



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Conocimientos, percepciones, actitud, barreras y facilitadores del uso de biosimilares entre médicos y farmacéuticos de hospital: Una encuesta española

Knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators of biosimilars use across specialty physicians and hospital pharmacists: A national survey

Ignacio Marín-Jiménez¹, José Manuel Carrascosa², Marcelo Alejandro Guigini³, Emilio Monte-Boquet⁴

¹Inflammatory Bowel Disease UNIT, Centro de Enfermedades Inflammatorias Mediadas por la Inmunidad, Servicio de Gastroenterología, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España. ³Fresenius Kabi España, Barcelona, España. ⁴Servicio de Farmacia, Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Autor para correspondencia

Emilio Monte-Boquet
Servicio de farmacia, UFPE
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Ada. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España.

Correo electrónico:
monte_emi@gva.es

Recibido el 15 de febrero de 2021;
aceptado el 23 de abril de 2021.
Early Access date (07/07/2021).
DOI: 10.7399/fh.11662

Cómo citar este trabajo

Marín-Jiménez I, Carrascosa JM, Guigini MA, Monte-Boquet E. Conocimientos, percepciones, actitud, barreras y facilitadores del uso de biosimilares entre médicos y farmacéuticos de hospital: Una encuesta española. *Farm Hosp.* 2021;45(5):240-6.

Resumen

Objetivo: Analizar el conocimiento, las percepciones, la actitud, las barreras y los facilitadores sobre el uso de los biosimilares entre los médicos que manejan enfermedades inmunológicas y los farmacéuticos de hospital.

Método: Se diseñaron dos encuestas *online* anónimas, estructuradas y cerradas que se enviaron a 41 médicos (reumatólogos, dermatólogos y gastroenterólogos) y 32 farmacéuticos de hospital. Se recogieron variables sociodemográficas y relacionadas con la práctica clínica. También información sobre el nivel de conocimiento e importancia de los biosimilares, el acceso a los mismos, la actitud en la práctica clínica, y las percepciones, barreras y facilitadores con el uso de los mismos. Se realizó un análisis descriptivo.

Resultados: La tasa de respuesta fue del 100% (farmacéuticos de hospital) y del 96% (médicos). Encontramos cierta falta de conocimiento sobre los biosimilares en aspectos clave como el cambio de un biológico de referencia a un biosimilar, la extrapolación de indicaciones, la intercambiabilidad o la sustitución. Hubo una gran variabilidad en los tipos y marcas comerciales de biosimilares entre hospitales. Observamos distintas preferencias, políticas y prácticas en los hospitales en relación con el uso de biosimilares. La percepción y actitud general hacia los biosimilares fue positiva. Los biosimilares se prescribían predominantemente en pacientes sin tratamiento biológico.

Abstract

Objective: To analyze knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators of biosimilars uptake across physicians managing immune diseases and hospital pharmacists.

Method: Two structured and closed anonymous online surveys were designed and sent to 41 physicians (rheumatologists, dermatologists, gastroenterologists) and 32 hospital pharmacists. Sociodemographic and clinical practice related variables were collected. We also gathered information about biosimilars knowledge and importance, access, attitude in clinical practice and perceptions, barriers and facilitators to biosimilars uptake. A descriptive analysis was performed.

Results: Surveys response rate was 100% (hospital pharmacists) and 96% (physicians). We found certain lack of biosimilars knowledge about key aspects including switching, extrapolation, interchangeability or substitution. There was a great variability in the types and brands of biosimilars depending on the hospital. We observed several organization preferences, policies, and practices regarding biosimilars. General perception and attitude to biosimilars was positive. If used, biosimilars were predominantly prescribed in biologic treatment-naive patients (this indication was considered adequate and participants felt comfortable with it). Reluctance

PALABRAS CLAVE

Biosimilares; Sustitución; Conocimiento; Percepción; Encuesta; Variabilidad; España.

KEYWORDS

Biosimilar Pharmaceuticals; Drug Substitution; Knowledge; Perception; Surveys and Questionnaires; Variability; Spain.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

gico previo (esta indicación se consideraba adecuada y los participantes se sentían cómodos con ella). La reticencia al cambio en la práctica clínica fue común. Los principales obstáculos para el uso de biosimilares fueron la falta de confianza y de conocimientos. Los principales facilitadores del desarrollo de recomendaciones de asociaciones y sociedades científicas y la demostración de la eficacia de la intercambiabilidad. Se recogieron preocupaciones sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de los biosimilares, la falta de datos en vida real, la falta de trazabilidad de los biosimilares o el riesgo de escasez de existencias de medicamentos biológicos de referencia.

Conclusiones: Actividades formativas en biosimilares y una mayor evidencia podrían ayudar a aumentar el conocimiento, comodidad y el uso de los biosimilares por parte de los prescriptores.

Introducción

Un biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro fármaco biológico ya aprobado (el fármaco de referencia)¹. La finalidad de un programa de desarrollo de biosimilares es demostrar, mediante una estrategia basada en la totalidad de la evidencia, que no existen diferencias clínicas significativas entre un biosimilar y su fármaco de referencia en lo relativo a estructura, función, farmacocinética, farmacodinámica, inmunogenicidad clínica, eficacia y seguridad¹. Los biosimilares deben ser aprobados por los organismos reguladores con arreglo a los mismos criterios aplicables a todos los medicamentos biológicos^{1,2}.

