta Th1 y Th2¹⁹⁻²¹ (Figura1). Los linfocitos T de la mucosa intestinal de los pacientes con EC son resistentes a la apoptosis lo que conduce a la acumulación de células T y a la perpetuación de la respuesta inflamatoria. La respuesta Th2 implica la activación de las células NK.

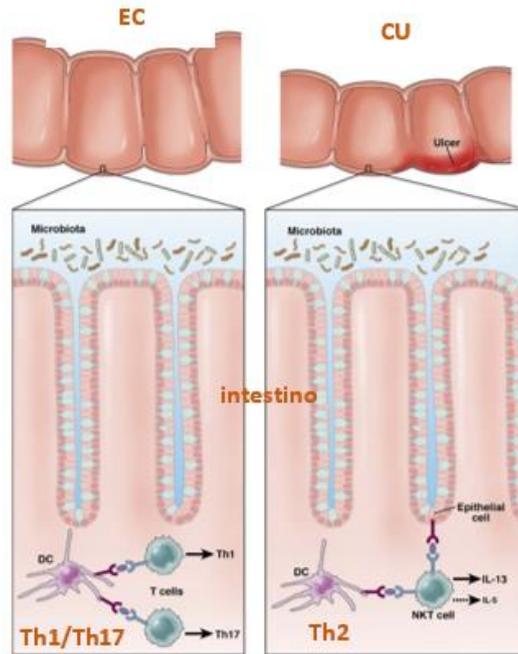


Figura 1: Función de las citocinas en EII. Modificado Melmed G et al. ¹⁹

Los pacientes con EII tienen mayor concentración de TNF en la mucosa intestinal, lo que perpetua la cascada de reacciones proinflamatorias, manteniendo el proceso inflamatorio. La potente actividad biológica del TNF explica el peligro del daño tisular cuando su acción no está controlada²¹.

El primer nivel de defensa del tubo digestivo (epitelio intestinal), está alterado en la EII, tanto con anomalías en las uniones intercelulares como disminución de la producción de moco. La inflamación de la mucosa intestinal se amplifica por el reclutamiento de células T “naïve” y polimorfonucleares desde el torrente circulatorio hasta las zonas inflamadas, mediante la interacción entre moléculas de adhesión (MadCAM-1), e interacción de las integrinas. Las citoquinas proinflamatorias, las antiinflamatorias, las diferentes células que intervienen en la cascada inflamatoria y los mecanismos implicados en el reclutamiento de linfocitos en los lugares de la inflamación son dianas potenciales para las terapias biológicas. (Figura2)

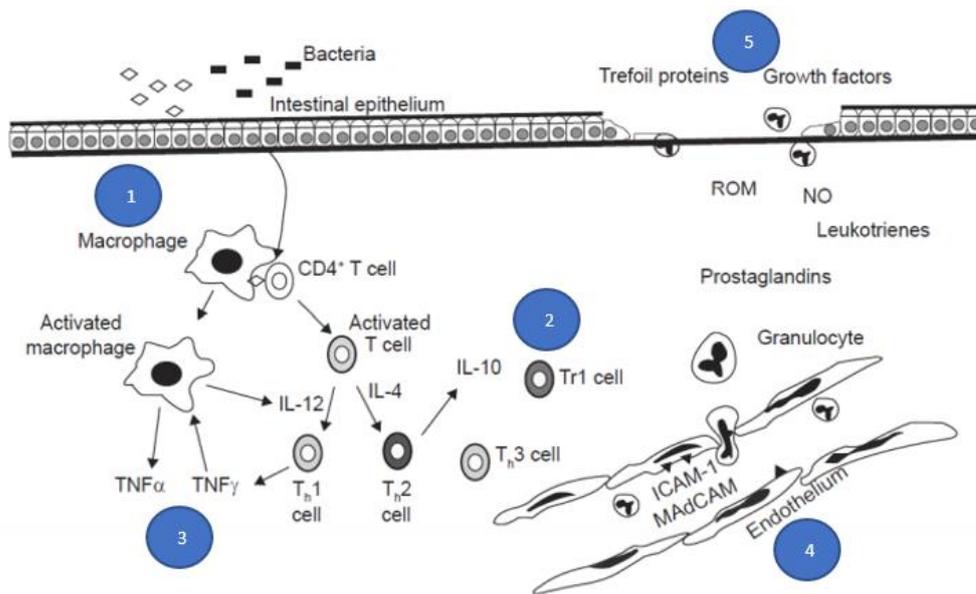


Figura 2: Objetivos terapéuticos de los agentes biológicos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 1) presentación antígeno, 2) activación de las células T efectoras, 3) amplificación de la respuesta mediada por citocinas 4) adhesión y reclutamiento 5) daño y reparación. Tomado de Papadakis et al²²

En los últimos años se ha tratado de estudiar la influencia de la microbiota en la etiopatogenia de la EII. Se conoce que en la EC hay una disbiosis (desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal) con disminución en la producción de bacterias capaces de alterar la barrera epitelial, aun en ausencia de inflamación. Se cree además que esta disbiosis puede ser uno de los vínculos entre genética y microbiota, dado los hallazgos en familiares sanos de pacientes con EC que ya tienen algún grado de disbiosis¹⁸. No obstante, queda aún por dilucidar la relación causa efecto de la microbiota con la etiopatogenia de la EII.

1.1.4 Epidemiología de la EII

La incidencia real de estas patologías varía según la distribución geográfica, los últimos informes revelan un aumento de forma global a nivel mundial. Molodecky et al²³, en su revisión sistemática del 2012 que incluían un 75% de estudios de EC y un 60% de estudios de CU mostró un incremento de la incidencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Así, en Europa 24,3 por

100.000 personas-año de CU y 12,7 por 100.000 personas-año de EC; en Asia y Oriente medio 6,3 por 100.000 personas-año de CU y 5 por 100.000 personas-año de EC; en América del Norte 19,2 por 100,000 personas-año de CU y 20,2 por 100.000 personas-año de EC. La prevalencia de EII en Europa se mantiene en 505 por 100.000 en CU y 322 por 100.000 en la EC. En la reciente revisión sistemática publicada en el 2017 por Siew C Ng et al²⁴, que recoge datos de incidencia de 119 estudios y de prevalencia en 69 estudios desde 1990 a 2016, reporta datos de prevalencia más altos en Europa (CU 505 por 100.000 en Noruega, EC 322 por 100.000 en Alemania) y América del Norte (CU 286 por 100.000 en los EE. UU; EC 319 por 100.000 en Canadá). La prevalencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal excedió 0,3% en América del Norte, Oceanía y muchos países de Europa. En cuanto a incidencia, se mostró estable o con ligera tendencia al descenso en América del Norte y Europa; pero desde 1990, la incidencia ha ido en aumento en los países recientemente industrializados de África, Asia y América del Sur (Figura 3 y 4).

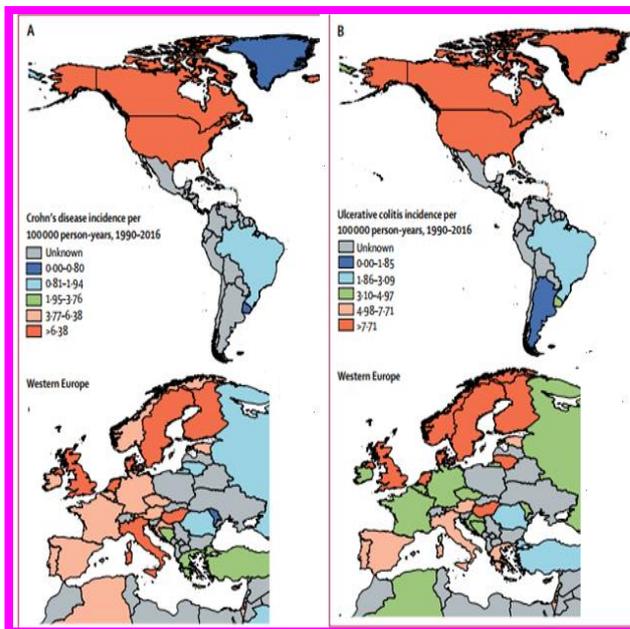


Figura 3: Incidencia de EC (A) y CU (B) en America y Europa por 100 000 persona-año desde 1990 al 2016²²

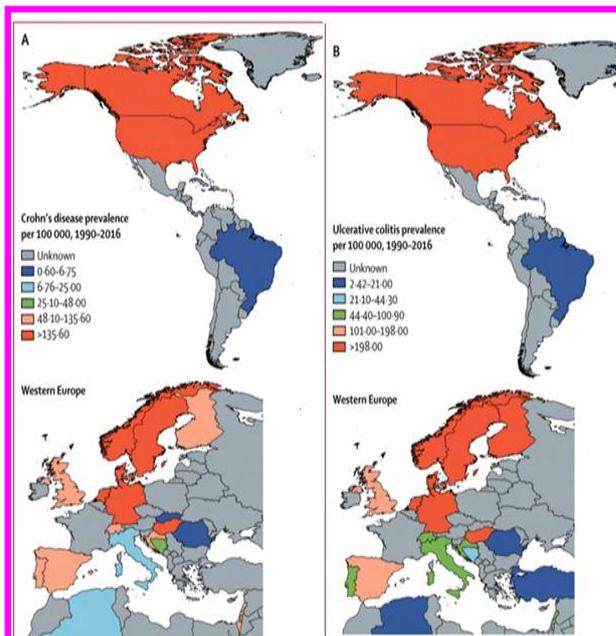


Figura 4: Prevalencia de EC (A) y CU (B) en America y Europa por 100.000 persona-año desde 1990 al 2016²²

Datos españoles más recientemente publicados, son de los autores Cueto-Torreblanco et al²⁵, que realizaron un estudio retrospectivo para valorar la incidencia de EII durante los años 2007-2008, encontrando una incidencia bruta de EII en Málaga de 9/100.000 pacientes-año y una incidencia estandarizada en el rango de 15 - 64 años de 12,3/100.000 pacientes-año, en los hombres, que corresponde a 14,3/100.000 pacientes-año (10,2-19,5), y para las mujeres 10,5/100.000 pacientes-año (7,1-15).

Charro-Benallal et al²⁶, comunicó los resultados de un estudio retrospectivo de dos hospitales en el sur de España, dividiendo los datos en dos períodos de tiempo desde 1995 – 2000 y 2001 – 2014, registrando una incidencia acumulativa en el primer periodo de 3,54 casos/ 100.000 habitantes-año y de 14,7 casos / 100.000 habitantes- año en el segundo periodo (7.6 casos de CU/100.000 habitantes-año y 7,1 casos de EC/100.000 habitantes-año). Los autores concluyen que la incidencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el sur de España se ha duplicado en la última década y es similar a la del resto del país y Europa²⁶.

En el 2015 se publicaron los resultados de un estudio español realizado en Vigo por los autores Fernández et al²⁸, que reportaron las tasas más altas de incidencia de EII en España, siendo de 21,4/ 100.000 pacientes-año (10,8

para EC y 9,4 para CU) en mayores de 15 años en esa población. Cuando incluyeron a la población pediátrica la tasa de incidencia fue de 18,3/100.000 pacientes-año (10,3 EC y 8,7 CU).

Actualmente, el Grupo Español de trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) liderado por Gisbert está llevando a cabo un estudio de incidencia de EII, del que esperamos contar con resultados en 2019.

La edad más frecuente para el comienzo de la enfermedad inflamatoria está entre los 15 y 30 años, pero se produce un segundo pico entre los 60 y 80 años. La proporción entre varones y mujeres es de 1:1 para CU y de 1,1 a 1,8:1 para EC. Las zonas urbanas tienen una prevalencia de la enfermedad más alta que las rurales²⁷.

Se ha demostrado que el uso de antibióticos está asociado con el desarrollo de la Enfermedad de Crohn en la infancia (OR = 2,75; IC del 95%: 1,72 a 4,38). La lactancia materna ha sido protectora contra el desarrollo de EII (OR = 0.69, IC 95% 0,51;0,94), pero tenemos pocos datos que exploren la duración de la lactancia materna y el momento de la introducción de leche envasada o comida. Tanto el tabaquismo (OR = 1,76; IC 95% 1,40;2,22) como los anticonceptivos orales (riesgo relativo = 1,46; IC 95% 1.26-1.70) aumentan el riesgo de Enfermedad de Crohn y su uso se asocia con peores resultados en la Enfermedad de Crohn. No está claro si su impacto está mediado a través del microbiota intestinal²⁷.

1.1.5 Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

1.1.5.1 Terapia convencional

1.1.5.1.1 Aminosalicilatos y derivados

El tratamiento de elección de la colitis en EC o en CU depende de la severidad del cuadro. En la CU leve a moderada se utiliza la sulfasalazina y los demás fármacos derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)². La estructura molecular de la sulfasalazina proporciona un adecuado acceso al colon permitiendo que la molécula intacta pase al intestino delgado después de sufrir una absorción parcial. El 5-ASA es el componente activo que ejerce su acción antiinflamatoria una vez liberado en el intestino. Se recomienda el uso

aminosalicilatos tópicos en dosis de 1g/día como primera elección para inducir remisión en pacientes con proctitis activa leve a moderada. Marshall et al²⁹, en su metaanálisis en el 2010 de 38 estudios en paciente con CU leve a moderada, demostró que fármacos tópicos 5-ASA son más efectivos que placebo, con una OR para remisión clínica de 8,30 (8 estudios, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4,28;16,12; $p < 0,00001$) y una OR para remisión endoscópica de 5,31 (7 estudios, IC 95%: 3,15;8,92; $p < 0,00001$). El 5-ASA tópico es más efectivo que 5-ASA por vía oral para la proctitis ulcerosa², en la proctosigmoiditis ulcerosa y colitis izquierda activa se recomienda en enemas o espuma. En cualquier extensión más allá del recto, con actividad leve a moderada se aconseja administrar 5-ASA orales en dosis entre 3,0 y 4,8 g por día, o tratamiento concomitante de 5- ASA oral y tópicos. Para el mantenimiento de la remisión la dosis recomendada de 5-ASA oral debe ser individualizada para cada caso y la dosis recomendada es al menos 2g/día³⁰.

No se ha identificado un beneficio del uso de 5-ASA sobre el placebo en la EC, por lo que su uso no está recomendado⁵.

1.1.5.1.2 *Corticoides*

Los corticoesteroides son potentes agentes antiinflamatorios, y son el tratamiento en los brotes moderados o graves que no se controlan con otros fármacos. No se administra como terapia de mantenimiento. Se recomienda el uso de esteroides sistémicos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión clínica en pacientes con CU moderada severa que son resistentes a los aminosalicilatos u otros tratamientos, y en pacientes con EC activa, ileocecal, colónica o de intestino delgado, moderada a severa. Se recomienda el uso de esteroides sistémicos IV, a dosis de 1mg/kg de metilprednisolona o sus equivalentes en pacientes con actividad severa^{2,5}. Se pueden utilizar corticoides tópicos si no hay respuesta a los 5-ASA tópicos, con buenos resultados³⁰.

La budesonida, a una dosis de 9 mg al día, es la terapia preferida para inducir la remisión en EC ileal leve, demostrando su eficacia en varios estudios frente al placebo⁵. Aunque es inferior a los esteroides convencionales [RR 0,85, IC 95% 0,75-0,97], especialmente si hay una enfermedad grave, tiene menos efectos secundarios [RR 0,64, IC 95% 0,54-0,76].

1.1.5.1.3 *Inmunosupresores*

Tiopurinas

La Azatioprina y la 6-mercaptopurina son análogos de purinas, actúan inhibiendo la síntesis de ribonucleótidos de purina y por tanto la proliferación celular. También inhiben la respuesta inmunitaria. Estos fármacos han mostrado eficacia en el tratamiento de mantenimiento de EC y de CU, en la enfermedad perianal activa y en las fístulas de EC. Además, también pueden ser eficaces en la profilaxis postoperatoria de EC².

Prefontaine et al³¹, en un metaanálisis realizado en el 2009 en pacientes con EC demostró la superioridad de la Azatioprina sobre el placebo, encontrando un tasa de remisión del 71% vs 52%, respectivamente (OR 2,32; IC 95%: 1,55-3,49, con NNT: 6, para prevenir recaída), con un efecto de respuesta a dosis de 1mg/kg/día (OR: 1,2; IC 95%: 0,60-2,41), 2mg/kg/día (OR 3,01; IC 95%: 1,66-5,45) y 2.5mg/kg/día (OR 4,13; IC 95%: 1,59-10,71).

El uso de tiopurinas también se recomienda para el mantenimiento de remisión en pacientes con CU corticodependientes. La Azatioprina ha demostrado lograr la remisión hasta en el 65% de los pacientes que reciben este tratamiento^{2,28}.

Metotrexate

El Metotrexate inhibe la hidrofolato reductasa lo que provoca una alteración en la síntesis del DNA. También se cree que su propiedad antiinflamatoria puede estar relacionada con la disminución de la producción de IL-1. Una revisión Cochrane⁵ confirma que la administración de Metotrexate a dosis de 15mg por semana, por vía intramuscular es más efectiva que el placebo en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC. Otro estudio que compara la administración Metotrexate 15mg IV semanales vs placebo, para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC, demostró tasas de remisión del 65% vs. 39% (p=0,04), respectivamente a las 40 semanas. Hay datos limitados de la eficacia de Metotrexate oral en la EC, por lo cual no se

puede hacer ninguna recomendación. Se sugiere utilizar el Metotrexate en pacientes intolerantes a tiopurinas⁵.

No se recomienda el uso de Metotrexate en paciente con CU para mantenimiento de la remisión dado los estudios publicados con resultados contradictorios, y con pocos pacientes.

Inhibidores de la calcineurina

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina que altera la respuesta inmunitaria actuando como un potente inhibidor de las respuestas mediadas por las células T. Su principal mecanismo de acción es disminuir la producción de IL2 por parte de los linfocitos T colaboradores, pero también disminuye el reclutamiento de las células T citotóxicas y bloquea la acción de otras citocinas como IL3, IL4, INF γ y TNF. La ciclosporina administrada vía IV puede ser eficaz en CU grave resistente a glucocorticoides³⁰. Su uso está limitado por su toxicidad y su pérdida de eficacia a largo plazo. Se deben discontinuar dentro de los 6 meses, generalmente son terapias puente. Se recomienda introducir Azatioprina o mercaptopurina mientras este recibiendo el fármaco. Hay series retrospectivas que sugieren que las tiopurinas reducen el riesgo de colectomía después de la inducción con Ciclosporina².

Actualmente no se dispone de pruebas de la efectividad de ciclosporina, micofenolato mofetilo, tacrolimus y ciclofosfamida para el mantenimiento de la remisión en CD por lo que no se recomienda su uso⁵.

1.1.5.2 Tratamientos Biológicos

Un medicamento biológico se define por la OMS como aquél “obtenido”, “sintetizado” o “extraído” a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, que requiere para su caracterización y determinación de calidad de ensayos fisicoquímicos y biológicos, así como el control de un proceso de producción. Las terapias biológicas están constituidas por cinco tipos de agentes:

1. Preparaciones de origen biológico naturales o modificadas. Entre ellas figuran productos de origen sanguíneo, hormonas y vacunas (con microorganismos vivos, atenuados o muertos).
2. Péptidos o proteínas recombinantes.
3. Terapias basadas en anticuerpos.
4. Terapias basadas en ácidos nucleicos.
5. Terapias génicas y celulares.

En España los biológicos o biofármacos se definen según el Real Decreto 1345 del año 2007, como: “medicamentos elaborado con materiales de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos o tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluido sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares sean o no recombinantes incluidas las células primarias”.

Disponemos de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la EII, dentro de los cuales están: los inhibidores de citoquinas proinflamatorias como la terapias anti-TNF- α (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab), inhibidores de moléculas de adhesión selectivas, las integrinas $\alpha 4\beta 7$ (Vedolizumab) y el anticuerpo monoclonal anti interleucina (IL)-12/23 (Ustekinumab).

1.1.5.2.1 Terapias Anti factor de Necrosis Tumoral Alfa (anti-TNF α)

La era de la terapia biológica se inició en 1998 cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos en los Estados Unidos (FDA) y en 1999 la EMA (Agencia de Medicamentos Europea) aprobaron el uso del primer agente biológico (Infliximab, Remicade®)³², un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), para pacientes con EC y posteriormente en el 2006 para CU. Actualmente, los agentes anti-TNF autorizados por la EMA son: Infliximab (IFX)³², Adalimumab (ADA)³³ y Golimumab³⁴. Tanto Infliximab como Adalimumab fueron autorizados para el tratamiento de la EC y la CU moderada-severa resistente al tratamiento con esteroides y/o inmunomoduladores, en el caso de la EC se aprobó su uso

además para enfermedad fistulizante perianal compleja. El Golimumab se autorizó en adultos con CU también moderada-severa que no ha respondido a los tratamientos convencionales. En el 2007 se denegó la autorización de comercialización para uso de Certolizumab pegol en la Enfermedad de Crohn grave y activa ya que los estudios no mostraron un beneficio mayor comparado con el placebo.

1.1.5.2.1.1 Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico del tipo IgG1 de origen 75% humano y 25% murino, con alta especificidad y afinidad por el TNF- α soluble y el de las membranas celulares, cuyo mecanismo de acción consiste en la neutralización del TNF- α y la inducción de apoptosis. La vida media es de 10 días y la vía de administración intravenosa. Su protocolo de administración es a las 0, 2 y 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas a dosis de 5 mg/kg.

La aprobación de este biológico se basó en los estudios que mencionaremos a continuación:

ACCENT I³⁵: Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Se estudiaron 573 pacientes con EC (patrón inflamatorio) con actividad moderada o grave (CDAI mínimo 220 puntos), se administró en la semana 0, Infliximab a dosis de 5mg/kg los que respondieron en semana 2 se les aleatorizó a tres grupos: I) grupo placebo II) 5mg/kg 2 y 6 semanas luego 5mg/kg de mantenimiento cada 8 semanas, III) 5mg/kg a las semanas 2 y 6 y 10mg/kg de mantenimiento cada 8 semanas. Se demostró que el mantenimiento de la remisión clínica en la semana 54 alcanzó 28% en grupo II y 38% en grupo III comparado con el 14% en el grupo placebo. El 29% de los pacientes en los grupos de Infliximab habían discontinuado su tratamiento con corticoides, en comparación con el 9% en el grupo placebo ($p = 0,004$).

ACCENT II³⁶: En este ensayo doble ciego controlado con placebo, 306 pacientes adultos con EC y una o más fístulas enterocutáneas, perianales o rectovaginales de al menos 3 meses de duración fueron asignados al azar para recibir un régimen de inducción de tres dosis de Infliximab 5 mg / kg a las

semanas 0, 2 y 6. El 69% de los pacientes (195/282) respondieron (50% de reducción en las fístulas de drenaje) a Infliximab. A la semana 14, estos respondedores fueron asignados aleatoriamente para recibir mantenimiento con placebo (n = 99) o mantenimiento con Infliximab (n = 96). En la semana 54, el 36% de los pacientes que recibieron Infliximab presentaron una respuesta completa (ausencia de fístula de drenaje) vs 23% con el placebo (p = 0,009). Se observó también reducción de las tasas de hospitalización / cirugía en pacientes con EC fistulizante comparado con pacientes que reciben placebo (8,6% vs. 18,9% respectivamente).

En un sub-análisis del ensayo ACCENT II³⁷ que evaluó a los pacientes con fístula recto-vaginal, el 71,4% de los pacientes que recibieron Infliximab lograron curación de la fístula, comparado con el 54,5% en el grupo placebo en la semana 54.

ACT 1 y ACT 2³⁸: Estos estudios doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo demostraron la utilidad de Infliximab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en enfermos con CU de actividad moderada o severa que eran refractarios o intolerantes al tratamiento convencional. En cada estudio participaron 364 pacientes que fueron asignados de forma aleatoria para recibir placebo o tratamiento intravenoso con Infliximab a dosis de 5 y 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas hasta las semanas 46 (ACT 1) o 22 (ACT 2). Los pacientes fueron seguidos durante 54 (ACT 1) y 30 semanas (ACT 2). La respuesta clínica a la semana 54 para pacientes en el estudio ACT1 fue del 19,8%, el 45,4% y el 44,3% (p < 0,001) y la respuesta clínica a la semana 30 para pacientes en el estudio ACT2 fue del 26%, 47,1% y 60% (p < 0,001) para los grupos placebo, Infliximab 5 mg/kg e Infliximab 10 mg/kg, respectivamente. Las tasas de remisión clínica a la semana 54 para pacientes en ACT1 fueron del 16,5%, el 34,7% y el 32% para los grupos placebo, Infliximab 5 mg/kg e Infliximab 10 mg/kg, respectivamente, y del 10,6%, el 33,9% y el 35,8% a la semana 30 para los pacientes en ACT2. No se encontraron diferencias significativas entre las 2 dosis de Infliximab.

1.1.5.2.1.2 Adalimumab (Humira®)³³:

Es un anticuerpo monoclonal (IgG1 100% humanizada) dirigido contra el TNF- α , fue aprobado por la FDA y la EMA en el 2007. Su mecanismo de acción es la inducción de apoptosis. Su vida media es de 12 a 14 días y la vía de administración es subcutánea. La dosis es de 160/80 mg u 80/40 mg cada dos semanas. Su aprobación se basó en los siguientes estudios:

CLASSIC I³⁹: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, reclutó 299 pacientes con EC activa moderada a severa sin respuesta a otros tratamientos, sin previa terapia a anti-TNF. Se aleatorizó para recibir en la semana 0 y 2 Adalimumab a dosis 40/20mg, 80/40mg, 160/80mg o placebo. El objetivo primario fue demostrar diferencias en la remisión a la semana 4 entre los diferentes grupos. Las tasas de remisión fueron 18% ($p=0,36$), 24% ($p=0,06$) y 36% ($p=0,001$) para las dosis 40/20mg, 80/40mg y 160/80mg respectivamente, y 12% en grupo placebo. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos. Los autores concluyeron que Adalimumab en semana 0 y 2 a dosis de 160mg/80mg es eficaz para inducir la remisión en pacientes con EC con actividad moderada o grave que no han recibido tratamiento con agentes anti-TNF.

CLASSIC II⁴⁰: Este estudio fase III, incluyó a los pacientes en remisión después de una inducción de 4 semanas en el estudio CLASSIC I y que mantuvieron remisión 4 semanas adicionales (semanas 0 y 4 del CLASSIC 2) con dosis de Adalimumab de 40mg cada 2 semanas en la fase abierta. Posteriormente fueron aleatorizados a recibir Adalimumab (40mg semanales o cada 2 semanas) o placebo por otras 56 semanas. A la semana 56 la tasa de remisión con Adalimumab 40mg cada 2 semanas fue (79%) y 40 mg de Adalimumab cada semana (83%), comparado con placebo (44%) ($p < 0,05$). Se concluyó que este anticuerpo monoclonal induce y mantiene la remisión hasta por 56 semanas en pacientes con EC con actividad moderada o grave no tratados previamente con agentes anti-TNF.

GAIN⁴¹: Es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparado con placebo cuyo objetivo principal fue determinar la eficacia de Adalimumab como

segunda línea de terapia en pacientes con EC que perdieron respuesta o fueron intolerantes a Infliximab. El ensayo clínico incluyó 325 pacientes (CDAI 220 - 450 puntos) que se aleatorizaron a recibir dosis inicial de 160 mg de Adalimumab seguida de 80 mg por vía subcutánea en las semanas 0 y 2 ó placebo durante 4 semanas. El 21% del grupo de Adalimumab logró remisión clínica, comparado con el 7% de pacientes en el grupo placebo ($p < 0,001$).

En el estudio CHARM⁴² se confirmó que la remisión a las 56 semanas en pacientes con EC moderada a severa fue del 36% en Adalimumab 40 mg cada 2 semanas, 41% Adalimumab 40 mg semanalmente y 12% placebo ($p < 0,001$). La diferencia entre los grupos de Adalimumab no fue estadísticamente significativa ($p = 0,34$). En su estudio de extensión (ADHERE⁴³) para evaluar el cierre de fistulas, se incluyeron a pacientes con fistulas drenando mayor a 4 semanas y se les siguió hasta la semana 56. De los 854 pacientes incluidos, 117 tenían fístulas de drenaje, a 70 se les asignó Adalimumab y a 47 placebo. El número medio de fístulas de drenaje por día disminuyó significativamente en los pacientes tratados con Adalimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo. El 90% pacientes (28/31) mantuvo la curación después de 1 año de terapia con Adalimumab.

El estudio ULTRA 1⁴⁴, es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 8 semanas, cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia de Adalimumab en la inducción de remisión clínica (mayo score ≤ 2) en pacientes con CU moderada a severa sin previa terapia anti-FNT. Se incluyó a 576 pacientes que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con Adalimumab 160/80 mg, Adalimumab 80/40 mg y placebo. La remisión clínica a la semana 8 fue del 9,2%, 10% y el 18,5% en los grupos placebo, Adalimumab 80/40 mg y Adalimumab 160/80 mg, respectivamente ($p = 0,031$). Eventos adversos ocurrieron 7,6%, 3,8% y 4% respectivamente. Concluyeron que la dosis de Adalimumab de 160/80 mg fue efectiva en la inducción de remisión.

El estudio ULTRA 2⁴⁵, es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, a 52 semanas, cuyo objetivo principal era evaluar la eficacia de Adalimumab en la inducción y el mantenimiento de remisión clínica

en 494 pacientes con CU moderada a severa que recibieron terapia concomitante con corticoides o inmunosupresores orales. Los pacientes se asignaron a 2 grupos: Adalimumab 160 mg a la semana 0, 80 mg a la semana 2 y 40 mg cada 2 semanas hasta la semana 52 o placebo. A la semana 52, el 17,3 y el 8,5% de los pacientes lograron remisión clínica en los grupos de Adalimumab y placebo, respectivamente ($p = 0.002$). A la semana 52, se observó respuesta clínica en el 30,2% vs 18,3% para los grupos de Adalimumab y placebo, respectivamente ($p = 0,002$). De los pacientes sin previo tratamiento con anti-TNF, el 22% en el grupo de Adalimumab y el 12% en el grupo placebo lograron remisión clínica a la semana 52 ($p = 0,029$).

Colombel et al⁴⁶, en el 2014 presentaron los resultados de seguimiento a 4 años de los estudios ULTRA 1 y 2, donde 600 pacientes inscritos en los estudios previos fueron asignados al azar para recibir Adalimumab de mantenimiento. 199 pacientes permanecieron con Adalimumab después de 4 años de seguimiento. Las tasas de remisión (Score Mayo), la remisión por puntuación de IBDQ, la cicatrización de la mucosa y la suspensión de corticosteroides en la semana 208 fueron 24,7%, 26,3%, 27,7% y 59,2% respectivamente.

1.1.5.2.1.3 Certolizumab (Cimzia®)⁴⁷

Es un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal 95% humanizado contra el TNF- α unido a una molécula de polietilenglicol, con vida media de 14 días y administrado por vía subcutánea.

