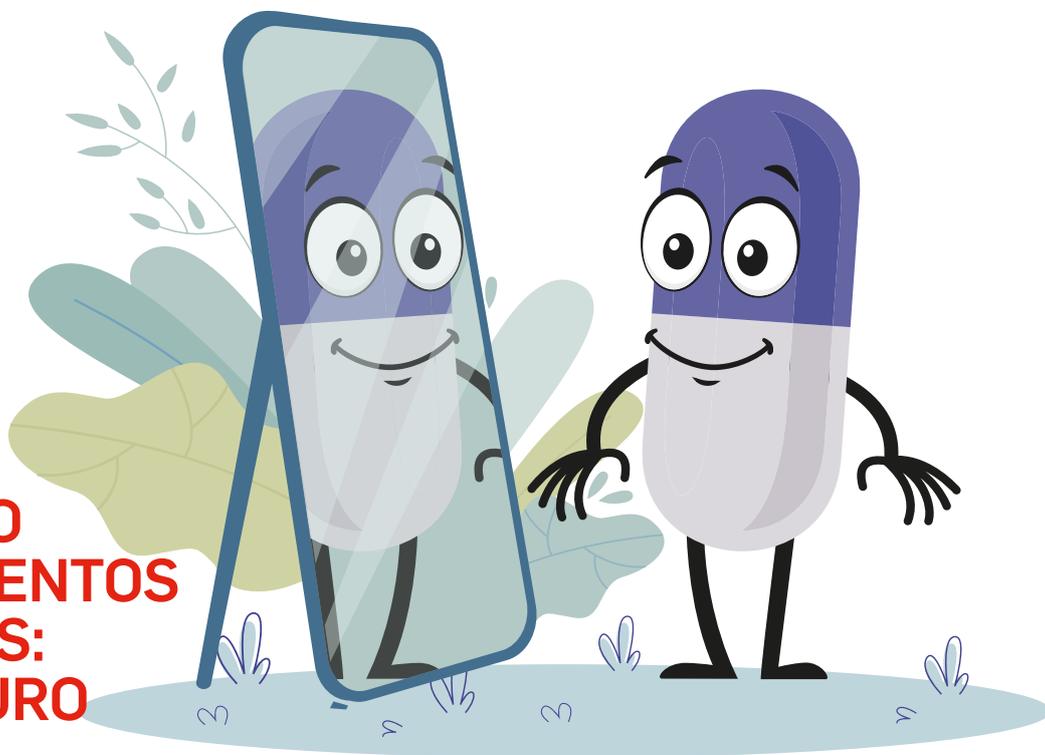




INTERCAMBIO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: EFICAZ, SEGURO Y EFICIENTE



INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento ya comercializado en la Unión Europea (UE) cuya patente ha expirado, y cuyas diferencias no son clínicamente significativas, es decir, que no afectan a la práctica clínica. Con el tiempo se han ido desarrollando más biosimilares y la experiencia de uso es cada vez mayor. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera los biosimilares aprobados en la UE como intercambiables, y ha firmado una declaración para disminuir la incertidumbre sobre el intercambio a biosimilares en la práctica clínica. El objetivo de este BIT consiste en definir los conceptos básicos, describir los procesos de comparabilidad, autorización e intercambiabilidad, evaluar la evidencia científica sobre la eficacia, seguridad e impacto económico del intercambio, y describir la situación de los biosimilares en España. **MATERIAL Y MÉTODOS** Se hizo una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas que evaluaran la eficacia/efectividad, seguridad e inmunogenicidad o el impacto económico del intercambio en Pubmed y Epistemonikos a fecha de 28/11/2022. También se revisaron documentos de las agencias reguladoras y otras publicaciones de interés. Los datos sobre el consumo e impacto económico de los biosimilares en España se obtuvieron del Ministerio de Sanidad, y los de Navarra de las bases de información del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES** En general, la evidencia disponible muestra que el intercambio de un medicamento de referencia por un biosimilar no afecta de manera significativa a la eficacia, a la seguridad ni a la inmunogenicidad. En algunas revisiones se ha identificado una tasa de discontinuación del biosimilar tras el intercambio superior a la esperada, que se debió principalmente a un potencial efecto nocebo y a una falta de confianza de los clínicos en el intercambio. En el momento actual se dispone de 147 medicamentos biosimilares comercializados en España, que corresponden a 15 principios activos. La introducción de biosimilares en España sigue una tendencia ascendente, habiéndose estimado un porcentaje de penetración de un 67,6% en el ámbito hospitalario en 2021. Del mismo modo, se ha estimado un ahorro derivado de su introducción de más de 5.000 millones de euros entre 2009 y 2022.

LEIRE LEACHE¹ | MARTA GUTIÉRREZ¹ | BIANKA TIRAPU² | JAVIER PRECIADO²

(1) Sección de Innovación y Organización

(2) Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Navarra
Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea (SNS-O)

índice

[Introducción](#)

[Metodología](#)

[Conceptos](#)

[Evaluación de la comparabilidad](#)

[Procedimiento de autorización de medicamentos biosimilares](#)

[Extrapolación de indicaciones](#)

[Intercambiabilidad de biosimilares](#)

[Evidencia acerca del impacto del intercambio en los resultados en salud](#)

[Biosimilares comercializados en España](#)

[Evolución del consumo e impacto económico de la introducción de biosimilares](#)

[Conclusiones](#)

[Anexo 1](#)

[Anexo 2](#)

[Bibliografía](#)



ACCESO ABIERTO

Introducción

Desde su introducción en 2006, se dispone de una amplia experiencia de uso con los medicamentos biosimilares en prácticamente todas las áreas terapéuticas que abarcan sus indicaciones. Sin embargo, en ocasiones siguen surgiendo dudas ante diferentes situaciones, especialmente ante el intercambio entre estos medicamentos. El objetivo de este BIT es recopilar la mejor evidencia disponible actualmente en esta cuestión para reducir la incertidumbre.

Metodología

Se hizo una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas publicadas en Pubmed y Epistemonikos a fecha de 28/11/2022. Se incluyeron revisiones que evaluaran la eficacia/efectividad, seguridad e inmunogenicidad o el impacto económico del intercambio entre el medicamento de referencia y un biosimilar, o entre biosimilares de un mismo principio activo. También se incluyeron revisiones en las que se evaluase el intercambio inverso de medicamento biosimilar a medicamento de referencia, el intercambio múltiple, y el impacto del efecto nocebo en los estudios sobre intercambio.

A su vez se revisaron documentos de las principales agencias reguladoras y otras publicaciones relacionadas con el tema tratado.

Los datos sobre el consumo e impacto económico de los biosimilares en España se obtuvieron del Ministerio de Sanidad, y los de Navarra de las bases de información del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

Conceptos

Medicamento biológico

Los medicamentos biológicos son los que contienen principios activos extraídos o sintetizados de una fuente biológica, como organismos o células vivas¹.

Algunos de estos principios activos directamente se obtienen de la naturaleza (p.ej. albúmina), y otros se sintetizan mediante procesos biotecnológicos.

Medicamento biotecnológico:

Los medicamentos biotecnológicos son medicamentos biológicos, pero con la particularidad de que se sintetizan a través de células u organismos vivos (principalmente levaduras y bacterias) en los que se implanta material genético mediante tecnología de ADN recombinante para convertirlos en productores del principio activo de interés^{2,3}.

Medicamento biosimilar

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a otro medicamento ya comercializado en la Unión Europea (UE) cuya patente ha expirado (denominado medicamento de referencia)^{1,4,5}.

A diferencia de los medicamentos convencionales de síntesis química, los medicamentos biosimilares están compuestos por estructuras moleculares grandes, mayoritariamente proteínas simples (p. ej. insulina, hormona del crecimiento) o complejas (p. ej. factores de coagulación, anticuerpos monoclonales)¹. Si el principio activo es una proteína, tanto el biosimilar como el medicamento de referencia deben contener la misma secuencia de aminoácidos y la misma estructura 3D (mismo plegado de las proteínas), ya que estos son los principales factores que determinan la actividad biológica¹.

Los principios activos de los medicamentos biológicos presentan una pequeña variabilidad inherente (microheterogeneidad) dado que proceden de organismos vivos, que son variables por naturaleza. A su vez, el proceso de fabricación de los medicamentos biotecnológicos es más complejo que el de los medicamentos convencionales de síntesis química¹. Estos procesos de fabricación son muy sensibles, y pequeños cambios pueden dar lugar a una pequeña variabilidad entre las moléculas de un mismo principio activo y entre distintos lotes del mismo medicamento, por lo que se dice que "el proceso es el producto"⁴. Esto hace que no sea posible obtener una réplica exacta de la microheterogeneidad molecular, y por tanto, un biosimilar no es un genérico de un medicamento biológico de referencia¹.



