



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes *naive* biológicos con colitis ulcerosa

Evaluation of persistence, retention "rate" and prescription pattern of original infliximab and infliximab CT-P13 in biologic-naïve patients with ulcerative colitis

Alejandro Valcuende-Rosique¹, Joaquín Borrás-Blasco², Sandra Martínez-Badal², Xavier Cortes³, Celia Aparicio-Rubio², Elvira Casterá-Melchor²

¹Servicio de Farmacia, Hospital de la Ribera, Alzira (Valencia). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital de Sagunto, Sagunto (Valencia). España. ³Servicio de Digestivo, Hospital de Sagunto, Sagunto (Valencia). España.

Autor para correspondencia

Joaquín Borrás-Blasco
Departamento de Farmacia
Hospital de Sagunto
Avda. Ramón y Cajal, s/n
46520 Sagunto (Valencia). España.

Correo electrónico:
jborrasb@gmail.com

Recibido el 22 de febrero de 2022;
aceptado el 8 de abril de 2022.
Early Access date (05/31/2022).
DOI: 10.7399/fh.13232

Cómo citar este trabajo

Valcuende-Rosique A, Borrás-Blasco J, Martínez-Badal S, Cortes X, Aparicio-Rubio C, Casterá-Melchor E. Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes *naive* biológicos con colitis ulcerosa. Farm Hosp. 2022;46(5):296-300.

Resumen

Objetivo: Comparar la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes *naive* a biológicos con colitis ulcerosa.

Método: Estudio ambispectivo de pacientes *naive* a biológicos en colitis ulcerosa que recibieron tratamiento en primera línea con Remicade® (infliximab) y Remsima® (infliximab CT-P13) de forma no simultánea durante un periodo de estudio de 10 años (2012-2021). Se tomaron datos de su edad, peso, persistencia, tasa de retención y si precisó de intensificación o desintensificación a lo largo del periodo de estudio. Se determinó el coste paciente/año real de Remicade® y Remsima® de forma individualizada en función de las administraciones durante el periodo del estudio.

Resultados: Un total de 27 pacientes *naive* a biológicos fueron tratados con Remicade® y 53 con Remsima®. Ambos grupos de pacientes no presentaron diferencias en cuanto al peso y edad. La persistencia (mediana ± rango intercuartílico) con Remicade® fue de 42,49 ± 57,48 meses frente a 27,50 ± 58,50 meses para Remsima®, sin demostrar diferencias significati-

Abstract

Objective: To compare the persistence, retention rate and prescription pattern of original infliximab and infliximab CT-P13 in biologic-naïve patients with ulcerative colitis.

Method: This was an ambispective study of biologic-naïve patients with ulcerative colitis who received non-simultaneous first-line treatment with Remicade® (infliximab) and Remsima® (infliximab CT-P13) over a 10-year study period (2012-2021). Data on their age, weight, persistence, retention rate and on whether they required intensification or deintensification throughout the study period was collected. The real patient/year cost of Remicade® and Remsima® was determined individually based on the amounts administered during the study period.

Results: 27 biologic-naïve patients were treated with Remicade® and 53 with Remsima®. Neither patient group presented with differences in terms of weight and age. Persistence (median ± interquartile range) with Remicade® was 42.49 ± 57.48 months, as compared to 27.50 ± 58.50 months for Remsima®, without significant differences ($p = 0.455$). The retention rate

PALABRAS CLAVE

Infliximab; Infliximab CT-P13; Fármaco biosimilar;
Colitis ulcerosa; Persistencia; Tasa de retención.

