



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



Documento de consenso

## Actualización del Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares



Miguel Ángel Abad Hernández<sup>a,\*</sup>, José Luis Andreu<sup>b</sup>, Alejandro Balsa Criado<sup>c</sup>, Federico Díaz-González<sup>d</sup>, José Vicente Moreno Muelas<sup>e</sup>, Rubén Queiro Silva<sup>f</sup> y Juan J. Gómez-Reino<sup>g</sup>

<sup>a</sup> FEA Reumatología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Instituto de investigación IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>d</sup> Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canaria, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>e</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>g</sup> Fundación Ramón Domínguez, Reumatología y Reumatología Experimental y Observacional, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de diciembre de 2018

Aceptado el 20 de marzo de 2019

On-line el 1 de mayo de 2019

#### Palabras clave:

Posicionamiento

Sociedad Española de Reumatología

Biosimilares

Revisión

#### Keywords:

Position paper

Spanish Society of Rheumatology

Biosimilars

Review

### R E S U M E N

En el año 2015 la Sociedad Española de Reumatología (SER) publicó su posicionamiento sobre fármacos biosimilares. En esta actualización, la SER, sigue manifestando su compromiso inequívoco con la sostenibilidad del sistema sanitario de nuestro país y se alinea con las medidas que, sin reducir la calidad asistencial, estén encaminadas a asegurar su sostenibilidad. Desde la publicación del anterior posicionamiento la Comisión Europea ha autorizado la comercialización de nuevos fármacos biosimilares, lo que abre una excelente oportunidad de avanzar en la eficiencia de la atención sanitaria. En este nuevo escenario de incremento de la oferta terapéutica de biológicos, la SER considera imprescindible preservar la libertad de prescripción de los médicos que realizan la indicación de fármacos basándose exclusivamente en las características y circunstancias individuales de cada paciente, sin olvidar los aspectos económicos que se derivan de dicha actuación.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

### Update of the Position Paper of the Spanish Society of Rheumatology on Biosimilar Drugs

#### A B S T R A C T

In 2015 the Spanish Society of Rheumatology (Sociedad Española de Reumatología [SER]) published its position paper on biosimilar drugs. In this update, the SER, continues to manifest its unequivocal commitment to the sustainability of the health system of our country and is aligned with the measures that, without reducing quality of care, are aimed at ensuring its continuity. Since the publication of the previous position paper, the European Commission has authorized new biosimilar drugs, which provides an excellent opportunity to advance the efficiency of health care. In this new scenario of increased therapeutic offer of biologics, the SER considers it crucial to preserve the freedom of prescription of physicians who prescribe drugs based exclusively on the characteristics and individual circumstances of each patient, without forgetting the economic aspects there of.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Miguel.abad@telefonica.net](mailto:Miguel.abad@telefonica.net) (M.Á. Abad Hernández).

## Introducción

La incorporación de los fármacos biológicos (FB) ha supuesto una transformación del tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas. Su perfil de eficacia y seguridad ha permitido desarrollar una actividad normal a muchos pacientes que hasta su llegada veían reducida su calidad de vida. Los FB tienen un elevado impacto económico y su utilización ha significado un esfuerzo relevante para el Sistema Nacional de Salud español<sup>1</sup>.

La autorización de comercialización de la Comisión Europea tras la opinión positiva de la *European Medicines Agency* (EMA) de fármacos biosimilares (BS) de los FB originales ha abierto una oportunidad de avanzar en la eficiencia de la atención sanitaria. Según la EMA, un BS es un FB que contiene una versión de la sustancia activa de un producto biológico original ya autorizado (fármaco de referencia [FR])<sup>2</sup>. Para su aprobación, un BS debe demostrar en un ejercicio de comparabilidad directa que las diferencias con su original no tienen efecto sobre su seguridad y eficacia.

La incorporación a la práctica clínica habitual de los BS plantea nuevos retos, como la libertad de prescripción del médico al elegir qué diana bloquear y con qué producto, la idoneidad de la sustitución masiva por motivos económicos o de la intercambiabilidad decidida por el binomio paciente–reumatólogo, o la posibilidad, no evaluada formalmente en ensayos clínicos (EC), de cambiar de un BS a otro BS por decisiones de compra centralizada tomadas bajo criterios exclusivamente económicos.

En 2015, la Sociedad Española de Reumatología (SER) publicó su posicionamiento sobre el uso de BS en las enfermedades reumáticas<sup>3</sup>. En este artículo se actualiza este posicionamiento a la luz de los nuevos datos que han aparecido desde su publicación.

## Normativa EMA

La EMA, pionera en el desarrollo y establecimiento del proceso regulatorio para la autorización de BS, es la responsable de evaluar las solicitudes de los FB, incluidos BS, antes de su comercialización en la Unión Europea (UE). La EMA ha publicado distintas guías científicas sobre los BS (tabla 1). Según la legislación sobre medicamentos de la UE, los BS deben seguir un procedimiento de registro centralizado coordinado por EMA, y son evaluados por los mismos expertos que evalúan los FR. El Comité para Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) emite una opinión científica sobre la aprobación y, finalmente, la Comisión Europea (CE) toma la decisión final sobre la autorización de comercialización en la UE. Este procedimiento centralizado es válido en todos los países de la UE, sin embargo, la EMA no realiza recomendaciones acerca de la intercambiabilidad entre FR y BS, y es cada estado el que decide sobre intercambiabilidad en base a la información científica disponible y a sus respectivos marcos legales. La EMA especifica que cualquier decisión sobre intercambio debe involucrar al prescriptor y al paciente<sup>4</sup>.

## Marco legal español

El uso de BS suscita controversias, especialmente en lo referente a intercambiabilidad y sustitución, conceptos que parecen próximos pero que desde el punto de vista técnico y médico-legal son diferentes, y a la incidencia que sobre la libertad de prescripción puedan tener criterios economicistas de los gestores.

En la legislación española, a la espera de una regulación específica sobre BS, la norma básica a seguir está contenida en la *Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, que interpreta la sustitución como el acto por el cual el farmacéutico puede, excepcionalmente y por motivos concretos como urgencia o desabastecimiento, dispensar un

**Tabla 1**

Principales guías EMA sobre biosimilares

Guideline on similar biological medicinal products	CHMP/437/04 Rev 1 Publicada 29/10/2014
Guideline on similar biological medicinal product containing biotechnology derived proteins as active substance: Non clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BWP/247713/2012 Publicada 03/06/2014
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	EMA/CHMP/BWP/403543/2010 Publicada 15/6/2012
Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived medical products	EMA/CHMP/BWP/86289/2010 Publicada 15/06/12
Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	EMA/CHMP/BWP/101695/2006 Publicada 19/07/2007
Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BWP/14327/2006 Rev.1 Publicada 1/06/2017
ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products	CPMP/ICH/5721/03 Publicada 01/06/2005

medicamento diferente al prescrito por el médico, sustituyéndolo por otro de igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación, quedando excluidos de esa posibilidad los medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo. Así pues, la posibilidad de sustitución por parte del farmacéutico queda limitada a productos idénticos entre sí, lo que no es aplicable a los FB y sus BS. En la *Orden SCO 2874-2007 de 28 de septiembre*, se publicó la lista de medicamentos no sustituibles, que incluye a los FB, y en la *Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de 24/4/2009*, se hace expresa mención a ello.

En cuanto a la intercambiabilidad, el artículo 89.5 de la *Ley de Garantías (Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio)* indica que «en el caso de los medicamentos BS, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad», lo que indica que los BS tienen un régimen jurídico diferencial, pero no se concreta su regulación específica. Existe controversia sobre si solo se aplica a las oficinas de farmacia y no al hospital. Cabe recordar que actualmente hay BS, como los de insulina, comercializados en oficinas de farmacia, por lo que sería un contrasentido que no se permitiera la sustitución en oficinas de farmacia y sí en el ámbito hospitalario.