Biosimilitud

El impacto de la variabilidad que puede presentar un medicamento biológico candidato a ser biosimilar de un medicamento de referencia se evalúa a través de estudios de comparabilidad con dicho medicamento de referencia. Para que un medicamento biológico pueda considerarse biosimilar, esta variabilidad tiene que situarse dentro de un rango aceptable que garantice una eficacia y seguridad homogéneas¹.

En la tabla 1 se muestran las principales diferencias entre los medicamentos genéricos y los medicamentos biosimilares^{1,2,4}.

Evaluación de la comparabilidad

La comparabilidad se evalúa a través de un proceso escalonado, que consta de las siguientes etapas¹:

Estudios comparativos de calidad:

- Analíticos: propiedades químicas y físicas
- Funcionales: actividad biológica/farmacológica

Estudios preclínicos comparativos:

- Farmacodinamia
- Toxicología

Estudios clínicos comparativos:

- Seguridad y eficacia
- Farmacocinética/farmacodinamia
- Inmunogenicidad

La autorización de un medicamento biosimilar se basa en los conocimientos científicos existentes sobre la seguridad y la eficacia del medicamento de referencia adquiridos durante su uso en la práctica clínica. En el caso de los medicamentos biosimilares, el objetivo de los ensayos clínicos no es establecer la seguridad y la eficacia, que ya ha sido establecida para el medicamento de referencia, sino evaluar la biosimilitud con el medicamento de referencia. Por tanto, los ensayos clínicos comparativos se diseñan para descartar que las posibles diferencias puedan afectar a la farmacocinética, la eficacia o la seguridad, incluida la inmunogenicidad, es decir, para descartar la existencia de diferencias clínicamente significativas. Para ello, se seleccionan márgenes de equivalencia adecuados para el criterio de valoración principal de la eficacia, siendo éstos específicos para la indicación estudiada. Estos márgenes representan la mayor diferencia de eficacia que no afectaría a la práctica clínica y que, por tanto, no tendrían trascendencia clínica. La diferencia observada entre el medicamento candidato a ser biosimilar y el medicamento de referencia se considerará aceptable si se sitúa dentro de este rango¹. En tal caso se considerará un medicamento como biosimilar.



Tabla 1. Principales diferencias entre los medicamentos genéricos y los medicamentos biosimilares.

	Medicamento genérico	Medicamento biosimilar
Síntesis	Síntesis química	Extracción o síntesis (biotecnología) a partir de fuente biológica (células u organismos vivos)
	Fácilmente reproducible	Difícil de reproducir
Estructura molecular	Idéntica al de referencia	Alto grado de similitud con el de referencia (microheterogeneidad)
	Sencilla	Compleja
	Pequeñas moléculas, bajo peso molecular	Moléculas grandes, elevado peso molecular
Capacidad inmunogénica	No	Sí
Comparabilidad	Bioequivalencia (equivalencia en cantidad y velocidad de liberación-farmacocinética y farmacodinamia)	Biosimilitud (similitud en estructura química, función biológica, eficacia, seguridad e inmunogenicidad) Equivalencia clínica
Necesidad de ensayos clínicos para su autorización	Solamente ensayos clínicos de bioequivalencia	Sí (estudios de calidad, preclínicos y clínicos comparando con el de referencia)
Desarrollo	Menos tiempo y menor coste económico	Más tiempo y más coste económico
Autorización	Procedimiento nacional o centralizado	Biotecnológicos: Procedimiento centralizado (competencia de la Agencia Europea del Medicamento, Comisión Europea)
Extrapolación de indicaciones	Autorización de todas las indicaciones aprobadas del medicamento de referencia sin necesidad de más datos clínicos	Se debe justificar la eficacia y la seguridad en cada indicación (aunque no siempre es necesario realizar ensayos clínicos en todas las indicaciones)
Intercambio (switching)	Automático	No automático (competencia de los Estados miembros de la UE)

Procedimiento de autorización de medicamentos biosimilares

Los medicamentos biotecnológicos (originales o biosimilares) se autorizan siempre a través de un procedimiento centralizado. En este procedimiento, los comités científicos de medicamentos de uso humano y de seguridad de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) evalúan el expediente de registro. En los casos en los que se emite un dictamen favorable, la Comisión Europea concede la autorización de comercialización del medicamento, siendo esta aplicable a todos los Estados miembros^{1,6}.

Posteriormente, para que puedan utilizarse en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS), el Ministerio de Sanidad debe emitir una resolución favorable de financiación con cargo al SNS y, en su caso, la Comisión Interministerial de Precios debe fijar su precio⁶.

Extrapolación de indicaciones

La extrapolación de indicaciones hace referencia a la autorización de indicaciones del medicamento de referencia para el biosimilar en ausencia de datos clínicos específicos obtenidos con el medicamento biosimilar. Esto significa que, si un biosimilar presenta un grado comparable de seguridad y eficacia en una indicación terapéutica concreta, pueden extrapolarse los datos relativos a su seguridad y a su eficacia a otras indicaciones autorizadas para el medicamento de referencia¹. La extrapolación de indicaciones la establece la EMA⁷.

La extrapolación puede aceptarse si toda la evidencia científica disponible, en base a los estudios de comparabilidad, establece la biosimilitud y puede abarcar los aspectos específicos de la indicación extrapolada (por ejemplo, modo de acción, seguridad potencialmente excepcional o aspectos relativos a la inmunogenicidad).

En el caso de los medicamentos biosimilares, se evalúa la biosimilitud, para descartar diferencias clínicamente significativas

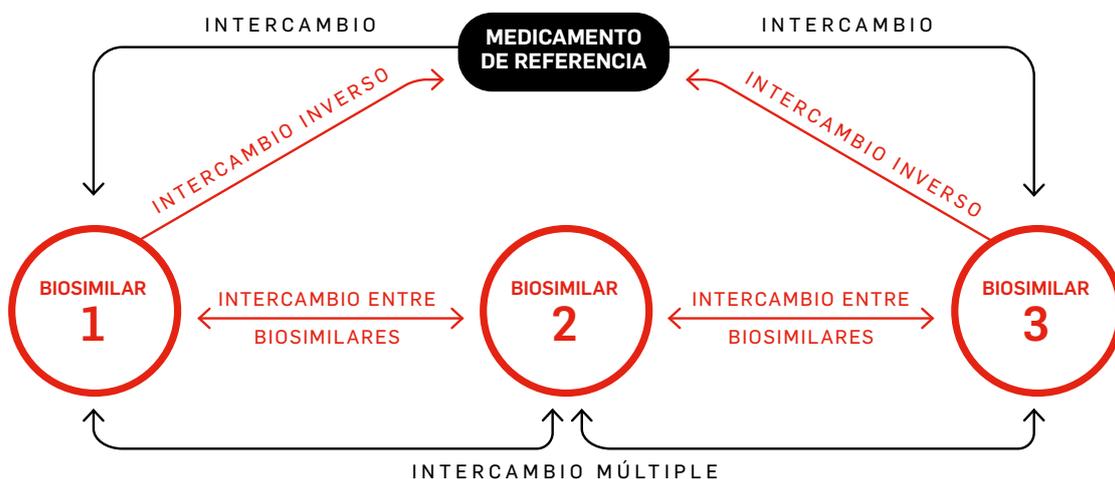
Para la extrapolación de determinadas indicaciones se requiere llevar a cabo menos ensayos clínicos, o incluso ninguno, con el biosimilar. Sin embargo, en el caso de que los datos de una determinada indicación no sean directamente aplicables a la indicación que se pretende extrapolar desde el punto de vista de la eficacia y seguridad (por ejemplo si las indicaciones pertenecen a ámbitos terapéuticos diferentes en los que varía el modo de acción, la posología o la farmacocinética), será necesario realizar estudios adicionales¹.

Intercambiabilidad de biosimilares

Hace referencia a la posibilidad de cambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto implica cambiar un medicamento de referencia por un biosimilar (intercambio, en inglés *switching*), el cambio de un biosimilar a otro (intercambio entre biosimilares, en inglés *cross-switching*), o el retorno del biosimilar al medicamento de referencia (intercambio inverso, en inglés *reverse-switching*, *retransitioning* o *switchback*).



Figura 1. Intercambio entre medicamentos biológicos y biosimilares. Adaptada de Solitano et al. 2020⁸.



El reemplazo puede realizarse mediante un cambio, que es el proceso por el cual el prescriptor decide cambiar un medicamento por otro con el mismo fin terapéutico, o una sustitución, que es la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a nivel farmacéutico sin consultar con el prescriptor¹.

