

Opciones terapéuticas disponibles ante la falla al tratamiento anti-TNF en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Therapeutic options after anti-TNF treatment failure in patients with Inflammatory Bowel Disease

Ignacio Alfaro^{1,7}, Carolina Figueroa^{2,7}, Carolina Pavez^{3,7}, Paulina Nuñez^{4,7}, Gonzalo Pizarro^{5,7}, Patricio Ibañez^{6,7}, Rolando Sepúlveda Cortés⁸

¹Hospital Guillermo Grant Benavente, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

²Clínica Meds.

⁴Clínica Universidad de Los Andes, Hospital San Juan de Dios.

³Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁵Departamento de Medicina Interna, Servicio de Gastroenterología. Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Medicina Interna, Servicio de Gastroenterología. Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

⁷ACTECCU (Asociación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa).

⁸Universidad de La Frontera, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna. Hospital Dr. Hernán Henríquez A, Unidad de Gastroenterología.

Introducción

En Chile el acceso a la terapia biológica anti TNF está disponible de manera garantizada por la Ley Ricarte Soto (LRS) para pacientes con enfermedad de Crohn (EC) grave, ante falla a inmunomoduladores y en EC perianal de manera primaria desde el año 2017¹. El año 2019 se incorpora colitis ulcerosa (CU) con dos indicaciones principalmente, crisis severa refractaria a corticoides en paciente hospitalizado y en pacientes refractarios a inmunomoduladores².

Los agentes biológicos, en particular los anti-TNF tienen una eficacia demostrada cuyas tasas de respuesta son de 50 y 60% para EC y CU respectivamente³⁻⁵. Por otro lado, está descrito en la literatura que existe una pérdida de respuesta (*Loss of response o LOR*) que se ha descrito de alrededor de un 20 hasta un 38%^{6,7}. Frente al escenario de *LOR* las estrategias reportadas en la literatura consideran la adición de inmunomoduladores, la medición de niveles de fármaco (infliximab y adalimumab) y el ajuste de dosis incrementando dosis, acortando intervalos o ambas siendo esto necesario de acuerdo a diversas publicaciones en hasta en un 30% de los pacientes con EII⁸. Para los pacientes que no responden primariamente a anti TNF (falla primaria) o que experimentan *LOR* que no logran responder a las estrategias de optimiza-

ción, han surgido numerosas alternativas terapéuticas, las que consideran otras vías farmacológicas y que disponen de suficiente evidencia científica de su eficacia y seguridad, siendo incorporadas en guías clínicas internacionales. El presente documento elabora una descripción sucinta de los fármacos actualmente validados por la evidencia científica para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, su posología estándar y precauciones generales ante su uso.

Ustekinumab

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humanizado que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las interleuquinas humanas (IL)-12 e IL-23⁹. Ambas citoquinas son secretadas por los macrófagos y las células dendríticas, participando en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células natural Killer (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T helper 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T helper 17 (Th17). Ustekinumab ejerce su efecto terapéutico a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patogenia de estas enfermedades. (Figura 1).

Conflictos de interés: Los autores de este estudio no tienen conflictos de interés.

Recibido 11.08.23; aceptado 20.08.23

Copyright © 2023 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2023002-07>