En el estudio multicéntrico PRECISE 1⁴⁸ controlado con placebo a 26 semanas, el Certolizumab y el placebo tuvieron tasas de remisión similares ($p=0,17$), presentando un 10% de efectos adversos serios vs el 7% que presentó el grupo placebo. Mientras que en el estudio PRECISE 2⁴⁹ multicéntrico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, hasta la semana 26, la tasa de remisión clínica fue del 48% en el grupo Certolizumab comparado con el 29% en el grupo placebo ($p < 0,001$). Este estudio mostró que la administración continua de Certolizumab pegol fue superior a la administración de placebo en el 64% de los pacientes con EC moderada a

severa. Actualmente este fármaco no está aprobado en Europa para su uso en EC.

1.1.5.2.1.4 Golimumab (Simponi®³⁴):

Es un anticuerpo monoclonal anti-FNT- α de origen humano administrado subcutáneamente, aprobado su uso en pacientes con CU moderada a severa.

En el estudio multicéntrico doble ciego PURSUIT-SC⁵⁰, fase 2 y fase 3 comparado con el placebo, se incluyeron 1064 adultos con CU (puntuación Mayo: 6-12, subescala endoscópica ≥ 2), 774 pacientes en la fase 3. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir dosis de Golimumab de 100 mg y luego 50 mg (sólo fase 2), 200 mg y luego 100 mg, o 400 mg y luego 200 mg, con 2 semanas de diferencia. El punto final principal de la fase 3 fue la respuesta clínica a la semana 6. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la remisión clínica a la semana 6, la cicatrización de la mucosa y el cambio en la puntuación del cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ). En la fase 2, los cambios en la mediana de la puntuación de Mayo fueron -1,0, -3,0, -2,0 y -3,0, en los grupos que recibieron placebo, 100 mg / 50 mg, 200/100 mg y 400/200 mg de Golimumab, respectivamente. En la fase 3, las tasas de respuesta clínica a la semana 6 fueron de 51,0% y 54,9% entre los pacientes tratados con 200 mg / 100 mg y 400 mg / 200 mg de Golimumab, respectivamente frente al 30,3% entre los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). Las tasas de remisión clínica y cicatrización de la mucosa y los cambios medios en las puntuaciones del IBDQ fueron significativamente mayores en ambos grupos Golimumab frente al grupo placebo ($P \leq 0,0014$, todas las comparaciones). Las tasas de eventos adversos graves fueron del 6,1% y 3,0%, y las tasas de infección grave fueron de 1,8% y 0,5%, respectivamente en los grupos placebo y Golimumab

1.1.5.2.2 Terapias dirigidas contra las moléculas de adhesión

Vedolizumab (Entyvio®⁵¹), es un anticuerpo monoclonal humanizado específico que tiene por objetivo la integrina $\alpha 4\beta 7$ (una glucoproteína de

superficie variable expresada en la superficie de células circulantes T y B), interactuando con la molécula de adhesión MAdCAM-1, que se expresa específicamente en el intestino. Está indicado para el tratamiento de la CU activa, de moderada a grave y EC activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). La dosis es de 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada 8 semanas.

El estudio GEMINI 1⁵², es un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, cuyo objetivo principal era evaluar la eficacia y la seguridad de Vedolizumab en pacientes con CU. 374 pacientes (cohorte 1) recibieron Vedolizumab (en una dosis de 300 mg) o placebo por vía intravenosa en las semanas 0 y 2, y 521 pacientes (cohorte 2) recibieron Vedolizumab abierto en las semanas 0 y 2. Los pacientes que tuvieron una respuesta a Vedolizumab en la semana 6 fueron asignados aleatoriamente para continuar recibiendo Vedolizumab cada 8 ó 4 semanas o cambiar a placebo hasta la semana 52. En la semana 52, el 41,8% de los pacientes que continuaban recibiendo Vedolizumab cada 8 semanas y el 44,8% de los pacientes que continuaban recibiendo Vedolizumab cada 4 semanas se encontraban en remisión clínica, en comparación con 15,9% del grupo placebo (p <0,001). La frecuencia de los eventos adversos fue similar en los grupos.

El estudio GEMINI 2⁵³ es un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, cuyo objetivo principal era evaluar la eficacia y la seguridad de Vedolizumab en pacientes con EC activa. 368 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir Vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2 (cohorte 1), y 747 pacientes recibieron Vedolizumab en las semanas 0 y 2 (cohorte 2). Los pacientes con respuesta en la semana 6 (461) fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o Vedolizumab cada 8 o 4 semanas hasta la semana 52. A la semana 52 el 39,0% y el 36,4% de los asignados al Vedolizumab cada 8 semanas y cada 4 semanas, estaban en remisión clínica, frente al 21,6% placebo (p <0,05). Vedolizumab, en comparación con placebo,

se asoció con una mayor tasa de eventos adversos graves (24,4% vs. 15,3%), infecciones (44,1% vs. 40,2%) e infecciones graves (5,5% frente a 3,0%).

En el estudio GEMINI 3⁵⁴ se evaluó la eficacia de Vedolizumab en pacientes con EC moderada a severa (CDAI, 220-400 puntos) que habían tenido al menos un fracaso a un agente anti-TNF. Un total de 315 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o Vedolizumab a una dosis de 300 mg diarios a la semana 0, 2 y 6. La remisión clínica (CDAI, \leq 150 puntos) se alcanzó en la semana 10 (26,6% vs 12,1% p = 0,001) y no en la semana 6.

1.1.5.2.3 Tratamiento anti-interleucina

Ustekinumab (Stelara®)⁵⁵, es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante. Se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleucinas humanas (IL)-12 e IL-23. Se administra una dosis intravenosa según el peso del paciente, aproximadamente 6mg/kg de peso. (< 55 kg 260 mg, > 55 kg a \leq 85 kg 390 mg y > 85 kg 520 mg), las siguientes dosis cada 8 semanas se administra de forma subcutánea a 90mg.

En el 2017 la EMA aprueba Ustekinumab⁵⁵ para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF alfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

El ensayo UNITI-1⁵⁶ incluyó a 741 pacientes que cumplieron los criterios para la no respuesta primaria o secundaria a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) o tenían efectos secundarios. El ensayo UNITI-2⁵⁶ incluyó 628 pacientes en los que la terapia convencional fracasó o se produjeron efectos secundarios inaceptables. Se asignó al azar a los pacientes a recibir una sola dosis intravenosa de Ustekinumab (130 mg o aproximadamente 6 mg por kilogramo de peso corporal) o placebo. Los pacientes que completaron estos ensayos de inducción participaron en IM-UNITI⁵⁶, en el que los 397 pacientes que tuvieron una respuesta a Ustekinumab fueron asignados aleatoriamente para recibir inyecciones de mantenimiento

subcutáneo de 90 mg de Ustekinumab (cada 8 semanas o cada 12 semanas) o placebo. El objetivo primario para los ensayos de inducción fue una respuesta clínica a la semana 6 (disminución del CDAI basal ≥ 100 puntos o una puntuación CDAI < 150). El objetivo final primario para el ensayo de mantenimiento fue la remisión a la semana 44 (puntaje CDAI < 150). A la semana 6 la tasa de respuesta entre los pacientes que recibieron Ustekinumab intravenoso a una dosis de 130 mg o aproximadamente 6 mg por kg fueron significativamente más altas que las tasas entre los pacientes que recibieron placebo (en UNITI-1, 34,3%, 33,7% y 21,5%, respectivamente ($p < 0,05$), en UNITI-2, 51,7%, 55,5% y 28,7%, respectivamente ($p < 0,05$). En los grupos que recibieron dosis de mantenimiento de Ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas, 53,1% y 48,8%, respectivamente, estaban en remisión a la semana 44, frente al 35,9% de los que recibieron placebo ($p < 0,05$). Dentro de cada ensayo, las tasas de eventos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

1.1.5.3 Terapias combinadas

Existen evidencias que indican que el tratamiento combinado de agentes anti-TNF con inmunomoduladores es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de estos fármacos. El estudio SONIC⁵⁷, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 30 semanas de duración, en el que participaron 508 pacientes diagnosticados con EC, se les aleatorizó a recibir: monoterapia con Azatioprina (2,5mg/kg); monoterapia con Infliximab (dosis habitual), y terapia combinada con Infliximab y Azatioprina. A la semana 26, el 56.8% de los pacientes que recibieron terapia combinada se encontraban en remisión libre de esteroides, comparado con los pacientes que recibieron monoterapia con Azatioprina (30%, $p < 0,001$) y los pacientes que recibieron monoterapia con Infliximab (44,4%, $p = 0,02$). También hubo diferencias estadísticamente significativas en la curación de la mucosa entre pacientes que recibieron terapia combinada vs. Azatioprina ($p < 0,001$) e Infliximab ($p = 0,06$). La incidencia de eventos adversos fue similar entre los 3 grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas. No obstante, en el ensayo COMMIT⁵⁸, que evaluó la eficacia de la combinación de Infliximab y Metotrexate vs Infliximab en monoterapia en pacientes con EC, no se encontraron diferencias significativas entre estos

grupos respecto a la remisión libre de esteroides a la semana 50 ($p = 0,63$). Hazlewood et al⁵⁹, demostró en una revisión sistemática publicada en el 2015, que la combinación de Infliximab + Azatioprina en pacientes con EC, fue superior al placebo para la inducción de la remisión (OR, 3.1). El tratamiento con Infliximab e Infliximab + Azatioprina fueron superiores al tratamiento en monoterapia con Azatioprina / 6-mercaptopurina para el mantenimiento de la remisión.

En el caso de la CU, el estudio SUCCESS⁶⁰, un ensayo aleatorizado, doble ciego, evaluó la eficacia de la terapia combinada de Infliximab + Azatioprina vs monoterapia con Infliximab o Azatioprina. A la semana 16, un porcentaje más alto de pacientes que recibieron terapia combinada lograron remisión clínica libre de esteroides, comparado con aquellos que recibieron solo monoterapia ya sea Azatioprina ($p = 0,32$) o Infliximab ($p = 0,017$). Se evaluó también a la semana 16 la curación mucosa que fue mayor con la terapia combinada.

Varios estudios^{58,61,62} y un reciente metaanálisis publicado⁶³ confirman que utilizar un inmunomodulador concomitante puede reducir la formación de anticuerpos anti-TNF, mejorando la eficacia del fármaco. En este trabajo que incluyó 35 estudios, con 6790 pacientes con EII, la razón de riesgo combinada para la formación de anticuerpos antifármaco (ADA) en pacientes que recibieron terapia combinada con inmunomoduladores (IMM), frente a los pacientes que recibieron monoterapia con anti-TNF, fue de 0,49 (intervalo de confianza del 95%, 0,41-0,59; $p < 0,001$). El análisis de subgrupos de pacientes tratados con diferentes anti-TNF no revelaron diferencias en la formación de ADA ($p = 0,50$); el efecto protector de los inmunomoduladores no difirió con el tipo de fármaco que se les administró a los pacientes (Metotrexate frente a tiopurinas).

Con las nuevas terapias biológicas, que no son anti-TNF, introducidas en los últimos años, no tenemos datos de seguridad o efectividad de la terapia combinada con inmunosupresores, aunque cada vez hay más estudios sobre este tema, aunque con resultados contradictorios. Si se revisan los resultados del ensayo GEMINI 1⁵², y GEMINI 2⁵³, de los 895 pacientes con CU, y los 1115

pacientes con EC, un tercio de los pacientes tenían uso simultáneo de IMM. La detección de anticuerpos contra Vedolizumab fue infrecuente, siendo en un 3,7% de los pacientes con CU y en 4,1% en pacientes con EC, en cualquier momento del ensayo clínico. Los autores comentan que la terapia inmunosupresora concomitante se asoció con una inmunogenicidad menor. Tampoco disponemos datos de resultados de terapia combinada con inmunosupresores y Ustekinumab. En los estudios recientemente publicados en fase 3 de mantenimiento e inducción, un tercio de los pacientes recibió IMM de forma simultánea. Aunque la formación de anticuerpos contra Ustekinumab fue baja, 2,3% a las 44 semanas, no se puede sacar ninguna conclusión del efecto de IMM en la terapia combinada⁶⁴.

1.1.5.4 Pérdida de respuesta a la terapia biológica (anti-TNF)

A pesar de lo exitoso de las terapias biológicas en la EII, hay un grupo de pacientes (un 10-30%) que no responden a la terapia de inducción con antagonistas del TNF- α (fallo primario) y hay otro grupo de pacientes (entre un 23- 46%) que pierden respuesta con el tiempo (fallo secundario)⁶⁵.

1.1.5.4.1 Fallo primario

No hay consenso en la definición de fallo primario. La definición clínica aceptada es la falta de mejora de los signos y síntomas clínicos tras la terapia de inducción⁶⁶. No hay un acuerdo en los ensayos clínicos del tiempo antes de determinar fallo primario, no obstante, se acepta que éste debe definirse no antes de 14 semanas para Infliximab, 12 semanas para Adalimumab y 8 semanas para Certolizumab⁶⁵. La incidencia del fallo primario también varía entre los ensayos clínicos que va desde 10- 20% hasta 13-30% en la práctica clínica real.

Se han mencionado varios factores de riesgo asociados al fallo primario entre estos:

- a) Factores del paciente: la duración de la enfermedad (>2 años sería un factor para fallo primario), el fenotipo y la conducta evolutiva de la enfermedad (fibroestenótica responde peor al tratamiento médico), la

localización de la enfermedad (localización ileal en EC con comportamiento estenosante tiene peores respuestas⁶⁷), la gravedad de la enfermedad (ante mayor actividad inflamatoria se produce un mayor aclaramiento plasmático produciéndose pérdidas fecales del fármaco⁶⁶).

- b) Factores del medicamento: La farmacocinética, farmacodinamia y la inmunogenicidad pueden definir el fallo primario de los anti-TNF. Se describe a continuación los factores que afectan la farmacocinética de los anti-TNF. (Tabla 9)

	Impacto farmacocinético
Presencia de anticuerpos	Disminución niveles anti-TNF Aumento aclaramiento anti-TNF Menor eficacia clínica
Niveles TNF elevados	Reducen los niveles anti-TNF por aumento del aclaramiento
Albúmina baja	Aumento del aclaramiento
Peso	Mayor peso: Mayor aclaramiento
Sexo	Mayor aclaramiento en varones
Proteína C reactiva	Aumento del aclaramiento
Tabaco	Aumento del aclaramiento

Tabla 8: Factores que afectan la farmacocinética de las terapias anti-TNF⁶⁷

Se han mencionado también algunas alteraciones genéticas responsables del fallo primario, mutaciones en FAS-L y caspasa-9 que son los genes relacionados con la apoptosis⁶⁷. Varios estudios sugieren que valores elevados de PCR previo al inicio de tratamiento son eficaces como predictores de respuesta, otros sugieren que valores elevados indican mayor actividad inflamatoria, por ende, mayor aclaramiento del fármaco y mayor probabilidad de fallo primario⁶⁹.

La inmunogenicidad se considera como una complicación conocida durante el tratamiento con biológicos y consiste en la formación de ADAs. La inmunogenicidad puede estar influenciada por las características del producto (como cambios en la estructura de la proteína durante el almacenamiento, transporte incorrecto o la formación de agregados de las proteínas del fármaco), por factores relacionados con el tratamiento (administración subcutánea versus intravenosa / régimen de tratamiento continuo versus intermitente) o por factores relacionados con la enfermedad (por ejemplo edad, estado inmune o tratamientos concomitantes).

En el caso de Infliximab y Adalimumab estos anticuerpos van dirigidos contra el fragmento Fc(ab)2 de la molécula. Estos anticuerpos generalmente forman inmunocomplejos que pueden afectar al aclaramiento del fármaco y acortar la vida media del anti-TNF, disminuyendo la concentración funcional, con la consiguiente posibilidad de producir pérdida de respuesta, producir reacciones alérgicas locales y sistémicas. Existen ADAs transitorios, que generalmente tienen titulaciones bajas y pueden llegar a desaparecer incrementado la dosis, y ADAs permanentes que aumentan con el tiempo y no revierten con el aumento de dosis, son estos los responsables de la pérdida de respuesta^{67,68}.

Según los estudios publicados la incidencia de inmunogenicidad para los fármacos anti-TNF sería entre el 9- 10% para Adalimumab, entre un 36-60% para Infliximab y entre 5-18% para tratamientos combinados con inmunomoduladores⁶⁷. La existencia de anticuerpos para un determinado fármaco anti-TNF no afecta a la biodisponibilidad de cualquier otro anti-TNF. Existe evidencia que sugiere que la optimización del régimen de dosificación y la terapia de combinación pueden minimizar el fallo primario^{57,1,62,63}.

1.1.5.4.2 Fallo secundario

Se refiere a la pérdida de respuesta que experimentan los pacientes que responden a la terapia después de un régimen de inducción, pero posteriormente pierden respuesta durante el tratamiento de mantenimiento. No existen un consenso para su definición, pero se acepta un cambio en el CDAI o en el Índice de Mayo, así como la necesidad de introducir un nuevo

tratamiento, de cirugía o la intensificación de dosis del tratamiento prescrito para control de los síntomas^{70,71}. Numerosos estudios han analizado esta pérdida de respuesta tanto en pacientes con EC como en CU.

Así, de los datos del ensayo ACCENT 1³⁵ (incluidos más de 6.000 pacientes-año de seguimiento) se desprende que alrededor del 40% de los pacientes con EC tratados con Infliximab perderán eventualmente la respuesta, y el riesgo anual de fallo secundario es aproximadamente 13% por paciente-año de tratamiento. Billioud et al⁷² en su metaanálisis encontraron que el riesgo de pérdida secundaria de respuesta a Adalimumab en pacientes con EC entre los respondedores primarios fue de un 20.3% por paciente y año. Fue necesario aumentar la dosis en el 21,4% de los pacientes, la tasa de aumento anual fue del 24,4% por paciente-año. Mac C et al⁷³, en un estudio retrospectivo de 170 semanas de seguimiento concluye que aproximadamente el 80% de los pacientes con EC que presentan fallo secundario a Adalimumab pueden recuperar la eficacia y lograr una respuesta clínica sintomática con la intensificación de la dosis y esta respuesta se mantiene durante casi 70 semanas. Taxonera et al⁷⁴. en un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó a pacientes con CU y fallo secundario al Infliximab durante el tratamiento de mantenimiento, demostró que la escalada de la dosis del medicamento permitió recuperar la respuesta a corto plazo en casi el 70% de los pacientes, y esta se mantuvo a largo plazo en un 58%. De nuevo, Mac C et al⁷⁵, presentaron resultados de estudio retrospectivo de “vida real” en pacientes con CU (102) respondedores primarios a anti-TNF (Infliximab y Adalimumab) con un seguimiento medio de 139.0 semanas para Adalimumab y 158.8 semanas para Infliximab. El 58,3% de pacientes tratados con Adalimumab y 59,1% pacientes tratados con Infliximab experimentaron una pérdida secundaria de respuesta durante la terapia de mantenimiento. El tiempo promedio para la pérdida secundaria de respuesta fue similar para Adalimumab (55,8 semanas) e Infliximab (59,4 semanas) (P = 0,82). El sexo, el grado de colitis, la Azatioprina previa o concomitante, y los corticosteroides concurrentes con inducción anti-TNF no se asociaron con un mayor riesgo de pérdida secundaria de la respuesta.

Entre los factores asociados al fallo secundario se incluyen:

- a) Factores del paciente: sexo, tabaco e índice de masa corporal (IMC). El uso del tabaco se ha asociado a una disminución en la eficacia del anti-TNF⁶⁷. No obstante, Inamdar et al⁷⁶, en un metaanálisis publicado en el 2015 no pudo comprobar esa asociación, probablemente debido a la heterogeneidad en los estudios. Un IMC > 30 Kg/m² tiene con más frecuencia pérdida de respuesta secundaria en relación con un mayor aclaramiento plasmático del fármaco como consecuencia de un estado de inflamación sostenida producida por el propio tejido graso. La hipoalbuminemia es también un factor importante para determinar pérdida de respuesta.
- b) Tipo de enfermedad: el fenotipo inflamatorio de la EC se asocia a menor probabilidad de pérdida de respuesta. En cuanto a la localización no se pueden sacar conclusiones. Sí conocemos que una evolución de la enfermedad mayor a 2 años se asocia con altas tasas de pérdida de respuesta⁶⁷. La colitis severa tiene mayor riesgo de pérdida de eficacia si se compara con colitis con actividad moderada.
- c) Factores del medicamento: la farmacocinética, farmacodinamia y la inmunogenicidad son las que se han asociado con la pérdida de respuesta. La más importante la inmunogenicidad que ya se comentó previamente.

1.2 Biosimilares

El biosimilar se define como un medicamento biológico de origen biotecnológico (generalmente proteínas recombinantes) producido de acuerdo con las exigencias específicas establecidas por EMA y FDA (ver tablas 10 y 11), en cuanto a calidad, eficacia y seguridad. Tras estos estudios el biosimilar demuestra ser comparable al medicamento innovador de referencia que ya ha obtenido autorización de comercialización una vez que la patente ha expirado^{78,79}.

Comparte en esencia el mismo principio activo, y se administra por la misma vía a la misma dosis. Se pueden aceptar algunas diferencias si no tienen ningún efecto sobre seguridad y eficacia, por ejemplo, diferencias en la formulación del medicamento (por ejemplo, excipientes), presentación (por ejemplo, polvo para reconstituir versus solución lista para inyección) y dispositivo de administración (por ejemplo, tipo de pluma de administración)⁷⁷.

Características	FDA y EMA
Secuencia primaria de aminoácidos	Un cambio de aminoácido respectivo al innovador negará la biosimilaridad.
Potencia	Debe coincidir con el producto de referencia
Vía de administración	Debe ser la misma del producto de referencia
Estructuras de orden superior, modificaciones postraduccionales y otras variantes potenciales	Debe ser lo más similar posible al producto de referencia, con análisis adecuados para demostrar que las diferencias no afectan a la eficacia clínica, la seguridad, la inmunogenicidad

Tabla 9.- Regulación estandarizada para biosimilares. Características requeridas para la aprobación de un biosimilar por las Agencias del Medicamento (EMA y FDA)^{77,78}

Parámetros del ensayo clínico	FDA	EMA
Estudios farmacocinéticos	Estudios comparativos en seres humanos	Estudios comparativos en humanos de dosis única
Estudios farmacodinámicos	Estudios comparados en humanos, en los que se dispone de medidas clínicamente relevantes	Combinado con estudios de FC en los que se dispone de un punto final clínicamente relevante para la FD; De lo contrario se requiere una evaluación no clínica
Eficacia	Por lo menos un ensayo de equivalencia de potencia	Es posible que los estudios de DP de dosis altamente comparativa y altamente sensibles sean suficientes. De lo contrario, al menos un ensayo de equivalencia de potencia adecuada
Seguridad	Por lo menos un ensayo de equivalencia de potencia adecuada	Al menos un ensayo de equivalencia con potencia adecuada
Inmunogenicidad	Se deben evaluar al menos dos ensayos comparativos, uno antes y otro después de la comercialización	Debe evaluarse durante el ensayo de seguridad

Tabla 10.- Regulación estandarizada para biosimilares. Estudios clínicos requeridos según EMA y FDA. FC farmacocinética, FD farmacodinámica^{78,79}.

Para esto, ambas agencias requieren pruebas de comparabilidad in vivo completas en término de estructura y función, entre el biosimilar y el fármaco de referencia y aunque se aceptan mínimas diferencias en su estructura (Figura 5), éstas no deben ser clínicamente relevantes⁷⁷.

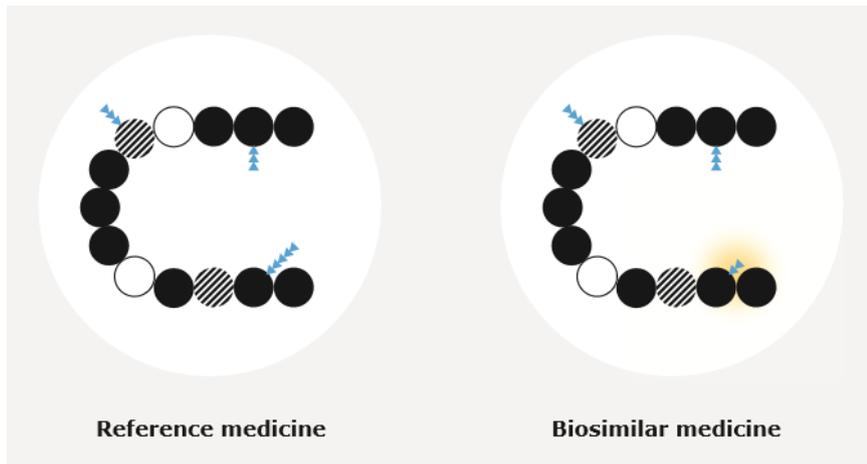


Figura 5: Ejemplo de variabilidad entre un biosimilar y el medicamento de referencia. La variabilidad (sombra amarilla) entre un biosimilar y el medicamento de referencia es comparable a lo que puede ocurrir entre diferentes lotes del mismo medicamento biológico. Variabilidad menor, por ejemplo, en glicosilación (representada por pequeños triángulos azules) puede permitirse, mientras que la secuencia de aminoácidos de la proteína (círculos) y la actividad biológica son las mismas. Tomado de la guía para profesionales de la salud. Biosimilares en Europa⁷⁷.

Después de demostrar comparabilidad fisicoquímica, comparabilidad biológica, y comparabilidad clínica demostrando que el medicamento original y el biosimilar son lo suficientemente semejantes para garantizar que no habrá diferencias importantes en su eficacia y seguridad, se puede extrapolar los resultados a todas las indicaciones que tiene el medicamento original, sin necesidad de demostrar por estudios clínicos eficacia y seguridad en cada indicación clínica ya aprobada. (Figura 6,7). Las agencias dedicadas a la regulación del medicamento EMA y FDA han evaluado tanto las pequeñas diferencias que pueda haber entre el biosimilar y el producto de referencia como los mecanismos implicados en la eficacia en cada indicación^{78,79}.

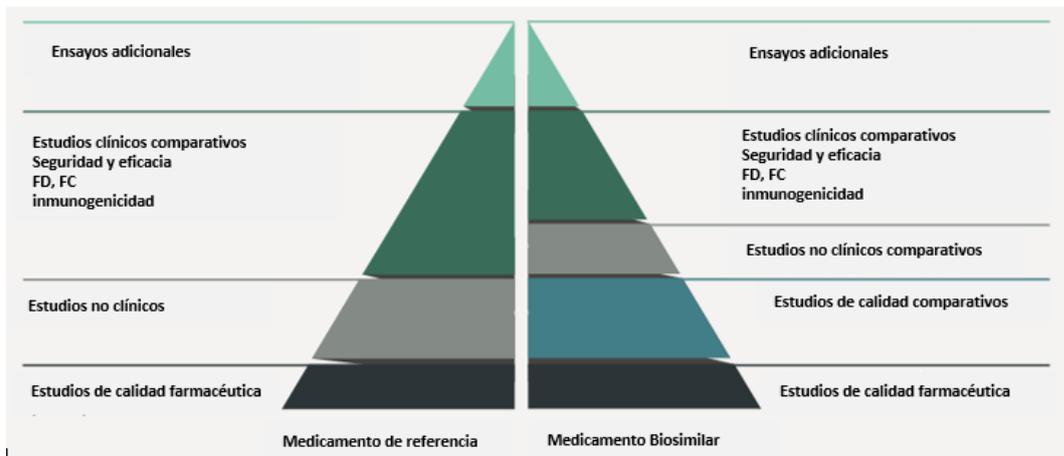


Figura 6. Comparación de los requisitos de datos para la aprobación de un biosimilar versus el medicamento de referencia. FD farmacodinámica FC farmacocinética. Tomado de la guía para profesionales de la salud. Biosimilares en Europa⁷⁶

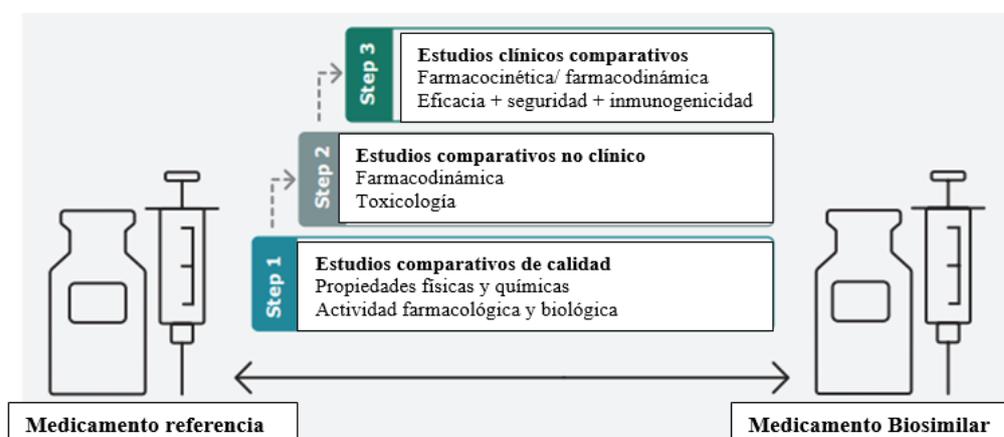


Figura 7. Pasos para demostrar la biosimilitud entre medicamento biosimilar y el de referencia⁷⁷. Etapa 1: estudios en vivo comparan la estructura proteica y función biológica. Etapa 2: estudios no clínicos comparativos (farmacodinámica, toxicidad) en vivo. Etapa 3: estudios clínicos comparativos en seres humanos.

La inmunogenicidad es importante en los medicamentos biológicos, dada la capacidad intrínseca de las proteínas y otros medicamentos biológicos para provocar una respuesta inmune no deseada que, en casos excepcionales,

podría causar una reacción adversa grave (anafilaxia o hipersensibilidad retardada) o eficacia reducida. La evidencia muestra que es poco probable una respuesta inmune alterada después de un cambio en el proceso de fabricación de un medicamento biológico, ya que los estudios de comparabilidad demuestran que el lote del nuevo proceso es de la misma calidad y está libre de impurezas o agregados que pueden desencadenar inmunogenicidad. Por lo tanto, no se espera mayor inmunogenicidad con los medicamentos biosimilares. No obstante, la inmunogenicidad es monitorizada por las autoridades reguladoras una vez que el medicamento está en el mercado. Se puede así reportar reacciones inmunitarias poco frecuentes que solo pueden detectarse después de un largo período de seguimiento^{77,80}.

Los datos de inmunogenicidad en estudios con biosimilares necesarios para la aprobación incluyen: incidencia, título y persistencia de anticuerpos contra los medicamentos biológicos, ensayos de neutralización, evaluación del impacto clínico y medidas para controlar el riesgo potencial de inmunogenicidad.