Debido a su complejidad y a los procesos utilizados para producirlos, los medicamentos biológicos (biosimilares o fármacos de referencia) están sujetos a cierta variabilidad molecular. Esta variabilidad inherente asociada con el proceso de fabricación de los medicamentos biológicos hace más difícil lograr estructuras moleculares idénticas, incluso entre lotes del mismo producto. La variabilidad, no obstante, está sujeta a estrictos controles por fabricantes y organismos reguladores³. De lo anterior se deduce que los biosimilares no sólo tienen que cumplir con una serie de buenas prácticas de fabricación, sino también con los mismos principios de comparabilidad que los medicamentos de referencia³.

Desde 2006, cuando las autoridades de la Unión Europea aprobaron el primer biosimilar, hasta el 31 de marzo de 2021, se ha autorizado la comercialización de 63 biosimilares¹. Los biosimilares se utilizan en distintas especialidades médicas como hematología, oncología, endocrinología, dermatología, reumatología o nefrología.

Sin embargo, varios estudios han mostrado una gran variabilidad en el uso de biosimilares en los distintos países, unas discrepancias que no obedecen a evidencias clínicas^{4,9}. Se han sugerido varias razones para explicar esta variabilidad^{4,12}, incluyendo diferencias en las políticas y prácticas aplicadas por distintos organismos, cuestiones económicas, negativa de las autoridades a aprobar un determinado medicamento, o diferencias en las estrategias de comercialización. De igual modo, se han señalado una serie de factores favorecedores o inhibidores de la aceptación de los biosimilares, como la falta de información o conocimiento de los mismos o los posibles riesgos y beneficios derivados de su administración, que podrían condicionar la aceptación de estos medicamentos por los facultativos^{4,8,10,11,13-17}.

En España, la información sobre el uso de los biosimilares en la práctica clínica y de los factores que influyen en su prescripción es escasa, si no nula. Se ha publicado que, en la actualidad, el conocimiento que poseen los médicos de atención primaria españoles sobre los biosimilares es escaso¹⁸, no existiendo aún estudios sobre su uso a nivel hospitalario. Este estudio tiene por objeto evaluar las diferencias en la aceptación de biosimilares y explorar los conocimientos, las actitudes, la práctica, las barreras y facilitadores en torno al uso de biosimilares en España. Para ello, y en línea con la mayor parte de los artículos publicados, hemos diseñado y lanzado una encuesta a escala nacional.

Métodos

Diseño de la encuesta

Entre junio y noviembre de 2020 se realizó una encuesta a escala nacional, no-intervencionista, anónima, autoadministrada y unitaria a un grupo de dermatólogos, reumatólogos, gastroenterólogos y farmacéuticos de hospital.

to switch in clinical practice was common. The main barriers to biosimilars uptake were the lack of confidence and knowledge. The main facilitators were the development of recommendations from professional associations and societies and the demonstration of interchangeability efficacy. We gathered concerns about biosimilar long term efficacy and safety, lack of real-life data, lack of biosimilars traceability or the risk of biologic reference medicines stock shortages.

Conclusions: Biosimilar education and more evidence filling current gaps might help increase prescriber knowledge, comfort and use of biosimilars.

Se eligieron estas tres especialidades médicas porque se ocupan de pacientes con enfermedades crónicas inmunomediadas y utilizan fármacos biológicos similares (actualmente cuatro biosimilares en España). Decidimos no incluir otras especialidades porque su contexto sería diferente. También incluimos a los farmacéuticos de hospital porque desempeñan un papel muy importante en el uso de biosimilares, educando a los pacientes o participando en comités de medicamentos biológicos (que también se ocupan del uso de biosimilares).

Procedimientos de la encuesta

Se creó un comité integrado por un dermatólogo, un reumatólogo, un gastroenterólogo y un farmacéutico de hospital. Los criterios de inclusión del comité fueron los siguientes: 1) estar especializado y tener experiencia demostrada en el uso de biosimilares; 2) tener ≥ 8 años de experiencia clínica y/o ≥ 5 publicaciones; 3) ser miembro de sociedades científicas.

A continuación, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed para identificar artículos que hicieran referencia a la variabilidad en el uso de biosimilares (frecuencias, tipo de biosimilares, etc.), así como al conocimiento y las percepciones, actitudes, barreras y facilitadores en el uso de biosimilares, sin analizar ningún fármaco concreto. Utilizamos las preguntas clínicas (*clinical queries*) de PubMed, realizando también búsquedas individuales con descriptores MeSH (como *biosimilar pharmaceuticals*) y términos de texto libre (como *biosimilar* o *variability*) hasta marzo de 2020. Los resultados obtenidos, así como otras cuestiones relacionadas, incluida la metodología de los distintos estudios (la mayor parte de ellos encuestas), fueron objeto de discusión en una reunión del comité en la que se siguió el método del grupo nominal. Para esta reunión, se recurrió a un metodólogo experto para moderar el debate y ayudar en la toma de decisiones. Debido a la falta de estudios sobre el tema en España, el comité acordó recabar datos a partir de profesionales sanitarios españoles. Asimismo, se seleccionaron los puntos principales a analizar y se decidió diseñar una encuesta que se administraría a nivel nacional. Para cada uno de los ítems, se estableció un objetivo y se propusieron una serie de preguntas. Para cada pregunta, el comité buscó la formulación más correcta, utilizando preguntas formuladas en otros artículos o proponiendo preguntas originales. El metodólogo explicó las implicaciones de formular las preguntas de una manera u otra. Algunas de las preguntas finalmente incluidas son idénticas a las de otras encuestas (aunque, en su caso, adaptadas al contexto español), y otras son originales (la encuesta está disponible previa solicitud al autor principal).