El Gobierno de España, en respuesta a una pregunta parlamentaria, ha reconocido que «los medicamentos biosimilares son FB y que como tal no son sustituibles o intercambiables en la dispensación sin el conocimiento del médico prescriptor» (BOCG, serie D n.º 472, 5 junio de 2014, página 345).

Según nuestra legislación, queda claro que los FB no pueden ser sustituidos sin contar con el prescriptor, por lo que cualquier cambio entre FB tendrá que realizarse por iniciativa o de acuerdo con el prescriptor, de manera que ya no se tratará legalmente de una sustitución sino de un intercambio.

Dejando aparte la normativa legal, entre las sociedades científicas existe pleno acuerdo en cuanto a la necesidad de participación del clínico en la decisión de intercambiabilidad, expresado en sus

respectivos posicionamientos. Únicamente la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria hace una matización atribuyendo a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica la capacidad de decidir acerca del intercambio en el ámbito hospitalario dado que en ella están representados los prescriptores. Esta posibilidad de decisión colegiada no es aceptable, dado que la normativa que regula el funcionamiento de dicha comisión (*Real Decreto 521/1987, de 15 de abril*) no le atribuye esa competencia y que la responsabilidad del tratamiento no es colegiada sino personal y corresponde al médico, que es el depositario exclusivo de la competencia para prescribir, según el artículo 79 de la *Ley de Garantías*.

#### Información al paciente y libertad de prescripción

La relación médico-paciente se basa en la confianza, la comunicación y la autonomía del paciente, por lo que este ha de estar informado del tratamiento que se le ofrece, y de acuerdo con él. Es una exigencia social, deontológica y legal, dado que la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre*, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, indica en su artículo 2 que «*toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes o usuarios*», por lo que cualquier variación en las condiciones del paciente debe serle comunicada, incluyendo la necesidad de informar del cambio de un tratamiento concreto, debiendo ponderar el médico responsable la necesidad de un consentimiento por escrito, que será más necesario cuanto más dudoso sea el resultado de su intervención, como especifica el artículo 10 de dicha Ley.

Así pues en España no es legalmente posible la sustitución de biológicos a nivel de Farmacia Hospitalaria (FH) y la intercambiabilidad es responsabilidad del médico prescriptor que deberá tener en cuenta consideraciones éticas, clínicas y siempre con el consentimiento del paciente.

Dentro de la máxima colaboración con los gestores y FH, los médicos tenemos el derecho a seleccionar entre los medicamentos incluidos en el régimen de financiación estatal el que consideremos más apropiado para el paciente. Dicha capacidad está reconocida el artículo 36 de la *Constitución*, el artículo 4.7 de la *Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias*, el artículo 77.1 de la *Ley 29/06* y el *Decreto 2065/1974*.

#### Farmacovigilancia. Prescripción por nombre comercial

Con la finalidad de asegurar la trazabilidad, en concreto en la atribución de potenciales efectos adversos, los FB se deben prescribir por nombre comercial. Según el artículo 5.12 del *Real Decreto 577-2013 de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*, se deben implementar medidas encaminadas a identificar el nombre del medicamento y número de lote en aquellas notificaciones que involucren a medicamentos de origen biológico o biotecnológico.

### Controversias biosimilares

#### Complejidad estructural y fabricación de fármacos biológicos

Los productos biológicos, incluyendo los BS, son proteínas grandes y complejas cuya producción requiere la maquinaria de transcripción y traslación de un organismo vivo, generalmente una célula de mamífero. Los FB pueden tener múltiples isoformas que difieren entre sí de forma mínima (microheterogeneidad) debido a: 1) modificaciones postraslacionales y 2) cambios menores en su proceso de fabricación, como diferentes medios de cultivo, de temperatura o técnicas de purificación<sup>5</sup>. Esta microheterogeneidad

puede influir en la inmunogenicidad, hecho más relacionado con la eficacia clínica que con la seguridad.

Para producir un BS, se debe analizar exhaustivamente el FR y mediante ingeniería reversa<sup>6</sup> determinar su secuencia de aminoácidos. Los desarrolladores de BS deben tener conocimiento y experiencia en el desarrollo y fabricación de FB, y deben establecer sus propios protocolos ya que los procesos de fabricación de los FR están protegidos por leyes de propiedad intelectual. Incluso pequeños cambios del proceso de fabricación pueden dar lugar a diferencias entre BS y FR respecto al nivel y naturaleza de la glucosilación, plegamiento proteico o capacidad de interactuar con otras proteínas. Para recibir la aprobación regulatoria, estas modificaciones no deben afectar a la calidad, pureza o potencia del BS, ni dar lugar a cambios clínicamente significativos en seguridad o eficacia respecto al FR<sup>7</sup>.

Para crear un BS se utilizan herramientas y métodos analíticos sofisticados para demostrar que BS y FR no presentan diferencias relevantes estructuralmente. Sin embargo, un paquete de datos analíticos comparativos entre BS y FR no es suficiente para la aprobación del BS si no se aportan datos preclínicos (en animales) y clínicos (en humanos). Todos estos datos comprenden la «totalidad de la evidencia» con la que se evalúa el nivel de similitud del BS con su FR<sup>7-9</sup>.

Para su aprobación un BS debe pasar un largo camino de desarrollo que se puede dividir en 4 fases:

1. Transfectar la línea celular elegida con el ADN que lleva las «instrucciones genéticas» para producir la secuencia de aminoácidos del biológico.
2. En el proceso anterior se generan múltiples versiones del biológico, cada una producida por un «clon celular». Los científicos las evalúan para seleccionar el clon que produce el BS más parecido al FR.
3. El proceso de fabricación se desarrolla y perfecciona a escala industrial para generar una cantidad del BS suficiente para su comercialización.
4. Después del desarrollo del proceso de fabricación, se realizan pruebas preclínicas y clínicas. Las pruebas clínicas se someten a un proceso acelerado de evaluación clínica que a menudo implican 2 etapas en las que se compara el FR con el BS:
  - Una primera con voluntarios sanos (Fase Ia) o pacientes (Fase Ib) para probar que el cuerpo humano procesa el BS de la misma manera que el FR, es decir su objetivo principal es la farmacocinética y la farmacodinámica.
  - Una segunda etapa en un conjunto amplio de pacientes para probar que el BS tiene un nivel similar de eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el FR.

#### Extrapolación

La extrapolación de datos de eficacia y seguridad de un BS en una patología al resto de las indicaciones del FR es un concepto clave en las directrices de las agencias reguladoras y debe justificarse científicamente<sup>7,10,11</sup>. Esta debe basarse en la «totalidad de la evidencia», precisando datos no clínicos, análisis fisicoquímicos y funcionales que la justifiquen<sup>7,10-12</sup>. El proceso de comparación para establecer biosimilaridad se realiza bajo un enfoque paso a paso y a través de un exhaustivo ejercicio de comparabilidad, en el que cualquier diferencia relevante observada debe ser justificada. Inicialmente deben realizarse estudios no clínicos cuyo primer paso son los estudios *in vitro*, que deben ser lo suficientemente sensibles para detectar cualquier diferencia en la actividad biológica del BS y el producto biológico de referencia. El segundo paso consiste en valorar la necesidad de llevar a cabo estudios *in vivo*, donde debe evaluarse si, por ejemplo, existen efectos mediados por anticuerpos monoclonales no detectables en estudios *in vitro*. Sin

embargo, pueden no ser necesarios si la comparabilidad de los estudios *in vitro* ha sido satisfactoria. El tercer paso sería la realización de estudios *in vivo* propiamente dichos, cuyo enfoque dependerá de la necesidad de información adicional, no siendo precisos estudios de toxicidad en humanos<sup>3</sup>. Sin embargo, cuando el FR tiene mecanismos de acción diferentes dependiendo de las enfermedades en las que esté indicado<sup>7,10,11</sup>, puede ser necesario realizar nuevos estudios funcionales y/o farmacodinámicos para la aprobación regulatoria mediante extrapolación. Estos datos adicionales proporcionan una mayor seguridad de que el BS tendrá una eficacia y seguridad clínica similar en las indicaciones extrapoladas a las que se han obtenido en la indicación en la que se ha realizado el EC<sup>12</sup>.