Es importante resaltar que los biosimilares no son medicamentos genéricos. Un genérico es una sustancia de síntesis química que se puede caracterizar de forma completa, por lo que es posible garantizar que el principio activo que contiene un medicamento genérico es idéntico al del medicamento original⁷⁷.

1.2.1 Biosimilares: realidad en el mundo

Los primeros biosimilares (filgrastrin, eritropoyetina y hormona de crecimiento) fueron introducidos en Europa en el 2005^{80,81}. Actualmente hay en el mercado europeo 28 biosimilares de 12 principios activos. (Ver Anexo 5). La EMA afirma que, con la evidencia adquirida a lo largo de más de 10 años de experiencia clínica con los biosimilares aprobados, estos se pueden utilizar de forma segura y eficaz en todas sus indicaciones aprobadas como otros medicamentos.

1.2.1.1 Biosimilar de Infliximab

En septiembre de 2013 el primer anticuerpo monoclonal biosimilar para Infliximab, denominado CT-P13 y desarrollado por el laboratorio coreano Celltrion®, fue aprobado por la EMA^{81,82} para su uso en la EII y en el resto de las enfermedades reumatológicas y dermatológicas que tenían indicación con el original. (Ver Anexo 6) El Comité de la EMA observó una pequeña diferencia en la cantidad de Infliximab afucosilada (glicosilada), que se traduce en una menor afinidad hacia los receptores Fc específicos y una menor actividad ex vivo sobre la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Sin embargo, esta diferencia no fue considerada por la EMA clínicamente significativa, ya que no afecta a las actividades del biosimilar en modelos experimentales similares a las condiciones fisiopatológicas de los pacientes⁸². Los resultados de las comparaciones entre Infliximab original frente al Infliximab biosimilar se describen en Tabla 13.

Resultados CT-P13	
Aspectos físicos químicos <ul style="list-style-type: none"> - Estructura primaria - Estructuras superiores - Pureza - Variantes oxidadas - Glicanos fucosilados 	Casi idéntico, pequeña diferencia en el extremo C-Terminal Comparable Pequeñas diferencias: no afecta seguridad o eficacia Diferencias significativas: sin efecto sobre actividad Menor grado de fucosilación
Aspectos físicos químicos <ul style="list-style-type: none"> - Formulación - Componentes - Proceso de fabricación - Estabilidad 	Idéntico al fármaco de referencia Conforme a la farmacopea europea Cumple requisitos predefinidos 36 meses a 5±3 grados
Aspectos biológicos <ul style="list-style-type: none"> - Neutralización de TNF alfa - Apoptosis - Afinidad por TNF alfa - Afinidad por FcyR 	Sin diferencias Sin diferencias Sin diferencias Muy similar, salvo para FcyRIIIa

Tabla 12: Comparación Infliximab original frente Infliximab biosimilar⁸¹.

En la mayoría de los países europeos se empezó su comercialización en el 2015, cuando expiró la patente de la molécula innovadora Remicade®, con dos nombres comerciales Inflectra® y Remsima®. A mediados del 2017, la EMA ha aprobado el segundo biosimilar de Infliximab, Flixabi®⁸³ con las mismas indicaciones que su original.

En EE. UU. la aprobación de los biosimilares, en general, ha sido más lenta. Así, la FDA aprobó en enero del 2015 el primer biosimilar Zarxio® (Filgrastim⁸⁴). Y en el 2016 ha aprobado el biosimilar de Infliximab (CT-P13)⁸⁵ para todas las indicaciones que el medicamento original.

1.2.1.2 Extrapolación de resultados

Una vez comprobado la similitud de un medicamento biosimilar con el de referencia en cuanto a seguridad y eficacia por la evidencia generada en estudios de comparabilidad descritos previamente en una indicación específica, se pueden extrapolar los resultados a las otras indicaciones ya aprobadas por el medicamento de referencia. Esto significa que no es necesario realizar ensayos clínicos para todas las indicaciones en las que se quiere aprobar el fármaco biosimilar. Basta con realizar un ensayo clínico en una de las indicaciones y demostrar la similitud del fármaco biosimilar y el original. Con esto, se reduce el proceso de investigación y se abarata el coste, lo que permite que el biosimilar salga al mercado con un precio inferior al original ⁷⁷. La extrapolación no es un concepto nuevo, sino un principio científico bien establecido que se utiliza de forma rutinaria cuando los medicamentos biológicos con varias indicaciones aprobadas experimentan cambios importantes en su proceso de fabricación.

La extrapolación de los resultados y, por tanto, la aplicación de las indicaciones, de la molécula CT-P13 (Infliximab biosimilar) se basó en dos ensayos clínicos fundamentales, uno para la Espondilitis Anquilosante (estudio PLANETAS⁸⁶) y otro para la Artritis Reumatoide (estudio PLANETRA⁸⁷). Ambos ensayos evaluaban farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y eficacia a 30 semanas y posteriormente los resultados de extensión a 54 semanas^{88,89}. En el estudio fase I, PLANETAS⁸⁶, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de grupos

paralelos, el objetivo fue comparar la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de Infliximab original con el biosimilar CT-P13, en pacientes con Espondilitis Anquilosante activa. Se incluyeron 250 pacientes, 125 fueron aleatorizados para recibir 5 mg/kg iv de CT-P13 y otros 125 Infliximab original a las mismas dosis. Se valoró el área bajo la curva de concentración-tiempo del medicamento, la concentración máxima en suero del fármaco entre semanas 22 y 30, y la eficacia ASAS20 y ASAS40 en dichos períodos de tiempo. La media del área bajo la curva de concentración-tiempo fue 32.765,8 µgh / ml y 31.359,3 µgh / ml, la media de la concentración máxima 147,0 g / ml y 144,8 mg / ml para CT-P13 e Infliximab original respectivamente. La respuesta a la semana 30 fue 70,5% (ASAS20) y del 51,8% (ASAS40) para CT-P13 y del 72,4% y el 47,4% para Infliximab original respectivamente. Los efectos adversos comunicados fueron del 64,8% en el grupo de CT-P13 y del 63,9% en el del Infliximab original. La mayoría fue elevación de las transaminasas. Reacciones en la infusión se produjeron en el 3,9% y el 4,9%, respectivamente. Tuberculosis activa fue observada en el 1,6% y el 0,8%, y el 27,4% y el 22,5% dieron positivo para anticuerpos, respectivamente. Con estos resultados, los autores concluyeron que ambas moléculas tienen perfiles farmacocinéticos equivalentes y que el CT-P13 tiene una eficacia y seguridad comparable con molécula original.

En el estudio fase III PLANETRA⁸⁷, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico de grupos paralelos, el objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de Infliximab original con la del biosimilar CT-P13, en pacientes con Artritis Reumatoide, con respuesta inadecuada al tratamiento con Metotrexate. Se incluyeron 606 pacientes, 302 en grupo CT-P13 y 304 en el grupo de Infliximab original. A ambos grupos se les administró 3 mg/Kg de Infliximab biosimilar u original y Metotrexate oral o subcutáneo (12,5-25 mg/semana). A las 30 semanas la respuesta fue 60,9% para la CT-P13 y el 58,6% para molécula original por intención de tratar. La tasa de remisión, los efectos adversos (35,2% vs 35,9%) y la detección de anticuerpos contra el medicamento (48,4% vs a 48,2%) fueron similares en ambos grupos, concluyendo que son medicamentos con eficacia y seguridad equivalentes.

Con estos datos, la EMA consideró que CT-P13 se podía usar en las mismas indicaciones que tiene el fármaco original que son, en el campo digestivo, la Enfermedad de Crohn de adultos (EC moderado-severo que no han respondido al tratamiento con corticoides e inmunosupresores o son intolerantes o tienen contraindicaciones para los mismos; EC fistulizante que no ha respondido al tratamiento habitual) y la Enfermedad de Crohn pediátrica (entre 6-17 años que no han respondido a la terapia convencional o son intolerantes o presentan contraindicaciones para el uso de la misma); así como la Colitis Ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o Azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

1.2.1.3 Experiencia de CT-P13 en la EII

La experiencia en el uso del biosimilar en EII es cada vez mayor. Los estudios publicados, aunque inicialmente algunos carecían de cierto rigor metodológico, y llevan poco tiempo de seguimiento, ya demostraron cierta eficacia y seguridad de CT-P13 en EII. Ha pasado más de dos años desde su introducción en el mercado teniendo más datos de su eficacia. Resumiremos los estudios publicados según su importancia. Tabla 13.

Autor	Seguimiento		N	TNF	Eficacia			Seguridad	
		pacientes			naïve	Respuesta (%)	Remisión (%)	Eventos adversos	R. Infusión
Farkas et al (2015) ⁹⁰	8 semanas	18 EC	16 EC		50%; 8/16	37.5%; 6/16	-	-	
	Prospectivo	21 CU	19 CU		66.7%; 10/15	20%; 3/15			
Kang et al (2015) ⁹¹	8 semanas	8 EC	3 EC		66.7%	66.7%	0%	-	
	Series de casos				2/3	2/3			
Gecse et al (2015) ⁹²	14 semanas	126 EC	93 EC		100% 5/5	100% 5/5	0%	-	
	Prospectivo	84 CU	68 CU		81.4%; 79/97	53.6%; 52/97	17.1%	6.6%	
Jahnsen et al (2015) ⁹³	14 semanas	46 EC	33 EC		77.6%; 45/58	58.6%; 52/97	36/210	14/210	
	Prospectivo (no switch directo)	32 CU	27 CU		-	79%, 34/43	-	2.2%	
Keil et al (2016) ⁹⁴	14 semanas	30 EC	30 EC		-	56%; 18/32	-	3.1%	
	Prospectivo	22 CU	22 CU		100%	50%	-		
Bortlik et al (2016) ⁹⁵	22 semanas	79 EC	79		30/30	15/30		1.9%	
	Prospectivo	25 CU	25		95.5%	40.9%		(1/52)	
Park et al (2015) ⁹⁶	30 semanas	95 EC	51 EC		21/22	9/22			
	Retrospectivo	(6 Enf. fist)			89.6%	-			
					78.3%	50%	19.3%	0%	
					79.5%; 35/45	57.8%	17.9%	2.1%	
					Switch: 77.1%	26/45			

Sieczkowska et al (2015) ⁹⁷	8 meses	78 CU	62 CU	72.2%; 39/54 Switch: 45.5%	37% 20/54	26.9%	1.3%
	5 meses	32 EC	26 EC	-	87.5% 28/32	-	3.1% 1/32
Jung et al (2015) ⁹⁸	54 semanas	7 CU	6 CU	-	57.1% 4/7	-	28.6% 2/7
	Retrospectivo	59 EC	32 EC	87.5%; 7/8 Switch: 92.6%	75%; 6/8	0%	0%
Geese et al (2016) ⁹⁹	54 semanas	51 CU	42 CU	100%; 12/12 Switch: 66.7%	50%; 6/12	11.8%	-
	Prospectivo	184 EC	184	58%	47%	7.9% (23)	6.6 % (21)
Fiorino et al (2016) ¹⁰⁰	6 meses	107 CU	107	64%	53%		
	397 pacientes	313 EC	311 naïve 97 switch		73.7% naïve, 78.9% switch	12.1% (66)	6.9% (38)
Smith et al 2017 ¹⁰¹	52 semanas	57 EC	Todos		61/83 73%		
	Prospectivo	24 CU	switch		15/83 18% discontinuaron	7%	
Argüelles-Arias et al 2017 ¹⁰²	12 meses	2	indeterminada				
	Prospectivo	67 EC	Todos switch		42/67 62.7% 18/28 64.3%	11.22% (11)	

Tabla 13: Modificado Danese¹⁰³ et al. Posicionamiento ECCO.

Corea del Sur fue el primer país en el que se aprobó el uso del fármaco y se realizó el primer estudio postcomercialización. En el estudio de Park et al⁹⁶ se analizó los resultados de 15 centros de este país. Se incluyeron 83 pacientes con EC luminal moderada-severa, (12 EC fistulizante) y 78 con CU. En total, el estudio incluyó 173 pacientes, 113 naïve para el biológico y 60 switch de Remicade® con mediana de uso de 8.7 semanas. El objetivo principal del estudio fue analizar la seguridad del tratamiento y la tasa de efectos adversos. Así, se detectaron 51 efectos adversos de interés en 38 pacientes, un 22%. De estos, 22 fueron considerados relacionados con el tratamiento y 5 de ellos fueron graves: 1 reacción infusional grave en paciente switch, un absceso pulmonar, una reacción anafiláctica, un caso de tuberculosis y un caso de dolor abdominal grave. Sólo los tres primeros obligaron a suspender el tratamiento. En los pacientes naïve la respuesta clínica fue del 87,2% en la semana 14 y del 79,5% en la semana 30 para los pacientes con enfermedad luminal. La remisión se alcanzó en este grupo en el 69,2% y en el 59% a las semanas 14 y 30, respectivamente. Para los pacientes con enfermedad fistulizante, la respuesta fue del 66,7% a la semana 30. En cuanto a remisión clínica, las cifras fueron del 56,1% y del 46.1% en la semana 14 y 30, respectivamente. Los pacientes switch mantuvieron la respuesta en un 80,6%.

Jung et al⁹⁸ en otro estudio retrospectivo multicéntrico en Corea del sur analizó la respuesta a 54 semanas, aunque pocos pacientes de los que inicialmente entraron en el estudio alcanzaron esas semanas de seguimiento. En el grupo de naïve fueron 32 EC y 42 CU. La respuesta fue 85% en EC y del 58% en CU a las 8 semanas; y del 95% y 60% a la semana 54, respectivamente. El 58% de pacientes con CU alcanzó curación mucosa a la semana 8, y se mostró una reducción de los valores PCR. En el grupo switch se analizaron 27 pacientes con EC y 9 con CU, manteniéndose la eficacia en el 93% y el 67% de los casos respectivamente. La tasa de efectos adversos fue del 11,8% en pacientes con CU.

Hungría es uno de los países en los que más precozmente se introdujo CT-P13 y, por tanto, del que disponemos también de algunos estudios. Así en el estudio de Farkas et al⁹⁰, se incluyó 39 pacientes de EII (18 con EC y 21 con

CU) y se analizó la respuesta a 8 semanas. Se trataba de un estudio prospectivo y observacional que pretendía valorar la eficacia, de la terapia de inducción del biosimilar en 16 pacientes con EC y en 15 con CU. Sólo tres de los pacientes habían sido tratados previamente con el Infliximab original. En la semana 8, la remisión y la respuesta clínica fueron del 38% y del 50% de los pacientes con EC, respectivamente; y en los pacientes con CU se alcanzó remisión en el 20% y respuesta en el 67%. Además, con CT-P13 se alcanzó curación de la mucosa (según Mayo Score de 0 ó 1) en 11 pacientes con CU. Al determinar los niveles de Infliximab y los niveles de sus anticuerpos se observó que había diferencias que alcanzaban significación estadística entre los pacientes con respuesta y los que no.

En estudio de Gecse et al⁹⁹, prospectivo, observacional, multicéntrico húngaro (12 centros), se incluyeron 291 pacientes con EII (184 con EC y 107 con CU). La respuesta clínica fue 83% y 78% para la EC y CU respectivamente a las 14 semanas, y de 58% para la EC y 64% en CU a las 54 semanas. La remisión clínica a las 54 semanas fue de 47% en la EC y del 53% en la CU.

Una de las mejores evidencias relevantes hasta el momento han sido los resultados del estudio NOR-SWITCH¹⁰⁴. Un estudio noruego financiado por el Ministerio de Salud, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, cuyo objetivo principal era evaluar si la molécula CT-P13 era no inferior al tratamiento con Infliximab original (Remicade®), con respecto al empeoramiento de la enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide, Espondiloartritis, Artritis Psoriásica, Psoriasis, CU y EC. Todos los pacientes se encontraban estables en el momento del cambio durante al menos 6 meses. Se consideró un margen de no inferioridad del 15%. Se incluyeron 481 pacientes (155 con EC, 93 con CU), a 241 se les mantuvo con Infliximab original (Remicade®) y a 240 pacientes se les cambió por la molécula CT-P13 y se analizaron los resultados a las 52 semanas. El empeoramiento clínico de la enfermedad en CU (aumento del score de mayo ≥ 3) se reportó 9,1% vs 11,9%, y en la EC (aumento score HB ≥ 4) en el 21,2% vs 36,5% en el grupo del Infliximab original en relación con CT-P13 respectivamente. La remisión se alcanzó en CU 87,9% vs 92,95% y en EC 69,7% vs 65,1% en el grupo del Infliximab original en relación con CT-P13 respectivamente.

De forma global el empeoramiento de la enfermedad ocurrió en 53 (26%) pacientes en el grupo Infliximab original y en 61 (30%) pacientes en el grupo CT-P13. La frecuencia de eventos adversos fue similar entre los grupos; eventos adversos graves: 24 (10%) vs 21 (9%); eventos adversos generales, 168 (70%) vs 164 (68%) y para los eventos adversos que llevaron a la interrupción de fármaco, nueve (4%) vs ocho (3%), en el grupo de Infliximab original frente al CT-P13 respectivamente. Por lo tanto, se demostró que el biosimilar de Infliximab es no inferior al tratamiento de mantenimiento con Infliximab original. Concluyeron que el cambio del Infliximab original al biosimilar, es seguro, y eficaz en estos grupos de pacientes¹⁰⁴.

1.2.1.4 Inmunogenicidad

Thomas et al¹⁰⁵, en una revisión sistemática publicada en el 2015 de 68 estudios en pacientes con enfermedades autoinmunes, informó la presencia de ADAs con el uso de anti-TNF en 12,7%, siendo mayor en quienes usaban Infliximab (25,3%). Ante este posible efecto, que afecta por igual a medicamentos originales y biosimilares, la EMA solicita un Plan de Gestión de Riesgos (EU-RMP) una vez comercializados el medicamento original o biosimilar para la vigilancia estrecha de la inmunogenicidad. Durante estos años la EMA ha reafirmado que la inmunogenicidad no debe ser mayor en los medicamentos biosimilares con respecto al medicamento original¹⁰⁶. Tenemos varios estudios que avalan el posicionamiento de la EMA al respecto.

La evidencia más importante sobre este tema, son los estudios de extensión de los estudios PLANETAS¹⁰⁷ y PLANETRA¹⁰⁸ en los que en un brazo tras 1 año de tratamiento con el original se realiza el switch al fármaco biosimilar hasta completar 102 semanas en total. En estudio PLANETAS la positividad de anticuerpos fue similar en ambos grupos (semana 102: 23,3% vs 27,4%) y la tasa de eventos adversos que obligara a suspender el fármaco igualmente fue similar (3,3% vs 4,8%). En estudio PLANETRA la tasa de anticuerpos fue similar en ambos grupos (semana 102: 40,3% vs 44,8%), con efectos adversos en cifras similares (53,5% vs 53,8%).

Ya en el estudio de Ben-Horin et al¹⁰⁹, donde se analizaba el suero con ADAs positivo de 69/125 pacientes tratados con Remicade® y se cruzó con

suero con ADAs frente a CRT-P13 se determinó que existía una reacción cruzada positiva, es decir, los anticuerpos reconocen por igual a Remicade® y a Remsima®. En el estudio NOR-SWITCH¹⁰⁴, la presencia de ADAs fue 7,1% vs 7,9% en el grupo con Infliximab original y molécula CT-P13 respectivamente. No se presentó diferencias estadísticamente significativas. Smits et al¹⁰¹, en un estudio prospectivo unicentrico, a 52 semanas, mostró que 7/83 mostraron ADAs durante el seguimiento, 5 de estos 7 fueron detectables al inicio del switch, es decir no hubo aumento significativo de ADAs al final del seguimiento.

1.2.1.5 Intercambiabilidad (“Switch”)

Se define como “la práctica médica de cambiar un medicamento por otro del que se espera el mismo efecto clínico, en un paciente en una condición clínica concreta, por iniciativa o, con acuerdo, del prescriptor”, en contraposición al concepto de sustitución definido como “la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable a nivel de la farmacia y sin consultar al prescriptor”⁷⁷.

En Europa, las autoridades nacionales son responsables de la legislación sobre sustitución de la molécula original a su biosimilar. La evaluación realizada por la EMA¹¹⁰ no incluye una declaración sobre la intercambiabilidad de biosimilares a nivel individual. Es por esto, que, en los últimos años, países como Francia, Alemania, han permitido la sustitución con ciertas normas de regulación¹¹¹. Finlandia emitió en el 2015, un documento de consenso y posición sobre el tema, permitiendo la intercambiabilidad de la molécula, como decisión del médico prescriptor. En España la orden ministerial SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, y posteriormente la Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de 24/4/2009 permite la intercambiabilidad por prescripción médica, y prohíbe la sustitución sin permiso expreso del médico prescriptor. Se mantienen las normas vigentes de sustitución e intercambiabilidad” recogidos en el artículo 90.5 en el Real Decreto Legislativo 1/2015¹¹².

En este sentido, se ha sido publicado el posicionamiento de la Organización Europea del Crohn y Colitis (ECCO¹⁰³) sobre este tema, que considera que los estudios clínicos de equivalencia proporcionan la base para

la extrapolación. Expone que los efectos adversos y pérdida de respuesta por inmunogenicidad debido a un medicamento biológico no tienen por qué ser mayores con el biosimilar de la molécula y que el cambio del medicamento original, (“switch”) a un biosimilar en pacientes con EII es aceptable. No obstante, advierte que este switch debe realizarse después de un acuerdo en entre los médicos, enfermeras, farmacéuticos y pacientes, y según las indicaciones aprobadas. Aún nos quedan varias interrogantes, y no hay evidencia clínica con respecto al “switch” inverso, al “switch” múltiple y con el “switch” cruzado entre biosimilares

Por último, la Sociedad Española de Farmacología Clínica en el 2015 emitió su posicionamiento sobre identificación, intercambiabilidad, y sustitución de medicamento biosimilares definiendo los siguiente¹¹²:

- Se valora positivamente la introducción de biosimilares en el Sistema Nacional de Salud (SNS) por su contribución al uso eficiente de los recursos. Se debe respetar aspectos técnicos de la EMA sobre autorización europea, intercambiabilidad, no-sustitución y farmacovigilancia.
- Un medicamento biosimilar autorizado en la UE es “prescribible” con garantías de eficacia y seguridad en todas las indicaciones autorizadas en su ficha técnica. El médico podrá iniciar el tratamiento en un nuevo paciente bien con el medicamento original o con un biosimilar.
- Los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, deben prescribirse por marca comercial (no por principio activo), para garantizar una correcta farmacovigilancia.
- En la elección de la marca para la prescripción inicial de un determinado principio activo biológico, el médico debe tener en cuenta las recomendaciones que se le hayan hecho llegar referidas a disponibilidad en el centro o al uso preferente de alguna marca por cuestiones económicas o de gestión. Una vez iniciado el tratamiento con una marca en un paciente, si la respuesta es adecuada, lo razonable es no hacer cambios en ese paciente simplemente por motivos de gestión.
- La sustitución de una marca por otra en el momento de la dispensación a un paciente está prohibida.

- La no sustitución y la recomendación de no cambiar de marca a un paciente, en ausencia de motivos médicos para ello, se justifica por varias razones. Entre ellas, la ausencia de demostración de intercambiabilidad, la necesidad de atribuir las reacciones adversas que ocurran a cada marca concreta, o la repercusión que el cambio puede tener en la adherencia del paciente o en el entrenamiento en el uso de un dispositivo concreto.

2. JUSTIFICACION

Tanto la Colitis Ulcerosa (CU) como la Enfermedad de Crohn (EC) son trastornos gastrointestinales crónicos, incapacitantes, de causa desconocida y que condicionan un deterioro importante en la calidad de vida del paciente. La introducción de las terapias biológicas, particularmente agentes anti-TNF alfa, ha revolucionado el enfoque terapéutico de la EII, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad grave o refractaria. Sin embargo, estos medicamentos no están exentos de riesgos y su uso ha aumentado considerablemente los costes de los Sistemas Nacionales de Salud. Con la expiración de las patentes de varios productos biológicos, se ha llevado a cabo el desarrollo de biosimilares de estos fármacos, con el objetivo de proporcionar importantes ahorros de costes y una mayor accesibilidad al tratamiento.

En 2013, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y en el 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos en los Estados Unidos (FDA), aprobaron el primer biosimilar del Infliximab (CT-P13) con todas las indicaciones que tiene vigente el medicamento de referencia. Los resultados de eficacia y seguridad fueron extrapolados de dos estudios fase III, realizados en pacientes con Espondilitis Anquilosante y Artritis Reumatoide. Esta extrapolación de resultados, así como el “switch” de su medicamento de referencia, generaron preocupación y alarma entre los especialistas y los propios pacientes.

A principios del 2015 se empezó a usar en España el biosimilar de Infliximab (CT-P13), por extinción de la patente del original, con todas las indicaciones que actualmente tiene Remicade®, es decir en la EII para el tratamiento de la EC y la CU moderada-severa resistente al tratamiento con esteroides y/o inmunomoduladores, intolerantes, o que presenten contraindicaciones medicas a estas terapias. Así también, para EC fistulizante activa, que no han respondido a pesar de un curso de terapia completa y adecuada con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora). Se aplican las mismas indicaciones en la edad pediátrica.

Durante estos años, algunos artículos se han publicado sobre la eficacia y seguridad del Biosimilar en la EII. En este sentido, nuestro grupo, ha

publicado recientemente los resultados del uso de CT-P13 en nuestros pacientes con EII avalando su eficacia y seguridad¹⁰². Además, el estudio NORSWITCH¹⁰⁴, ya comentado, determina la no inferioridad del biosimilar frente al original. A finales del 2016, basado en la revisión de todos los estudios y trabajos del biosimilar de Infliximab en EII, se publicó el posicionamiento de la Organización Europea del Crohn y Colitis (ECCO¹⁰³) sobre el uso de biosimilares en EII. En esta revisión se expone que la eficacia y seguridad del biosimilar aprobado es similar al de la molécula original y acepta, bajo unas determinadas condiciones, el switch o sustitución del original por el biosimilar en pacientes con EII. No obstante, aún no hay publicado ningún ensayo clínico en EII o estudio que compare directamente ambos fármacos, aunque queda claro que esto no es estrictamente necesario.

Por todo lo expuesto, se diseña el presente estudio para comparar la eficacia del biosimilar de Infliximab frente al original, analizando la pérdida de respuesta de ambos a los 12 meses de seguimiento en pacientes con EII.

3. OBJETIVOS E HIPOTESIS

3.1 Objetivos

Objetivos primarios:

- Comparar la eficacia global y la pérdida de eficacia de los pacientes en remisión en tratamiento Infliximab original (Remicade®) frente a Infliximab biosimilar (CT-P13) durante el período 2014 a 2016.

Objetivos secundarios:

- Comparar la tasa de eventos adversos de Infliximab biosimilar (CT-P13) con la de Infliximab original (Remicade®) en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, a los que se ha realizado la sustitución durante el período 2014 a 2016
- Determinar y comparar los costes de los tratamientos utilizados durante el periodo de seguimiento.

3.2 Hipótesis

Hipótesis 1

Hipótesis nula: La eficacia del tratamiento con el biosimilar de Infliximab (CT-P13) a los 12 meses en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal es similar a la eficacia en pacientes tratados con Infliximab original (Remicade®).

Hipótesis alternativa: La eficacia del tratamiento con el biosimilar de Infliximab (CT-P13) a los 12 meses en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal no es similar a la eficacia en pacientes tratados con Infliximab original (Remicade®).

Hipótesis 2

Hipótesis nula: La sustitución de Infliximab original por Infliximab biosimilar resulta igual de segura para pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Hipótesis alternativa: La sustitución de Infliximab original por Infliximab biosimilar no es igual de segura para pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio **observacional retrospectivo**.

Se ha realizado un estudio observacional comparativo de dos cohortes y un estudio antes-después sin grupo control.

Se han incluido en el estudio los pacientes con EII de nuestra Unidad tratados con Infliximab original (Remicade®) y aquellos a los que se les realizó el intercambio por el fármaco biosimilar (CT-P13, Remsima®).

4.2 Ámbito de estudio

Población de referencia del área hospitalaria del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España.

4.3 Período de estudio

Desde 1 de enero del 2014 al 31 de marzo del 2016

4.4 Población y muestra

Pacientes diagnosticados de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa con indicación de tratamiento biológico.

4.4.1 Criterios de inclusión

1. Mayores de 14 años
2. Pacientes en tratamiento con Infliximab original (Remicade®) y a los que se les cambia el tratamiento por Infliximab biosimilar (CT-P13).

4.4.2 Criterios de exclusión

- 1) Pacientes que no aceptan participar en el estudio.
- 2) Pacientes que presentan efectos adversos que no permita continuar con el tratamiento.
- 3) Pacientes que presentan curación mucosa tras el cambio del medicamento original por el biosimilar antes de 6 meses
- 4) Pacientes que hayan mantenido el fármaco original hasta el final del estudio, por condiciones especiales, es decir, a los que no se les realizó el intercambio.

4.4.3 Tamaño muestral

El total de pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión al inicio del periodo de estudio era de 110. Dado que el estudio de esta población era accesible con los medios disponibles, se decidió estudiar a todos los pacientes. El tamaño de muestra inicial fue de $n= 98$ pacientes.

Considerando como clínicamente relevante un 15% de pérdida en la remisión global entre el final del tratamiento con Infliximab original y el final del tratamiento con Infliximab biosimilar con un nivel de significación del 0.05 y una potencia del 85% el tamaño mínimo de muestra necesario fue de 66 pacientes.

4.5 Metodología y grupos de estudio:

Los pacientes incluidos en el estudio observacional son los que estaban en tratamiento en el 2014 con Infliximab original (Remicade®) en nuestra unidad de EII y fueron analizados de forma **retrospectiva**; y se seleccionó una segunda cohorte de forma prospectiva que incluía a otros 98 pacientes a los que se realizó la sustitución del fármaco original por el biosimilar (CT-P13) y se les siguió de forma prospectiva por un año.

En el estudio antes-después sólo se incluyeron los pacientes que cumplieron dos años de seguimiento desde que empiezan con Infliximab original y se les sustituye por el biosimilar.

Así, el análisis se llevó a cabo de la siguiente manera:

a) Estudio observacional comparativo de dos cohortes:

Grupo tratado con Infliximab original: 98 pacientes

Grupo tratado con Infliximab biosimilar: 98 pacientes

b) Estudio antes-después sin grupo control:

Grupo tratado con Infliximab original: 66 pacientes

Grupo tratado con Infliximab biosimilar: 66 pacientes

4.6 Fuente de Información

- Datos de las historias clínicas electrónicas digitalizadas DIRAYA del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), para la recogida de datos y variables según las visitas registradas en los tratamientos.
- Plataforma de la sociedad Andaluza de Patología Digestiva donde consta el registro de visitas de cada paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en tratamiento con Infliximab Biosimilar (CT-P13, Remsima®), dividida por Hospital, enfermedad y visita.