Papel de las Agencias Reguladoras

La decisión sobre si permitir el uso intercambiable y la sustitución del medicamento biológico de referencia por el biosimilar se toma a nivel nacional. Cuando la EMA lleva a cabo la revisión científica de un biosimilar, las evaluaciones no incluyen recomendaciones sobre si el biosimilar es intercambiable con el medicamento de referencia ni, por lo tanto, sobre si el medicamento de referencia se puede cambiar o sustituir por un biosimilar. En la UE, las prácticas de prescripción y el asesoramiento a los y las profesionales que prescriben medicamentos son responsabilidad de los Estados miembros, que cuentan con el marco jurídico necesario, y elaboran reglamentos, directrices y recomendaciones en sus ámbitos de competencia.

Hasta ahora, los biosimilares aprobados a través de la EMA podían utilizarse de forma intercambiable si la agencia reguladora nacional lo permitía. Desde un punto de vista científico, la intercambiabilidad de los biosimilares aprobados siempre se ha considerado aceptable y las agencias no han percibido signos de preocupación⁹.

En la actualidad, la red de regulación de medicamentos de la UE ha decidido hacer una declaración explícita sobre la intercambiabilidad de los biosimilares. Esto se debe a que se ha identificado la ausencia de una posición clara a nivel de la UE sobre la intercambiabilidad como un factor que causa incertidumbre entre las partes interesadas sobre el uso de los biosimilares en la práctica clínica. Por lo tanto, la EMA y la red de Directores de Agencias de Medicamentos [Heads of Medicines Agencies (HMA)] consideran que se necesita una posición armonizada y clara a nivel de la UE sobre la intercambiabilidad para reducir cualquier incertidumbre que los y las prescriptoras puedan tener al decidir prescribir medicamentos biológicos.

En consecuencia, en septiembre de 2022, los y las expertas de la UE en medicamentos biosimilares [Grupo de Trabajo de Medicamentos Biosimilares (BMWP)] y el Grupo de Trabajo de Biosimilares de la red HMA han redactado una declaración conjunta en la que explican los fundamentos para considerar los biosimilares aprobados en la UE como intercambiables desde una perspectiva científica. Además, ha sido respaldada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y el Grupo de Trabajo de Biológicos (BWP). En esta Declaración conjunta se considera que una vez que un biosimilar es aprobado en la UE es intercambiable¹⁰.

El intercambio o switching hace referencia al cambio de un medicamento de referencia por un biosimilar

En España, la intercambiabilidad se establece a través de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los Hospitales y/o de las Comisiones Autonómicas

Por otro lado, aclaran que las decisiones relativas a la sustitución (la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro sin consultar al prescriptor), no son competencia de la EMA y son gestionadas por cada Estado miembro.

Los argumentos científicos en que se apoyan para avalar la intercambiabilidad son el elevado número de medicamentos biosimilares que han sido revisados y controlados exhaustivamente durante los últimos 15 años, y que han demostrado con su amplia experiencia en la práctica clínica ser comparables a sus productos de referencia en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

Aunque el uso intercambiable de biosimilares ya se practica en muchos Estados miembros, esta posición conjunta armoniza el enfoque de la UE, aporta más claridad a los y las profesionales sanitarias y, por tanto, ayuda a que más pacientes tengan acceso a los medicamentos biológicos. Si bien esta declaración no tiene carácter normativo, es esperable que su planteamiento se pueda trasladar a las normativas propias de los Estados en materia de intercambiabilidad.

En diversos países europeos, las agencias han realizado posicionamientos a favor de la intercambiabilidad de biosimilares bajo la supervisión del médico prescriptor y avalan el intercambio directo de estos medicamentos en el ámbito hospitalario¹¹.



Proceso de intercambiabilidad en España

En España, la Orden SCO/2874/2007 de 28 de septiembre establece que los medicamentos biológicos no son sustituibles por el o la farmacéutica¹². Su interpretación ha sido controvertida, ya que su ámbito de aplicación es la dispensación de medicamentos efectuada por esta profesional en la oficina de farmacia¹³. En la actualidad, los fármacos biológicos son mayoritariamente prescritos por médicos y médicas especialistas y son dispensados por los Servicios de Farmacia Hospitalaria. La política de uso de medicamentos en el ámbito hospitalario se fija en comisiones interdisciplinarias que promueven el uso racional del medicamento atendiendo a la ley y a la buena práctica, incluido el intercambio terapéutico, según aclara la AEMPS¹³. Así, la selección de biosimilares se realiza generalmente a nivel de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFyT) de los hospitales, así como de las Comisiones Autonómicas.

De esta forma, en nuestro país la intercambiabilidad en el medio hospitalario es posible, si así se aprueba en las CFyT y/o Comisiones Autonómicas, y junto con el juicio de la persona prescriptora, que se ve representada en este órgano colegiado⁷. Estas comisiones son las responsables de determinar el posicionamiento del medicamento biosimilar dentro del arsenal terapéutico del hospital y de establecer las medidas oportunas que garanticen la trazabilidad y seguimiento de los efectos adversos, al igual que para el resto de los medicamentos.

En Navarra, la [Instrucción 7/2018](#) emitida por el Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O) propone utilizar siempre el medicamento biológico o biosimilar que resulte más eficiente tras los procesos de licitación, y encomienda a las Direcciones Médicas de los Centros del SNS-O, a través de los servicios de farmacia, el seguimiento y control de las recomendaciones aprobadas.

Evidencia acerca del impacto del intercambio en los resultados en salud

Evidencia procedente de estudios individuales

La evidencia científica que analiza el intercambio puede proceder de estudios de extensión de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ECA para la aprobación por organismos reguladores, estudios observacionales mediante registros y de estudios de vida real. En la figura 2 se muestran los distintos tipos de estudio según su diseño.

Los estudios de extensión de ECA analizan, tras un periodo inicial en que se evalúa la eficacia de un biosimilar frente a un medicamento de referencia en dos grupos aleatorizados, las diferencias entre al menos dos grupos con o sin intercambio. Aunque estudian la eficacia y segu-

La EMA considera los biosimilares como intercambiables

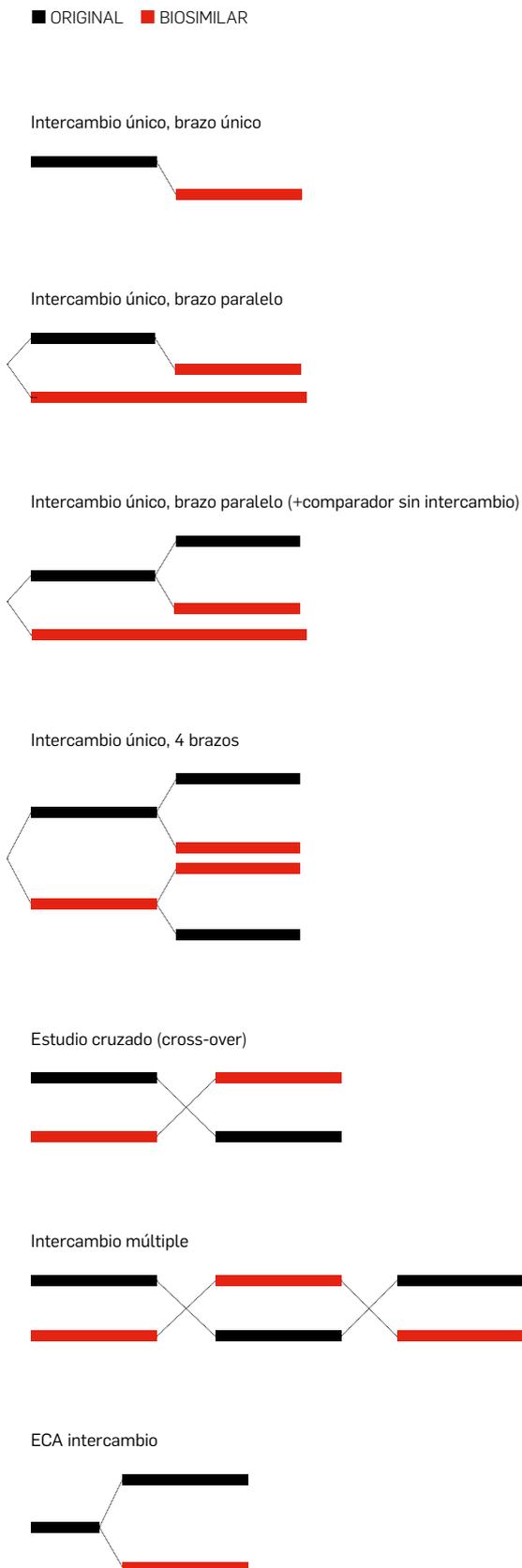
El intercambio no afecta de manera significativa a la eficacia, a la seguridad ni a la inmunogenicidad

ridad del intercambio, no suelen tener potencia suficiente para extraer conclusiones robustas, dado que la variable principal se centra en la eficacia o seguridad en el primer periodo previo al intercambio.

