

BIOSIMILARES EN LAS ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS INFLAMATORIAS

Dr. Joaquín Borrás Blasco

Dr. Daniel Carpio López





Dr. Joaquín Borrás Blasco

Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital de Sagunto.



Dr. Daniel Carpio López

Servicio de Aparato Digestivo,
Complejo Hospitalario de Pontevedra.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biológicos presentan un gran impacto en la actualidad y en un futuro próximo, al ofrecer opciones terapéuticas para enfermedades inmunomediadas inflamatorias y por el coste que para el sistema sanitario suponen estos tratamientos. La aparición de los fármacos biosimilares, por la expiración de las patentes que protegen a los biológicos, va a suponer una importante contribución a la sostenibilidad que posibilitará ahorros considerables en los costes de los sistemas de salud y una mejora de la accesibilidad a medicamentos biológicos y no biológicos.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define como medicamentos biosimilares aquellos productos farmacéuticos que han sido aprobados bajo un procedimiento regulatorio específico bien definido y que son equivalentes a un medicamento biológico ya aprobado¹. Un biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento biológico ya aprobado en la UE en términos de estructura, actividad biológica, calidad, eficacia, perfil de seguridad e inmunogenicidad². Esta aprobación se basa en un sólido marco legal que en 2014 introdujo una vía específica para su aprobación y su posterior comercialización³.

Estas directrices desarrolladas por la EMA garantizan la comparabilidad entre el medicamento biológico de referencia y el biosimilar y su similitud en términos moleculares y biológicos. Además, estas directrices avalan que la utilización del biosimilar no supondría mayor riesgo de inmunogenicidad que el que presenta el original. Los estudios comparativos clínicos de medicamentos biosimilares no tienen como principal objetivo establecer su eficacia *per se*, sino demostrar que el biosimilar presenta un rendimiento clínico equivalente al biológico original. Cuando la biosimilaridad se demuestra en una indicación, se puede extrapolar a otras indicaciones aprobadas del biológico original siempre que los mecanismos de acción del original y el biosimilar sean consistentes en todo el rango de indicaciones.

Por esta razón, los biosimilares de infliximab, etanercept y adalimumab han recibido la aprobación para las indicaciones de enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) de sus biológicos originales, habiéndose desarrollado los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide en la mayoría de los casos (**Figura 1**). En este capítulo se presenta una descripción general del actual desarrollo de diferentes fár-

FIGURA 1. Proceso de extrapolación de medicamentos biosimilares a indicaciones terapéuticas del medicamento de referencia

