

**DOCUMENT DE CONSENS DE LA SUBCOMISSIÓ D'IMMUNOSUPRESSORS SELECTIUS DE L'INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT SOBRE L'ÚS DE BIOSIMILARS 2020.**

E Domènech<sup>1</sup>, JM Carrascosa<sup>2</sup>, J Notario<sup>3</sup>, en representació de la Subcomissió d'Immunosuppressors Selectius de la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català de la Salut.

1. Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.
2. Servei de Dermatologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.
3. Servei de Dermatologia. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.
4. Subcomissió d'Immunosuppressors Selectius de la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català de la Salut: X Aldeguer<sup>1</sup>, M Barenys<sup>2</sup>, G Cardona<sup>3</sup>, I Cardona<sup>4</sup>, I De la Paz<sup>5</sup>, JM Fernández<sup>6</sup>, R Fontova<sup>7</sup>, V Garcia-Patos<sup>8</sup>, J Guardiola<sup>9</sup>, S Marsal<sup>10</sup>, L Mateo<sup>11</sup>, M Miarons<sup>4</sup>, JM Nolla<sup>12</sup>, N Padullés<sup>13</sup>, F Sala<sup>5</sup>, O Segarra<sup>14</sup>, F Torres<sup>15</sup>.

(1. Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Dr Josep Trueta. 2. Servei d'Aparell Digestiu. Hospital de Viladecans, Viladecans. 3. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. 4. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. 5. Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament de l'Institut Català de la Salut-Direcció de Suport a l'Assistència. 6. Servei de Dermatologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. 7. Servei de Reumatologia. Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona. 8. Servei de Dermatologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. 9. Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. 10. Servei de Reumatologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. 11. Servei de Reumatologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. 12. Servei de Reumatologia. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. 13. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. 14. Unitat de Gastroenterologia Pediàtrica. Servei de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. 15. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.)

Gener de 2020

## Índex

1. Introducció i contextualització
2. Indicació de biosimilars en malalties immunomediades en pacients *naïve* i el seu monitoratge
3. Intercanvi (de l'anglès *switch*) de fàrmac biològic original (biooriginal) a biosimilar
4. Definició de perfil de pacient adequat per a l'intercanvi des del biooriginal al biosimilar
5. Intercanvis múltiples entre biosimilars (de l'anglès *multi-switch*)
6. Biosimilars i innovació
7. Formació i informació a personal sanitari i pacients sobre el concepte de biosimilitud
8. Posada en marxa de processos assistencials referits a l'ús de biosimilars. Treball en equip
9. Participació de professionals de medicina prescriptors en la gestió dels biosimilars. Repercussió en el servei assistencial
10. Propostes sobre l'increment en l'evidència clínica en biosimilars. Monitoratge
11. Punts clau

## 1. Introducció i contextualització

La teràpia biològica ha suposat un gran canvi en el maneig terapèutic dels pacients amb malalties immunomediades. De manera general, presenta un perfil de seguretat/efectivitat millor que les teràpies sistèmiques convencionals, però amb un cost més elevat.

La finalització de la patent de comercialització dels fàrmacs biològics originals (anomenats biooriginals en aquest document) ha suposat el desenvolupament dels anomenats biosimilars que, complint amb una regulació específica (directives europees 2003/63/CE i 2004/27/CE i estatals: Ordre SCO/2874/2007, per la que s'estableixen els medicaments que constitueixen excepció a la possible substitució pel farmacèutic), presenten un grau comparable de seguretat i eficàcia als seus originals. Com a conseqüència de la variabilitat natural de la font biològica i del procés de fabricació únic per a cada fabricant, es poden produir diferències menors entre el biosimilar i el fàrmac de referència. Aquestes diferències no han de ser clínicament significatives, és a dir, no s'esperen diferències en el perfil de seguretat ni eficàcia. Per a l'aprovació de comercialització d'un biosimilar és necessari un balanç benefici-risc positiu en la demostració de biosimilitud.

