

Posición de la Sociedad Peruana de Inmunología (SPI) en relación a Biológicos de Referencia y Biosimilares: Aspectos de Intercambiabilidad, Sustitución Automática e Inmunogenicidad

1. Introducción

La introducción de anticuerpos monoclonales, comúnmente conocidos como biológicos y proteínas de fusión, ha cambiado dramáticamente el manejo clínico y el curso de las enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario (IMID por sus siglas en inglés), como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (AS), la artritis psoriásica (PsA), psoriasis (Pso), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), asma y la dermatitis atópica^{1, 2}. El uso de anti factor de necrosis tumoral (TNF), como infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab, y otras nuevas moléculas, representan opciones terapéuticas importantes en pacientes refractarios a tratamientos inmunosupresores convencionales, o que necesitan cursos prolongados y frecuentes de esteroides. Además, la terapia de mantenimiento prolongado con anti TNF puede evitar complicaciones graves y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La principal limitación de los productos biológicos está relacionada con sus costos³. Los productos biológicos son moléculas muy complejas y grandes (aproximadamente 1000 veces el tamaño de los fármacos sintetizados químicamente) producidas por cultivos de células vivas, lo que requiere grandes inversiones. A pesar de un mejor control de las IMID, su uso puede resultar costoso⁴, especialmente para los sistemas nacionales de salud. En tiempos de reducción de gastos, este problema se vuelve muy importante y puede limitar su uso.

2. Aspectos generales de biosimilares

El vencimiento de la patente concomitante de algunos productos biológicos, como el infliximab y otros, y el desarrollo de sus biosimilares han suscitado un importante debate sobre su uso para ahorrar recursos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas⁵. Aunque el proceso de fabricación estrictamente controlado hace que los biosimilares sean muy similares a los medicamentos biológicos de referencia, la falta de datos sólidos sobre su seguridad y eficacia a largo plazo plantea algunas preocupaciones.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define un biosimilar como un medicamento biológico que es similar a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado, llamado "medicamento biológico de referencia". Se espera que un biosimilar y su medicamento biológico de referencia tengan el mismo perfil de seguridad y eficacia, y generalmente se usan para tratar las mismas condiciones. El medicamento biológico de referencia se define como un medicamento biológico que ha recibido una autorización de comercialización sobre la base de un expediente completo, es decir, con la presentación de datos de calidad, preclínicos y clínicos⁶. En lo que respecta al producto biosimilar, dicha comparabilidad debe estar claramente respaldada por evidencia científica. Entre los años 2003 y 2005, la EMA se enfrentó a este desafío al establecer que el desarrollo de biosimilares debería satisfacer el llamado "ejercicio de biosimilaridad". Sin embargo, en lo que respecta a la biosimilaridad, han surgido algunos problemas. Debido a la complejidad de la molécula misma y la diversidad de los procesos de fabricación, generalmente está claro que no se puede hacer una copia idéntica de un agente biológico. Incluso pueden producirse diferencias menores y su relevancia clínica podría ser potencialmente muy desafiante. Por lo tanto, los médicos pueden ser reticentes a cambiar a un agente biosimilar que no se haya probado lo suficiente⁷. Además, el ejercicio de comparabilidad clínica es el método menos sensible para detectar diferencias. Incluso si está presente, las disparidades pueden no revelarse en estudios clínicos con un tamaño de muestra limitado, particularmente cuando el biosimilar difiere del producto de referencia principalmente en seguridad, inmunogenicidad o eventos adversos raros.

Los principios científicos que están detrás de los estudios de biosimilaridad requeridos en cualquier cambio del proceso de fabricación debido a la microheterogeneidad estructural de la molécula del medicamento biológico aprobado, son los mismos para el desarrollo de un medicamento biosimilar. Sin embargo, los requisitos de datos

analíticos para los biosimilares deben ser mayores para evaluar la microheterogeneidad^{8, 9}.

Sobre la base de los datos publicados actualmente, que informan algunas diferencias en términos de farmacocinética y propiedades de dosificación¹⁰, la Agencia Italiana de Medicamentos (AIFA) afirma que los biosimilares no pueden considerarse sustitutos simples o intercambiables de los originadores, excepto en caso de igualdad documentada¹¹. Además, también establece que en caso de múltiples indicaciones (como es el caso del anti TNF-alfa), se debe demostrar la biosimilaridad para cada indicación. Finalmente, la decisión de prescribir el medicamento biológico de referencia o el biosimilar es responsabilidad del médico prescriptor¹¹. Si los médicos tratantes no tienen información clara de todos los problemas relacionados con la biosimilaridad, se debería solicitar mayor información e investigar el problema.