Algunos comparan la eficacia y seguridad de un grupo de mantenimiento que toma un biosimilar y un grupo que cambia del original al biosimilar, pero sin un grupo de comparación que mantenga el original. Otros estudios de extensión de ECA incluyen tres grupos, dividiendo el grupo del original en dos grupos para la fase de extensión: los que mantienen el original y los que cambian al biosimilar.

Un ejemplo podría ser el estudio de Ye et al., un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, de 54 semanas de duración, que examinó la eficacia y la seguridad del biosimilar de infliximab CT-P¹³ frente al medicamento de referencia en 220 pacientes con enfermedad de Crohn activa¹⁴. Los y las pacientes fueron asignadas aleatoriamente al biosimilar o al medicamento de referencia y sometidos a seguimiento durante 30 semanas. En la semana 30, las personas participantes de cada brazo respectivo fueron aleatorizadas de nuevo para continuar con su tratamiento o cambiarlo, lo que dio lugar a un total de 4 brazos de tratamiento. El objetivo primario del estudio era comparar la eficacia entre el biosimilar y el medicamento de referencia en términos de tasas de respuesta en la semana 6, y no encontraron diferencias entre los grupos. La eficacia se mantuvo y fue similar entre los grupos en las semanas 6, 14, 30 o 54 (tras el intercambio); pero el estudio no tenía potencia suficiente para mostrar diferencias estadísticamente significativas en variables secundarias, incluidas las posteriores a la semana 30, que son las que aportan información sobre el intercambio.



Figura 2. Tipos estudios según su diseño.

También se han desarrollado estudios observacionales que analizan la eficacia y seguridad del cambio de un medicamento original a un biosimilar, bien en estudios de un solo brazo o bien en estudios en que se compara con un grupo comparador que recibe el medicamento de referencia o el biosimilar (p. ej. estudios de cohortes o con control histórico).

Solo se ha encontrado hasta el momento un ECA diseñado específicamente para evaluar el intercambio:

El estudio NOR-SWITCH fue patrocinado por el gobierno noruego, y fue el primer estudio de fase IV aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad que examinó el cambio de infliximab de referencia al biosimilar CT-P13 en 481 pacientes de 18 años de edad o mayores que estaban clínicamente estables con infliximab durante ≥ 6 meses, y con seis patologías inflamatorias: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y psoriasis crónica en placas¹⁵. El ensayo tuvo una duración inicial de 52 semanas, y se diseñó para evaluar si había empeoramiento de la enfermedad (según criterios específicos para cada patología) con el intercambio al compararlo con el mantenimiento del original.

El cambio del medicamento de referencia al biosimilar no fue inferior al tratamiento continuado con infliximab, según un margen de no inferioridad del 15%, en la variable de empeoramiento de la enfermedad (29,6% frente a 26,2%), con una diferencia de riesgo de -4,4% (intervalo de confianza [IC] del 95% -12,7 a 3,9) ajustado por el diagnóstico y la duración del tratamiento. La frecuencia de pacientes que presentaron eventos adversos o eventos adversos graves fue similar en los dos grupos de tratamiento y hubo más pacientes con reacciones relacionadas con la infusión que suspendieron el fármaco del estudio en el grupo del medicamento de referencia que en el grupo del biosimilar. La inmunogenicidad, las concentraciones séricas del fármaco y la aparición de anticuerpos antifármaco no difirieron significativamente entre ambos grupos.

Los puntos fuertes del ensayo NOR-SWITCH son su diseño aleatorizado y la inclusión de un número amplio de participantes. Se han mencionado también algunas limitaciones del estudio NOR-SWITCH, entre ellas la inclusión de poblaciones con distintas patologías, requiriéndose combinar distintas definiciones de eficacia, la falta de poder estadístico para obtener conclusiones de cada patología o un límite de no inferioridad que podría haber sido más estricto¹⁶.



Evidencia procedente de revisiones sistemáticas

Se han identificado 26 revisiones sistemáticas que evalúan la eficacia o efectividad, seguridad, inmunogenicidad y los costes relacionados con el intercambio de biosimilares. Seis de las revisiones analizan el intercambio de diversos fármacos en múltiples indicaciones, 8 revisiones analizan el intercambio de anti-TNF α en distintas enfermedades inflamatorias inmunomediadas, 6 revisiones evalúan el intercambio de anti-TNF α (infliximab y adalimumab) en enfermedad inflamatoria intestinal, una revisión analiza el intercambio de anti-TNF α y rituximab en artritis reumatoide, y una revisión se centra en el intercambio de rituximab y trastuzumab en patologías oncológicas y en artritis reumatoide. También se han identificado 2 revisiones que analizan de manera específica el intercambio entre biosimilares, una que analiza el intercambio inverso, y una revisión que pretende evaluar la posible existencia e impacto de un efecto nocebo asociado al intercambio.

Tanto las características como los resultados de las revisiones identificadas se muestran en el Anexo 1. La mayor parte de la evidencia disponible procede de estudios observacionales, y en menor medida, de ECA y de estudios de extensión de estos últimos.

Los fármacos sobre los que se dispone de mayor evidencia del impacto del intercambio son los anti-TNF α , principalmente infliximab, y en menor medida adalimumab y etanercept. En cuanto a las indicaciones terapéuticas, la evidencia disponible se centra sobre todo en enfermedad inflamatoria intestinal.

La evidencia se centra principalmente en el intercambio del medicamento de referencia al biosimilar, y se dispone de evidencia muy limitada acerca del intercambio entre biosimilares, intercambio inverso, y del intercambio múltiple.

En general, las revisiones identificadas concluyen que el intercambio de un medicamento de referencia a un biosimilar no afecta de manera significativa a la eficacia analizada a través de variables clínicas (respuesta clínica, remisión clínica, actividad de la enfermedad, empeoramiento antes y después del intercambio, etc.), a la seguridad medida a través de la incidencia de eventos adversos, ni a la inmunogenicidad, esta última medida a través de los niveles de anticuerpos antifármaco o anticuerpos neutralizantes. Esta conclusión sería generalizable a los fármacos e indicaciones incluidas en las revisiones identificadas, sin haberse identificado ningún fármaco ni un área terapéutica o indicación específica que muestre un patrón diferente. En enfermedad inflamatoria intestinal no se hallaron diferencias en eficacia clínica cuando el intercambio se realizó en la inducción ni durante la etapa de mantenimiento.

Las discontinuaciones de medicamentos biosimilares se debieron principalmente a un potencial efecto nocebo y a una falta de confianza del personal clínico

Sin embargo, en algunas de las revisiones se identificó una tasa de discontinuación del biosimilar tras el intercambio superior a la esperada, que tendía a ser superior en el tiempo. El dato sobre la tasa de discontinuación de los biosimilares es muy variable entre las diferentes revisiones. En la revisión de Liu et al. de 2022 que incluyó 66 estudios en vida real se identificó una tasa de discontinuación anual del biosimilar del 21% (IC95% 15-25)¹⁷. En la revisión de Queiroz et al. de 2020, que incluyó 30 estudios observacionales que evaluaban el intercambio de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal, identificó una tasa de discontinuación del biosimilar del 8%, 14% y 21% a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente¹⁸. En la revisión de Bakalos et al. de 2019, en 11 de los 14 estudios observacionales incluidos (78,6%) se identificó una tasa de discontinuación del biosimilar superior al 10% (rango: 12,2-28,2%)¹⁹. En los ensayos clínicos aleatorizados en la revisión de Numan et al. de 2018 se identificó una tasa de discontinuación del 5-33% en el grupo de pacientes con intercambio vs 4-18% en el grupo control²⁰.

Tanto en la revisión de Yoo et al. de 2018²¹ como en otras, se apuntó como principales causas de discontinuación de los medicamentos biosimilares a un potencial efecto nocebo y a una falta de confianza del personal clínico en el intercambio, no habiéndose identificado en general una evidencia objetiva clínica o biológica de ineficacia o problemas de seguridad.

La mayoría de las publicaciones coinciden en que el intercambio de medicamento de referencia a biosimilar puede considerarse seguro en la práctica clínica, y que no establecer el intercambio debido a los hipotéticos riesgos sería desproporcionado. Existe incertidumbre acerca del impacto económico real del intercambio, debido a que los estudios de coste-efectividad son generalmente incompletos y a las limitaciones para la extrapolación de los resultados de los mismos a otros entornos.