Figura 7: Plataforma de la sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Registro de pacientes con EII, según las visitas.

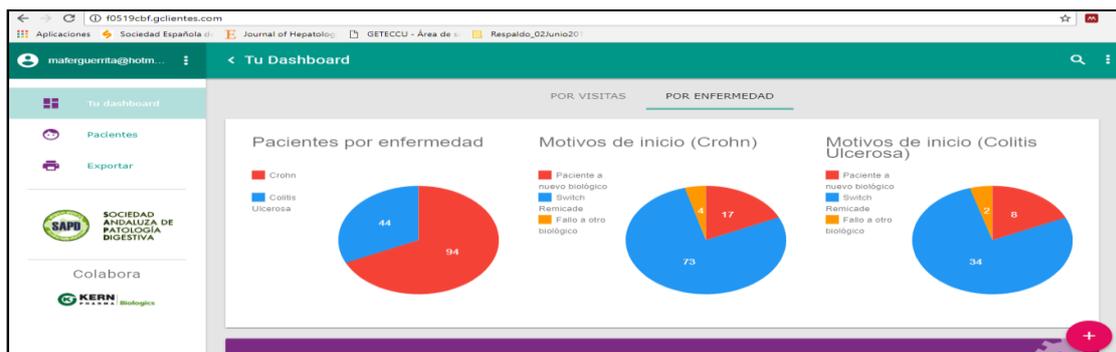


Figura 8: Plataforma de la sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Registro de pacientes con EII, según patología.

4.7 Aspectos éticos

Para la realización de este estudio se han seguido los principios éticos que se recogen en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 (actualización del 2013¹¹³).

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Virgen Macarena (Ver Anexo 1).

Se solicitó la firma del consentimiento informado escrito de cada paciente de forma voluntaria antes de la recogida de datos. A fin de proteger el anonimato y la confidencialidad e intimidad personal que exige la ley orgánica 15/1999¹¹⁴, de protección de datos de carácter personal, a cada registro de los pacientes se asignó un código numérico de identificación (Ver Anexo 2).

4.8 Variables del estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Cualitativa nominal dicotómica (CND) 1 = Hombre; 2 = Mujer
Habito tabáquico	Consumo de tabaco	Cualitativa ordinal 1= Fumador; 2 = Ex fumador ; 3= No fumador
Edad	Tiempo cronológico de vida en el momento del diagnóstico	Cuantitativa continua (CC) (años)
Peso	Volumen del cuerpo expresado en kilo	Cuantitativa continua (CC) (kgs)
Tipo de enfermedad	Enfermedad Inflamatoria Intestinal confirmada Enfermedad Perianal asociada	CND; 1= EC, 2 = CU 1 = No, 2= Sí
Tiempo de duración de la enfermedad	Tiempo en meses desde el diagnóstico hasta el inicio del estudio.	Cuantitativa continua (CC) En meses
Tiempo de duración del Remicade®	Tiempo en meses desde el inicio de terapia biológica hasta inicio del estudio.	Cuantitativa continua (CC) En meses

Medicación	<p>Medicación administrada previo el uso de biológicos.</p> <p>Medicación administrada concomitante al uso de biológicos.</p>	<p>CND</p> <p>Tiopurinas 1= No; 2 = Sí</p> <p>Metotrexate 1= No; 2 = Sí</p> <p>5- ASA 1= No; 2 = Sí</p>
Remisión clínica	<p>En la EC se utilizó el índice de Harvey-Bradshaw referenciada en la Tabla 4.</p> <p>En la CU se utilizó el índice Parcial de Mayo, con modificación de la Tabla 7. Considerando valores 0-1 = remisión, 2-4 actividad leve, 5-6 actividad moderada, 7-9 actividad severa.</p>	<p>Cuantitativa continua</p> <p>Harvey-Bradshaw \leq 4 puntos</p> <p>Índice parcial de Mayo $<$ 2</p>
Remisión biológica	Normalización de los marcadores de actividad inflamatoria.	<p>Cuantitativa continua</p> <p>PCR.</p>
Remisión tras la sustitución “switch”	Paciente mantiene la misma puntuación de HB o Índice de Mayo, la misma dosis y no necesita corticoides y/o cirugía durante todo el tratamiento.	<p>CND</p> <p>0 = No; 1= Sí</p>
Recidiva	<p>Incremento de la actividad evaluada por la clínica, los hallazgos de laboratorio, la radiología y/o la endoscopia que motive un cambio en el tratamiento. También si se intensifica el tratamiento.</p> <p>En el caso de que tenga que volver a intensificarse el tratamiento anti-TNF por otra causa que no sea la actividad de la EII (por ejemplo, por manifestaciones extraintestinales) no se considerará fracaso sino fin de seguimiento.</p>	<p>Cuantitativa continua</p> <p>PCR</p> <p>Cualitativa nominal dicotómica</p> <p>Intensificación</p> <p>1= No; 2= Sí</p> <p>Continúa con tratamiento</p> <p>1= No; 2= Sí</p>
Seguridad	<p>Se describen los efectos adversos.</p> <p>Siendo los graves los que obligan a la retirada del fármaco.</p>	<p>Retirada del medicamento</p> <p>1= Sí</p> <p>2= No</p>

Tabla 13: definición de las variables utilizadas en el estudio.

Con la definición operativa de las variables se creó una base de datos en Excel 2013 que posteriormente se exportó al paquete estadístico SPSS IBM 24 con el que se efectuó el análisis de datos y a Epidat Sergas 3.1.

4.9 Análisis de datos

4.9.1 Análisis exploratorio: se realizó una exploración de los datos, generando estadístico de resumen y representaciones gráficas para todos los casos, así como para los grupos de casos. Este procedimiento se utilizó para identificar valores atípicos y caracterizar diferencias entre subgrupos (sexo, tipo de enfermedad, remisión) e identificar la existencia de valores inusuales o extremos en las observaciones.

4.9.2 Análisis descriptivo: para el análisis de las variables de tipo cualitativo (sexo, hábito tabáquico, enfermedad, tipo tratamiento, tratamientos previos, tratamientos concomitantes) se han realizado tablas de distribución de frecuencias (n) y porcentajes (%). Para las variables cuantitativas (edad, PCR, Score Harvey-Bradshaw, Índice parcial de Mayo) se han calculado medidas de centralización y de dispersión. En aquellas variables cuya distribución se presentaba simétrica se ha calculado la media (\bar{X}) y la desviación típica (DE), y en aquellas que presentaban asimetría, la mediana (Me) y el recorrido intercuantílico (P_{25} y P_{75}). Estas medidas se han determinado globalmente y para grupos de casos. Se obtuvieron estimadores puntuales e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para promedios y porcentajes. La descripción de la muestra se completó con distintas representaciones gráficas, según el tipo de información.

4.9.3 Análisis inferencial bivalente:

Para valorar la relación entre dos variables de tipo cualitativo, se han realizado tablas de contingencias y se ha aplicado el test de la Ji-cuadrado, Ji-cuadrado con corrección de continuidad o test exacto de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas) según criterios de aplicación. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementan con intervalos de confianza al 95% para diferencias de proporciones.

Para estudiar la evolución en la remisión (sí o no) de los pacientes al final del primer año en tratamiento con Infliximab original y al final del segundo año con Infliximab biosimilar, se utilizó la prueba de ji-cuadrado de McNemar. Se utilizó el test Q de Cochran para analizar la evolución de la remisión desde

el momento de inicio del estudio, final del primer año y final del segundo año de tratamiento, según cada uno de los medicamentos administrados.

Para analizar la relación entre una variable cualitativa dicotómica (sexo, tipo de enfermedad, remisión tras el tratamiento, necesidad de intensificación) y una cuantitativa (edad, PCR, Score Harvey-Bradshaw, Índice parcial de Mayo) se ha realizado el test de la t de Student, una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. En el caso de no cumplirse el requisito de igualdad de varianza (test de Levene) se ha realizado la t de Student con la corrección de Welch. Caso de no cumplirse el requisito de normalidad (prueba de Shapiro-Wilks) se ha realizado la prueba U de Mann-Whitney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se han determinado intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% para cuantificar dichas diferencias.

Para la valorar el cambio de los índices de actividad y PCR se ha aplicado el test de la t de Student para muestras relacionadas al final del primer año de tratamiento con Remicade®, y al final del segundo año en tratamiento con Remsima®, en caso de validarse los requisitos de dependencia aleatoriedad y normalidad. En caso de no cumplirse este último se ha realizado la prueba no paramétrica Wilcoxon.

Se utilizó el test de Friedman para analizar la evolución de los índices clínicos (índice Harvey Bradshaw e índice parcial de Mayo) y de la PCR desde el inicio del estudio (basal), al final del primer año, y al final del segundo año.

5. RESULTADOS

A continuación, se exponen los resultados del trabajo divididos de la siguiente manera:

- a) **Resultados del estudio observacional comparativo: se desglosan de forma global y por enfermedades.**
- b) **Resultados del estudio antes-después: se desglosan de forma global y por enfermedades.**
- c) **Resultados de seguridad.**
- d) **Análisis de costes.**

a) Resultados del estudio observacional comparativo:

5.a.1 Caracterización de la muestra del Grupo de Infliximab original (Remicade®)

Se han estudiado 98 pacientes diagnosticados de EII y que recibieron terapia biológica con Infliximab original (Remicade®) durante el año 2014. El 68,4% (n=67) presentaron una EC y el 31,6% (n=31) una CU. Los pacientes tenían un promedio de edad de 39,9 (DE=12,5) años, IC95%:(37,4; 42,4). El 55,4% fueron hombres. En relación con el hábito tabáquico el 70,4% fueron no fumadores. El 50% presentó un tiempo de evolución de la enfermedad de 44 (18; 100) meses o menos, siendo el tiempo de duración del tratamiento previo con Remicade® de Me=55 (28,7; 72) meses.

En la Tabla 14 y 15 se presentan las principales características demográficas y los medicamentos empleados, así como marcadores de inflamación.

Características basales Infliximab original n=98		n (%)	IC (95%)
Tipo Enfermedad	Enfermedad de Crohn	67 (68,4)	58,7;78,0
	Colitis Ulcerosa	31 (31,6)	21,9;41,3
Sexo	Hombre	56 (55,4)	46,8; 67,4
	Mujer	42 (42,9)	32,5; 53,2
Hábito tabáquico	No	69 (70,4)	60,9; 79,9
	Ex- Fumador	16 (16,3)	8,5; 24,1
	Fumador Activo	13 (13,3)	6,1; 20,5
Presencia de Enfermedad Perianal	Si	52 (53,1)	42,7; 63,5
	No	46 (46,1)	36,5; 57,3
Presencia de manifestaciones extraintestinales	Si	24 (25,0)	15,8; 34,2
	No	72 (75,0)	65,8; 84,2
Razón inicio tratamiento Biológico.	Refractarios inmunosupresores	90 (91,8)	85,9; 97,8
Tratamientos previos	Tiopurinas	85 (86,7)	79,5; 94,0
	Metotrexate	25 (25,5)	16,4; 34,7
Tratamiento concomitante	Tiopurinas	40 (40,8)	30,6;51,1
	Metotrexate	7 (7,1)	1,1;10,1

Tabla 14: Características sociodemográficas y medicamentos empleados en pacientes con EII tratados con Infliximab original.

Variable	n	Min	Max	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)
Edad años	98	15	79	39,9 (12,5)	37,4; 42,4	39,0 (31,0; 48,0)
Peso (kg)	78	48	125	70,4 (14,2)	67,2; 73,6	69,5 (60,8; 78,3)
Tiempo de duración Remicade® (meses)	98	0	152	54,6 (35,7)	47,4; 61,7	55,0 (28,7;72,0)
Tiempo enfermedad (meses)	97	0	278	68,0 (65,9)	5,7; 81,3	44,0(18,0;100,5)
PCR basal mg/dl	53	0	29	5,0 (7,2)	3,1; 7,0	1,5 (0,2;7,8)
PCR 12 meses mg/dl	84	0	95	7,2 (14,9)	3,9; 10,4	1,7 (0,4;1,7)

Tabla 15: Características de actividad de la enfermedad y tiempo de evolución en pacientes con EII tratados con Infiximab original (Remicade®).

5.a.1.1 Caracterización de los pacientes con Enfermedad de Crohn

El 50% de los pacientes tenían una edad de 37 (30; 47) años o menos. La localización predominante de la enfermedad al diagnóstico fue colónica en un 37,3%, seguida en 37,3% de ileocolónica, con un comportamiento inflamatorio en el 58,2%. El 46,3% de los pacientes se encontraban con Azatioprina como tratamiento concomitante al inicio del estudio. Las características fenotípicas de los pacientes con EC según la clasificación de Montreal y los medicamentos empleados se describen en la Tabla 16.

ENFERMEDAD DE CROHN n=67		n (%)	IC (95%)
Edad al diagnóstico	A1 (< 16)	10 (15,0)	5,6 ;24,2
	A2 (16- 40)	48 (71,6)	60,1;83,2
	A3 (>41)	9 (13,4)	4,5; 22,3
Localización al diagnóstico	L1 (ileal)	15 (22,4)	11,7; 33,1
	L2 (colónica)	25 (37,3)	25,0; 49,6
	L3 (ileocolónica)	25 (37,3)	25,0; 49,6
	L4 (tracto alto)	2 (3,0)	0,4; 10,4
Comportamiento	B1 (inflamatorio)	39 (58,2)	45,7; 70,8
	B2 (estenosante)	13 (19,4)	9,2; 29,6
	B3 (fistulizante)	15 (22,4)	11,7; 33,1
Enfermedad Perianal	Sí	39(58,2)	45,7; 70,8
Manifestaciones Extraintestinales	No	46(68,7)	56,8; 80,5
Tratamientos previos			
Tiopurinas	Si	60 (89,6)	81,5; 97,6
Metotrexate	Si	13 (19,4)	9,2; 29,6
Tratamiento concomitante			
Tiopurinas	Si	31 (46,3)	33,6; 58,9
Metotrexate	Si	4 (6,0)	1,7; 14,6

Tabla 16: Características fenotípicas de los pacientes con EC según la clasificación de Montreal y los medicamentos empleados.

El tiempo de duración del tratamiento con Infliximab original (Remicade®) previo fue de Me=59,0 (30,0; 78,0) meses. El 50% de los pacientes presentaban un índice de Harvey Bradshaw basal y a los doce meses de 2 (2; 4) puntos o menos, con un valor de PCR Me=1.9 (0,7; 7,3) mg/dl al inicio del estudio.

En la tabla 17 se presentan características sociodemográficas, antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así como marcadores de actividad de la enfermedad (PCR e índice de Harvey Bradshaw).

Variable	N	Min	Max	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)
Edad (años)	67	15	79	38,3 (12,79)	35,2; 41,4	37,0 (30,0; 47,0)
Peso (kg)	67	48	125	69,5 (15,7)	65,2; 73,8	69,0 (57,0; 78,0)
Tiempo de duración Remicade (meses)	67	0	152	59,6 (36,89)	50,6; 68,5	59,0 (30,0; 78,0)
Tiempo enfermedad (meses)	66	0	234	65,0 (64,3)	49,2; 80,8	36,5(15,8; 100,2)
PCR basal (mg/dl)	67	0	29	5,4 (7,6)	3,1; 7,8	1,9 (0,7; 7,3)
PCR 12 m (mg/dl)	67	0	95	8,9 (17,4)	4,3; 13,5	2,0 (0,5; 7,2)
Harvey- Bradshaw basal	67	1	10	3,3 (2,5)	2,7; 3,9	2,0 (2,0; 4,0)
Harvey- Bradshaw 12 meses	67	1	11	3,6 (3,0)	2,9; 4,3	2,0 (1,0; 6,0)

Tabla 17: Características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, marcadores de actividad en pacientes con EC tratamiento con Infliximab original (Remicade®).

5.a.1.2 Caracterización de los pacientes con Colitis Ulcerosa

El 50% de los pacientes con CU (n=31) tenían una edad de 41,0 (35; 56) años o menos, con un tiempo de diagnóstico de la enfermedad de Me= 47 (35; 109) meses o menos. Al diagnóstico el 41,9% de los pacientes presentaba una proctitis seguido en un 32,3% de colitis izquierda, teniendo el 51,6% una severidad moderada.

El 29% de los pacientes mantuvieron tratamiento concomitante con Azatioprina. Las características fenotípicas de los pacientes con CU según la clasificación de Montreal y la historia medicamentosa se describen en la Tabla 18.

Colitis n=31	Ulcerosa	n (%)	IC 95%
Extensión	E1 (proctitis)	13 (41,9)	23,0; 61,0
	E2 (colitis izquierda)	10 (32,3)	14,2; 50,3
	E3 (pancolitis)	8 (25,8)	8,8; 42,9
Severidad	S1 (leve)	11 (35,5)	17,0; 53,9
	S2 (moderada)	16 (51,6)	32,4; 70,8
	S3 (severa)	4 (12,9)	3,6; 29,8
Manifestaciones Extraintestinales	No	26 (83,9)	66,3; 94,5
Tratamientos previos			
Tiopurinas	Si	25 (80,6)	62,5; 92,5
Metotrexate	Si	12 (38,7)	19,9; 57,5
Tratamiento concomitante			
Tiopurinas	Si	9 (29,0)	11,4; 46,6
Metotrexate	Si	3 (9,7)	2,0; 25,8

Tabla 18: Características fenotípicas de los pacientes con CU según la clasificación de Montreal y la historia medicamentosa.

El promedio de edad fue de 43,3 (DE=11,6) años. El 50% de los pacientes tuvieron una evolución de la enfermedad de 47 (35; 109) meses o menos. La duración del tratamiento con Infliximab original hasta inicio del estudio fue de Me=42 (20; 60) meses. El valor del índice parcial de Mayo inicial fue de Me=0 (0; 2) puntos, con un valor de PCR de Me=0,2 (0,2; 9,6) mg/dl. Las características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así como los marcadores de actividad (Índice parcial de Mayo y PCR) se muestran en la Tabla 19.

Variable	n	Min	Max	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)
Peso (kg)	25	54	98	72,3 (10,5)	68,0; 76,6	71,0 (64,0; 78,5)
Edad (años)	31	23	66	43,3 (11,6)	39,0; 47,6	41,0 (35,0; 56,0)
Tiempo de duración Remicade (meses)	31	0	118	43,8 (31,1)	32,4; 55,2	42,0 (20,0; 60,0)
Tiempo enfermedad (meses)	31	2	278	74,5 (69,9)	48,9; 100,2	47,0 (35,0; 109,0)
PCR basal (mg/dl)	11	0,1	15	3,6 (5,8)	-0,3; 7,5	0,2 (0,2;9,6)
PCR 12 m (mg/dl)	26	0,1	18	3,2 (4,69)	1,3; 5,1	0,6 (0,2;5,5)
Índice parcial de Mayo basal	31	0	4	1,1 (1,5)	0,5; 1,7	0,0 (0;2)
Índice parcial de Mayo 12 meses	31	0	4	1,4 (1,5)	0,9;2,0	1,0 (0;2)

Tabla 19: Características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así como los marcadores de actividad en pacientes con CU.

5.a.2 Caracterización de la muestra del grupo tratado con Infliximab biosimilar (CT-P13; Remsima®)

Se han estudiado 98 pacientes diagnosticados de EII y que recibieron terapia biológica con Infliximab biosimilar (Remsima®) durante el año 2015. El 68,4% (n=67) presentaron una EC y el 31,6% (n=31) una CU. El promedio de la edad fue de 41 (DE=12,7) años. En relación con el hábito tabáquico el 68,3% fueron no fumadores. El 37,8% presentaba una enfermedad perianal asociada. El 100% pacientes fueron switch de Infliximab original.

El 51% de los pacientes estaban en tratamiento concomitante con Tiopurinas (Azatioprina).

Los datos demográficos basales y las características fenotípicas de los pacientes según la Clasificación de Montreal y la exposición previa a la medicación se muestran en la Tabla 20.

Características basales n=98		n (%)	IC (95%)	
Tipo de enfermedad	Enfermedad Crohn	67 (68,4)	58,7; 78,0	
	Colitis Ulcerosa	31 (31,6)	21,9; 41,3	
Sexo	Hombre	51 (52,0)	41,6; 62,4	
	Mujer	47 (48,0)	37,6; 58,4	
Habito tabáquico	No	67 (68,3)	58,7; 78,1	
	Ex- Fumador	18 (18,4)	10,2; 26,5	
	Fumador activo	13 (13,3)	6,0; 20,5	
Presencia de Enfermedad Perianal	Si	37 (37,8)	27,6; 47,9	
Presencia de manifestaciones extraintestinales	No	68 (69,4)	59,8; 79,0	
Tratamientos previos				
	Tiopurinas	Si	75 (76,5)	67,6; 85,4
Metotrexate	Si	25 (25,5)	16,4; 34,7	
Tratamiento concomitante				
	Tiopurinas	Si	50 (51,0)	40,6; 61,4
	Metotrexate	Si	8 (8,0)	2,23; 14,1

Tabla 20: Datos demográficos basales y las características fenotípicas según la Clasificación de Montreal y la exposición previa a la medicación en pacientes del grupo con Infliximab biosimilar (Remsima®).

El 50% de los pacientes tuvieron un tiempo de duración de Remicade® de 50,7 (10,5; 73,5) meses o menos, con un tiempo de evolución de la enfermedad de Me=100 (77; 151) meses o menos. El 50% de los pacientes presentaban basalmente una PCR de 1 (0 ;6) puntos o menos, manteniéndola al final de los doce meses Me= 0,4 (0,2; 2,0) puntos.

Las características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, se muestran en la Tabla 21.

Variable	N	Min	Max	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)
Edad (años)	98	16	77	41,9 (12,7)	39,3; 44,4	41 (32,0; 50,5)
Peso (kg)	98	45	125	70,7 (14,8)	67,8; 73,7	70 (59,8; 80,0)
Tiempo de duración Remicade (meses)	98	2	112	47,0 (33,8)	34,6; 59,4	50,7 (10,5;73,5)
Tiempo enfermedad (meses)	98	12	341	120,0 (72,0)	93,6;146,5	100 (77;151)
PCR basal (mg/dl)	95	0	65	5,4 (10,2)	2,9; 8,9	1 (0;6)
PCR 12 m (mg/dl)	85	0	30	2,5 (5,2)	1,4;3,7	0,4 (0,2; 2,0)

Tabla 21: Características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad en pacientes del grupo con Infliximab biosimilar (Remsima®).

5.a.2.1 Caracterización de los pacientes con Enfermedad de Crohn

El promedio de la edad fue de 30 (DE=12,7) años. La localización predominante de la enfermedad al diagnóstico fue colónica en un 38,8%, seguida en un 31,3% de ileocolónica, con un comportamiento inflamatorio en el 56,7%. El 55% presentaba enfermedad perianal asociada. El 56,7% de los pacientes se encontraban con Azatioprina como tratamiento concomitante. Un 29,9% había recibido previamente tratamiento con Metotrexate. Las características fenotípicas de los pacientes con EC según la clasificación de Montreal y los medicamentos empleados se describen en la Tabla 22.

ENFERMEDAD DE CROHN n= 67		n (%)	IC 95%
Edad al diagnóstico	A1 (< 16)	7 (10,4)	2,4 ; 18,5
	A2 (16- 40)	49 (73,1)	61,8 ; 84,5
	A3 (>41)	11 (16,4)	6,8 ; 26,0
Localización al diagnóstico	L1 (ileal)	18 (26,9)	15,5 ; 38,2
	L2 (colónica)	26 (38,8)	26,4 ; 51,2
	L3 (ileocolónica)	21 (31,3)	19,5 ; 43,2
	L4 (tracto alto)	2 (3,0)	0,3 ; 10,4
Comportamiento	B1 (no estenosante ni fistulizante)	38 (56,7)	44,1 ; 69,3
	B2 (estenosante)	14 (20,9)	10,4 ; 31,4
	B3 (fistulizante)	15 (22,4)	11,7 ; 33,1
Enfermedad Perianal	Si	37 (55,2)	42,6 ; 67,9
Manifestaciones Extraintestinales	No	42 (62,7)	50,4 ; 75,0
Medicaciones previas Tiopurinas Metotrexate	Si	48 (71,6)	60,1; 83,2
	Si	20 (29,9)	18,1; 41,5
Medicación concomitante 5- aminosalicilatos Tiopurinas Metotrexate	Si	20 (29,9)	18,1; 41,5
	Si	38 (56,7)	44,1; 69,3
	Si	5 (7,5)	2,5; 16,6

Tabla 22: Características fenotípicas de los pacientes con EC según la clasificación de Montreal y los medicamentos empleados (Remsima®).

El 50% de los pacientes presentaban un tiempo de evolución de la enfermedad de 115 (81,0; 171) meses o menos. El tiempo de duración del tratamiento con Infliximab original (Remicade®) previo fue de Me= 74,3 (41,0; 108,0) meses. El 50% de los pacientes presentaban un índice de Harvey Bradshaw basal y a los doce meses de 1 (0; 3) puntos o menos, con un valor de PCR Me=0,4 (0,2; 2,0) mg/dl a los doce meses.

En la tabla 23 se presentan características sociodemográficas, antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así

como marcadores de actividad de la enfermedad (PCR e índice de Harvey Bradshaw).

Variable	N	Min	Max	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)
Edad (años)	67	11	69	30,3 (12,7)	27,2; 33,4	28,5 (20,3; 37,1)
Peso (kg)	67	45	125	70,8 (16,2)	66,8; 74,8	70,0 (57,0; 81,0)
Tiempo de duración Remicade (meses)	67	2	175	74,7 (43,2)	64,2; 85,3	74,3 (41,0; 108,0)
Tiempo enfermedad (meses)	67	23	294	130,6 (67,1)	114,2;146,9	115 (81,0; 171,0)
PCR basal (mg/dl)	64	0	65	5,3 (11,2)	2,5; 8,1	1 (0; 5,0)
PCR 12 m (mg/dl)	59	0	30,5	2,7 (5,4)	1,3; 4,1	0,4 (0,2; 2,0)
Harvey- Bradshaw basal	67	0	11	1,4 (1,8)	0,1; 1,9	1 (0; 2)
Harvey- Bradshaw 12 meses	60	0	9	2,3 (2,2)	1,8; 2,9	1 (1; 3)

Tabla 23: Características sociodemográficas, antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así como marcadores de actividad (PCR e índice de Harvey Bradshaw) pacientes Remsima®

5.a. 2.2 Caracterización de los pacientes con Colitis Ulcerosa

El promedio de edad en la CU (n=31) fue de 34,7 (DE=13), con un tiempo evolución de la enfermedad de Me= 47,0 (35;109) meses. Al diagnóstico el 41,9% de los pacientes presentaba una proctitis seguido en un 32,3% de colitis izquierda, teniendo el 51,6% una severidad moderada.

El 70,9% de los pacientes mantuvieron tratamiento concomitante con 5-aminosalicilatos y un 38,7% con Azatioprina. Las características fenotípicas de los pacientes con CU según la clasificación de Montreal y la historia medicamentosa se describen en la Tabla 24.

COLITIS ULCEROSA n=31		n (%)	IC 95%
Extensión	E1 (proctitis)	13 (41,9)	22,9; 60,9
	E2 (colitis izquierda)	10 (32,3)	14,2; 50,3
	E3 (pancolitis)	8 (25,8)	8,8; 42,9
Severidad	S1 (leve)	11 (35,5)	17,0; 53,9
	S2 (moderada)	16 (51,6)	32,4; 70,8
	S3 (severa)	4 (12,9)	3,6; 29,8
Manifestaciones Extraintestinales	No	26 (83,9)	66,3; 94,5
Medicaciones previas			
Tiopurinas	Si	27 (87,1)	70,2; 96,4
Metotrexato	Si	5 (16,1)	5,4; 33,7
Medicación concomitante			
5- aminosalicilatos	Si	22 (70,9)	53,4; 88,6
Tiopurinas	Si	12 (38,7)	19,9; 57,5
Metotrexato	Si	3 (9,7)	2,0; 25,7

Tabla 24: Características fenotípicas de los pacientes con CU según la clasificación de Montreal y la historia medicamentosa tratados con Remsima®.

La duración del tratamiento con Infliximab original hasta inicio del estudio fue de Me=42 (20; 60) meses. El valor del índice parcial de Mayo inicial fue de Me= 2 (1; 3) puntos, con un valor de PCR inicial de Me= 2 (1,0; 10,0) mg/dl. Las características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así como los marcadores de actividad (Índice parcial de Mayo y PCR) se muestran en la Tabla 25.

Variable	n	Min	Max	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)
Peso (kg)	31	50	98	70,5 (11,2)	66,4;74,7	69 (63,0;79,0)
Edad (años)	31	14	57	34,7 (13,0)	29,9; 39,6	31,7 (24,9;48,1)
Tiempo de duración Remicade (meses)	31	2	112	43,8 (31,1)	32,4;55,2	42,0 (20;60)
Tiempo enfermedad (meses)	31	2	278	74,5(69,9)	48,9;100,2	47,0 (35;109)
PCR basal (mg/dl)	31	0,1	15	5,9(8,1)	2,9;8,9	2,0 (1,0;10,0)
PCR 12 m (mg/dl)	26	0,1	18	2,0 (5,2)	-0,1;4,2	0,6 (0,2;5,5)
Índice parcial de Mayo basal	31	1	6	2,3 (1,79)	1,6;2,9	2 (1;3)
Índice parcial de Mayo 12 meses	23	0	6	1,8 (1,7)	1,0;2,5	1 (1; 3)

Tabla 25: Características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así como los marcadores de actividad (Índice parcial de Mayo y PCR) pacientes con Remsima®.

5.a.3 Datos de eficacia global del grupo del Infliximab original (Remicade 2014®)

De los 98 pacientes analizados, el 77,6% (76/98) IC95%: (68,8; 86,3) estaban en remisión al inicio del estudio, y el 71% (66/93) IC95%: (61,2; 80,7) al año de tratamiento.

De los 76 pacientes que estuvieron en remisión inicial esta se mantuvo en el 83,7% (62/74) IC95%: (74,7; 92,9) de los pacientes al primer año.

5 pacientes discontinuaron el tratamiento (2 curaciones mucosas endoscópicas, 3 efectos adversos incluyendo el desarrollo de neoplasia de Cérnix)

5.a.3.1 Eficacia en pacientes con Enfermedad de Crohn del grupo Remicade®

De los 67 pacientes analizados, el 76,1% (51/67) IC95%: (65,2; 87,1) estaban en remisión al inicio del estudio, y el 69,2% (45/65) IC95%: (57,2; 81,2) la mantenían al año.

De los 51 pacientes que estuvieron en remisión inicial esta se mantuvo en el 82,3% (42/51) IC95%: (70,9; 93,8) de los pacientes al primer año.

Dos pacientes discontinuaron el tratamiento: (2 efectos adversos incluyendo el desarrollo de una neoplasia de Cérnix).