3. Trazabilidad e intercambiabilidad

Se debe hacer especial hincapié en la trazabilidad, lo que significa proporcionar un sistema de identificación confiable, relacionado con todas las fases de producción y distribución, tanto en el medicamento biológico de referencia como en el biosimilar utilizado en la práctica clínica, de modo que la frecuencia y la gravedad de los potenciales eventos adversos puedan identificarse específicamente para cada producto.

La intercambiabilidad, que significa la posibilidad de cambio o sustitución entre moléculas biológicas (de un medicamento biológico de referencia a un biosimilar o viceversa), no se puede definir en la fase de aprobación al mercado debido a la posible diferencia en eventos adversos raros y la diferente susceptibilidad a inducir anticuerpos antidrogas (inmunogenicidad). Este tema ha sido discutido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año 2006¹². Se reconoce que "biosimilar" es un término regulatorio y legal que se distingue del proceso de asignación de Denominación Común Internacional (INN por sus siglas en inglés). Aunque la política para la asignación de INN debería ser aplicable a los productos biológicos en general, de acuerdo con la posición de la Unión Europea (UE), se debe considerar la variabilidad relacionada con diferentes glicosilaciones, reconocer que se puede encontrar una variabilidad significativa entre productos biológicos de referencia y biosimilares y que esta variabilidad también se presenta en el mismo producto del fabricante.

Es tan importante remarcar la diferencia entre un biológico y otro, que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha señalado que el medicamento biológico de referencia y el biosimilar debe tener un nombre INN diferente (el biosimilar debe tener el nombre de denominación común internacional - INN más un sufijo de cuatro letras para poder ser identificado y diferenciado)¹³. Japón y Corea del Sur propusieron agregar cada vez el nombre comercial después de la INN asignada, para identificar mejor la molécula, en lugar de solo el principio activo¹². El proceso de farmacovigilancia necesario para identificar problemas de seguridad relevantes relacionados con los biosimilares no se puede realizar con precisión si la diferenciación entre moléculas, más allá de la INN, no se especifica en los informes de seguridad.

La trazabilidad solo será posible a través de grandes bases de datos acumuladas resultado de los estudios de farmacovigilancia. Debería ser posible detectar cualquier diferencia significativa en los efectos secundarios o la inmunogenicidad, si estos datos se recopilan de manera efectiva y precisa. De esta manera, la comunidad clínica tendrá suficientes garantías sobre la seguridad de los biosimilares con una mayor respuesta favorable.

Por las mismas preocupaciones, la intercambiabilidad entre el medicamento de referencia y su biosimilar es un tema importante para discutir. Si dos moléculas demuestran ser intercambiables, entonces será posible cambiar o sustituir una por otra. Actualmente, hay datos muy limitados sobre el cambio entre un medicamento biológico de referencia y el biosimilar o viceversa en términos de mantenimiento de la respuesta, inmunogenicidad u otros problemas de seguridad^{14, 15}. Para que un medicamento biológico de referencia y un biosimilar se puedan considerar intercambiables, la FDA exige que los dueños de la molécula demuestren que el riesgo en términos de efectos secundarios o disminución de la eficacia del cambio o sustitución no es mayor que el riesgo de utilizar el medicamento biológico de referencia sin dicha alternancia o sustitución¹⁶. La FDA ha publicado la guía sobre los datos específicos necesarios para lograr una designación de intercambiabilidad y se establece que para los productos que se administran más de una vez, se espera que los sometimientos de documentación para autorización de comercialización incluyan datos de estudios de switching en condiciones de uso apropiadas¹⁷. En la UE, las políticas de sustitución son competencia de cada estado miembro¹⁸.

Probablemente, en algunos casos, el cambio o sustitución puede ser posible, pero la decisión final debe ser decisión del médico tratante, estando el paciente informado; el riesgo de sustitución automática es la de pérdida de respuesta y de tolerancia y eventos de hipersensibilidad, debido a inmunogenicidad.

