

## Medicamentos biocomparables para la psoriasis. Posicionamiento de la Academia Mexicana de Dermatología

Linda García-Hidalgo<sup>1</sup>, Silvia Méndez-Flores<sup>1\*</sup>, Sandra Carrillo-Vázquez<sup>2</sup>, Lorena Estrada-Aguilar<sup>3</sup>,  
Ma. del Rosario García-Salazar<sup>4</sup>, Minerva Gómez-Flores<sup>5</sup>, Adriana López-Tello<sup>6</sup>, Yann Charli-Joseph<sup>1</sup>,  
César Maldonado-García<sup>7</sup> y Liliana Serrano-Jaén<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Academia Mexicana de Dermatología, Ciudad de México; <sup>2</sup>Servicio de Reumatología, Hospital 1° De Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE); <sup>3</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México; <sup>4</sup>Servicio de Dermatología, Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México; <sup>5</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León; <sup>6</sup>Departamento de Dermatología, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), Estado de México; <sup>7</sup>Clínica de Psoriasis, Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", Ciudad de México; <sup>8</sup>Servicio de Dermatología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México. México

### Resumen

El desarrollo y comercialización de biocomparables abre un nuevo escenario en el tratamiento de muchas patologías, entre ellas la psoriasis. El presente artículo recoge la postura de la Academia Mexicana de Dermatología (AMD) respecto al uso de medicamentos biocomparables para el tratamiento de la psoriasis en México. En resumen, la AMD establece que existe suficiente evidencia para aceptar la comparabilidad farmacocinética y farmacodinámica entre algunos medicamentos biocomparables al adalimumab, el infliximab y el etanercept; esta evidencia no sustenta suficientemente su intercambiabilidad ni la extrapolación de indicaciones; es fundamental establecer una farmacovigilancia estrecha no solo para garantizar el cumplimiento de las reglas de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios en México, sino para facilitar un seguimiento efectivo de los efectos adversos de los medicamentos biocomparables. Si bien la meta de los medicamentos biotecnológicos es lograr un ahorro sustancial para los pacientes y las instituciones públicas, los criterios económicos no deben anteponerse a criterios científicos rigurosos que garanticen la máxima eficacia terapéutica y la óptima seguridad para los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Documento de postura. Biocomparable. Psoriasis. México.

### Biosimilar medicines for psoriasis. Positioning of the Mexican Academy of Dermatology

#### Abstract

The development and marketing of biosimilars opens a new scenario in the treatment of many pathologies, including psoriasis. This article reflects the position of the Mexican Academy of Dermatology (AMD) on the use of biosimilar medicines for the treatment of psoriasis in Mexico. In summary, the AMD states that there is sufficient evidence to accept comparability of pharmacokinetics and pharmacodynamics of some biosimilar medicines to adalimumab, infliximab and etanercept; this evidence does not sufficiently support interchangeability or indication extrapolation. It is essential to establish a close pharmacovigilance not only to guarantee compliance with the Cofepris rules in Mexico, but also to facilitate the effective monitoring of the adverse effects of biosimilar medicines. Although the goal of biotechnological drugs is to achieve substantial savings for patients and public institutions, no economic criteria should prevail over rigorous scientific criteria that guarantee maximum therapeutic efficacy and optimum safety for patients.

**KEY WORDS:** Position paper. Biosimilar. Psoriasis. Mexico.

#### Correspondencia:

\*Silvia Méndez-Flores

E-mail: [silvia\\_mendezflores@live.com.mx](mailto:silvia_mendezflores@live.com.mx)

Fecha de recepción: 03-10-2019

Fecha de aceptación: 23-01-2020

DOI: 10.24875/GMM.M20000347

Gac Med Mex. 2020;156 (Supl):1-14

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los agentes biológicos o biotecnológicos han significado un gran avance en el tratamiento de enfermedades crónicas en diversos ámbitos de la medicina, como oncología, reumatología o dermatología, donde han logrado mejorar significativamente los resultados obtenidos con las terapias no biológicas actuales y convencionales, previamente disponibles.

Sin embargo, la protección universal de los productos patentados ha determinado que los precios de las innovaciones protegidas ascendieran enormemente y, en el caso de los nuevos medicamentos, esto ha significado que únicamente los países desarrollados tienen acceso a ellos, e incluso dentro de estos existen importantes problemas en la equidad en el acceso a estos tratamientos. La realidad es que la inmensa mayoría de la población mundial está excluida de estos tratamientos por su incapacidad para sufragarlos<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, se ha demostrado que estos medicamentos mejoran los resultados en salud y en calidad de vida y agilizan la reincorporación de los pacientes a sus actividades laborales, todo lo cual se traduce en ahorros de costos para los sistemas de salud<sup>1,2</sup>.

La expiración de las patentes de algunos agentes biológicos innovadores ha motivado el desarrollo de medicamentos similares, que en México se denominan biocomparables para diferenciarlos así de los tradicionales medicamentos similares (medicamentos sintéticos genéricos de pequeño tamaño molecular, que carecen de evaluaciones de bioequivalencia)<sup>3</sup>. Los medicamentos biocomparables son definidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar al biológico innovador en términos de seguridad, calidad y eficacia, y por este motivo no solo debe tener en cuenta los datos detallados de comparabilidad en calidad, sino también el conjunto de datos clínicos y no clínicos que permitan una comparación relativa fundamentada con el medicamento innovador en lo respectivo a farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y eficacia clínica. Además, cuando se solicita una autorización de comercialización para medicamentos biosimilares debe presentarse, igual que sucede para el biológico de referencia, un plan detallado de gestión de riesgos, así como un programa de farmacovigilancia que asegure un seguimiento poscomercialización adecuado<sup>2,4</sup>.

La disponibilidad y menor costo de estos medicamentos biocomparables brinda la posibilidad de mejorar el acceso de un mayor número de pacientes a estos agentes terapéuticos. Además, puesto que han tenido que demostrar la biocomparabilidad con el medicamento de referencia, pueden obtener la aprobación por las

autoridades sanitarias para las mismas indicaciones terapéuticas autorizadas para este, si existe evidencia científica suficiente que avale la extrapolación de estas indicaciones<sup>5,6</sup>. Los medicamentos biocomparables están disponibles en la Unión Europea desde el año 2006 (con la aprobación de Omnitrope® [somatotropina]), en México desde 2014 (con la aprobación de Zarzio® [filgrastim]) y en EE.UU. desde 2015 (con la aprobación de Zarzio® [filgrastim]). Actualmente, en México están aprobados los biocomparables de filgrastim, follitropina alfa, infliximab, interferón alfa 2b, interferón beta 1b, insulina glargina, rituximab y somatotropina<sup>6,7</sup>.

Actualmente, para el tratamiento de la psoriasis están aprobados en México diversos medicamentos biológicos, y hasta el momento, Remsima® (biocomparable del infliximab) e Inifinitam® (biocomparable del etanercept). Se espera la introducción y aprobación de otros biocomparables en el país en el futuro<sup>8</sup>.

En el campo de la dermatología la *American Academy of Dermatology* fue la primera agrupación académica que fijó su postura general en relación con el uso de biocomparables, enfatizando su apoyo a la prohibición en la sustitución de medicamentos biológicos innovadores por biocomparables a menos que seis umbrales mínimos sean garantizados: a) el biocomparable debe tener un nombre único no propietario; b) el biocomparable debe ser designado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como intercambiable con el producto biológico innovador; c) el médico que prescribe otorga un permiso explícito al farmacéutico para que pueda dispensar un genérico terapéutico o biocomparable como sustituto del medicamento terapéutico o biológico original; d) el paciente (o su representante legal) será informado y educado sobre una sustitución terapéutica o biosimilar genérica en el punto de venta; e) el farmacéutico notificará al médico que prescribe, por escrito o por comunicación electrónica, la venta del medicamento biocomparable al momento de la dispensación, y f) después de la notificación de una sustitución, se alentará a la farmacia y al médico que prescribe a conservar un registro permanente en el registro médico del paciente de la sustitución terapéutica genérica o biocomparable y a documentar cualquier evento adverso<sup>9</sup>.

En particular en el tema de biocomparables para la psoriasis, la Academia Española de Dermatología y Venerología fue la primera en publicar un posicionamiento del uso de biocomparables en psoriasis en 2015<sup>10</sup>, seguido en 2016 por la postura del *Portuguese College of Dermatology/Portuguese Society of Dermatology and Venereology*<sup>11</sup>. A lo anterior se han sumado posicionamientos por agrupaciones de pacientes y fundaciones enfocadas en psoriasis, incluyendo entre otras la *Canadian Association of Psoriasis Patients* y el *National Psoriasis Foundation*<sup>12,13</sup>.