La puntuación de HB mostró cambios significativos durante el período de 12 meses (puntuación media de HB [IC del 95%]: 1 [0-2] frente 1 [1-3] a los meses 0 y 12 $p=0,005$). No se observaron cambios significativos en los niveles de PCR (1,0 [0-5] frente 0,4 [0,2-2] a los 0 y 12 meses. $p = 0,464$)

5.a.3.2 Eficacia en los pacientes con Colitis Ulcerosa grupo Remicade®

De los 31 pacientes analizados, el 80,6% (25/31) IC95%: (62,5; 92,5) estaban en remisión al inicio del estudio, y el 75,0% (21/28) IC95%: (57,2; 92,8) la mantenían al año.

De los 25 pacientes que estuvieron en remisión inicial esta se mantuvo en el 87,0% (20/23) IC95% (70,9; 93,8) de los pacientes al primer año.

Tres pacientes discontinuaron el tratamiento: (2 curaciones mucosas endoscópicas y un efecto adverso)

No se observaron cambios significativos en la puntuación parcial de Mayo a los 0 y 12 meses (2 [1-3] frente 1 [1-3]) ($p=0,067$). No se observaron tampoco cambios significativos en el valor medio de PCR (2 [1-10] frente 0,6 [0,2 - 5,5] a 0 y 12 meses ($p = 0,654$).

5.a.4 Datos de eficacia global del grupo con Infliximab biosimilar (CT-P13, Remsima®)

De los 98 pacientes analizados, el 82,7% (81/98) IC95%: (74,6; 90,7) estaban en remisión al inicio del estudio, y el 68,2% (60/88) IC95%: (57,9; 78,5) al año de tratamiento.

De los 81 pacientes que estuvieron en remisión inicial esta se mantuvo en el 72,9% (54/74) IC95%: (62,2; 83,8) de los pacientes al primer año.

10 pacientes discontinuaron el tratamiento (3 curaciones mucosas endoscópicas, 6 efectos adversos, 1 paciente pierde el seguimiento). (Ver anexo 8)

5.a.4.1 Eficacia en pacientes con Enfermedad de Crohn grupo Remsima®

En los pacientes con EC, la remisión basal fue del 83,6% (56/67) IC95%: (73,9; 93,2) y del 67,7% (42/62) IC95%: (55,3; 80,2) a los 12 meses. En total, 92,5% (62/67) de los pacientes con EC completaron 12 meses de seguimiento. Cinco pacientes discontinuaron el seguimiento, 4 por eventos adversos, y uno por no acudir a consultas.

De los pacientes que basalmente estuvieron en remisión (56) al momento del cambio, mantuvieron la remisión el 69,8% (37/53) IC95%: (56,5; 83,1) a los 12 meses. No hubo cambios estadísticamente significativos durante este período ($p = 0,634$). De los 11 pacientes que no estaban en remisión al momento del cambio 5 pacientes alcanzaron la remisión a los 12 meses.

La puntuación de HB mostró cambios significativos durante el período de 12 meses (puntuación media de HB [IC del 95%]: 1 [1-2] frente 1 [1-3] a los meses 0 y 12 $p=0,007$). No se observaron cambios significativos en los niveles de PCR (1,0 [0-6] frente 0,36 [0,2-2] a los 0 y 12 meses. $p = 0,364$)

5.a.4.2 Eficacia en pacientes con Colitis Ulcerosa grupo Remsima®

En los pacientes con CU, el 80,6% (25/31) IC95%: (62,5; 92,5) estaban en remisión al momento de la sustitución y el 69,2% (18/26) IC95%: (49,6; 88,9) a los doce meses. En total, el 80,6% (25/31) de los pacientes con CU

completó 12 meses de seguimiento. Cinco pacientes descontinuaron el seguimiento: 3 por curación mucosa y 2 por eventos adversos.

De los 25 pacientes con CU que estaban en remisión basal en el momento del cambio, el 81,0% (17/21) IC95% (62,5; 92,5) la mantuvo a los 12 meses ($p=0,700$). De los seis pacientes con CU que no estaban en remisión al momento del cambio, sólo un paciente alcanzó la remisión a 12 meses.

No se observaron cambios significativos en la puntuación de Mayo (2 [1-3] frente 1 [0-3]) a 0 y 12 meses ($p=0,058$). No se observaron tampoco cambios significativos en el valor de PCR (2 [1-10] frente 0,5 [0,2 - 1,4] a 0 y 12 meses ($p = 0,329$).

5.a.5 Comparación de la pérdida de la eficacia y de la remisión en ambos grupos (Infliximab original vs Infliximab biosimilar, CT-P13)

La tasa de remisión global inicial del grupo con Infliximab original fue del 77,6% frente al 82,7% del Infliximab biosimilar; no mostrando diferencias estadísticamente significativas al compararlas ($p=0,474$).

A los doce meses la tasa de remisión fue del 71% frente al 68,2% de Infliximab original versus Infliximab biosimilar; sin encontrarse diferencias significativas ($p=0,806$).

Cuando se compara la diferencia de la tasa de remisiones por enfermedad tampoco se aprecian diferencias significativas. Esto se detalla en la tabla 26 y en las figuras 9, 10 y 11.

	Grupo Remicade	IC 95%	Grupo CT-P13	IC 95%	p	Diferencia % (IC 95%)
Remisión Global Basal	76/98 (77.6%)	66,8; 86,3	81/98 (82.7%)	74,6; 90,7	0,474	-0,173; 0,071
Remisión Global 12 meses	66/93 (71%)	61,2; 80,7	60/88 (68.2%)	51,1; 71,4	0,806	-0,117; 0,173
Remisión Basal Crohn	51/67 (76.1%)	65,2; 87,1	56/67 (83.6%)	73,9; 93,2	0,389	-0,225; 0,076
Remisión 12 meses Crohn	45/65 (69.2%)	57,2; 81,2	42/62 (67.7%)	55,3; 80,2	0,992	-0,163; 0,192
Remisión Basal CU	25/31 (80.6%)	62,5; 92,5	25/31 (80.6%)	62,5; 92,5	0,748	-0,29; 0,229
Remisión 12 meses CU	21/28 (75%)	57,2; 92,8	18/26 (69.2%)	49,6; 88,9	0,866	-0,219; 0,334

Tabla 26: Comparativa de la eficacia y pérdida de eficacia según los tratamientos administrados.

Resultados comparativos de la eficacia global Infiximab original frente Infiximab biosimilar

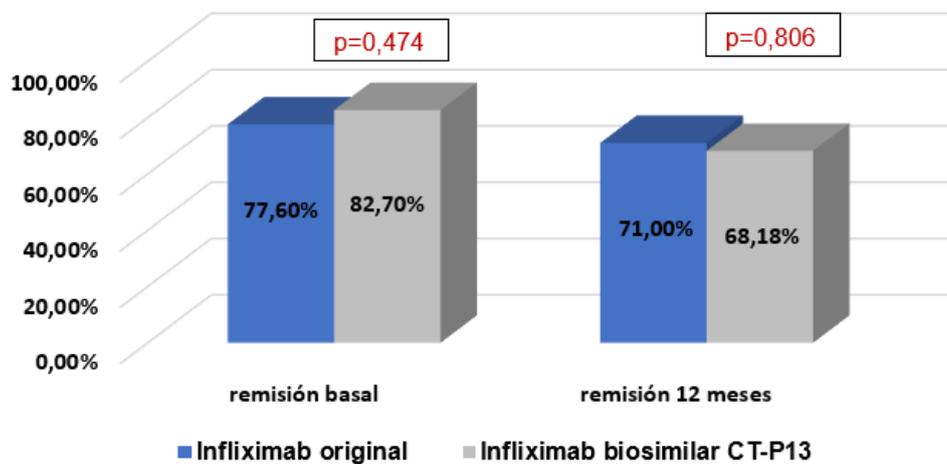


Figura 9: Resultados comparativos de eficacia global Infiximab original vs Infiximab biosimilar CT-P13 a doce meses.

Resultados comparativos de la eficacia infliximab original frente Infliximab biosimilar CT-P13 en pacientes EC

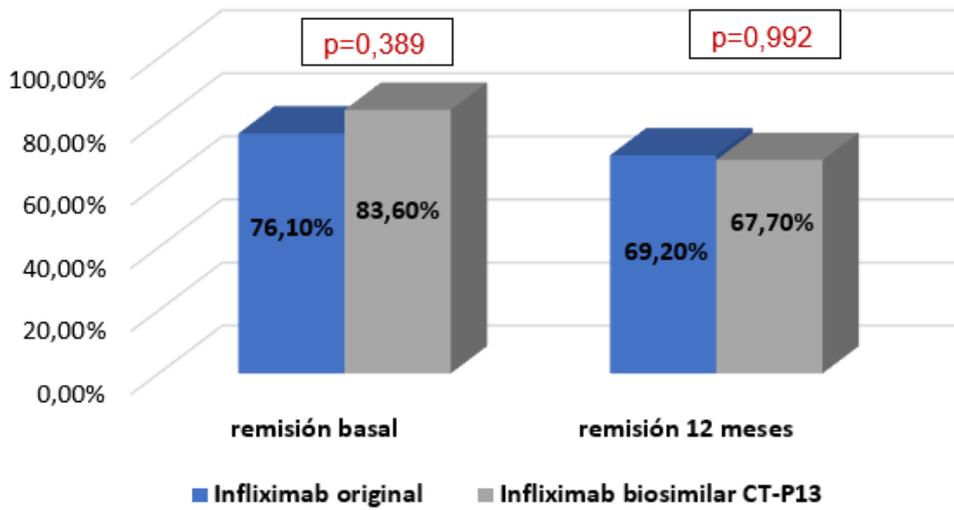


Figura 10: Resultados comparativos de eficacia Infliximab original vs Infliximab biosimilar CT-P13 en pacientes con EC.

Resultados comparativos de la eficacia infliximab original frente Infliximab biosimilar CT-P13 en pacientes CU

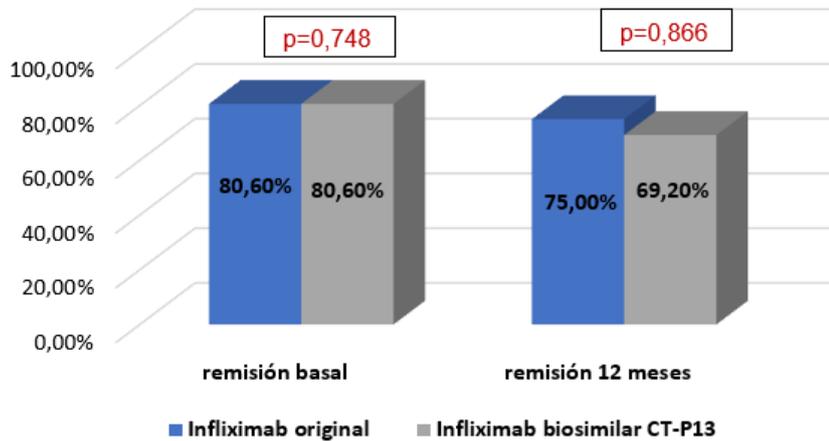


Figura 11: Resultados comparativos de eficacia Infliximab original vs Infliximab biosimilar CT-P13 en pacientes con CU.

La pérdida de la eficacia global a los doce meses en el grupo del Infliximab original fue del 6,6% y del Infliximab biosimilar del 14,5%, sin

alcanzarse significación estadística ($p=0,806$). Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar la pérdida de eficacia por tipo de enfermedad, EC ($p=0,992$) y CU ($p=0,866$).

Cuando se comparan los pacientes que estuvieron en remisión inicial en cada uno de los grupos (Infliximab original vs Infliximab biosimilar) con los que mantuvieron esta remisión a los doce meses, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas de forma global ni por enfermedad. Esto se detalla en la tabla 27.

	Grupo Remicade	IC 95%	Grupo CT-P13	IC 95%	P	Diferencia % (IC 95%)
Mantenimiento Remisión 12 meses	62/74 (83,7%)	74,7; 92,9	54/74 (72.9%)	62,2; 83,5	0,162	-0.037; 0,253
Mantenimiento Remisión 12 meses EC	42/51 (82.3%)	70,9; 93,8	37/53 (69.8%)	56,5; 83,1	0,205	-0,056 ; 0,307
Mantenimiento Remisión 12 meses CU	20/23 (87%)	66,4; 97,2	17/21 (81.0%)	62,5; 92,5	0,89	-0,203; 0,23

Tabla 27: comparativa del mantenimiento de la remisión a doce meses en pacientes con remisión inicial.

La diferencia de los porcentajes de los pacientes que mantuvieron la remisión inicial hasta los doce meses no alcanza la significación estadística al comparar por grupos ($p=0,162$) ni al analizarlos por enfermedad EC ($p=0,205$) y CU ($p= 0,89$).

b) Resultados del estudio antes-después

5.b.1 Características de la muestra que mantiene el tratamiento durante los dos períodos de tiempo.

De los 98 pacientes que iniciaron tratamiento con Infliximab original (Remicade®) en el 2014, y se les sustituyó por Infliximab biosimilar (CT-P13), 66 pacientes completaron el seguimiento hasta finalizar el segundo año. Se pierden para el análisis final 32 pacientes por los motivos que se detallan a continuación (ver flujograma de actuación Figura 9):

- Se discontinúa el tratamiento en 15 pacientes: diez por reacciones adversas (incluyendo una reactivación VHB y un diagnóstico de cáncer de cérvix), cinco curaciones mucosas endoscópicas,
- No se sustituyó el tratamiento original Remicade® al cabo del primer año en 13 pacientes.
- Se pierde el seguimiento en 4 (no acuden a consultas).

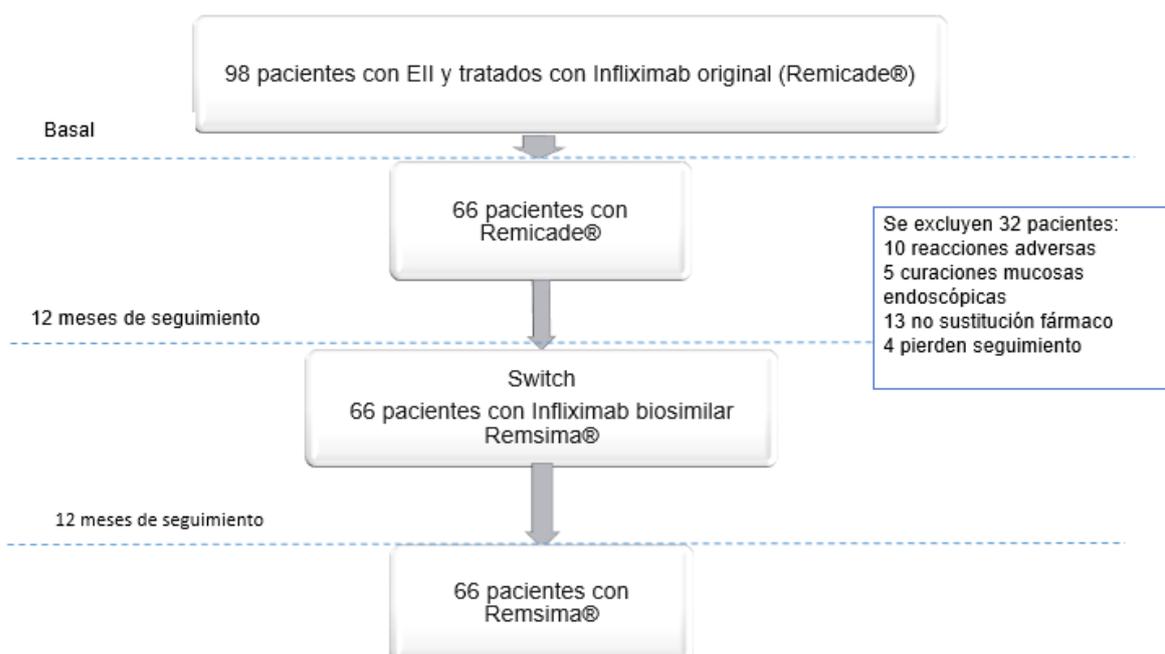


Figura 12: Flujograma de actuación pacientes con EII durante el estudio (2014-2016)

De los 66 pacientes que se analizan hasta el segundo año, el 71,2% (n=47) tenían EC y el 28,8% (n=19) CU. Un 72,7% fueron no fumadores, manteniéndose el 43,9% en tratamiento concomitante con Azatioprina. La enfermedad perianal estuvo presente en un 40,9%, y un 31,8% de los pacientes presentaron manifestaciones extraintestinales. Se describen las características demográficas, medicamentos recibidos y la presencia de manifestaciones extraintestinales y afectación perianal en la Tabla 28.

Características al final de estudio n=66		n (%)	IC (95%)
Tipo Enfermedad	Enfermedad de Crohn	47 (71,2)	59,5;82,9
	Colitis Ulcerosa	19 (28,8)	17,1;40,5
Sexo	Hombre	34 (52,5)	38,7;64,3
	Mujer	32 (48,5)	35,7;61,3
Hábito tabáquico	No	48 (72,7)	61,2;84,2
	Ex- Fumador	11 (16,7)	6,9;26,4
	Fumador Activo	7 (10,6)	2,4;18,8
Presencia de Enfermedad Perianal	Si	27 (40,9)	28,3;53,5
	No	39 (59,1)	46,5;71,7
Presencia de manifestaciones extraintestinales	Si	21 (31,8)	19,8;43,8
	No	45 (68,2)	56,2;80,2
Tratamientos previos			
	Tiopurinas	Si	56 (84,8)
Metotrexate	si	17 (25,8)	14,5;37,1
Tratamiento concomitante			
	Tiopurinas	Si	29 (43,9)
Metotrexate	Si	4 (6,1)	1,7;14,8

Tabla 28: Características demográficas, medicamentos recibidos, presencia de enfermedad perianal en pacientes que completan dos años de seguimiento.

Cuando se analiza en la población a comparar (n=66) marcadores de actividad inflamatoria, se aprecia que el 50% de los pacientes presentaron una PCR de 2mg/dl (0;6) o menos, un índice Parcial de Mayo para la CU de 1 (0; 2) punto o menos y un índice de Harvey-Bradshaw de 2 (2; 3) puntos o menos al primer año. Estos datos indican que el 50% o más se encuentran en remisión al primer año. Estos marcadores de actividad de la enfermedad se muestran en la Tabla 29.

Variable	n	Min	Max	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)
Peso (kg)	63	48	125	71,0(15,3)	67,2;74,9	70 (59,5;80)
PCR basal	66	0	49	5,15(8,8)	3,0-7,3	2 (0;6)
Índice parcial Mayo 12 meses	19	0	4	1,3 (1,5)	0,5;2,0	1 (0;2)
Harvey- Bradshaw 12 meses	47	1	10	2,9 (2,0)	2,3;3,5	2 (2;3)

Tabla 29: marcadores de actividad inflamatoria, en pacientes que completan el primer año (Remicade®)

5.b.1.1 Pacientes con Enfermedad de Crohn

En el 72,3% de los pacientes la edad de diagnóstico estuvo entre los 16-40 años; el 40,4% presentaron una localización colónica, seguido de un 31,9% con localización ileocolónica. En el 55.3% el comportamiento fue inflamatorio. El 66% de los pacientes presentaron enfermedad perianal. Las características fenotípicas según la clasificación de Montreal, y los medicamentos recibidos se describen en la Tabla 30.

ENFERMEDAD DE CROHN (n=47)		n (%)	IC (95%)	
Edad al diagnóstico	A1 (< 16)	6 (12,8)	2,1;23,3	
	A2 (16- 40)	34 (72,3)	58,5;86,2	
	A3 (>41)	7 (14,9)	3,7;26,1	
Localización al diagnóstico	L1 (ileal)	12 (25,5)	12,0;39,1	
	L2 (colónica)	19 (40,4)	25,3;55,5	
	L3 (ileocolónica)	15 (31,9)	17,5;46,3	
	L4 (tracto alto)	1 (2,1)	0,1;11,3	
Comportamiento	B1 (inflamatorio)	26 (55,3)	40,0;70,6	
	B2 (estenosante)	9 (19,1)	6,8;31,5	
	B3 (fistulizante)	12 (25,5)	12,0;39,0	
Enfermedad Perianal	Sí	31 (66,0)	51,3;80,6	
	No	16 (34,0)	19,4;48,7	
Tratamientos previos				
	Tiopurinas	Sí	41 (87,2)	76,6;97,8
	Metotrexate	Sí	9 (19,1)	6,8;31,5
Tratamiento concomitante				
	Tiopurinas	Sí	23 (48,9)	33,6;64,3
	Metotrexate	Sí	3 (6,4)	1,3;17,5

Tabla 30: Características fenotípicas según la clasificación de Montreal, y los medicamentos recibidos en pacientes con EC.

5.b.1.2 Pacientes con Colitis Ulcerosa

19 pacientes con CU completaron los dos años de seguimiento. El 47,4% presentó una proctitis, con moderada actividad 47,4% al diagnóstico de la enfermedad. Un 31,6% mantuvo tratamiento concomitante con tiopurinas (Azatioprina). Las características fenotípicas, y medicamentos recibidos se muestran en la Tabla 31.

Colitis Ulcerosa		n 19 (%)	IC (95%)
Extensión	E1 (proctitis)	9 (47,4)	24,5;71,1
	E2 (colitis izquierda)	5 (26,3)	9,1;51,2
	E3 (pancolitis)	5 (26,3)	9,1;51,2
Severidad	S1 (leve)	7 (36,9)	16,3;61,6
	S2 (moderada)	9 (47,4)	24,4;71,1
	S3 (severa)	3 (15,8)	3,4;39,6
Manifestaciones Extraintestinales	No	3 (15,8)	3,4;39,6
Tratamientos previos			
Tiopurinas	Si	15 (78,9)	54,4;93,9
Metotrexate	Si	8 (42,1)	20,2;66,5
Tratamiento concomitante			
Tiopurinas	Si	6 (31,6)	12,6;56,5
Metotrexate	Si	1 (5,3)	0,1;26,0

Tabla 31: Características fenotípicas y medicamentos recibidos en pacientes con CU.

5.b.2 Análisis comparativo según el tratamiento administrado (Infliximab original vs Infliximab biosimilar)

De los 66 pacientes analizados, la tasa de remisión basal fue del 80.3% (53/66) IC95%: (69,9; 90,7); del 74,2% (49/66) IC95%: (62,9; 85,6) al primer año con Infliximab original (Remicade®) y del 72,7% (48/66) IC95%: (61,2; 84,2) al final del segundo año con Infliximab biosimilar (CT-P13). No se muestran diferencias estadísticas al comparar los períodos de tiempo de forma global ($p=0,459$), ni por enfermedad. ($p=0,099$). Figuras 13 y 14.

Eficacia Global del tratamiento Infiximab original frente infiximab biosimilar

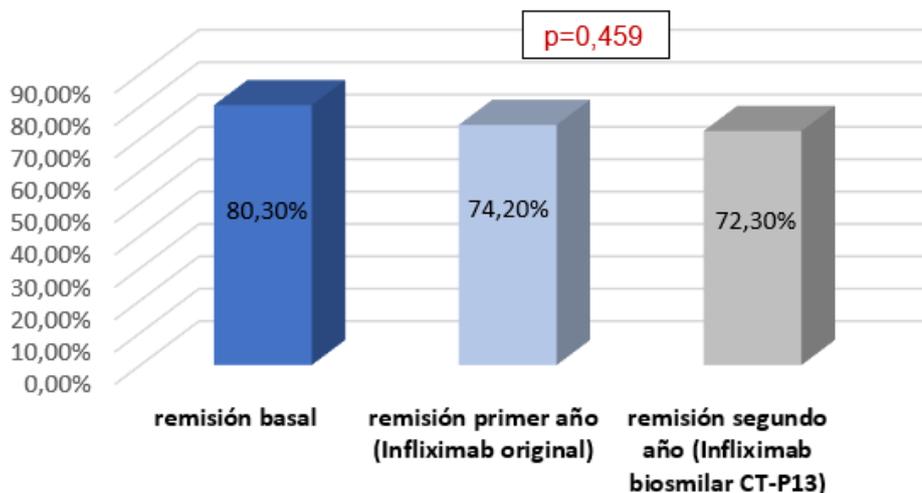


Figura 13: Resultados comparativos de eficacia global en los períodos analizados.

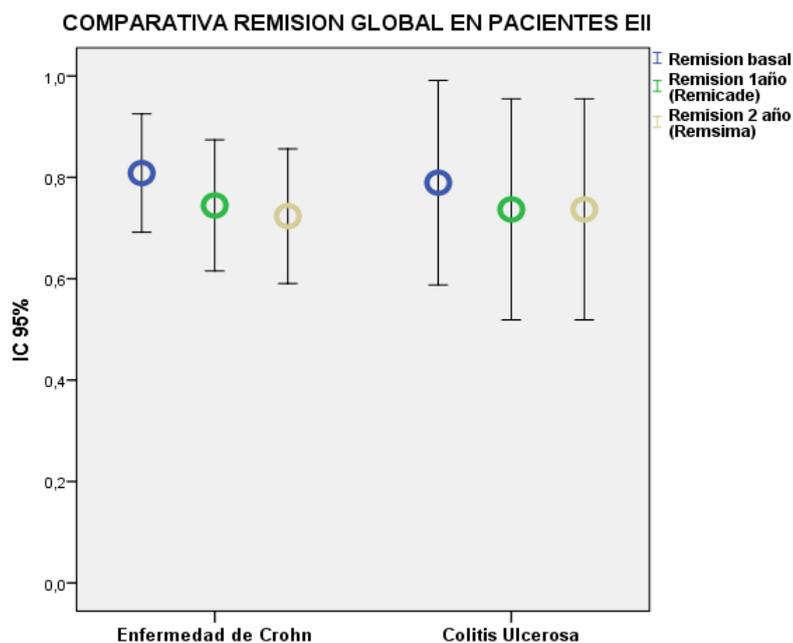


Figura 14: Resultados comparativos remisión por enfermedad según los períodos de estudio.

De los 53/66 pacientes que estaban inicialmente en remisión, el 92,5% (49/53) IC95%: (81,8; 97,9) la mantienen hasta el primer año. Y de estos 49 se mantienen en remisión hasta el segundo año 37 (75,2%) IC95%: (62,1; 88,6)

pacientes. Se observa una diferencia en estos porcentajes de un 17,3% IC95%: (1,1; 25,9) $p=0,077$.

La pérdida de la remisión de los pacientes que estuvieron inicialmente en remisión al primer año fue de 7,5% IC95%: (2,1; 18,2) y del 24,8% IC95% (11,4; 37,9) al segundo; siendo la diferencia en los porcentajes no estadísticamente significativa ($p=0,077$).

5.b.2.1 Análisis en pacientes con Enfermedad de Crohn

De los pacientes con EC ($n=47$), la tasa de remisión basal fue del 80.9% (38/47) IC95%: (68,5; 93,2), 74,5% (35/47) IC95%:(61,0; 88,0) al primer año con el Infiximab original (Remicade® 2014) y del 72,3% (34/47) IC95%: (58,5; 86,2) al segundo año ($p=0,099$). Ver figura 15. Al comparar las remisiones en los tres momentos no se muestran diferencias estadísticas $p=0,522$. Cuando comparamos por sexo tampoco encontramos diferencias estadísticas en los tres momentos $p=0.741$.

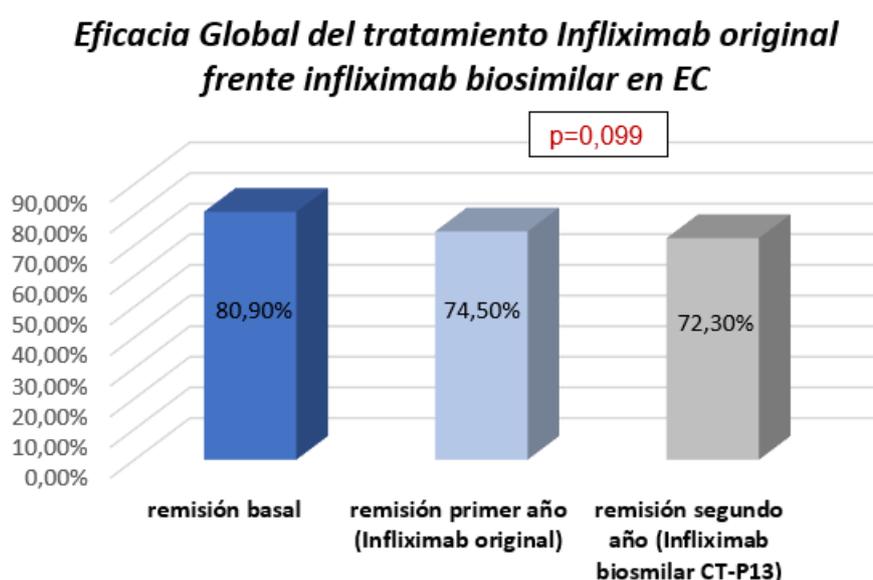


Figura 15: Resultados comparativos de eficacia global según períodos analizados en EC.

De los 12 pacientes que no tenían remisión el primer año alcanzan la remisión en el segundo año el 66,7% ($n=8$). De los pacientes que están en remisión al inicio del estudio ($n=38$) al finalizar el primer año siguen en remisión

35 (92,1%) IC95%: (78,6; 98,3) y de estos, al finalizar el segundo año siguen en remisión 26 (74,3%) IC95%: (58,4; 90,2). Se encuentra una diferencia en las proporciones del 17,8% IC95%: (5,3; 30,1) ($p=0,065$).

La pérdida de la remisión de los pacientes que estuvieron inicialmente en remisión al primer año fue de 7,9% IC95%: (1,7; 21,4) y del 25,7% IC95% (9,8; 41,6) al segundo, siendo la diferencia en las proporciones no estadísticamente significativa ($p=0,065$).

Cuando se analizan las tasas de remisión según los índices de actividad y la PCR, se aprecian cambios significativos en la mediana de las diferencias entre PCR durante el primer año frente el segundo año ($p= 0,009$), siendo esta de 1,3 mg/dl o menos. No se aprecian cambios significativos en la mediana de las diferencias entre el score Harvey-Bradshaw durante el primer año frente el segundo año ($p=0,385$). Se muestran las comparaciones de los marcadores de actividad (PCR e índice de Harvey-Bradshaw) en la Tabla 32 y figura 16.

	n	Min	Max	X (DE)	IC 95%	Me(P ₂₅ ;P ₇₅)	P
PCR primer año- PCR segundo año	46	-27,3	9,98	153,8(361,8)	46,3-261,2	1,3 (-1,4; 11,6)	0,009
HB primer año- HB segundo año	46	-8	11,0	0,5(3,7)	-0,6-1,6	0 (-1;1,3)	0,385

Tabla 32: Comparaciones de los marcadores de actividad (PCR, e índice de Harvey-Bradshaw) al final del primero vs segundo periodo.