Las dos revisiones centradas en el intercambio entre biosimilares^{22,23} concluyen que es una práctica segura y efectiva, no habiéndose observado diferencias significativas en variables de actividad y respuesta de la enfermedad, eventos adversos o en la inmunogenicidad.

La única revisión centrada en el intercambio inverso obtuvo que, con una mediana de seguimiento de 12 meses, aproximadamente un 8% de los pacientes incluidos presentó transición²⁴. Hubo menos retornos al medicamento original en los estudios que incluían solo pacientes con enfermedad estable y en los estudios que implementaron una monitorización de laboratorio adicional como parte de la estrategia de implementación del biosimilar, entre otros aspectos.

Sin embargo, las revisiones disponibles sobre el intercambio inverso y el intercambio entre biosimilares únicamente incluyen estudios observacionales, y se dispone de muy poca evidencia sobre el intercambio múltiple. Por tanto, a día de hoy, no es posible extraer conclusiones firmes sobre el posible impacto de este tipo de intercambios múltiples en la eficacia y la seguridad, si bien no es de esperar que haya diferencias relevantes.

Impacto del efecto nocebo en los ensayos clínicos de intercambio

El efecto nocebo podría describirse como los resultados indeseables derivados de una intervención como consecuencia de las expectativas negativas, siendo el equivalente opuesto del efecto placebo. Se ha descrito en varios medicamentos, aunque aún no ha sido muy estudiado en el ámbito de los biosimilares.

Una mayor discontinuación de tratamientos observada con los biosimilares en algunos estudios, especialmente observacionales, con similares tasas de eficacia y eventos adversos, hace sospechar de la existencia de un efecto nocebo²⁵.

En una revisión sistemática se propuso evaluar si el conocimiento por parte de pacientes y/o personal clínico de haber realizado un cambio de un medicamento de referencia a un biosimilar se asociaba con un aumento de los eventos adversos susceptibles al efecto nocebo²⁶.

La hipótesis era que la incidencia de eventos adversos subjetivos (por ejemplo, malestar del o de la paciente) sería mayor en los estudios de biosimilares no ciegos, ya que sería más probable que se vieran afectadas por un efecto nocebo. Por el contrario, la incidencia de eventos adversos objetivos (por ejemplo, valores de laboratorio) entre los estudios abiertos y los doble ciegos serían similares, ya que sería menos probable que se vieran afectadas por este efecto. Revisaron los estudios que informaban sobre los resultados de eficacia y seguridad de un cambio de un producto de referencia a un biosimilar

La penetración de biosimilares en España ha supuesto un ahorro de más de 5.000 millones de euros entre 2009 y 2022

y se compararon las complicaciones subjetivas y objetivas en estudios ciegos y abiertos. Encontraron que en los estudios sobre infliximab, que eran la mayoría, las tasas de interrupción del tratamiento por cualquier motivo, por efectos adversos y por falta de eficacia fueron en general mayores en los ensayos abiertos en comparación con los ensayos doble ciego. Esto sugiere que el conocimiento de un cambio a un biosimilar, puede afectar a la percepción de los y las pacientes y los resultados posteriores.

Se ha señalado que la relación entre el y la paciente y el o la profesional de la salud es un factor clave para la aceptación de los biosimilares, lo que podría limitar el efecto nocebo²⁷. Por ello, debe fomentarse el conocimiento tanto de pacientes como de profesionales de la salud sobre la eficacia y la seguridad de los biosimilares. La educación sobre los biosimilares debe adaptarse a cada paciente, y se recomienda un encuadre positivo.



Biosimilares comercializados en España

A fecha de 24 de enero de 2023, en España están comercializados 147 medicamentos biosimilares, correspondientes a 15 principios activos.

Sus nombres comerciales agrupados por principio activo y según fecha de autorización pueden verse en la tabla 2²⁸.

Evolución del consumo e impacto económico de la introducción de biosimilares

En España

La penetración de los biosimilares en España es muy heterogénea, en función de los principios activos, la dispensación hospitalaria/ oficina de farmacia o las Comunidades Autónomas. El consumo de biosimilares es mayoritariamente hospitalario. En el año 2021 en el ámbito hospitalario, se ha estimado una penetración de biosimilares del 67,6% (media nacional de consumo de

Tabla 2. Medicamentos biosimilares comercializados en España.

Principios activos	Medicamentos biosimilares	Fecha autorización	Medicamento de referencia
Epoetina Zeta	Retacrit®	2007	Eporatio®
Epoetina Alfa	Binocrit®	2008	Eprex®
Filgrastim	Accofil®, Nivestim®, Zarzio®	2009	Neupogen®
Somatropina Recombinante	Omnitrope®	2014	Genotonorm® Humatrope® Norditropin® Nutropinaq® Saizen® Zomacton®
Infliximab	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®	2014	Remicade®
Folitropina Alfa	Bemfola®, Ovaleap®,	2014	Gonal-F®
Etanercept	Benepali®, Erelzi®	2016	Enbrel®
Insulina Glargina	Abasaglar®, Semglee®	2016	Lantus®
Rituximab	Rixathon®, Ruxience®, Truxima®	2017	Mabthera®
Enoxaparina Sodica	Enoxaparina Ledraxen®, Enoxaparina Rovi®, Hepaxane®, Inhixa®,	2018	Clexane®
Trastuzumab	Herzuma®, Kanjinti®, Ogivri®, Ontruzant®, Trazimera®, Zercepac®	2018	Herceptin®
Adalimumab	Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Yuflyma®,	2018	Humira®
Pegfilgrastim	Nyvepria®, Pelgraz®, Pelmeg®, Ziextenzo®	2018	Neulasta®
Teriparatida	Livogiva®, Movymia®, Terrosa®	2019	Forsteo®
Bevacizumab	Alymsys®, Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Zirabev®	2019	Avastin®



los envases de los medicamentos biosimilares sobre los totales de esos principios activos)²⁹. Aquellos con mayor penetración en este ámbito son filgrastim (96%), pegfilgrastim (88,2%), infliximab (82,8%), eritropoyetina (82,7%) y rituximab (79,1%). A través de la facturación de recetas médicas del SNS, la media nacional se sitúa en el 18,2%, siendo los de mayor penetración la enoxaparina (47%) y la folitropina alfa (41,1%)²⁹. También se da gran variabilidad entre Comunidades Autónomas, con un rango de penetración en el ámbito hospitalario entre un 89% y un 40%, y a través de recetas entre un 34,4% y 5,2%²⁹.

Se han realizado algunos estudios sobre el impacto presupuestario de la introducción de biosimilares tanto a nivel internacional como en España. Para España, se ha estimado un ahorro de más de 5.000 millones de euros en el periodo entre 2009 y 2022, siendo somatropina, epoetinas, infliximab y adalimumab los que más han influido en este ahorro, teniendo en cuenta el tiempo que llevan en el mercado, sus volúmenes de consumo y su precio³⁰. Entre 2024 y 2029 expirarán cien patentes de medicamentos biológicos, lo que puede llevar a la introducción de una gran cantidad de nuevos biosimilares en los próximos años. Los biosimilares constituyen, por tanto, una gran oportunidad para fomentar la sostenibilidad del SNS, con la misma garantía de calidad y seguridad que el biológico de referencia.

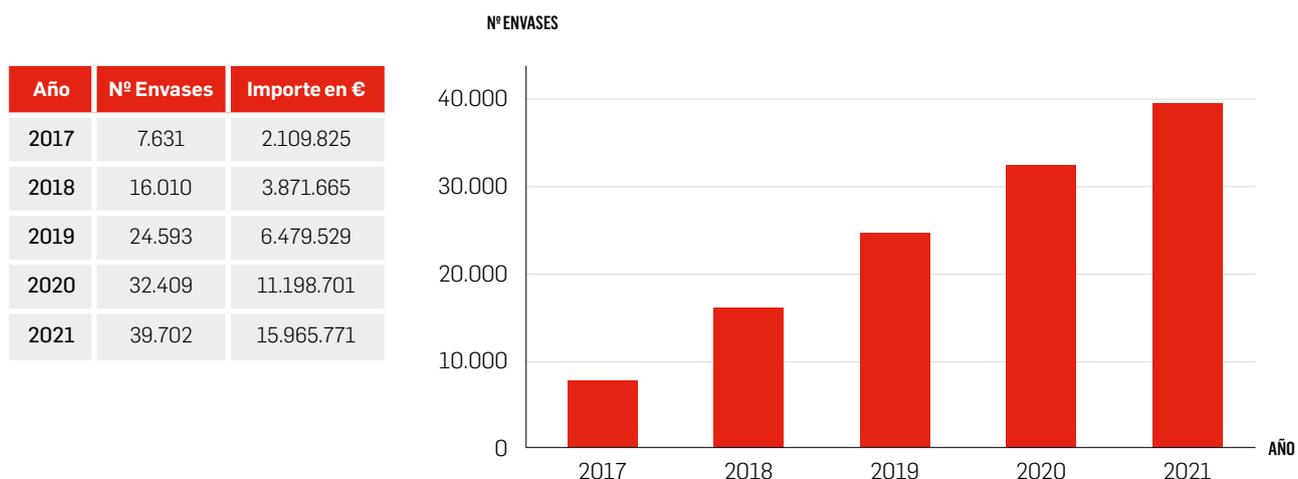
La aparición de biosimilares ha facilitado la concurrencia competitiva en los procesos de compra normalizada pública de medicamentos, permitiendo obtener una mayor eficiencia, y contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario público.