Els biosimilars centren la seva competència en la reducció del cost de comercialització i en una millora de l'eficiència terapèutica; per la qual cosa, sembla lògic que, essent comparables en eficàcia i seguretat, és la magnitud en la reducció del cost la que millora en major o menor grau l'eficiència. Un biosimilar no és més eficient per definició i es requereix una anàlisi adequada de la relació cost/efectivitat per valorar el seu posicionament com a alternativa terapèutica a altres fàrmacs, ja siguin convencionals, altres biosimilars o bé biooriginals.

La introducció de fàrmacs biosimilars en teràpia biològica s'ha de considerar una oportunitat per disminuir el cost financer global que suposa l'accés d'un nombre creixent de pacients al grup de fàrmacs que, a dia d'avui, es considera el més adequat en el maneig de la malaltia. Per tant, la introducció dels biosimilars ha de ser una oportunitat per facilitar l'accés a tractaments dels quals la limitació fonamental és la despesa. D'aquesta manera, s'ha de tenir en compte que la reducció dels costos podria afavorir la inclusió de més pacients en teràpia biològica, sempre que es complissin els requisits de tractament i finançament. Així, la introducció de biosimilars hauria de facilitar la reducció del temps sota tractament convencional, en el seu conjunt associat a perspectives de resposta i perfil de seguretat inferiors en molts pacients, a més d'un major i més ràpid control de diverses malalties, una reducció de complicacions de costos indirectes (ingressos hospitalaris, cirurgies, visites a urgències, exploracions complementàries) o baixes laborals. Tot això pot repercutir en l'increment en la qualitat de vida dels pacients. Aquesta evolució (expansió del mercat biològic) podria limitar a mitjà termini els beneficis en la reducció de costos, encara que milloraria sens dubte els estàndards de maneig.

Per últim, cal destacar que la utilització de qualsevol medicament biològic (incloent aquells que porten més anys al mercat) pot estar sotmesa a canvis sobtats respecte a la generació de coneixement científic que aportí noves dades de seguretat i/o eficàcia amb relació a estudis epidemiològics, clínics, o genòmics, entre d'altres. Per tant, caldrà revisar periòdicament la política d'ús de biooriginals i biosimilars, buscant, no només l'eficiència, sinó també els millors estàndards de tractament possibles amb els recursos disponibles.

## 2. Indicació de biosimilars en malalties immunomediades en pacients *naïve* i el seu monitoratge

Des del punt de vista de l'evidència disponible i, tenint en compte els estudis exhaustius de comparabilitat amb el fàrmac original i de qualitat farmacèutica requerits en matèria de dades per a l'autorització d'un biosimilar, els fàrmacs biosimilars poden ser emprats de manera similar al fàrmac original en pacients *naïve*. D'aquesta manera, en el seu conjunt, no haurien d'esperar-se limitacions en la selecció d'un biosimilar com a alternativa al biooriginal.

L'Agència Europea del Medicament, *European Medicines Agency (EMA)*, sol·licita extensos estudis d'immunogenicitat durant el desenvolupament, tant dels biooriginals, com dels biosimilars. En el desenvolupament de biosimilars s'avalua la immunogenicitat en comparació amb el biooriginal (biològic original) usant el mateix format d'assaig i esquema de mostreig (cal incloure incidència, títol, persistència, assaigs de neutralització, valoració de l'impacte clínic i mesures per al maneig del potencial risc d'immunogenicitat). No es requereix el monitoratge de la presència d'anticossos anti-fàrmac de manera diferent a la que es realitzaria si el pacient rebés el biooriginal, ja que els estudis de comparabilitat demostren que el lot procedent del nou procés presenta la mateixa qualitat i està lliure d'impureses o agregats que puguin desencadenar la immunogenicitat. Si es demostra que el biosimilar és comparable al biooriginal en la seva estructura proteica i funció biològica, farmacocinètica/farmacodinàmica, i presenta un grau comparable de seguretat i eficàcia en una única indicació, s'accepta l'extrapolació a altres indicacions per a les quals el biooriginal ha estat aprovat. Ara bé, si s'evidencia que estan involucrats diferents receptors en cèl·lules diana en les diverses indicacions terapèutiques o que el perfil de seguretat és diferent entre productes, poden ser necessàries dades addicionals per justificar l'extrapolació (per exemple, rituximab en artritis reumatoide i limfoma fol·licular). No obstant això, tot i que el desenvolupament dels biosimilars es basa en un benefici-risc positiu que mostri la biosimilitud (usant estudis de comparabilitat), l'existència d'estudis clínics en les diferents indicacions pot aportar major seguretat als facultatius prescriptors en la seva pràctica clínica i afavorir el seu ús.