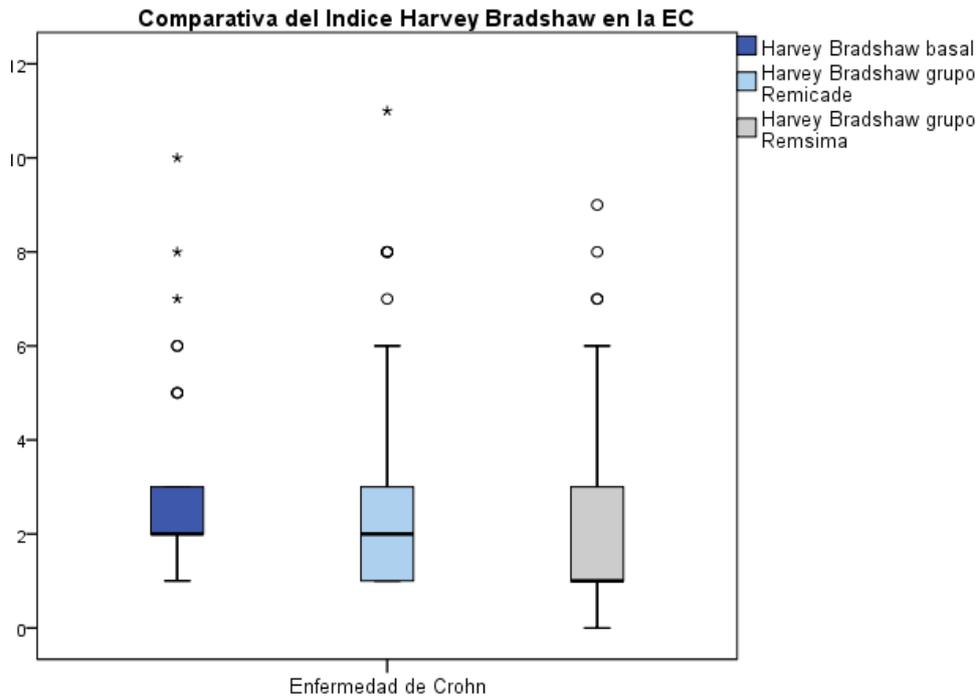


Figura 16: Comparativa del Índice de Harvey-Bradshaw en pacientes con EC durante el periodo de seguimiento.

5.b.2.2 Análisis en pacientes con Colitis Ulcerosa

La tasa de remisión basal fue del 78,9% (15/19) IC95%: (54,4; 93,9), del 73,7% (14/19) IC95%: (48,8; 90,9) al primer año con Infliximab original (Remicade® 2014) y del 73,7% (14/19) IC95%: (48,8; 90,9) al segundo año con Infliximab biosimilar (CT-P13). Cuando se compara las remisiones en los tres tiempos no hay diferencias estadísticas significativas. $p=0,867$. Figura 17 Cuando comparamos por sexo tampoco encontramos diferencias estadísticas en los tres momentos $p=0,615$

Eficacia Global del tratamiento Infiximab original frente infiximab biosimilar en CU

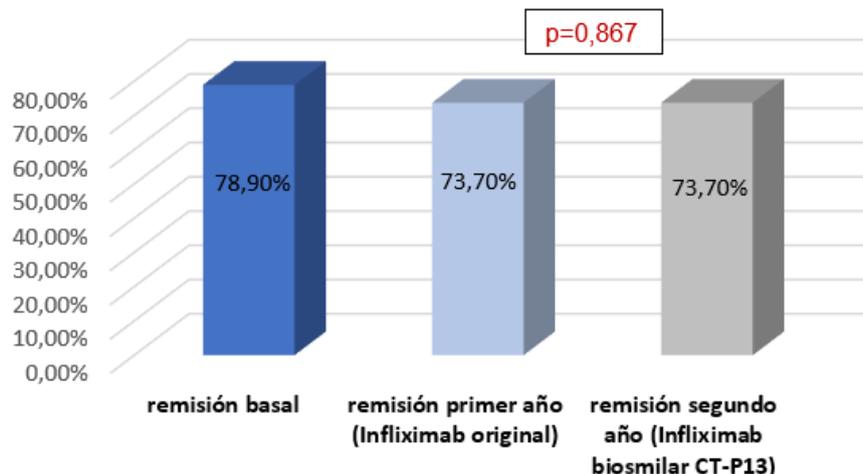


Figura 17: Resultados comparativos de eficacia global según períodos analizados en CU.

De los 15 pacientes con remisión al inicio, mantienen la remisión al primer año 14 pacientes (93,3%) IC95% (68,1; 99,8). De estos 14 pacientes la mantienen hasta el segundo año con Infiximab biosimilar (CT-P13 2015) el 78,6% (11/14) IC95%: (49,2; 95,3), siendo la diferencia de los porcentajes del 14,7% IC95%: (-3,9 :33,29) (p=0,999).

La pérdida de la remisión de los pacientes que estuvieron inicialmente en remisión al primer año fue de 6,7% IC95%: (0,2; 31,9) y del 21,4% IC95% (4,7; 50,8) al segundo, siendo la diferencia en las proporciones no estadísticamente significativa (p=0,999).

De los 5 pacientes que no estaban en remisión el primer año, alcanzan remisión en el segundo año el 60% (n=3).

Cuando se analizan las tasas de remisión por los índices de actividad y valores de PCR, se aprecian cambios significativos en la mediana de las diferencias entre los valores de la PCR durante el primer año vs el segundo año (p= 0,018), siendo esta mediana de 1,1 mg/dl o menos. No se aprecian cambios significativos en la mediana de las diferencias entre el Índice parcial de Mayo durante el primer año frente al segundo año. Estos marcadores se muestran en la tabla 33 y figura 18.

	n	Min	Max	X (DE)	IC 95%	Me(P ₂₅ ;P ₇₅)	P
PCR primer año- PCR segundo año	19	-25,4	9,97	54,1 (228,5)	-56,0;164,3	1,1(-0,25;5,8)	0,018
I. Mayo primer año- I. Mayo segundo año	17	-5,0	3,0	-0.5 (6,9)	-1,8;0.9	0 ,0(-2,5;2)	0,349

Tabla 33: Comparativa de marcadores inflamatorios en pacientes con CU.

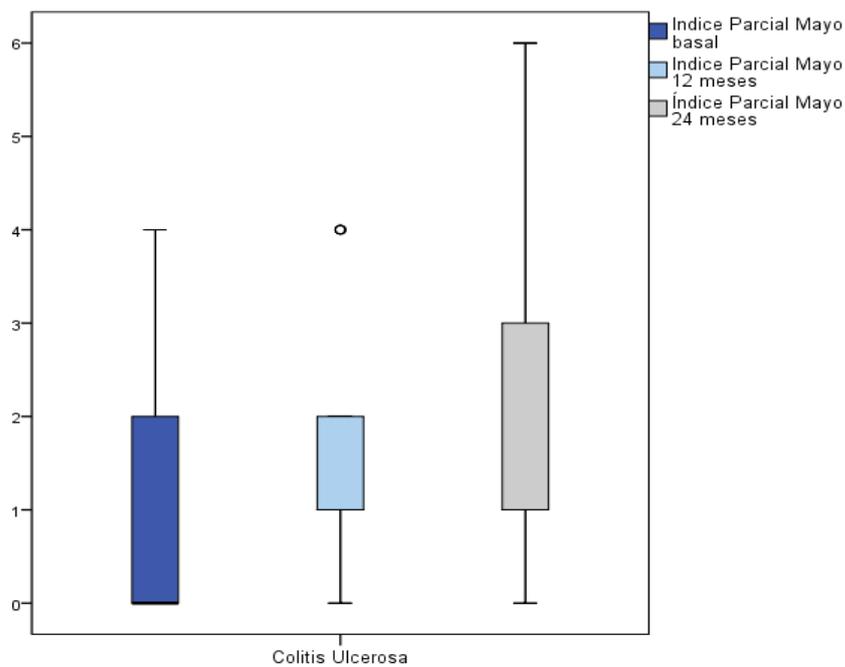


Figura 18: Comparativa del Índice Parcial de Mayo en pacientes con CU durante el periodo de seguimiento.

c) Datos de seguridad de la población estudiada

5.c.1 Datos de seguridad de los pacientes al primer año con Infiximab original

Se presentaron eventos adversos en 9/98 (9,2%) pacientes. Cuatro (4,1%) pacientes interrumpieron el tratamiento debido a los EA. Se consideró un evento adverso grave en un paciente con CU por reactivación del VHB que precisó tratamiento y en un paciente con EC que desarrolló Carcinoma de cérvix precisando suspender el tratamiento.

5.c.2 Datos de seguridad de los pacientes al segundo año con CT-P13

Se presentaron eventos adversos en 11/98 (11,2%) pacientes. Seis (9,1%) pacientes interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos. Se consideró a un evento adverso como grave: un paciente con EC que presentó un síndrome de Sweet, y precisó hospitalización e interrumpió del tratamiento. Además, un paciente con CU suspendió tratamiento por parestesias durante la infusión

Se muestran las diferentes reacciones adversas en la tabla 34, divididas en leves y graves y según el tipo de tratamiento administrado, en los dos períodos de seguimiento.

Eventos adversos medicamentosos	Primero año Infiximab original n= 9	Segundo año Infiximab biosimilar (CT-P13) n= 11
Leves	Crisis HTA Reacciones infusiónales 3 (prurito, rubefacción) Palpitaciones Astenia Artralgias	Parestesias durante infusión (2) Palpitaciones (2) Cefalea Reacción cutánea Astenia Poliartralgias (2) Dolor abdominal
Graves	Reactivación del VHB Carcinoma de Cérvix	Síndrome de Sweet

Tabla 34: Reacciones adversas presentadas durante el seguimiento a los dos años, por tratamiento recibido.

Al comparar las reacciones adversas presentadas en los pacientes con Infliximab original frente al Infliximab biosimilar, no hubo diferencias estadísticas. La diferencia de las proporciones fue IC 95% -0.115; 0,075 $p=0,814$.

d) Análisis de costes por períodos de tiempo

A finales de diciembre 2014, se administró 142,989 mg de Infliximab original (Remicade®) a 66 pacientes que se analizan en el estudio, el envase de 100 mg en esa época presentaba un costo de 502 euros, representando un total de 717.804,78 euros/anuales. La media de dosis administrada fue de 30,1 mg/kg/año por paciente (DE=11.3) representando un total de 151,10 euros/kg/año por paciente. La media de número de dosis administrada fue de 6 (DE=1.6).

A finales del segundo año (febrero 2016), se administró 160,091 mg de Infliximab biosimilar (CT-P13 Remsima®) a 66 pacientes que se analizan en el estudio, el envase de 100 mg presentaba un costo de 316 euros, representando un total de 505.887,56 euros/anuales. La media de dosis administrada fue de 33,9 mg/kg/año por paciente (DE=14) representando un total de 107,12 euros/kg/año por paciente. La media de número de dosis administrada fue de 6 (DE=1,6) dosis.

Los valores medios de las dosis en miligramos administradas por kilo durante los dos períodos no mostraron diferencias, al igual que el número de dosis administradas durante ambos períodos. Se obtuvo de forma global un ahorro del 29,1% por paciente/año.

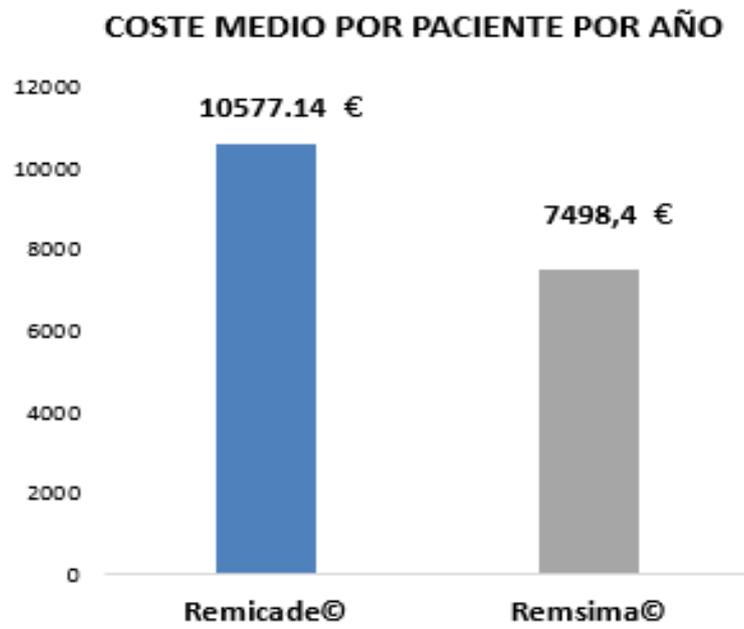


Figura 19: Coste anual por paciente según el medicamento administrado.

6. DISCUSION

Numerosos estudios y trabajos han demostrado la eficacia de los anti-TNF en la EII. A la luz de estos resultados es obvio que la evidencia científica para el uso de estos medicamentos es amplia y muy sólida. Además, su utilización generalizada en los pacientes con EII se ha realizado con un seguimiento de sus efectos adversos postcomercialización muy riguroso. Muchos pacientes en todo el mundo se han tratado con estos fármacos, de hecho, Adalimumab e Infliximab ocuparon en el 2015¹³³, los primeros puestos entre los medicamentos más vendidos en el mundo, con ingresos para las farmacéuticas en torno a 22.367 millones de dólares¹³³. La pérdida de la patente de algunos biológicos como fue el caso de Infliximab original (Remicade®), dejó abierta la posibilidad para el desarrollo de fármacos biosimilares, lo que mejoraría el acceso a los mismos, con disminución de costes para los sistemas sanitarios. Es así que al menos un laboratorio, Celltrion®, desarrolló una molécula biosimilar de Infliximab, CT-P13, que podría emplearse en las mismas indicaciones que la molécula original (Remicade®). Numerosos países de la Unión Europea vieron la llegada del biosimilar como una oportunidad ya que supondría un alivio para los sistemas sanitarios públicos europeos. No obstante, la aprobación por parte de la EMA de CT-P13 en el año 2013⁸² no estuvo exenta de polémica por la forma en la que se llevó a cabo.

Con la llegada del biosimilar de Infliximab al mercado español en el año 2015, y como ocurrió en el resto de los países europeos, aparecieron numerosas dudas por parte de los especialistas. En primer lugar, dudas sobre las normas regulatorias que la EMA había aplicado para concederle las mismas indicaciones que el original, y, en segundo lugar, dudas acerca de su eficacia y seguridad, basadas en que el fármaco se había aprobado sin haberse realizado ningún estudio en EII. Numerosas sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Española de Aparato Digestivo, expusieron estas dudas en diversos artículos^{116,117} que también quedaron reflejadas en alguna encuesta realizada a los gastroenterólogos europeos¹¹⁵. Es cierto que, con el paso del tiempo, los trabajos publicados y la propia experiencia, el biosimilar ha ido encontrando su hueco y es ya una realidad en muchos hospitales.

Sin embargo, es indiscutible que la seguridad adquirida mediante ensayos clínicos de la eficacia y seguridad del fármaco original en los pacientes con EII nunca se puso en duda, precisamente porque había quedado demostrada por dichos ensayos clínicos. Entender que el biosimilar responde de la misma manera al original sin disponer de ensayos clínicos en esta patología, ha costado tiempo, básicamente, porque como científicos, se asumía que la única manera de demostrar la eficacia de un “nuevo fármaco” era a base de ensayos clínicos. Comprendido el concepto de que esto no es así en los fármacos biosimilares, no se deben despreciar aquellos estudios que nos aporten datos sobre esta eficacia y seguridad. Y en este sentido, nuestro grupo, ha trabajado en los últimos años en esta línea. Así, desde la comercialización del fármaco e inicio de su uso en nuestro hospital decidimos recoger en una base de datos, los resultados que estábamos obteniendo, no sólo en los pacientes naïve para biológicos y/o para Infliximab, sino también, en los pacientes a los que les realizamos el cambio del original por el biosimilar. De esta manera, en Mayo del 2017¹¹⁸, publicamos un primer trabajo con resultados a 6 meses y a finales de ese mismo año¹⁰², el segundo trabajo, con resultados a 12 meses. Iremos comentando ambos trabajos en las siguientes líneas. Finalmente, y dado que ambos estudios abordan la eficacia en aquellos pacientes a quienes se les realizó la sustitución del Infliximab original, nos planteamos comparar la eficacia, en estos mismos pacientes, cuando recibían el medicamento original, es decir un año antes de la sustitución. Evidentemente, esto tiene muchas limitaciones que comentaremos más adelante, pero hoy por hoy, es uno de los pocos estudios que comparan resultados de pacientes con EII seguidos con el tratamiento con ambos medicamentos (Infliximab original e Infliximab biosimilar). Desde nuestro punto de vista, esto hace que nuestro trabajo sea interesante y aporte bastantes novedades en el terreno del biosimilar en la EII tanto a nivel nacional (no hay ningún trabajo sobre este tema) como internacional.

6.1 Eficacia global y pérdida de eficacia en los pacientes en remisión.

En nuestro estudio se demuestra que el fármaco biosimilar CT-P13, aunque no es exactamente igual, de ahí el término similar, consigue tasas de respuesta absolutamente superponibles al fármaco original a un año de seguimiento y que la sustitución del original por el biosimilar no disminuye su eficacia ni genera más efectos adversos de los esperados al año de seguimiento.

Para concluir esto, hemos analizado, por un lado, la eficacia y por otro, la pérdida de eficacia en los pacientes en remisión. Y, además, lo hemos realizado mediante dos estudios. En un primer momento analizamos dos cohortes no iguales de pacientes, una con Infliximab original y otra con el biosimilar (n=98); y en un segundo momento, en un estudio antes-después, analizamos sólo los pacientes que completaron 24 meses de seguimiento en total (n=66). Creemos interesante y necesaria esta doble metodología para hacer un análisis estadístico adecuado. De forma global, la tasa de remisión de los 98 pacientes analizados en el primer estudio, con Infliximab original (Remicade®) fue del 71%, y del 68,2% al final del segundo año con Infliximab biosimilar (CT-P13, Remsima®). Cuando nos referimos al grupo de pacientes que completaron dos años de seguimiento (66 pacientes) la tasa global de remisión fue del 74,2% el primer año con Infliximab original y del 72,7% con Infliximab biosimilar. Ambos estudios nos aportan resultados absolutamente superponibles. Si en vez de estudiar la eficacia, analizamos la pérdida de eficacia en nuestro estudio, de forma global, fue del 6,6% para Infliximab original y del 14,5% con el Infliximab biosimilar, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en estas proporciones.

Cuando analizamos sólo a los pacientes en remisión y que estuvieron doce meses de tratamiento con Infliximab original y posteriormente se sustituyeron por el biosimilar y que completaron doce meses de seguimiento, la pérdida de eficacia tras la sustitución en los pacientes con remisión inicial al primer año con Infliximab original fue del 7,5% y del 24,8% al segundo año con Infliximab biosimilar, siendo la diferencia de estas proporciones no significativa. Esta diferencia es alta, de un 17% pero no se alcanza significación estadística

por el rango tan amplio del intervalo de confianza (2,1; 18,2) vs (11,4; 37,9), respectivamente. De igual manera, cuando se analizan los resultados por tipo de enfermedad tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas ni en el estudio inicial de los 98 pacientes ni en el estudio antes-después, si bien nos encontramos con diferencias importantes que varían según el tipo de enfermedad. No obstante, pensamos que esto es debido a la n , y a que los rangos en el intervalo de confianza son muy amplios, pero absolutamente superponibles (ver por ejemplo la tabla 26). Hemos de comentar además que un gran porcentaje de los pacientes que no estuvieron en remisión inicial con el Infliximab original en nuestro estudio (25,8%) lograron la remisión con la sustitución del fármaco a los doce meses (64,7%), siendo así que al analizar globalmente al año de la sustitución las remisiones en ambos grupos son superponibles. Hay que destacar también que los pacientes con el biosimilar acumulaban 12 meses más de tratamiento que el grupo tratado con el original lo que haría no comparables las tasas de respuesta de ambos grupos. A pesar de esto, los resultados no se muestran diferentes, lo que le da más fiabilidad a la similitud de ambos fármacos.

En cualquier caso, nuestros datos debieran ser iguales a los encontrados en la literatura si comparamos la eficacia del biosimilar frente al original. Y en las siguientes líneas tratamos de analizar si las cifras de pérdida de eficacia y de eficacia global que obtenemos son los esperados. Y es que, a pesar de lo exitoso de las terapias biológicas en la EII, sobre todo los antagonistas del TNF- α , del que tenemos casi 20 años de experiencia en su uso, un grupo de pacientes (entre un 10-30%) van a presentar fallo primario a estas terapias, y otro grupo de pacientes (un 23- 46%) perderán la respuesta a los 12 meses de tratamiento. Algunos estudios sugieren que el riesgo anual de pérdida de respuesta al Infliximab es del 13-15%^{119,120} por paciente-año de tratamiento. Estos datos son similares a los comunicados en nuestro estudio. Después de la pérdida de respuesta, se puede escalar la dosis con un alto porcentaje de respuesta o cambio a otro anti-TNF. Chaparro et al¹²¹, observaron que después de la pérdida de respuesta, un 41% de los pacientes tuvieron escalada de dosis, alcanzando un 56% de remisión después de la primera dosis intensificada y un 40% de respuesta parcial. Aunque sabemos

que esta práctica consigue mejorar los resultados, seguimos sin conocer por qué se pierde la eficacia.

Así, varios autores^{122, 123} han tratado de identificar las causas de pérdida de respuesta en el tratamiento de mantenimiento con terapia anti-TNF en pacientes con EII, esto parece ser el resultado de varios factores como farmacocinética del fármaco, la formación de anticuerpos anti-TNF (inmunogenicidad), efecto de otros anticuerpos como ANA, dsDNA, ssDNA, concentraciones séricas de albúmina o el tabaco. Otros estudios publicados^{62,63}, además, demuestran que utilizar un inmunomodulador de forma concomitante puede reducir la formación de anticuerpos anti-TNF, mejorando la eficacia del fármaco. Esto puede ser y, de hecho, se hace de forma habitual, una estrategia efectiva para recuperar la respuesta en un porcentaje importante de pacientes. En nuestro estudio casi la mitad de los pacientes estuvieron con tratamiento concomitante con tiopurinas (Azatioprina), lamentablemente al momento de la realización del estudio no disponíamos de medición de niveles de fármaco biológicos ni de sus anticuerpos por lo que no se pudo analizar la interacción que tiene el uso de inmunosupresores y la pérdida de eficacia. Muchos de los trabajos que valoran la eficacia del biosimilar incorporan la medición de niveles y de anticuerpos ya que esto les permite cuantificar el efecto que la inmunogenicidad tiene en la respuesta, así como conocer si realmente esta inmunogenicidad es superior en el grupo de pacientes que utilizan este fármaco, algo que siempre se ha ponderado a la hora de poner en cuestión el uso del biosimilar, tanto en pacientes naïve, pero sobre todo, en pacientes que ya venían utilizando el original y se les ha realizado la sustitución. Esto, sin duda alguna, es una limitación importante de nuestro estudio, ya que haber comparado la formación de anticuerpos en un grupo y otro hubiese sido muy interesante.

En otros estudios que comentamos a continuación también se analizan los resultados de eficacia a largo plazo. Teshima¹²⁴ et al, en el año 2009, analizó los resultados de seguimiento de 130 pacientes con EC tratados con Remicade®, de los 117 (88%) pacientes que mostraron una respuesta clínica a la inducción, la mantuvieron el 83,2%, el 63,6% y el 44,9%, a las 30, 54 y 108

semanas respectivamente. 61 pacientes de 117 pacientes (un 52,1%) experimentaron una pérdida de respuesta. La Clínica Mayo en 2013¹¹⁹, publicó un trabajo en el que analiza la respuesta tras una media de seguimiento de 6.3 años, en 492 pacientes tratados con Remicade®. Un 13% no obtuvo beneficio clínico y un 80% presentó respuesta parcial o completa. En cuanto a los efectos adversos, la tasa de infecciones graves y lesiones malignas fueron similares que en los estudios previos.

En los estudios ACT-1 Y ACT-2³⁸ que analizaron la respuesta en pacientes con CU, las tasas de remisión clínica fueron del 10,6%, el 33,9% y el 35,8% a la semana 30; y del 16,5%, el 34,7% y el 32% para los grupos placebo, Infliximab 5 mg/kg e Infliximab 10 mg/kg, respectivamente, a la semana 54. En los estudios de extensión a 3 años se incluyeron 229 de los 484 pacientes tratados con Infliximab de los estudios principales. 70 (30,6%) de los pacientes suspendieron las infusiones de Infliximab; por eventos adversos (24 [10,5%]), falta de eficacia (11 [4,8%]), requirieron una colectomía (1 [0,4%]), o por otras razones (34 [14,8%]). Los pacientes que a la semana 0 tenían una evaluación global con los cuestionarios de actividad de enfermedad inflamatoria indicativa de ausencia, o afectación leve (76%) lo mantuvieron hasta la semana 152 en un rango 90 -94,3%¹²⁵. Los autores concluyen que el tratamiento a largo plazo con Infliximab fue eficaz y bien tolerado en pacientes con CU.

En cuanto a efectividad en la práctica clínica habitual es interesante los resultados del estudio publicado por Ginard et al¹²⁶. En él se observa que en pacientes no elegibles con los criterios estrictos de los ensayos clínicos (ACCENT, SONIC, ACT, CLASSIC y CHARM), el beneficio al año fue similar que en los pacientes elegibles según criterios de inclusión de estudios pivotaes. Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico español en 375 pacientes con EII tratados con anti-TNF con un seguimiento a un año. Los criterios de elegibilidad para la condición de ensayo clínico fueron extraídos de los estudios pivotaes ACCENT, SONIC, ACT, CLASSIC y CHARM. Los pacientes elegibles fueron incluidos en un segundo análisis para comparar los resultados en la práctica clínica con los obtenidos tras realizar una estimación teórica si el paciente hubiese sido incluido en un estudio pivotal. Encontraron que sólo el 45,6% de los 375 pacientes cumplían los criterios de selección para

un estudio pivotal. La remisión al año fue del 68,4% vs 68,6% en pacientes elegibles y no elegibles respectivamente. El beneficio clínico en los pacientes elegibles fue mayor en la práctica clínica que en la condición hipotética de un ensayo clínico (68,4% vs 44,4%, $p < 0,001$).

Todos estos resultados van en la línea con los nuestros, que muestran una eficacia a los 12 meses tras la sustitución del 72,3% en EC y del 73,7% en CU. No obstante, además debemos comentar que nuestros pacientes llevan en un 50% de los casos más de 50 meses de tratamiento con infliximab, es decir, tienen más probabilidad de perder respuesta por todo este tiempo de tratamiento.

Por último, debemos comentar que para valorar la remisión se han tenido en cuenta los valores de los índices de actividad (Índice parcial de Mayo e índice de Harvey Bradshaw). Dichos índices no han mostrado modificación significativa tras la sustitución del Infliximab original por el Infliximab biosimilar según cada enfermedad. Sin embargo, es cierto que el valor de la PCR muestra diferencias estadísticamente significativas. Con todo, entendemos que estas diferencias no son clínicamente representativas, ya que los valores se mantienen bajos; con medianas en torno a 1 mg/dl indicando también remisión bioquímica en ambos períodos. Por tanto, entendemos que existe variación, pero dentro de valores de remisión bioquímica.

Un tema especialmente controvertido es la sustitución del fármaco original por el biosimilar. Actualmente la sustitución del medicamento original por el biosimilar en todas las indicaciones aprobadas ya ha sido aceptada por las principales organizaciones reguladoras (FDA; EMA; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), dejando la decisión final a los sistemas de regulación nacionales. En España, según el posicionamiento de la sociedad de farmacología, tras la aprobación de los biosimilares por la EMA, se permite al médico iniciar el tratamiento en un nuevo paciente bien con el medicamento original o con un biosimilar, y se deja la opción de la sustitución del medicamento original por el biosimilar según normativas locales, que incluyan la participación del médico, el farmacéutico, y la información adecuada al paciente. Razanskaite et al¹²⁷, nos muestra como un programa dirigido a la

sustitución del medicamento original por el biosimilar, basado en la formación a médicos gastroenterólogos, enfermeras, farmacéuticos, y sobre todo a los pacientes, con seguimiento estrecho, se muestra eficaz, manteniendo el mismo perfil de efectividad y seguridad, y asociando un ahorro de costes significativo. La ECCO y la mayoría de las Sociedades Científicas, en base a los múltiples trabajos que ya hay publicados, avalan el cambio del original por el biosimilar, pero no de forma generalizada, siempre de acuerdo con el paciente y en condiciones de estabilidad de su enfermedad. Y esto es llamativo, ya que hace algunos años muchas sociedades científicas mostraron su recelo al uso de los biosimilares y aún más al intercambio. Como se comentó anteriormente, sin duda es debido a la publicación de estudios que avalan su uso.

Para analizar si al realizar el intercambio el fármaco pierde más eficacia que si se mantuviera el fármaco original, se deben comparar sólo los pacientes que están en remisión al momento del cambio. Esto no se ha realizado de forma habitual en la literatura, ya que la mayoría de los estudios analizan la eficacia de forma global, no sólo en los pacientes en remisión. Así, lo podemos ver en la tabla 13 comentada en la introducción, por esto creemos que nuestro trabajo es importante, al comparar los dos grupos de tratamiento y a los pacientes en remisión. Buer et al¹²⁸, publicó sus resultados a los 6 meses de seguimiento. Un total de 143 pacientes (99 EC y 44 CU) a los que se les realizó la sustitución del Infliximab original por el Infliximab biosimilar, no presentaron cambios tanto en los scores de actividad, PCR, calprotectina, dosis ni intervalo de administración. Los efectos adversos fueron escasos, y no hubo mayor riesgo de desarrollo de anticuerpos anti-TNF. Nuestro grupo recientemente publicó sus resultados de seguimiento a 6 meses en 120 pacientes (80 EC y 40 CU) con EII, tanto naïve y switch de Remicade® (67 EC, 31 CU). Los pacientes a los que se realizó la sustitución mantenían la remisión en un 83,9% en el caso de la EC y en un 91,3% en el caso de la CU¹¹⁸. Posteriormente se analizaron los resultados de vida real¹⁰² a 12 meses, en una cohorte prospectiva analizando sólo 98 pacientes que habían presentado la sustitución del Infliximab original por el biosimilar de Infliximab (CT-P13) y observando tasas de remisión de un 62,7% en la EC y de un 64,3% en la CU, lo que va acorde también con los resultados expuestos.