Correspondencia a:
 Patricio Ibañez
 Email Pibanez@alemana.cl

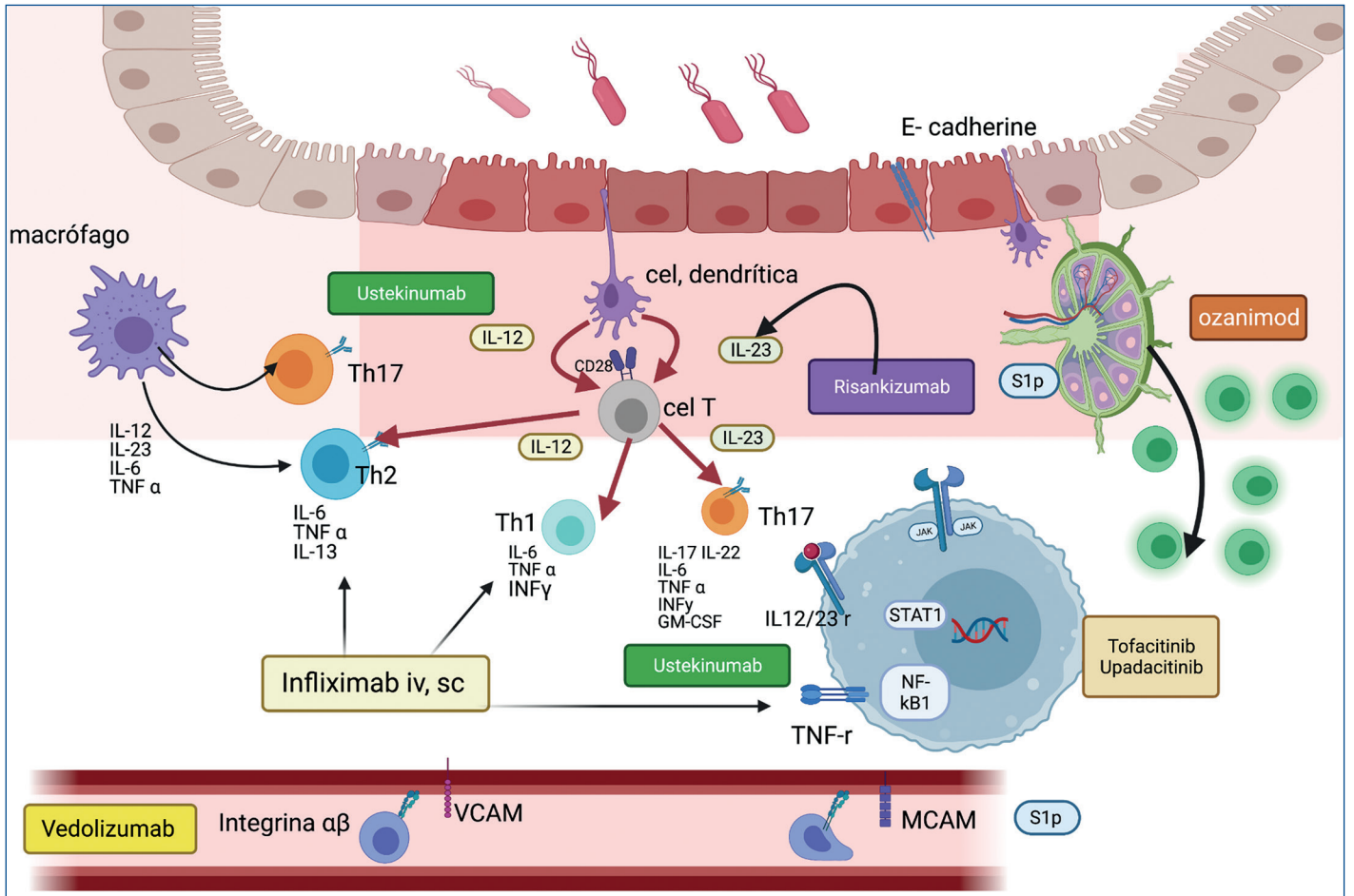


Figura 1. Mecanismos de acción de los medicamentos en la EII.

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de Ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos en pacientes adultos con EC activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la EC [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450). Estos fueron dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2)¹⁰ seguidos de un estudio de mantención durante 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI)¹¹, con 52 semanas de tratamiento.

En los estudios de inducción se incluyeron 1409 pacientes con el objetivo principal de evaluar la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se aleatoriza a los pacientes a recibir una sola administración endovenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg. Los pacientes del estudio UNITI-1 seleccionados fueron aquellos que no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento antiTNF α previo. En el estudio UNITI-2 se seleccionan pacientes que no habían mostrado respuesta al

menos a un tratamiento convencional, incluidos corticoides e inmunomoduladores, y que no habían recibido tratamiento con anti-TNF- α o lo habían recibido previamente y sí habían respondido al tratamiento.

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2 la respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con Ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8 (37,8% y 57,9% en respuesta clínica respectivamente). En estos estudios se observó una eficacia mayor en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda esta estrategia como dosis de inducción endovenosa (≤ 55 kg 260 mg, > 55 a ≤ 85 kg 390 mg y > 85 kg 520 mg).

En el estudio de mantención (IM-UNITI) se evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica en la semana 8 de inducción. Se aleatoriza a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantención de 90 mg de Ustekinumab cada 8 semanas, cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas. Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta

fueron significativamente mayores en los grupos tratados con Ustekinumab que en el grupo placebo (59% los que recibieron cada 8 semanas, 58% cada 12 semanas y 44% placebo).

En un subgrupo de pacientes con fistulas perianales activas el 80% de los pacientes tratados con Ustekinumab mostraron respuesta después de 44 semanas (definida como una disminución $\geq 50\%$ del número de fistulas activas con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 45,5% expuestos al placebo.

Colitis ulcerosa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de ustekinumab en dos estudios multicéntricos en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave (puntuación de la clasificación de Mayo de 6 a 12; sub puntuación endoscópica ≥ 2). Consistió en un estudio de inducción endovenosa (UNIFI-I)¹² con tratamiento durante 16 semanas, seguido de un estudio de mantención de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (UNIFI-M)¹³, completando 52 semanas de tratamiento.

En el UNIFI-I se incluyeron 961 pacientes. El objetivo principal del estudio de inducción fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 8. Se aleatoriza a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg, una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0. Los pacientes incluidos debían no haber mostrado respuesta al tratamiento convencional o al menos a un medicamento biológico (un antiTNF α y/o vedolizumab).

En el estudio UNIFI-I, la proporción de pacientes que presentaron respuesta clínica fue significativamente mayor en el grupo tratado con Ustekinumab (62%) comparado con placebo (31%) en la semana 8.