KEYWORDS

Infliximab; Infliximab CT-P13; Biosimilar pharmaceuticals;
Ulcerative colitis; Persistence; Retention rate.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

vas ($p = 0,455$). La tasa de retención a los 6, 12 y 24 meses fue del 81%, 63% y 33%, respectivamente, para el grupo de Remicade®, y del 71%, 47% y 37%, respectivamente, para el grupo de Remsima®. En el grupo de pacientes tratados con Remicade®, 9 pacientes fueron intensificados frente a 11 pacientes en el grupo de Remsima®. En cuanto a las desintensificaciones, 5 pacientes que recibieron tratamiento con Remicade® fueron desintensificados frente a 7 pacientes en tratamiento con Remsima®. El ahorro obtenido con el uso de Remsima® fue de 203.649 €, que equivaldría a tratar a 118 pacientes adicionales con infliximab biosimilar durante un año. **Conclusiones:** No existen diferencias significativas en la persistencia, tasa de retención y número de intensificaciones y desintensificaciones entre los pacientes *naïve* que fueron tratados con Remicade® y aquellos tratados con Remsima®, siendo una alternativa eficaz, segura y económica en el tratamiento biológico de la colitis ulcerosa.

Introducción

Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que actúa frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Se trata de una citocina proinflamatoria con un papel importante en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn¹. Los fármacos inhibidores del TNF, incluyendo infliximab, han mejorado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, utilizados tanto en monoterapia como en combinación con inmunosupresores². Aprobado inicialmente en 1998, infliximab se ha empleado en el tratamiento de más de 2,6 millones de pacientes y su perfil de eficacia y seguridad a largo plazo está bien establecido^{3,4}. El elevado coste de estos fármacos exige por parte de los profesionales sanitarios la utilización correcta de los mismos para maximizar su eficacia, minimizar su toxicidad y evitar costes innecesarios⁵. La patente para infliximab original (Remicade®) expiró en Europa en 2015 y en febrero de ese mismo año infliximab biosimilar CT-P13 (Remsima®) obtuvo la licencia de comercialización en España. La aparición del biosimilar ha supuesto una importante disminución del coste y una mejora del acceso a este tratamiento.

La adherencia al tratamiento se define como la toma de la medicación por parte del paciente tal y como se le ha prescrito⁶. La falta de adherencia afecta a la efectividad de los tratamientos, con el consiguiente incremento de los riesgos asociados a la medicación y los costes⁷. No hay un consenso sobre un estándar de medición de referencia, por lo que existen múltiples métodos de medición: cuestionarios, registros de dispensación o dispositivos electrónicos, pero ninguno tiene buena sensibilidad de forma aislada⁸. Es por ello que en los últimos años se ha comenzado a utilizar el término persistencia para complementar el concepto de adherencia. La persistencia es un indicador fácil de medir para el beneficio terapéutico a largo plazo de un medicamento y se define como "la duración del tiempo transcurrido desde el inicio hasta la interrupción de la terapia"⁹. En este contexto, resulta fundamental la confirmación de los resultados clínicos en la práctica real, donde algunos autores han planteado la medida de la persistencia como un indicador adecuado para la evaluación de la efectividad, seguridad y satisfacción del tratamiento¹⁰.

El objetivo de este estudio es comparar la persistencia, tasa de retención, cambios en la dosificación (intensificaciones y desintensificaciones) e impacto económico de infliximab CT-P13 frente a infliximab original en dos cohortes de pacientes *naïve* a biológicos con colitis ulcerosa en un hospital general de tercer nivel.

Métodos

Se realizó un estudio ambispectivo y observacional no aleatorizado desde enero de 2012 hasta noviembre de 2021. Se incluyeron pacientes adultos diagnosticados de colitis ulcerosa *naïve* a tratamiento biológico que recibieron en primera línea infliximab (Remicade®) o infliximab CT-P13 (Remsima®). Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severa que fracasaron a tratamiento con glucocorticoides, inmunosupresores o ambos, y que completaron el periodo de inducción a Remicade® y Remsima®. Las variables recogidas fueron: sexo, edad, diagnóstico, fecha de inicio, número de administraciones por fármaco, pauta posológica y número de intensificaciones y desintensificaciones. Se calculó el número de pacientes que habían suspendido el tratamiento, la persistencia y la tasa de retención de Remicade® y Rem-

simade® a los 6, 12 y 24 meses analizada mediante el análisis de las curvas de Kaplan-Meier y el test estadístico log rank.