Finalmente se generaron dos encuestas estructuradas y cerradas, utilizando la plataforma digital Survey-Monkey, que fueron administradas por un tercero independiente. Una de las encuestas estaba dirigida a personal médico y la otra a farmacéuticos de hospital. Ambas contenían 55 preguntas iguales. Los médicos tenían que responder seis preguntas más específicas y los farmacéuticos hospitalarios dos. Por ejemplo, se preguntó a los médicos acerca de la reacción de los pacientes al proponerseles cambiar su tratamiento biológico de referencia a un biosimilar; a los farmacéuticos hospitalarios se les preguntó por la reacción de los médicos al proponerse este mismo cambio.

Seguidamente, se envió una invitación por correo electrónico para participar en la encuesta, y recordatorios cada 4-6 semanas. La portada de la encuesta contenía información sobre los objetivos de la encuesta, así como una sección donde se solicitaba la participación voluntaria. Se entendía que al leer y responder a la encuesta los participantes daban su consentimiento a participar. Los encuestados podían revisar y cambiar sus

respuestas desplazándose hacia arriba o hacia abajo por cada página de la encuesta antes de su envío definitivo. Antes de su lanzamiento, se realizó un pequeño estudio piloto.

Destinatarios de la encuesta

Se seleccionó una muestra de conveniencia de 73 profesionales sanitarios (41 médicos, incluidos dermatólogos, reumatólogos, gastroenterólogos, y 32 farmacéuticos de hospital). Se buscaron profesionales sanitarios de todas las comunidades autónomas que trabajaran en hospitales de distintos niveles de complejidad dentro del Sistema Nacional de Salud (por ejemplo, hospitales generales, hospitales comarcales). No se aplicó ninguna restricción en cuanto a conocimientos previos, experiencia en el uso de biosimilares, participación en comités de biológicos ni ningún otro criterio relacionado con el uso de biosimilares. La selección se realizó mediante un análisis de los hospitales de cada comunidad autónoma, tras el cual el comité responsable del estudio propuso una lista de profesionales (en base a sus contactos personales o preguntando a otros compañeros).

Preguntas de la encuesta

La encuesta se dividió en seis secciones principales, cada una con una serie de preguntas. La primera sección contenía preguntas sociodemográficas y relativas a la práctica diaria como, por ejemplo, la existencia de un comité de biológicos multidisciplinar (es decir con ≥ 2 profesionales sanitarios diferentes, por ejemplo, farmacéuticos de hospital, dermatólogos, reumatólogos y gastroenterólogos). La participación del comité de biológicos se consideraba activa si éste participaba en decisiones relevantes en materia de biológicos tales como la selección de qué biológicos podían utilizarse en el hospital. En la segunda sección se preguntaba por el conocimiento de los biosimilares y sobre la importancia de ciertos aspectos de los mismos (desarrollo, biosimilitud, indicaciones sensibles, requisitos y procedimientos de aprobación, eficacia, seguridad, cambio de un fármaco

de referencia a un biosimilar, extrapolación de indicaciones, intercambiabilidad, etc.). Las preguntas de la tercera sección hacían referencia al acceso, las actitudes y las percepciones (número y tipo de biosimilares disponibles en cada hospital (se incluyeron todas las marcas comerciales disponibles en España), políticas locales y coordinación, protocolos clínicos, cuestiones formativas, prescripción, sustitución a nivel de farmacia, adherencia, impacto, satisfacción, incentivos, etc.). La cuarta sección versaba sobre las barreras a la aceptación de medicamentos biosimilares. En la quinta se preguntaba por los facilitadores de la aceptación de los biosimilares y en la sexta sobre el futuro del uso de los biosimilares, entre otras cuestiones. La encuesta estaba integrada por preguntas tipo test y preguntas en las que se solicitaba a los encuestados que valoraran su nivel de conformidad, conocimiento, comodidad o importancia de algunos temas en una escala de 1 a 5 o a 10 puntos. Al final de la mayoría de las preguntas ($n = 31$) se dejaba un espacio para comentarios.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, utilizando frecuencias, media y desviación típica, o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de la distribución de la variable. Las respuestas a cada pregunta fueron resumidas como número y porcentaje de encuestados. Las comparaciones se efectuaron usando la prueba t de Student o la de χ^2 . Los comentarios de los encuestados se muestran en la sección de resultados entre comillas y en cursiva.

Resultados

Tasa de respuesta de la encuesta y características de los participantes

Las principales características de los participantes de la encuesta se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características principales de los encuestados*

	Farmacéuticos hospitalarios (n = 32)	Médicos (n = 41)	Diferencias
Tasa de respuestas	100%	96%	-
Sexo (mujeres)	52%	38%	-
Edad (años)			-
≤ 30	0,0%	2,0%	
31-40	19,3%	44,0%	
41-50	25,8%	46,0%	
51-60	41,9%	8,0%	
61-70	12,9%	0,0%	
Tipo de hospital			-
Hospital general	95%	90%	
Hospital comarcal	5%	10%	
Experiencia clínica (años) [†]	20,0 ± 8,5	22,9 ± 6,7	-
Experiencia uso biosimilares (años) [†]	7,1 ± 3,4	6,4 ± 3,9	-
CMB [‡]	55%	51%	-
CMB multidisciplinar (en hospitales que cuentan con CMB) [‡]	93%	93%	-
Participación activa en el CMB [‡]	81%	29%	p < 0,001

*Los resultados se expresan en números (porcentaje), a menos que se indique lo contrario. Sólo se representan (numéricamente) las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La distribución de los encuestados entre las distintas comunidades autónomas fue la siguiente: Andalucía (18%), Comunidad Valenciana (10%), Murcia (2%), Extremadura (5%), Galicia (12%), Islas Baleares (7%), Cataluña (13%), Castilla-León (9%), Castilla-La Mancha (8%), Comunidad de Madrid (11%), Aragón (2%), Andorra (1%) y Asturias (1%).