En el estudio UNIFI-M, se evaluó a 523 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica con una sola administración IV de ustekinumab en el UNIFI-I. Se aleatoriza a los pacientes para recibir un tratamiento de mantención subcutánea de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas.

La proporción de pacientes que se logran remisión clínica en la semana 44 fue significativamente mayor en los dos grupos tratados con Ustekinumab (44% y 38%) comparado con el grupo de placebo (24%).

Ustekinumab está indicado para el tratamiento de la CU activa¹⁴ y de la EC¹⁵, moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones a su uso.

Seguridad

En comparación con el placebo Ustekinumab no presenta mayor riesgo de infecciones graves ni aparición de neoplasias. Los efectos adversos más frecuentes de Ustekinumab

son cefalea y rinofaringitis¹⁶. El efecto adverso más grave notificado fue una reacción de hipersensibilidad.

Tofacitinib

Este medicamento es una molécula pequeña, de administración oral, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la molécula Janus Kinasa (JAK).

Mecanismo de acción

La inhibición JAK es en mayor medida sobre las JAK3 y JAK1 y, en menor medida, las JAK2 y TYK2¹⁷.

Su acción bloquea la producción de citoquinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 e IL-21 y de interferón tipo I y II) (Figura 1).

Colitis ulcerosa

Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la CU en 2018. Los estudios de inducción OCTAVE 1 y 2 y el estudio de mantención OCTAVE sustain, demostraron que tofacitinib fue mejor que placebo cuando se evaluó respuesta clínica, remisión clínica y respuesta endoscópica¹⁸. Este efecto beneficioso se demostró tanto en pacientes que nunca habían recibido fármacos anti-TNF α , como también en aquellos que habían fracasado a estos¹⁹.

Tofacitinib, por su farmacocinética tiene un efecto rápido y una vida media corta lo que facilita su manejo. La principal ventaja del Tofacitinib con respecto a los fármacos biológicos es el uso oral lo que se traduce en un beneficio para los sistemas de salud, al ahorrar costos en el proceso de administración como insumos, personal asociado y ocupación de camas hospitalarias. Otra ventaja de tofacitinib es que no produce inmunogenicidad por lo que no presenta pérdida de respuesta debido a esta causa. En un meta análisis se concluye que Tofacitinib fue superior a biológicos en pacientes que ya tuvieron falla a anti-TNF, previamente²⁰.

Seguridad y precauciones

Con respecto a la seguridad de Tofacitinib, su perfil es similar a inmunomoduladores y biológicos, salvo un leve aumento de incidencia de Herpes Zoster²¹. Debe usarse con precaución en pacientes con riesgo tromboembólico ya que se han descrito algunos casos graves de tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda²². Se ha descrito también una elevación de LDL, HDL y triglicéridos, asociado al uso de Tofacitinib por lo que se sugiere control de perfil lipídico a las 4-8 semanas de inicio del fármaco y posteriormente hacer seguimiento según el riesgo cardiovascular individual de cada paciente²³.

La dosis de Tofacitinib para colitis ulcerosa es de 10 mg, dos veces al día por 8 semanas para la inducción y luego 5 mg dos veces al día para la fase de mantención, pudiendo optimizar la dosis según la evolución²⁴.

Upadacitinib

Upadacitinib es un inhibidor oral selectivo de la JAK quinasa 1. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citoquinas o de los factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario (Figura 1).

Upadacitinib está aprobado tanto por la FDA como la EMA para el tratamiento de los pacientes con CU y con EC que han presentado una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

Enfermedad de Crohn

Tres ensayos clínicos confirmaron la eficacia y seguridad de Upadacitinib para inducir y mantener la remisión en pacientes con EC. Los estudios U-EXCEL y U-EXCEED diseñados para evaluar la capacidad del fármaco para inducir remisión, estos tuvieron como objetivos principales evaluar a las 12 semanas la proporción de pacientes que consiguieron remisión clínica (definido como un CDAI < 150) y respuesta endoscópica (definida como un descenso del 50% o más de SES-CD basal) versus placebo. En el primer estudio mencionado los pacientes podían haber presentado falla al tratamiento convencional o biológico y en el segundo todos los pacientes presentaban falla al tratamiento biológico. Los pacientes recibieron en ambos estudios 45 mg de upadacitinib una vez al día versus placebo.

Los pacientes que en los estudios previamente descritos presentaron respuesta o remisión clínica ingresaron al estudio de mantenimiento de 52 semanas llamado U-ENDURE donde los pacientes recibieron upadacitinib una vez al día 15 mg, 30 mg o placebo.

En total en ambos estudios de inducción de remisión se reclutaron 1021 pacientes, de los cuales a la 12 semanas una proporción significativamente mayor de los que recibieron fármaco activo consiguieron remisión clínica comparado con placebo (50% vs 29% en U-EXCEL y 39% vs 21% en U-EXCEED) y respuesta endoscopia (45% vs 13% en U-EXCEL y 35% vs 4% en U-EXCEED)²⁵.

