

Anexo 1

Resumen de las características y resultados de las revisiones identificadas

AUTORÍA, AÑO	FINANCIACIÓN Y CONFLICTOS DE INTERÉS (CI)	Nº Y DISEÑO DE ESTUDIOS	FÁRMACOS EVALUADOS	ÁREAS CLÍNICAS O INDICACIONES EVALUADAS	RESULTADOS DE EFICACIA/EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD, INMUNOGENICIDAD, COSTES	INTERPRETACIÓN Y CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
DISTINTOS FÁRMACOS, DISTINTAS ÁREAS TERAPÉUTICAS						
Barbier et al., 2020 ²²	KU Leuven (MABEL Fund). Autorías con CI con compañías farmacéuticas	178 estudios (n=140 estudios en vida real no aleatorizados, n=38 ECA estudios abiertos de extensión), n=6 intercambio múltiple, n=0 intercambio entre biosimilares	Somatropina, epoetina, filgrastim, insulina, anti-TNFs (adalimumab, etanercept, infliximab), follitropina, AcM oncología (rituximab, trastuzumab).	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	El intercambio simple no se asocia a problemas importantes de eficacia, seguridad o inmunogenicidad. Algunos estudios identificaron un aumento de la tasa de interrupción tras el intercambio, que se atribuyó a un efecto nocebo.	
Cohen et al., 2018 ³¹	No financiación. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	90	Múltiples fármacos	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas, ERC, alteraciones del crecimiento, neutropenia, cáncer, personas voluntarias sanas	Sin diferencias significativas en AAF tras el intercambio en comparación con pacientes sin intercambio. Sin incremento de EA, ni pérdida de eficacia relacionado con el intercambio. El intercambio múltiple no mostró diferencias en eficacia o seguridad. En 2 estudios se informó pérdida de eficacia o aumento de las tasas de discontinuación.	El riesgo de problemas relacionados con la inmunogenicidad o la eficacia no cambia tras el intercambio de medicamento de referencia a biosimilar.
Inotai et al., 2017 ²⁴	Financiado por Egis Pharmaceuticals PLC. Autorías vinculadas a Syreon Research Institute, que está financiado por Egis Pharmaceuticals PLC	58 (n=12 artículos empíricos, n=5 revisiones sistemáticas, n=41 artículos no empíricos)	Múltiples fármacos	Múltiples indicaciones	No riesgo adicional a resultados clínicos negativos en los y las pacientes que cambian a biosimilares.	Impedir el intercambio a biosimilares debido a los hipotéticos riesgos parece desproporcionado en comparación con el ahorro económico previsto y/o la mejora del acceso de los pacientes.
Liu et al., 2019 ³⁵	Financiado por AbbVie. Autorías con CI con AbbVie	54 (n=23 modelos de impacto presupuestario, simulaciones, estudios de costes, n=26 estudios de cohortes, n=3 análisis de bases de datos nacionales, n=1 entrevista, n=1 revisión de políticas)	Múltiples fármacos	Múltiples indicaciones	Incremento de la utilización de recursos sanitarios en pacientes con intercambio no médico de biosimilares.	El impacto económico global de los de los medicamentos biosimilares sigue siendo incierto.
McKinnon et al., 2018 ³⁶	Financiado por Medicines Australia y compañías farmacéuticas. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	57 (n=22 ECA, 1 no aleatorizado, n=34 observacionales)	Múltiples fármacos	Múltiples indicaciones	La mayoría de estudios no hallaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia. La mayoría de estudios reportaron un perfil de seguridad similar.	Existen importantes lagunas de evidencia en torno a la seguridad del intercambio.
Hillhouse et al., 2022 ²⁷	Financiado por AbbVie. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	49 (n=41 estudios de cohortes, n=2 entrevistas, n=2 simulaciones, n=1 estudio postcomercialización, n=3 estudios de bases de datos)	Múltiples fármacos	Múltiples indicaciones	Se halló un aumento de la utilización de recursos sanitarios y de los costes asociados con el intercambio al compararlo con el periodo previo al intercambio o con paciente sin intercambio.	Se sugiere que el ahorro global esperado debido al menor precio de los biosimilares puede verse reducido por un aumento de la utilización de recursos sanitarios y de los costes asociados. El impacto económico global de los medicamentos en la práctica clínica renal es incierto, ya que la mayoría de estudios solo consideran el coste de los medicamentos sin considerar otros costes sanitarios.