L'objectiu en l'ús de fàrmacs biosimilars ha de ser la millora de l'eficiència sense reduir els objectius terapèutics que són considerats, en cada moment, com a adequats per totes les societats mèdiques nacionals i internacionals. D'aquesta manera, sembla raonable, seguint criteris d'eficiència, escollir com a primera opció terapèutica biològica aquell fàrmac que, sempre d'acord amb el perfil del pacient i els seus requeriments tant terapèutics com de seguretat, proporcionï els millors índexs des d'una perspectiva d'eficiència mesurats per paràmetres objectius com el nombre necessari de pacients a tractar (NNT). Aquest paràmetre, l'NNT, pot variar d'una indicació a l'altra. Per tant, l'elecció de la millor alternativa terapèutica (biosimilar o no) haurà de ser un criteri mèdic sempre que pugui justificar-se per criteris clínics. Per exemple, en psoriasi, no tots els integrants del grup de fàrmacs biològics permeten les mateixes perspectives en eficàcia i seguretat.

S'han d'establir mètodes harmonitzats que permetin obtenir informació fiable referida a la farmacovigilància, inclosa la traçabilitat entre els biosimilars i els biooriginals en pràctica clínica.

### 2. Intercanvi (de l'anglès *Switch*) de fàrmac biològic original (biooriginal) a biosimilar

L'aprovació d'un fàrmac biosimilar s'acompanya en l'actualitat de l'establiment pel Ministeri de Sanitat, Consum i Benestar Social d'un preu de finançament de referència, al qual, de manera general, s'acull el biooriginal. La reducció del preu de finançament suposa d'inici una reducció del cost global d'un fàrmac biooriginal. L'optimització màxima de les perspectives financeres

que ofereix l'arribada dels biosimilars passaria per la possibilitat d'*intercanviar* (concepte que implica l'autorització expressa del professional de medicina prescriptor) el biooriginal pel biosimilar. Aquest intercanvi requereix que sigui raonable no només des del punt de vista de l'eficiència sinó també en aspectes relacionats amb la conveniència o la comoditat dels pacients sense comprometre la satisfacció, el compliment i els resultats clínics. En aquest sentit, caldrà tenir sempre en compte aspectes que no s'avaluen habitualment en la comparabilitat entre biooriginals i biosimilars com les característiques dels dispositius d'autoadministració (en cas de biològics subcutanis), l'impacte dels excipients (dolor, al·lèrgies potencials) o les diferents dosificacions disponibles (que poden ser rellevants en pediatria o en cas de necessitat d'intensificació del tractament).

L'evidència actual demostra que un únic intercanvi des d'un original a un biosimilar és segur i efectiu. Els estudis disponibles no han demostrat modificacions objectives en la qualitat, eficàcia ni seguretat. No obstant això, la potència estadística de la major part dels estudis controlats que inclouen intercanvi de biosimilar a original i a la inversa és, en general, limitada. L'experiència en vida real suporta, en general, aquest supòsit, encara que és presumible l'increment progressiu de l'evidència científica en què haurà de ser actualitzada de manera periòdica.

El canvi entre un biooriginal i un biosimilar suposa l'assumpció d'un cert grau d'incertesa que ha de ser acceptada i assumida de manera activa pel prescriptor i amb l'acord del pacient, i ha d'incloure condicions adequades per al monitoratge i traçabilitat. Hi ha evidència que suggereix que la *substitució* (canvi d'un fàrmac equivalent sense acord amb el prescriptor) de biooriginals per biosimilars no és l'estratègia més eficient per a la difusió de l'ús de biosimilar, ja que pot incrementar el risc d'efecte *nocebo* i, per tant, té un efecte negatiu en el pacient i en la relació metge-pacient. A més, l'efecte *nocebo* pot requerir la necessitat d'intercanvi a l'original o a un altre fàrmac biològic. Respecte a la *substitució automàtica* (obligació local o nacional de canvi a un fàrmac equivalent), l'EMA delega la decisió als estats membres. En el cas de l'Estat espanyol, es prohibeix expressament la substitució automàtica (BOE-A-2007-17420).