No se puede exigir más predictibilidad en términos de seguridad y eficacia a un BS que a cualquier otro producto nuevo que llega al mercado<sup>13</sup>. De hecho, el extenso análisis preclínico que se exige a los BS, incluyendo los que se evalúan para la concesión de la extrapolación, en realidad reducen el grado de incertidumbre de estos compuestos en comparación con cualquier otro nuevo producto.

Las agencias reguladoras no tienen un enfoque único respecto a la extrapolación de indicaciones. Estudian caso por caso y pueden llegar a diferentes decisiones. Por ejemplo, el infliximab original tiene aprobación para artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), psoriasis, artritis psoriásica (APs), colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC)<sup>14</sup>. Los BS de infliximab, CT-P13 y SB2 solo han sido estudiados mediante ensayos de comparación directa con el innovador en pacientes con AR<sup>15,16</sup> y EA<sup>17</sup>. La EMA, FDA y los reguladores coreanos aprobaron CT-P13 (Remsima® e Inflectra®) para todas las indicaciones del FR<sup>18,19</sup>. Sin embargo, Japón los aprobó solo para AR, EC y CU<sup>20</sup> y la agencia canadiense no apoyó inicialmente la extrapolación de datos clínicos para EC o CU, exigiendo una evaluación clínica en estas patologías<sup>21,22</sup>. Recientemente, la agencia canadiense aprobó las indicaciones para EC, EC fistulizante y CU para este BS de infliximab basándose en la evidencia acumulada sobre su similitud con el innovador respecto a calidad, mecanismo de acción, fisiopatología de la enfermedad, perfil de seguridad, régimen de dosificación, y sobre la experiencia clínica con el innovador<sup>23</sup>.

Tal y como se ha comentado, la extrapolación es una extensión científica lógica del concepto de BS. Sin embargo, se han expresado opiniones en su contra<sup>24–26</sup> centradas en la seguridad, sobre todo en la edad pediátrica<sup>27</sup> y en la eficacia clínica en las enfermedades inflamatorias intestinales en las que el mecanismo de acción es diferente al de la AR<sup>28</sup>. La decisión inicial de EMA y FDA de aceptar la extrapolación del BS de infliximab a enfermedades inflamatorias intestinales en lo que respecta a eficacia, seguridad e inmunogenicidad está siendo refrendada por estudios observacionales<sup>29–31</sup> y 2 recientes revisiones sistemáticas<sup>32,33</sup> que concluyen que no existen diferencias en eficacia, seguridad e inmunogenicidad respecto al FR.

### Intercambio/sustitución

Una de las cuestiones más controvertidas es si en pacientes con enfermedad estable o controlada se puede cambiar el FR por el BS sin perder eficacia ni aumentar efectos adversos. Dos informes de la UE, para profesionales y para pacientes evalúan este aspecto. En el de profesionales se indica: «Las decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades competentes de cada país y están fuera del ámbito de la EMA y del CHMP»<sup>34</sup>. El de pacientes indica: «Toda decisión de intercambio terapéutico (cambiar un medicamento por otro) debe ser tomada por su médico consultándole a usted y teniendo en cuenta cualquier posible práctica establecida sobre el uso de medicamentos biológicos de su país. Para cualquier pregunta relativa al cambio de un medicamento biológico por otro,

los pacientes deben consultar a su médico, farmacéutico o enfermero especializado»<sup>35</sup>.

La EMA y la CE han publicado conjuntamente una guía para profesionales de la salud, donde se recoge que: «La EMA no regula la intercambiabilidad, el cambio ni la sustitución de un medicamento de referencia por su BS. Estos son competencia de los Estados Miembros de la UE»<sup>4</sup>. Es decir, la autorización de un BS no significa que sea considerado intercambiable con su FR. Por tanto, la intercambiabilidad (práctica médica de cambiar un medicamento por otro con el cual se espera lograr el mismo efecto, por iniciativa o con la aprobación del médico prescriptor) en contraposición a la sustitución (práctica de sustituir el medicamento prescrito por otro equivalente por parte del farmacéutico en el acto de la dispensación, sin previa consulta o sin conocimiento del médico prescriptor) debe ser una decisión clínica del médico, realizada de forma individual, basada en la evidencia científica y con conocimiento y consentimiento del paciente. Sin embargo, en la literatura médica anglosajona el término intercambio (*switching*) puede referirse a: 1) Cambiar un FR por otro, 2) Cambiar un FR por un BS, 3) Cambiar un BS por otro y 4) *Medical switch vs Non-Medical switch*. Esto introduce más variabilidad y controversia al interpretar los resultados y, desde un punto de vista clínico, cada una de estas acepciones del término intercambio puede tener distintas consecuencias.

Tras la aprobación por la EMA del primer BS de un anticuerpo monoclonal en septiembre de 2013, múltiples estudios de extensión de los EC de distintos BS han evaluado el cambio del FR al BS, aunque con distintos diseños<sup>36</sup>. La mayoría han evaluado la transición del FR al BS y una minoría han estudiado el cambio simple (BS a FR y FR a BS después de la fase ciega) o cambios múltiples entre BS y FR. Según estos autores, la mayoría de los estudios no son sensibles para excluir posibles riesgos asociados con la práctica de alternar entre FB que son muy similares (pero no idénticos) entre sí.

En la extensión a 102 semanas de CT-P13, los pacientes aleatorizados a Remicade® cambiaron a CT-P13, sin observarse diferencias en medidas de eficacia, efectos adversos ni en formación de anticuerpos antifármaco (AAF)<sup>37</sup>. En la extensión del PLANETAS tampoco se apreciaron diferencias en eficacia, seguridad e inmunogenicidad, aunque existía una disparidad numérica con un porcentaje mayor de efectos adversos y formación de AAF en el grupo con cambio del FR al BS: 4,8 vs. 3,3% y 27,4 vs. 23,3% respectivamente<sup>38</sup>. En la extensión del SB2 (Flixabi®), a 78 semanas, se realeatorizaron en la semana 54 a los pacientes del grupo inicial del Remicade® a seguir con él o cambiar a SB2, mientras que los pacientes aleatorizados inicialmente a SB2 continuaron con él. Un total de 94 cambiaron a SB2 y 101 continuaron con Remicade®; en la semana 78 el perfil de seguridad, eficacia e inmunogenicidad fue comparable entre los 3 grupos (SB2/SB2, Remicade®/SB2 y Remicade®/Remicade®)<sup>39</sup>.