Fiorino et al¹⁰⁰, en su estudio prospectivo multicéntrico, que incluyó 547 pacientes (313 EC y 234 CU), de los cuales 97 eran switch de Remicade®, reportó una eficacia del 78,9% a las 24 semanas en este grupo de pacientes. En un reciente metaanálisis¹²⁹ que evaluó la respuesta clínica, efectos adversos del CT-P13 en la EII (en pacientes naïve, como en switch), se incluyeron 11 estudios observacionales. En 7 de ellos la respuesta clínica a las 8-14 semanas fue 79% en EC, 74% en CU y en la 24-30 semanas 75% en EC, 83% en CU, la tasa de eventos adversos globales fue 7% en EC y 8% en CU. Los estudios en los cuales se intercambié el Infliximab original por el biosimilar demostraron una tasa de respuesta clínica a las 30-32 semanas de 85% en EC, 96% en CU y en la 48-63 semanas de 75% en EC y 83% en CU. En el grupo de los switch los eventos adversos globales se comunicaron en un 10% en EC y en un 22 % en CU. No hubo datos en los estudios incluidos de niveles de fármacos, o formación de anticuerpos anti-TNF que son los responsables de pérdida de respuesta. Hay que recordar que, en este metaanálisis, se incluyeron pocos estudios en los que se realizó el intercambio del medicamento original por el biosimilar (CT-P13). En una revisión sistemática a finales del 2016¹³⁰, que incluyó 11 estudios publicados entre 2012-2016, con un total de 1007 pacientes con EII, 570 EC (294 switch y 276 naïve) y 435 con CU (127 switch y 308 naïve), no se observaron diferencias en eficacia y seguridad entre el Infliximab original vs el Infliximab biosimilar. Se reportaron 9,2% de efectos adversos. No se comunican datos sobre inmunogenicidad en estos estudios.

El estudio NOR-SWITCH¹⁰⁴ es el estudio por excelencia que avala la sustitución del original por el biosimilar y no nos permite sacar conclusiones en la EII. Se trata de un estudio promocionado por el gobierno noruego diseñado para analizar la pérdida de eficacia y la aparición de efectos adversos de forma global en todos aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes que se tratan con Infliximab, es decir, enfermedades reumatológicas, dermatológicas y digestivas, pero no fue diseñado para analizar la eficacia enfermedad por enfermedad. Muchas críticas ha recibido este estudio, por ejemplo, el delta tan amplio permitido (de un 15%) o la falta de definición de remisión. Y es cierto que la pérdida de eficacia a los 6 meses fue mayor en pacientes con EC (aumento score HB ≥ 4) tratados con el biosimilar frente al medicamento

original (21,2% vs 36,5%), aunque no se alcanza significación estadística. Pero ninguna de estas críticas son asumibles desde un punto de vista metodológico ya que el objetivo del estudio fue siempre hacer una valoración global y no por enfermedades. Desde nuestro punto de vista, lo más interesante de este estudio es que demuestra que el cambio de fármaco es seguro en todas las enfermedades y de forma global, y no presenta mayor tasa de eventos adversos que si no se sustituye. Además, los niveles de anticuerpos son superponibles en ambos grupos.

En este sentido, otro aspecto importante es la formación de anticuerpos contra Infliximab y su relación con la pérdida de eficacia. En un reciente subanálisis publicado de los estudios PLANETA y PLANETRAS, se demostró que los anticuerpos contra Infliximab biosimilar CT-P13 e Infliximab original reconocen y se unen al Infliximab original y al Infliximab biosimilar respectivamente¹³¹ de la misma manera. Esta reactividad cruzada indica que ambos comparten epitopos inmunodominantes, lo que es necesario en la fase preaprobación del biosimilar. Esto también se demostró en el estudio de Ben-Horin et al¹⁰⁹, donde se analizó el suero con ADAs positivo de 69/125 pacientes tratados con Remicade® y se cruzó con suero con ADAs frente a Remsima® determinando que existía una reacción cruzada positiva, es decir, los anticuerpos reconocen por igual a Remicade® y a Remsima®. Eberl et al¹³², en su estudio, describe los cambios en los niveles de Infliximab y la formación de ADAs en pacientes a quienes se sustituyó Infliximab original por el biosimilar. Este estudio incluyó 62 pacientes (32 EC y 30 CU). Se midió los niveles de fármaco y los anticuerpos antes de la última infusión del Infliximab original y antes de la tercera infusión biosimilar. De forma global no encontraron diferencias en los niveles medios del fármaco (5,5mg/ vs 5,5mg/l) antes y después del cambio. En el análisis de subgrupos, pacientes con CU presentaron cambios en los valores medios de niveles del fármaco de 5,2mg/l antes del cambio a 4,25 mg/l, ($p = 0,019$) después del cambio. No obstante, estos valores corresponden al rango aceptado de normalidad. Dos pacientes desarrollaron ADAs después del cambio. Los autores concluyeron que el cambio de Infliximab original al biosimilar no altera de forma global los niveles de Infliximab en suero ni aumenta el riesgo de formación de anticuerpos frente

al fármaco. En el estudio de Smits¹⁰¹ se analizaron los niveles de ADAs y los niveles de fármaco tras el intercambio y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras 12 meses de seguimiento. Desde nuestro punto de vista, este es uno de los estudios mejor realizados para analizar el intercambio. Tanto en este estudio (una pérdida de un 18%) como en el resto de los estudios comentados la pérdida de eficacia global es superponible a nuestros resultados.

6.2 Seguridad y efectos adversos

Una de las grandes dudas que existía desde un principio al usar el biosimilar y, sobre todo, al realizar el intercambio era la seguridad.

En nuestro trabajo, durante los dos años de seguimiento 10 pacientes discontinuaron el tratamiento por efectos adversos. En el primer año con Infliximab original se presentaron 9 (9,2%) eventos adversos, teniendo que suspender el tratamiento cuatro de ellos; se consideró dos eventos adversos como graves. En el segundo año se presentaron 11 (11,2%) eventos adversos, teniendo que suspender el tratamiento seis de ellos, aunque sólo se consideró un evento adverso como grave, precisando hospitalización. Todos los eventos adversos presentados en pacientes con Infliximab biosimilar están recogidos en ficha técnica del biosimilar de Infliximab (Ver Anexo 7), es decir, son los habituales en este tipo de pacientes. Por otro lado, la tasa de eventos adversos encontrados tanto con la administración de Infliximab original e Infliximab biosimilar es similar a la hallada en la mayor parte de los estudios referenciados, estando en torno a 10-20%. Por tanto, podemos concluir, que el biosimilar no tiene efectos distintos al original y que el porcentaje de efectos adversos tras el switch no es superior a lo esperado si no se hubiera cambiado al biosimilar.

6.3 Análisis de Costes

Uno de los objetivos del estudio era analizar si el intercambio suponía un ahorro de costes ya que éste es uno de los fines claros de la introducción de

los biosimilares en el mercado nacional. Cuando analizamos a los 66 pacientes en los que se les administró Infliximab original y posterior sustitución por Infliximab biosimilar, la media de las dosis en miligramos administrada por kilo durante los dos períodos, y la media del número de dosis administradas fue similar en ambos períodos de tiempo. Esto permitió el cálculo del coste de cada medicamento en ese período de tiempo, apreciándose un ahorro del 29,1% por paciente/año con la sustitución del medicamento. Aunque ahora los valores de ambos medicamentos han sufrido variaciones se realizó este análisis con los costos en aquel momento. Según el informe publicado por QuintilesIMS en mayo 2017¹³⁴, los países nórdicos, Dinamarca, Noruega y Finlandia registraron las tasas más altas de consumo de Infliximab biosimilar alcanzado un 90%, 82% y 61%, respectivamente, comparado con una media europea del 24% y del 19% en España. Noruega registró un descuento para Infliximab biosimilar del 39% respecto al innovador. En España la fijación de precios de los biosimilares se realizó inicialmente en la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y, por lo general, es un 20-30% menor que el precio del innovador correspondiente¹³⁵.

Nuestros datos estarían acordes con lo expuesto anteriormente en la literatura, aunque cabe recalcar que los datos presentados corresponden al periodo 2015-2016. En cualquier caso, uno de los objetivos fundamentales de la introducción de los biosimilares, la reducción de costes se cumple claramente. Otro tema, que no es de esta tesis, sería abordar en qué sentido debería dirigirse este ahorro. Así, se nos ocurre, en la contratación de personal de investigación, en enfermería para la Unidad de EII, etc... Esta demanda, sin duda alguna, parece lógica y creemos que podría ser considerada en los servicios que aboguen por la sustitución.

6.4 Limitaciones

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que merecen la pena ser comentadas y valoradas. En primer lugar, analizamos los pacientes en tratamiento con Infliximab original (Remicade®) de forma retrospectiva, lo que supone, claramente, un déficit metodológico, ya que tanto la exactitud, así

como la fiabilidad de los datos, es menor que los pacientes con Infliximab biosimilar que los analizamos prospectivamente. La imposibilidad de poder tener dos cohortes prospectivas, una con Remicade® y otra con CT-P13 y, por tanto, realizar un ensayo clínico, nos hizo tomar la decisión de analizar los datos de Infliximab original (Remicade®) de forma retrospectiva. No obstante, también es cierto, que las historias de los pacientes están digitalizadas, y son seguidos de forma estrecha en la Unidad, lo que hace que consideremos que los resultados de estos pacientes sean bastante fidedignos.

En segundo lugar, y como se hace en muchos estudios, no hemos podido analizar respuesta bioquímica más allá de los niveles de PCR y tampoco hemos podido tener todos los valores en los pacientes con Remicade® por el cambio del sistema de registro de analítica en el hospital. La medición de calprotectina no era algo habitual en nuestro centro (actualmente sí), y sin duda alguna, tal y como se hacen la mayoría de los estudios del biosimilar, hubiera aportado más rigor.

En tercer lugar, no se han analizado los niveles ni los anticuerpos contra el fármaco. Esto se hace también de forma habitual en algunos estudios publicados y, por supuesto, hubiese sido muy interesante tener estos datos. La inmunogenicidad es un aspecto muy importante a analizar cuando se utiliza un fármaco biológico, más aún si éste es el biosimilar y todavía más, si se ha realizado una sustitución del original por el biosimilar. Actualmente, y de forma sistemática, ya estamos realizando la medición de niveles en los pacientes con anti-TNF, porque nos permite optimizar este tratamiento, pero en el momento en el que empezamos el estudio, no podíamos medirlos. Tampoco hemos podido evaluar la remisión endoscópica, ya que muy pocos pacientes tenían colonoscopias de control durante el tiempo del estudio, por esto esos resultados no se han incluido.

En cuarto lugar, otra limitación importante es el porcentaje de pacientes que se pierden para el análisis final, disminuyendo la muestra, y haciendo que los intervalos de confianza sean muy amplios. Además, las muestras a comparar no son homogéneas, llevan previamente mucho tiempo de uso de

tratamiento con biológico, por lo que las pérdidas reflejadas anuales no pueden atribuirse exclusivamente a la medicación.

En quinto lugar y, por último, otra limitación del estudio es el tiempo de seguimiento, que es restringido. Sin duda alguna, se precisa continuar con mayor tiempo de seguimiento para poder tener más datos de eficacia y seguridad y compararlos con los resultados a más largo plazo que hay en la literatura con el fármaco original.

6.5 Aplicabilidad

La llegada de los biológicos supuso un avance extraordinario en los pacientes con EII (la era de los biológicos, se denomina). Y desde luego, la llegada de los biosimilares ha supuesto también una especie de “revolución”, por las normas regulatorias que le han permitido acceder al mercado, por las dudas generadas y por la falta de estudios en EII que aportaban. El paso del tiempo y la aparición de estudios que avalan su uso y, por tanto, generan confianza, han ido permitiendo que el biosimilar se asiente en nuestra farmacopea. Creemos que trabajos como el que presentamos, muestran que no existen diferencias entre el fármaco original y el biosimilar, y, por tanto, contribuimos a generar la confianza necesaria para que se pueda utilizar sin mayores dificultades. Además, proporcionamos datos de práctica clínica real que hace que nuestros resultados sean más extrapolables a la población española, y a los centros sanitarios que no cuentan con medición de calprotectina, o niveles de fármacos, ya que nuestros resultados son basados en índices clínicos fácilmente aplicables en la práctica diaria. Presentamos, además un dato más sobre el ahorro de costo, que supuso para la sanidad andaluza la introducción del biosimilar de Infliximab en el 2015, lo que va acorde con resultados de otros países que tienen mayor aceptación y uso de los biosimilares.

Es importante mencionar que sólo se muestran resultados de Infliximab biosimilar (CT-P13, Remsima®), ya que es el medicamento disponible en nuestro centro sanitario, no siendo resultados extrapolables a otros biosimilares que están ya en el mercado comercializándose.

Esta tesis puede ser el preámbulo para mantener el seguimiento en estos pacientes, por un periodo de tiempo más largo. Hay que recordar que el seguimiento de cohortes históricas con el Infliximab original es de más de diez años, y este trabajo presenta sólo un seguimiento anual, por lo que las conclusiones quedan limitadas a este tiempo de seguimiento.

7. CONCLUSIONES

1. La eficacia global y la pérdida de respuesta del tratamiento con Infliximab original (Remicade®) es similar a la que se observa con Infliximab biosimilar (CT-P13) en los pacientes a quienes se les sustituyó el fármaco y al año de seguimiento.
2. La tasa de efectos adversos en el grupo de pacientes a los que se ha realizado la sustitución del fármaco original por Infliximab biosimilar (CT-P13) es similar al año de seguimiento.
3. La sustitución del tratamiento original por el Infliximab biosimilar (CT-P13) representa un ahorro significativo por paciente/año.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, eds. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*, 6.^a edición. Ergon. Madrid, 2014.
2. Yamamoto-Furusho J, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano M, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex (English Edition)*. 2017; 82(1): 46-84.
3. Feuerstein J, Cheifetz A. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *May Clinic Proc*. 2017; 92(7): 1088-1103.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis*. 2010; 4(1): 7-27.
5. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay J, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn Colitis*. 2016; 11(1): 3-25.
6. Lennard-Jones J, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 9(4): 353-359.
7. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein C, Brant S, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(suppl a): 5A-36A.
8. Best W, Beckett J, Singleton J. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979; 77: 843-6.
9. Best W. Predicting the Crohn's disease activity index from the harvey-bradshaw index. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12(4): 304-310.
10. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut* 1989; 30: 983-9.

11. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endos.* 2004; 60(4): 505-512.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn Colitis.* 2017; 11(6): 649-670.
13. Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *BMJ.* 1955; 2(4884): 1041-1048
14. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007; 132(2): 763-86
15. Cairns S, Scholefield J, Steele R, Dunlop M, Thomas H, Evans G, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010; 59(5): 666-689.
16. Rogler G. Update in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin in Gastroenterol.* 2004; 20(4): 311-317.
17. Hampe J, Shaw S, Saiz R, Leysens N, Lantermann A, Mascheretti S, et al. Linkage of Inflammatory Bowel Disease to Human Chromosome 6p. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(6): 1647-1655.
18. Zabana Abdo Y. Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día.* 2017; 16(1): 30-36.
19. Melmed G, Abreu M. New insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports.* 2004; 6(6): 474-481.
20. Gutiérrez A, Scharl M, Sempere L, Holler E, Zapater P, Almenta I, et al. Genetic susceptibility to increased bacterial translocation influences the response to biological therapy in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2013; 63(2): 272-280.
21. MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent Developments in the Immunology of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Immunol.* 2000; 51(1): 2-9.

22. Papadakis K, Targan S. Tumor necrosis factor: Biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology*. 2000; 119(4): 1148-1157.
23. Molodecky N, Soon I, Rabi D, Ghali W, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012; 142(1): 46-54. e42.
24. Ng S, Shi H, Hamidi N, Underwood F, Tang W, Benchimol E, et al. The Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21 st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): S970-S971.
25. Cueto-Torreblanca I, Camargo-Camero R, Andrade-Bellido R, Romero-Pérez E, Alcaín-Martínez G. Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Málaga: incidencia y seguimiento a la cohorte diagnosticada en 2007-2008. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109(8): 572-577.
26. Chaaro-Benallal D, Guerra-Veloz MF, Argüelles-Arias F, Benítez JM, Perea Amarillo R, Iglesias E et al. Evolution of the incidence of inflammatory bowel disease in Southern Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109(11): 757-760
27. Bernstein CN. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(10): 911-919.
28. Fernández A, Hernández V, Martínez-Ares D. EpiCom Group. Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38(9): 534-40.
29. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004115.
30. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn Colitis*. 2017; 11(7): 769-784.
31. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. (2009); (1): CD000067

32. European Medicines Agency. European public assessment reports - Infliximab. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=Infliximab&category=human&isNewQuery=true. Accessed on January 23, 2017.
33. European Medicines Agency. European public assessment reports - Adalimumab. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=%0AWC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=Adalimumab&category=human&isNewQuery=true. Accessed on January 23, 2017.
34. European Medicines Agency. European public assessment reports - Simponi (golimumab). Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed on January 23, 2017.
35. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G, Mayer L, Schreiber S, Colombel J, et al. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9317): 1541-1549.
36. Sands B, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan B, Fedorak R, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(9): 876-885.
37. Sands B, Blank M, Patel K, Vandeventers S. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: Response to Infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(10): 912-920.
38. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2462-2476.
39. Hanauer S, Sandborn W, Rutgeerts P, Fedorak R, Lukas M, Macintosh D, et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*. 2006; 130(2): 323-333.

40. Sandborn W, Hanauer S, Rutgeerts P, Fedorak R, Lukas M, Macintosh D, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007; 56(9): 1232-1239.
41. Sandborn W, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer S, Colombel J, Panaccione R, et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12): 829.
42. Colombel J, Sandborn W, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer S, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 52-65.
43. Colombel J, Schwartz D, Sandborn W, Kamm M, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009; 58(7): 940-948.
44. Reinisch W, Sandborn W, Hommes D, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011; 60(6): 780-787.
45. Sandborn W, van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf D, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2012; 142(2): 257-265.e3.
46. Colombel J, Sandborn W, Ghosh S, Wolf D, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-Year Maintenance Treatment With Adalimumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Data from ULTRA 1, 2 and 3. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(11): 1771-1780.
47. European Medicines Agency. European public assessment reports - Cimzia (certolizumab pegol). Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed on January 23, 2017.
48. Sandborn W, Feagan B, Stoinov S, Honiball P, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 228-238.

49. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance I, Thomsen O, Hanauer S, McColm J, et al. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 239-250.
50. Sandborn W, Feagan B, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2014; 146(1): 85-95.
51. European Medicines Agency - European public assessment reports – Vedolizumab available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
52. Feagan B, Rutgeerts P, Sands B, Hanauer S, Colombel J, Sandborn W, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2013; 369(8): 699-710.
53. Sandborn W, Feagan B, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J, Sands B, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2013; 369(8): 711-721.
54. Sands B, Feagan B, Rutgeerts P, Colombel J, Sandborn W, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology.* 2014; 147(3): 618-627.e3.
55. European Medicines Agency - European public assessment reports – Ustekinumab available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
56. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(20): 1946-1960.
57. Colombel J, Sandborn W, Reinisch W, Mantzaris G, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2010; 362(15): 1383-1395.
58. Feagan B, McDonald J, Panaccione R, Enns R, Bernstein C, Ponich T, et al. Methotrexate in Combination With Infliximab Is No More Effective Than

- Infliximab Alone in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2014; 146(3): 681-688.
59. Hazlewood G, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow C, et al. Comparative Effectiveness of Immunosuppressants and Biologics for Inducing and Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015; 148(2): 344-354.e5.
60. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez J, Scott B, Flint L, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146(2): 392-400.
61. Van Schaik T, Maljaars J, Roopram R, Verwey M, Ipenburg N, Hardwick J, et al. Influence of Combination Therapy with Immune Modulators on Anti-TNF Trough Levels and Antibodies in Patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20(12): 2292-2298.
62. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E et al. Addition of an Immunomodulator to Infliximab Therapy Eliminates Antidrug Antibodies in Serum and Restores Clinical Response of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(4): 444-447.
63. Qiu Y, Mao R, Chen B, Zhang S, Guo J, He Y, et al. Effects of Combination Therapy With Immunomodulators on Trough Levels and Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(9): 1359-1372.
64. Sultan KS, Berkowitz JC, Khan S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017; 8(2): 103-113.
65. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Trans Gastroenterol*. 2016; 7(1): e135.
66. Sprakes M, Ford A, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to Infliximab therapy for Crohn's disease: A large single centre experience. *J Crohn Colitis*. 2012; 6(2): 143-153.

67. Moran G, Dubeau M, Kaplan G, Yang H, Seow C, Fedorak R, et al. Phenotypic Features of Crohn's Disease Associated With Failure of Medical Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(3): 434-442.
68. Ordas I, Feagan B, Sandborn W. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(10): 1079-1087.
69. Kopylov U, Seidman E. Predicting durable response or resistance to antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroentero*. 2016; 9(4): 513-526.
70. Ben-Horin S, Mao R, Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterol*. 2015; 15: 178.
71. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 987-995
72. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for Adalimumab dose intensification in Crohn's disease. A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 674–684
73. Ma C, Huang V, Fedorak D, Kroeker K, Dieleman L, Halloran B, et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(9): 1044-1055.
74. Taxonera C, Barreiro-de Acosta M, Calvo M, Saro C, Bastida G, Martín-Arranz M, et al. Infliximab Dose Escalation as an Effective Strategy for Managing Secondary Loss of Response in Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(10): 3075-3084.
75. Ma C, Huang V, Fedorak D, Kroeker K, Dieleman L, Halloran B, et al. Outpatient Ulcerative Colitis Primary Anti-TNF Responders Receiving Adalimumab or Infliximab Maintenance Therapy Have Similar Rates of Secondary Loss of Response. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49(8): 675-682.
76. Inamdar S, Volfson A, Rosen L, Sunday S, Katz S, Sultan K. Smoking and Early Infliximab Response in Crohn's Disease: a Meta-analysis. *J Crohn Colitis*. 2014; 9(2): 140-146.

77. European Medicines Agency- New guide on biosimilar medicines for healthcare professionals. [Accessed 21 January 2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
78. European Medicines Agency. Procedural advice for users of the centralized procedure for similar biological medicinal products applications. London, UK: European Medicines Agency; 2011. EMA/940451/2011
79. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: quality considerations in demonstrating biosimilarity to a reference protein product. [Accessed May 21, 2014]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>. Published 2012.
80. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). EMA/837805/2011, Updated 27 September 2012.
81. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. [CHMP/437/04], London 2005.
82. European Medicines Agency. CHMP assessment report Remsima [EMA/CHMP/589317/2013]. London: EMA, 2013
83. European Medicine Agency. Flixabi. Committee for medicinal products for human use (CHMP). CHMP assessment report [EMA/CHMP/272283/2016]. London: EMA; 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004020/WC500208358.pdf.
84. La FDA aprueba el zarxio, el primer producto biosimilar. U.S. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm437252.htm>
85. INFLECTRA prescribing information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125544s000lbl.pdf. Accessed January 1, 2017
86. 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.
87. 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
88. Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference Infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 25.
89. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranauskaite A, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference Infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 82.
90. Farkas K, Rutka M, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin Á, et al. Efficacy of the new Infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis – experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(9):1257-1262.
91. Kang YS, Moon HH, Lee SE, Lim YJ, Kang HW. Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to Infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a case series. *Dig Dis Sci* 2015; 60(4): 951–6.
92. Gecse K, Lovász B, 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. *J Crohn Colitis*. 2015; 10(2): 133-140.
93. Jahnsen J. Clinical experience with Infliximab biosimilar Remsima [CTP13] in inflammatory bowel disease patients. *Ther Adv Gastroenterol* 2016; 9: 322-9.
94. Keil R, Wasserbauer M, Zádorová 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. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51(9): 1062-1068.
95. Bortlik M, Kolar M, Duricova D, Malickova K, Hrubá V, Machkova N, et al. Biosimilar Infliximab Is Effective and Safe in Inflammatory Bowel Disease Patients Naïve to Anti-TNF Therapy: A Tertiary Center Experience. *Gastroenterology.* 2016; 150(4): S106.
96. Park S, Kim Y, Lee J, Kwon H, Lee S, Park D, et al. Post-marketing study of biosimilar Infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9(sup1): 35-44.
97. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohn Colitis.* 2015; 10(2): 127-132.
98. Jung Y, Park D, Kim Y, Lee J, Seo P, Cheon J, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of Infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepat.* 2015; 30(12): 1705-1712.
99. Gecse K, Vegh Z, Kurti Z, Rutka M, Farkas K, Golovics P, et al. Final Results on Efficacy and Safety of Biosimilar Infliximab after One-Year: Results from a Prospective Nationwide Cohort. *Gastroenterology.* 2017; 152(5): S393.
100. Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Orlando A, Variola A, Bonovas S, et al. The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 233-243.
101. Smits L, Grelack A, Derikx L, de Jong D, van Esch A, Boshuizen R, et al. Long-Term Clinical Outcomes After Switching from Remicade® to Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(11): 3117-3122.
102. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz M, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Switching from reference Infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29(11): 1290-1295.

103. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(1): 26-34.
104. Joergensen K, Olsen I, Goll G, Lorentzen M, Bolstad N, Berset I, et al. Switching from originator Infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator Infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2304-2316.
105. Thomas S, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015; 29(4): 241-258.
106. European Medicines Agency: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. (Currently under revisión). EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.
107. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, et al. Efficacy and safety of switching from reference Infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 76(2): 346-354.
108. Yoo D, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar Infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference Infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 76(2): 355-363.
109. 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;65(7):1132-1138.
110. European Medicine Agency (2012b). Questions and Answers on Biosimilar Medicines (Similar Biological Medicinal Products). Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf

111. Ben-Horin S, Castele NV, Schreiber S, Lakatos P. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(12): 1685-1696
112. Sociedad Española de Farmacología Clínica. Posicionamiento sobre identificación, intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biosimilares. Disponible Online at: <http://www.se-fc.org/index.php/comunicacion/documentacion/448-posicionamiento-sobre-identificacion-intercambiabilidad-y-sustitucion-de-medicamentos-biosimilares>.
113. World medical association, World medical association declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by 64th WMA general Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013. *JAMA* 2013; 310(20): 2191-4.
114. Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE num.298, de 14 de diciembre. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-23750>
115. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohn Colitis*. 2016; 10(11): 1362-1365.
116. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. New contributions to consensus on biosimilars. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014; 106(3): 228-9.
117. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. 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(1): 37-43.
118. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz M, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Effectiveness and Safety of CT-P13 (Biosimilar Infliximab) in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Real Life at 6 Months. *Dig Dis Sci*. 2017; 62(5): 1305-1312.
119. Seminerio J, Loftus E, Colombel J, Thapa P, Sandborn W. Infliximab for Crohn's Disease: The First 500 Patients Followed Up Through 2009. *Dig Dis Sci*. 2012; 58(3): 797-806.

120. Gisbert J, Panés J. Loss of response and requirement of Infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760–7.
121. Chaparro M, Panes J, García V, Mañosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term Durability of Infliximab Treatment in Crohn's Disease and Efficacy of Dose "Escalation" in Patients Losing Response. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(2): 113-118.
122. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2003; 348(7): 601-608.
123. Sprakes M, Ford A, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to Infliximab therapy for Crohn's disease: A large single center experience. *J Crohn Colitis* 2012; 6 (2): 143-153.
124. Teshima CW, Thompson A, Dhanoa L, Dieleman LA, Fedorak RN. Long-term response rates to Infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2009; 23: 348–52.
125. Reinisch W, Sandborn W, Rutgeerts P, Feagan B, Rachmilewitz D, Hanauer S, et al. Long-term Infliximab Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: The ACT-1 and -2 Extension Studies. *Inflamm Bow Dis*. 2012; 18(2): 201-211.
126. Ginard D, Khorrami S, Pérez-Carazo L, Tavío-Hernández E, López-Sanromán A, García-Alvarado M, et al. Eficacia y efectividad de la terapia biológica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Estudio EFIFECT. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39(6): 369-376.
127. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohn Colitis*. 2017; 690–696.
128. Buer LC, Moum BA, Cvancarova M, Warren DJ, Medhus AW, Høivik ML. Switching from Remicade® to Remsima® is well Tolerated and Feasible: A Prospective, Open-label Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):297-304.
129. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar

- of anti-tumour necrosis factor- α agent (Infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(8): 1043-1057.
130. Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado M. Infliximab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2016; 31(1): 37-49.
131. Reinisch W, Jahnsen J, Schreiber S, Danese S, Panés J, Balsa A, et al. Evaluation of the Cross-reactivity of Antidrug Antibodies to CT-P13 and Infliximab Reference Product (Remicade®): An Analysis Using Immunoassays Tagged with Both Agents. *BioDrugs.* 2017; 31(3): 223-237.
132. Eberl A, Huoponen S, Pahikkala T, Blom M, Arkkila P, Sipponen T. Switching maintenance Infliximab therapy to biosimilar Infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(12): 1348-1353.
133. Medina P, S.L. U. Los medicamentos contra la artritis encabezan la lista de los más vendidos en el mundo [online]. Available from: <http://www.expansion.com/empresas/2016/04/25/571e7a3246163fcb718b45b1.html>
134. QuintilesIMS. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. Available from: http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf
135. Portal del Medicamento. Medicamentos Biosimilares: ¿a qué esperamos? Available from: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/medicamentos-biosimilares-esperamos>

9. ANEXOS

ANEXO 1: Informe favorable del Comité de Ética de la Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío y de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (AEMPS)



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D. FEDERICO ARGÜELLES ARIAS
AV. DOCTOR FEDRIANI, 3
41071 - SEVILLA

Fecha: 13 de octubre de 2015

REFERENCIA: ESTUDIO REM-DATABASE

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Eficacia y seguridad de Remsima en pacientes con enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultados a un año." con código SAP-INF-2015-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 21827 / RG 44149
Fecha: 14/10/2015 12:26:31

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID



El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁵⁾

Madrid, a 13 de octubre de 2015

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

⁵ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. FEDERICO ARGÜELLES ARIAS

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **22 de septiembre de 2015**, por **D. FEDERICO ARGÜELLES ARIAS**, para la clasificación del estudio titulado “Eficacia y seguridad de Remsima en pacientes con enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultados a un año.” con código **SAP-INF-2015-01**, y cuyo promotor es **Grupo andaluz de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD)**., se emite resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **11 de octubre de 2015**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **22 de septiembre de 2015**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como “**Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP).

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoeipi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

S A L I D A	JUNTA DE ANDALUCÍA CONSEJERÍA DE SALUD
	13 MAYO 2016

Dirección General de Investigación y Gestión del Conocimiento
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

Fecha: 13 de mayo de 2016
Protocolo: SAP-INF-2015-01

Promotor: GRUPO ANDALUZ DE
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
Y SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGIA
DIGESTIVA (SAPD).