FÁRMACOS O GRUPOS DE FÁRMACOS CONCRETOS, DISTINTAS ÁREAS TERAPÉUTICAS						
Bakalos, et al., 2019 ³⁹	Elaborado por F. Hoffmann-LaRoche Ltd. El autor es empleado de F. Hoffmann-La Roche Ltd	14 observacionales	Infliximab (biosimilar: CT-P13)	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	En 78.6% de los estudios incluidos hubo una tasa de discontinuación de biosimilares >10% (rango: 12.2-28.2%). La falta de efecto y los EA supusieron la interrupción del biosimilar en un 1.4-28.1% del total de pacientes. Las reacciones infusionales y los AAF fueron infrecuentes, y no se identificó un aumento con el intercambio.	La tasa de discontinuación con el intercambio, que resultó superior a la esperada, puede ser debida en parte a un empeoramiento subjetivo de la enfermedad y a EA subjetivos, lo que puede ser indicativo de un potencial efecto nocebo existente en los estudios de intercambio.
Ebbers et al., 2019 ³⁸	Financiado por Biogen International GmbH. Autorías con CI con Biogen	31 (n=6 estudios originales, n=2 cartas al editor, n=23 comunicaciones de congreso), Pacientes naïve y pacientes con intercambio	Etanercept (biosimilar: SB4)	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	La tasa de aceptación del intercambio se situó entre 51.6-99%. Los programas de apoyo al y los pacientes contribuyeron positivamente a la aceptación. La actividad de la enfermedad fue similar antes y después del intercambio (en un periodo de 3 meses). Se identificó una tasa de continuación de al menos un 75% (hasta los 12 meses de seguimiento). Las diferencias en las tasas de discontinuación se atribuyeron a posibles diferencias en las prácticas de tratamiento, la falta de confianza del personal clínico y el efecto nocebo. No se identificaron nuevas señales de seguridad.	La experiencia del cambio al biosimilar ha sido positiva en general, sin pérdida de eficacia ni detrimento de la seguridad o tolerabilidad. Los resultados con el biosimilar fueron similares a los del medicamento original en pacientes naïve. La evidencia muestra que el biosimilar de etanercept es tan efectivo y seguro como el medicamento de referencia tanto en pacientes con intercambio como en pacientes naïve.
Feagan et al., 2019 ³⁸	Financiado por Janssen Pharmaceuticals. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	70 (n=13 ECA, n= 53 observacionales, n=4 casos/series de casos)	Infliximab (biosimilar: SB2, CT-P13, BOW015)	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	No se han identificado riesgos significativos asociados con el intercambio.	Entre las limitaciones, destaca que los estudios disponibles solo informan sobre el intercambio simple y la mayoría son estudios observacionales sin grupo control. La evidencia apoya la eficacia y la seguridad del intercambio simple entre el medicamento de referencia y el biosimilar.
FÁRMACOS O GRUPOS DE FÁRMACOS CONCRETOS, DISTINTAS ÁREAS TERAPÉUTICAS						
García-Beloso et al., 2022 ⁴⁰	No financiación. Autora con CI con compañía farmacéutica	21 (n=12 ECA/estudios de extensión de ECA, 9 observacionales) No pacientes naïve	Adalimumab (biosimilar: ABP501, SB5, FK327, MSB11022, GP2017, PF-061410293, CTP17)	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas crónicas	Los resultados de eficacia en los y las pacientes con intercambio fueron comparables a los obtenidos en pacientes con tratamiento continuado con el biosimilar de adalimumab y en los y las pacientes con tratamiento continuado con el medicamento de referencia. No se identificaron diferencias en los EA relacionados con el tratamiento ni en los AAF o en los anticuerpos neutralizantes entre los 3 grupos. Mayor incidencia de dolor asociado a la administración en los y las pacientes con intercambio.	El intercambio entre el adalimumab de referencia y el biosimilar no tiene impacto en la eficacia, seguridad e inmunogenicidad en pacientes con artritis reumatoide, psoriasis o EI. Esta conclusión es consistente en todos los biosimilares de adalimumab analizados. La mayor incidencia de dolor asociado a la administración observada con el intercambio en estudios no aleatorizados puede deberse a un efecto nocebo.