En la fase de extensión del SB4, que incluyó a 254 pacientes, 126 continuaron con SB4 y 119 cambiaron de Enbrel® a SB4, observándose respuesta clínica, PROS y datos de progresión radiológica comparables<sup>40</sup>. En el estudio EGALITY se realizaron cambios múltiples entre Enbrel® y GP2015. El estudio tenía 4 periodos: a) cribado, b) periodo de tratamiento 1 (semana 0-12) aleatorización 1:1 a GP2015 (n=264) o Enbrel® (n=267), c) periodo tratamiento 2 (semana 13-30) en el que los pacientes con al menos una mejora del 50% en el PASI fueron aleatorizados a continuar con GP2015 o a una secuencia de tratamiento alternativo entre GP2015 y Enbrel® cada 6 semanas, y d) fase de extensión (semana 31-52) en la que los pacientes seguían recibiendo el tratamiento administrado durante las 6 semanas finales del periodo 2. En semana 30 y 52 no se observaron diferencias en la variable de desenlace primaria, PASI 75 ni resto de variables. También se observó que los cambios múltiples entre Enbrel® y GP2015 no incidían sobre eficacia, ni

**Tabla 2**  
Estudios de vida real con intercambio de Remicade® a CTP13

Estudio (país)	Centros	Total pacientes (n.º switched)	Indicación	Duración	Resultados
Nikiphorou et al. <sup>43</sup> (Finlandia 2015)	1	39 (39)	AR, EA, APs, AIJ, artritis reactiva	13 meses	Tasa de retención 71,8%
Malaiya et al. <sup>45</sup> (Reino Unido 2016)	1	31 (30)	AR, EA, APs	12 semanas	Respuestas DAS28, BASDAI y PSARC similares pre- y post-switch
Abdalla et al. <sup>44</sup> (Irlanda 2016)	1	34 (34)	AR, EA, APs, artritis asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, AIJ	15,8 ± 6 meses	Tasa de retención 85,2% Suspensión (2 ineficacia, 1 efecto adverso, 1 gestación, 1 otros)
Batticciotto et al. <sup>46</sup> (Italia 2016)	3	31 (36)	EA, APs, SpA indiferenciada, artritis enteropática	6 meses	No diferencia en DAS28PCR, ASDASPCR, BASDAI, BASFI y MASES pre- y post-switch
Gentileschi et al. <sup>47</sup> (Italia 2016)	1	23 (23)	APs, EA, AR, SpA asociada a EII, AR, Behcet Pacientes en remisión en momento del cambio	No indicado	Tasa de retención 69,6% (5/7 suspensiones volvieron a Remicade® con repuesta)
Benucci et al. <sup>48</sup> (Italia 2017)	3	41	SpA	6 meses	Suspensión de tratamiento 1/41 (3%) No cambios en BASDAI; BASDFI, ASDAS PCDR, DASPCR, MASES
Glintborg et al. <sup>49</sup> (Dinamarca 2017) Prospectivo	Registro	802 (802)	AR, EA, APs	1 año	Tasa retención 83,4% (similar a cohorte de Remicade® de referencia 86,8%) índices de actividad pre- y post-switch similares
Vergara-Dangond et al. <sup>50</sup> (España 2017) Retrospectivo	1	13 (7 switch; 6 continúan)	AR, EA, APs	24 semanas	Tasa retención 85,7% No diferencias entre grupos
Tweehuysen et al. <sup>52</sup> (Holanda 2018)	4	222 (192 acepta)	AR, EA, APs	24 semanas	Tasa de retención 76% (24% suspendieron CT-P13, la mayoría por síntomas subjetivos)
Holroyd et al. <sup>54</sup> (Reino Unido 2018)	1	59 (59)	AR, EA, APs, artritis enteropática	52 semanas	Tasa de retención 86,2% (8 pacientes suspendieron: 4 ineficacia y 4 efectos adversos)
Avouac et al. <sup>51</sup> (Francia 2018) Prospectivo	1	260 (162)	AR, EA, EII	34 semanas	Tasa de retención 77% (23% discontinuación, el 80% por ineficacia)
Scherlinger et al. <sup>53</sup> (Francia 2018)	1	100 (89 acepta)	AR, EA, APs	33 semanas	Tasa de retención 72%

AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SpA: espondiloartritis.

había diferencias en inmunogenicidad y seguridad<sup>41</sup> Finalmente una revisión sobre BS de adalimumab no encontró diferencias en eficacia, seguridad o inmunogenicidad entre Humira® y sus BS<sup>42</sup>.

Se han publicado múltiples estudios de vida real con intercambio de Remicade® a CTP13 (tabla 2)<sup>43–54</sup> y de Enbrel® a SB4 (tabla 3)<sup>55–66</sup>, sin observarse pérdidas de eficacia, problemas de seguridad ni cambios en perfil de inmunogenicidad; en algunos se evaluaban las tasas de persistencia del BS, y esta era similar a las de las cohortes de referencia. Solo en un estudio (23 pacientes) y donde el cambio se realizó por motivos regulatorios<sup>47</sup> se observó una pérdida de eficacia; los autores concluyen que la sustitución no debe realizarse por motivos económicos o legales. No hacen referencia al posible papel del efecto nocebo<sup>67,68</sup>.

De los estudios de vida real en los que se realizaba el cambio de Remicade® a CTP-13, el que más pacientes ha incluido es el de Glintborg et al.49, donde se realizó la sustitución de Remicade® por CTP-13 de forma obligatoria. Se incluyó a 802 pacientes

(403 AR, 279 EA y 120 APs) sin observarse cambios en las medidas de eficacia evaluadas 3 meses antes, en el momento del cambio y 3 meses tras cambio. Las tasas de retención fueron algo más bajas en la cohorte con CT-P13 (84,4%) versus la cohorte histórica con Remicade® (86,6%), con una diferencia de riesgo absoluto ajustada del 3,4% (p = 0,03). Los autores indican que la diferencia no es necesariamente atribuible a CT-P13, sino que también podría representar un «efecto nocebo»<sup>67,68</sup>. Entre los estudios que realizaban el cambio de Enbrel® a SB4, el que mayor número de pacientes incluyó es el estudio BIO-SPAN, con un total de 642 pacientes (433 AR, 128 APs y 64 EA), donde se evaluó supervivencia y efectividad del cambio de Enbrel® a SB4, y usando como cohorte histórica comparativa a pacientes tratados con Enbrel® en 201466. La tasa de persistencia a los 6 meses de SB4 fue del 90% (IC 88–93%) versus la cohorte histórica de Enbrel® del 92% (IC 90–96%). Al comparar con la cohorte histórica, los pacientes que realizaron el cambio a SB4 tenían un riesgo relativo de discontinuación del tratamiento

**Tabla 3**  
Estudios de vida real con intercambio de Enbrel® a SB4

Estudio (país)	Centros	Total (n.º switched)	Indicación	Duración	Resultados
Szlumper et al. <sup>55</sup> (Reino Unido 2017)	1	109 (103)	AR, EA, APs, SpA, AIJ, Bechet	6 meses	No diferencia eficacia/seguridad Ahorro anual 112.410 £ Tasa de retención 84%
Rabbits et al. <sup>56</sup> (Reino Unido 2017)	1	83 (70 switch, 13 naïve)	AR, ES, APs, AIJ, SpA, SpA indiferenciada	ND	Tasa de retención 86% No diferencia eficacia o seguridad
Sigurdardottir et al. <sup>57</sup> (Suecia 2017)	1	147	AR, APs, EA, AIJ, SpA indiferenciada	8 mese	Tasa de retención 91% No diferencia eficacia/seguridad
Holroyd et al. <sup>58</sup> (Reino Unido 2017)	1	92	AR, EA, APs	6 meses	Tasa de retención 89% No pérdida de eficacia vs. basal
Hendricks y Hørslev-Petersen <sup>61</sup> (Reino Unido 2017)	1	85	AR, EA	4-8 meses	Tasa de retención 83% No diferencia eficacia/seguridad
Dyball et al. <sup>59</sup> (Reino Unido 2017)	1	35	AR	ND	Ahorro anual 26.400 £ Tasa retención 83% No diferencias actividad pre-/post-switch
Glintborg et al. <sup>60</sup> (Dinamarca 2017)	Registro	1.584 2030(1623)	AR, APs, SpA	3 meses 1 año	Tasa de retención 90% (88-93) No diferencias DAS28, HAQ, EQ5D pre y post-switch Ahorro 500.000 £ Un 11% (n = 18) volvieron al FR (7% ineficacia 4% intolerancia) Ahorro generado 200.000 £
Tweehuysen et al. <sup>66</sup> (Holanda 2018)	1	625	AR, EA, APs	6 meses	Tasa retención 95,4% 10 volvieron a FR (4 brote, 5 efectos adversos, 1 no datos)
Shah et al. <sup>62</sup> (Reino Unido 2018) Prospectivo	1	151	AR	ND	Evalúa factores predictores de respuesta (> duración enfermedad, menor apoyo clínicos y efectos adversos)
Patel et al. <sup>63</sup> (Reino Unido 2018)	1	193(168)	AR	ND	92% pacientes acepto 86% pacientes buena experiencia con cambio 5-15% discontinuo tratamiento
Smith et al. <sup>64</sup> (Reino Unido 2018)	1	217	ND	9 meses	
Attipoe et al. <sup>65</sup> (Reino Unido 2018)	1	355	AR, EA, APs	ND	
Scherlinger et al. <sup>53</sup> (Francia 2018)	1	52(48)	EA, AR	ND	

AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; SpA: espondiloartritis.

mayor: 1,57 (IC 95% 1,05-2,36). Estas diferencias son consideradas clínicamente irrelevantes y se sugieren 2 explicaciones: a) en la cohorte SB4 las suspensiones fueron más frecuentes por causas más subjetivas, por efecto nocebo<sup>67-69</sup> y b) las pequeñas diferencias entre las cohortes podrían explicarse por un sesgo de tiempo del calendario, que relacionan con la mayor adherencia a las estrategias *Treat-to-target* en el año 2016 que en el 2014.

El estudio que parece confirmar la eficacia y seguridad del cambio desde el FR a su BS, es el NOR-SWITCH<sup>70</sup>, un ensayo de no inferioridad, de 52 semanas. El objetivo primario era evaluar si el cambio a CTP-13 no es inferior a Remicade®, con relación al no empeoramiento de la enfermedad, evaluándose asimismo, seguridad, inmunogenicidad y eficacia de CT-P13 versus Remicade®. Se incluyeron 482 pacientes (155 EC, 93 CU, 91 espondiloartritis, 77 AR, 30 APs y 30 psoriasis) en tratamiento estable con Remicade® durante al menos 6 meses y se aleatorizaron a seguir con Remicade® (n=241) o a cambiar a CTP-13 (n=241). Para definir empeoramiento se utilizaron medidas de desenlace estandarizadas, o consenso médico-paciente de empeoramiento de la enfermedad y

de la necesidad de cambio de tratamiento. El margen de no inferioridad fue del 15%. Un 26% de los pacientes con Remicade® empeoró vs. 30% del grupo con CTP-13. La diferencia ajustada de tratamientos con un IC del 95% fue de -12,7% al 3,9%, dentro del margen de no inferioridad establecido, indicando que CTP-13 no es inferior al Remicade®. No hubo diferencias en efectos adversos ni variables de eficacia. Respecto a la inmunogenicidad, no se hallaron diferencias entre grupos en aparición de AAF durante cualquier momento del estudio, siendo del 11% en el grupo de Remicade® vs. del 13% en el grupo de CTP-13. El estudio no estaba diseñado para comparar las estrategias de tratamiento de forma individual en cada una de las enfermedades. Sin embargo, el resultado del estudio apoya la idea de que Remicade® puede ser intercambiado por su CTP-13 sin comprometer eficacia y seguridad.

En un reciente estudio se recogen las tasas de suspensión debido a efectos adversos y tasa total de suspensión en ensayos doble ciego de distintos BS, y no se observaban diferencias en las fases abiertas de estos ensayos en los que se hacia el *switch* del FR al BS<sup>69</sup>.

Los datos de los estudios NOR-SWITCH y DANBIO<sup>60,70</sup> junto con actividades educativas y formativas dirigidas a médicos y pacientes son clave para la aceptación y uso de los BS. Hay ejemplos de que la formación e información conducen a implementar políticas de intercambiabilidad. En el Hospital de Southampton, digestólogos y reumatólogos desarrollaron un programa de ganancias compartidas para implantar el cambio del FR a CTP-13<sup>71,72</sup>. El programa se consensuó entre gestores, enfermeras, clínicos y pacientes. Estos acuerdos producen ahorro de costes y permiten invertir en servicios médicos, manteniendo los resultados clínicos<sup>71</sup>. Sin embargo, a pesar de la evidencia publicada, persisten dudas sobre aspectos como la generalización de datos de estos estudios a otros BS, o la eficacia y la seguridad cuando se produzca el intercambio múltiple entre distintos BS de un mismo FR<sup>36,73</sup>.

### Inmunogenicidad

La mayoría de los FB son capaces de inducir una respuesta inmune. La respuesta inmunológica es compleja y tanto el sistema inmune innato como el adquirido pueden contribuir al desarrollo de efectos adversos, pero es generalmente la formación de AAF lo que se conoce con el término de inmunogenicidad. Aunque la inmunogenicidad puede causar el desarrollo de reacciones inmunológicas agudas y potencialmente peligrosas<sup>74</sup>, los AAF no suelen tener repercusión clínica sobre la seguridad, mientras que su presencia se relaciona con la pérdida de eficacia parcial o total del fármaco.

Diversos factores influyen en la inmunogenicidad. Unos relacionados con el paciente, genética, edad, enfermedad de base, y tratamientos concomitantes, y otros con el producto dosis, vía de administración, procesos de manufacturado, formulación, estabilidad e impurezas<sup>75,76</sup>.

En el año 2015 la EMA actualizó las guías para la valoración de la inmunogenicidad de proteínas terapéuticas producidas por biotecnología (tabla 1). Esta guía recoge las estrategias y metodología para el estudio de la inmunogenicidad de FB y los requerimientos para la comparación de la inmunogenicidad de los BS frente a FR. Se especifica que los estudios comparativos son imprescindibles en el desarrollo de los BS y que todos los ensayos deben medir la inmunogenicidad tanto en el BS como en el FR. Se deben describir la incidencia y la naturaleza del desarrollo de estos anticuerpos en los que se incluyen la reactividad cruzada, los epítomos frente a los que se dirige y la actividad neutralizante o no. Aunque los BS están producidos por líneas celulares diferentes de los FR, no se han encontrado diferencias significativas en su inmunogenicidad en los EC pivotaes, ni en los estudios de extensión de los distintos BS aprobados<sup>37,70</sup>. Sin embargo las agencias reguladoras especifican que es imprescindible la farmacovigilancia para detectar los eventos que puedan aparecer durante la comercialización (tabla 1).

La frecuencia de inmunogenicidad descrita en los ensayos de registro de los fármacos BS y los FR es habitualmente mayor y diferente de la que se ha descrito durante su uso en práctica clínica<sup>77</sup>. El motivo de esta discrepancia es el empleo de técnicas más sensibles y con menos interferencia del fármaco durante la práctica clínica. Esto supone un avance desde el punto de vista metodológico y científico, pero no significa que tenga ninguna repercusión clínica, por lo que la mera descripción de la frecuencia de aparición de AAF sin que se acompañe de su efecto en la farmacocinética de la proteína terapéutica es poco relevante.