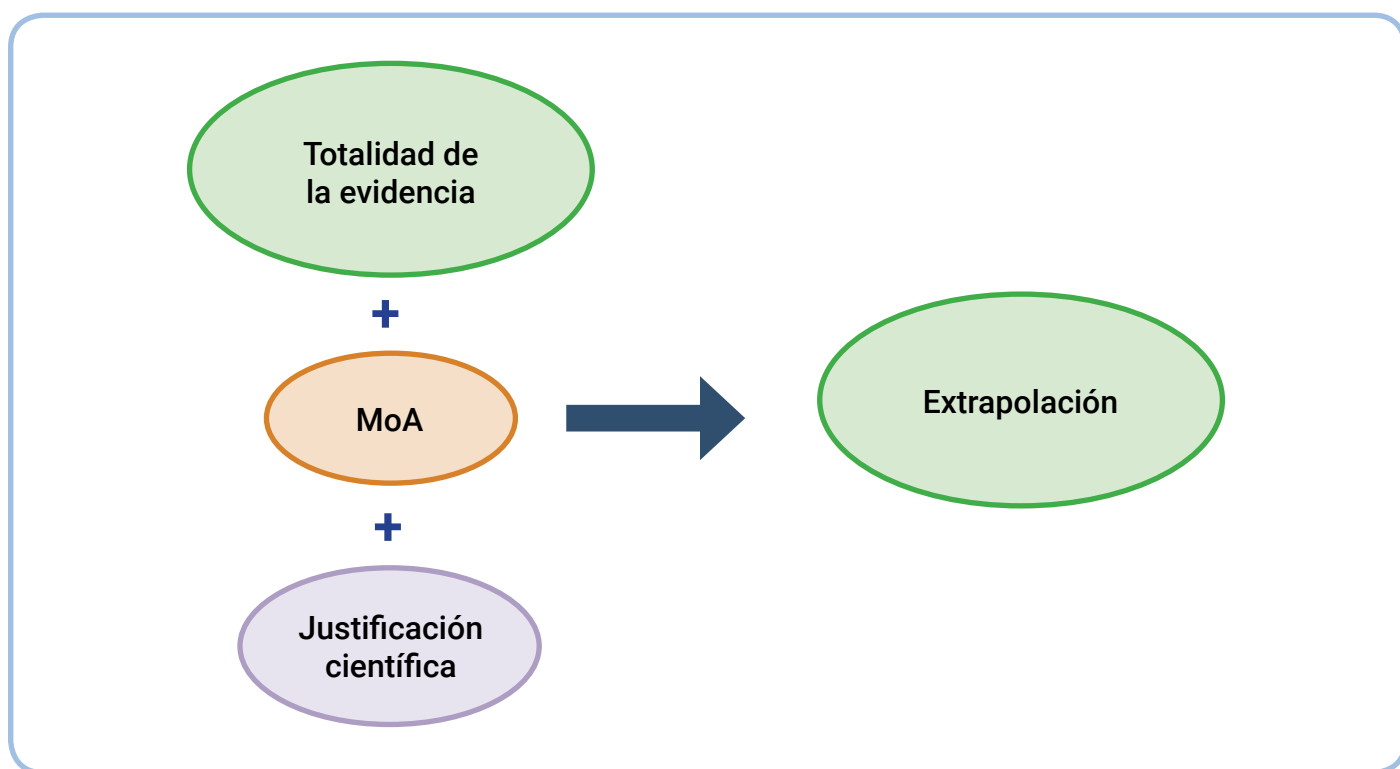


Figura original de los autores.

macos biosimilares para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas inflamatorias basados en la evidencia clínica publicada (**Tabla 1**).

INFLIXIMAB

El primer biosimilar del infliximab (CT-P13; Inflectra®/Remsima®) fue aprobado por la EMA en 2013, tras un ejercicio de comparabilidad que incluía estudios preclínicos, un estudio de farmacocinética/farmacodinámica llevado a cabo en espondilitis anquilosante (estudio PLANETAS)⁴ y a un ensayo clínico fase III confirmatorio de eficacia y seguridad llevado a cabo en artritis reumatoide (estudio PLANETRA)⁵, con extrapolación posterior al resto de indicaciones. Además, tanto los PLANETAS⁶ y PLANETRA⁷ incluyen estudios de extensión hasta la semana 102 que incluyen un cambio único del infliximab original al infliximab biosimilar (*switch*) a partir de la semana 54 y que demuestran la equivalencia entre el biosimilar y el original a largo plazo.

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de no inferioridad que compara el infliximab original y el CTP-13 en 220 pacientes con enfermedad de Crohn,

que incluía *switch* entre ambos productos, y que demuestra que el CT-P13 no es inferior al infliximab original en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad a las 54 semanas añadiendo evidencia a la extrapolación de indicaciones⁸. Además, existen numerosos datos procedentes de estudios observacionales y registros prospectivos de vida real que complementan la evidencia existente y apoyan su utilización en enfermedad inflamatoria intestinal (EII)⁹, EII pediátrica¹⁰, enfermedades reumatológicas¹¹ y psoriasis¹².

El segundo biosimilar aprobado (SB2, Flixabi®), ha seguido el mismo programa de desarrollo para su aprobación, realizando el estudio de farmacocinética en individuos sanos y el estudio confirmatorio fase III en artritis reumatoide¹³. Este estudio incluía un subestudio de *switch* a partir de la semana 54, en la que los pacientes que recibieron el infliximab original fueron de nuevo aleatorizados a recibir infliximab original o SB2, sin observarse diferencias en eficacia, seguridad e inmunogenicidad entre ambos brazos en la semana 78¹⁴.

El tercer infliximab biosimilar aprobado (PF-06438179/GP1111, Zessly®, Sandoz) también

**TABLA 1. Fármacos biosimilares disponibles (aprobados por la EMA)
para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas**

Fármaco biosimilar	Nombre comercial	Fecha de aprobación	Ensayo clínico fase III	Estudio de switch
Infliximab (CT-P13: Celltrion/Kern/Pfizer)	Remsima® Inflectra®	Septiembre 2013	EA, artritis reumatoide, EC	Sí
Infliximab (SB-2: Samsung Bioepis/Biogen)	Flixabi®	Mayo 2016	Artritis reumatoide	Sí
Infliximab (GP111: Sandoz)	Zessly®	Mayo 2018	Artritis reumatoide	Sí
Adalimumab (ABP 501: Amgen)	AMGEVITA®	Marzo 2017	Artritis reumatoide, Ps	Sí
Adalimumab (SB5: Samsung Bioepis/Biogen)	Imraldi®	Agosto 2017	Artritis reumatoide	Sí
Adalimumab (BI 695501: Boehringer Ingelheim)	Cyltezo®	Noviembre 2017	Artritis reumatoide	Sí
Adalimumab (GP2017: Sandoz)	Halimatoz® Hyrimoz® Hefiya®	Julio 2018	Artritis reumatoide, Ps	Sí
Adalimumab (FKB327: Mylan/Fujifilm Kyowa)	Hulio®	Septiembre 2018	Artritis reumatoide	Sí
Adalimumab (MSB11022: Merck KG/Fresenius Kabi)	Idacio®	Abril 2019	Artritis reumatoide, Ps	Sí
Etanercept	Benepali® Erelzi®	Junio 2017	Artritis reumatoide, Ps	Sí
Rituximab	Rixathon® Truxima®	Abril 2019		