En el estudio de mantenimiento (U-ENDURE) a las 52 semanas también los pacientes tratados con upadacitinib lograron una proporción más elevada de remisión clínica y respuesta endoscópicas, tanto con las dosis de 15 mg o 30 mg comparado con placebo (37% y 48% vs 15% respectivamente para remisión clínica y 28% - 40% vs 7% para remisión endoscópica)²⁵.

En un artículo publicado recientemente sobre la eficacia de upadacitinib en vida real el 76% de los pacientes presentó respuesta clínica y el 70% remisión clínica a la semana 8. Además en este mismo punto de evaluación el 62% y 64% de los pacientes normalizaron sus niveles de calprotectina fecal y PCR respectivamente²⁶.

Colitis ulcerosa

En colitis ulcerosa, al igual que en EC, se trató de tres estudios clínicos: dos de inducción de remisión (U-ACHIEVE inducción y U-ACCOMPLISH) y uno de mantenimiento (U-ACHIEVE mantenimiento)²⁷. Ambos estudios de inducción presentaron el mismo diseño en el cual los pacientes recibieron 45 mg de upadacitinib una vez al día versus placebo.

El objetivo principal del estudio fue evaluar remisión clínica a la semana 8 y se evaluaron numerosos objetivos secundarios clínicos y endoscópicos.

En total en ambos estudios de inducción ingresaron 996 pacientes presentando en ambos estudios de inducción un 26 y 33% de pacientes que lograron el objetivo principal, significativamente superior al placebo (5% y 4% respectivamente). En todos los objetivos secundarios evaluados clínicos y endoscópicos, upadacitinib fue significativamente superior al placebo²⁷.

Los pacientes que en estos estudios presentaron respuesta clínica ingresaron al estudio de mantenimiento de 52 semanas llamado U-ACHIEVE mantenimiento. En este estudio los pacientes recibieron upadacitinib una vez al día en dosis de 15 mg, 30 mg o placebo. El objetivo principal (remisión clínica) fue conseguido por un 42%, 52% y 12% respectivamente. Al igual que en el estudio de inducción todos los objetivos secundarios evaluados, tanto clínicos como endoscópicos, upadacitinib fue significativamente superior al placebo²⁷.

En un artículo publicado recientemente sobre la eficacia de upadacitinib en vida real el 85% de los pacientes presentó respuesta clínica y el 81% remisión clínica a la semana 8. Destaca que el subgrupo de pacientes que recibió previamente otro inhibidor de Jak (tofacitinib) el 77% (7/9 pacientes) consiguió remisión clínica a la semana 8²⁶.

Seguridad

Los efectos secundarios más comunes reportados en los 6 estudios fueron infecciones, la más frecuente fue nasofaringitis e infecciones respiratorias altas. Se reportaron casos de Herpes Zoster solo en los pacientes que recibieron 45 mg/día en los estudios de EC y en todas las ramas de fármaco activo en los estudios de CU. Otro efecto secundario frecuente reportado es acné que en el estudio de vida real alcanzó el 22,9% de los pacientes²⁵⁻²⁷.

En ninguno de los tres estudios de EC hubo casos de tuberculosis, cáncer o eventos tromboembólicos, sin embargo en los estudios de CU, 2 pacientes presentaron en la rama de 30 mg/día del estudio de mantenimiento una trombosis venosa profunda²⁵⁻²⁷. Actualmente Upadacitinib está contraindicado en el embarazo y no está aconsejado su uso durante la lactancia.

Ozanimod

Es un fármaco que se administra vía oral, que modula el receptor de esfingosina 1 fosfato [S1p], siendo la primera

molécula pequeña de este mecanismo de acción aprobada en Estados Unidos y Unión Europea para pacientes con CU activa moderada a grave²⁸.

Mecanismo de acción

El S1p se une a receptores específicos de linfocitos T, que les permiten migrar desde los tejidos linfoides a la circulación sanguínea y de ahí a sitios de inflamación^{29,30}. En estos sitios, el S1p participa en el reclutamiento de otras células inmunes exacerbando el proceso inflamatorio. Ozanimod se une con alta afinidad a los receptores S1p1 y S1p5, lo que genera una internalización de este receptor, disminuyendo la capacidad de los linfocitos de salir del tejido linfoide³¹ (Figura 1).

La vida media de ozanimod es de 21 h y de sus metabolitos de aproximadamente 11 días, por lo que se recomienda un periodo de clearance del fármaco de hasta 3 meses, considerando algunas situaciones especiales como planificación de un embarazo.