Conclusiones: There are no significant differences in persistence, retention, and number of intensifications or deintensifications between biologic-naïve patients treated with Remicade® and those treated with Remsima®, the latter being an effective, safe and economical alternative for the treatment of ulcerative colitis.

simade® a los 6, 12 y 24 meses analizada mediante el análisis de las curvas de Kaplan-Meier y el test estadístico log rank.

El tiempo de persistencia con Remicade® y Remsima® se determinó a partir de las fechas de inicio y fin del tratamiento. Se consideró como fecha de fin de tratamiento aquella en que el médico decidió dicha interrupción, la cual fue confirmada consultando la historia clínica del paciente. En el caso de que el paciente continuara en tratamiento, la persistencia se calculó a partir de la fecha de finalización del seguimiento (01/11/2021). Las pérdidas de seguimiento, entendidas como pacientes que no acudieron a la consulta ni del digestivo ni del farmacéutico en un año, se consideraron como fallos en el análisis del tiempo de persistencia⁹. Los datos se obtuvieron del programa de preparación y validación de terapia IV del Servicio de Farmacia (Oncofarm® IMF) y de la historia clínica electrónica del hospital (Integrador® y Abucasis®). El cálculo del coste paciente/año de Remicade® y Remsima® se realizó de forma individual en función de las administraciones durante el periodo de estudio, y los costes reales de adquisición fueron obtenidos de una base de datos de Concursos Públicos (<https://www.acobur.es>. Último acceso: 02/02/2022).

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS Statistics® versión 23. Los resultados de las variables categóricas se describieron a través de frecuencias (%) y se compararon a través de la chi de Pearson. Los resultados de las variables cuantitativas se describieron a través de medias y desviación estándar en el caso de que siguieran una distribución normal, siendo previamente confirmado este supuesto a través del test de normalidad de Shapiro-Wilk, y a través de medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) en el caso de que su distribución no fuese normal.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 80 pacientes adultos diagnosticados de colitis ulcerosa *naïve* a tratamiento biológico que recibieron tratamiento en primera línea, 27 con infliximab original y 53 con el biosimilar. En la tabla 1 se muestran los datos demográficos (sexo, edad y peso), no existiendo diferencias entre ambos grupos. A fecha de finalización del estudio (noviembre de 2021) 3 pacientes con Remicade® y 32 pacientes con Remsima® continuaban en tratamiento.

En la figura 1 se presenta el número de pacientes activos con Remicade® y Remsima® por cada año (2012-2021). El número de pacientes con Remicade® se mantuvo estable hasta 2015. En esa fecha, tras la inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del hospital de Remsima® y su posicionamiento como tratamiento de elección para infliximab en el paciente con colitis ulcerosa *naïve* a biológicos, se observa un incremento paulatino de los pacientes que alcanza su mayor número en 2021 con 32 pacientes. La tasa de inicio de tratamiento por año con infliximab fue de 6,75 para Remicade® y de 8,83 en el caso de Remsima®.

La persistencia al tratamiento para infliximab fue similar para el original y el biosimilar. Remicade® mostró una mediana (\pm RIQ) de 42,49 \pm 57,48 meses (mínimo 6 meses y máximo 63 meses) y Remsima® 27,50 \pm 58,50 meses (mínimo 5 meses y máximo 59 meses). El análisis estadístico demuestra la no existencia de diferencias significativas entre ambos tratamientos ($p = 0,455$) (Tabla 1). La tasa de retención se expresó

Tabla 1. Características demográficas, persistencia y evaluación de costes de Remicade® y Remsima®

	Remicade®	Remsima®
N pacientes	27	53
Sexo masculino (%)	56	51
Edad media ± DE (años)	45,68 ± 10,99	44,86 ± 12,81
Peso ± DE (kg)	66,43 ± 15,41	64,30 ± 13,32
Persistencia (mediana en meses) + [RIQ]	42,49 ± [57,48]	27,50 ± [58,50]
Coste paciente/año (€)	6.140,44	1.713,29
Σ Coste total (€)	282.460,16	78.811,38
Ahorro potencial (€)		203.648,77
Posibles pacientes adicionales		118

DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico.

como porcentaje de pacientes que continuaban con el tratamiento a los 6, 12 y 24 meses. La tasa de retención a los 6 meses fue del 81% (22/27) para Remicade® frente al 71% (36/51) para Remsima®, a los 12 meses del 63% (17/27) para Remicade® frente al 47% (24/51) para Remsima®, y a los 24 meses del 33% (9/27) para Remicade® frente al 37% (19/51) para Remsima®. El análisis de la tasa de retención mediante curvas de Kaplan-Meier no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ($p = 0,794$) (Figura 2).

Las intensificaciones del tratamiento por disminución del intervalo entre administraciones fueron las siguientes: 9 intensificaciones para el grupo de pacientes tratados con Remicade® (1 paciente con un intervalo de 4 semanas y 8 pacientes con un intervalo de 6 semanas) frente a 11 (4 pacientes con un intervalo de 4 semanas y 7 pacientes con un intervalo de 6 semanas) para el grupo de pacientes tratados con Remsima®. Las intensificaciones por aumento de dosis (> 5 mg/kg) fueron las siguientes: 1 para el grupo de Remicade® frente a 5 para el grupo de Remsima®. Las desintensificaciones del tratamiento por aumento del intervalo entre administraciones fueron las siguientes: 5 desintensificaciones para el grupo de Remicade® (4 pacientes con un intervalo de 10 semanas y 1 paciente con un intervalo de 12 semanas) frente a 7 (5 pacientes con un intervalo de 10 semanas y 2 pacientes con un intervalo de 12 semanas) para el grupo de pacientes tratados con Remsima®. Las desintensificaciones por disminución de dosis (< 5 mg/kg) fueron las siguientes: 2 desintensificaciones para el grupo de pacientes tratados con Remicade® y 5 para el grupo de pacientes tratados con Remsima®.

El coste medio por paciente al año fue de 6.140,44 € para el grupo de pacientes tratados con Remicade® frente a 1.713,29 € para el grupo de pacientes tratados con Remsima®. El ahorro que hubiéramos obtenido en nuestro hospital si los 27 pacientes tratados con Remicade® hubieran

sido tratados con Remsima® hubiese sido de 203.648,77€, lo que equivaldría al coste de tratar a 118 nuevos pacientes durante un año (Tabla 1).

Discusión

Como se observa en los resultados, la inclusión de infliximab biosimilar CT-P13 en la Guía Farmacoterapéutica del hospital en el año 2015, debido a su menor coste, ha facilitado el acceso de pacientes con colitis ulcerosa *naive* a biológicos al tratamiento, con una mayor tasa anual de inicios de tratamiento para Remsima® (Figura 1).

Es importante destacar que en ambas cohortes la edad, sexo y peso no presentaron diferencias significativas. Además, las dos cohortes estudiadas fueron atendidas por los mismos especialistas siguiendo los mismos protocolos de manejo clínico del paciente con colitis ulcerosa *naive* a biológicos. Por lo tanto, ninguno de estos factores puede considerarse como un sesgo a la hora de comparar los valores de la persistencia, tasa de retención y modificaciones de pauta posológica prescrita presentados en nuestro estudio.