*Autorización retirada a petición de Boehringer Ingelheim en enero de 2019.
EA: espondilitis anquilosante, Ps: psoriasis, EC: enfermedad de Crohn).

demonstró la comparabilidad farmacocinética en un estudio en individuos sanos y el ensayo clínico confirmatorio fase III (estudio REFLECTIONS) se llevó a cabo en artritis reumatoide, demostrando de nuevo la equivalencia en términos de eficacia, seguridad, inmunogenicidad y farmacocinética respecto al infliximab original en la semana 14¹⁵.

Respecto al *switch*, además de la evidencia proveniente de los ensayos fase III y sus fases de

extensión, disponemos de la evidencia del estudio NORSWITCH¹⁶, ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, que compara el *switch* a CT-P13 con el mantenimiento con el infliximab original en 482 pacientes con diferentes enfermedades inmunomediadas que demostró que el *switch* a CTP-13 no era inferior en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el mantenimiento con el infliximab original analizado a las 52 semanas. Además, una revisión sistemática reciente de 70 estudios observa-

cionales¹⁷ de *switch* al infliximab biosimilar en enfermedades inmunomediadas confirman la eficacia de esta estrategia. Sin embargo, en algunos estudios de *switch* de infliximab a CT-P13 en enfermedades reumatológicas¹⁸⁻²⁰ se han observado tras el cambio algunas diferencias en los parámetros clínicos subjetivos sin demostrarse diferencias en los parámetros objetivos ni en los niveles de PCR o infliximab, diferencias que los autores atribuyen a factores no relacionados directamente con el fármaco, probablemente al efecto placebo (ver más adelante).

ADALIMUMAB

El mismo proceso seguido con los biosimilares del infliximab se ha seguido con los biosimilares del adalimumab, con un amplio ejercicio de comparabilidad preclínico, estudios de farmacocinética/farmacodinámica y al menos un ensayo clínico de no inferioridad con el original realizado en alguna indicación, a partir del cual se extrapolaron los resultados al resto de indicaciones.

ABP-501 (Amgevita®, Amgen), primer adalimumab aprobado por la EMA en marzo de 2017, confirmó su equivalencia respecto al adalimumab original en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad en dos ensayos fase III realizados en artritis reumatoide²¹ y psoriasis en placas²². Los biosimilares del adalimumab SB5 (Imraldi®, Samsung/Biogen)²³ y FKB327 (Hulio®, Mylan/Fujifilm Kyowa)²⁴ llevaron a cabo sus ensayos confirmatorios en artritis reumatoide, mientras que el MSB11022 (Idacio®, Merck/Fresenius Kabi)²⁵ ha demostrado su equivalencia con el adalimumab original en un estudio en pacientes con psoriasis en placas, aunque también tiene estudios en artritis reumatoide. Todos estos estudios fase III incluían fases de extensión que comparaban el *switch* a biosimilar frente al mantenimiento con el original, sin encontrarse diferencias entre ambas estrategias. El GP2017 (Hyrimoz®, Hefiya®, Halimatoz®, Sandoz) confirmó su equivalencia con el adalimumab original en psoriasis en placas²⁶ y artritis reumatoide²⁷. En el ensayo en psoriasis, a partir de la semana 17, ambas cohortes fueron realeatorizadas a continuar con el mismo fármaco o a un brazo de *switch* múltiple (en el que se realizaban un total de 4 *switches*, uno cada 6 semanas). Al final del estudio, en la semana 51, no se observaron diferencias en eficacia, seguridad e inmunogenicidad entre los cuatro brazos (**Figura 2**).

Hasta el momento no han sido publicados estudios observacionales de vida real de los diferentes biosimilares del adalimumab, ni en pacientes naïve ni tras *switch*.