Lauret et al., 2020 ⁴¹	No financiación ni CI	16 (n=1 ECA, n=5 observacionales) en pacientes con intercambio de medicamento de referencia a biosimilar 12 (n=9 ECA, n=3 observacionales) en pacientes naïve con biosimilar	Infliximab (biosimilar: CTP-13)	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas crónicas	Frecuencia de AAF en pacientes con intercambio: 4,7%, IC95% 3,5-6,1% (no heterogeneidad). Frecuencia de AAF en pacientes naïve con biosimilar: estudios observacionales: 21,1%, IC95% 13,1-30,3% (heterogeneidad); ECA: 30,7%, IC95% 18,2-44,9% (heterogeneidad).	La inmunogenicidad no se vio influenciada por el intercambio al biosimilar, pero se asoció a interrupción del tratamiento.
Liu et al., 2022 ^{17,32}	Financiado por AbbVie. Autorías con CI con AbbVie	66 estudios en vida real (n=29 artículos a texto completo, n=35 comunicaciones, n=2 cartas al director).	Anti-TNF (infliximab, etanercept)	Gastroenterología, reumatología	La tasa de discontinuación anual del biosimilar fue del 21%, IC95% 18-25%. La tasa de intercambio inverso anual entre todas las personas participantes con intercambio fue del 14%, IC95% 10-17%, y entre las que discontinuaron el biosimilar del 62%, IC95% 44-80%. La tasa incremental de discontinuación anual de los biosimilares fue del 18%, IC95% 4-31%.	La discontinuación del biosimilar entre las personas participantes con intercambio de medicamento de referencia a biosimilar fue frecuente. El intercambio inverso al medicamento de referencia fue frecuente tras la discontinuación del biosimilar.
Mezones-Holguin et al., 2019 ⁴²	Autorías con CI con compañías farmacéuticas	5 (n=2 ECA, n=3 estudios de extensión de ECA)	Infliximab (biosimilar: CTP-13, SB2)	Gastroenterología, reumatología, dermatología	Los 2 ECA doble ciego no hallaron diferencias en eficacia ni en seguridad entre el grupo que se mantuvo con el medicamento de referencia (IFX ref/IFX ref) y el grupo de pacientes con intercambio (IFX ref/CTP-13). Los 3 estudios de extensión abiertos no hallaron diferencias en eficacia ni en seguridad entre el grupo que se mantuvo con el biosimilar (CTP-13/CTP-13) y el grupo IFX ref/CTP-13. La inclusión de biosimilares supuso un ahorro de \$/7.642.780 (USD=/\$3.30).	
Numan et al., 2018 ³⁰	Financiado por AbbVie. Autorías con CI con AbbVie	81 (n=17 ECA, n= 74 estudios en vida real)	Anti-TNF: Infliximab (biosimilar: CT-P13, SB2, BOW015) Adalimumab (biosimilar: ABP 501, SB5, BI 695501, GP2017, FK327, CHS-1420) Etanercept (biosimilar: SB4, GP2015)	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	Tasa de discontinuación en ECA: 5-33% grupo de intercambio vs 4-18% en grupo control. Tasa de discontinuación en estudios en vida real con grupo control: Infliximab: 0-87% Etanercept: 8-17%	La evidencia muestra heterogeneidad e inconclusión sobre la eficacia, seguridad e inmunogenicidad del intercambio. La seguridad y la eficacia del intercambio de anti-TNF de referencia a biosimilar aún no se ha demostrado plenamente. La decisión sobre el intercambio en pacientes con buena respuesta se debe tomar con precaución y debe valorarse caso por caso.
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)						
Bernard et al., 2020 ⁴³	Financiado por Janssen Inc. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	49 estudios (n=40 estudios observacionales, n=3 ECA, n=1 serie de casos)	Infliximab (biosimilar: CT-P13)	EII	ECA: Eficacia: sin diferencias significativas en general. -Seguridad: sin diferencias significativas. -Discontinuación a las 52 semanas: 4% con medicamento de referencia vs 4% con biosimilar (n=1 estudio). -Inmunogenicidad: 1 estudio: 7% AAF con medicamento de referencia vs 8% con biosimilar. Resto: sin diferencias significativas en AAF.	Se concluye que el intercambio es seguro y efectivo.