La persistencia al tratamiento para infliximab fue similar para el original y el biosimilar, ya que, a pesar de obtener una mediana mayor en el grupo de pacientes con Remicade®, el análisis de los datos mostró la no existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. Una posible causa de estas diferencias absolutas podría ser que desde mediados de 2015 no se iniciaron nuevos tratamientos de Remicade®, por lo que este dato de persistencia se podría considerar cercano a su madurez, ya que sólo 3 pacientes seguían en tratamiento en noviembre de 2021. Por el contrario, 32 pacientes continuaban en tratamiento con Remsima® en noviembre de 2021, por lo que si se evaluase la persistencia en el futuro, probablemente se modificaría sustancialmente. Los datos de persistencia presentados en nuestro estudio están en consonancia con otros estudios publicados en la literatura en práctica de la vida real tanto para Remicade®¹¹ como para Remsima®¹². Martínez-Lozano *et al.*¹³ realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico evaluando la persistencia de Remicade® y Remsima® en pacientes con colitis ulcerosa *naive* a biológicos mostrando una persistencia media similar para ambos grupos de tratamiento incluidos en su estudio. Además, en la semana 14 y 54 ambos grupos alcanzaron un resultado clínico similar con tasas de respuesta y remisión comparables¹³.

En cuanto a la tasa de retención, la obtenida con Remsima® a los 6 y a los 12 meses fue algo inferior a la de Remicade® pero no presentó diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, la tasa de retención a los 24 meses de ambos grupos se igualó, siendo del 33% para Remicade® y del 37% para Remsima®, mostrando un perfil muy similar en el análisis de curvas de Kaplan-Meier (Figura 2). Sin embargo, en otros estudios¹³ se obtuvieron datos de tasa de retención del 47,5% de los pacientes tratados con Remicade® a los 59 meses y del 76,1% de los pacientes tratados con

Figura 1. Prevalencia anual de pacientes *naive* a biológicos diagnosticados de colitis ulcerosa en tratamiento con infliximab.

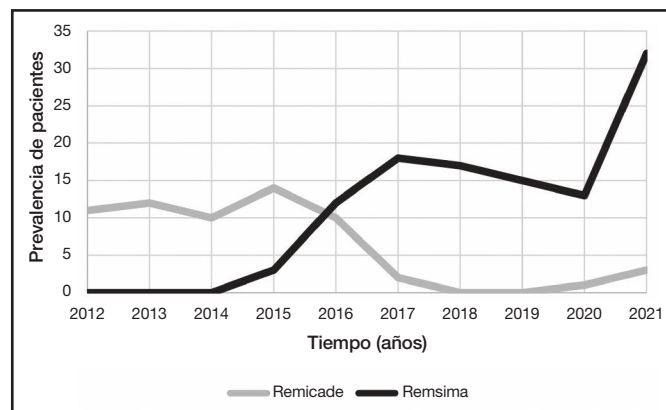
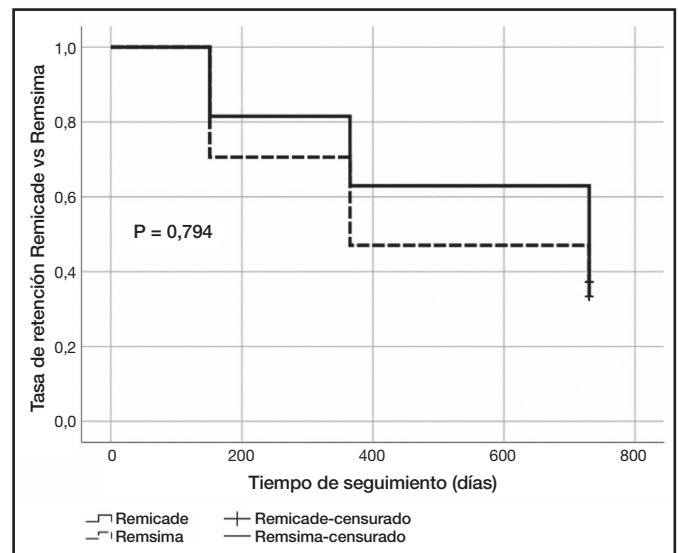


Figura 2. Análisis de Kaplan-Meier de la tasa de retención Remicade® versus Remsima®.