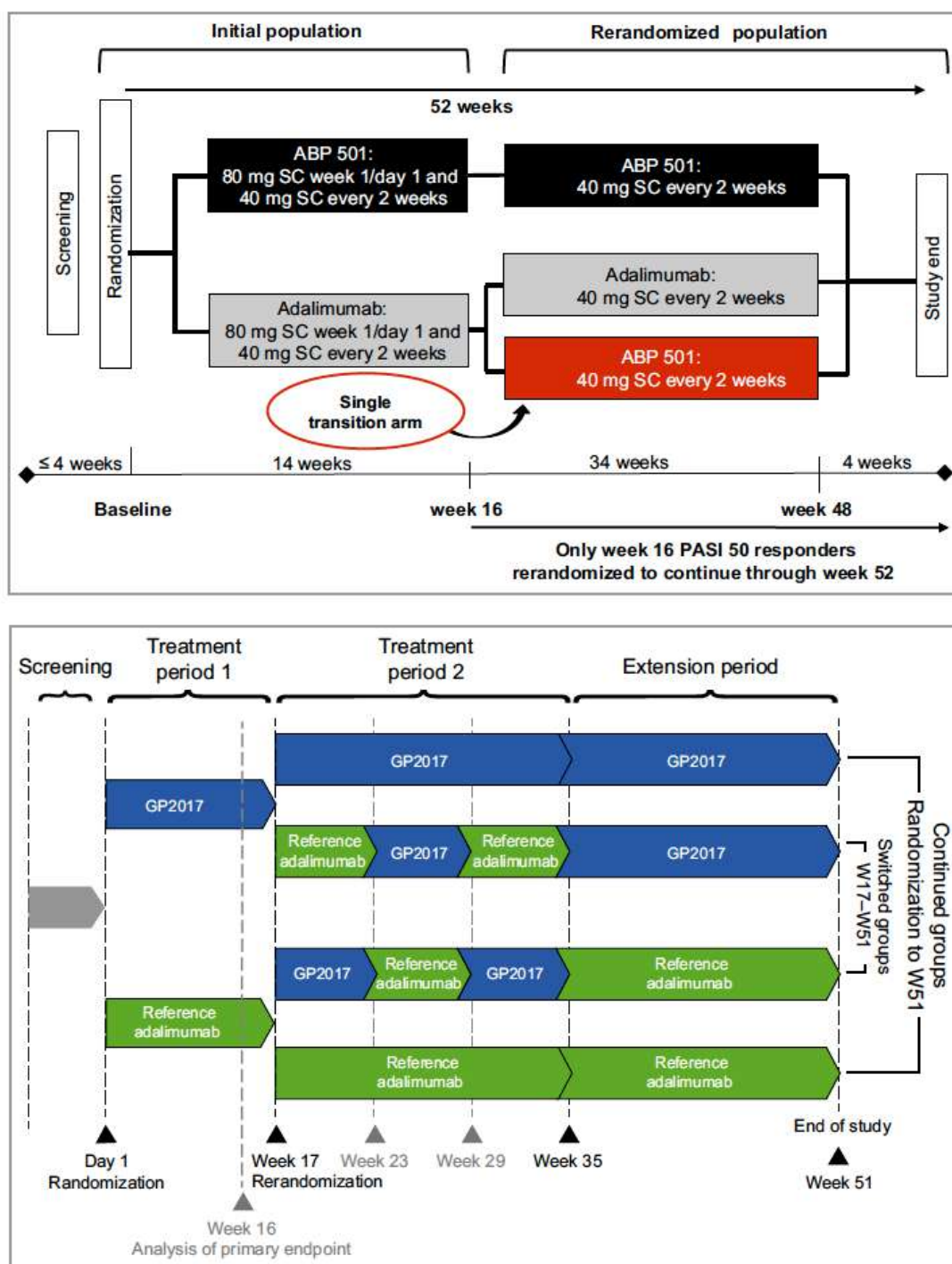
ETANERCEPT

El etanercept fue el primer antagonista alfa del factor de necrosis tumoral subcutáneo aprobado en la UE para el tratamiento de la artritis reumatoide. La patente del etanercept expiró en la UE en 2015, y dos biosimilares del etanercept SB4 (Benepali®) y GP2015 (Erelzi®) han cumplido los criterios de equivalencia preespecificados para la biosimilaridad y han realizado ensayos clínicos, obteniendo la aprobación de la EMA para su comercialización y empleo en las mismas indicaciones del etanercept original: artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y psoriasis en placas.

El SB4 fue aprobado por la EMA en junio de 2017. El SB4 y el etanercept original eran muy similares en estructura, función y farmacocinética en sujetos sanos²⁸. En artritis reumatoide, se realizó un ensayo clínico de equivalencia aleatorio, doble ciego, fase III, que comparó SB4 con el etanercept original^{29,30}. Incluyó a 596 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave. El criterio de eficacia primaria fue el ACR20³¹; un 80,8% de pacientes alcanzaron el ACR20 para SB4 y un 81,5% para el etanercept original en la semana 52; entre ambos grupos no hubo diferencias significativas en DAS28 y HAQ y progresión radiográfica³⁰. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de efectos adversos entre ambos grupos excepto las reacciones en el lugar de inyección: 3,7% con el SB4 vs 17,5% con el etanercept original en la semana 52. Un análisis adicional publicado no encontró evidencia concluyente para explicar esta diferencia^{32,33}. La incidencia de anticuerpos fue significativamente menor en el grupo SB4 en la semana 52 (1% vs 13,2%). Sin embargo, solo un paciente con el etanercept original desarrolló títulos de anticuerpos neutralizantes³⁰.