Colitis ulcerosa

Su eficacia, en pacientes con CU, se demostró en estudio de fase 2 Touchstone³² y fase 3 True North con seguimiento de 52 semanas³³, logrando remisión clínica con ozanimod (18,4%) versus placebo (6%) posterior a las 10 semanas de inducción $p < 0,001$ con una respuesta clínica de (47,8 vs 25,9% respectivamente; $p < 0,001$). El estudio de extensión, respalda su eficacia a largo plazo, logrando una respuesta clínica (93%) y remisión (83%) en hasta 200 semanas de tratamiento con ozanimod 0,92 mg³⁴. Aún no existen guías de sociedades científicas que indiquen el posicionamiento del ozanimod dentro del armamento terapéutico para la CU, sin embargo, podría utilizarse en aquellos pacientes refractarios a inmunomoduladores como también a falla a biológico³⁵. En estudio se encuentra para evaluar efectividad en pacientes con EC (Yellowstone).

Precauciones generales

Ozanimod debe iniciarse con una titulación de 7 días (comenzando con 0,23 mg una vez al día), después de lo cual la dosis recomendada es de 0,92 mg una vez al día³⁶.

Está contraindicado en personas con alguna inmunodeficiencia primaria o secundaria, cáncer activo, insuficiencia hepática grave y antecedentes de infarto, accidente cerebrovascular en últimos 6 meses o bloqueo auriculoventricular (BAV) de 2º grado Mobitz II o BAV 3º grado o presencia de enfermedad del nodo. La presión arterial debe ser monitorizada durante la terapia dado su riesgo de incrementarla³⁷. Además, se recomienda un estudio oftalmológico completo si hay historia de diabetes, uveítis o edema macular por el riesgo de presentarlo. El riesgo de varicela zoster reportado es bajo, pero se recomienda revisar niveles de inmunidad con IgG varicela. Las vacunas a virus vivos están contraindicadas con esta terapia al igual que en el embarazo y la lactancia.

Rizankizumab

Rizankizumab fue aprobado recientemente para el tratamiento de la EC moderada a grave³⁸. Es el primer anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se dirige a la subunidad p19 de la interleuquina 23 (IL-23) aprobado.

Mecanismo de acción

La interleuquina-23 juega un papel clave en la inducción y función de las células T helper 17, células innatas y natural killer, responsables de la inflamación/reparación de los tejidos, que se asocian a la patogenia de varios fenómenos inmunológicos tales como la EC³⁹. En este último escenario, su selectividad, permite un bloqueo selectivo del tráfico linfático intestinal sin comprometer la defensa inmunológica sistémica^{40,41} (Figura 1).

Indicación en Crohn

La dosis de inducción es 600 mg en las semanas 0, 4 y 8 intravenosa. Luego se inicia la fase de mantenimiento con inyecciones subcutáneas de 180 o 360 mg en la semana 12 y posteriormente cada 8 semanas. Su efectividad ha sido demostrada en pacientes con EC en estudios de Fase 2, a las 12 y 52 semanas por sobre placebo^{42,43}. Apoyo adicional, se evidenció en los estudios fase 3, ADVANCE/ MOTIVATE⁴⁴ y FORTIFY⁴⁵, en que pacientes tratados con rizankizumab alcanzaron mayor tasa de remisión clínica y respuesta endoscópica en comparación con placebo. Estos objetivos fueron logrados tanto en pacientes con falla previa a anti TNF alfa y en aquellos sin exposición, logrando en estos últimos una mayor tasa de respuesta. Si bien, aún no hay datos para CU, actualmente se están reclutando pacientes para estudios de fase 3.

Precauciones generales

Rizankizumab ha demostrado tener un perfil de seguridad óptimo en los estudios cruciales antes mencionados. Los eventos adversos principales fueron nasofaringitis, cefalea y artralgias. En estudios recientes de farmacovigilancia, estos eventos fueron reportados con mayor frecuencia en los primeros 3 meses del inicio del fármaco y disminuyeron en forma gradual en el tiempo⁴⁶.

Vedolizumab

Vedolizumab (VDZ) es un agente anti-tráfico de linfocitos intestino/selectivo, aprobado para el tratamiento de CU y EC moderadas a graves, por la FDA⁴⁷ y EMA⁴⁸.

Mecanismo de acción

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que antagoniza selectivamente los receptores de integrina gastrointestinal $\alpha 4\beta 7$ (Figura 1).

Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

La eficacia de VDZ en EC y CU se ha demostrado -en pacientes vírgenes o previamente expuestos a terapia anti factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α)- en tres ensayos de fase III, aleatorios, controlados contra placebo: GEMINI 1⁴⁹, GEMINI 2⁵⁰, y GEMINI 3⁵¹. Posteriormente, estudios de *mundo real* con VDZ han demostrado altas tasas de eficacia clínica al año de seguimiento⁵² y una eficacia similar a los tratamientos anti-TNF α en pacientes previamente expuestos a anti-TNF α ⁵³. Recientemente el estudio EVOLVE, retrospectivo, multicéntrico-internacional, en pacientes vírgenes a anti-TNF α , demostró que los tratamientos de inducción y mantenimiento (24 meses) con VDZ o anti-TNF α fueron igualmente efectivos, pero VDZ mostró un perfil de seguridad más favorable⁵⁴. En el estudio clínico VARSITY, que comparó directamente VDZ versus adalimumab en CU moderada a grave, VDZ demostró superioridad en cuanto a remisión clínica y respuesta endoscópica, pero no para remisión clínica libre de esteroides⁵⁵.

