



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Aspectos prácticos de la medición de los niveles de fármacos biológicos y de anticuerpos antifármaco en artritis reumatoide y espondiloartritis



José Rosas^{a,*}, María Martín-López^b, Teresa Otón^c, Alejandro Balsa^d, Jaime Calvo-Alén^e, Raimon Sanmartí^f, Jesús Tornero^g y Loreto Carmona^c

^a Sección de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Instituto de Salud Musculoesquelética (Inmusc), Madrid, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Araba, Vitoria, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de abril de 2018

Aceptado el 11 de septiembre de 2018

On-line el 30 de octubre de 2018

Palabras clave:

Niveles de fármaco

Niveles de anticuerpos anti-fármaco

Anti-TNF

Tocilizumab

Biológicos

Artritis reumatoide

Espondiloartritis

RESUMEN

Objetivos: Emitir recomendaciones sobre aspectos prácticos de la monitorización de los niveles de fármacos biológicos que puedan ser de utilidad para reumatólogos.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios en los que se determinaron niveles de fármaco y de anticuerpos antifármaco en pacientes con artritis reumatoide o espondiloartritis para estudiar si podían predecir diferentes desenlaces. Con los resultados de la revisión un grupo de expertos discutió bajo qué circunstancias podría ser útil la solicitud de niveles de fármacos biológicos y sus anticuerpos, lo que se concretó en una serie de preguntas clínicas que fueron respondidas con la evidencia científica disponible y creándose algoritmos para facilitar la toma de decisiones.

Resultados: Se establece que la determinación de los niveles de fármaco puede ser especialmente útil en 2 situaciones clínicas, cuando hay fallo al tratamiento (primario o secundario) y en remisión mantenida. Se revisa también qué técnica de laboratorio y momento para tomar la muestra son los más adecuados para la medición, y se establecen recomendaciones sobre la interpretación de los niveles de fármaco y sobre factores a tener en cuenta (por ejemplo, índice de masa corporal y fármacos modificadores de la enfermedad).

Conclusiones: Se han elaborado algoritmos y establecido posibles pautas y directrices para solicitar niveles de fármaco y de anticuerpos antifármaco en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis, basados en la evidencia, que pueden ayudar a la toma de decisiones clínicas.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Practical Aspects of Biological Thought Levels and Antidrug Antibodies in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis

ABSTRACT

Objectives: Issue recommendations on practical aspects of the monitoring of levels of biological drugs that may be useful for rheumatologists.

Methods: We conducted a systematic review of studies in which drug and anti-drug antibody levels were determined in patients with rheumatoid arthritis (RA) or spondyloarthritis (SpA) to study whether they could predict different outcomes. In light of the results of the review, a group of experts discussed under what circumstances testing biological drug levels and their antibodies could be useful. The discussion resulted in a series of clinical questions that were answered with the scientific evidence collected, and in algorithms that facilitate decision making.

Keywords:

Drug levels

Anti-drug antibody levels

TNF-inhibitors

Tocilizumab

Biologics

Rheumatoid arthritis

Spondyloarthritis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: j.rosas.gs@gmail.com (J. Rosas).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.006>

1699-258X/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Results: It was established that the determination of drug levels can be especially useful in two clinical situations, on treatment failure (primary or secondary) and on sustained remission. It is also reviewed which laboratory technique and timing for sample drawing are the most suitable for the measurement. Recommendations are issued on the interpretation of drug levels and on factors to be taken into account (for example, body mass index and disease modifying drugs).

Conclusions: Evidence-based algorithms and guidelines have been established to test drug levels and anti-drug antibodies in patients with RA and SpA, which can help clinical decision making.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Los fármacos biológicos son macromoléculas proteicas con un gran peso molecular y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas complejas. Estas dependen de varios factores como la carga neta, la unión al receptor Fc neonatal, el receptor Fcγ3, la glucosilación, PEGilación o agregación¹. Aunque los principios de la farmacocinética son consistentes, los mecanismos que determinan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos biológicos son muy diferentes de los fármacos de molécula pequeña y necesitan para estudiarse ensayos bioanalíticos complejos¹.

Son muchos los factores que influyen en la farmacocinética de los anti-TNF, alterando la eliminación de los anticuerpos monoclonales y, por lo tanto, la vida media; albúmina sérica, peso molecular, comorbilidades, la propia actividad de la enfermedad de base o la administración concomitante de inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato), así como la formación de anticuerpos anti-fármaco (AcAF)². A la inmunogenicidad de los anti-TNF contribuyen múltiples factores³; algunos dependientes del propio fármaco: la secuencia de la proteína, la estructura tridimensional o las modificaciones postraduccionales. Otros dependen del proceso de fabricación, que puede afectar tanto a la agregación como a las modificaciones postraduccionales. La vía de administración, las características del paciente y el uso de medicación concomitante⁴ desempeñarían un papel en la inmunogenicidad. Es por ello que desde que se introdujeron las terapias biológicas, especialmente los anti-TNF, se ha observado una gran variabilidad interindividual en los niveles de fármaco y de AcAF⁵.

El objetivo debe ser alcanzar y mantener un nivel en rango terapéutico del fármaco, con objeto de lograr la remisión clínica o una baja actividad de la enfermedad. Son diversas las técnicas utilizadas para la medición de los niveles de fármacos biológicos y AcAF⁴ (tabla 1).