[†]Media ± desviación estándar.

[‡]Algunos hospitales cuentan con un CMB en el que los miembros comentan los distintos aspectos del uso de biosimilares, incluido el desarrollo de protocolos. Un CMB multidisciplinar se ha definido como un comité en el que participan ≥ 2 profesionales sanitarios de diferentes especialidades (por ejemplo, farmacéuticos hospitalarios, dermatólogos, reumatólogos y gastroenterólogos). La participación activa del CMB se definió como una participación activa en decisiones relevantes en relación con los medicamentos biológicos, tales como sugerir cuáles de ellos deberían ser aprobados para su uso en el hospital en cuestión.

CMB: comité de medicamentos biológicos (incluye biosimilares).

Nivel de conocimiento sobre los biosimilares y su importancia

El nivel de conocimiento de los encuestados sobre los biosimilares y sobre su importancia se muestra en la tabla 2. El nivel de conocimientos en relación con los principales aspectos del desarrollo de biosimilares fue medio (en una escala del 1 al 5, media de alrededor de 3). El nivel de importancia asignado a estos aspectos del desarrollo y a los datos de la vida real fue en general alto (en una escala del 1 al 10, media de aproximadamente 8). Los participantes consideraron que la seguridad era el aspecto más importante en el desarrollo de biosimilares. Las diferencias observadas entre médicos y farmacéuticos hospitalarios fueron escasas.

Encontramos que el 23% de los farmacéuticos de hospital y el 28% de los médicos sabían lo que es una indicación sensible. Entre el 20% y el 30% de los participantes no sabían qué es la extrapolación de indicaciones, y más del 50% de los encuestados (61% de los farmacéuticos hospitalarios y un 54% de los médicos) no tenían claros los conceptos de intercambiabilidad, cambio o sustitución.

Acceso a los biosimilares, actitudes y percepciones en la práctica clínica

Se observó una gran variabilidad en el número, tipos y marcas de los biosimilares en los distintos hospitales. Muchos participantes creían que debería disponerse de más de una marca por dos razones. En primer lugar, para no quedarse sin existencias y, en segundo lugar, para estimular la competencia de medicamentos biológicos. Se encontró también que cada centro tiene sus preferencias, políticas y prácticas en relación con el uso de los biosimilares. La mayor parte de los encuestados consideraron que las principales razones para incorporar biosimilares a un centro tenían que ver con factores económicos o de eficiencia. Cabe destacar que un 28% de los médicos no conocían los criterios ni los procedimientos asociados a la incorporación de biosimilares en sus centros.

La mayoría de los encuestados (85%) señalaron su disposición a prescribir un biosimilar en pacientes sin tratamiento biológico previo. Aunque

el 55% de los participantes tiene experiencia con la extrapolación de indicaciones, los farmacéuticos de hospital se sentían significativamente más cómodos que los médicos con las extrapolaciones (74% frente al 38%) ($p = 0,039$). En este sentido, muchos afirmaron que: "Los biosimilares podrían tener distintos resultados en función de cada enfermedad. Por lo tanto, deben proporcionarse datos en cada indicación". Alrededor del 10% de los encuestados consideraba apropiado pasar de un medicamento biológico de referencia a un biosimilar. La mayoría se mostraban reacios a pasar de un biosimilar a otro biosimilar. Los participantes comentaron en este sentido: "Existen pocos datos para avalar el paso de un biosimilar a otro", "He observado una eficacia menor que no puede explicarse por un efecto placebo", "Necesitaría más tiempo de consulta para explicarle a mis pacientes la realización de un cambio de este tipo". Por último, fue significativamente mayor el número de médicos que de farmacéuticos hospitalarios con una opinión negativa de la sustitución automática de un medicamento biológico de referencia por un biosimilar a nivel de la farmacia (67% versus 16%) ($p < 0,001$). Un 22% de los encuestados manifestaron que esta práctica se realizaba en sus centros.

Las preguntas sobre los cambios de un biológico de referencia a un biosimilar revelaron que para el 72% de los encuestados estos no modifican el seguimiento habitual de los pacientes. Un 36% de los médicos indicaron que los pacientes suelen mostrarse bastante reacios/desconfiados al proponerles un cambio a un biosimilar, aunque al final suelen aceptar el cambio. Al preguntar a los farmacéuticos de hospital sobre la reacción de los médicos al proponerles este cambio, un 32% señalaron que los médicos suelen comprender y aprobar los cambios, un 32% que los médicos se suelen mostrar reacios/desconfiados pero que al final lo aceptan, y un 16% que los médicos no suelen aceptar los cambios de un biológico habitual a un biosimilar. Más del 90% de los encuestados creían que la adherencia a los biosimilares era similar a la de los biológicos de referencia. Algunos participantes sugirieron la posibilidad de que la industria farmacéutica podría influir negativamente en la confianza hacia los biosimilares.