Remsima® a los 33 meses. Avouac *et al.*¹⁴ realizaron un cambio de infliximab de referencia a infliximab biosimilar en pacientes diagnosticados de enfermedades crónicas inflamatorias. La tasa de retención alcanzó un 85% en la tercera infusión, sin encontrar diferencias clínicas objetivas tras el cambio de tratamiento. Kin *et al.*¹⁵ alcanzaron una tasa de retención en pacientes *naïve* a infliximab biosimilar del 69,7%, 46,0% y 26,7% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Adicionalmente, los pacientes que hicieron un cambio de infliximab de referencia a infliximab biosimilar alcanzaron una tasa de retención del 73,9%, 42,5% y 42,5% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que iniciaron terapia biológica con infliximab biosimilar y aquellos que realizaron un cambio.

Las intensificaciones, tanto por disminución del intervalo entre administraciones como por aumento de la dosis estándar, tuvieron una prevalencia del 37% en el grupo de pacientes con Remicade® y del 30% en el grupo de pacientes con Remsima®. Estos resultados son similares a los presentados por Long *et al.*¹⁶ que estudiaron las intensificaciones de dosis de infliximab, siendo del 34,8%. Martínez-Lozano *et al.*¹³ publicaron recientemente que el 40% de los pacientes tratados con Remicade® y el 32,6% de los pacientes tratados con Remsima® requirieron una pauta posológica intensificada. Las desintensificaciones tuvieron una prevalencia del 30% en el grupo de pacientes con Remicade® y del 22% en el grupo de pacientes con Remsima®. En este caso, las diferencias pueden deberse al hecho de que un porcentaje superior al 30% de los pacientes del grupo Remsima® está con tratamiento de duración inferior a 1 año. Además, hay que tener en cuenta que para realizar una desintensificación es necesario que el paciente presente remisión clínica durante un periodo de al menos 6 meses¹⁷.

En lo que respecta al estudio económico, la terapia con biosimilares representa un gran beneficio potencial al demostrar una misma eficacia clínica en comparación con el de referencia, con un menor impacto monetario¹³. Teniendo en cuenta a todos los pacientes del estudio, el coste medio por paciente *naïve* al año fue de 6.140,44 € para el grupo de pacientes tratados con Remicade® versus 1.713,29 € para el grupo de pacientes tratados con Remsima®. La llegada de los biosimilares ha propiciado esta disminución de costes de los tratamientos biológicos, reflejando en nuestro estudio un ahorro total de 203.648,77 €. Esta cantidad equivale al coste de tratar hasta 118 nuevos pacientes con infliximab biosimilar durante 1 año y, por tanto, se facilita el acceso de un mayor número de pacientes al tratamiento con un mismo presupuesto. Por otra parte, dado que los datos anteriores reflejan un ahorro sustancial en el tratamiento biológico de la colitis ulcerosa por la utilización de un biosimilar, esta estrategia podría ser aplicada en otras áreas clínicas similares contribuyendo a una mayor eficiencia del sistema¹⁸.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe destacar que: al tratarse de un estudio en vida real no se realizó asignación aleatoria de los tratamientos. En adición, no se midió la eficacia, seguridad, adherencia o satisfacción de los pacientes. En ambas cohortes estudiadas no se ha realizado

monitorización farmacocinética para el ajuste posológico de Remicade® ni de Remsima®, únicamente la determinación de anticuerpos neutralizantes. También se debe indicar que los resultados obtenidos pertenecen a un único centro hospitalario, por lo que nuestra intención es realizar este análisis con otros centros con el fin de confirmar los resultados presentados en este estudio.

Como conclusión, puede afirmarse que no existen diferencias significativas en la persistencia, tasa de retención y número de intensificaciones y desintensificaciones entre los pacientes con colitis ulcerosa *naïve* a biológicos que fueron tratados con Remicade® o con Remsima®. Nuestros resultados además, corroboran el ahorro económico que supone la utilización de biosimilares en el tratamiento del paciente con colitis ulcerosa *naïve* a biológicos y el mayor acceso a estos tratamientos al poder tratar más pacientes con un mismo o incluso menor presupuesto.