Asunto: Comunicación de Resolución de estudio
postautorización (EPA-SP)

Registro General 201621 / 8928

D. Federico Argüelles Arias
H. U. Virgen Macarena U.G.C.
Aparato Digestivo 8ª Planta
41009 - SEVILLA

Adjunto se remite Resolución de fecha 13 de mayo de 2016, del Presidente del Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, del estudio titulado: *"Eficacia y Seguridad de Remsima en pacientes con Enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultado a un año"*, por la que se autoriza la realización de dicho estudio en los centros sanitarios de Andalucía, previa firma de contrato, o en su caso visto bueno de la Dirección Gerencia de cada centro.

LA SECRETARIA DEL COMITÉ COORDINADOR
DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
DE ANDALUCÍA.


Fdo: Soledad Márquez Calderón.



RESOLUCIÓN

Visto el procedimiento de autorización administrativa para la realización del estudio posautorización con medicamentos código de protocolo SAP-INF-2015-01 titulado: "*Eficacia y Seguridad de Remsima en pacientes con Enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultado a un año*", Protocolo versión 4.0 de 1 de mayo de 2016, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 2.0 de 21 de septiembre de 2015, se constata lo siguiente:

HECHOS

PRIMERO.- Con fecha 12 de enero de 2016, D. Federico Arguelles Arias, en nombre y representación del promotor, solicita la autorización administrativa para la realización del estudio anteriormente mencionado, cuyo promotor es GRUPO ANDALUZ DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA (SAPD).

SEGUNDO.- Que el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía en su reunión del 26 de enero de 2016, ha evaluado el mencionado estudio solicitando información adicional como aclaraciones mayores al protocolo.

TERCERO.- Que el promotor remite las respuesta a dichas aclaraciones mayores con fecha de 17 de marzo de 2016, valorándose las mismas por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía en su reunión de fecha 29 de marzo de 2016 (Acta 03/16), considerándolas adecuadas y emitiendo el correspondiente informe favorable,

FUNDAMENTOS JURÍDICOS

PRIMERO.- Este Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía es competente para la emisión de la presente Resolución en virtud de las competencias atribuidas en el artículo 7.3d) del Decreto 439/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica de Andalucía, BOJA núm. 251 de 27 de diciembre de 2012.

SEGUNDO.- De conformidad con lo establecido en el artículo 24 del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013, el estudio "*Eficacia y Seguridad de Remsima en pacientes con Enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultado a un año*", cumple con la finalidad de completar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización.

TERCERO.- Consta en el procedimiento tramitado al efecto que el estudio "*Eficacia y Seguridad de Remsima en pacientes con Enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultado a un año*", respeta las directrices publicadas en la Orden SAS 3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, BOE núm. 310, de 25 de diciembre de 2009.



CUARTO.- Conforme a lo establecido en el artículo 8. de la Orden SAS 3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, BOE núm. 310, de 25 de diciembre de 2009, el promotor deberá:

- Formalizar el correspondiente contrato con los centros antes de iniciar el estudio, previa valoración de la correspondiente pertinencia de la Dirección Gerencia de los centros.
- Comunicar al Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía la fecha efectiva del inicio del estudio en cada uno de los centros y, anualmente, deberá presentar un informe de seguimiento.
- Comunicar cualquier cambio metodológico o incidencia que afecte al estudio autorizado.

VISTOS la normativa citada y demás de general y pertinente aplicación,

RESUELVO

Primero.- AUTORIZAR la realización del estudio "*Eficacia y Seguridad de Remsima en pacientes con Enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultado a un año*", Protocolo versión 4.0 de 1 de mayo de 2016, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 2.0 de 21 de septiembre de 2015, en los centros sanitarios de Andalucía, sometido a las condiciones enumeradas en el fundamento jurídico cuarto de la presente Resolución.

El comité considera necesario insistir al promotor en que según la ficha técnica de Remsima, la experiencia clínica disponible sobre los efectos en caso de embarazo es muy limitada para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo.

Contra la presente resolución, que no agota la vía administrativa, podrá interponerse recurso de alzada ante la Directora General de Investigación y Gestión del Conocimiento, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a la notificación de la presente resolución, de acuerdo con el artículo 114 y 115 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, en su redacción dada por la Ley 4/1999, de 13 de enero.

Sevilla, 13 de mayo de 2016

El Presidente del Comité Coordinador de
Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía.
(P.A. La Secretaria del Comité Coordinador de Ética
de la Investigación Biomédica de Andalucía)



Fdo. Soledad Márquez Calderón



CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 21/12/2017, acta 15/2017 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: VALORACION DE EFICACIA DE INFLIXIMAB BIOSIMILAR (REMSIMAÁ®) FRENTE AL INFLIXIMAB ORIGINAL (REMICADEA®) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Código Promotor: AMBIS-INFLIXIMAB **Código Interno:**
Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Dr. Federico Argüelles Arias
(Digestivo) Hospital Universitario Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 26 de enero de 2018

Fdo:

SANCHEZ
MARGALET
VICTOR MANUEL
- 28691159Q

Firmado digitalmente
por SANCHEZ
MARGALET VICTOR
MANUEL - 28691159Q
Fecha: 2018.01.26
11:32:39 +01'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

ANEXO 2. Hoja de Información para los pacientes y consentimiento Informado de participación en el estudio

VALORACION DE EFICACIA DE INFLIXIMAB BIOSIMILAR (REMSIMA®) FRENTE AL INFLIXIMAB ORIGINAL (REMICADE®) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Información para el Paciente

1. Objetivo.

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido en un estudio encaminado a recoger datos de su historia clínica, para valorar la pérdida de respuesta ante los diversos tratamientos administrados durante el curso de su enfermedad.

Usted tiene una Enfermedad Inflamatoria Intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis no específica), que se caracteriza por producir una inflamación en el intestino, de causa desconocida. Usted, por el curso de su enfermedad, necesita diferentes tipos de tratamientos farmacológicos, dentro de ellos los anti-TNF (Adalimumab-Humira®; Infliximab-Remicade®, Infliximab biosimilar-Remsima®, Golimumab-Simponi®). Lamentablemente hasta un 20% de los pacientes no presentan mejoría clínica con el uso de los mismos o empeoran tras un tiempo de uso. Queremos realizar una comparación entre el uso de Infliximab original versus biosimilar en dos períodos distintos de tiempo.

2. Descripción de los procedimientos.

En caso de que usted nos otorgue autorización, se recogerán datos clínicos y analíticos de su historia clínica y otros que usted nos facilite específicamente, los que serán transferidos a una base de datos construida a tal fin. Los datos serán transmitidos de forma anónima, mediante un código, de forma que sólo el médico que le atiende podrá saber que le pertenecen a usted en particular.

3. Beneficios.

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de la participación en este estudio. Tampoco recibirá por su participación en el mismo ninguna compensación económica. En el futuro, la información obtenida en este estudio puede permitir un mejor conocimiento del uso de los tratamientos biológicos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, lo que supondría un beneficio para los pacientes.

4. Riesgos

La participación en este estudio no comporta para usted ningún riesgo.

5. Participación voluntaria.

Se entiende que su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria, y que puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello le suponga ningún perjuicio, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación. En caso de retirada, el paciente seguirá recibiendo el mismo tipo de cuidados y de apoyo por parte del equipo médico durante su enfermedad.

Usted puede negarse a participar en el mismo y tiene derecho a revocar su consentimiento. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro.

Del mismo modo, si usted retira el consentimiento, las hojas del estudio que contengan información sobre usted serán destruidas en el propio centro.

6. Confidencialidad.

Sus datos clínicos estarán a disposición de los investigadores y se incluirán (junto con los de los otros pacientes que participen) en las publicaciones que se deriven del estudio, pero siempre de forma anónima, garantizando la confidencialidad de sus datos personales, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre sus datos, para ello puede ponerse en contacto con el investigador responsable del estudio, el Dr. Federico Argüelles Arias en la Unidad de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, teléfono de contacto: 955008801.

Sólo los médicos que le tratan y los miembros del equipo de investigación tendrán acceso a los datos obtenidos, y su historial clínico podrá ser revisado de forma anónima por miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital o del Ministerio de Sanidad, como parte de las auditorias que en su momento pudieran plantearse.

Los resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en el estudio.

Consentimiento Informado

Nombre del paciente:.....

Fecha de nacimiento:.....

Número de historia de paciente:.....

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio, por el Dr.....

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

El Investigador

El Paciente

.....
(Firma)

.....
(Firma)

.....
.....
(Lugar y Fecha)

(Lugar y Fecha)

ANEXO 3: Índice endoscópico SES-CD¹¹

	Recto	Sigma y colon izquierdo	Transverso	Colon derecho	Íleon	Total
Presencia y tamaño de las úlceras (puntuar de 0 a 3)						
Extensión de superficie ulcerada (puntuar de 0 a 3)						
Extensión de superficie afecta (puntuar de 0 a 3)						
Presencia y tipo de estenosis (puntuar de 0 a 3)						
					Total	

ANEXO: 4 Índice endoscópico UCEIS (Colitis ulcerosa)¹⁵

Patrón vascular	Normal Borramiento parcheado Borrado	Capilares normales o márgenes borrosos Borramiento parcheado Borramiento completo
Sangrado	No Mucoso Luminal leve Luminal grave	No se observa sangre Restos de sangre coagulada que se lavan Escasa sangre fresca en la luz intestinal Sangrado franco o sangre rezumando
Erosiones/Úlceras	No Erosión Úlcera superficial Úlcera profunda	Mucosa normal Defectos de continuidad ≤ 5 mm Úlceras superficiales >5 mm borde plano Úlcera profunda con borde sobreelevado

ANEXO: 5 Principales Biosimilares aprobados por la EMA

Nombre comercial	Principio activo	Empresa autorizada para comercialización	Fecha de autorización
Omnitrope®	somatropina	Sandoz GmbH	12/04/2006
Abseamed®	epoetina alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Binocrit®	epoetina alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
Epoetin Alfa Hexal®	epoetina alfa	Hexal AG	28/08/2007
Retacrit®	epoetina zeta	Hospira UK Ltd	18/12/2007
Silapo®	epoetina zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Ratiograstim®	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Tevagrastim®	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
Filgrastim Hexal®	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
Zarzio®	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
Nivestim®	filgrastim	Hospira UK Ltd	08/06/2010
Inflixtra®	infliximab	Hospira UK Ltd	10/09/2013
Remsima®	infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft	10/09/2013
Ovaleap®	folitropina alfa	Teva Pharma BV	27/09/2013
Grastofil®	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Bemfola®	folitropina alfa	Gedeon Richter Plc	27/03/2014
Abasaglar®	insulina glargina	Eli Lilly Regional Operations GmbH	09/09/2014
Accofil®	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Benepali®	etanercept	Samsung Bioepis UK Ltd (SBUK)	14/01/2016
Flixabi®	infliximab	Samsung Bioepis UK Ltd (SBUK)	26/05/2016
Inhixa®	enoxaparina sódica	Techdow Europe AB	15/09/2016
Thorinane®	enoxaparina sódica	Pharmathen SA	15/09/2016
Lusduna®	insulina glargina	Merck Sharp & Dohme Ltd	04/01/2017
Terrosa®	teriparatida	Gedeon Richter Plc	04/01/2017
Movymia®	teriparatida	Stada Arzneimittel AG	11/01/2017
Truxima®	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft	17/02/2017
Amgevita®	adalimumab	Amgen Europe BV	22/03/2017
Solymbic®	adalimumab	Amgen Europe BV	22/03/2017

ANEXO: 6 Ficha técnica, indicaciones aprobadas para uso de Remsima®

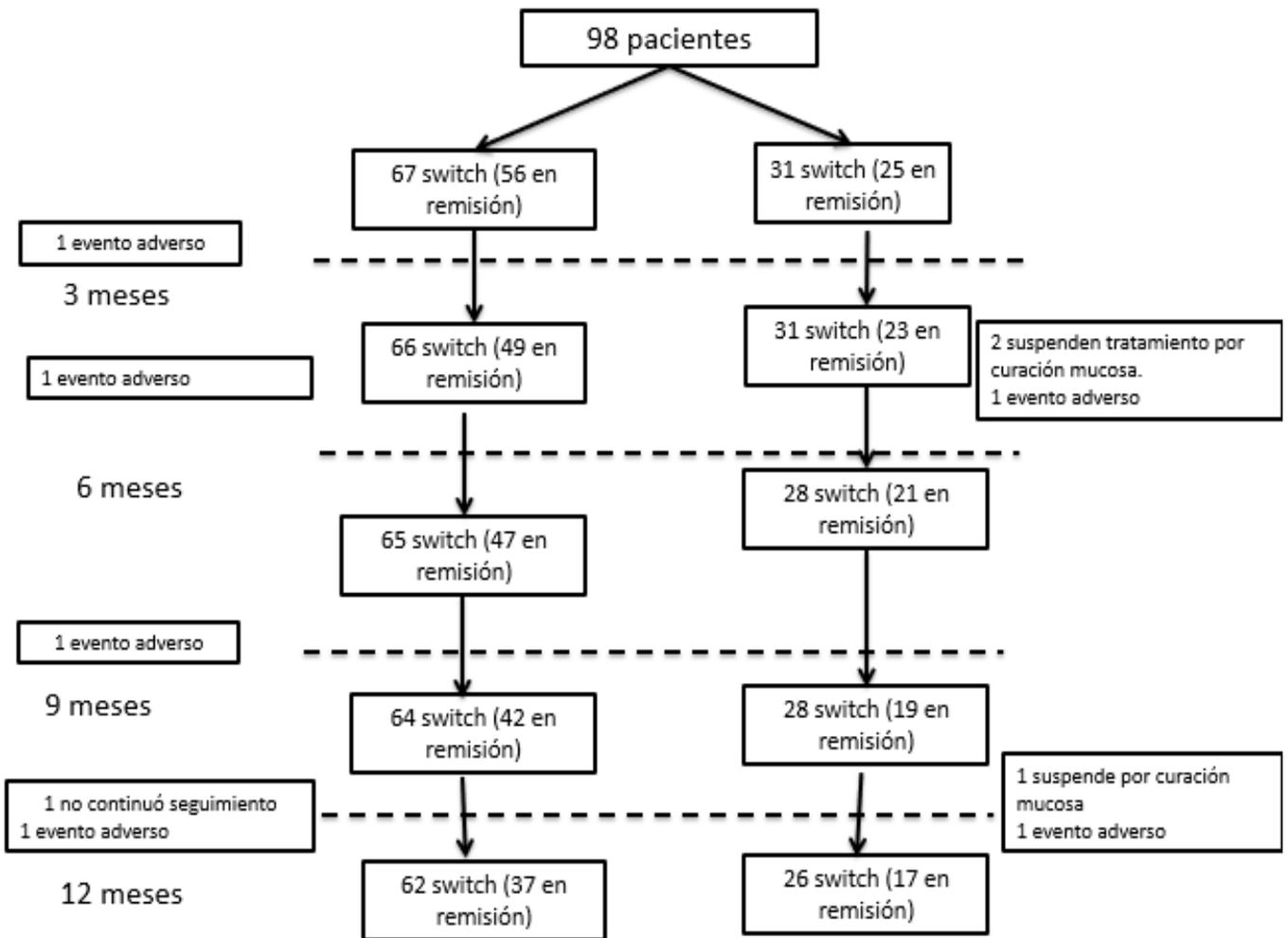
Patología	Indicaciones
Artritis reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el Metotrexate (MTX), ha sido inadecuada. • Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con MTX u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).
Enfermedad de Crohn en adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias. • Enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora)
Enfermedad de Crohn en pediatría	Enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias.
Colitis ulcerosa	Colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o Azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias
Colitis ulcerosa en pediatría	Colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias
Espondilitis anquilosante	Espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional
Artritis psoriásica	Artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada.
Psoriasis	Psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, Metotrexate o psoraleno-ultravioleta A (PUVA)

ANEXO:7 Reacciones adversas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización de CT-P13. (Remsima®)

<p>Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida</p>	<p>Infección vírica (por ejemplo, influenza, infección por herpes virus). Infecciones bacterianas (por ejemplo, septicemia, celulitis, abscesos). Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo, candidiasis). Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B. Infección postvacunal (tras la exposición a Infliximab en el útero).</p>
<p>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas Raras: Frecuencia no conocida:</p>	<p>Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino. Linfoma de células T hepatoesplénico, carcinoma de células de Merkel</p>
<p>Trastornos hematológicos Frecuentes: Poco frecuentes: Raros:</p>	<p>Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía. Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis. Agranulocitosis, púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática</p>
<p>Trastornos del sistema inmunológico Frecuentes: Poco frecuentes: Raros:</p>	<p>Síntoma alérgico respiratorio. Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero. Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis.</p>
<p>Trastornos psiquiátricos Frecuentes: Poco frecuentes: Raros:</p>	<p>Depresión, insomnio. Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo. Apatía.</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raros:</p>	<p>Cefalea. Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia. Crisis convulsivas, neuropatías. Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y periféricas.</p>
<p>Trastornos oculares Frecuentes: Poco frecuentes: Raros: Frecuencia no conocida:</p>	<p>Conjuntivitis. Queratitis, edema periorbitario, orzuelo. Endoftalmitis. Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las 2 horas después de la perfusión</p>
<p>Trastornos cardíacos Frecuentes: Poco frecuentes: Raros: Frecuencia no conocida:</p>	<p>Taquicardia, palpitaciones. Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia. Cianosis, derrame pericárdico. Isquemia de miocardio/infarto de miocardio</p>

Trastornos vasculares Frecuentes: Poco frecuentes: Raros:	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial. Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma. Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raros:	Infección del tracto respiratorio superior e inferior, disnea, epistaxis. Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural. Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes:	Dolor abdominal, náusea. Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento. Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Poco frecuentes: Raros: Frecuencia no conocida:	Función hepática anormal, elevación de transaminasas. Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis. Hepatitis autoinmune, ictericia. Fallo hepático.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Poco frecuentes: Raros:	Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eccema, alopecia. Erupción vesicular, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel. Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis.
Trastornos musculoesqueléticos	Artralgias, mialgia, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes y poco frecuentes	Infección del tracto urinario y Pielonefritis.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raros:	Reacción relacionada con la perfusión, dolor. Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema. Alteraciones en la cicatrización. Lesión granulomatosa.

ANEXO 8: Flujograma de pacientes en tratamiento con Infliximab biosimilar y causas de discontinuación.



10.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la Enfermedad de Crohn

Tabla 2: Clasificación de Montreal EC

Tabla 3: Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI)

Tabla 4: Índice de Harvey-Bradshaw

Tabla 5: Clasificación de Montreal de la Colitis Ulcerosa

Tabla 6: Índice de Truelove-Witt en la Colitis Ulcerosa.

Tabla 7: Scores de Mayo en la CU

Tabla 8: Factores que afectan la farmacocinética de las terapias anti-TNF

Tabla 9.- Regulación estandarizada para biosimilares. Características requeridas para la aprobación de un biosimilar por las Agencias del Medicamento (EMA y FDA)

Tabla 10.- Regulación estandarizada para biosimilares. Estudios clínicos requeridos según EMA y FDA. FC farmacocinética, FD farmacodinámica.

Tabla 11: comparación Infliximab frente Infliximab biosimilar.

Tabla 12: Resumen de los estudios presentados sobre efectividad y seguridad de Biosimilar Infliximab. Modificado Danese et al. Posicionamiento ECCO.

Tabla 13: definición de las variables utilizadas en el estudio.

Tabla 14: Características sociodemográficas y medicamentos empleados en pacientes con EII tratados con Infliximab original.

Tabla 15: Características de actividad de la enfermedad y tiempo de evolución en pacientes con EII tratados con Infliximab original (Remicade®).

Tabla 16: Características fenotípicas de los pacientes con EC según la clasificación de Montreal y los medicamentos empleados.

Tabla 17: Características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, marcadores de actividad en pacientes con EC tratamiento con Infliximab original (Remicade®).

Tabla 18: Características fenotípicas de los pacientes con CU según la clasificación de Montreal y la historia medicamentosa.

Tabla 19: Características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así como los marcadores de actividad en pacientes con CU.

Tabla 20: Datos demográficos basales y las características fenotípicas según la Clasificación de Montreal y la exposición previa a la medicación en pacientes del grupo con Infliximab biosimilar (Remsima®).

Tabla 21: Características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad en pacientes del grupo con Infliximab biosimilar (Remsima®)

Tabla 22: Características fenotípicas de los pacientes con EC según la clasificación de Montreal y los medicamentos empleados (Remsima®).

Tabla 23: Características sociodemográficas, antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así como marcadores de actividad (PCR e índice de Harvey Bradshaw) pacientes Remsima®

Tabla 24: Características fenotípicas de los pacientes con CU según la clasificación de Montreal y la historia medicamentosa tratados con Remsima®.

Tabla 25: Características antropométricas, tiempos de tratamiento y evolución de la enfermedad, así como los marcadores de actividad (Índice parcial de Mayo y PCR) pacientes con Remsima®.

Tabla 26: Comparativa de la eficacia y pérdida de eficacia según los tratamientos administrados.

Tabla 27: comparativa del mantenimiento de la remisión a doce meses en pacientes con remisión inicial.

Tabla 28: Características demográficas, medicamentos recibidos, presencia de enfermedad perianal en pacientes que completan dos años de seguimiento.

Tabla 29: marcadores de actividad inflamatoria, en pacientes que completan el primer año (Remicade®)

Tabla 30: Características fenotípicas según la clasificación de Montreal, y los medicamentos recibidos en pacientes con EC.

Tabla 31: Características fenotípicas y medicamentos recibidos en pacientes con CU.

Tabla 32: Comparaciones de los marcadores de actividad (PCR, e índice de Harvey-Bradshaw) al final del primero vs segundo periodo.

Tabla 33: Comparativa de marcadores inflamatorios en pacientes con CU.

Tabla 34: Reacciones adversas presentadas durante el seguimiento a los dos años, por tratamiento recibido

11.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Función de las citocinas en EII.

Figura 2: Objetivos terapéuticos de los agentes biológicos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Figura 3: Incidencia de EC (A) y CU (B) en América y Europa por 100 000 persona-año desde 1990 al 2016

Figura 4: Prevalencia de EC (A) y CU (B) en América y Europa por 100 000 persona-año

desde 1990 al 2016

Figura 5: Ejemplo de variabilidad entre un biosimilar y el medicamento de referencia.

Figura 6. Comparación de los requisitos de datos para la aprobación de un biosimilar versus el medicamento de referencia. FD farmacodinámica FC farmacocinética.

Figura 7: Plataforma de la sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Registro de pacientes con EII, según las visitas.

Figura 8: Plataforma de la sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Registro de pacientes con EII, según patología.

Figura 9: Resultados comparativos de eficacia global Infliximab original vs Infliximab biosimilar CT-P13 a doce meses.

Figura 10: Resultados comparativos de eficacia Infliximab original vs Infliximab biosimilar CT-P13 en pacientes con EC.

Figura 11: Resultados comparativos de eficacia Infliximab original vs Infliximab biosimilar CT-P13 en pacientes con CU.

Figura 12: Flujograma de actuación pacientes con EII durante el estudio (2014-2016).

Figura 13: Resultados comparativos de eficacia global en los períodos analizados.

Figura 14: Resultados comparativos remisión por enfermedad según los períodos de estudio.

Figura 15: Resultados comparativos de eficacia global según períodos analizados en EC.

Figura 16: Comparativa del Índice de Harvey-Bradshaw en pacientes con EC durante el periodo de seguimiento.

Figura 17: Resultados comparativos de eficacia global según períodos analizados en CU.

Figura 18: Comparativa del Índice Parcial de Mayo en pacientes con CU durante el periodo de seguimiento.

Figura 19: Coste anual por paciente según el medicamento administrado.

12. ACTIVIDADES CIENTIFICAS RELACIONADAS CON LA TESIS

PUBLICACIONES

1. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz M, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B et al. Effectiveness and Safety of CT-P13 (Biosimilar Infliximab) in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Real Life at 6 Months. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1305-1312.
2. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz M, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B et al. Switching from reference Infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(11):1290-1295.
3. Guerra Veloz MF, Argüelles-Arias F, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, Caunedo Álvarez A, Romero Gómez M. biosimilares en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. ¿Qué datos hay? *RAPD Online.* Vol 40. N1 2017.
4. Switching from reference Infliximab to CTP13 in IBD patients/Research/Biosimilar initiative. (online). Available at: <http://www.gabionline.net/Biosimilars7Reserch/switching-from-reference-Infliximab-to-CT-P13-in-IBD-patiens> (accessed 12.Feb.2018).

COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. Eficacia y seguridad del Biosimilar de Infliximab (Remsima®) en pacientes con enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultados preliminares a 3 meses”. Guerra Veloz MF, Ávila Carpio AD, Perea Amarillo R, Chaaro, Benallal D, Argüelles Arias F, Castro Laria L, Leo E, Herrera Justiniano JM, Trigo C, Benítez Roldán A, Merino V, Flores S, Ramírez G, Márquez JL, Caunedo Álvarez A, Romero Gómez M. XLVI Reunión Anual de la Sociendad Andaluza de Patología Digestiva. October 15 – 17, 2015
2. Eficacia y seguridad de Biosimilares de Infliximba en pacientes con colitis Ulcerosa en práctica clínica: resultados preliminares a 3 meses. Guerra Veloz, MF, Argüelles-Arias, F, Perea Amarillo, R, Vilches- Arenas, A, Castro Laria, L, Maldonado Pérez, B, Chaaro, D, Benítez Roldán, A.

Merino, V, Ramírez, G, Caunedo Álvarez. XLVI Reunión Anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. October 15 – 17, 2015.

3. Safety and efficacy of Infliximab Biosimilar (Remsima®) in Crohn's disease patients in clinical practice: results after 6 months treatment. Argüelles-Arias, F, Guerra Veloz, MF, Perea Amarillo, R, Vilches- Arenas, A, Castro Laria, L, Maldonado Pérez, B, Chaaro, D, Benítez Roldán, A. Merino, V, Ramírez, G, Caunedo Álvarez, A, 11 th Congress of ECCO Amsterdam, the Netherlands March 16-19, 2016.
4. Safety and efficacy of Infliximab Biosimilar (Remsima®) in Ulcerative Colitis patients in clinical practice: results after 6 months treatment. Argüelles-Arias, F, Guerra Veloz, MF, Perea Amarillo, R, Vilches- Arenas, A, Castro Laria, L, Maldonado Pérez, B, Chaaro, D, Benítez Roldán, A. Merino, V, Ramírez, G, Caunedo Álvarez, A, 11 th Congress of ECCO Amsterdam, the Netherlands March 16-19, 2016.
5. Eficacia y seguridad de Biosimilares de Infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultados preliminares a 6 meses. Guerra Veloz, MF, Argüelles-Arias, F, Perea Amarillo, R, Vilches- Arenas, A, Castro Laria, L, Maldonado Pérez, B, Chaaro, D, Benítez Roldán, A. Merino, V, Ramírez, G, Caunedo Álvarez. Semana de las Enfermedades Digestivas 2016. SEPD Junio, 2016. Santiago de Compostela- España.
6. Eficacia y seguridad de Biosimilares de Infliximab en pacientes con colitis Ulcerosa en práctica clínica: resultados preliminares a 6 meses. Guerra Veloz, MF, Argüelles-Arias, F, Perea Amarillo, R, Vilches- Arenas, A, Castro Laria, L, Maldonado Pérez, B, Chaaro, D, Benítez Roldán, A. Merino, V, Ramírez, G, Caunedo Álvarez. LXXV Semana de las Enfermedades Digestivas 2016. SEPD Junio, 2016. Santiago de Compostela- España.
7. Eficacia y seguridad de Biosimilares de Infliximab en pacientes con colitis Ulcerosa en práctica clínica: resultados a 12 meses. Guerra Veloz, MF; Argüelles Arias, F; Perea Amarillo, R; Castro Laria, L; Maldonado Pérez, B; Benítez Roldán, A; Merino, V; Ramírez, G; Caunedo Álvarez, A;

Romero Gómez, M. Semana de las Enfermedades Digestivas 2017. Madrid-España.

8. Eficacia y seguridad de Biosimilares de Infliximab en pacientes con Enfermedad de Crohn en práctica clínica: resultados a 12 meses. Guerra Veloz, MF; Argüelles Arias, F; Perea Amarillo, R; Castro Laria, L; Maldonado Pérez, B; Benítez Roldán, A; Merino, V; Ramírez, G; Caunedo Álvarez, A; Romero Gómez, M. Semana de las Enfermedades Digestivas 2017. Madrid- España.
9. Estudio de cohorte Ambispectivo que compara la pérdida de respuesta de Infliximab Biosimilar (Remsima®) frente al Infliximab Original (Remicade®) a 12 meses de seguimiento en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Guerra Veloz, MF; Argüelles Arias, F; Perea Amarillo, R; Castro Laria, L; Benítez Roldán, A; Maldonado Pérez, B; Merino, V; Ramírez, G; Calleja, MA; Caunedo Álvarez, A; Romero Gómez, M. Semana de las Enfermedades Digestivas Madrid 2017.
10. Switching from Reference Infliximab to CT-P13 in Patients with Inflammatory Bowel Disease: 12 months results. Guerra Veloz, MF, Argüelles-Arias, F, Perea Amarillo, R, Vilches- Arenas, A, Castro Laria, L, Maldonado Pérez, B, Chaaro, D, Benítez Roldán, A. Merino, V, Ramírez, G, Caunedo Álvarez. Poster Presentation. UEG Week Barcelona, October 30, 2017
11. Comparison of the efficacy of Infliximab biosimilar (Remsima®) versus Infliximab original (Remicade®) in patients with Inflammatory Bowel Disease. M.F. Guerra Veloz, M. Belvis Jimenez, T. Valdes Delgado, R. Perea Amarillo, L. Castro Laria, B. Maldonado Pérez, V. Merino, A. Benítez Roldán, A. Caunedo Álvarez, F. Argüelles-Arias. 13th Congress of ECCO - Inflammatory Bowel Diseases February 14-17, 2018 Vienna, Austria.
12. Switching from reference Infliximab to CT-P13 in patients with Inflammatory Bowel Disease: Multicentre study at 12 months results. M.F. Guerra Veloz, M. Belvis Jimenez, J.M. Vázquez Morón, H. Pallarés Manrique, T. Valdes Delgado, L. Castro Laria, B. Maldonado Pérez, R.

Perea Amarillo, V. Merino, A. Caunedo Álvarez, F. Argüelles-Arias. 13th Congress of ECCO - Inflammatory Bowel Diseases February 14-17, 2018 Vienna, Austria.

PREMIOS OBTENIDOS

Premio a la mejor comunicación oral Enfermedad Inflamatoria Intestinal de los Premios FEAD 2017. Por el trabajo titulado "Eficacia y seguridad del "switch" de Infliximab de referencia (Remicade®) al biosimilar de Infliximab (Remsima®) en pacientes con Enfermedad de Crohn. Resultados a 12 meses" del que son autores: Dres. Guerra Veloz MF, Argüelles-Arias F, Perea Amarillo R, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, Benítez Roldán A, Merino V, Ramírez G, Caunedo Álvarez A y Romero Gómez M.