El 23% de los farmacéuticos de hospital y el 34% de los médicos indicaron que sus centros contaban con criterios predefinidos sobre el uso de biosimilares. Algunos hospitales siguen objetivos y criterios impuestos por

Tabla 2. Nivel de conocimiento de los encuestados sobre la importancia de los principales componentes del desarrollo de los biosimilares y sobre los datos en vida real*

	Farmacéuticos hospitalarios	Médicos	Diferencias
Nivel de conocimiento sobre biosimilares (1-5)[†]			
Características fisicoquímicas	3,1 ± 1,3	3,5 ± 0,9	-
Estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	3,1 ± 1,3	3,4 ± 0,9	-
Farmacocinética y farmacodinámica	3,1 ± 1,3	3,5 ± 0,9	-
Ensayos clínicos (eficacia)	3,7 ± 1,1	4,1 ± 0,8	-
Ensayos clínicos (seguridad)	3,8 ± 1,0	4,0 ± 0,8	-
Ensayos clínicos (inmunogenicidad)	3,3 ± 1,2	3,9 ± 0,8	p = 0,016
Importancia de los biosimilares (1-10)			
Características fisicoquímicas	7,6 ± 2,3	8,0 ± 1,8	-
Estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	8,8 ± 1,1	8,3 ± 1,5	-
Farmacocinética y farmacodinámica	8,9 ± 1,1	8,1 ± 1,6	p = 0,026
Ensayos clínicos (eficacia)	9,2 ± 1,3	9,1 ± 1,5	-
Ensayos clínicos (seguridad)	9,3 ± 1,3	9,2 ± 1,1	-
Ensayos clínicos (inmunogenicidad)	8,9 ± 1,3	8,4 ± 1,5	-
Nivel de importancia de los datos en vida real (1-10)[‡]			
Efectividad	8,8 ± 1,7	9,0 ± 1,1	-
Seguridad	9,1 ± 1,6	9,2 ± 0,9	-
Inmunogenicidad	8,4 ± 1,7	8,1 ± 1,5	-
Adherencia	7,2 ± 2,1	7,7 ± 1,6	-

*Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Sólo se representan (numéricamente) las diferencias significativas entre los grupos.

[†]1-5 (1 = nivel muy bajo de conocimiento a 5 = nivel muy alto de conocimiento).

[‡]1-10 (1 = nada importante a 10 = extremadamente importante).

las autoridades autonómicas, mientras que otros han establecido algunos criterios "de obligado cumplimiento" para el uso de biosimilares en pacientes que no han recibido tratamiento con biológicos de referencia, o para cambiar a todos los pacientes con infliximab (original) a este medicamento, pero biosimilar. Algunos encuestados refirieron haber recibido presiones para prescribir biosimilares, especialmente en pacientes que nunca habían recibido medicamentos biológicos de referencia. Casi un 60% de los participantes manifestaron que el director médico, o alguna otra autoridad de su centro, había propuesto la formulación de recomendaciones que priorizaran el uso de biosimilares en pacientes que nunca habían sido tratados con medicamentos biológicos de referencia, así como la incentivación de cambios de tratamiento a un biosimilar.

Por último, un 81% de los médicos admitieron estar bastante o muy satisfechos con el uso de biosimilares. La mayor parte de ellos también consideraron que su uso tenía un impacto positivo en los costes, sin que percibieran una diferencia clara (en comparación con los biológicos de referencia) en cuanto a su eficacia, efectividad, seguridad o inmunogenicidad, ni en la adherencia o satisfacción de los pacientes.

Barreras y facilitadores al uso de biosimilares

Las tablas 3 y 4 presentan las principales barreras y facilitadores relacionados con el uso de biosimilares.

El futuro de los biosimilares y otras cuestiones

Cuando se preguntó sobre si los biosimilares podrían llegar a utilizarse en primera línea de tratamiento, e incluso sustituir a los fármacos tradicionales (metotrexato, sulfasalacina, etc.), la mayor parte respondió afirmativamente.

La encuesta incluía una pregunta específica para los farmacéuticos hospitalarios en la que se les pedía que graduaran la importancia de ciertas actividades realizadas con los biosimilares, asignándoles una puntuación del 1 (sin importancia) al 10 (de gran importancia). El resultado fue el siguiente (medias): programas de apoyo al paciente $7,0 \pm 2,7$; servicio de entrega a domicilio $6,4 \pm 2,8$; telefarmacia/telemedicina $7,2 \pm 2,5$; formación en gestión hospitalaria $7,2 \pm 2,4$.

Por último, se daba a los participantes la posibilidad de manifestar otras preocupaciones que pudiesen tener en torno a los biosimilares. Además de las relacionadas con la falta de datos a largo plazo o en vida real, se mencionaron otras cuestiones como los problemas de trazabilidad de los biosimilares, o el riesgo de que se produzcan roturas de stock de los biológicos de referencia debido a que su comercialización deje de ser rentable para la empresa farmacéutica que los produce.

Discusión

Esta encuesta ha examinado por primera vez la variabilidad en el uso de biosimilares para el tratamiento de enfermedades inmunitarias como la artritis

Tabla 3. Principales barreras al uso de biosimilares y la probabilidad de superarlas*

Barrera	Farmacéuticos hospitalarios	Médicos	Probabilidad de superación†
Falta de acceso	45%	61%	$7,3 \pm 2,6$
Falta de conocimiento	81%	89%	$7,1 \pm 2,1$
Falta de datos sólidos procedentes de ensayos clínicos	65%	72%	$5,9 \pm 2,4$
Falta de experiencia	87%	78%	$7,0 \pm 2,0$
Falta de confianza	90%	92%	$6,3 \pm 2,2$
Problemas de seguridad	42%	64%	$6,7 \pm 2,5$
Pérdida de eficacia	42%	64%	$5,8 \pm 2,1$
Problemas administrativos	48%	69%	$6,5 \pm 2,3$
Costes	45%	58%	$7,1 \pm 2,6$
Falta de coordinación, falta de acuerdo dentro del centro	77%	89%	$5,3 \pm 2,1$

*A menos que se indique lo contrario, los resultados indican el número (porcentaje) de participantes que identificaron las barreras. No se observaron diferencias significativas entre farmacéuticos de hospital y médicos. La probabilidad de superar las barreras se determinó mediante una escala de 1 (imposible) a 10 (muy probable).