#### 4. Definició de perfil de pacient adequat per a l'intercanvi des del biooriginal al biosimilar

En el moment actual no hi ha evidència científica per definir un perfil clínic més o menys adequat per a l'intercanvi entre un biooriginal i el seu biosimilar.

#### 5. Intercanvis múltiples entre biosimilars (de l'anglès *multi-switch*)

L'intercanvi múltiple entre varis biosimilars i els seus biooriginals no ha estat avaluat i es desconeixen les conseqüències que aquest canvi múltiple pot tenir respecte a la immunogenicitat. Fins a l'actualitat, cap societat científica s'ha posicionat favorablement cap als intercanvis múltiples.

Únicament es disposa de quatre estudis en referència amb els intercanvis múltiples: un amb filgrastim, dos amb etanercept (un en psoriasi i l'altre en artritis reumatoide) i un altre amb adalimumab en psoriasi. En aquests estudis no es van observar diferències en eficàcia i seguretat després de rebre cinc, tres, tres i quatre intercanvis, respectivament. Finalment, s'està desenvolupant un nou estudi, NOR-MULTISWITCH. Aquest assaig estudiarà els intercanvis múltiples entre infliximab de referència i 3 biosimilars: CT-P13, SB3 i GP-1111.

Es requereixen més estudis específics que avaluïn les conseqüències de realitzar intercanvis múltiples entre biosimilars, sobretot respecte a la immunogenicitat, per la qual cosa, el posicionament actual de la subcomissió és contrari a l'intercanvi múltiple. Cal, però, tenir en compte que pot ocórrer que, pacients en tractament amb un biosimilar, per alguna situació com un trasllat a un altre centre on no es disposi del mateix biosimilar, no puguin continuar amb el tractament iniciat. En aquests casos, es recomana fer l'intercanvi al biooriginal, ja que hi sol haver una major evidència .

## 6. Biosimilars i innovació

Com s'ha comentat amb anterioritat, en ocasions es disposa d'alternatives terapèutiques que permeten perspectives d'eficàcia i seguretat superiors a les aportades per un determinat biosimilar i els seus biooriginal. La introducció dels biosimilars no hauria de significar un decrement als estàndards de maneig dels pacients ni en les perspectives de resposta. En el cas de no aconseguir-se els resultats en salut desitjables després d'un període raonable, hauria de prevaldre el criteri clínic per decidir la millor alternativa terapèutica, tenint en compte el perfil de pacient i l'evidència disponible en eficàcia, seguretat i eficiència.

Per altra banda, i de la mateixa manera que cal facilitar la introducció de biosimilars, cal no dificultar ni limitar la utilització dels innovadors.

## 7. Formació i informació a personal sanitari i pacients sobre el concepte de biosimilitud

S'ha demostrat que el desconeixement del concepte de biosimilitud per part dels clínics interfereix en l'ús d'aquests fàrmacs i, fins i tot, en les seves perspectives terapèutiques. La manca d'informació adequada pot dificultar l'acceptabilitat per part dels pacients davant del canvi del tractament. Això pot afavorir l'efecte *nocebo*, conegut com la percepció d'un deteriorament de les prestacions del fàrmac que no es correspon amb canvis objectius mesurables. Es considera convenient dur a terme iniciatives educacionals per a facultatius i personal d'infermeria implicat en el maneig de fàrmacs biosimilars i elaborar fulls informatius per als pacients que siguin comuns en tots els centres de l'ICS, per minimitzar aquestes limitacions. En aquest sentit, poden adaptar-se els materials elaborats per aquest grup.