El GP2015 fue aprobado por la EMA en 2017. El GP2015 es muy similar al etanercept original en estructura, función y farmacocinética en sujetos sanos³⁴. La aprobación del GP2015 en artritis reumatoide se extrapoló a partir de los resultados del estudio EGALITY, que compara-

FIGURA 2. Ejemplos de diseño de los estudios de *switch* único y múltiple *switch* (tomado de Blauvelt²⁶ y Papp²²)



ba el GP2015 y el etanercept original en 531 pacientes con psoriasis en placas³⁵. Las tasas de respuesta PASI50, PASI75, PASI90 fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en acontecimientos adversos entre ambos grupos. Con el GP2015 ningún paciente desarrolló anticuerpos, pero sí cuatro pacientes tratados con el etanercept original aunque de naturaleza no neutralizante³⁵.

El estudio EQUIRA compara el etanercept de referencia y el GP2015 en pacientes con artritis reumatoide moderada o grave con respuesta inadecuada al MTX³⁶. A las 24 semanas, los resultados obtenidos fueron ACR20 88,8% vs 93,6%, ACR50 63,9% vs 71,2% y ACR70 33,7% vs 42,9% para el GP2015 y el etanercept de referencia, respectivamente³⁷. Las tasas de efectos adversos fueron 0,5% vs 3,2% para el GP2015

vs el etanercept de referencia con resultados similares en la frecuencia de reacciones en el punto de inyección. No se detectó la aparición de anticuerpos neutralizantes en ninguno de los grupos.

El análisis de los datos del Registro Danés de Terapias Biológicas en Reumatología (DANBIO) reveló una tasa de interrupción del 9% de los pacientes que cambiaron del etanercept original al biosimilar SB4 (n=1.548). Interrumpió el tratamiento con el SB4 durante 5 meses de seguimiento, mientras que actividad de la enfermedad se mantuvo prácticamente sin cambios 3 meses después del cambio en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas³⁸.

En el estudio de cohorte controlado, abierto BIO-SPAN de intercambio no obligatorio del etanercept original al SB4 no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa (ajustada por las características basales de los pacientes) a nivel de actividad de la enfermedad en 600 pacientes con artritis reumatoide, artropatía psoriásica y espondilitis anquilosante tras 6 meses de seguimiento³⁹.

Hasta la fecha, la mayoría de los ensayos clínicos incluyen solamente un intercambio o *switch* entre el original y el biosimilar, pero la biosimilaridad debe demostrarse también en ensayos clínicos con protocolos de cambio múltiple o *multiswitch*. Hasta el momento, solo hay 1 estudio publicado de *multiswitch* con el GP2015 que demuestra eficacia y seguridad de la estrategia de *switch* múltiple en pacientes con psoriasis⁴⁰.

RITUXIMAB

El rituximab es un fármaco de alta eficacia en artritis reumatoide. Dos rituximab biosimilares (CT-P10 Truxima® y GP-2013 Rixathon®) han sido aprobados por parte de la EMA⁴¹. Para su aprobación, estos fármacos han demostrado una comparabilidad fisicoquímica y biológica en los estudios preclínicos. Ambos biosimilares de rituximab muestran similitud en farmacocinética y toxicidad respecto al producto de referencia.

El CT-P10 y el GP-2013 están actualmente aprobados en Europa para las mismas indicaciones que el rituximab original (artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica, no linfoma de Hodgkin y leu-

cemia linfocítica crónica). Ambos presentan ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide similares en eficacia, seguridad e inmunogenicidad frente al rituximab original^{42,43}.

El CT-P10 demostró en un ensayo aleatorizado, doble ciego, fase III en pacientes con artritis reumatoide moderada o grave una eficacia, seguridad e impacto en calidad de vida comparable al rituximab original, así como una farmacocinética, inmunogenicidad y seguridad comparable durante las 48 semanas de estudio⁴².

De igual forma, también el GP2013 demostró equivalencia farmacocinética y farmacodinámica, así como similar eficacia, seguridad e inmunogenicidad frente al rituximab de referencia en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado en pacientes con artritis reumatoide moderada o grave⁴³.