Dipasquale et al., 2022 ⁴⁴	No información sobre financiación. No CI	9 (n=8 retrospectivo, n=1 prospectivo)	Infliximab (biosimilar: CT-P13)	EII, Pediatría	No se identificaron diferencias significativas en la respuesta clínica y ni en la tasa de remisión tras la inducción o durante el mantenimiento con el biosimilar en comparación con el medicamento de referencia (respuesta clínica 86-90%, tasa de remisión 67-69%). Los EA con el biosimilar fueron leves, siendo los más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio superior. El cambio al biosimilar no tuvo un impacto significativo en la inmunogenicidad.	
Gisbert et al. 2018 ⁴⁶	No información sobre financiación. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	25 (n=9 retrospectivos, 16 prospectivos)	Infliximab (biosimilar: CT-P13)	EII	En la mayoría de pacientes se alcanzó el control de la enfermedad con el biosimilar (ausencia de empeoramiento tras el cambio) (media ponderada 88%, IC95% 86-89%). No se registraron EA inesperados en ninguno de los estudios. El intercambio no se asoció a problemas de inmunogenicidad.	El riesgo del intercambio es puramente teórico y no está respaldado por la todavía limitada experiencia en vida real. El intercambio puede considerarse aceptable. En cualquier caso, el intercambio solo debe considerarse después de que la enfermedad esté bien controlada con el medicamento original durante un tiempo suficiente.
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)						
Milassin et al., 2019 ⁴⁵	Financiación pública. No CI	29	Infliximab (biosimilar: CT-P13)	EII	El biosimilar se mostró seguro y eficiente en comparación con el medicamento de referencia tanto en la inducción como en el mantenimiento, sin haberse hallado pérdida de respuesta. El intercambio del medicamento de referencia al biosimilar no fue inferior al uso continuado del biosimilar. El intercambio del medicamento de referencia al biosimilar no afectó a la eficacia, seguridad ni a la inmunogenicidad en comparación con el tratamiento continuado con el biosimilar.	El intercambio es aceptable, aunque falta evidencia científica y clínica sobre el intercambio inverso, el intercambio múltiple y el intercambio entre biosimilares.
Solitano et al., 2020 ⁴⁷	No financiación. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	15 (n=2 retrospectivo, n=5 retrospectivo)	Infliximab (biosimilares: CT-P13, SB2) Adalimumab (biosimilares: BI 695501, Exemptia, SB5, ABP 501)	EII	Se identificó una elevada similitud entre los medicamentos de referencia y los biosimilares, siendo la eficacia, seguridad e inmunogenicidad entre infliximab original y el biosimilar comparables. La evidencia sobre los biosimilares de adalimumab en EII es limitada.	La incorporación de los biosimilares a la práctica clínica representa una gran oportunidad desde el punto de vista económico, reduciendo los costes sanitarios e incrementando el acceso de los pacientes a tratamientos biológicos efectivos.
Queiroz et al., 2020 ⁴⁸	No financiación. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	30 observacionales	Infliximab (biosimilares: CT-P13, SB2)	EII	Las tasas de discontinuación fueron del 8%, 14% y 21% a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente. Las principales causas de discontinuación fueron: empeoramiento de la enfermedad (2%), remisión (4%), pérdida de adherencia (4%), EA (5%), pérdida de respuesta (7%). Los síntomas subjetivos que llevaron a la discontinuación del biosimilar fueron poco frecuentes.	La tasa de discontinuación tras el intercambio aumentó con el tiempo. No se pudo confirmar el efecto nocebo como causa de la interrupción.
ARTRITIS REUMATOIDE (AR)						
Yoo et al., 2018 ⁵¹	No financiación. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	35 (n=17 estudios de extensión de ECA, n=1 ECA, n=17 estudios en vida real)	Infliximab (biosimilares: CT-P13, SB2) Etanercept (biosimilar: GP2015, SB4) Adalimumab (biosimilar: ABP 501, BI 695501, SB5, FK327, GP2017, CHS-1420) Rituximab (biosimilar: CT-P10, GP2013, BCD-020)	AR	El intercambio fue seguro y eficaz en la mayoría de los estudios. Los datos en vida real han mostrado una tasa de continuación ligeramente inferior con los biosimilares. La mayoría de los y las pacientes que discontinuaron el biosimilar no presentaron una evidencia objetiva clínica o biológica de ineficacia, por lo que esta pequeña diferencia en la discontinuación se atribuyó a un posible efecto nocebo o a otros factores de confusión.	El temor a los biosimilares o a la inmunogenicidad de estos son a menudo exagerados, y no están basados en evidencia sólida, sino en estudios pequeños o en preocupaciones teóricas.