Es considera adequat que, des de l'àmbit de l'ICS s'iniciïn accions proactives destinades a millorar el coneixement i a resoldre dubtes en relació als biosimilars que podrien optimitzar-ne el seu ús i els seus resultats.

Els pacients han de ser informats quan el seu tractament habitual sigui substituït per un fàrmac biosimilar. Amb aquesta finalitat la subcomissió ha consensuat un document informatiu per als pacients (Annex 1). No és obligatori recollir un consentiment informat amb la signatura del pacient, però sí és necessari registrar per escrit a la història clínica que el pacient comprèn i accepta el tractament després d'haver estat informat. Aquest registre avala legalment el prescriptor.

També es pot indicar que la informació aportada es troba recollida en el fulletó corporatiu d'informació a pacients en tractament amb fàrmacs biosimilars elaborat per la Subcomissió d'Immunosupressors Selectius de la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català de la Salut.

#### 8. **Posada en marxa de processos assistencials referits a l'ús de biosimilars. Treball en equip**

L'optimització en l'ús de biosimilars requereix del treball en equip de les especialitats mèdiques implicades, infermeria i farmàcia hospitalària. La creació de circuits assistencials en què es consensuin els missatges per al pacient i es garanteixi el seguiment i la traçabilitat dels tractaments no sols milloraria l'acceptabilitat i l'ús de biosimilars, sinó que també facilitaria la disponibilitat de dades en la pràctica clínica per incrementar-ne l'evidència.

#### 9. **Participació dels professionals de medicina prescriptors en la gestió dels biosimilars. Repercussió en el servei assistencial**

La introducció dels biosimilars té com a objectiu la millora de l'eficiència dels recursos en el tractament dels pacients. No obstant això, tenint en compte que l'objectiu és terapèutic i que el paper del facultatiu en la seva gestió és insubstituïble, els metges prescriptors s'han d'incorporar a les comissions en les quals es dugui a terme la gestió o elecció de fàrmacs biològics o es proposin canvis de política en aquest àmbit.

Per altra banda, la correcta gestió de l'ús dels fàrmacs biològics per part de professionals prescriptors hauria d'incentivar-se per la direcció dels centres mitjançant beneficis que repercuteixin en els serveis assistencials implicats i en la seva capacitat per respondre a les necessitats de la població.

Els hospitals de l'Institut Català de la Salut (ICS) participen en la política de biosimilars marcada pel Departament de Salut i el Servei Català de Salut (CatSalut).

#### 10. **Propostes sobre l'increment en l'evidència clínica en biosimilars. Monitoratge**

L'evidència científica de la biosimilitud és adequada a mitjà termini. No obstant això, és palesa la manca de coneixement quant a l'impacte en eficàcia, seguretat i eficiència a llarg termini en la pràctica clínica. Per tant, seria altament aconsellable la posada en marxa d'iniciatives promogudes per l'Administració destinades a enregistrar els resultats en salut i poder avaluar-ne l'impacte en el Sistema Públic de Salut. A tal fi, resulta fonamental la traçabilitat, l'homogeneïtat i l'harmonització de les estratègies entre els centres.

#### 11. **Punts clau**

- Un fàrmac biosimilar és un medicament biològic sotmès a una regulació específica que per estudis comparatius d'estructura química, activitat biològica, eficàcia, seguretat i immunogenicitat ha estat aprovat per al seu ús en les mateixes condicions que el biooriginal en totes les indicacions autoritzades.
- Els biosimilars, sent comparables en eficàcia i seguretat a l'original, centren la seva competència en la reducció de costos i, per tant, en la millora de l'eficiència. No obstant, aquesta eficiència ha de sustentar-se en l'anàlisi de cost/efectivitat.
- La comercialització de medicaments biosimilars contribueix a la sostenibilitat del sistema i facilita l'accés dels pacients a tractaments biològics.
- La disponibilitat de biosimilars no ha de reduir els objectius terapèutics òptims assumibles a cada malaltia o limitar l'ús d'altres teràpies que puguin permetre aconseguir aquest objectiu.