Aunque en la práctica clínica, en gastroenterología existe una disposición clara al uso de niveles de fármacos, en reumatología no es una práctica extendida ya que, además, en muchos centros su determinación no está disponible. Muchos reumatólogos se preguntan si es realmente útil la monitorización de los niveles séricos de fármacos biológicos, a quién hay que monitorizar, cuándo, cada cuánto tiempo, con qué técnica, cuál es el nivel sérico óptimo del fármaco y si es una determinación coste-efectiva. Una revisión sistemática reciente⁶ analizó los distintos niveles de AcAF que se han encontrado frente a los distintos agentes biológicos utilizados en enfermedades reumáticas e intestinales inflamatorias (tabla 2). La prevalencia encontrada oscila mucho entre estudios, si bien puede extrapolarse que las más altas aparecen en los estudios de infliximab o su biosimilar.

Por todo ello, nos planteamos el objetivo de emitir consejos prácticos, basados en la mejor evidencia disponible, sobre aspectos prácticos de la monitorización de los niveles de fármacos biológicos que puedan ser de utilidad en el campo de la reumatología. Estas indicaciones se refieren a los niveles de fármacos en los que

en la actualidad se realiza la medición de los niveles de fármaco y de anticuerpos (inhibidores del TNF —anti-TNF o TNFi— y tocilizumab), tanto en su pauta estandarizada como optimizada, y que afectan a pacientes con artritis reumatoide (AR) y espondiloartritis (EspA), incluida la psoriásica.

Métodos

Un grupo de expertos, con posiciones diferentes *a priori* sobre la utilidad de la medición de niveles, concretó el contenido del documento mediante un listado de preguntas clínicas para ser respondidas basándose en la evidencia científica. Con este «mapa de preguntas» se elaboró el esqueleto del contenido con las preguntas clínicas útiles, que debían ser respondidas mediante los artículos seleccionados por la revisión sistemática.

El panel de expertos definió como «útil» aquella intervención que modificara o ayudara a la toma de una decisión coste-efectiva.

Búsqueda sistemática de la literatura

Se cribaron las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline, Embase y Cochrane Library desde su inicio hasta noviembre de 2016, utilizando estrategias que permitieran identificar estudios que respondieran a las siguientes preguntas PICO:

- Si en pacientes con AR y EspA en tratamiento con terapia biológica y en remisión mantenida (P) los niveles de fármaco (I) sirven como predictores de recaída (O).
- Si en pacientes con AR y EspA en tratamiento con terapia biológica y fallo primario o secundario (P) la información sobre los niveles de fármaco (I) modifica la actitud terapéutica según niveles de fármaco: cambio de fármaco o de diana, o intensificación de dosis (O).
- Si en pacientes con AR y EspA en tratamiento con terapia biológica en combinación o no con metotrexato (MTX) (P) los niveles de fármaco biológico (I) se asocian a la respuesta (O).

Para todas las preguntas se incluyeron cualquier tipo de diseño, experimental u observacional, siempre y cuando el estudio incluyese al menos 10 pacientes, y se excluyeron estudios en animales y de ciencia básica.

Tras la búsqueda sistemática se realizó una selección por pares (MML y LC) y se recuperaron los artículos relacionados. Posteriormente, se realizó una búsqueda manual secundaria de la bibliografía de los artículos que finalmente se incluyeron.

Discusión de aspectos prácticos en función de la evidencia

En una reunión del panel con las revisoras se analizaron los resultados de las revisiones sistemáticas y se discutió la respuesta a cada pregunta, buscándose el consenso entre todos los expertos, para su redacción, y anotándose el nivel de evidencia que apoyaba la

Tabla 1
Tipo de análisis

Tipos de análisis	Fundamento	Ventajas	Inconvenientes	Uso principal
ELISA captura	Análisis en fase sólida: placa recubierta con fármaco capturado o con fragmentos Fab de un monoclonal antifármaco	Cómodo Rápido Barato Buena sensibilidad y especificidad	Posible interferencia de FR (no cuando se emplean fragmentos Fab)	Detección de niveles de fármaco
ELISA «puente»	Análisis en fase sólida: placa recubierta con fármaco	Cómodo Barato Rápido Alta sensibilidad y especificidad	Falsos negativos para AcaF por interferencia del fármaco Falsos positivos para AcaF por FR No detecta AcaF IgG4	Detección de niveles de AcaF
RIA	Análisis en fase líquida con fármaco o TNF α marcados con ¹²⁵ I	Más sensible que ELISA para nivel de fármaco y detección de AcaF Menor interferencia del fármaco en la detección de AcaF	Necesidad de instalación radioactiva	Detección de niveles de fármaco Detección de AcaF
High mobility shift assay (HMSA)	Cromatografía de alta resolución en fase líquida	Muy sensible No interferencia del fármaco en la detección de AcaF	Muy caro Lento	Detección de niveles de fármaco Detección de AcaF
Funcionales	Análisis bioluminiscente con células que responden a TNF- α transfectadas con el gen de luciferasa	Detecta fármaco biológicamente activo <i>in vivo</i> y AcaF relevantes funcionalmente	Necesidad de manejar clones de células vivas almacenadas a -70 °C	Detección de fármaco activo Detección de AcaF relevantes
Electroquimioluminiscencia	Utiliza un electrodo recubierto de TNF para capturar el TNF α y un anticuerpo anti-PEG como reactivo de detección	Más sensible y específico que ELISA para medir niveles de fármaco y AcaF. Menor interferencia con el fármaco	Poco accesible, se está usando actualmente, sobre todo, en ensayos clínicos	Detección de niveles de fármaco y AcaF

AcaF: anticuerpo antifármaco; ELISA: enzimoimmunoanálisis; Fab: fragmento de la molécula del anticuerpo monoclonal que se une al antígeno; FR: factor reumatoide; RIA: radioinmunoanálisis; TNF- α : tumor necrosis factor α .