4. Sustitución automática

Un tema discutible es la sustitución automática, que es la sustitución o cambio de un medicamento biológico de referencia por un biosimilar o viceversa, sin la autorización o conocimiento del médico tratante y sin el consentimiento del paciente por lo que es importante señalar las posiciones de sociedades científicas al respecto. En los Estados Unidos, la Academia Estadounidense de Dermatología (AAD) y el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) solo admiten el cambio si el médico prescriptor lo considera adecuado^{19, 20}. La Asociación Australiana de Reumatología (ARA), tiene la posición de que la decisión de prescribir cualquier medicamento debe ser responsabilidad del prescriptor, en consulta con un paciente informado, y la sustitución no debe ocurrir sin el conocimiento y el consentimiento del paciente²¹. La Sociedad Australiana de Diabetes (ADS) y la Asociación Australiana de Educadores de la Diabetes (ADEA) (en un comunicado colectivo con Diabetes Australia), la Sociedad Gastroenterológica de Australia (GESA) y la Asociación Australiana de Enfermedades Intestinales Inflammatorias (AIBDA) se oponen firmemente a las recomendaciones de que los biosimilares sean intercambiables, sobre la base de la seguridad del paciente^{22, 23}. La Sociedad Portuguesa de Reumatología (SPR) ha señalado enfáticamente que “la sustitución automática es inaceptable para los reumatólogos portugueses”²⁴.

En Latinoamérica, la Sociedad Uruguaya de Reumatología (SUR)²⁵ desaconseja la intercambiabilidad de medicamentos biológicos y el cambio o sustitución, de ser necesario, es competencia y responsabilidad del médico tratante. La Sociedad Brasileña de Oncología Clínica (SBOC) ha señalado que están a favor de la introducción de biosimilares al mercado, pero consideran “que la intercambiabilidad debería ocurrir sólo bajo estrictas condiciones, que incluyan la aprobación del médico tratante, sin la interferencia de la farmacia y recomienda que el cambio o sustitución de un medicamento biológico de referencia por un biosimilar debe ser discutido con el paciente”²⁶.

Al respecto, en el Perú, como en otros países de Latinoamérica y de países de alta vigilancia sanitaria, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se ha pronunciado al respecto, considerando de que aún no existe una reglamentación local sobre intercambiabilidad y que un biosimilar no es automáticamente intercambiable a pesar de que haya sido autorizado como biosimilar. Así mismo, menciona que el cambio o sustitución de este tipo de productos debería estar bajo la supervisión del médico tratante y enfatiza que: “... *la intercambiabilidad y sustitución terapéutica de estos medicamentos no debe hacerse de forma automática y menos bajo criterios puramente económicos*”. (Página 05 de nota informativa No. 003-2018- DIGEMID-DPF-AESC/MINSA).

De igual forma, en un documento de ampliación de opinión técnica señala: “*Así mismo, según la búsqueda efectuada, en la actualidad no hay evidencia que alguna agencia sanitaria de referencia haya aprobado un producto biológico "biosimilar" y lo haya declarado explícitamente como "intercambiable". Además, se sugiere que de darse la "intercambiabilidad en la práctica clínica" de un producto biológico "innovador" al "biosimilar" o viceversa, debería llevarse a cabo, caso a caso, bajo evaluación de todos los riesgos potenciales, prescripción, seguimiento y responsabilidad de un profesional médico altamente calificado*” (Nota informativa No. 011-2018-DIGEMID-DPF-AESC/MINSA).

5. Inmunogenicidad

La inmunogenicidad es la capacidad de una sustancia para producir una respuesta inmune específica, ya sea una respuesta humoral o celular²⁷. Al usar productos biológicos el sistema inmune se puede activar y producir anticuerpos antidroga que pueden disminuir la eficacia del producto o generar reacciones de hipersensibilidad. Los anticuerpos antidroga se llamarán neutralizantes si es que éstos se unen a los sitios de unión de los biológicos y no neutralizantes si es que éstos se unen a un sitio distinto al de unión de los biológicos. Ambos tipos de anticuerpos pueden producir afección en la eficacia y seguridad del paciente. La valoración de la inmunogenicidad es un punto clave dentro de los estudios que se necesitan para que un producto biológico o un biosimilar sea aprobado. Los factores que condicionan la aparición de una respuesta inmunogénica no se pueden predecir, sin embargo, existen ciertas situaciones que contribuirían a la formación de anticuerpos antidroga como la complejidad del producto biológico, dosis, ruta de administración, agregados de la formulación, así como factores