†Media \pm desviación estándar.

Tabla 4. Principales facilitadores para el uso de biosimilares y la probabilidad de que éstas sean implementadas*

Facilitador	Farmacéuticos hospitalarios	Médicos	Diferencias	Probabilidad de implementación†
Recomendación de sociedades o asociaciones científicas	100%	100%	-	$7,9 \pm 1,6$
Aval de líderes de opinión	77%	86%	-	$7,5 \pm 1,7$
Datos de eficacia y seguridad de ensayos clínicos y datos en vida real (incluida la vigilancia postcomercialización)	87%	100%	-	$7,6 \pm 2,2$
Eficacia de la intercambiabilidad basada en ensayos clínicos y datos en vida real	100%	100%	-	$7,5 \pm 1,8$
Incentivos	65%	81%	-	$6,1 \pm 2,8$
Opinión del paciente	55%	69%	-	$6,2 \pm 2,8$
Acuerdo dentro del hospital	90%	89%	-	$6,5 \pm 2,3$
Transparencia pública en el establecimiento del precio de los biosimilares y de los medicamentos de referencia	52%	97%	$p < 0,001$	$6,7 \pm 2,6$
Apoyo de enfermería	39%	72%	$p = 0,020$	$6,7 \pm 1,8$
Implicación de la industria farmacéutica	45%	78%	$p = 0,024$	$6,5 \pm 2,1$

*A menos que se indique lo contrario, los resultados indican el número (porcentaje) de participantes que identificaron los facilitadores. Sólo se representan (numéricamente) las diferencias significativas entre los grupos. La probabilidad de introducir facilitadores se determinó mediante una escala de 1 (imposible) a 10 (muy probable).

†Media \pm desviación estándar.

reumatoide, la enfermedad intestinal inflamatoria o la psoriasis en España. En la Unión Europea hay actualmente más de 20 biosimilares (correspondientes a cuatro fármacos biológicos de referencia) para el tratamiento de esas enfermedades¹. El uso de biosimilares está muy extendido en España^{19,22}.

Nuestro análisis reveló que el nivel de conocimiento de los encuestados sobre las características fundamentales de los biosimilares y del marco normativo que los regula es insuficiente, especialmente teniendo en cuenta que la mayoría de los participantes llevan muchos años utilizando medicamentos biosimilares y tienen acceso a datos empíricos e información publicada por los órganos normativos^{1,23,32}. Curiosamente, el nivel de importancia de estas cuestiones fue calificado como alto. En la bibliografía se han descrito niveles variables de conocimiento de las características de los biosimilares en los profesionales sanitarios^{4,7}. Esta falta de conocimiento general se hizo aún más notoria en las preguntas específicas sobre las definiciones de conceptos como indicación sensible o extrapolación de indicaciones. Más de la mitad de los encuestados no tenían una idea clara sobre aspectos como la intercambiabilidad, el cambio o la sustitución. Por lo tanto, estos resultados ponen de manifiesto una importante necesidad de formación sobre biosimilares basada en la evidencia. Los profesionales encargados de prescribir estos medicamentos deberían tener un nivel de conocimiento de estos medicamentos muy alto para poder autárselos a sus pacientes.

A pesar de su experiencia, los médicos mostraban menor seguridad en lo relativo a la extrapolación de indicaciones. Como también se ha publicado en otros estudios, los encuestados consideran que hacen falta más datos empíricos en este sentido. Los encuestados también se mostraron inseguros en relación con los cambios, es decir, administrar un biosimilar a un paciente previamente tratado con un medicamento biológico de referencia o viceversa, y los cambios múltiples. Estas dudas han sido atribuidas por otros estudios al riesgo de efecto nocebo, a una posible menor eficacia, a una mayor inmunogenicidad del biosimilar, o a la percepción de que no está justificado prescribir un cambio únicamente por motivos económicos^{4,9,15}.

Por otro lado, se objetivó una enorme variabilidad en el número, tipos y marcas de biosimilares utilizados en los hospitales españoles. Asimismo, se observaron diferencias en cuanto a las preferencias, políticas y prácticas en materia de uso de biosimilares entre un centro y otro. Aunque este proyecto no estaba diseñado para explorar ni medir estos aspectos en detalle, estamos convencidos de que tienen una influencia directa sobre los prescriptores de biosimilares. Será necesario seguir investigando esta cuestión. También debe señalarse que existe una ausencia generalizada de enfoques, criterios y orientaciones holísticos (basadas en la mejor evidencia disponible) en relación con el uso de medicamentos biosimilares en las especialidades médicas analizadas. En los centros en los que existían unas recomendaciones, éstas estaban dirigidas principalmente a incrementar el uso de biosimilares y a los cambios de medicamentos de referencia por biosimilares. Esta situación se debe probablemente a las presiones económicas que sufren los hospitales. Cabe mencionar que una de las principales barreras encontradas en esta encuesta es la falta de coordinación y de acuerdo entre los distintos estamentos dentro del centro. Podría ser beneficioso implicar a sus profesionales sanitarios en el diseño de políticas y protocolos que ayuden a promover el uso de los biosimilares.