El análisis de los estudios PLANETRA y PLANETAS describen diferencias en la producción de AAF entre pacientes con AR y EA, relacionados con la diferente dosis y tratamiento concomitante utilizado en el ensayo, pero sin diferencias entre el CTP-13 y Remicade<sup>®24</sup>. Dos grupos independientes han demostrado que los anticuerpos antiinfiximab son capaces de reconocer el CTP-13 y

que se dirigen sobre todo hacia la región del anticuerpo relacionada con la unión al TNF y no se influye por los residuos glucosilados de la molécula de IgG<sup>78,79</sup>. Asimismo, mediante el estudio de los AAF aparecidos en los estudios PLANETRA y PLANETAS se demostró que tienen reacción cruzada, lo que significa que la respuesta inmunológica frente al Remicade<sup>®</sup> y al CTP-13 se dirige contra los mismos epítomos<sup>80</sup>. Un estudio recientemente publicado para determinar si los AAF frente a infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal reaccionaban de forma cruzada con Remicade<sup>®</sup>, CT-P13 y SB2, encontró que los AAF de pacientes tratados con CTP-13 o pacientes cambiados de Remicade<sup>®</sup> a CT-P13 muestran una reactividad cruzada completa con CT-P13 y SB2. Estos hallazgos indican que los epítomos inmunodominantes del FR y CT-P13 están igualmente presentes en SB2<sup>81</sup>.

En el ensayo de fase III que compara el SB4 con Enbrel<sup>®</sup>, se encontraron AAF al menos en una determinación en 2 pacientes (0,7%) en el grupo tratados con el SB4 y 39 (13,1%) en el grupo de Enbrel<sup>®</sup>. Los AAF aparecieron en ambos casos muy pronto, entre las semanas 2 y 8, y prácticamente todos desaparecieron en la semana 12, los AAF fueron transitorios y no neutralizantes<sup>82</sup>. La presencia de AAF no tuvo relevancia clínica y no afectó a los niveles del fármaco. Se han descrito resultados similares con GP2015<sup>83</sup>.

### La posición de los pacientes ante el uso de biosimilares

Los BS tienen el potencial de mejorar la atención del paciente, incrementando la eficiencia de los sistemas de salud, optimizando el acceso a los FB y ampliando las opciones de tratamiento disponibles. En consecuencia, la disponibilidad de BS podría conducir a un uso más generalizado de los FB, lo que podría redundar en mejores resultados en salud<sup>84</sup>.

Se han realizado encuestas sobre BS y FR a pacientes, grupos de pacientes, médicos y población general<sup>85–91</sup>, para obtener información básica sobre el uso y el conocimiento sobre los BS. En general los pacientes piensan que los FR son superiores en eficacia a los BS, sin percibir diferencias en la seguridad entre ambos<sup>85</sup>. Estos estudios muestran que la información proporcionada a los pacientes a través de sus médicos y asociaciones suele ser de mayor calidad, permitiéndoles asumir un rol más activo en la toma de decisiones terapéuticas, incluyendo el uso de BS.

En una encuesta realizada a pacientes y reumatólogos, el 49% de los pacientes sabía lo que era un BS, información recibida sobre todo a través de asociaciones de pacientes. Las diferencias percibidas entre FR y BS fueron mayores entre médicos que entre pacientes. Se observó que, con independencia del precio, los pacientes confiaban en la opinión del médico a la hora de optar por uno u otro, mientras que entre los reumatólogos, a igualdad de precio, la prescripción se decantaba por el original. Los aspectos que más condicionaban a los pacientes a la hora de cambiar un original por un BS eran: la opinión del médico y que el BS tuviera eficacia contrastada para su enfermedad. Por otra parte, un 28% de los reumatólogos encuestados creía que un BS y un original nunca deberían ser intercambiados, y un 39% no apoyaba la extrapolación de indicaciones<sup>92</sup>. En otra encuesta, la mayoría de los especialistas estaban dispuestos a empezar con un BS en un paciente *naïve* a biológicos, pero solo una minoría contemplaba el cambio de un original a un BS<sup>93</sup>.

Los BS son una realidad y es previsible su uso creciente. Por tanto debemos ser capaces de informar a nuestros pacientes sobre:

- ¿Qué es un BS y qué exigen las agencias reguladoras para su aprobación?
- ¿Cuál es su eficacia y seguridad?
- ¿Qué pasa con el intercambio de un FR a un BS?
- ¿Por qué un BS es más barato que el FR?

- ¿Puede la FH cambiar de un FR al BS sin consentimiento de médico y paciente?

Es obvio que la consecución de este objetivo formativo debe contar con médicos, sociedades científicas, pacientes, asociaciones de enfermos, FH y gestores. Por tanto, la participación activa en el proceso de toma de decisiones terapéuticas por parte de un paciente formado e informado es inexcusable. El documento para pacientes recientemente publicado por la UE debería hacerse disponible a todos los pacientes que fueran a recibir estos medicamentos<sup>35</sup>.

### Posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología

Desde la SER manifestamos nuestro inequívoco compromiso con la sostenibilidad del sistema sanitario de nuestro país y nos alineamos con las medidas que, sin reducir la calidad asistencial, estén encaminadas a asegurar su continuidad. La autorización de comercialización por parte de EMA de BS de los biológicos originales va a abrir una excelente oportunidad de avanzar en la eficiencia de la atención sanitaria y va a mejorar el acceso de los pacientes reumáticos a las terapias biológicas.

En este nuevo escenario de incremento de la oferta terapéutica de biológicos, desde la SER consideramos imprescindible preservar la libertad de prescripción de los médicos que realizan la indicación de fármacos según las características y circunstancias individuales de cada paciente, sin olvidar los aspectos económicos que se derivan de dicha actuación.

Un BS es un FB que contiene una versión de la sustancia activa de un producto biológico original ya autorizado y para su aprobación debe demostrar que la variabilidad presente y cualquier diferencia respecto al FR no tiene efecto sobre su seguridad y eficacia. Por tanto, una vez que un BS ha sido autorizado, las agencias reguladoras garantizan que no existen diferencias significativas respecto al FR en calidad, eficacia y seguridad.

Por tanto, la SER quiere poner de manifiesto sobre los fármacos BS que:

1. Un fármaco BS es un FB que ha demostrado biosimilitud en estudios *in vitro* con su fármaco de referencia, del que es indistinguible en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, en el marco de ensayos clínicos de comparación directa aleatorizados doble ciego.
2. La elección de qué diana bloquear y con qué principio activo es responsabilidad del médico prescriptor y se debe decidir exclusivamente en el contexto de la relación médico-paciente, teniendo en cuenta las características de la enfermedad a tratar, las comorbilidades que puedan darse y tras informar al paciente.
3. Una vez elegida qué diana bloquear y con qué principio activo, la elección de un fármaco innovador o un BS es responsabilidad del médico y se debe decidir exclusivamente en el contexto de la relación médico-paciente. En esta decisión se tendrán en cuenta la seguridad y coste/efectividad.
4. El intercambio de un biológico por su BS debe ser realizado exclusivamente por el médico prescriptor, con el consentimiento del paciente. En el caso de pacientes con enfermedad estable puede ser aceptable un intercambio entre el FR y su BS, aunque debe ser una decisión individualizada y con el consentimiento del paciente.
5. Actualmente no hay evidencias científicas sobre la eficacia y la seguridad del intercambio entre distintos BS de un mismo fármaco de referencia. Esto debería de ser tenido en cuenta e informar sobre este punto al paciente en el caso de que el médico prescriptor aconseje un intercambio entre BS.

6. La SER entiende que las instituciones hospitalarias deben garantizar que todos los FB y BS que estén financiados por las autoridades sanitarias de nuestro país para el manejo de las enfermedades reumáticas estén disponibles en todos los hospitales del Sistema Nacional de Salud.
7. Los fármacos BS están sujetos a una monitorización de seguridad igual a la de sus FR, por lo que es necesario favorecer su inclusión en los registros de farmacovigilancia específicos actualmente en desarrollo. La SER tiene amplia experiencia en estos registros y se ofrece para llevar a cabo estos estudios de seguridad.
8. La trazabilidad de los FB es un elemento de calidad que permite asignar de forma específica a cada lote y producto las sospechas de reacciones adversas. Actualmente al BS se le asigna el mismo denominador común internacional que al innovador por lo que la prescripción debe de realizarse por marca comercial con la finalidad de conseguir una trazabilidad adecuada.
9. En el caso de que el FR tenga más de una indicación, la extrapolación de indicaciones debe justificarse según los estándares de la EMA.
10. El uso óptimo de los BS requiere diálogo e interacción continuos entre médicos, FH, asociaciones de pacientes y entidades reguladoras, con la intención de preservar el derecho a la salud de los pacientes y el objetivo de ofertarles productos de calidad, eficaces y seguros.
11. Este posicionamiento de la SER se actualizará periódicamente a la luz de nuevas evidencias, estimándose la próxima dentro de 2 años.