- La política d'intercanviabilitat entre medicaments de referència i biosimilars és competència dels estats membres de la Unió Europea. Aquest intercanvi d'un biològic al seu biosimilar ha de ser acceptat i acordat pel metge i pel pacient.
- En pacients que compleixin criteris per iniciar una teràpia biològica de la qual es disposi de biosimilars, cal considerar aquesta com a primera opció, sempre que es demostrï que és eficient.
- En pacients en tractament amb un biooriginal es pot valorar l'intercanvi de l'original al biosimilar. La necessitat d'acceptació per part del pacient fa necessari un bon coneixement per part dels professionals de medicina, infermeria i farmàcia per resoldre els seus dubtes i limitar els inconvenients.
- Un cop acordat el *switch*, s'ha d'enregistrar en la història clínica del pacient que ha estat informant i accepta el canvi. Es pot entregar el tríptic elaborat per aquest grup com a documentació de suport.
- Actualment, no hi ha evidència suficient per recomanar intercanvis múltiples entre biosimilars (*multi-switch*).
- És necessari implementar programes de formació que permetin resoldre els dubtes dels professionals implicats en l'ús de biosimilars i establir estratègies de "benefici compartit" entre les gerències i els serveis assistencial implicats en una gestió clínica eficient en els tractaments biològics.



## Bibliografia

1. Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/es/ALL/?uri=CELEX%3A32003L0063>. Accés 8/12/2019.
2. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF>. Accés 8/12/2019.
3. Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Disponible a: <https://www.boe.es/boe/dias/2003/12/12/pdfs/A44292-44316.pdf>. Accés 8/12/2019
4. De Mora F, Balsa A, Cornide-Santos M, Carrascosa JM, Marsal S, P Gisbert J, Abad MA, F Duarte R, Wiechmann M, Martínez R. Biosimilar and interchangeable: Inseparable scientific concepts? *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Sep 4. doi: 10.1111/bcp.14089.
5. Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, Breedveld FC; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb; 77(2): 165-174.
6. Kravvariti E, Kitis GD, Mitsikostas DD, Sfikakis PP. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Dec; 14(12): 727-740.
7. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018 Mar; 78(4): 463-478.
8. Wolff-Holz E, Tiihonen K, Vlemminckx C, Weise M. Evolution of the EU Biosimilar Framework: Past and Future. *BioDrugs*. 2019 Sep 20. doi: 10.1007/s40259-019-00377-y.
9. Edwards CJ, Hercogová J, Albrand H, Amiot A. Switching to biosimilars: current perspectives in immune-mediated inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 Oct; 19(10): 1001-1014.
10. Carrascosa JM, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Jun; 8(2): 173-194.
11. Scherlinger M, Schaeffer T. 'To switch or not to switch': the missing piece in the puzzle of biosimilar literature? *Ann Rheum Dis*. 2019; Jan 4. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214908. [Epub ahead of print]
12. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. Danish etanercept switching study investigates withdrawal rates [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; Accés 2019 Dec 2. Disponible a: [www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Danish-etanercept-switching-study-investigates-withdrawal-rates](http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Danish-etanercept-switching-study-investigates-withdrawal-rates).
13. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*. 2018; 179(3): 623-631.
14. Griffiths C. The EGALITY study: A confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept

- biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type-psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017; 176(4): 928-38.
15. Sigurdardottir V, Svärd A. THU022 Multiswitching – from reference product etanercept to biosimilar and back again – real-world data from a clinic-wide multiswitch experience. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77: 331-332.
  16. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. Elaborada conjuntamente por la Agencia Europea de Medicamentos y la Comisión Europea. 02/10/2019 . Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf). Accés 01/12/2019.
  17. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf). Accés 22/11/2019.
  18. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev. 1. Disponible a: [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) . Accés 22/11/2019.
  19. FDA Guidance For Industry (Draft) Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Disponible a: [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf). Accés 30/11/2019.
  20. European Medicines Agency (EMA) (2005). Comparability of Biotechnological/ Biological products: Note for guidance on biotechnological/ Biological products subject to changes in their manufacturing process. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50002805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002805.pdf). Accés 30/11/2019.