## Definiciones y mecanismos institucionales

### Marco regulatorio

El desarrollo y proceso de aprobación de biocomparables está regulado en varios países por guías locales e internacionales, incluidas la EMA, la FDA, *Health Canada* y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las agencias regulatorias varían en cuanto a sus requerimientos; por ejemplo, la EMA requiere de registros de farmacovigilancia a diferencia de la FDA, y ha desarrollado directrices científicas generales o específicas por clase de medicamento biocomparable<sup>14</sup>.

En América Latina, la regulación para medicamentos biocomparables se ha aprobado en varios países, como Argentina, Brasil, Chile, Cuba, México y Venezuela. En México, en junio de 2009, se abordó el tema de los medicamentos biológicos mediante la inclusión del artículo 222 Bis en la Ley General de Salud. En el año 2012 se promulgaron los lineamientos para biocomparables y desde entonces el organismo regulador para la aprobación de medicamentos en México (COFEPRIS) ha formulado regulaciones detalladas relativas al agente terapéutico: intercambiabilidad, biocomparabilidad, seguridad, eficacia y calidad. Asimismo, COFEPRIS emitió un reglamento en 2013, que entró en vigor en 2015, para biológicos no originarios, registrados antes de 2011, conocidos como «biolimbos»<sup>8</sup>. Actualmente, en México, los medicamentos biocomparables deben sustentar su registro bajo las pruebas establecidas en las normas oficiales mexicanas 177 (2013), 257 (2014), 059 (2015), 164 (2015) y 220 (2015)<sup>6</sup>.

### Definición de conceptos

#### MEDICAMENTO BIOLÓGICO

Los medicamentos biológicos son aquellos que contienen uno o más principios activos producidos o derivados de una fuente biológica. Entre ellos se incluyen productos muy diversos como hemoderivados, vacunas, alérgenos, terapias celulares, terapias génicas, y proteínas recombinantes. La composición de los medicamentos biológicos es muy variada, de modo que pueden contener proteínas, azúcares, ácidos nucleicos, o combinaciones de estas sustancias, o incluso estar formados por células o tejidos. Los medicamentos biológicos pueden obtenerse de múltiples fuentes naturales: humanos, animales o microorganismos<sup>1,2</sup>.

Por su parte, los medicamentos biotecnológicos son medicamentos de origen biológico, pero que se obtienen a partir de líneas celulares modificadas genéticamente mediante técnicas de ingeniería genética. Pueden producirse a partir de células microbianas,

líneas celulares de mamíferos y cultivos de células vegetales. Muchos de los medicamentos biológicos que en un principio se obtuvieron de fuentes biológicas sin modificar actualmente son biotecnológicos, como es el caso, entre otros, de la insulina, la hormona del crecimiento o las eritropoyetinas<sup>1,2</sup>.

#### MEDICAMENTO BIOCOMPARABLE

Los medicamentos biocomparables se definen como medicamentos biotecnológicos no innovadores que demuestren ser biocomparables en términos de farmacocinética, farmacodinamia, seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia por medio de las pruebas que establezca la Ley, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables<sup>15</sup>.

Los cuatro principios fundamentales propuestos por la OMS respecto a los biocomparables establecen la obligatoriedad de presentar: 1) estudios de caracterización fisicoquímica que demuestren que las heterogeneidades observadas en la estructura química del fármaco biotecnológico biocomparable no afectarán negativamente la eficacia y la seguridad del tratamiento; 2) estudios de actividad biológica que demuestren, en modelos experimentales, que el mecanismo de acción del biocomparable es el mismo que el del innovador; 3) estudios clínicos en una muestra representativa de pacientes con la enfermedad a la que va destinado el biocomparable para demostrar que es un equivalente o no inferior al medicamento innovador, y 4) estudios de farmacovigilancia que demuestren que el biocomparable no comporta un riesgo de seguridad mayor que el medicamento innovador<sup>6</sup>.

#### COMPARABILIDAD

El principio básico que subyace al desarrollo de un producto biosimilar es la comparabilidad con el producto de referencia, la cual se refiere a la demostración por medio de pruebas, ensayos y análisis, de que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia que un medicamento biotecnológico de referencia. El ejercicio de comparabilidad se lleva a cabo en varias etapas<sup>1,2</sup>:

- Etapa de comparabilidad fisicoquímica: se realizan ensayos fisicoquímicos mediante técnicas analíticas para demostrar la comparabilidad estructural entre ambos medicamentos (medicamento original y medicamento biosimilar).
- Etapa de comparabilidad de la actividad biológica: se realizan ensayos preclínicos, que incluyen estudios *in vitro* y *ex vivo* para comparar la

actividad biológica del medicamento de referencia y el biosimilar en una batería de bioensayos que permiten caracterizar las funciones biológicas más relevantes para su acción terapéutica y su toxicidad (p. ej., unión a receptores o a sus dianas biológicas, transducción de señales biológicas, viabilidad celular).

- Etapa de comparabilidad no clínica, que incluye estudios no clínicos cuyo objetivo es confirmar que las posibles diferencias sutiles observadas entre los medicamentos no modifican su perfil de toxicidad *in vivo*.
- Etapa de comparabilidad clínica: se valora la comparabilidad en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico del medicamento de referencia y el medicamento biosimilar en seres humanos. Se realiza por medio de ensayos clínicos aleatorizados que permiten confirmar que ambos productos comparten en esencia el mismo principio activo y que su eficacia y seguridad son equivalentes.

### INMUNOGENICIDAD

Además de la farmacocinética, la farmacodinamia, la seguridad y la eficacia, que son evaluadas habitualmente, en el desarrollo de productos biológicos también es mandatorio evaluar la inmunogenicidad, que es la capacidad de una sustancia específica para inducir una respuesta inmunitaria, mediante anticuerpos neutralizantes contra el fármaco. Estos anticuerpos pueden no tener consecuencia clínica, pero existe la posibilidad de que provoquen reacciones que alteren el perfil de eficacia/seguridad. La inmunogenicidad puede desencadenarse por factores asociados al medicamento: características moleculares inherentes al principio activo, o al proceso de fabricación y/o formulación, y puede también deberse a factores relacionados con la susceptibilidad individual de cada paciente (edad, dotación genética, epigenética, etc.) o al régimen terapéutico (vía de administración, tratamientos concomitantes, etc.)<sup>1,2</sup>.

### INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN AUTOMÁTICA

La intercambiabilidad se refiere a la práctica médica de cambiar un medicamento por otro equivalente, en un entorno clínico dado, a iniciativa o con el consentimiento del prescriptor, mientras que la sustitución hace referencia a la práctica farmacéutica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable en la farmacia, y sin requerir la autorización del prescriptor. Cuando el farmacéutico está facultado para dispensar un medicamento por otro equivalente e

intercambiable gracias a normativas nacionales o locales, hablamos de sustitución automática<sup>1,2</sup>.

En México, el Reglamento de Insumos para la Salud no establece que un biocomparable pueda ser considerado como intercambiable, y la agencia reguladora nacional (COFEPRIS) no se ha posicionado sobre la intercambiabilidad o sustitución de los medicamentos biotecnológicos y su correspondiente biocomparable. A pesar de ello, o precisamente por la falta de una regulación específica, la intercambiabilidad o sustitución de medicamentos biocomparables es una práctica habitual<sup>6</sup>.

### EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES

La extrapolación de indicaciones significa la autorización por parte de la autoridad reguladora de un medicamento para una indicación médica en la cual no se han requerido ensayos clínicos durante su desarrollo. Dicha aprobación se basa, por tanto, únicamente en los datos de eficacia y seguridad previamente obtenidos en estudios del medicamento para el tratamiento de otras indicaciones. Lo anterior se justifica en que dichos ensayos clínicos no aportarían valor añadido o por razones éticas. La extrapolación como regla general no se permite, sino que debe evaluarse caso por caso. Esta evaluación ha de ser exhaustiva y tener en cuenta la complejidad estructural de la molécula, la disponibilidad de métodos de análisis para caracterizar el producto, el mecanismo de acción, los antecedentes de uso y aspectos de seguridad específicos<sup>2</sup>.

En el ámbito de los biocomparables, la extrapolación es posible si se demuestra exhaustivamente que ambos productos (el medicamento biotecnológico innovador y el biocomparable) son comparables fisicoquímicamente y en actividad biológica (pruebas *in vitro* e *in vivo*) y que su eficacia, seguridad e inmunogenicidad son equivalentes en indicaciones o condiciones clínicas similares<sup>16</sup>.

La extrapolación de indicaciones es un concepto central de aprobación regulatoria de biocomparables, ya que reduce o elimina la necesidad de estudios clínicos duplicados. La extrapolación se evalúa solo después de que se confirma la biosimilitud y las decisiones reglamentarias se basan en la justificación científica correspondiente<sup>1</sup>.