Tal y como han demostrado otros autores^{4,7,8,13,15}, las barreras más habituales al uso de biosimilares incluyen la falta de confianza, conocimientos o experiencia con estos medicamentos. Por otro lado, los principales facilitadores son la existencia de evidencia (ensayos clínicos y datos empíricos de la vida real) sobre disponibilidad, eficacia, seguridad e intercambiabilidad, la guía proporcionada por las sociedades científicas y la opinión de colegas. Estos resultados subrayan la necesidad de llevar a cabo actividades formativas y otros proyectos en torno a los biosimilares.

Sin embargo, este estudio presenta varias limitaciones. La primera tiene que ver con la forma en la que se seleccionó la muestra, que podría limitar la representatividad y reproducibilidad de los resultados. Por ello, los resultados deben ser interpretados con cautela. No obstante, se han tenido en cuenta distintos factores que podrían influir en el conocimiento o las percepciones sobre el uso de biosimilares. Para incrementar la representatividad del estudio, se procuró que la muestra fuese equilibrada, con profesionales sanitarios de distintas regiones que desempeñaran sus funciones en distintos tipos de hospitales y organizaciones. Además, la tasa de respuesta fue muy elevada y muchos de los hallazgos de la encuesta están en consonancia con lo descrito en otros países. También es importante destacar que no se ha aplicado

ningún criterio relativo al conocimiento o experiencia de los participantes en relación con el uso de biosimilares para evitar un sesgo de selección. Otra limitación ha sido la longitud de la encuesta, que hizo que se registrara una pequeña disminución en la tasa de respuestas hacia el final. Sin embargo, es poco probable que esta disminución haya influido en la dirección de las respuestas. Por último, debido al tamaño de la muestra, es posible que se hayan infraestimado las diferencias entre los profesionales sanitarios participantes.

Las dudas y preocupaciones de los profesionales sanitarios constituyen un obstáculo para el uso de los biosimilares. Muchas de ellas se deben a una falta de conocimiento sobre las características de los biosimilares. Por ello, es necesario ofrecer actividades formativas para superar esa barrera. La disponibilidad de un mayor número de estudios que avalen el uso de biosimilares contribuirá a un aumento en la adopción de estos medicamentos. Asimismo, teniendo en cuenta la gran variabilidad observada entre los distintos centros en relación con el uso de biosimilares, es necesario realizar mayores esfuerzos para armonizar su uso.

Muchas veces los clínicos también son reacios a cambiar un fármaco de referencia por un biosimilar, no sólo por falta de conocimiento, sino también porque lo más habitual es que el motivo del cambio sea económico (por ejemplo, a consecuencia de las políticas de compras del hospital). Se requiere mayor información sobre la seguridad y eficacia de estos cambios, basada en el seguimiento de los pacientes, los registros y la práctica clínica. También debe recordarse que médicos y farmacéuticos de hospital pueden tener distintas motivaciones y que en ocasiones hay una falta de trabajo en equipo y de colaboración entre ellos³³.

Financiación

Este Proyecto ha sido financiado por una subvención irrestricta concedida por Fresenius Kabi España.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a la Dra. Estíbaliz Loza su ayuda con las tareas metodológicas y de estadística relacionadas con este estudio.

Conflicto de intereses

Ignacio Marín-Jiménez ha sido ponente, consultor y asesor o ha recibido financiación para estudios de investigación de las siguientes compañías: MSD, AbbVie, Hospira, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceuticals, AstraZeneca, Sandoz, Fresenius, Amgen y Tillotts Pharma. José Manuel Carrascosa ha recibido honorarios por su participación en consejos asesores o ensayos clínicos, y por su labor como ponente de las siguientes compañías: AbbVie, AMGEN, Biogen, Celgene, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly, Novartis Pharma GmbH, Pfizer, UCB, Sandoz, Mylan y Almirall. Marcelo Alejandro Guigini es empleado a tiempo completo de Fresenius Kabi, España. Emilio Monte-Boquet ha recibido subvenciones para la investigación o ha participado en actividades formativas, proyectos de investigación, reuniones científicas (como asistente, panelista y/o ponente) y consejos asesores con el patrocinio de Abbott/AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Baxalta, Bayer, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Chiesi, Eisai, Fresenius, Gilead, GSK, Ipsen, Janssen, Leo Pharma, Lilly, MSD, Merck-Serono, Novartis, Pfizer, Roche, Shire, UCB y ViiV.

Aportación a la literatura científica

Por primera vez se ha constatado una gran variabilidad con el uso de biosimilares en al menos tres especialidades médicas (dermatología, gastroenterología y reumatología), así como en farmacia hospitalaria en España. Destacamos el bajo grado de conocimiento en general sobre los aspectos más relevantes de los biosimilares. Asimismo, los médicos muchas veces no están dispuestos a cambiar entre el medicamento biológico de referencia y el medicamento biosimilar, no sólo por falta de formación, sino también porque la única motivación que encuentran es económica. La disposición de recomendaciones de las asociaciones y sociedades científicas, la demostración de la eficacia de la intercambiabilidad y la disposición de datos de seguridad a largo plazo y de vida real, facilitarían el uso de biosimilares en nuestro país.