Seguridad y precauciones

Dadas sus propiedades intestino-selectivas y sus efectos sistémicos menores, VDZ tiene un perfil de seguridad más favorable que otras terapias biológicas. Los datos de seguridad integrados de 6 ensayos clínicos⁵⁶ (> 2.800 pacientes) no demostraron un mayor riesgo de infección, no se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves u oportunistas ni con un mayor riesgo de malignidad en comparación con el placebo. No se observaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP), vistos con natalizumab. En el estudio abierto de fase 3, GEMINI de seguridad a largo plazo (LTS)⁵⁷ (2.243 pacientes con EII), se informaron eventos adversos graves en el 31% CU y 41% EC de los pacientes, en 8 años de seguimiento⁵⁸. Las dosis habituales del tratamiento con VDZ son: inducción con 300 mg endovenoso (ev) en semanas 0, 2 y 6, y luego mantenimiento con 300 mg ev cada 8 semanas. Los estudios VISIBLE 1 y 2, en CU y EC, respectivamente, demostraron efectividad equivalente, para el mantenimiento con VDZ subcutáneo, tras la inducción ev^{59,60}.

Infliximab subcutáneo

Infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal anti-factor de necrosis tumoral alfa para el tratamiento de la EC y de la CU. El año 2019 se aprobó el uso de una formulación subcutánea de un Infliximab biosimilar para uso clínico⁶¹.

Este fármaco se presenta como una alternativa para pacientes que estén en terapia con Infliximab y deseen cambiar la vía de administración del fármaco. Así también, para aquellos pacientes que hayan presentado reacción a la infusión del fármaco endovenoso pudiesen ser candidatos a su uso subcutáneo por su menor riesgo de inmunogenicidad. Los beneficios que se han demostrado con esta vía de administración son la estabilidad de los niveles plasmáticos, menor inmunogenicidad, y mejor calidad de vida^{61,62}.

Este fármaco fue inicialmente estudiado para espondilitis anquilosante y artritis reumatoidea, se evaluaron la eficacia, seguridad y farmacocinética⁶³⁻⁶⁷. En el año 2019 se publica el estudio de Planet CD que evalúa la eficacia de este en EC, demostrando la no inferioridad del subcutáneo CT-P13 frente a Infliximab endovenoso en pacientes con EC activa⁶⁸.

El 2021 se publica el estudio fase 3 que compara la farmacocinética, eficacia clínica y endoscópica seguridad e inmunogenicidad de CT-P13 subcutáneo vs el Infliximab endovenoso. En este estudio que analizó 131 pacientes con diagnóstico de CU y pacientes con EC que los cuales se randomizado a recibir el Infliximab subcutáneo vs endovenoso luego de haber recibido las primeras dosis endovenosas entre las semanas 6 y la 30, posteriormente el grupo que recibió el fármaco por vía endovenosa se cambia a subcutáneo y se realiza seguimiento hasta la semana 54. Este estudio demostró que ambos fármacos eran comparables en la farmacocinética, eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal⁶⁹.

Colitis Ulcerosa

En pacientes con CU la respuesta evaluada por puntaje de mayo fue similar entre el CT-P13 subcutáneo y el CT-P13 endovenoso a la semana 30 (86,8% vs 74,4% p = 0,2501) y fue similar a la semana 54 (81% 71,8%)⁶⁹.

Tabla 1 . Resumen de los medicamentos

Fármaco	Inducción	Mantención	Eficacia EC	Eficacia CU
Ustekinumab	≤ 55 kg 260 mg ev, > 55 a ≤ 85 kg 390 mg ev > 85 kg 520 mg ev	90 mg sc cada 12 ó cada 8 semanas	Si	Si
Tofacitinib	10 mg, dos veces al día por 8 semanas	5 mg, dos veces al día	En estudio	Si
Upadacitinib	45 mg /día oral	15 o 30 mg/día oral	Si	Si
Vedolizumab	300 mg ev semanas 0, 2 y 6	300 mg ev cada 8 semanas	Si	Si
Ozanimod	0,92 mg/día oral	0,92 mg/día oral	En estudio	Si
Risankizumab	600 mg semana 0,4 y 8 semanas ev	180 /360 mg sc cada 8 semanas.	Si	En estudio
Infliximab subcutáneo	5 mg/kg/dosis ev semana 0 y 2	120 mg sc cada dos semanas	Si	Si

Enfermedad de Crohn

En pacientes con EC las respuestas por el índice de actividad clínica (ADAI) fue similar entre CT-P13 subcutáneo y CT-P13 a la semana 30 (67,9% vs 64%) y la semana 54 (64,3% vs 64%)⁶⁹.

Seguridad y precauciones

Los estudios cruciales muestran que la inmunogenicidad es comparable entre el Infliximab subcutáneo y endovenoso, incluso potencialmente menor en la forma subcutánea^{70,71}. El porcentaje de pacientes que desarrolla anticuerpos es similar a la semana 30, sin embargo, análisis post-hoc observaron que los pacientes desarrollaban menos anticuerpos cuando eran cambiados a la rama del subcutáneo⁷¹.

La forma de administración del subcutáneo en pacientes que están en tratamiento de inducción es después de la segunda dosis endovenosa esperar cuatro semanas e iniciar el subcutáneo y en pacientes que están en tratamiento en fase de mantención es esperar 8 semanas después de la última infusión e iniciar el subcutáneos y continuar con administración quincenal⁷².

Discusión

La LRS ha permitido en Chile que muchos pacientes accedan a tratamientos biológicos anti-TNF, controlando la actividad de sus enfermedades y mejorando la calidad de vida. Sin embargo frente al escenario de falla primaria o la pérdida de respuesta al tratamiento anti-TNF, existen alternativas de medicamentos avalados por la literatura, aprobados por agencias como la FDA y la EMA que actualmente son recogidos en numerosas guías clínicas internacionales. El fármaco de elección en estos escenarios depende de múltiples factores como la edad, comorbilidades, presencia de manifestaciones extraintestinales, etc. El acceso a estos nuevos tratamientos constituye actualmente la principal limitante para su uso y se hace necesario disponer de opciones de cobertura amplias y transversales para poder ofrecer tratamientos efectivos y seguros que permitan el adecuado control de la enfermedad y recuperación de la calidad de vida de los pacientes con EII.

Referencias

1. <https://leyricartesoto.minsal.cl/#/problemasdesalud/12>.
2. <https://leyricartesoto.minsal.cl/#/problemasdesalud/23>.
3. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(15):1029-35. doi: 10.1056/NEJM199710093371502. PMID: 9321530.
4. Sandborn W, Rutgeerts P, Reinisch W, Kombluth A, Lichtiger S, D'Haens G, et al. Sonic: a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Infliximab and Infliximab Plus Azathioprine

to Azathioprine in Patients with Crohn's Disease Naive to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:S436.

5. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76. doi: 10.1056/NEJMoa050516. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2200. PMID: 16339095.
6. Ben-Horin S. Loss of response to anti-tumor necrosis factors: what is the next step? *Dig Dis.* 2014;32(4):384-8. doi: 10.1159/000358142. Epub 2014 Jun 23. PMID: 24969284.
7. Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2017;52(5):535-554. doi: 10.1007/s00535-017-1324-3. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28275925.
8. Gonczi L, Kurti Z, Rutka M, Vegh Z, Farkas K, Lovasz BD, et al. Drug persistence and need for dose intensification to adalimumab therapy; the importance of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):97. doi: 10.1186/s12876-017-0654-1. PMID: 28789636; PMCID: PMC5549364.
9. European Medicines Agency. STELARA (ustekinumab). Summary of product characteristics. 2013. Accessed July 21, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelaraepar-product-information_en.pdf
10. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946-60.
11. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johanns J, et al. OP010 Long term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease: results from IM-UNITI long-term extension through 2 years. *J Crohns Colitis.* 2017;11:S6.
12. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019; 381(13):1201-14.
13. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, et al. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(11-12):1658-75.
14. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1450-61
15. D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Ustekinumab in Crohn's Disease: New Data for Positioning in Treatment Algorithm. *J Crohns Colitis.* 2022 May 11;16
16. Fumery M, Filippi J, Abitbol V, Biron A, Laharie D, Serrero M, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab maintenance therapy in 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:944-51.
17. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond).* 2010;7:41.
18. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376:36-1723.
19. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3