La extrapolación de indicaciones es un tema que ha suscitado un intenso debate, debido a la gran heterogeneidad de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y a que los mecanismos de acción de los fármacos biotecnológicos pueden variar entre diversas patologías. En este sentido, las agencias reguladoras internacionales difieren considerablemente, de modo que la extrapolación de



indicaciones puede ser posible en un país, mientras que en otro puede no ser autorizada por la agencia reguladora competente. En EE.UU. no se autoriza dicha práctica, habiendo incorporado la designación de intercambiabilidad en una pauta preliminar de la FDA, publicada en 2017<sup>17</sup>. En México no existe ninguna norma oficial que determine cuándo es posible realizar la extrapolación de indicaciones en biocomparables, por lo que se lleva a cabo sobre todo basándose en la opinión de comités de expertos y no bajo un sustento legal<sup>6</sup>.

## Revisión sistemática de la literatura

### Metodología

Para poder determinar la postura de la Academia Mexicana de Dermatología (AMD) respecto al uso de biocomparables en el tratamiento de la psoriasis, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed y la Cochrane Database utilizando los términos *biosimilar*, *psoriasis*, *adalimumab*, *etanercept*, *infliximab* y *dermatology*, desde enero de 2014 hasta diciembre de 2018. El objetivo era obtener información sobre seguridad, eficacia, calidad, intercambiabilidad e inmunogenicidad. En total, se encontraron 202 resultados (116 en PubMed y 86 en la Cochrane Database), de los cuales se descartaron 126 por estar repetidos o no ser relevantes para el objetivo de este proyecto, lo que nos deja con 76 artículos válidos. Una búsqueda manual adicional para encontrar artículos sobre biocomparables para la psoriasis en México no arrojó ningún resultado. Por tanto, la revisión por resumen se llevó a cabo sobre un total de 76 artículos. Estos artículos se clasificaron según su contenido: 15 se referían al adalimumab, 13 al etanercept, 15 al infliximab, y 33 de forma general a los biocomparables en el tratamiento de la psoriasis o de enfermedades inflamatorias en general, incluyendo la psoriasis. Se identificaron así 35 artículos no elegibles y se evaluaron por texto completo 41. De todos ellos, 22 cumplían los criterios de inclusión: ensayo clínico o estudio de extensión o registros nacionales que evaluaran eficacia, seguridad, intercambiabilidad o inmunogenicidad en psoriasis. De las publicaciones incluidas, 9 eran sobre el adalimumab, 5 sobre el etanercept, 7 sobre el infliximab, y 1 sobre todos los biocomparables utilizados en el tratamiento de la psoriasis (Fig. 1).

Los estudios centrados en el adalimumab se refieren a los biocomparables ABP-501 (desarrollado por Amgen y aprobado por la FDA, Amgevita™)<sup>18</sup>, GP2017 (desarrollado por Sandoz y aprobado por la FDA, Hyrimoz®)<sup>19</sup>, CHS-1420 (desarrollado por Coherus BioSciences), y FKB327 (desarrollado por Fujifilm

Kyowa Kirin Biologics, aprobado por la EMA y comercializado en Europa por Mylan, Hulio®)<sup>20</sup>; 9 son estudios clínicos fase III, doble ciego, aleatorizados (tres manuscritos en referencia al mismo estudio), y uno es una valoración de dos ensayos clínicos realizados en artritis reumatoide y psoriasis, respectivamente (Tabla 1).

Los estudios centrados en el etanercept se refieren a los biocomparables SB4 (Benepali® [Europa]<sup>30</sup>; Brenzys™ [Australia, Canadá, Corea]<sup>31</sup>, Eticovo® [EE.UU.]<sup>32</sup>), GP2015 (desarrollado por Novartis) y CHS-0214 (desarrollado por Coherus BioSciences). No se encontró ningún estudio realizado con el intento de copia de etanercept, Infinitam®<sup>33</sup> (Tabla 2).

Los estudios clínicos reportados sobre biocomparables de infliximab han sido con CT-P13 (Remsima®)<sup>39</sup>, el único biocomparable comercializado en México para el tratamiento de la psoriasis (Tabla 3).

Se incluyó además un estudio con datos del registro DERMBIO de pacientes con psoriasis tratados en Dinamarca con biológicos y biocomparables<sup>46</sup>.

## Resultados

### EFICACIA

El estudio de fase III que valoró el biocomparable de adalimumab GP017 con múltiples intercambios mostró una eficacia equivalente con adalimumab original en la variable primaria de eficacia (mejoría igual o superior al 75% en el índice de la severidad del área de psoriasis, PASI 75) en la semana 16, y en la variable secundaria (cambio desde el valor basal hasta la semana 16 en el PASI continuo)<sup>21</sup>. Los estudios de fase III con ABP-501 confirmaron la similitud clínica de ABP-501 y adalimumab<sup>22-24</sup>. De los estudios con CHS-1420, uno comparó los resultados de pacientes tratados con el biocomparable frente al original en la semana 12 (PASI 75), y otro comparó los resultados tras un cambio del adalimumab de referencia a CHS-1420, y ambos demostraron una eficacia equivalente entre ambos tratamientos<sup>27,28</sup>.

Para el etanercept, el estudio EGALITY confirmó la similar eficacia de GP2015 y etanercept original con cambios repetidos entre ambos, poniendo de relieve que las tasas de respuesta PASI 50, PASI 75 y PASI 90, el porcentaje de cambio en el PASI desde el valor basal y otros parámetros de eficacia fueron similares en el grupo que continuó el mismo tratamiento que en la primera fase (con etanercept o GP2015) y el grupo que recibió múltiples cambios entre uno y otro<sup>35,36</sup>.

Con CHS-0214, el estudio multicéntrico demostró una eficacia similar al etanercept original en las variables primarias (porcentaje de cambio del PASI hasta

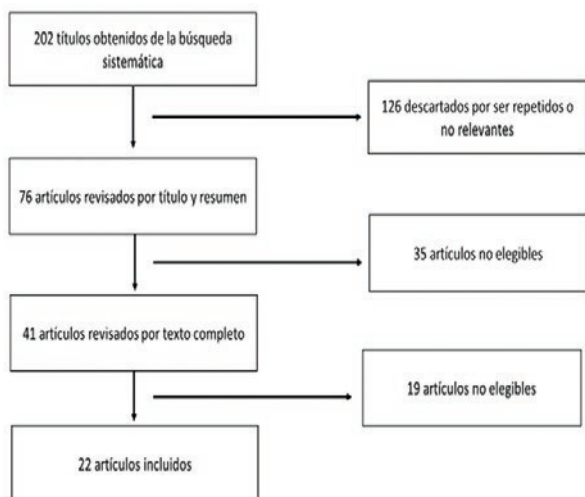


Figura 1. Diagrama de flujo de las publicaciones revisadas en la revisión sistemática.

la semana 16 y PASI 75 en la semana 12)<sup>38</sup>, y el estudio de extensión demostró que la mayoría de pacientes que habían completado las 48 semanas del estudio previo (CHS-0214-05) mantuvieron la respuesta tras un seguimiento medio de 31 semanas<sup>37</sup>. Finalmente, los datos de registro italiano con el biocomparable SB4 muestran, como dato más relevante, que los pacientes con psoriasis en placas que habían respondido a etanercept original mantuvieron las puntuaciones en PASI tras el cambio a SB4<sup>34</sup>.

Respecto al infliximab, el estudio NOR-SWITCH y sus distintos subanálisis demostraron que cambiar de infliximab original al biocomparable CT-P13 era una alternativa no inferior a continuar con infliximab original<sup>41,42</sup>. En el estudio de Ricceri, et al.<sup>43</sup>, la efectividad de CT-P13 fue similar a la de infliximab de referencia, específicamente para los síntomas cutáneos durante una mediana de 10 meses. Los resultados del registro Psobiosimilars no encuentran diferencias en términos de eficacia<sup>44</sup>, ni tampoco los del resto de estudios<sup>45,47</sup>. Además de los estudios sobre eficacia clínica, un estudio sobre marcadores bioquímicos demostró, mediante citometría de flujo, un incremento en los niveles de fosforilación de las células mononucleares de sangre periférica en pacientes con psoriasis en comparación con controles sanos, y que dichos niveles disminuían de manera equivalente durante el tratamiento continuo, tanto con infliximab original como con el biocomparable<sup>40</sup>.

## SEGURIDAD

Todos los estudios, con seguimientos que van desde las 12 hasta las 52 semanas, y con una única transición, coinciden en señalar que la seguridad y tolerabilidad del biocomparable de adalimumab ABP-501

(Amgevita®) fue similar al adalimumab de referencia<sup>24-26</sup>. Solo uno, que hace una valoración conjunta de dos estudios focalizada en la seguridad, indica que se produjeron menos reacciones en el sitio de inyección a la semana 16 entre los pacientes que habían recibido ABP-501 que en el grupo que recibió el adalimumab de referencia (1.7 vs. 5.2%), y que la percepción de dolor fue menor en los tratados con el biocomparable. Los autores atribuyen estas diferencias a los excipientes utilizados en la formulación del ABP-501<sup>23</sup>.