ONCOLOGÍA						
Declercq et al., 2018 ⁴⁹	No información sobre financiación. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	8 (n=5 aleatorizados, n=3 no aleatorizados)	Rituximab (biosimilar: CT-P10, GP2013, PF- 05280586, BCD-020) trastuzumab (biosimilar: ABP 980)	Cáncer, AR		Se desconocen las consecuencias del intercambio entre el medicamento de referencia y el biosimilar en el área de oncología.
INTERCAMBIO ENTRE BIOSIMILARES						
Allocati et al., 2022 ²⁷	No información sobre financiación. No CI	19 observacionales (n=10 estudios cohortes; n=8 estudios un brazo; n=1 estudios con control histórico)	Intercambio entre biosimilares de anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept)	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	El intercambio de un biosimilar a otro, y el intercambio múltiple es seguro y efectivo en términos de actividad de la enfermedad, tasa de remisión, pérdida de respuesta, EA e inmunogenicidad. El intercambio no produjo un cambio en la respuesta inmune, mostrando niveles de AAF similares.	
Cohen et al., 2022 ²³	Financiado por Novartis Pharma AG. Autorías con CI con compañías farmacéuticas	23 estudios observacionales. Intercambio entre biosimilares	Anti-TNF, rituximab	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas, cáncer	No se ha detectado una reducción en la efectividad o un incremento en los EA con el intercambio entre biosimilares.	El intercambio entre biosimilares se considera seguro y efectivo.
INTERCAMBIO INVERSO						
Meijboom et al., 2022 ²⁴	No financiación. No CI	37 (n=36 estudios de cohortes, n=1 serie de casos)	Anti-TNF α (etanercept, infliximab, adalimumab), múltiples fármacos	Gastroenterología, reumatología, múltiples indicaciones	La media ponderada de incidencia acumulada de intercambio inverso fue del 7,6%, IC95% 6,8-17,2%. La incidencia de intercambio inverso fue inferior cuando se realizó una monitorización de laboratorio adicional (1,6 vs 6,1%).	El intercambio inverso fue inferior en los estudios que incluían solo pacientes con enfermedad estable, en los estudios que no ofrecían la opción de intercambio inverso en el momento de la introducción del biosimilar, y en los estudios que implementaron una monitorización de laboratorio adicional como parte de la estrategia de implementación del biosimilar.
EFFECTO NOCEBO						
Odinnet et al., 2018 ³⁹	No financiación. No CI	31 estudios (n=4 ECA doble ciego, n=27 observacionales abiertos)	Infliximab, etanercept	Gastroenterología, reumatología, dermatología, patología múltiple	La mediana de la tasa de discontinuación por cualquier motivo fue del 14,3% (rango: 0-33,3%) en estudios abiertos vs 6,95% (rango: 5,2-11,0%) en estudios doble ciego. La tasa de discontinuación por EA fue del 5,6% (rango: 0-24,2%) en estudios abiertos vs 3,1% (rango: 2,0-5,2%) en estudios doble ciego, lo que sugiere un efecto nocebo. Los resultados de los análisis de subgrupo de desarrollo de AAF y de reacciones infusionales fueron similares en los estudios abiertos vs en los estudios doble ciego. Infliximab: las tasas de discontinuación por cualquier motivo, por EA y por falta de eficacia del biosimilar de infliximab fueron más elevadas en los estudios abiertos en comparación con los estudios doble ciego. Etanercept: la tasa de discontinuación por cualquier motivo del biosimilar de etanercept fue similar en estudios abiertos vs doble ciego. La incidencia de reacciones en el sitio de administración y la tasa de discontinuación por EA fueron superiores en los doble ciego en comparación con los abiertos.	La evidencia actual es insuficiente para confirmar un efecto nocebo de los biosimilares, aunque las tasas de discontinuación más elevadas en los estudios abiertos apoyarían esta teoría.

AeM Anticuerpo monoclonal
AAF Anticuerpo antifármaco
anti-TNF Anti-tumour necrosis factor
AR Artritis reumatoide

CI Conflictos de interés
EA Eventos adversos
ECA Ensayos clínicos aleatorizados
EII Enfermedad inflamatoria intestinal

ERC Enfermedad renal crónica
IFX Infliximab
IM Intramuscular