de la propia enfermedad del paciente y comorbilidades²⁸. El cambio de un producto de referencia a un biosimilar tiene un riesgo de inmunogenicidad y éste se incrementará si el biosimilar es de calidad inferior o no comparable con el producto de referencia. Es por eso que, actualmente, varias entidades regulatorias en el mundo ya tienen normativas específicas para que un biosimilar las cumpla para ser considerado intercambiable dentro de las cuales están la realización de ensayos clínicos cruzados en las que tanto en las fases de uso del producto de referencia como en la fase de uso del biosimilar no haya cambios en seguridad e inmunogenicidad del paciente¹⁷.

6. Consentimiento informado del paciente

El consentimiento informado del paciente se vuelve cada vez fundamental y crítico para certificar que la elección terapéutica se ha realizado mediante un proceso de intercambio de información entre el médico y el paciente. Este proceso debe llevarse a cabo en forma similar al que se hace en un estudio clínico, como parte del cual el médico proporciona al paciente, de manera correcta, completa y comprensible, toda la información necesaria para que este último pueda expresar plenamente su derecho a la autodeterminación, compartiendo así con el médico la decisión del cambio o sustitución del medicamento biológico de referencia por el biosimilar o viceversa.

En el Perú existe un marco legal que es el Reglamento de la Ley 29414, ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud a ser informadas y participar de las decisiones en el tratamiento de su enfermedad, remarcados en los artículos 16, 20 y 24, que obliga informar y compartir opciones con los pacientes y obtener su consentimiento informado en el cambio o sustitución del medicamento biológico de referencia por el biosimilar o viceversa podría representar un enfoque eficaz por parte del médico que prescribe.

Por otra parte, una base de datos supranacional que contiene datos del “mundo real” sobre pacientes en tratamiento con medicamentos biológicos, así como la información sobre los medicamentos biológicos reales administrados, podría complementar los estudios clínicos existentes, por eso la relevancia de un programa robusto de farmacovigilancia^{29, 30}.

Al igual que con todos los productos biológicos, la farmacovigilancia continua es importante para monitorear eventos de seguridad raros y cambios inesperados en la

eficacia o los perfiles de seguridad que pueden ocurrir después de un cambio en el proceso de fabricación. Además, la farmacovigilancia continua y completa para todos los productos biológicos debería aumentar la confianza de los pacientes, los profesionales de la salud y el público en los biosimilares, lo que lleva a una mayor aceptación de estos medicamentos seguros y efectivos^{31, 32}.

La comunicación entre proveedores, farmacéuticos, y los pacientes serán críticos para aliviar la ansiedad y reducir el escepticismo con respecto al uso de estos recién disponibles agentes. Creemos que el uso de los biosimilares mejorará el acceso del paciente a los agentes biológicos, permitiendo la entrega continua de atención médica de alta calidad, pero este procedimiento debe realizarse a un costo menor para el paciente individual³³.

7. Discusión

El desarrollo de biosimilares para el tratamiento de las IMID puede ser importante para disminuir los costos de la terapia biológica. Sin embargo, se requiere demostrar su similaridad en términos de eficacia y seguridad. Los estudios sobre la eritropoyetina demostraron que un simple cambio en la formulación de la molécula puede conducir a eventos adversos inesperados relevantes, especialmente en relación con la inmunogenicidad³⁴. Dada la complejidad de los anti TNF y su inmunogenicidad relevante, este punto debe considerarse cuidadosamente. Además, a menudo los médicos no saben que también los medicamentos biológicos de referencia pueden sufrir modificaciones en la fabricación después de la aprobación de las agencias reguladoras, lo que de alguna manera puede afectar los efectos del propio medicamento³⁵. Esto también debe tenerse en cuenta para los biosimilares, que ya provienen de una modificación en el proceso de fabricación en comparación con el medicamento biológico de referencia. Las modificaciones postraduccionales, como la glicosilación, pueden ocurrir a partir de cambios en las líneas celulares y/o procesos de fabricación, dando como resultado productos que son muy similares, pero no idénticos a los agentes de “referencia” aprobados, por lo tanto, el término es “biosimilar” en lugar de “biogénico”. El potencial de modificación de la proteína para alterar la función biológica es especialmente cierto para las proteínas terapéuticas complejas, como los anticuerpos monoclonales y las construcciones de receptores solubles. Los cambios