Los estudios con el biocomparable de adalimumab GP2017, con múltiples intercambios reportan un perfil de seguridad y tolerabilidad comparables con adalimumab de referencia. Los estudios con el biocomparable de adalimumab CHS-1420, uno de ellos con un cambio del adalimumab de referencia a CHS-1420, también han demostrado una seguridad y tolerabilidad equivalente entre ambos fármacos<sup>21,27,28</sup>. Hay también un estudio con el biocomparable de adalimumab FKB327 comparado con adalimumab de referencia realizado en individuos sanos, que demostró adecuada tolerancia y efectos adversos similares al fármaco original<sup>29</sup>.

Respecto al etanercept, tres de los artículos se referían al estudio EGALITY, un estudio que valoró la eficacia, seguridad e inmunogenicidad del biocomparable GP2015 frente al etanercept de referencia tras múltiples intercambios y no encontró diferencias entre ambos productos<sup>36</sup>. Con CHS-0214 se encontró un estudio de fase III multicéntrico que no halló diferencias en seguridad y tolerabilidad entre el biocomparable y el etanercept de referencia<sup>38</sup>. Adicionalmente, un estudio de extensión en pacientes previamente tratados durante 48 semanas demostró en el seguimiento adecuada tolerancia sin un incremento de eventos adversos con la prolongación de la exposición<sup>37</sup>. Finalmente, un artículo describe los resultados del registro italiano Psobiosimilars, un registro electrónico diseñado para evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo de los biosimilares para la psoriasis ([www.psobiosimilars.it](http://www.psobiosimilars.it)), en el que se incluyen tanto pacientes no tratados como pacientes que habían recibido etanercept de referencia, y todos ellos se trataron con el biocomparable SB4 sin que se hallaran diferencias significativas en efectos adversos. En este estudio, la seguridad se evaluó informando de cualquier evento adverso ocurrido durante el periodo de observación, incluidos dos casos de empeoramiento de la psoriasis y un caso de herpes simple al mes 2 y 3, respectivamente, en el grupo sin tratamiento previo; un caso de empeoramiento de la artritis psoriásica, un episodio de infección del tracto respiratorio superior y un caso de melanoma al mes 3, 4 y 6, respectivamente, en el grupo de intercambio. No se informaron reacciones adversas en el sitio de inyección<sup>34</sup>.

**Tabla 1. Estudios sobre medicamentos biocomparables al adalimumab en psoriasis**

Referencia	MBC	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados
Blauvelt, et al., 2018 <sup>21</sup>	GP2017	EC, aleatorizado, DC, controlado con MBI, F III (n = 465)	Evaluar eficacia, seguridad e inmunogenicidad a largo plazo (52 sem), e impacto de múltiples intercambios	Porcentaje de mejoría del PASI 75 a la semana 16: GP2017 66.8% vs. MBI 65%. No diferencias en seguridad e inmunogenicidad. No impacto de múltiples intercambios
Mytch, et al., 2018 <sup>22</sup>	ABP-501	EC, aleatorizado, DC, controlado con MBI, F III (n = 350)	Evaluar inmunogenicidad e impacto de un único intercambio en la respuesta (52 sem)	Proporción de ADA comparable entre ambos grupos
Krisham, et al., 2018 <sup>23</sup>	ABP-501	Dos EC, aleatorizados, DC, controlados con MBI, F III (un estudio en artritis reumatoide, n = 526, y otro en psoriasis, n = 350)	Valorar reacciones en el sitio de la inyección y dolor	En el estudio de psoriasis: reacciones en el sitio de inyección 1.7% con ABP-501 vs. 5.2% con MBI; percepción de dolor en sitio de inyección más baja con ABP-501
Papp, et al., 2017 <sup>24</sup>	ABP-501	EC, aleatorizado, DC, controlado con MBI, F III (resultados a 16 sem) (n = 308)	Comparar eficacia, seguridad e inmunogenicidad a largo plazo tras un único intercambio	Mejoría PASI 80.9% con ABP-501 vs. 83.1% con MBI. EA y ADA similares con ambos
Papp, et al., 2017 <sup>25</sup>	ABP-501	Seguimiento a largo plazo del estudio previo	Comparar eficacia, seguridad e inmunogenicidad a 52 sem	Porcentaje de mejoría del PASI similar en todos los grupos en semanas 16, 32 y 50. EA y ADA similares
Goodherman, 2016 <sup>26</sup>	ABP-501	EC, aleatorizado, DC, controlado con MBI, F III (n = 350)	Evaluar inmunogenicidad después de un único intercambio	Incidencia de anticuerpos comparable con ABP-501 y MBI antes y después de aleatorización; sin cambios en la semana 52 después de una única transición
O'Dell, et al., 2017 <sup>27</sup>	CHS-1420	EC, aleatorizado, DC, controlado con MBI, F III (n = 545)	Evaluar equivalencia en eficacia y seguridad a 55 sem; sin intercambio (resultados reportados a 16 sem)	Resultados equivalentes en eficacia (PASI 75) y EA en semana 16
Hodge, et al., 2017 <sup>28</sup>	CHS-1420	EC, aleatorizado, DC, controlado con MBI, F III (misma muestra que estudio de O'Dell)	Evaluar eficacia, seguridad e inmunogenicidad a 24 sem, después de un único intercambio	Mejoría del PASI 75: 84.6% CHS-1420/CHS-1420; 81.6% grupo con cambio (MBI/CHS-1420); 88.3% MBI/MBI. No diferencias en EA ni en inmunogenicidad
Puri, et al., 2017 <sup>29</sup>	FKB327	EC, aleatorizado, DC, grupos paralelos, F I	Comparar farmacocinética, seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad	No diferencias en farmacocinética, seguridad y tolerabilidad. ADA: FKB327 (69.6%), MBI UE (73.3%) y MBI EE.UU. (70%), sin diferencias significativas

MBC: medicamento biocomparable; EC: ensayo clínico; DC: doble ciego; F: fase; MBI: medicamento biológico innovador o de referencia; sem: semanas; ADA: anticuerpos antifármaco; EA: efectos adversos; UE: Unión Europea; EE.UU.: Estados Unidos de América.

En cuanto al infliximab, la mayoría de los estudios son con el biocomparable CT-P13. Tres de los artículos hacen referencia al estudio NOR-SWITCH, un ensayo de fase IV, de no inferioridad, aleatorio, doble ciego, de 52 semanas, en el que no se encontraron diferencias entre el biocomparable CT-P13 y el infliximab de referencia. Un estudio observacional coreano describe la experiencia de tratar con CT-P13 a pacientes no tratados o tratados con un anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab o etanercept) y no encuentra diferencias en efectos adversos ni en tolerabilidad

entre ambos grupos<sup>41</sup>. Ricceri, et al.<sup>43</sup> realizaron un estudio en el que incluyeron 22 pacientes con psoriasis, que fueron cambiados de infliximab a CT-P13, en quienes la incidencia de eventos adversos leves esporádicos antes y después del cambio fue similar, consistente con el perfil de seguridad de la molécula original de infliximab. Adicionalmente, el registro italiano Psobiosimilars reportó un total de 16 eventos adversos, incluidas reacciones a la infusión e infecciones virales, sin ninguna diferencia significativa entre el grupo de intercambio y el grupo de pacientes

**Tabla 2. Estudios sobre medicamentos con biocomparables de etanercept en psoriasis**

Referencia	MBC	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados
Gisondi, et al., 2019 <sup>34</sup>	SB4	Estudio observacional con datos del registro Psobiosimilars Cohorte 1 (n = 158): cambio de MBI a SB4 Cohorte 2 (n = 39): inicio tratamiento con SB4	Evaluar eficacia y seguridad tras un intercambio	Sin cambios en PASI tras el intercambio y significativamente reducido en el grupo no tratado previamente. No cambios en EA
Gerdes, et al., 2018 (estudio EGALITY) <sup>35</sup>	GP2015	EC confirmatorio aleatorizado, F III en pacientes con psoriasis (n = 531)	Demostrar eficacia equivalente y seguridad e inmunogenicidad comparables a 30 sem tras múltiples intercambios	Tasas respuesta PASI 75 85.9% en pacientes con múltiples cambios vs. 86.6% en los que continuaron tratamiento. Seguridad e inmunogenicidad similares
Griffiths, et al., 2017 (estudio EGALITY) <sup>36</sup>	GP2015	Seguimiento a largo plazo del mismo estudio	Demostrar eficacia equivalente y seguridad e inmunogenicidad comparables a 52 sem tras múltiples intercambios	Resultados similares en PASI. Incidencia de EA e inmunogenicidad similares en ambos grupos
Louw, et al., 2017 <sup>37</sup>	CHS-0214	Estudio de extensión abierto (n = 359; 134 con psoriasis) Seguimiento medio 31 sem adicionales a las 48 sem del estudio previo	Evaluar seguridad a largo plazo y durabilidad de la respuesta	90% pacientes alcanzaron respuesta durable. Tratamiento bien tolerado sin mayor incidencia de EA al aumentar la duración de la exposición
Kivitz, et al., 2017 <sup>38</sup>	CHS-0214	EC aleatorizado, DC, F III (n = 521)	Evaluar eficacia y seguridad a 12 sem	Tasa respuesta PASI 75 similar para CHS-0214 y MBI (64.5 vs. 62.3%); cambio medio en PASI -76.7 vs. -73.4. No diferencias en EA

MBC: medicamento biocomparable; MBI: medicamento biológico innovador o de referencia; EC: ensayo clínico; F: fase; sem: semanas; DC: doble ciego; EA: efectos adversos.

no tratados previamente, sugiriendo que la psoriasis crónica puede responder al cambio de infliximab original al CT-P13 biosimilar sin experimentar cambios significativos en la respuesta clínica o eventos adversos adicionales<sup>44</sup>.

Los datos del registro DERMBIO sustentan también la equivalencia en los perfiles de tolerabilidad entre los medicamentos biológicos y sus respectivos biocomparables<sup>46</sup>.

## INTERCAMBIABILIDAD

Hay diversos estudios con los biocomparables adalimumab, etanercept e infliximab que han incluido algún intercambio. Sin embargo, los que realizan solo un intercambio del medicamento original al biocomparable no aportan suficiente evidencia para sustentar la intercambiabilidad. Los únicos estudios a la fecha que incluyen múltiples intercambios son el estudio de Blauvelt, et al.<sup>21</sup> con el biocomparable GP2017 (vs. adalimumab) y el estudio EGALITY<sup>35,36</sup> con GP2015 (vs. etanercept).

El primero es un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, de 51 semanas, en el que los pacientes fueron asignados a GP2017 (n = 231) o adalimumab de referencia (n = 234) 80 mg por vía subcutánea en la

semana 0, y luego 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1. En la semana 17, los pacientes fueron reasignados al azar para continuar el mismo tratamiento (n = 253) o someterse a una secuencia de tres cambios de tratamiento entre GP2017 y adalimumab de referencia (n = 126) hasta la semana 35. Posteriormente, los pacientes regresaron al tratamiento al que habían sido originalmente asignados hasta la semana 51. Los autores concluyeron que tras la demostración de la biosimilitud de GP2017 con adalimumab de referencia, el cambio hasta cuatro veces entre GP2017 y adalimumab no tuvo un impacto detectable en la eficacia, la seguridad o la inmunogenicidad<sup>21</sup>.

El segundo estudio es el EGALITY, en el que los pacientes (n = 531) fueron aleatorizados 1:1 para autoadministrarse GP2015 o etanercept original dos veces por semana por vía subcutánea durante la fase 1. Los pacientes con una mejoría  $\geq 50\%$  en el PASI 50 en la semana 12 fueron reasignados aleatoriamente en la fase 2 para continuar con el mismo tratamiento una vez a la semana o someterse a tres cambios de tratamiento consecutivos entre GP2015 y etanercept original hasta la semana 30. Los pacientes continuaron el último tratamiento asignado durante la fase 2 hasta la semana 52. El estudio demostró eficacia, seguridad e inmunogenicidad comparables de GP2015 y etanercept,



**Tabla 3. Estudios con medicamentos biocomparables de infliximab en psoriasis**

Autor	MBC	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados
Aarebrot, et al., 2018 <sup>40</sup>	CT-P13	EC abierto, F IV (n = 25)	Evaluar diferencias en fosforilación del factor nuclear kappa e impacto de una transición en pacientes sanos y con psoriasis	No diferencias entre MBI vs. CT-P13. No impacto en niveles de fosforilación ni parámetros clínicos
Jørgensen, et al., 2017 (estudio NOR-SWITCH) <sup>41</sup>	CT-P13	EC, aleatorizado, DC, de no inferioridad, F IV (n = 482; 35 [7%] con psoriasis)	Evaluar eficacia, seguridad e inmunogenicidad con un intercambio a 52 sem	Empeoramiento de la enfermedad en 53 (26%) pacientes con MBI y 61 (30%) con CT-P13. Frecuencia similar de efectos adversos
Goll, et al., 2017 (estudio NOR-SWITCH) <sup>42</sup>	CT-P13	Mismo estudio	Analizar inmunogenicidad	17 pacientes desarrollaron ADA en el brazo de MBI y 19 en el brazo de CT-P13 (población global)
Kim, et al., 2017 <sup>42</sup>	CT-P13	Estudio observacional (n = 940; 6 con psoriasis y 3 con artritis psoriásica)	Evaluar eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual tras un cambio de un anti-TNF a CT-P13	Tasa de remisión similar entre pacientes no tratados previamente y pacientes con un cambio a CT-P13. Buena tolerancia similar
Ricceri, et al., 2017 <sup>43</sup>	CT-P13	Estudio observacional (n = 22)	Valorar eficacia y seguridad de un cambio (seguimiento medio 10 mes)	Efectividad similar en mejora de síntomas cutáneos. Seguridad similar
Gisondi, et al., 2017 <sup>44</sup>	CT-P13	Estudio observacional con datos del registro Psobiosimilars Cohorte 1 (n = 122): cambio de MBI a CT-P13 Cohorte 2 (n = 82): inicio tratamiento con CT-P13	Valorar eficacia y seguridad	No cambios en PASI en grupo de intercambio y mejoría significativa en pacientes tratados de nuevo con CT-P13 (PASI 75 en el 80% de los pacientes a los 6 meses)
Dapavo, et al., 2016 <sup>45</sup>	CT-P13	EC abierto, F IV Cohorte 1 (n = 30): cambio de MBI a CT-P13 Cohorte 2 (n = 5): inicio tratamiento con CT-P13	Describir uso de CT-P13 en pacientes con psoriasis (seguimiento medio 23 sem)	No cambios en PASI y escala analógica visual en pacientes tras el intercambio. En pacientes no tratados previamente, PASI 75 en 4 de 5

MBC: medicamento biocomparable; EC: ensayo clínico; F: fase; MBI: medicamento biológico innovador o de referencia; sem: semanas; mes: meses; ADA: anticuerpos antifármaco; TNF: factor de necrosis tumoral.

proporcionando según sus autores la confirmación clínica final de la biosimilaridad en concordancia con el resto de la evidencia que propone a GP2015 como un auténtico biocomparable del etanercept<sup>35,36</sup>.

## INMUNOGENICIDAD

En el estudio de Blauvelt, et al.<sup>21</sup>, con GP2017 vs. adalimumab original, se analizaron los títulos de anticuerpos antifármaco (ADA) mediante un ensayo de inmunogenicidad de puente por electroquimioluminiscencia validado y de múltiples niveles, así como un ensayo de unión de ligando competitivo para evaluar la capacidad neutralizadora de los ADA. Las concentraciones séricas del fármaco se determinaron en los mismos puntos de tiempo que las muestras de inmunogenicidad y se analizaron utilizando un ensayo de inmunoabsorción enzimática validado. Las proporciones de pacientes que informaron al menos una respuesta ADA positiva fueron similares en los pacientes

tratados con GP2017 y con adalimumab original tanto en el primer periodo de tratamiento como en el segundo. La mayoría de los pacientes con ADA positivos (75-100%) en cualquier grupo también reveló positividad para anticuerpos neutralizantes. Las proporciones de pacientes que desarrollaron ADA después del primer intercambio de tratamiento fueron similares.

En los estudios con ABP-501, utilizando también técnicas de electroquimioluminiscencia, los porcentajes de pacientes con ADA de unión y neutralización fueron similares en todos los grupos de tratamientos<sup>24,25</sup>. En un estudio realizado con el objetivo específico de examinar la incidencia de ADA y la magnitud relativa de la respuesta de ADA entre los pacientes que hicieron una transición de adalimumab de referencia a ABP-501, la proporción de sujetos positivos para anticuerpos de unión y neutralizantes fue comparable desde el inicio hasta la semana 52, independientemente de la transición. Para determinar el efecto real de la transición de adalimumab a ABP-501 se evaluó la tasa de desarrollo de ADA en sujetos

con ADA de unión negativa en la semana 16; en este subconjunto, la incidencia de ADA de unión fue similar entre el grupo de transición y en aquellos que permanecieron en tratamiento con adalimumab de referencia. Ninguno de los sujetos ADA negativos en la semana 16 desarrolló anticuerpos neutralizantes después de la transición y hasta la semana 52<sup>22</sup>.

Con CHS-1420, los anticuerpos antifármaco fueron similares en los pacientes tratados con adalimumab y en los que hicieron un cambio de adalimumab de referencia al biocomparable<sup>28</sup>. Asimismo, el estudio con FKB327 en individuos sanos tampoco reveló diferencias en el perfil de inmunogenicidad entre los tres grupos analizados, que recibieron 40 mg subcutáneos de EU-Humira®, US-Humira® o FKB327, en una proporción 1:1, respectivamente, estratificada por el peso corporal<sup>29</sup>.

Respecto al etanercept, el estudio EGALITY no reportó diferencias en inmunogenicidad. Los anticuerpos antifármaco, todos no neutralizantes, se limitaron a cinco pacientes tratados con etanercept original durante el periodo de tratamiento 1, y un paciente en el grupo de cambio de etanercept a GP2015, que había recibido el biocomparable durante 12 semanas en el momento del hallazgo<sup>36</sup>.

Finalmente, en cuanto al infliximab, en el estudio NOR-SWITCH se midieron los niveles séricos de fármacos y anticuerpos antifármaco mediante inmunoensayo AutoDELFI<sup>®</sup> (PerkinElmer, Waltham, MA), y se demostró una inmunogenicidad similar en pacientes con cambio a CT-P13 frente a los que continuaron el tratamiento con infliximab original<sup>42</sup>.

## Validación de la postura

### *Análisis de los resultados de la revisión sistemática*

El resultado de la revisión sistemática fue analizado por el grupo de trabajo de la AMD para la realización del documento de postura. Las ideas principales se exponen a continuación.

En años recientes se han desarrollado numerosos medicamentos biotecnológicos, dentro de los que se incluyen los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión, que progresivamente han sido más específicos, más eficaces y con un mejor perfil de seguridad. Sin embargo, su empleo ha condicionado que los gastos en salud se incrementen y supongan un reto para la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios<sup>1,2,6</sup>.

El vencimiento de las patentes de terapias biológicas con eficacia demostrada en psoriasis ha llevado a la producción de nuevos medicamentos biotecnológicos

más económicos que suponen un ahorro de costos importantes para pacientes y sistemas de salud.

A pesar de que los medicamentos biocomparables tienen una estructura y función equiparables a las del producto innovador, la decisión de indicar un biocomparable no debería basarse únicamente en razones económicas y tanto el sistema gubernamental como los médicos, por medio de sus agencias regulatorias, deben buscar elementos legales que garanticen la calidad, eficacia y seguridad de dichos fármacos.

Actualmente, para el tratamiento de la psoriasis existen o están en fase de desarrollo biocomparables del infliximab, el etanercept y el adalimumab. En nuestra revisión sistemática, si bien hemos identificado estudios sobre farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, seguridad e inmunogenicidad de diversos medicamentos biocomparables, un número importante han sido realizados en sujetos sanos o con patologías no dermatológicas. Asimismo, hemos constatado que los estudios existentes con medicamentos biocomparables en psoriasis no cumplen, en general, con el rigor metodológico que las agencias reguladoras solicitan.

Con base en los resultados de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática, podemos afirmar que existe suficiente evidencia para aceptar la comparabilidad farmacocinética y farmacodinámica entre los biocomparables de adalimumab ABP-501, GP2017, CHS-1420 y FKB327, el biocomparable de infliximab CT-P13 y los biocomparables de etanercept SB4, GP2015 y CHS-0214 con sus respectivos biotecnológicos de referencia. Opuesta es la situación para Infinitam®, un producto registrado como biocomparable de etanercept en México y con indicación en psoriasis, que es en realidad un intento de copia y no un auténtico biocomparable, y que carece de estudios propios con resultados que sustenten su administración con seguridad y eficacia.

La mayoría de los estudios existentes tienen como objetivo primario demostrar comparabilidad en eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Para la evaluación de eficacia, establecen como variables habituales la tasa de respuesta PASI 75 y el porcentaje de cambio en el PASI desde el valor basal, con seguimientos entre 12 y 55 semanas, revelando porcentajes de mejoría similares.

En cuanto a seguridad y tolerabilidad, los efectos adversos reportados son similares entre pacientes tratados con los biocomparables y sus respectivos productos de referencia. El único estudio que encontró diferencias fue un estudio controlado, doble ciego, con el biocomparable de adalimumab ABP-501, realizado específicamente para valorar las reacciones y el dolor en el sitio de la inyección, que obtuvo mejores resultados con ABP-501 que con el medicamento original<sup>23</sup>.

Respecto a la inmunogenicidad, los resultados también han sido similares en todos los estudios entre los biocomparables y sus respectivos productos de referencia, siendo equiparables los datos de estudios observacionales con los datos de ensayos clínicos.

Sin embargo, las evidencias publicadas para los biocomparables sobre su similitud no sustentan suficientemente su intercambiabilidad, al identificarse únicamente dos estudios cuyo diseño incluye múltiples intercambios del medicamento biocomparable al producto de referencia y viceversa (el estudio de Blauvelt, et al.<sup>21</sup> con GP2017, biocomparable de adalimumab, y el estudio EGALITY<sup>35,36</sup> con GP2015, biocomparable de etanercept). En el resto de los estudios solo se realizó un intercambio del producto de referencia al biocomparable, y aunque sin duda contribuyen con evidencia sobre el efecto del cambio del producto de referencia al biocomparable, no demuestran el efecto de los intercambios en la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad, para lo cual se requiere intercambiar de nuevo al producto de referencia, confirmando así la intercambiabilidad. Por lo tanto, los biocomparables no deben ser considerados aún como medicamentos intercambiables, y en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con el biotecnológico de referencia y permanecen estables, con un buen control de la enfermedad, no es aconsejable cambiar a un biocomparable, ya que las diferencias que pueden contener estos respecto al original podrían generar una repercusión clínica impredecible. Por lo anterior es obvio que la decisión de cambiar de un biotecnológico a un biocomparable debe ser tomada por el médico responsable del tratamiento del paciente, con base en su juicio médico, y no los servicios de farmacia amparados únicamente en criterios económicos.

Por ende, es aún objeto de debate si la sustitución puede ser una práctica aceptada, ya que para que sea factible debe demostrarse previamente la intercambiabilidad y faltan estudios de seguimiento que garanticen la seguridad de estos medicamentos a largo plazo. No obstante, puesto que la postura ideal no siempre es la que se traslada a la práctica real, reconocemos que en numerosas ocasiones se emplea el agente biológico existente y no el que sería preferible (evidencia vs. existencia). Por ello, es necesario poder identificar y registrar el agente terapéutico en uso, fortaleciendo la necesidad de contar con una nomenclatura diferente para los biocomparables. Dado que establecer una farmacovigilancia estrecha es fundamental, además de cumplir las reglas de COFEPRIS en México, consideramos indispensable disponer de un registro electrónico para la prescripción de biocomparables que facilite un seguimiento efectivo de sus efectos adversos.

Un aspecto controvertido en torno al uso de los biocomparables es la extrapolación de indicaciones a

otras enfermedades y grupos de edad. Los criterios para autorizar la extrapolación son variables entre las agencias reguladoras, y en México no existe una regulación específica al respecto.

Los biocomparables estudiados para el tratamiento de la psoriasis han sido evaluados también para otras patologías autoinmunes, principalmente enfermedades reumatológicas y enfermedad inflamatoria intestinal. De hecho, algunos de los estudios que se descartaron en la primera fase de nuestra revisión de la literatura incluían pacientes con psoriasis entre una población con diversas patologías, como artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Teniendo en cuenta las diferencias en los mecanismos fisiopatológicos de estas enfermedades y las variaciones en los mecanismos de acción de los medicamentos biotecnológicos según la patología para la que se utilicen, consideramos que la extrapolación de indicaciones no tiene suficiente sustento científico. Similares consideraciones son relevantes respecto a la extrapolación de indicaciones a otros grupos de edad, particularmente a pacientes pediátricos, que han sido excluidos de los estudios existentes sobre biocomparables para la psoriasis.

### **Elaboración del documento de postura**

El texto preliminar de la revisión sistemática, sus resultados y su discusión, así como el documento de postura con 14 preguntas con respuesta dicotómica (Sí/No) se presentó a los miembros de la AMD en una reunión celebrada el 27 de marzo de 2019 durante el congreso anual de la AMD. En dicha reunión se discutieron los resultados de la revisión sistemática y el documento de postura, con el fin de alcanzar un consenso.

Las preguntas del documento de postura eran las siguientes:

1. ¿Está de acuerdo en que un biotecnológico innovador es aquel que ha sido desarrollado y registrado en el mundo por primera vez para una o más indicaciones?
2. ¿Está de acuerdo en que un biocomparable es aquel con el que, mediante técnicas de biología molecular, se pretende lograr una estructura y función equiparables a las del producto innovador?
3. ¿Está de acuerdo en que la obtención de los productos biotecnológicos requiere un proceso complejo que no garantiza que los fármacos biocomparables sean iguales a los innovadores y que por eso, y que por la falta de evidencia científica acerca de su eficacia, seguridad e intercambiabilidad, los biocomparables no deben considerarse como intercambiables?

4. Está de acuerdo, en que es limitada la evidencia de seguridad, eficacia e intercambiabilidad de un biológico de referencia a un biocomparable; y por lo tanto, ¿Sería correcto aceptar la práctica de sustitución del medicamento?
  5. ¿Está de acuerdo en que la aprobación de un biocomparable debe reunir las pruebas preclínicas y clínicas señaladas por la ley mexicana (Reglamento interior del Comité de Moléculas Nuevas)?
  6. ¿Está de acuerdo en que cada producto debe enfatizar en su nomenclatura de manera clara que se trata de un medicamento biotecnológico innovador o biocomparable, debido a que esto es esencial para su farmacovigilancia?
  7. ¿Está de acuerdo en que el fabricante de cualquiera de los medicamentos biotecnológicos está obligado con el ejercicio de farmacovigilancia a largo plazo y que los eventos secundarios deben reportarse al portal de COFEPRIS ([www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx))?
  8. ¿Está de acuerdo en recomendar que los profesionales de la salud reporten las reacciones adversas de los medicamentos biotecnológicos?
  9. ¿Está de acuerdo en que el adecuado empleo de los medicamentos biotecnológicos es responsabilidad del trabajo conjunto de médicos, farmacólogos y entidades regulatorias?
  10. ¿Debería cambiarse a un paciente estable con el producto de referencia a un biocomparable solamente por razones económicas?
  11. ¿Está de acuerdo en que, en los pacientes vírgenes a tratamiento biológico, la decisión terapéutica entre los productos biológicos aprobados (de referencia o biocomparable) debe estar dictada por una evaluación individual del riesgo/beneficio y no basarse únicamente en aspectos económicos?
  12. ¿Debe realizarse o aprobarse la extrapolación de indicaciones basándose únicamente en la aprobación obtenida por el producto de referencia en COFEPRIS ante la ausencia de datos de seguridad y eficacia para el biocomparable?
  13. ¿Están de acuerdo con esta declaración?: «Manifestamos que este grupo de trabajo está a favor del desarrollo de medicamentos biotecnológicos biocomparables, tanto en México como en otras partes del mundo, así como de su aprobación sin interferencia externa por las agencias reguladoras siempre y cuando, además de demostrar su equivalencia farmacocinética, sean sometidos a los más altos estándares de calidad en términos de producción y desarrollo, que se sometan a una comparación de su eficacia y seguridad frente al producto de referencia por medio de estudios fases III y IV con adecuada potencia estadística, y que sean seguidos por un estricto programa de farmacovigilancia.»
  14. La meta para el desarrollo de biocomparables debe incluir:
    - Un ahorro sustancial para las instituciones públicas de salud.
    - Que los pacientes puedan adquirir estos medicamentos con pago de bolsillo.
    - Favorecer el acceso de sectores más amplios de la población a estos medicamentos.
    - No anteponer el factor económico a la eficacia terapéutica y la óptima seguridad de los pacientes.
- En total, 133 miembros facultativos respondieron al cuestionario, y con base en el cómputo de sus respuestas se redactó el documento final de postura de la AMD. En el cuestionario podía incluirse o no el nombre completo; todos aquellos que hicieron constar su nombre aparecen incluidos en el apartado Agradecimientos.

## Postura

1. Un medicamento biotecnológico innovador es aquel que ha sido desarrollado y registrado en el mundo por primera vez para una o más indicaciones.
2. Un medicamento biocomparable es aquel con el que, mediante técnicas de biología molecular, se pretende lograr una estructura y función equiparables a las del producto biológico innovador.
3. La obtención de los productos biotecnológicos requiere un proceso complejo que no garantiza que los medicamentos biocomparables sean iguales a los medicamentos biotecnológicos innovadores y por eso, y por la falta de evidencia científica acerca de su eficacia, seguridad e intercambiabilidad, los medicamentos biocomparables no deben considerarse como intercambiables.
4. En psoriasis hay evidencia limitada de la seguridad y eficacia de la intercambiabilidad de un medicamento biológico de referencia a un biocomparable, por lo que no sería correcto aceptar la práctica de sustitución del medicamento.
5. La aprobación de un medicamento biocomparable debe reunir las pruebas preclínicas y clínicas señaladas por la ley mexicana (Reglamento interior del Comité de Moléculas Nuevas).
6. Cada producto debe enfatizar en su nomenclatura de manera clara que se trata de un medicamento biotecnológico innovador o de un biocomparable, debido a que esto es esencial para su correcta farmacovigilancia.
7. El fabricante de cualquier medicamento biotecnológico está obligado a realizar ejercicios de farmacovigilancia a largo plazo y todo evento secundario debe reportarse al portal de COFEPRIS ([www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx)).



8. Es altamente recomendable que los profesionales de la salud reporten sin excepción las reacciones adversas que atestigüen de los medicamentos biotecnológicos.
9. El empleo adecuado de los medicamentos biotecnológicos es responsabilidad del trabajo conjunto de médicos, farmacólogos y entidades sanitarias reguladoras.
10. No debería cambiarse a un paciente estable con el producto de referencia a un medicamento biocomparable solamente por razones económicas.
11. En los pacientes vírgenes a tratamiento biológico, la decisión terapéutica entre los productos biológicos aprobados (de referencia o biocomparable) debe estar dictada por una evaluación individual del riesgo/beneficio y no basarse únicamente en aspectos económicos.
12. Ante la ausencia de datos de seguridad y eficacia para el medicamento biocomparable, no debe realizarse o aprobarse la extrapolación de indicaciones basándose únicamente en la aprobación obtenida por el producto de referencia en COFEPRIS, ya que cada enfermedad se comporta diferente y por lo tanto los resultados clínicos pueden ser diferentes aun tratándose de una molécula biocomparable.
13. Manifestamos que este grupo de trabajo está a favor del desarrollo de medicamentos biotecnológicos biocomparables, tanto en México como en otras partes del mundo, así como de su aprobación sin interferencia externa por las agencias reguladoras siempre y cuando, además de demostrar su equivalencia farmacocinética, sean sometidos a los más altos estándares de calidad en términos de producción y desarrollo, que se sometan a una comparación de su eficacia y seguridad frente al producto de referencia por medio de estudios fases III y IV con adecuada potencia estadística, y que sean seguidos por un estricto programa de Farmacovigilancia.
14. La meta para el desarrollo de medicamentos biocomparables debe incluir: a) un ahorro sustancial para las instituciones públicas de salud; b) que los pacientes puedan adquirir estos medicamentos con pago de bolsillo; c) favorecer el acceso de sectores más amplios de la población a estos medicamentos, y d) no anteponer el factor económico a la eficacia terapéutica y la óptima seguridad de los pacientes.

## Conclusiones

Por todo lo expuesto, manifestamos que estamos a favor del desarrollo de medicamentos biotecnológicos biocomparables, siempre y cuando sean sometidos a

los más altos estándares de calidad en términos de producción y desarrollo, ya que, si bien la meta de estos es un ahorro sustancial para los pacientes y las instituciones públicas, no debe anteponerse la economía a rigores que garanticen la máxima eficacia terapéutica y la óptima seguridad para los pacientes.

## Agradecimientos

Permanyer.

## Conflicto de intereses

El costo del desarrollo de este consenso fue cubierto por laboratorios Abbvie, esta empresa no intervino en la generación del borrador ni dirigió los contenidos de las declaraciones. Los posibles conflictos de interés en los últimos cinco años se compilaron y distribuyeron antes de la primera reunión. Les fue recordado a los panelistas que los conflictos de interés se extienden más allá de relaciones financieras y pueden incluir experiencias personales, la forma en la que algún participante se gane la vida y riesgos anteriormente declarados por el participante.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no se presentan datos de pacientes.