El Ministerio de Sanidad ha comenzado un plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el SNS: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos, que tiene como objetivo el desarrollo de medidas para promover la competencia como elemento clave de la eficiencia y para garantizar la utilización del medicamento más coste-efectivo³¹.

En Navarra

En Navarra el consumo de biosimilares ha ido en aumento en los últimos años, de manera que hemos pasado de 7.631 envases de medicamentos biosimilares consumidos en 2017 a los 39.702 consumidos en 2021, incrementando el importe de 2.109.825 euros en 2017 a casi 16 millones de euros en 2021²⁹ (tabla y figura 3).

En el ámbito hospitalario la penetración de los medicamentos biosimilares en los últimos cinco años ha sido dispar. Los porcentajes de envases de

Tabla y figura 3. Consumo de biosimilares en Navarra entre 2017-2021.

medicamentos biosimilares consumidos respecto al total de medicamentos con el mismo principio activo se muestran en la tabla 4, figura 4 y figura 5.

Los anticuerpos monoclonales (Acm) han tenido generalmente una introducción paulatina, bien aceptados para inicios de tratamiento pero con más reticencias para el intercambio con el medicamento de referencia, sobre todo en los primeros años de comercialización. Aun así, en casi todos estamos ya en valores superiores al 70%. En el caso de infliximab, el primer Acm en tener un medicamento biosimilar disponible, actualmente prácticamente todo el consumo es del biosimilar. En el caso de bevacizumab, el último Acm en tener un medicamento

biosimilar disponible, el empleo del biosimilar ha sido el más rápido en introducirse.

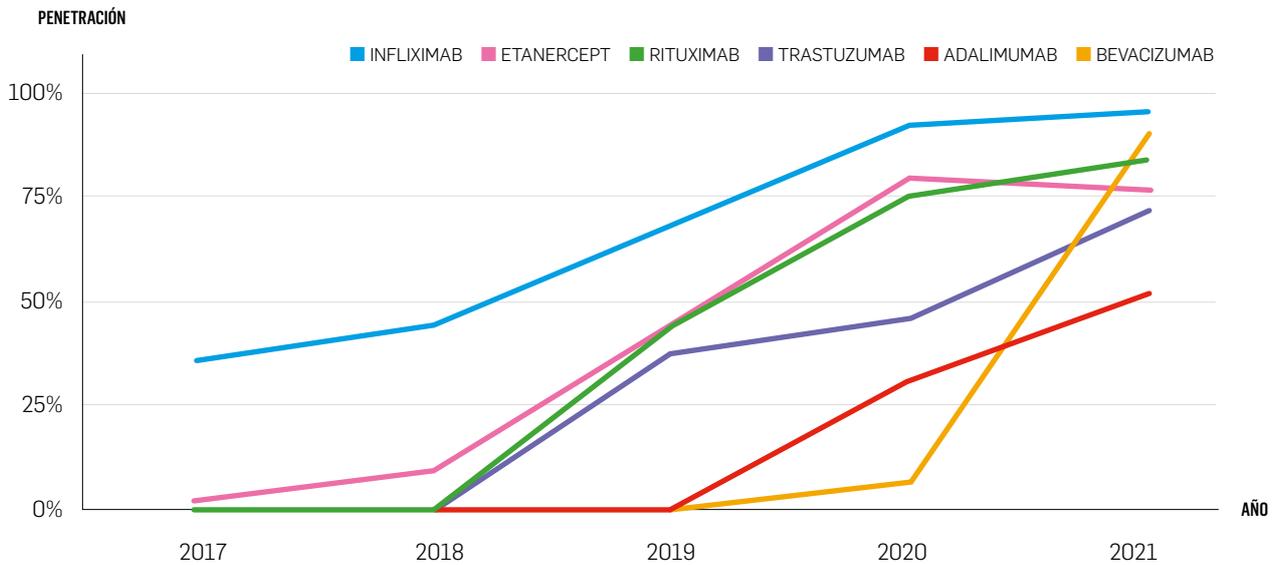
En el caso de filgrastim, pegfilgrastim y eritropoyetina en cambio, enseguida se incorpora el uso del biosimilar y sustituye totalmente al de referencia.

La somatropina no ha sido objeto de una recomendación activa de intercambio a medicamento biosimilar por criterios económicos.

En el ámbito de Atención Primaria, la penetración de los medicamentos biosimilares en los últimos seis años ha sido menor. Los porcentajes de envases de medica-

**Tabla 4.** Penetración en envases de biosimilares en el ámbito hospitalario de Navarra.

Principio activo	2017	2018	2019	2020	2021
Filgrastim	100,0%	99,6%	100,0%	100,0%	100,0%
Infliximab	36,0%	44,3%	69,3%	92,2%	95,3%
Eritropoyetina	31,0%	98,0%	98,0%	98,6%	98,8%
Somatropina	10,5%	13,6%	18,4%	24,8%	26,1%
Insulina glargina	2,8%	0,7%	3,6%	3,8%	3,0%
Etanercept	2,1%	9,6%	45,3%	79,2%	76,7%
Rituximab	0,0%	0,0%	43,8%	74,8%	83,5%
Pegfilgrastim	—	0,0%	70,0%	100,0%	100,0%
Trastuzumab	—	0,0%	37,3%	45,8%	71,8%
Adalimumab	—	0,0%	0,3%	30,6%	51,7%
Bevacizumab	—	—	0,0%	6,4%	90,1%
Teriparatida	—	—	0,0%	0,0%	28,6%

Figura 4. Penetración en envases de biosimilares de Acm y relacionados en el ámbito hospitalario en Navarra.

mentos biosimilares consumidos respecto al total de medicamentos con el mismo principio activo se muestran en la tabla 5 y en la figura 6.

Durante estos años ha ido aumentando lentamente el empleo de biosimilares en Atención primaria, con datos todavía inferiores al 50% de su utilización respecto del medicamento de referencia en todos ellos. En el caso de biosimilares de insulina glargina y enoxaparina, se ha mantenido estable en torno al 10% en relación con

el medicamento de referencia, mientras que el uso de biosimilares de folitropina y teriparatida muestra una tendencia al alza, pero todavía en valores en torno al 50%.

Todo esto se traduce a nivel económico en un importante ahorro que, en Navarra durante el año 2021 para los fármacos de más impacto en el ámbito hospitalario, se puede estimar en aproximadamente 9 millones de euros en total, siendo bevacizumab el que más contribuye al mismo (tabla 6).

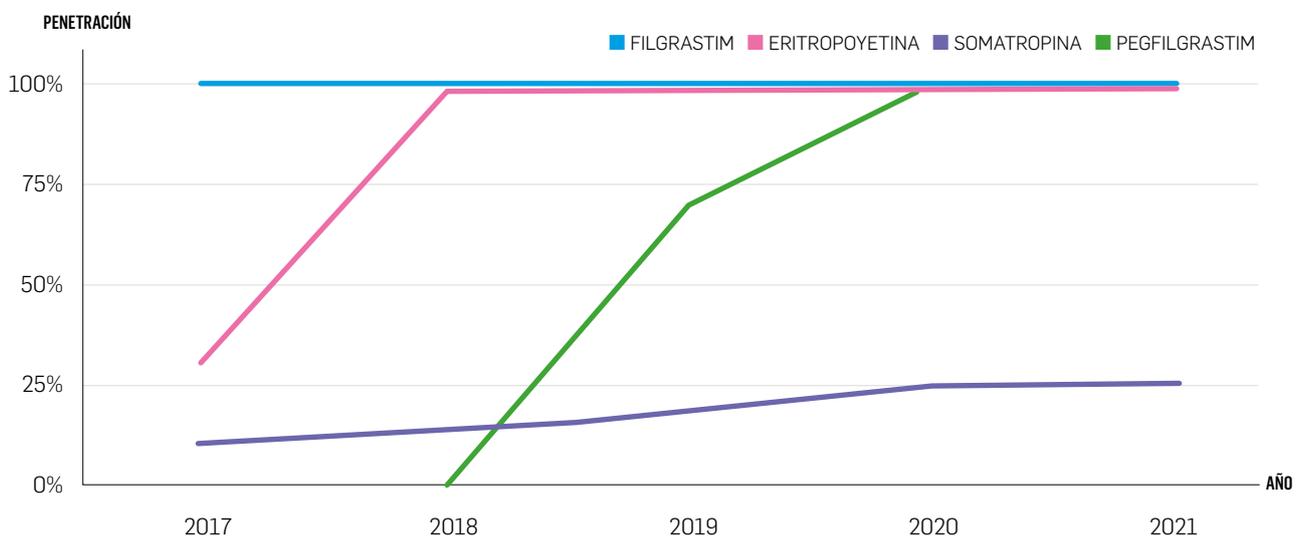
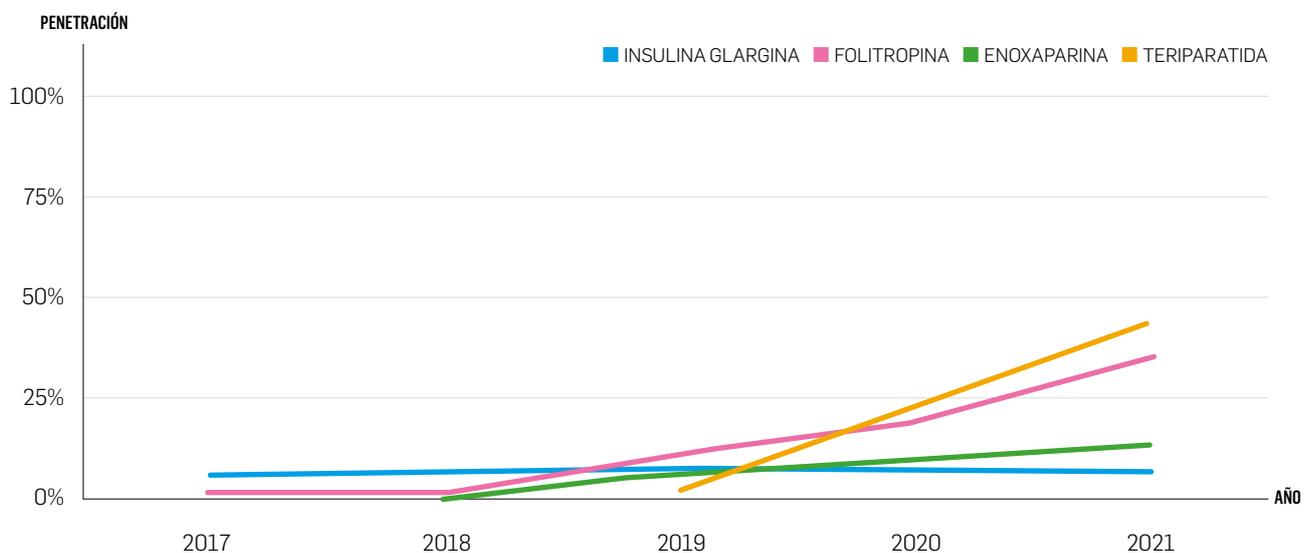
**Figura 5.** Penetración en envases del resto de biosimilares en el ámbito hospitalario en Navarra.

Tabla 5. Penetración en envases de biosimilares en el ámbito de Atención Primaria en Navarra.

Principio activo	2017	2018	2019	2020	2021
Insulina glargina	5,5 %	6,4 %	6,6 %	6,6 %	6,7 %
Folitropina	1,3 %	1,2 %	10,7 %	18,9 %	35,2 %
Enoxaparina	—	0,3 %	6,0 %	9,7 %	12,7 %
Teriparatida	—	—	14 %	21,8 %	44,1 %

Figura 6. Penetración en envases de biosimilares en el ámbito de Atención Primaria en Navarra.**Tabla 6.** Ahorro estimado con el uso de los biosimilares con mayor impacto en el ámbito hospitalario en Navarra en el año 2021.

Principio Activo	Ahorro en euros
Bevacizumab	3.081.245
Infliximab	1.814.896
Adalimumab	1.252.320
Trastuzumab	1.098.176
Rituximab	918.694
Etanercept	702.038
Total	8.867.369

Anexo 2

Medicamento biológico y medicamento biosimilar

MEDICAMENTO BIOLÓGICO Y MEDICAMENTO BIOSIMILAR. ¿QUIÉN ES QUIÉN?

Gobierno de Navarra Nafarroako Gobernua

- ¿Cuál es un medicamento biológico y un medicamento biosimilar?
Los medicamentos biológicos son aquellos que se obtienen a partir de células y organismos vivos. Un medicamento biosimilar es un medicamento equivalente a otro medicamento biológico ya existente.
- ¿En la misma enfermedad se administran un medicamento genérico y un medicamento biosimilar?
Un medicamento genérico contiene exactamente el mismo principio activo que el medicamento original. Los medicamentos biosimilares son versiones alternativas al medicamento original, aunque no idénticas. En ambos casos, la eficacia y seguridad son equivalentes a las del medicamento original.
- ¿Se debe agotar el fármaco de referencia y la seguridad y eficacia de un medicamento original y un medicamento biosimilar?
No, ya que a un medicamento biosimilar se le exige la misma calidad, seguridad y eficacia que a su medicamento de referencia.
- Si tanto un medicamento biológico, como un fármaco de referencia o un medicamento biosimilar, ¿pueden agotar el fármaco de referencia en términos de calidad, eficacia y seguridad?
No, ya que ambos medicamentos, original y biosimilar, son medicamentos sometidos a los mismos niveles de exigencia de calidad, eficacia y seguridad por parte de las agencias reguladoras.
- ¿Se puede cambiar un medicamento biológico por otro?
Sí. Su médico o médica, a su propia criterio o informado de la prevalencia, puede cambiar un medicamento biológico por otro con el mismo fin terapéutico.
- ¿Debe el médico informarme del cambio de un medicamento biológico?
Sí. Como en el caso de empezar cualquier terapia, su médico o médica le informará acerca del nuevo tratamiento, su administración, así como de cualquier otra información relevante.

Los medicamentos biosimilares contribuyen a la sostenibilidad del sistema sanitario público manteniendo la eficacia y seguridad del tratamiento.

- ¿Se controla la seguridad de los medicamentos biosimilares?
Sí. La seguridad es controlada permanentemente por las agencias oficiales reguladoras de medicamentos. Para ello, es importante que usted notifique al profesional de la medicina, farmacéutico o enfermero, o al farmacéutico a través de <https://www.na.eva.na.es>. Si fuese posible, póngalo en conocimiento de su médico o médica, ya que es de utilidad en la eficacia de notificar la reacción adversa.
- ¿Se agotan los efectos secundarios de un medicamento original y de un medicamento biosimilar?
Sí. Los posibles efectos secundarios de un biológico original y de su biosimilar son los mismos.
- ¿Cuál es la mejor forma de obtener información sobre los medicamentos biosimilares?
La principal fuente de información debería ser su profesional de la medicina, farmacéutico o enfermero.



Conclusiones

Un biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento ya comercializado en la Unión Europea (UE) cuya patente ha expirado.

En el caso de los biosimilares, los estudios evalúan la biosimilitud con el medicamento de referencia.

La consideración como biosimilar requiere descartar la existencia de diferencias clínicamente significativas.

Los medicamentos biotecnológicos se autorizan a través de un procedimiento centralizado.

La extrapolación de indicaciones la establece la EMA.

El intercambio o *switching* hace referencia al cambio de un medicamento de referencia por un biosimilar.

Las prácticas de intercambio o *switching* son competencia de los Estados miembros de la UE.

En España, la intercambiabilidad se establece a través de las Comisión de Farmacia y Terapéutica de los Hospitales y/o de las Comisiones Autonómicas.

La EMA considera los biosimilares aprobados en la UE como intercambiables.

En general, la evidencia disponible muestra que el intercambio no afecta de manera significativa a la eficacia, a la seguridad ni a la inmunogenicidad.

En las revisiones identificadas, las discontinuaciones de biosimilares se debieron principalmente a un potencial efecto nocebo y a una falta de confianza del personal clínico.

En el ámbito hospitalario español se ha estimado una penetración de biosimilares del 67,6% en 2021.

Se estima que la introducción de biosimilares en España ha supuesto un ahorro de más de 5.000 millones de euros entre 2009 y 2022.

Los biosimilares contribuyen a la sostenibilidad del sistema sanitario público manteniendo la eficacia y seguridad del tratamiento.



Bibliografía

1. EMA, Comisión Europea. Los biosimilares en la UE: Guía informativa para profesionales sanitarios. Published 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
2. Larrayoz B. Medicamentos biosimilares. Concepto, regulación y controversia en su utilización. BIT Navarra 2015;23(3).
3. Herrero Ambrosio A. Biosimilares: situación regulatoria para su autorización. Farm Hosp. 2010;34(Supl 1):16-18.
4. Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos. INFAC. 2016;24(3).
5. ¿Qué es un medicamento biosimilar?. BioSim. <https://www.biosim.es/que-es-un-medicamento-biosimilar>
6. Guía de biosimilares para farmacéuticos. BioSim. 2020. www.biosim.es/documentos/GUIA-BIOSIMILARES-FARMA-CEUTICOS.pdf
7. Martínez-López de Castro N, Matilla-Fernández M, Fraga-Fuentes M, Mangues-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville-Ordoñana G. Grupos GENESIS y GEDEFO y proyecto MAPEX de la SEFH. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. Farm Hosp. 2018;42(4):180-183.
8. Solitano V, D'Amico F, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Biosimilar switching in inflammatory bowel disease: from evidence to clinical practice. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16(10):1019-1028. doi:10.1080/1744666X.2021.1826311
9. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. BioDrugs. 2017;31(2):83-91. doi:10.1007/s40259-017-0210-0
10. EMA - HMA. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf
11. Medicines for Europe. Positioning statements on physician-led switching for biosimilar medicines (October 2021). https://www.medicinesforeurope.com/docs/20210825_FINAL_Overview_of_switching_positions.pdf
12. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Medicamentos no sustituibles. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-no-sustituibles/>
14. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. Lancet. 2019;393(10182):1699-1707. doi:10.1016/S0140-6736(18)32196-2
15. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, 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):2304-2316. doi:10.1016/S0140-6736(17)30068-5
16. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. Gastroenterol Hepatol. 2018;41(6):389-405. doi:10.1016/J.GASTROHEP.2018.04.005
17. Liu Y, Skup M, Yang M, Qi CZ, Wu EQ. Discontinuation and Switchback After Non-Medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF) Inhibitors to Biosimilars: A Meta-Analysis of Real-World Studies from 2012 to 2018. Adv Ther. 2022;39(8):3711-3734. doi:10.1007/s12325-022-02173-7
18. Queiroz NSF, Saad-Hossne R, Fróes R de SB, et al. Discontinuation rates following a switch from a reference to a biosimilar biologic in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Arq gastroenterol. 2020;57(3):232-243. <http://www.epistemonikos.org/documents/43be1cde0bec62d6d60495d5576a0b0c2921185f>
19. Bakalos G, Zintzaras E. Drug Discontinuation in Studies Including a Switch From an Originator to a Biosimilar Monoclonal Antibody: a Systematic Literature Review. Clin Ther. 2019;41(1):155. doi:10.1016/j.clinthera.2018.11.002
20. Numan S, Faccin F. Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. Adv Ther. 2018;35(9):1295-1332. doi:10.1007/s12325-018-0742-9
21. Yoo DH, Choe JY, Shim SC, Suh CH. Switching to biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(7):557-571. doi:10.1080/1744666X.2018.1490178
22. Allocati E, Godman B, Gobbi M, Garattini S, Banzi R. Switching Among Biosimilars: A Review of Clinical Evidence. Front Pharmacol. 2022;13:917814. doi:10.3389/fphar.2022.917814
23. Cohen HP, Hachaichi S, Bodenmueller W, Kavien TK, Danese S, Blauvelt A. Switching from One Biosimilar to Another Biosimilar of the Same Reference Biologic: A Systematic Review of Studies. BioDrugs. 2022;36(5):625-637. doi:10.1007/s40259-022-00546-6
24. Meijboom RW, Gardarsdottir H, Egberts TCG, Giezen TJ. Patients Retransitioning from Biosimilar TNF α Inhibitor to the Corresponding Originator After Initial Transitioning to the Biosimilar: A Systematic Review. BioDrugs. 2022;36(1):27-39. doi:10.1007/s40259-021-00508-4
25. Kristensen LE, Alten R, Puig L, et al. Non-pharmacological Effects in Switching Medication: The Nocebo Effect in Switching from Originator to Biosimilar Agent. BioDrugs. 2018;32(5):397-404. doi:10.1007/s40259-018-0306-1



26. Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *J Manag care Spec Pharm*. 2018;24(10):952-959. doi:10.18553/JMCP.2018.24.10.952
27. Pouillon L, Danese S, Hart A, et al. Consensus report: clinical recommendations for the prevention and management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1181-1187. doi:10.1111/apt.15223
28. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
29. Oferta y consumo de medicamentos biosimilares. Años 2017-2021. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.
30. Análisis de impacto presupuestario de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España (2009-2022). <https://www.biosim.es/analisis-de-impacto-presupuestario-de-los-medicamentos-biosimilares-en-el-sistema-nacional-de-salud-de-espana-2009-2022/>
31. Ministerio de Sanidad. Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/PlanAccionSNSmedicamentos-ReguladoresMercado.pdf>
32. Barbier L, Ebbers HC, Declerck P, Simoens S, Vulto AG, Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):734-755. doi:10.1002/cpt.1836
33. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-478. doi:10.1007/s40265-018-0881-y
34. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, Vitezic D, Codreanu C, Kaló Z. Is there a reason for concern or is it just hype?—A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(8):915-926. doi:10.1080/14712598.2017.1341486
35. Liu Y, Yang M, Garg V, Wu EQ, Wang J, Skup M. Economic Impact of Non-Medical Switching from Originator Biologics to Biosimilars: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2019;36(8):1851-1877. doi:10.1007/s12325-019-00998-3
36. McKinnon RA, Cook M, Liauw W, et al. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2018;32(1):27-52. doi:10.1007/s40259-017-0256-z
37. Hillhouse E, Mathurin K, Bibeau J, et al. The Economic Impact of Originator-to-Biosimilar Non-medical Switching in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2022;39(1):455-487. doi:10.1007/s12325-021-01951-z
38. Ebbers HC, Pieper B, Issa A, Addison J, Freudensprung U, Rezk MF. Real-World Evidence on Etanercept Biosimilar SB4 in Etanercept-Naive or Switching Patients: A Systematic Review. *Rheumatol Ther*. 2019;6(3):317-338. doi:10.1007/s40744-019-00169-4
39. Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(1):31-40. doi:10.1111/apt.14997
40. García-Beloso N, Altabás-González I, Samartín-Ucha M, et al. Switching between reference adalimumab and biosimilars in chronic immune-mediated inflammatory diseases: A systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(4):1529-1550. doi:10.1111/bcp.15101
41. Lauret A, Moltó A, Abitbol V, et al. Effects of successive switches to different biosimilars infliximab on immunogenicity in chronic inflammatory diseases in daily clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1449-1456. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.02.007
42. Mezones-Holguin E, Gamboa-Cardenas RV, Sanchez-Felix G, et al. Efficacy and safety in the continued treatment with a biosimilar drug in patients receiving infliximab: A systematic review in the context of decision-making from a Latin-American country. *Front Pharmacol*. 2019;10(November):1-15. doi:10.3389/fphar.2019.01010
43. Bernard EJ, Fedorak RN, Jairath V. Systematic Review: Non-medical Switching of Infliximab to CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2020;65(8):2354-2372. doi:10.1007/s10620-019-06036-0
44. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, Romano C. Biosimilars in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Real Life-Based Evidence. *Front Pharmacol*. 2022;13(March):1-9. doi:10.3389/fphar.2022.846151
45. Milassin Á, Fábíán A, Molnár T. Switching from infliximab to biosimilar in inflammatory bowel disease: overview of the literature and perspective. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1-11. doi:10.1177/1756284819842748
46. Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, Barton B, Schreitmüller T. Monoclonal Antibody Biosimilars in Oncology: Critical Appraisal of Available Data on Switching. *Clin Ther*. 2018;40(5):798-809.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2018.03.018





Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

sinfomed@navarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

M^a Teresa Acín Gericó

Paula Aldave Cobos

Natalia Alzueta Istúriz

M^a Jose Ariz Arnedo

Gabriela Elizondo Rivas

Patricia García González

Ruth González Santo Tomás

Oihane Goñi Zamarbide

Miguel Ángel Imizcoz Zubicaray

Leire Leache Alegria

Marta Marín Marín

Yolanda Martínez Cámara

Iván Méndez Lopez

Andrea Rodríguez Esquíroz

Luis Carlos Saiz Fernandez

Lorea Sanz Álvarez

Bianka Tirapu Nicolás

EDITOR

Javier Garjón Parra