sutiles en la conformación de la proteína pueden dar lugar a una función alterada, insolubilidad o aumento de la inmunogenicidad, que es un determinante importante de la pérdida de eficacia clínica en pacientes que se someten a tratamientos biológicos³⁶. La actividad de los anticuerpos monoclonales y las construcciones de receptores solubles depende no solo de las interacciones con el antígeno, sino también de la función del receptor Fc (FcγR)³⁷. Las mutaciones de un aminoácido son suficientes para dañar las interacciones de Fc, alterando así la activación del complemento y/o la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, y reduciendo la eficacia de los anticuerpos monoclonales terapéuticos.

Finalmente, los médicos y los pacientes deben conocer todos los asuntos relacionados con la biosimilaridad. La similitud, pero no la igualdad, debe ser clara, y también debe destacarse la falta actual de datos para biosimilares en ciertas enfermedades. La intercambiabilidad y la sustitución entre las moléculas deben dejarse a los clínicos expertos e informados, y no debería existir bajo ninguna circunstancia sustitución automática en este tipo de medicamentos. El punto de vista de las asociaciones de pacientes también debe considerarse cuidadosamente. Es necesario llegar a un consenso entre médicos, pacientes, pagadores y/u organizaciones de salud pública, especialmente para considerar cuidadosamente las ventajas y los problemas relacionados con el uso de biosimilares, desde diferentes puntos de vista³⁸.

En conclusión:

Posición de la Sociedad Peruana de Inmunología (SPI) en relación a Biológicos de Referencia y Biosimilares: Aspectos de Intercambiabilidad, Sustitución Automática e Inmunogenicidad

- Los medicamentos biosimilares no pueden considerarse sustitutos simples o intercambiables por el medicamento biológico de referencia hasta que se confirmen datos actualizados y preliminares. La complejidad de la molécula debe considerar potenciales problemas de dosificación e inmunogenicidad y necesitan estudios de farmacovigilancia en vida real sobre estos aspectos.
- Se debe demostrar que los biosimilares son efectivos y seguros en enfermedades inmunomediadas de dimensión suficiente. La evaluación de la eficacia basada

simplemente en la respuesta clínica no siempre es exhaustiva, ya que también se deben investigar los objetivos principales específicos de los estudios de investigación.

- El cambio de un producto de referencia a un biosimilar tiene un riesgo de inmunogenicidad y éste se incrementará si el biosimilar es de calidad inferior o no comparable con el producto de referencia.
- El uso de biosimilares en niños afectados por enfermedades inmunomediadas crónicas, como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedades inflamatorias intestinales, deben investigarse cuidadosamente, especialmente en términos de seguridad.
- Los biosimilares deben ser probados por ensayos bien diseñados con un cálculo de tamaño de muestra adecuado.
- La vigilancia posterior a la comercialización de seguridad e inmunogenicidad debe diferenciar claramente los biosimilares del medicamento biológico de referencia.
- La participación del paciente es crítica en este proceso de toma de decisiones, junto con el médico. El médico no debería hacer una sustitución sin que el paciente esté informado completa y claramente y esto debería consignarse en la historia clínica a través de la firma un consentimiento informado, similar al que se hace para participar en estudios clínicos.
- La sustitución no puede ser automática por temas de eficacia y seguridad. En la actualidad, debe dejarse la responsabilidad al médico tratante para elegir si sustituir un medicamento biológico de referencia por un biosimilar o viceversa, según las características de los pacientes. Ni otros profesionales de la salud ni los pagadores de atención médica se les debe permitir cambiar la receta o imponer la sustitución automática entre medicamentos biológicos.

8. Referencias

1. Wiens A, Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010;30(4):339–53.
2. Bansback N, Sizto S, Sun H, Feldman S, Willian MK, Anis A. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2009;219(3):209–18.

3. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(3):265–74.
4. Lapadula G, Ferraccioli GF. Biosimilars in rheumatology: pharmacological and pharmacoeconomic issues. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(4 Suppl 73):S102–6.
5. Cuadrado MJ, Sciascia S, Bosch X, Khamashta MA, Ramos-Casals M. Is it time for biosimilars in autoimmune diseases? *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):954–7.
6. European Medicines Agency. Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications. 2011.
7. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120(26):5111–7.
8. European Medicines Agency. Comparability of biotechnological/biological products: note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. ICH Topic Q 5 E. 2003.
9. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2005.
10. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol.* 2012;30(12):1186–90.
11. Agenzia Italiana del Fármaco. Segundo documento de posición sobre medicamentos biosimilares. 2018. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/position-paper>.
12. World Health Organization. WHO informal consultation on International Nonproprietary Names (INN) policy for biosimilar products. 2006. http://www.who.int/medicines/services/inn/inn_bio/en/index.html.
13. US Food and Drug Administration. Nonproprietary naming of biological products: Guidance for industry. 2017. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonproprietary-naming-biological-products-guidance-industry>
14. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre EB, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with rheumatoid arthritis: comparison between continued CT-P13 and switching from infliximab to CT. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):355-63.
15. Park W, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, Lee YA, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with ankylosing spondylitis: comparison between continuing with CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13. *American College of Rheumatology/Association of Reproductive Health Professionals Annual*

- Meeting. 2013. <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-ct-p13-infliximab-biosimilar-over-two-years-in-patients-with-ankylosing-spondylitis-comparison-between-continuing-with-ct-p13-and-switching-from-infliximab-to-ct-p13/>
16. US Food and Drug Administration. Therapeutic biologic applications (BLA): information for industry (biosimilars). 2016. <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/therapeutic-biologics-applications-bla>
 17. US Food and Drug Administration. Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product Guidance for Industry. 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry>
 18. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
 19. American College of Rheumatology. Position statement: biosimilars. 2016. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Biosimilars-Position-Statement.pdf>
 20. American Academy of Dermatology. Position paper on generic therapeutic and biosimilar substitution. 2013. <https://server.aad.org/forms/policies/uploads/ps/ps-generic%20therapeutic%20and%20%20biosimilar%20substitution.pdf?>
 21. Australian Rheumatology Association. ARA position on the introduction of biosimilars for the treatment of rheumatic diseases. 2016. <https://rheumatology.org.au/downloads/ARApositionstatementbiosimilarsNov16final.pdf>
 22. Australian Diabetes Society and Diabetes Australia and Australian Diabetes Educators Association. Position statement: use of 'biosimilar' insulins for diabetes. 2015. <https://diabetessociety.com.au/position-statements.asp>
 23. Gastroenterological Society of Australia and Australian Inflammatory Bowel Disease Association. GESA/AIBDA position on biosimilars substitution. 2015. <https://www.gesa.org.au/resources/position-statements/>
 24. Araújo FC, Sepriano A, Teixeira F, Jesus D, Rocha TM, Martins P, et al. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars-2017 update. *Acta Reumatol Port.* 2017;42(3): 219-28.
 25. Sociedad Uruguaya de Reumatología. Consensos biosimilares. 2016 <http://reumauruguay.org/new/consensos/>

26. Fernandes GS, Sternberg C, Lopes G, Chammas R, Gifoni MAC, Gil RA, et al. The use of biosimilar medicines in oncology-position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(3):e7214.
27. Vultaggio A, Petroni G, Pratesi S, Nencini F, Cammelli D, Ferraro A, et al. How the immune system responds to therapeutic biological agents. *J Int Med Res.* 2016;44 (1 suppl):38-42.
28. Carrascosa JM. Inmunogenicidad en terapia biológica. Implicaciones en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(6):471-9.
29. Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(11):1473-85.
30. Ledón N, Lage A. Biosimilars and the Real World. *MEDICC Review.* 2017;19(4):9-15.
31. 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):463-78.
32. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(6):37.
33. Márquez-Velásquez JR, Gomollón-García F. El papel de los biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal: una realidad en nuestro país. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2017;32(4):311-25.
34. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol.* 2012;30(12):1186–90.
35. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheuma Dis.* 2013;72(3):315-8
36. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(7):601–8.
37. Isaacs JD, Greenwood J, Waldmann H. Therapy with monoclonal antibodies. The contribution of Fc gamma receptor binding and the influence of C(H)1 and C(H)3 domains on in vivo effector function. *J Immunol.* 1998;161(8):3862–9.
38. Mendes de Abreu M, Strand V, Levy RA, Araujo DV. Putting the value into biosimilar decision making: the judgment value criteria. *Autoimmun Rev.* 2014;13(6):678–84.