- days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:139-47.
20. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:75-162.
 21. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Mosciariello M, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541-50.
 22. Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus EV Jr, Hart A, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(4):464-78.
 23. Sands BE, Colombel JF, Ha C, Farnier M, Armuzzi A, Quirk D, et al. Lipid Profiles in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib-Implications for Cardiovascular Risk and Patient Management. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(6):797-808.
 24. Sands BE, Moss AC, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, et al. Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg bid for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg bid maintenance therapy: results from octave open. *Gastroenterology*. 2018; 154:S-S385.
 25. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966-80.
 26. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Sifflèdeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022 Jun 4;399(10341):2113-28.
 27. Friedberg S, Choi D, Hunold T, Choi NK, Garcia NM, Picker EA, et al. Upadacitinib Is Effective and Safe in Both Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Prospective Real-World Experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(7):1913-23.e2.
 28. skyrizi-risankizumab-rzaa-receives-fda-approval-as-first-and-only-specific-interleukin-23-il-23-to-treat-moderately-to-severely-active-crohns-disease-in-adults.htm, 2023)
 29. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014;14: 585-600.
 30. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology* 2012;135:112-24.
 31. Gottlieb ZS, Sands BE. Personalised Medicine with IL-23 blockers: myth or reality? *J Crohns Colitis* 2022;16(supplement:2):ii73-ii94.
 32. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017;389:1699-709.
 33. Feagan BG, Panés J, Ferrante M, Kaser A, D'Haens GR, Sandborn WJ, et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:671-80.
 34. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* 2022; 399(10340):2015-30.
 35. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet* 2022 399(10340):2015-30.
 36. Shu Y, Chen J, Ding Y, Zhang Q. Adverse events with Risankizumab in the real world: postmarketing pharmacovigilance assessment of the FDA adverse event reporting system. *Front Immunol* 2023; 14:1169735.
 37. Danese S, Furfaro F, Vetrano S. Targeting S1P in inflammatory bowel disease: new avenues for modulating intestinal leukocyte migration. *J Crohns Colitis* 2018;12:S678-86.
 38. Dal Buono A, Gabbiadini R, Alfaroni L, Solitano V, Repici A, Vetrano S, et al. Sphingosine 1-phosphate modulation in inflammatory bowel diseases: keeping lymphocytes out of the intestine. *Biomedicines* 2022;10:1735.
 39. Karuppachamy T, Behrens EH, Gonzalez-Cabrera P, Sarkisyan G, Gima L, Boyer JD, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) is expressed by lymphocytes, dendritic cells, and endothelium and modulated during inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2017;10:162-71.
 40. Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol* 2016;173:1778-92.
 41. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1754-62.
 42. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al; True North Study Group. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021;385:1280-91.
 43. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, Vermeire S, Ghosh S, Liu WJ, et al. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, phase 2 TOUCHSTONE study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1120-9.
 44. Sands BE, Schreiber S, Blumenstein I, Chiorean MV, Ungaro RC, Rubin DT. Clinician's Guide to Using Ozanimod for the Treatment of Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2023 Jul 12;jjad112. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad112>
 45. Paik J. Ozanimod: A review in Ulcerative Colitis. *Drugs* 2022. 82; 1303-13.
 46. Zeposia. [Summary of product characteristics.] Dublin: Bristol Myers Squibb Pharma; 2023.
 47. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:229-39.e5.
 48. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:97-106.
 49. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, 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: 618-27.e3.
 50. Kopylov U, Verstockt B, Biedermann L, Sebastian S, Pugliese D, Sonnenberg E, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab in Anti-TNF-Naïve Patients With Inflammatory Bowel Disease-A

- Multicenter Retrospective European Study. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2442-51.
51. Bohm M, Sagi S, Fischer M, Kadire S, Tran G, Rahal M, et al. Comparative effectiveness of vedolizumab and tumor necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: a multicenter consortium propensity score-matched analysis. *Gastroenterology* 2018;154:S-82.
 52. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and Anti-Tumour Necrosis Factor α Real-World Outcomes in Biologic-Naïve Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study. *J Crohns Colitis* 2021;15:1694-706.
 53. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215-26. doi:10.1056/NEJMoa1905725.
 54. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51.
 55. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353-1365. doi:10.1111/apt.16060.
 56. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353-65.
 57. Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T, Loftus EV, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):27-38.
 58. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-72.
 59. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norteamérica.
 60. Agencia Europea de Medicamentos, Unión Europea.
 61. Schreiber S, Ben-Horin S, Alten R, Westhovens R, Peyrin-Biroulet L, Danese S, et al. Perspectives on Subcutaneous Infiximab for Rheumatic Diseases and Inflammatory Bowel Disease: Before, During, and After the COVID-19 Era. *Adv Ther*. 2022;39(6):2342-64.
 62. Caron B, Fumery M, Netter P, Peyrin-Biroulet L. Letter: treatment with subcutaneous CT-P13 in Crohn's disease patients with intravenous infiximab failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(4):508-9.
 63. Alten R, An Y, Kim DH, Yoon S, Peyrin-Biroulet L. Re-Routing Infiximab Therapy: Subcutaneous Infiximab Opens a Path Towards Greater Convenience and Clinical Benefit. *Clin Drug Investig*. 2022;42(6):477-89.
 64. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infiximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12.
 65. 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 infiximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:25.
 66. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infiximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(10):1613-20.
 67. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infiximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infiximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(2):355-363.
 68. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infiximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019;393(10182):1699-707.
 69. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, Lahat A, Gawdis-Wojnarska B, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infiximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2340-53.
 70. Kim H, Alten R, Cummings F, Danese S, D'Haens G, Emery P, et al. Innovative approaches to biologic development on the trail of CT-P13: biosimilars, value-added medicines, and biobetters. *MAbs*. 2021;13(1):1868078.
 71. Schreiber S, D'Haens G, Cummings F, Irving PM, Ye BD, An Y, et al. Switching from intravenous to subcutaneous infiximab in patients with active inflammatory bowel disease: post-hoc analysis of pre/post switch outcomes from a multicentre, randomised controlled pivotal trial [abstract and poster P0472, presented at UEG Week 2021]. 2021. <https://programme.ueg.eu/week2021/#/details/presentations/1351>.
 72. Remsima.Fichatécnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1130853006/FT_1130853006.pdf.