Recientemente se ha publicado un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo de seguridad, que incluyó a 107 pacientes con artritis reumatoide que habían recibido previamente tratamiento con el rituximab de referencia, los cuales fueron asignados al azar para recibir el GP2013 o continuar el tratamiento con el rituximab de referencia. Los resultados de este estudio demuestran que el cambio del rituximab de referencia al GP2013 biosimilar tiene un perfil de eficacia y seguridad comparable al obtenido con el rituximab de referencia⁴⁴.

POSICIONAMIENTO DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS (Tabla 2)

Las recomendaciones de la mayoría de las sociedades científicas han evolucionado desde una resistencia inicial al uso de biosimilares (posicionamientos de 2013-2015 que se sustentaban en las dudas sobre el concepto de extrapolación y en las dudas sobre potenciales problemas de inmunogenicidad tras el *switch*)⁴⁵⁻⁴⁹, a un posicionamiento general a favor de su uso.

Esta evolución hacia una opinión positiva, que ha ido en paralelo con el cambio en la opinión de los médicos sobre el uso de biosimilares^{50,51} ha sido facilitada por un mayor conocimiento del estricto proceso de aprobación de la EMA y de sus principios fundamentales y por la progresiva aparición de estudios observacionales de vida real para cada una de las indicaciones.

TABLA 2. Recomendaciones de las Sociedades Científicas respecto del uso de fármacos biosimilares en las IMIDS

	ECCO	SEPD	SER	AEDV	ESPGHAN
Extrapolación	Sí	Sí	Sí	¿?	Sí
Switch	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Switch múltiple	No	-	- (no a cross-switch)	-	No
Trazabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

En general, todas las sociedades⁵²⁻⁵⁶ aceptan la extrapolación de las indicaciones en las condiciones que define la EMA, la utilización de los biosimilares en las mismas condiciones que el biológico original y aceptan la posibilidad del *switch*, haciendo hincapié en la adecuada trazabilidad de los fármacos y lotes administrados y en la necesidad de estudios observacionales a largo plazo que incluyan determinación de niveles plasmáticos del biológico y anticuerpos frente al mismo. No obstante, la mayoría de las sociedades se posicionan en contra del *switch* múltiple, alegando la escasez de datos publicados en este escenario y, de nuevo, el potencial problema de la inmunogenicidad. La *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO)⁵⁰, la *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN)¹⁰ y la Sociedad Española de Reumatología (SER)⁵⁴ se posicionan además específicamente en contra del *cross-switching* (*switch* entre dos biosimilares) ante la escasa evidencia disponible en ese escenario.

EFFECTO NOCEBO

El efecto nocebo se define como el efecto negativo de un tratamiento médico inducido por las expectativas negativas de los pacientes y que no está relacionado con la acción fisiológica del tratamiento⁵⁷. Es un efecto que ya ha sido demostrado con otros tratamientos⁵⁷ y ha sido señalado como uno de los principales escollos para el tratamiento con biosimilares⁵⁸, especialmente en el escenario de *switch*. No se conocen con exactitud los factores de riesgo para desarrollarlo, aunque se sugieren entre otros la alta expectativa de desarrollar síntomas o sugerencias específicas de que el fármaco puede ocasionar síntomas⁵⁹. Parece evidente que la comunicación médico-paciente también es

clave en el efecto nocebo, ya que la falta de confianza o renuencia de los prescriptores y/o pacientes pueden tener un efecto negativo⁶⁰. Aunque la opinión de los médicos sobre los biosimilares ha mejorado notablemente con el paso de los años⁵¹, los pacientes aún presentan un gran desconocimiento sobre el tema⁶¹ y el 40,3% tenían dudas sobre su eficacia y el 47% sobre su seguridad⁶².

Dos revisiones sistemáticas recientes^{63,64} de estudios en todas las indicaciones (la mayoría con infliximab y solo 3 con etanercept), encuentran mayores tasas de discontinuación del fármaco en los estudios observacionales respecto a los ensayos clínicos doble ciego (14,3 vs 6,95%). La causa fundamental para la suspensión del tratamiento en estos estudios fueron empeoramientos subjetivos de los síntomas de la enfermedad o efectos adversos subjetivos, sin haberse observado diferencias en los parámetros clínicos objetivos o en los niveles plasmáticos del PCR o el infliximab, lo que sugiere la existencia de un efecto nocebo²⁰.

La evidencia existente sobre las estrategias de prevención del efecto nocebo es escasa. Dado que se ha sugerido que tanto la falta de conocimiento sobre los biosimilares como una información negativa sobre ellos puede influir en el efecto nocebo¹⁸, un reciente consenso de expertos multidisciplinar⁵⁷ subraya la importancia de una buena relación profesional de la salud-paciente, una adecuada formación tanto de pacientes como de profesionales de la salud y la transmisión de una información no sesgada y de marco positivo para poder minimizar el impacto del efecto nocebo. Un estudio reciente presentado como *abstract* parece demostrar la eficacia de esta estrategia, al disminuir la tasa de nocebo con un protocolo de comunicación optimizada⁶⁵.