Tabla 2
Frecuencia de formación de anticuerpos antifármaco de los fármacos con autorización para artritis reumatoide y espondiloartritis

Biológico	Prevalencia de anticuerpos anti-fármaco Rango de % (número de estudios)		
	Artritis reumatoide	Espondiloartritis	Rango
Abatacept ^a	2-20 (7)		2-20 (9)
Adalimumab ^{a,b}	0-51 (33)	8-39 (9)	0-54 (56)
Certolizumab-Pegol ^{a,b}	2,8-37 (7)		3-37 (7)
Etanercept ^{a,b}	0-13 (25)	0 (4)	0-13 (34)
Golimumab ^{a,b}	2-10 (11)	0-6,4 (2)	0-10 (14)
Infliximab ^{a,b}	8-62 (48)	6,1-69 (10)	6-62 (63)
Rituximab ^a	0-21 (8)		0-21 (8)
Secukinumab ^c		0-0,3 (3)	0-0,5 (6)
Tocilizumab ^d	0-16 (14)		0-16 (17)
CT-P13 ^{a,b,d}	26-52 (2)	27 (1)	21-52 (3)

^a Indicación autorizada para artritis reumatoide.

^b Indicación autorizada para espondiloartritis.

^c Indicación autorizada para artritis psoriásica.

^d Infliximab, biosimilar.

Adaptada de Strand et al.⁶

recomendación resultante. Durante la reunión y posterior interacción por correo electrónico se incluyó la opinión de los expertos en aspectos prácticos para los que no se encontró evidencia científica que la apoyara. No se consultó a más expertos ni usuarios.

Con la evidencia y la opinión se elaboraron una serie de consejos prácticos a modo de vías de decisión clínica, sobre la utilidad de la determinación de los niveles de fármaco y de los AcaF y sobre su interpretación. Todas las indicaciones se redactaron bajo el consenso de los expertos.

Para cada sugerencia las revisoras redactaron el resumen de la evidencia y recabaron la opinión de los panelistas, que estuviera en consonancia con la evidencia, y los panelistas añadieron el aspecto práctico que pudiera derivarse de ella. La discusión fue abierta y cada apartado se redactó por consenso hasta que todos los panelistas refirieron estar cómodos con la redacción.

Resultados

Las revisiones sistemáticas que suponen la primera parte de este trabajo han sido publicadas⁷. A continuación se presentan los resultados de la discusión y consejos prácticos, con el resumen de la evidencia de apoyo resultante de la revisión sistemática de la literatura.

¿En qué situaciones clínicas es útil la medición de niveles de fármaco?

La medición de niveles de fármaco puede considerarse de utilidad en la toma de decisiones ante fallo primario o secundario a biológico; en pacientes en remisión, antes de optimizar o retirar el biológico, y parece poco útil en la suspensión temporal o de forma basal o rutinaria.

Mulleman et al. mostraron en 24 pacientes que la medición de los niveles de infliximab puede modificar la decisión de los médicos en el 50% de los casos y mejorar el control de la actividad de la enfermedad⁸. Méric et al., usando el mismo algoritmo que Mulleman, observaron una relación inversa entre las concentraciones séricas de infliximab y BASDAI en EspA⁹. Garcês et al. estudiaron 105 pacientes con AR y fallo a tratamiento a los que aleatorizaron a seguir con la estrategia estándar, o un algoritmo que incluía el nivel sérico del fármaco¹⁰. El grupo que siguió el algoritmo terapéutico basado en niveles de fármaco y AcaF cada 3 meses tenía más probabilidades de responder (OR = 7,91, p < 0,001, IC del 95%: 3,27-19,13) y alcanzar la baja actividad de la enfermedad (OR = 9,77, p < 0,001, IC del 95%: 4,69-20,37) que los que no se siguieron por algoritmo.

Ante un fallo de tratamiento la determinación de niveles permite entender la posible causa y tomar una decisión al respecto. Varios autores han realizado distintas interpretaciones para su uso¹⁰⁻¹³, que se resumen en el algoritmo de la figura 1. En síntesis, si los niveles de fármaco son indetectables o en rango infraterapéutico esto puede ser por: 1) inmunogenicidad, que habría que comprobar con la determinación de niveles de anticuerpos antifármaco —y