## Bibliografía

1. European Generic Medicines Association. Manual para medicamentos biosimilares. Sage Publications; 2011.
2. Alerany C, Armellini A, Bosó V, Calvo G, Cruz E, Diego L, et al. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible. Fundación Gaspar Casal; 2014.
3. De la Cruz C, de Carvalho AV, Dorantes GL, Londoño García AM, González C, et al. Biosimilars in psoriasis: Clinical practice and regulatory perspectives in Latin America. *J Dermatol.* 2017;44(1):3-12.
4. Puig L, Carretero G, Daudén E, Ferrándiz C, Marrón SE, Martorell A, et al; en nombre del Grupo de Psoriasis de Academia Española de Dermatología y Venereología. Biosimilars in Dermatology: Current Situation (Part I). *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(7):545-9.
5. Gastl G, Geissler D, Geissler K, Lang A, Ludwig H, Müller M, et al. ASHO position paper on Biosimilars. *Memo.* 2009;2(4):232-3.
6. Xibille D, Carrillo S, Huerta-Sil G, Hernández R, Limón L, Olvera-Soto G, et al. Escenario actual de los medicamentos biocomparables en México: posicionamiento del Colegio Mexicano de Reumatología, 2016. *Reumatol Clin.* 2017;13:127-38.
7. Listado de medicamentos biotecnológicos biocomparables. Versión 05 [Internet]. México: COFEPRIS, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [fecha de publicación: 23 de abril de 2018]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/322466/Listado\\_de\\_Medicamentos\\_Biotecnol\\_gicos\\_Biocomparables\\_Versi\\_n\\_5\\_23-04-2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/322466/Listado_de_Medicamentos_Biotecnol_gicos_Biocomparables_Versi_n_5_23-04-2018.pdf)

8. Mexican guidelines for biocomparables [Internet]. Generics and Biosimilars Initiative Newsletter [fecha de última actualización: 27 de marzo de 2015]. Disponible en: [gabionline.net/Guidelines/Mexican-guidelines-for-biocomparables](http://gabionline.net/Guidelines/Mexican-guidelines-for-biocomparables)
9. American Academy of Dermatology. Position statement on generic therapeutic & biosimilar substitution [Internet]. American Academy of Dermatology; 2013. Disponible en: <https://server.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS-Generic%20Therapeutic%20and%20Biosimilar%20Substitution.pdf>
10. Carretero Hernández G, Puig L; en representación del Grupo de Psoriasis de la AEDV. The use of biosimilar drugs in psoriasis: a position paper. *Acta Dermosifiliogr*. 2015;106(4): 249-51.
11. Torres T, Ferreira A, Ferreira P, Henriques M, Leite L, Magina S, et al. Portuguese position paper on the use of biosimilars in psoriasis. *Acta Med Port*. 2016;29(9):574-77.
12. Canadian Association of Psoriasis Patients. Our position on biosimilars: additional considerations, 2014 [Internet]. Canadian Association of Psoriasis Patients October 18, 2018. Disponible en: <https://www.canadianpsoriasis.ca/index.php/en/biosimilars>.
13. National Psoriasis Foundation Medical Board. Biosimilar substitution [Internet]. National Psoriasis Foundation [fecha de publicación: 10 de febrero de 2015]. Disponible en: <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/statement-on-biosimilars>
14. Cohen AD, Wu JJ, Puig L, Chimenti S, Vender R, Rajagopalan M, et al. Biosimilars for psoriasis: worldwide overview of regulatory guidelines, uptake and implications for dermatology clinical practice. *Br J Dermatol*. 2017;177:1495-502.
15. Espinosa Morales R, Díaz Borjón A, Barile Fabris LA, Esquivel Valerio JA, Medrano Ramírez G, Arce Salinas CA, et al; Mexican College of Rheumatology. Biosimilar drugs in Mexico: position of the Mexican College of Rheumatology, 2012. *Reumatol Clin*. 2013;9(2):113-6.
16. Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: A Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *J Clin Pharm*. 2015;55:S123-32.
17. Draft Guidance for Industry. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research; enero de 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/102592/download>
18. Ficha técnica Amgevita™ [Internet]. U.S. Food and Drug Administration [fecha de revisión: septiembre de 2016]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/761024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761024lbl.pdf)
19. Ficha técnica Hyrimoz® [Internet]. European Medicines Agency - Europa. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_en.pdf)
20. Ficha técnica Hulio® [Internet]. European Medicines Agency - Europa. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hulio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hulio-epar-product-information_es.pdf)
21. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF Jr, 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.
22. Mytych D, Miller J, Starcevic Manning M, Wala I, Wang H, Zhang N, et al. Immunogenicity after transition from adalimumab to ABP 501 in patients with plaque psoriasis. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(suppl 1):S442.
23. Krishnan E, Zhang N, Wang H. Injection site reactions and injection site pain for the adalimumab biosimilar ABP 501: Results from two double-blind, randomised, controlled studies. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(suppl1):S357.
24. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham, 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.
25. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):1562-74.
26. Gooderham M. Single transition from adalimumab to ABP 501: Evaluation of immunogenicity in a phase 3 study in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5, Suppl 1):AB275.
27. O'Dell J, Kivitz A, Papp K, Leonardi C, Jensen K, Tang H, et al. Randomized, double-blind, global clinical trial to evaluate equivalence of CHS-1420 to adalimumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;76(Suppl 2):144.
28. Hodge J, Tang H, O'Connor P, Finck B. Switching from Adalimumab to Chs-1420: A randomized, double-blind global clinical trial in patients with psoriasis and psoriatic arthritis [Internet]. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting, Abstract 2879 [fecha de presentación: 7 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/switching-from-adalimumab-to-chs-1420-a-randomized-double-blind-global-clinical-trial-in-patients-with-psoriasis-and-psoriatic-arthritis>
29. Puri A, Niewiarowski A, Arai Y, Nomura H, Baird M, Dalrymple I, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability and immunogenicity of FKB327, a new biosimilar medicine of adalimumab/Humira, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(7):1405-15.
30. Ficha técnica Benepali® [Internet]. European Medicines Agency - Europa. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information_es.pdf)
31. Ficha técnica de Brenzys® [Internet]. Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited [fecha de publicación: noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.medicines.org.au/files/print/mkcbrenz-lp.pdf>
32. Ficha técnica de Eticovo® [Internet]. U.S. Food and Drug Administration [fecha de revisión: abril de 2019]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761066s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761066s000lbl.pdf)
33. Información Infinitam® [Internet]. Vidal Vademecum Spain [fecha de publicación: 26 de julio de 2016]. Disponible en: [https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-infinitam+solucion+inyectable+50+mg-mexico-I04ab01-mx\\_1](https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-infinitam+solucion+inyectable+50+mg-mexico-I04ab01-mx_1)
34. Gisondi P, Bianchi L, Calzavara-Pinton P, Conti A, Chiricozzi A, Fimiani M, et al. Etanercept biosimilar SB4 in the treatment of chronic plaque psoriasis. Data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol*. 2019;180(2):409-10.
35. Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzl 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 Dermatol Venerol*. 2018;32(3):420-7.
36. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):928-38.
37. Louw I, Kivitz AJ, Takeuchi T, Tanaka Y, Nakashima S, Hodge J, et al. The long-term safety and durability of response of Chs-0214, a proposed biosimilar to etanercept: An open-label safety extension study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(suppl 10).
38. Kivitz AJ, Papp K, Devani A, Pinter A, Sinclair R, Ziv M, et al. Randomized, double-blind study comparing CHS-0214 with etanercept (ENBREL) in patients with psoriasis and psoriatic arthritis [Internet]. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, Abstract 1709 [fecha de publicación: 28 de septiembre de 2016]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/randomized-double-blind-study-comparing-chs-0214-with-etanercept-enbrel-in-patients-with-psoriasis-and-psoriatic-arthritis>
39. Ficha técnica de Remsima® [Internet]. European Medicines Agency - Europa. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsimas-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsimas-epar-product-information_es.pdf)
40. Aarebrot AK, Solberg SM, Davies R, Bader LI, Holmes TD, Gavasso S, et al. Phosphorylation of intracellular signalling molecules in peripheral blood cells from patients with psoriasis on originator or biosimilar infliximab. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):371-80.
41. Jørgensen KK, Olsen I, 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.
42. Goll GL, Olsen IC, Lundin KEA, Jørgensen KK, Lorentzen M, Klaasen RA, et al. Immunogenicity in patients switching from stable originator infliximab treatment to CT-P13: analyses across six diseases from the 52-week randomized NOR-SWITCH study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):472.
43. Ricceri F, Pescitelli L, Lazzari L, Prignano F. Clinical experience with infliximab biosimilar in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):e347-e348.
44. 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-e326.
45. Dapavo P, Vujic I, Fierro MT, Quagliano P, Sanlorenzo M. The infliximab biosimilar in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):736-9.
46. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):509-19.
47. Kim DW, Kim TH, Kwon SR, Lee EY, Son CN, Kim YS, et al. Effectiveness and safety of CT-P13 in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and plaque psoriasis: Observational study in Republic of Korea [Internet]. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting, Abstract 2444 [fecha de publicación: 18 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-and-safety-of-ct-p13-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-ankylosing-spondylitis-psoriatic-arthritis-and-plaque-psoriasis-observational-study-in-republic-of-korea>