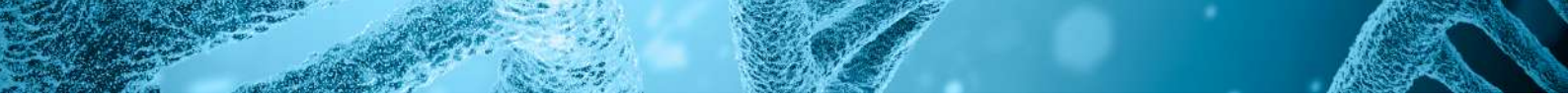
CONCLUSIONES

- La garantía que supone el estricto procedimiento de autorización que lleva a cabo la EMA junto con la evidencia publicada asegura la biosimilitud en eficacia, inmunogenicidad y seguridad de los biosimilares frente a sus biológicos de referencia en enfermedades inmunomediadas inflamatorias.
- La decisión de si los datos de eficacia y seguridad, obtenidos en una indicación, pueden o no extenderse a otras para las que el medicamento original está autorizado se conoce como extrapolación de indicaciones del medicamento de referencia al medicamento biosimilar. Esta actividad, ni está garantizada, ni se aprueba automáticamente. Esta decisión corresponde al CHMP/EMA y se toma tras un ejercicio de comparabilidad en base a la totalidad de la evidencia existente.
- La introducción de los medicamentos biosimilares contribuye a mejorar la accesibilidad de muchos pacientes a los tratamientos biológicos en enfermedades inmunomediadas inflamatorias, así como contribuir a la sostenibilidad del Sistema Sanitario.
- Una decisión compartida entre el médico y paciente de cambiar a un biosimilar (es decir, un intercambio no obligatorio) mediante una estrategia de comunicación mejorada puede ayudar a limitar el efecto nocebo y es preferida frente a un intercambio obligatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. EMA: New guide on biosimilar medicines for healthcare professionals (2017). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-guide-biosimilar-medicines-healthcare-professionals-increasing-understanding-biosimilar_en.pdf
2. Lai Z, La Noce A. Key design considerations on comparative clinical efficacy studies for biosimilars: adalimumab as an example. *RMD Open*. 2016;2:e000154.
3. Guideline on similar biological medicinal products. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency; 2014 Oct. CHMP/437/04 Rev 1.
4. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12.
5. 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(10):1613-20.
6. 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(2):346-54.
7. 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(2):355-63.
8. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019;393(10182):1699-707.
9. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor-α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8):1043-57.
10. de Ridder L, Assa A, Bronsky J, Romano C, Russell RK, Afzal NA, et al. Use of Biosimilars in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: An Updated Position Statement of the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):144-53.
11. Yoo DH, Choe JY, Shim SC, Suh CH. Switching to biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(7):557-71.
12. Gisondi P, Bianchi L, Conti A, Dapavo P, Malagoli P, Piaserico S, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):e325-6.
13. 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(1):58-64.
14. 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(2):234-40.
15. Cohen SB, Alten R, Kameda H, Hala T, Radominski SC, Rehman MI, et al. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):1-13.
16. 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(10086):2304-16.
17. Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(1):31-40.
18. Glinborg B, Sørensen 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(8):1426-31.
19. 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(5):741-8.
20. Tweehuysen L, van den Bernt 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(1):60-8.
21. Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: A randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1679-87.
22. 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(6):1093-102.
23. Weinblatt ME, Baranaukaite A, Niebrzydowski J, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(1):40-8.
24. Alten R, Genovese MC, Muniz R, Kellner H. Sat0132 Long-Term Safety, Immunogenicity and Efficacy in Randomized, Double-Blind, and Open-Label Extension Studies Comparing Fkb327, an Adalimumab Biosimilar, With the Adalimumab Reference Product in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(Suppl.10):2.
25. Hercogová J, Papp KA, Chyrok V, Ullmann M, Vlachos P, Edwards CJ. AURIEL -PsO: A randomised, double-blind Phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of the proposed biosimilar MSB 11022 to reference adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;(September):0-1.

26. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):623-31.
27. Wiland P, Jeka S, Dokoupilova E. A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of a proposed adalimumab biosimilar (GP2017) with reference adalimumab patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl. 10):A1936. 41.
28. Shah K, Flora K, Penn H. Clinical outcomes of a multi-disciplinary switching programme to biosimilar Etanercept for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol (UK)*. 2018;57:iii143-4.
29. Alkoky H, Pakozdi A, Tahir H. Benepali switches in clinical practice—a positive single centre experience. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 10):2511.
30. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Barauskaite A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference Etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2017;56:2093-101.
31. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2005) Guideline on the choice of the non-inferiority margin [consultado 18 junio 2019]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int>
32. Girolomoni G, Feldman SR, Emery P, Ghil J, Keum JW, Cheong SY, et al. Comparison of injection-site reactions between the Etanercept biosimilar SB4 and the reference Etanercept in patients with rheumatoid arthritis from a phase III study. *Br J Dermatol*. 2018;178:e215-6.
33. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (2019) Benepali.
34. Rajamani K, Choy E. Change in disease activity after switching Etanercept (originator) to biosimilar (Benepali) is associated with active disease at baseline. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 10):2513.
35. Alten R, Jones H, Curiale C, Meng T, Lucchese L, Miglio C. Real world evidence on switching between Etanercept and its biosimilar in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(suppl 2):961.
36. De Cock D, Kearsley-Fleet L, Davies R, et al. Biosimilar use in patients with juvenile idiopathic arthritis in a real-world setting in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(suppl 2):485.
37. Madenidou AV, Jeffries A, Varughese S, et al. Switching patients with arthritis from Etanercept (Enbrel) to the biosimilar drug, Benepali: a single-center retrospective observational study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl10):2533.
38. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar Etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):192-200.
39. Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJF, et al. Open-label, non-mandatory transitioning from originator Etanercept to biosimilar SB4: sixmonth results from a controlled cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):1408-18.
40. Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzi J, Wuerth G, et al. Multiple switches between GP2015, an Etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(3):420-7.
41. European Medicines Agency. Assessment report Truxima [consultado 4 julio 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004112/WC500222695.pdf
42. Suh CH, Yoo DH, Berrocal Kasay A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from a Randomized Phase III Trial. *BioDrugs*. 2019;33(1):79-91.
43. Smolen JS, Cohen SB, Tony HP, Scheinberg M, Kivitz A, Balanescu A, et al. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference Rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1598-602.
44. Tony HP, Krüger K, Cohen SB, et al. Brief Report: Safety and Immunogenicity of Rituximab Biosimilar GP 2013 After Switch From Reference Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):88-94.
45. Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):586-9.
46. de Ridder L, Waterman M, Turner D, Bronsky J, Hauer AC, Dias JA, et al. Use of Biosimilars in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(4):503-8.
47. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Posición conjunta de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Farmacología sobre el tratamiento con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2013;105(1):37-43.
48. 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 Clínica*. 2015;11(5):269-78.
49. Carretero Hernández G, Puig L. Fármacos biosimilares en psoriasis: informe de posicionamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(4):249-51.
50. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1548-50.
51. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in biosimilar knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] members: An updated survey. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(11):1362-5.
52. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease—An Update. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):26-34.
53. Argüelles Arias F, Hinojosa del Val J, Vera Mendoza I. Update of the SEPD position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2018;110(1):26-34.
54. Abad Hernández MÁ, Andreu JL, Balsa Criado A, Díaz-González F, Moreno Muelas JV, Queiro Silva R, et al. Update of the Position Paper of the Spanish Society of Rheumatology on Biosimilar Drugs. 2019 May 1. pii: S1699-258X(19)30059-2
55. Bridges SL, White DW, Worthing AB, Gravallese EM, O'Dell JR, Nola K, et al. The Science Behind Biosimilars: Entering a New Era of Biologic Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):334-44.

- 
56. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-72.
57. Pouillon L, Danese S, Hart A, Fiorino G, Argollo M, Selmi C, et al. Consensus report: clinical recommendations for the prevention and management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:1181-7.
58. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(5):655-61.
59. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol [Internet]*. 2016;35(12):1334-55.
60. Kristensen LE, Alten R, Puig L, Philipp S, Kvien TK, Mangues MA, et al. Non-pharmacological Effects in Switching Medication: The Nocebo Effect in Switching from Originator to Biosimilar Agent. *BioDrugs*. 2018;32(5):397-404.
61. 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.
62. Peyrin-Biroulet L, Lönnfors S, Roblin X, Danese S, Avedano L. Patient perspectives on biosimilars: A survey by the European federation of Crohn's and ulcerative colitis associations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):128-33.
63. Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(10):952-9.
64. Bakalos G, Zintzaras E. Drug Discontinuation in Studies Including a Switch From an Originator to a Biosimilar Monoclonal Antibody: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. 2019;41(1):155-73.
65. Tweehuysen L, Huiskes V, van den Beemt B. Higher acceptance and persistence rates after biosimilar transitioning in patients with a rheumatic disease after employing an enhanced communication strategy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):557.