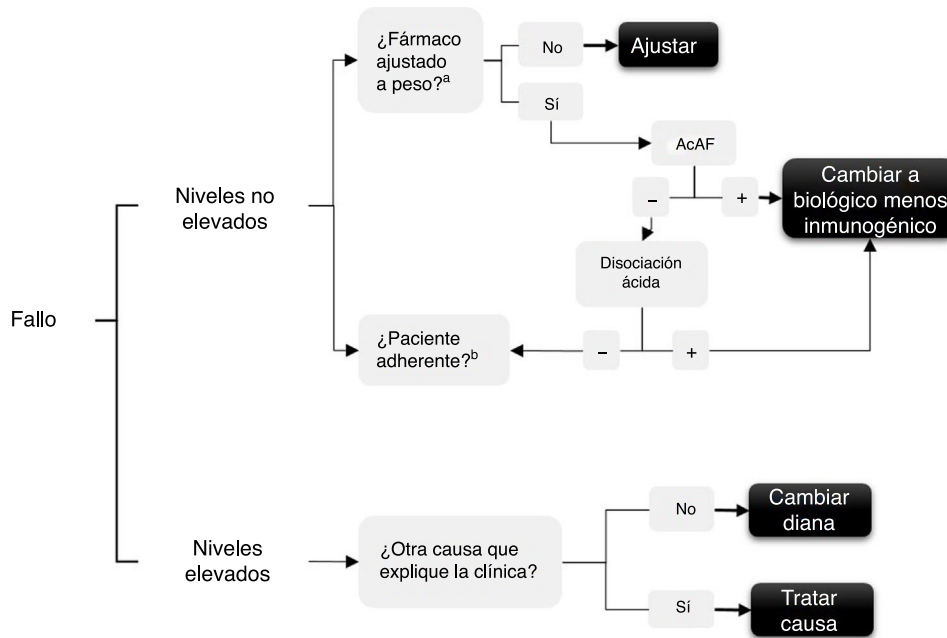


Figura 1. Algoritmo de uso de niveles de fármaco ante un fallo de tratamiento. AcAF: anticuerpos antifármaco; FAMES: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos. ^a Se puede ajustar al peso en infliximab y en golimumab, en pacientes > 100 kg. ^b Adherencia a FAMES y su dosis y al biológico.

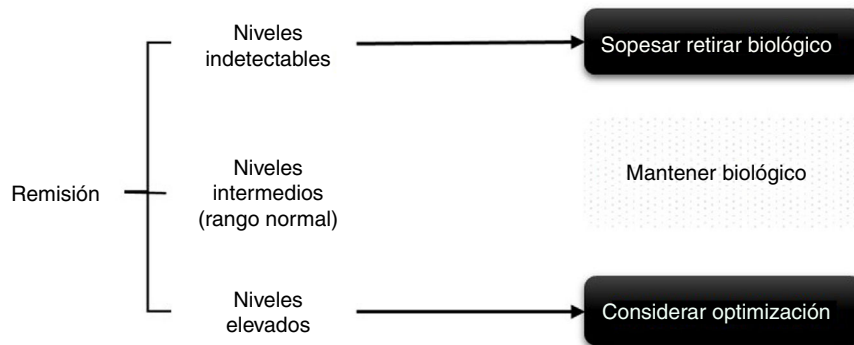


Figura 2. Algoritmo de uso de los niveles de fármaco en pacientes con remisión mantenida (> 6 meses).

valorar en este caso usar la técnica de disociación ácida si hay AcAF negativos, ya que demostrará AcAF si estaban presentes pero unidos al fármaco¹⁴— o 2) por falta de adherencia al tratamiento, tanto del biológico como del posible tratamiento concomitante con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMES), cuya causa habría que revisar con el paciente.

Por el contrario, si los niveles de fármaco son elevados o en rango terapéutico, y aun así el fármaco no es eficaz, pueden estar ocurriendo 2 situaciones: 1) que realmente la diana no es la adecuada, con lo que debemos cambiar a otro fármaco con otro mecanismo y no incidir en la misma familia (fallo primario); o 2) que la causa de la sintomatología actual puede no tener relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad para la que se indicó el biológico y deberse a otras causas (por ejemplo, el dolor producido por una estenosis de canal en un paciente para el que el anti-TNF se indicó por la EspA).

En el caso de pacientes en remisión duradera (definida como remisión durante al menos 6 meses a un año) o baja actividad, los niveles de fármaco se podrían utilizar para la toma de decisiones, tanto a la hora de espaciar o disminuir la dosis (fig. 2), aunque esto se sustentaba hasta hace poco en un estudio de adalimumab en el que

se comprobaba que predicen el mantenimiento de la respuesta¹¹. Más recientemente, en un ensayo clínico, se ha podido ver que los pacientes con niveles de adalimumab > 8 µg/ml pueden mantener respuesta tras la reducción sin rebrote de actividad¹⁵.

No hay datos que sustenten la monitorización rutinaria en todos los pacientes en seguimiento, tratados con un fármaco biológico, excepto si se aprecia pérdida de eficacia clínica o aparece una reacción infusional.

¿Cuál es la utilidad de la determinación de los niveles de fármaco, al poco tiempo de iniciar el tratamiento biológico?

La realización de los niveles de fármaco en pacientes que lleven poco tiempo en tratamiento (por ejemplo, con la segunda dosis de los fármacos intravenosos y al mes¹⁶ con subcutáneos, o a los 6 meses de iniciar tratamiento, una vez que ya se haya evaluado que no hay fallo primario), pueden tener cierta utilidad predictora en la toma de decisiones en pacientes con factores de mal pronóstico y que precisen intervenciones más rápidas. Sin embargo, no hay evidencia todavía suficiente en este tipo de pacientes para poder hacer unas recomendaciones generales.

Si se alcanzan niveles de fármaco elevados o en rango supra-terapéutico en los primeros meses, los pacientes tienen mayor probabilidad de respuesta y de alcanzar la remisión. Por el contrario, los pacientes que no alcanzan un nivel en rango terapéutico en los primeros meses de tratamiento tienen menor probabilidad de alcanzar la remisión. En estos casos, se debe vigilar especialmente la adherencia al tratamiento.

¿Qué factores se deben tener en cuenta a la hora de interpretar los niveles de fármaco?

La interpretación de los niveles de fármaco dependerá de múltiples factores. Además de considerar la actividad de la enfermedad de base, para evaluar el rango terapéutico de los niveles de fármaco se deben tener en cuenta otros factores, como la evaluación de la adherencia al mismo (niveles bajos de fármaco «obligan» a investigar sobre el cumplimiento de la pauta prescrita y su adherencia), el uso de fármacos concomitantes y también su adherencia y dosis adecuada, la conveniencia de un ajuste de dosis o la necesidad de un cambio en la diana terapéutica.