### Conflicto de intereses

M. Á. Abad Hernández. Ha colaborado y recibido honorarios de MSD, Pfizer, Celgene, Kern, Novartis, Biogen, Sandoz, Amgen y Janssen, como consultor, ponente, investigador y/o miembro de advisory boards.

J. L. Andreu. Honorarios por ponencias Abbvie, Antares, GSK, MSD, Nordic, Novartis, Sanofi, UCB. Honorarios por proyectos de investigación y consultorías: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Cellgene, Celltrion, Fresenius Kabi, Gebro, Pfizer, Regeneron.

A. Balsa Criado. Ha recibido honorarios por presentaciones, asesorías o fondos para investigación de: Abbvie, MSD, Pfizer, UCB, Roche, BMS, Nordic, Sandoz, Lilly, Sanofi y Novartis.

F. Díaz-González. Por ponencias: Pfizer, MSD, Lilly, Janssen, BMS, Roche. Por asesoría científica: Lilly, Novartis, Pfizer, Amgen, Biogen, Celgene. Por proyecto de investigación: MSD, Abbvie, Roche, Novartis.

J. V. Moreno Muelas. Gebro, Janssen, MSD, Pfizer y Sanofi.

R. Queiro Silva. Ha colaborado y recibido honorarios de Abbvie, MSD, Pfizer, Celgene, UCB, Lilly, Novartis y Janssen como consultor, ponente, investigador y/o miembro de advisory boards.

J. J. Gómez-Reino. Advisory board y consultas: Abbvie, Biogen, BMS, Gebro, GSK, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, R-Pharma, Sandoz, Sanofi, Regeneron; Conferencias: Abbvie, BMS, Celgene, Janssen and Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB; becas: MSD, Pfizer, Roche, UCB.

### Bibliografía

1. Kelly CJ, Mir FA. Economics of biological therapies. *BMJ*. 2009;339:b3276.
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general\\_content/001832.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content/001832.jsp) (acceso 1 Sep 2018).
3. Abad Hernández MÁ, Andreu JL, Caracuel Ruiz MÁ, Belmonte Serrano MÁ, Díaz-González F, Moreno Muelas JV. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. *Reumatol Clin*. 2015;11:269–78.
4. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios [acceso 17 Sep 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf).



5. Gámez-Belmonte R, Hernández-Chirlaque C, Arredondo-Amador M, Aranda CJ, González R, Martínez-Augustín O. Biosimilars: Concepts and controversies. *Pharmacol Res.* 2018;133:251–64.
6. Socinski MA, Curigliano G, Jacobs I, Gumbiner B, MacDonald J, Thomas D. Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. *MAbs.* 2015;7:286–93.
7. US Department of Health and Human Services. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry [acceso 11 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>.
8. Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:S2–8.
9. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: Regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs.* 2011;71:1527–36.
10. European Medicines Agency [Internet]. Guideline on similar biological medicinal products. London, UK: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency; 2014 [actualización 23 Oct 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf).
11. World Health Organization [Internet]. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva, Switzerland: World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization; 2009 [actualización 19-23 Oct 2009; acceso 1 Feb 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf).
12. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: The science of extrapolation. *Blood.* 2014;124:3191–6.
13. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranaukaite A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:2093–101.
14. European Medicines Agency [Internet]. European Public Assessment Report (EPAR) summary of product characteristics: Remicade (infliximab). London, UK: Committee of Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency; 2009 [actualizado 26 Nov 2015]. Disponible en from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf).
15. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranaukaite 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.
16. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group, prospective 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.
17. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605–12.
18. European Medicines Agency [Internet]. European Public Assessment Report (EPAR) summary of product characteristics: Inflectra (infliximab) Warwickshire, UK: Hospira UK Ltd; 2013 [actualizado 28 Ene 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf).
19. European Medicines Agency [Internet]. European Public Assessment Report (EPAR) summary of product characteristics: Remsima (infliximab), Budapest, Hungary: Celltrion Healthcare Hungary Kft; 2013 [actualizado 20 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ema.europa>.
20. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Online [Internet]. Biosimilar infliximab launched in Japan [media release]. Mol, Belgium: ProPharmaCommunications International; 2014 [actualizado 5 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Biosimilar-infliximab-launched-in-Japan>.
21. Health Canada [Internet]. Summary Basis of Decision (SBD) for Remsima. Ottawa, ON: Office of Regulatory Affairs, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada; 2014 [actualizado 8 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/>.
22. Health Canada [Internet]. Summary Basis of Decision (SBD) for Inflectra. Ottawa, ON: Office of Regulatory Affairs, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada; 2014 [actualizado 8 Jun 2015]. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_inflectra\\_159493-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_inflectra_159493-eng.php).
23. Pfizer Canada Inc. [Internet]. Health Canada Approves Inflectra® (biosimilar infliximab) for three additional indications: Crohn's disease, fistulising Crohn's disease and ulcerative colitis [actualizado 14 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.pfizer.ca/node/7526>.
24. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: Current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:713–24.
25. Ebberts HC. Biosimilars: In support of extrapolation of indications. *J Crohns Colitis.* 2014;8:431–5.
26. Feldman SR. Inflammatory diseases: Integrating biosimilars into clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:S16–21.
27. American College of Rheumatology [Internet]. American College of Rheumatology position statement: biosimilars. Atlanta, GA: Committee on Rheumatologic Care, American College of Rheumatology; 2015 [actualizado Abr 2016]. Disponible en: <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Biosimilars-Position-Statement.pdf>.
28. Danese S, Gomollon F. Governing Board and Operational Board of ECCO. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis.* 2013;7:586–9.
29. Avila-Ribeiro P, Fiorino G, Danese S. The experience with biosimilars of infliximab in inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des.* 2017;23:6759–69.
30. Gecece KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 Treatment in inflammatory bowel diseases: A prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis.* 2016;10:133–40.
31. Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Orlando A, Variola A, Bonovas S, et al. The PROSIT-BIO Cohort: A prospective observational study of patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab biosimilar. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:233–324.
32. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor-(agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1043–57.
33. Radin M, Sciascia S, Roccatello Cuadrado MJ. Infliximab biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases: A systematic review. *BioDrugs.* 2017;31:37–49.
34. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. EMA/83780572011) de 27 de septiembre de 2012 [consultado 11 Sept 2018]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/8242/attachments/1/translations/es/./native>.
35. Qué necesito saber sobre los biosimilares. Información para pacientes [consultado 11 Sept 2018]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/8242/attachments/1/translations/es/./native>.
36. Faccin F, Tebby P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:1445–53.
37. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:355–63.
38. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:346–54.
39. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: Results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:234–40.
40. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Stasiuk B, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211591>.
41. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. EGALITY study: A confirmatory, randomised, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, versus the originator product in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176:928–38.
42. Zhao S, Chadwick Le, Mysler Moots RJ. Review of biosimilar trials and data on adalimumab in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:57.
43. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, Asikainen J, Kokko A, Rannio T, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1677–83.
44. Abdalla A, Byrne N, Conway R, Walsh T, Mannion G, Hanly M, et al. Long-term safety and efficacy of biosimilar infliximab among patients with inflammatory arthritis switched from reference product. *Open Access Rheumatol.* 2017;9:29–35.
45. Maliaya R, McKee Z, Kiely P. Infliximab biosimilars—Switching Remicade to remsima in routine care: Patient acceptability and early outcome data. *Rheumatology.* 2016;55 Suppl 1:i125–6.
46. Batticciotto A, Antivalle M, Li Gobbi F, Parisi S, Talotta R, Varisco V, et al. Safety and efficacy of switching from originator to CT-P13 infliximab biosimilar in patients affected by spondyloarthritis. A 6-month observational study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 Suppl 10.
47. Gentileschi S, Barreca C, Bellisai F, Biasi G, Brizi MG, de Stefano R, et al. Switch from infliximab to infliximab biosimilar: efficacy and safety in a cohort of patients with different rheumatic diseases. Response to: Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational

- data. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15: 1677-1683. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:1311-2.
48. Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, Damiani A, Infantino M, Grossi V, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: A 6-month real-life observational study. *Immunol Res.* 2017;65:419-42.
  49. Glinborg B, Sorensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1426-31.
  50. Vergara-Dangond C, Sáez Belló M, Climente Martí M, Alegre-Sancho JJ. Effectiveness and safety of switching from innovator infliximab to biosimilar CT-P13 in inflammatory rheumatic diseases: A real-world case study. *Drugs R D.* 2017;17:481-5.
  51. Avouac J, Moltó A, Abitbol V, Etcheto 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;47:741-8.5.
  52. Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, et al. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:60-8.
  53. Scherlinger M, Germain V, Labadie C, Barnette T, Truchetet ME, Bannwarth B, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance. *J Bone Spine.* 2018;85:561-7.
  54. Holroyd CR, Parker L, Bennett S, Zarroug J, Underhill C, Davidson B, et al. Switching to biosimilar infliximab: Real world data in patients with severe inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:171-2.
  55. Szlumper C, Topping K, Blackler L, Kirkham B, Ng N, Cope A, et al. Switching biosimilar etanercept in clinical practice. *Rheumatology.* 2017;56 Suppl 2.
  56. Rabbitts J, Jewell T, Marrow K. Switching to biosimilars: an early clinical review. *Rheumatology.* 2017;56 Suppl 2.
  57. Sigurdardottir V, Husmark T, Svárd A. Switching from reference product etanercept to the biosimilar SB4 in a real-life setting: follow-up of 147 patients. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 Suppl 2:835.
  58. Holroyd C, Wallis D, Bennett S, Clayton PC, Edwards CJ. Switching from bio-original etanercept to biosimilar etanercept SB4: Patient acceptability and outcomes in the real world. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 Suppl 2:1180.
  59. Dyball S, Hoskins V, Christy-Kilner S, Haque S. Effectiveness and tolerability of benepali in rheumatoid arthritis patients switched from enbrel. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69 Suppl 10.
  60. Glinborg B, Omerovic E, Danebod KJ, Jensen DV, Nordin H, Loft et AG, et al. One-year clinical outcomes in 1623 patients with inflammatory arthritis who switched from originator to biosimilar etanercept – an observational study from the Danish Danbio Registry [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69 Suppl 10.
  61. Hendricks O, Hørslev-Petersen K. When etanercept switch fails – Clinical considerations. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69 Suppl 10.
  62. Shah K, Flora K, Henry Penn H. Clinical outcomes of a multi-disciplinary switching programme to biosimilar etanercept for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2018;57 Suppl 3.
  63. Patel D, Ahmed RJ, Levy S, Rajak R, Sathananthan R, Horwood N. Analysis of rheumatoid arthritis patients who failed the switch from originator etanercept to biosimilar etanercept in Croydon. *Rheumatology.* 2018;57 Suppl 3.
  64. Smith R, Fawthrop F. Similar experience of biosimilars: A review of Rotherham Hospital's experience of switching from enbrel to benepali. *Rheumatology.* 2018;57 Suppl 3.
  65. Attipoe L, Patel S, Birt R, Crooks J, Grigoriou A. What factors predict good patient experiences of switching from reference etanercept to an etanercept biosimilar in a South West London general hospital? *Rheumatology.* 2018;7 Suppl 3.
  66. Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJF, Vriezekolk JE, Teerenstra S, van den Hoogen FHJ, et al. Open-label, non-mandatory transitioning from originator etanercept to biosimilar SB4: Six-month results from a controlled cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1408-18.
  67. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4:e00208.
  68. Bingel U. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA.* 2014;20:693-4.
  69. Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, Sfikakis PP. Nocebos in rheumatology: Emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0110-9>.
  70. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389: 2304-16.
  71. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease: Outcomes of a managed switching programme. *J Crohns Colitis.* 2017;11:690-6.
  72. Holroyd C, Parker L, Bennett S, Zarroug J, Underhill C, Davidson B, et al. Switching to biosimilar infliximab: Real-world data from the southampton biologic therapies review service. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55 Suppl 1:i60-1.
  73. Kay J, Winthrop KL. Pharmacotherapy: Biosimilar switching "To set a form upon desired change". *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:391-400, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.79>.
  74. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1257-9.
  75. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologics: Assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:211-5.
  76. Chamberlain P. Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: Regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis.* 2013;5:561-74.
  77. 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.
  78. Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Ruiz del AA, Pascual-Salcedo D, Martínez-Feito A, Jurado T, et al. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1693-6.
  79. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: Antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut.* 2016;65:1132-8.
  80. Reinisch W, Jahnsen J, Schreiber S, Danese S, Panes J, Balsa A, et al. Evaluation of the cross-reactivity of antidrug antibodies to CT-P13 and infliximab reference product (Remicade): An analysis using immunoassays tagged with both agents. *BioDrugs.* 2017;31:223-37.
  81. Fiorino G, Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Nagore D, Correale C, Radice S, et al. Full interchangeability in regard to immunogenicity between the infliximab reference biologic and biosimilars CT-P13 and SB2 in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:601-6.
  82. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranaukaite 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.
  83. Kavanaugh A, Allanore Y, Kucharz EJ, Babic G. Etanercept biosimilar GP2015 has equivalent efficacy and safety to etanercept originator in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The phase 3 Equira Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69 Suppl 10.
  84. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Impact of infliximab and etanercept biosimilars on biological disease-modifying antirheumatic drugs utilisation and NHS budget in the UK. *BioDrugs.* 2017;31:533-44.
  85. Jacobs I, Singh E, Sewell KL, Al-Sabbagh A, Shane LG. Patient attitudes and understanding about biosimilars: An international cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:937-48.
  86. Attara G, Bailey R, Bressler B, Marshall J, Panaccione R, Aumais G. Canadian patient and caregiver perspectives on subsequent entry biologics/biosimilars for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2016;150 4 Suppl 1:S443-4.
  87. Wilkins AR, Venkat MV, Brown AS, Dong JP, Ran NA, Hirsch JS, et al. Patient perspectives on biosimilar insulin. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8:23-5.
  88. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Leveque D, Sordet C, Sibilia J, et al. Rheumatologists' perceptions of biosimilar medicines prescription: Findings from a french web-based survey. *BioDrugs.* 2016;30:585-92.
  89. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, knowledge, and perceptions of biosimilars among specialty physicians. *Adv Ther.* 2017;33:2160-72.
  90. Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black CM, Kachroo S. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:519-30.
  91. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:570-7.
  92. Van Overbeeke E, De Beleyer B, de Hoon J, Westhovens R5, Huys I. Perception of originator biologics and biosimilars: A survey among Belgian rheumatoid arthritis patients and rheumatologists. *BioDrugs.* 2017;31:447-59.
  93. O'Callaghan J, Birmingham M, Leonard M, Hallinan F, Morris JM, Moore U, et al. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;88:252-61.