Los resultados obtenidos permiten ampliar la información disponible acerca de los beneficios de la terapia biológica biosimilar en la colitis ulcerosa. Sin embargo, se necesita un mayor número de estudios multicéntricos que confirmen nuestros resultados para conocer los posibles factores que puedan influir en la persistencia y tasa de retención del infliximab CT-P13.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Este trabajo ha sido aceptado como póster en la 25.ª Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología del 23 al 25 de marzo 2022.

Aportación a la literatura científica

La llegada de los tratamientos biológicos biosimilares en la colitis ulcerosa ha supuesto una oportunidad para contribuir a un mayor acceso a las terapias biológicas y a una mayor eficiencia del sistema sanitario.

Nuestro artículo puede servir de referencia al demostrar una persistencia y tasa de retención similares entre los pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa *naïve* a biológicos que fueron tratados con infliximab original versus infliximab biosimilar. Además de determinar el considerable impacto económico que tiene el empleo de los biosimilares en pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con infliximab.

Bibliografía

1. Elosúa González A, Sanz Segura P, Oyón Lara D, López García S, Arroyo Villarino MT, Alcalá Escriche MJ, *et al.* Utilidad clínica de la determinación de niveles CT P13, biosimilar de infliximab, en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(12):475-80. DOI: 10.1016/j.medcle.2019.07.012
2. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, *et al.* Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-400.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052
3. Remicade Pl. [Janssen Biotech, Inc] [consultado 10/01/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf
4. Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:31-40. DOI: 10.1111/apt.14997
5. Ungar B, Mazor Y, Weissshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, *et al.* Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1293-9. DOI: 10.1111/apt.13631
6. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
7. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedic Ediciones Médicas; 2017.
8. Vázquez-Díaz M, Bachiller-Corral J. Adherence to biologic treatments: a balance between need and concern. *Farm Hosp*. 2019;43(4):119-20. DOI: 10.7399/fh.11289
9. De la Cueva Dobao P, Notario J, Ferrándiz C, López Estebananz JL, Alarcón I, Sulleiro S, *et al.* Expert consensus on the persistence of biological treatments in moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1214-23. DOI: 10.1111/jdv.15600
10. Conesa-Nicolás E, García-Lagunar MH, Núñez-Bracamonte S, García-Simón MS, Mira-Sirvent MC. Persistencia de secukinumab en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. *Farm Hosp*. 2021;45(1):16-21. DOI: 10.7399/fh.11465
11. Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(4):522-8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04380.x
12. Farkas K, Rutka M, Balint A, Nagy F, Bor R, Milassin A, *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):1257-62. DOI: 10.1517/14712598.2015.1064893

13. Martínez-Lozano H, Miranda-Bautista J, González-Lama Y, Carpio D, Barreiro-de Acosta M, Pérez-Calle JL, *et al.* Comparison of original and biosimilar infliximab (CTP-13) in biologic-naïve patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a retrospective, multicenter real-life study in Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(3):170-8. DOI: 10.17235/reed.2020.6847/2019
14. Avouac J, Moltó A, Abitbol V, Etcheb A, Salcion A, Gutermann L, *et al.* Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(5):741-8. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.002
15. Kim NH, Lee JH, Hong SN, Yoon H, Kang HW, Lee SH, *et al.* Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(9):1523-32. DOI: 10.1111/jgh.14645
16. Long MD, Cohen RD, Smith TW, DiBonaiventura M, Gruben D, Bargo D, *et al.* Retrospective Database Analysis: Dose Escalation and Adherence in Patients Initiating Biologics for Ulcerative Colitis. *Dig Dis.* 2021 Dec 8. DOI: 10.1159/000521299
17. Little DHW, Tabatabavakili S, Shaffer SR, Nguyen GC, Weizman AV, Targownik LE. Effectiveness of Dose De-escalation of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(11):1768-74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000783
18. Morris GA, McNicol M, Boyle B, Donegan A, Dotson J, Michel HK, *et al.* Increasing Biosimilar Utilization at a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center and Associated Cost Savings: Show Me the Money. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(4):531-8. DOI: 10.1093/ibd/izab110