Índice de masa corporal

La obesidad puede afectar la farmacocinética de fármacos como los anti-TNF, ya que las adipocinas del tejido adiposo pueden aumentar el nivel de citocinas proinflamatorias. Se ha descrito en trabajos con etanercept¹⁷, adalimumab¹⁸ y certolizumab¹⁹ la relación inversa entre niveles de fármaco y el índice de masa corporal (IMC). Los obesos alcanzan menores niveles de fármaco, pudiendo afectar a la eficacia del tratamiento sin un incremento en la inmunogenicidad¹⁸. Sin embargo, en el trabajo de Sigaux et al.²⁰, no se encontró relación entre los niveles de tocilizumab y el IMC. Por lo tanto, parece necesario individualizar según el fármaco, el IMC del paciente e incluso la situación clínica en ese momento.

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

El uso de FAMES minimiza la aparición de AcaF^{21,22}, si bien los datos sobre la relación entre el uso de FAMES y los niveles de fármacos depende más del fármaco biológico y de la enfermedad de base. Por ejemplo, en EspA, el infliximab se usa a dosis más altas que en AR, y no se suele combinar a MTX. En cambio, en pacientes con AR tratados con infliximab y, especialmente con adalimumab, el tratamiento con MTX disminuye la inmunogenicidad y aumenta la supervivencia del fármaco, existiendo incluso una relación inversa entre la dosis de MTX y los niveles de AcaF en pacientes tratados con adalimumab²³. Aunque hay más controversia en EspA, los estudios publicados apuntan a una mayor supervivencia del fármaco y menor inmunogenicidad entre los pacientes con tratamiento concomitante con FAMES. En el caso del tocilizumab los niveles de fármaco no se ven influenciados por el uso concomitante de MTX²⁰.

¿Cuál es la técnica recomendada para su determinación?

La mayoría de los trabajos sobre el tema utilizan la técnica ELISA captura para estudiar los niveles de fármaco y ELISA «puente» para los autoanticuerpos. El ELISA «puente» es una técnica barata, de

acceso en cualquier centro hospitalario y con la que es fácil automatizar la medición; por el contrario, es menos sensible, no detecta anticuerpos IgG4, que están unidos al fármaco. Por otro lado, la técnica RIA (radioinmunoensayo) es más específica, presenta menos interferencias por artefactos inducidos, pudiendo detectar IgG1, IgG2 y especialmente IgG4 unidos al fármaco. Sin embargo, se trata de una técnica más compleja, más cara y al manejar isótopos sería preciso un servicio de medicina nuclear. La concordancia entre ambas técnicas es mayor cuando los niveles de AcaF son altos²⁴.

La estandarización de las técnicas actuales para la determinación de los niveles de fármaco biológico es una de las cuestiones que no están totalmente resueltas. En nuestro país normalmente los kits utilizan método de ELISA (kit español de Grifols). En este campo se han realizado varios estudios interlaboratorio (con la misma muestra) y de comparación con otros kits/técnicas con excelente correlación^{25–28}.

¿Cuál es el mejor momento para tomar la muestra?

La mayoría de los trabajos miden los niveles en valle, que correspondería a las concentraciones mínimas, esto es, las recogidas el día de la administración de la dosis de tratamiento, previo a su administración, ya que se suelen correlacionar estos niveles con la respuesta clínica⁴. Los niveles de autoanticuerpos también se miden en el momento valle, cuando los niveles plasmáticos del fármaco son mínimos (evitando de esta manera posibles interferencias), con lo que se tendrá en cuenta la vida media de los fármacos a estudio (tabla 3).

¿Cuál es el nivel de fármaco adecuado (rangos terapéuticos)?

Este es un aspecto relevante, y sobre el que existe mucha confusión en la literatura publicada, debido especialmente a la población utilizada en los estudios, el tipo de respuesta terapéutica estudiada, las técnicas de medición y a las distintas unidades de medidas utilizadas. De hecho, no se está seguro de que los rangos en una enfermedad activa sean los mismos que en remisión.

Estudios en adalimumab, donde se determinaba el nivel terapéutico, y en los que realizaron el análisis mediante curva ROC²³, se habla de niveles de 5 µg/ml (equivalente a 5 mg/l)¹³ o incluso más bajos^{25,29}. Kneepkens et al.¹⁷ no encontraron una dosis óptima en 162 pacientes con EspA en tratamiento con etanercept. Un trabajo recientemente publicado indicó en pacientes con EspA axial que los niveles de golimumab en suero de 0,7 a 1,4 mg/l eran adecuados para controlar la actividad de la enfermedad, y que aumentos en la dosis de fármaco circulante no daba como resultado mayor beneficio³⁰. En el caso del infliximab el análisis de 66 pacientes con AR que iniciaron tratamiento con infliximab proponen una dosis de 4,4 µg/ml en la semana 6¹⁶. Por último, Jani et al. describieron en 115 pacientes con AR tratados con certolizumab tendencia en pacientes con niveles más altos de certolizumab (> 23–24 µg/ml) de mejoría del DAS28 respecto al basal¹⁹. En un modelo de farmacocinética y farmacodinamia poblacional con tocilizumab se establecieron unos niveles terapéuticos de 3,7 µg/ml, aunque con gran variabilidad individual. No obstante, solo la presencia

Tabla 3

Vida media de los fármacos en los que se realiza medición de niveles de fármacos y anticuerpos

Fármaco	Estructura	Tiempo de vida media (días)
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	10-14
Golimumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	12
Certolizumab pegol	Fracción Fab de anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 conjugado con polietilenglicol	14
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico (humano-murino) IgG1	9-11,5
Etanercept	Proteína de fusión humana: fracción FC de IgG1 y receptor soluble p75 del TNF	3-4,8
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado antirreceptor de interleucina-6	11-21

Fab: fragmento de unión al antígeno; FC: fragmento cristalizante; IgG1: inmunoglobulina G1; TNF: factor de necrosis tumoral.

de niveles detectables ($> 1 \mu\text{g/ml}$) es suficiente para suprimir la respuesta de fase aguda (PCR)³¹.

¿Cuándo se debe realizar la medición de anticuerpos anti-fármaco?

La medición de los AcaF se considera que solo tiene relevancia clínica en los siguientes supuestos:

- Cuando los niveles de fármaco son bajos o indetectables.** Los niveles indetectables de fármaco pueden relacionarse con la aparición de AcaF neutralizantes, que bloquean la acción del fármaco. Si hay nivel de fármaco detectable, con la técnica ELISA no se detectará AcaF, pues estará unido al fármaco. En pacientes con niveles de adalimumab $< 2 \text{ mg/l}$ un estudio muestra que la disociación ácida puede separar esta unión haciendo el AcaF detectable en cerca del 50% de los casos¹⁴, aunque en la práctica no se suele utilizar con niveles detectables. En los pacientes con AcaF estos se pueden detectar incluso meses más tarde de haber retirado el fármaco.
- Fallo terapéutico.** La evaluación de los AcaF permite ayudar a seleccionar la opción terapéutica potencialmente más eficaz (cambio de anti-TNF u otra diana terapéutica o evaluar adherencia) (fig. 1). Solo un tercio de los fracasos secundarios en pacientes tratados con anti-TNF monoclonal son por formación de AcaF^{4,32}.
- Reacciones infusionales.** Ante una reacción infusional se debe evitar el mismo anti-TNF, pero en aquellos pacientes que hayan presentado reacciones leves o hayan interrumpido el tratamiento la detección de AcaF puede ser útil para valorar la posibilidad de reintroducir el mismo fármaco. La mayor parte de las reacciones infusionales no son debidas a AcaF, sino a la velocidad de infusión^{4,33}.

Discusión

La llegada de los fármacos biológicos, además de suponer un cambio radical en el manejo de las enfermedades inmunomediadas, ha supuesto también un gran aumento del gasto farmacéutico. Teniendo en cuenta el gran impacto que estos tratamientos han tenido en el presupuesto de farmacia, el mejorar la coste-efectividad debe ser un objetivo prioritario³⁴.

Hay diversas publicaciones, tanto en el ámbito de la reumatología como en el de la gastroenterología, sobre enfermedades inflamatorias crónicas en tratamiento con terapia biológica, que respaldan la asociación entre la respuesta clínica y los niveles séricos de fármaco biológico^{25,35,36}. Sin embargo, no parece adecuado el uso sistemático de la medición de los niveles, las decisiones terapéuticas deben basarse fundamentalmente en la clínica y, en todo caso, la determinación de los niveles de fármaco y AcaF sí puede ser de utilidad en determinadas situaciones clínicas mencionadas: fallo secundario, sobre todo; pacientes en remisión mantenida, candidatos a optimización o suspensión de terapia; valoración de adherencia y ante reacciones infusionales, aunque la decisión terapéutica siempre se tomará en combinación con los datos clínicos.

Este trabajo pretende elaborar, tras haber realizado una revisión de la literatura, unos algoritmos preliminares de posibles pautas para solicitar y evaluar los posibles escenarios en los que puede ser útil la determinación de los niveles, y facilitar así su implantación como una herramienta en la práctica clínica. Se sugiere extraer los niveles de fármaco en valle, y estos se suelen clasificar en bajos, medios o altos según un rango terapéutico definido en cada estudio para el agente biológico empleado y según la situación clínica del paciente (remisión o actividad tras fallo terapéutico). El principal inconveniente que encontramos es que no se dispone de rangos

terapéuticos de niveles de fármaco validados universalmente para cada uno de los agentes biológicos y para cada situación clínica, así como también existe todavía falta de estandarización en cuanto a qué técnicas usar para la medición de niveles. En España la técnica que más se recomienda emplear es ELISA, y en pacientes con niveles de fármaco bajos o infraterapéuticos y ausencia de AcaF realizar además disociación ácida^{14,37}.

Se sugiere, por tanto, plantear optimización del fármaco biológico en pacientes con actividad de la enfermedad controlada y niveles de fármaco altos^{15,38–41}, mantener el tratamiento igual si los niveles son intermedios y valorar discontinuación de la terapia si los niveles de fármaco son bajos o indetectables. En pacientes con fracaso terapéutico, si los niveles de fármaco son altos, se habrá de cambiar a otro fármaco con distinto mecanismo de acción y/o valorar otras causas responsables de la sintomatología distintas a la actividad de la enfermedad. Y, por el contrario, si los niveles son bajos habrá de comprobarse la presencia de AcaF y/o la adherencia al biológico y al FAMES concomitante si lo hubiese. En los casos en los que el paciente pudiera presentar fallo terapéutico con niveles de fármaco y AcaF indetectables se aconseja comprobar la adherencia, ya que el ajuste de dosis del fármaco biológico según el peso del paciente (si el fármaco lo permite), no está avalado por la literatura en reumatología. De este modo, en el estudio PREMIER⁴² no se conseguían mejores resultados reduciendo el intervalo de adalimumab en pacientes con AR y en el estudio Loadet⁴³, por ejemplo, no se encontraba ningún beneficio clínico con más dosis de etanercept en pacientes con EspA axial, por lo que no se recomienda en la práctica habitual, además, por el aumento de costes y de efectos secundarios que puede suponer⁴⁴.

Se han descrito también algunos factores a tener en cuenta que pueden influir en los niveles de fármaco, la relación inversa que existe con el IMC (excepto en un estudio con tocilizumab²⁰ y la asociación del uso de FAMES concomitante (el más usado MTX) con mayores niveles de fármaco y menos inmunogenicidad, aunque en EspA hay más controversia^{45,46}, y en el caso del tocilizumab no hay diferencias entre asociar o no FAMES concomitante²⁰). La mayoría de los algoritmos publicados señalan la optimización de dosis en pacientes con niveles séricos elevados del fármaco, puesto que al reducir la dosis es muy probable que se llegue a un nivel dentro de la normalidad o intermedio. En niveles intermedios o de rango normal es los que el paciente debería mantenerse para obtener el máximo beneficio, y en esta situación no parece razonable la reducción de dosis, al menos con la misma intensidad que suele realizarse en pacientes en remisión, pues si pensamos en la farmacocinética de estos fármacos sería muy probable que el paciente entrara en niveles infraterapéuticos y poder perder eficacia clínica. Estas pautas, pueden ser también de interés en aquellos pacientes en los que ya se ha iniciado una pauta de optimización, para explorar si se puede continuar el ajuste de dosis, siempre en función de la situación clínica del paciente.

En los últimos años han aparecido fármacos biosimilares de los anti-TNF. Para su autorización estos fármacos han tenido que realizar ensayos clínicos en los que los datos de inmunogenicidad debían ser similares a los productos originales. Así, la inmunogenicidad de cada uno de los biosimilares, tanto de infliximab^{47,48} como de adalimumab^{49,50}, aprobados fue similar a la del fármaco «original». Con el etanercept, como es menos inmunogénico que los anticuerpos monoclonales anti-TNF, se obtuvo también una prevalencia más baja y se detectó una prevalencia mucho más baja de AcaF, tal y como pasa con el etanercept no biosimilar^{51–53}. De este modo, los comentarios realizados sirven para los fármacos biológicos, tanto para los originales como para los biosimilares.

Por lo tanto, la monitorización de los niveles de fármaco y AcaF es un tema a debate todavía; para que se pueda realizar de forma generalizada en la práctica clínica serían necesarios, en primer lugar, más estudios y mayor evidencia que permitiese definir de

forma universal los rangos terapéuticos de los niveles de fármaco. Basándonos en ellos se podrían tomar decisiones terapéuticas individualizadas por paciente en aquellas situaciones clínicas que permitiesen un mayor ahorro de costes y una disminución de los efectos secundarios asociados a la terapia biológica.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por Grifols a través de la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB). El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente los puntos de vista oficiales de Grifols.

Conflicto de intereses

MML, TO, JC y LC refieren no tener conflictos de intereses respecto al tema de investigación.

JR ha participado en asesorías, conferencias o proyectos de formación/investigación financiados por Abbvie, BMS, Grifols, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche y UCB.

AB ha participado en asesorías, conferencias o proyectos de formación/investigación financiados por Pfizer, Abbvie, UCB, Roche, Novartis, BMS, Sandoz, Celltrion y Nordic.

RS ha participado en asesorías, conferencias o proyectos de formación/investigación financiados por BMS, MSD, Pfizer, Abbvie, UCB y Roche.

JT ha recibido fondos para la formación y/o para proyectos de investigación de Gebro, Jansen, Pfizer, Roche y Sanofi.

Bibliografía

- Shi S. Biologics: An update and challenge of their pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2014;15:271–90.
- Mould DR. The pharmacokinetics of biologics: A primer. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 1:61–9.
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:457–62.
- García Ruiz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, Llinares Tello F, Valor Mendez L. [Anti-tumor necrosis factor drug therapy: The usefulness of monitoring drug levels and anti-drug antibodies in clinical practice]. *Med Clin (Barc).* 2016;147:410–6.
- Lin K, Mahadevan U. Pharmacokinetics of biologics and the role of therapeutic monitoring. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:565–79.
- Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *BioDrugs.* 2017;31:299–316.
- Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alen J, Sanmarti R, Tornero J, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: A systematic review. *Rheumatol Int.* 2018;38:975–83.
- Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau E, Magdelaine-Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R178.
- Meric JC, Mulleman D, Ducourau E, Lauferon F, Miow Lin DC, Watier H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab in spondyloarthritis: An observational open-label study. *Ther Drug Monit.* 2011;33:411–6.
- Garces S, Antunes M, Benito-García E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1138–43.
- Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Chen HH, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:143–8.
- Krieckaert CLM, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJJ, Lems WF, Lafaber FPJG, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: An evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:361–8.
- Rosas J, Llinares-Tello F, de la Torre I, Santos-Ramirez C, Senabre-Gallego JM, Valor L, et al. Clinical relevance of monitoring serum levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:942–8.
- Llinares-Tello F, Rosas-Gomez de Salazar J, Senabre-Gallego JM, Santos-Soler G, Santos-Ramirez C, Salas-Heredia E, et al. Practical application of acid dissociation in monitoring patients treated with adalimumab. *Rheumatol Int.* 2014;34:1701–8.
- l'Ami MJ, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Vollenhoven RF, Rispen T, Boers M, et al. Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations: An open-label, non-inferiority, randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;77:484–7.
- Teresa J, Chamada PR, Ana MF, Victoria NC, Theo R, Annick V, et al. Predictive value of serum infliximab levels at induction phase in rheumatoid arthritis patients. *Open Rheumatol J.* 2017;11:75–87.
- Kneepkens EL, Krieckaert CLM, van der Kleij D, Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma IE, Rispen T, et al. Lower etanercept levels are associated with high disease activity in ankylosing spondylitis patients at 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1825–9.
- Rosas J, Llinares-Tello F, Senabre-Gallego JM, Barber-Valles X, Santos-Soler G, Salas-Heredia E, et al. Obesity decreases clinical efficacy and levels of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:145–8.
- Jani M, Isaacs JD, Morgan AW, Wilson AG, Plant D, Hyrich KL, et al. High frequency of antidrug antibodies and association of random drug levels with efficacy in certolizumab pegol-treated patients with rheumatoid arthritis: Results from the BRAGSS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:208–13.
- Sigaux J, Hamze M, Daien C, Morel J, Krzysiek R, Pallardy M, et al. Immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2017;84:39–45.
- Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Lauferon F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R105.
- Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 2011;305:1460–8.
- Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispen T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:513–8.
- Jani M, Isaacs JD, Morgan AW, Wilson AG, Plant D, Hyrich KL, et al. Detection of anti-drug antibodies using a bridging ELISA compared with radioimmunoassay in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients with random drug levels. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:2050–5.
- Chen DY, Chen YM, Tsai WC, Tseng JC, Chen YH, Hsieh CW, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:e16.
- Ruiz-Arguello B, del Agua AR, Torres N, Monasterio A, Martínez A, Nagore D. Comparison study of two commercially available methods for the determination of infliximab, adalimumab, etanercept and anti-drug antibody levels. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:e287–9.
- Valor L, Hernandez-Florez D, de la Torre I, Llinares F, Rosas J, Yague J, et al. Agreement in assessment of infliximab and adalimumab levels in rheumatoid arthritis: Interlaboratory and interassay comparison. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:617–23.
- Llinares-Tello F, Rosas J, de la Torre I, Valor L, Barber X, Senabre JM, et al. Comparative study of both versions of an immunoassay commercialized for the therapeutic drug monitoring of adalimumab in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2014;10:105–8.
- Sanmarti R, Inciarte-Mundo J, Estrada-Alarcon P, Garcia-Manrique M, Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, et al. Towards optimal cut-off trough levels of adalimumab and etanercept for a good therapeutic response in rheumatoid arthritis. Results of the INMUNOREMAR study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:e42.
- Martinez-Feito A, Plasencia-Rodriguez C, Navarro-Compan V, Jurado T, Kneepkens EL, Wolbink GJ, et al. Optimal concentration range of golimumab in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:110–4.
- Levi M, Grange S, Frey N. Exposure-response relationship of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in a large population of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2013;53:151–9.
- Balsa A, Sanmarti R, Rosas J, Martin V, Cabeza A, Gomez S, et al. Drug immunogenicity in patients with inflammatory arthritis and secondary failure to tumour necrosis factor inhibitor therapies: The REASON study. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:688–93.
- Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Garcia-Carazo S, Lojo L, Nuno L, Villalba A, et al. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R79.
- Laine J, Jokiranta TS, Eklund KK, Vakevainen M, Puolakka K. Cost-effectiveness of routine measuring of serum drug concentrations and anti-drug antibodies in treatment of rheumatoid arthritis patients with TNF-alpha blockers. *Biologics.* 2016;10:67–73.
- Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T, Study R. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Results from the RISING study. *Mod Rheumatol.* 2009;19:478–87.
- St. Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1451–9.
- Martin S, del Agua AR, Torres N, Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ruiz-Arguello B, et al. Comparison study of two commercially available methods for the

- determination of golimumab and anti-golimumab antibody levels in patients with rheumatic diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:e297–9.
38. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, et al. High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: A post hoc analysis of the RISING study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:194.
 39. Almirall M, Gimeno R, Salman-Monte TC, Iniesta S, Lisbona MP, Maymo J. Drug levels, immunogenicity and assessment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis under biologic tapering strategy. *Rheumatol Int.* 2016;36:575–8.
 40. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:921–6.
 41. Eng GP, Bouchelouche P, Bartels EM, Bliddal H, Bendtzen K, Stoltenberg M. Anti-drug antibodies, drug levels, interleukin-6 and soluble TNF receptors in rheumatoid arthritis patients during the first 6 months of treatment with adalimumab or infliximab: A descriptive cohort study. *PLoS One.* 2016;11:e0162316.
 42. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37.
 43. Navarro-Sarabia F, Fernandez-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: Results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1828–37.
 44. Plasencia C, Jurado T, Villalba A, Peitedado D, Casla MTL, Nuno L, et al. Effect of infliximab dose increase in rheumatoid arthritis at different trough concentrations: A cohort study in clinical practice conditions. *Front Med (Lausanne).* 2015;2:71.
 45. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, Bonilla G, Villalba A, Peitedado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1955–60.
 46. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CE, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:213–22.
 47. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaitė A, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:58–64.
 48. 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 infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: The PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1613–20.
 49. Cohen SBGM, Choy EH, Perez-Ruiz F, Pablos JL, Zhang N, Kaur P. Randomized, double-blind, phase 3 study of efficacy and safety of ABP 501 compared with adalimumab in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 Suppl 10.
 50. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1093–102.
 51. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaitė A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:51–7.
 52. Bae SC, Kim J, Choe JY, Park W, Lee SH, Park YB, et al. A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: The HERA study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:65–71.
 53. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176:928–38.