Bibliografía

- European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines: Overview [Internet] [consultado 12/2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>
- Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B, Drago D. Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:231-40. DOI: 10.1080/14740338.2019.1577818
- EMA. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Overview [Internet]: 2005 [consultado 4/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-e-comparability-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf
- Aladul MI, Fitzpatrick RV, Chapman SR. Healthcare professionals' perceptions and perspectives on biosimilar medicines and the barriers and facilitators to their prescribing in UK: a qualitative study. *BMJ Open.* 2018;8:e023603. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023603
- Chapman SR, Fitzpatrick RV, Aladul MI. Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey. *BMJ Open.* 2017;7:e016730. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016730
- Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* 2017;33:2160-72. DOI: 10.1007/s12325-016-0431-5
- Giuliani R, Taberero J, Cardoso F, McGregor KH, Vyas M, de Vries EGE. Knowledge and use of biosimilars in oncology: a survey by the European Society for Medical Oncology. *ESMO Open.* 2019;4:e000460. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000460
- Hemington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:570-7. DOI: 10.1002/pds.4186
- Leonard E, Wascovich M, Oskouei S, Gurz P, Carpenter D. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25:102-12. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.1.102
- Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, Declerck P, Simoens S, Vulto AG. Overcoming Barriers to the Market Access of Biosimilars in the European Union: The Case of Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Front Pharmacol.* 2016;7:193. DOI: 10.3389/fphar.2016.00193
- Sarpatwari A, Gagne JJ, Levidow NL, Kesselheim AS. Active Surveillance of Follow-on Biologics: A Prescription for Uptake. *Drug Saf.* 2017;40:105-8. DOI: 10.1007/s40264-016-0471-4
- Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirollo R, Tari DU, et al. How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009-2013. *BioDrugs.* 2015;29:275-84. DOI: 10.1007/s40259-015-0132-7
- Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, et al.; CRI (Club "Rhumatismes et Inflammations"). Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs.* 2016;30(6):585-92. DOI: 10.1007/s40259-016-0202-5
- Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics.* 2014;32:681-91. DOI: 10.1007/s40273-014-0163-9
- Greene L, Singh RM, Carden MJ, Pardo CO, Lichtenstein GR. Strategies for Overcoming Barriers to Adopting Biosimilars and Achieving Goals of the Biologics Price Competition and Innovation Act: A Survey of Managed Care and Specialty Pharmacy Professionals. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25:904-12. DOI: 10.18553/jmcp.2019.18412
- Cohen HP, McCabe D. The Importance of Countering Biosimilar Disparagement and Misinformation. *BioDrugs.* 2020;34:407-14. DOI: 10.1007/s40259-020-00433-y
- Jiménez-Pichardo L, Gázquez-Pérez R, Sierra-Sánchez JF. Degree of prescriber's knowledge about variability in biological drugs "innovators" in manufacturing process. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:505-11. DOI: 10.1007/s00228-017-2397-x
- Mico-Pérez RM, Payarés-Herrera C, Palomo-Jiménez PI, Sánchez-Fierro J, Avedaño-Sola C, Ilisterrri-Caro JL. Conocimiento sobre biosimilares en Atención Primaria: Un estudio de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). *Semergen.* 2018;44:380-8. DOI: 10.1016/j.semerg.2018.01.002
- Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:1290-5. DOI: 10.1097/meg.0000000000000953
- Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, Medina Medina R, Salgueiro Rodríguez I, Aguilar Melero P, et al. Evolución tras el intercambio a infliximab biosimilar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:595-604. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.005
- Martínez-Lozano H, Miranda-Bautista J, González-Lama Y, Carpio D, Barreiro de Acosta M, Pérez-Calle JL, et al. Comparison of original and biosimilar infliximab (CT-P13) in biologic-naïve patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a retrospective, multicenter real-life study in Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(3):170-8. DOI: 10.17235/reed.2020.6847/2019
- Melville AR, Md Yusof MY, Fitton J, Garcia-Montoya L, Bailey L, Dass S, et al. Real-world experience of effectiveness of non-medical switch from originator to biosimilar rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;kea8834. DOI: 10.1093/rheumatology/kea8834
- Burmester G, Chien D, Chow V, Gessner M, Pan J, Cohen S. A Randomized, Double-Blind Study Comparing Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Proposed Biosimilar ABP 798 With Rituximab Reference Product in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9:1003-14. DOI: 10.1002/cpdd.845
- Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1679-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210459
- Gabbani T, Deiana S, Anness V. CT-P13: design, development, and place in the therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1653-61. DOI: 10.2147/DDDT.S109852
- Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzl J, Wuertler G, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:420-7. DOI: 10.1111/jdv.14605
- Haridas VM, Katta R, Nalawade A, Kharkar S, Zhdan V, Garmish O, et al. Pharmacokinetic Similarity and Comparative Pharmacodynamics, Safety, Efficacy, and Immunogenicity of DRL-RI Versus Reference Rituximab in Biologics-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Randomized, Three-Arm Study. *BioDrugs.* 2020;34:183-96. DOI: 10.1007/s40259-020-00406-1
- Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1093-102. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.014
- Park VV, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605-12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203091
- Strand V, Girolomoni G, Schiestl M, Ernst Mayer R, Friccius-Quecke H, McCamish M. The totality-of-the-evidence approach to the development and assessment of GP2015, a proposed etanercept biosimilar. *Curr Med Res Opin.* 2017;33:993-1003. DOI: 10.1080/03007995.2017.1288612
- Strand V, Goncalves J, Hickling TP, Jones HE, Marshall L, Isaacs JD. Immunogenicity of Biosimilars for Rheumatic Diseases, Plaque Psoriasis, and Inflammatory Bowel Disease: A Review from Clinical Trials and Regulatory Documents. *BioDrugs.* 2020;34:27-37. DOI: 10.1007/s40259-019-00394-x
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitter E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1613-20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203090
- Razanskaite V, Bettley M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):690-6. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw216