

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA SOBRE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con fecha de 24 de septiembre de 2015 publicó una nota informativa sobre los medicamentos biosimilares, en la que se destacó su papel como medicamentos similares en calidad, seguridad y eficacia a los originales, pero con un menor coste. Así mismo, se recalcó el papel de los farmacéuticos de hospital dentro de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFyT) de los hospitales en donde pueden ser útiles sus conocimientos para la selección, evaluación y empleo de los medicamentos, en coordinación y colaboración permanente con las demás unidades o servicios clínicos de los hospitales¹.

Los medicamentos biológicos tienen un gran impacto en la actualidad y en el futuro próximo, debido a la capacidad de ofrecer opciones de tratamientos para enfermedades frecuentes y enfermedades raras y debido al coste que para el sistema sanitario suponen estas terapias. Las posibilidades que introduce la aparición de los fármacos biosimilares incluyen la contribución a la sostenibilidad y a la mejora de la accesibilidad a medicamentos tanto biológicos como no biológicos. Ante esta situación, y el hecho de que su proceso de evaluación y comercialización tiene unas características diferenciales con el resto de fármacos, incluidos los fármacos genéricos, la SEFH considera de interés expresar su posicionamiento en relación a las estrategias a seguir sobre el proceso de selección, evaluación e implementación de este tipo de medicamentos en el ámbito sanitario.

CONCEPTOS Y CRITERIOS DE LA EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) ACERCA DE LOS BIOSIMILARES

Se define un medicamento biosimilar como aquel que contiene una versión de una sustancia activa ya autorizada como medicamento biotecnológico original (medicamento de referencia) en el Espacio Económico Europeo, cuyos derechos de patente han caducado y que cumple con los principios establecidos en las guías publicadas por la EMA²⁻³. Estas guías, describen y establecen las directrices para la evaluación de un biosimilar, la elección del producto de referencia y los principios que establecen la biosimilitud. Garantizan, entre otros, los siguientes aspectos sobre el medicamento biosimilar:

- Comparabilidad entre el medicamento de referencia y el medicamento biosimilar: debido a que los medicamentos biológicos están elaborados a partir de organismos vivos que son naturalmente variables, la sustancia activa de un medicamento biológico está sujeta a un grado de variabilidad entre lotes, inherente a su forma de obtención. La aprobación de un medicamento biosimilar comparte la misma normativa de comparabilidad con el medicamento de referencia que la que se aplica a los cambios en el proceso de fabricación de los medicamentos biotecnológicos (ICH Q5E de noviembre de 2004)⁴. El objetivo principal de esta normativa es proveer los principios básicos que rigen la comparabilidad de un producto, antes y después de realizar un cambio en el proceso de fabricación. Así, por ejemplo, se ha aplicado tanto a las 50 veces que Remicade® ha modificado su proceso de fabricación, en tres ocasiones de alto riesgo, como a las 23 veces que lo ha hecho Mabthera®, en 1 ocasión de alto riesgo, para asegurar que la sustancia activa obtenida es comparable a la existente antes de modificarse el proceso de fabricación⁵.
- El principio activo de un biosimilar debe ser, en términos moleculares y biológicos, similar a la sustancia activa del medicamento de referencia. Por ejemplo, para una sustancia activa que sea una proteína, se espera que la secuencia de aminoácidos sea la misma.

- La posología y vía de administración de un biosimilar deben ser las mismas que las del biológico de referencia.
- Cualquier desviación en cuanto a potencia, forma farmacéutica, excipientes o presentación debe ser justificada convenientemente, y en ningún caso puede comprometer la seguridad. Los cambios que impliquen una mejora en la eficacia del biosimilar frente al producto de referencia son incompatibles con el procedimiento de autorización de un biosimilar. Sin embargo, aquellos cambios que comprendan mejoras en cuanto a la seguridad (como disminución de las impurezas o menor inmunogenicidad) deben ser notificados y no descartan la **biosimilitud**.

PROCESO DE AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

La aprobación de los medicamentos biosimilares en la Unión Europea se basa en un marco legal sólido, que inició su desarrollo en el año 2004. Todos los medicamentos producidos a través de biotecnología y aquellos para indicaciones específicas como el cáncer, enfermedades degenerativas y otras, son aprobados a través del procedimiento centralizado, por tanto, la mayoría de los medicamentos biosimilares son aprobados a través de la EMA. La EMA tiene una normativa específica en cuanto a los datos requeridos para la autorización de biosimilares, así como guías técnicas generales y específicas en función del tipo de producto a desarrollar. Estas guías están disponibles en su página web⁶ y cada vez que son actualizadas se publica un borrador al que pueden hacerse alegaciones. Se trata, por tanto, de un procedimiento basado en la transparencia y la comunicación entre organismos reguladores, industria farmacéutica, así como organizaciones y asociaciones científicas que pueden alegar en caso de considerar necesaria una modificación en alguna de las guías de referencia. Si un medicamento no cumple con los requisitos para demostrar que es un biosimilar de su medicamento de referencia, la aprobación de este medicamento deberá tramitarse como si fuese un nuevo medicamento, y tendrá un principio activo con un nombre diferente².

Para la aprobación de comercialización un medicamento biosimilar, es necesario un balance positivo de beneficio–riesgo basado en la demostración de la biosimilitud. La comparación entre el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia se basa en estudios comparativos entre ambos con diferentes niveles de complejidad en función del medicamento³:

1^{er} nivel. Estudios comparativos de calidad: Son estudios realizados “in vitro” que comparan la estructura proteica y la función biológica utilizando técnicas suficientemente sensibles para captar cualquier diferencia clínica relevante entre el medicamento biosimilar y el de referencia.

2^o nivel. Estudios comparativos no-clínicos: Incluyen los estudios farmacodinámicos y de toxicología “in vitro” sobre la unión y activación (o inhibición) de las dianas fisiológicas y su efecto en las células. En el caso de que no existan modelos “in vitro” se podrán realizar estos estudios “in vivo” (en modelos animales).

3^{er} nivel. Estudios comparativos clínicos: El objetivo de estos estudios no es demostrar la seguridad y eficacia en pacientes, ya que este hecho ya ha sido demostrado por el medicamento de referencia. Estos estudios se realizan para confirmar la biosimilitud o para aclarar cualquier tipo de cuestiones que no hayan sido resueltas en los ensayos analíticos o funcionales. Se incluyen los siguientes estudios:

3.1 Estudios farmacocinéticos, tanto en población sana (si no existen problemas de toxicidad), como en pacientes.

3.2 Estudios farmacodinámicos (PD), en el caso de que estén disponibles para el medicamento de referencia, se establecerán objetivos que comparen la actividad farmacodinámica. En muchos casos la comparación de las variables farmacodinámicas es más sensible que la de las variables clínicas.

3.3 Si no existen disponibles datos de PD para comparar entre ambos medicamentos, se realizará un ensayo clínico de eficacia realizado en una población homogénea en la que se puedan detectar las posibles diferencias en cuanto a resultados

clínicos (con una potencia adecuada, aleatorizado, de grupos paralelos, preferiblemente doble ciego y con objetivos de eficacia). Los objetivos deberían medir preferiblemente la actividad farmacológica del medicamento y estar menos influenciados por factores relacionados con el paciente o la enfermedad. Se establecerán los mismos márgenes de equivalencia que se utilizan para comparar alternativas terapéuticas en los estudios de equivalencia. La necesidad, el número y tipo de ensayos clínicos a realizar antes de una aprobación de un medicamento biosimilar, dependerá de la complejidad de la molécula, la disponibilidad de datos de PD que se correlacionen con la eficacia, los datos de seguridad en torno al medicamento de referencia (posible gravedad de los efectos adversos e inmunogenicidad) y la posibilidad de realizar una extrapolación de indicaciones.

EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES EN MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

La extrapolación de indicaciones es una competencia de la EMA. Si un medicamento demuestra ser biosimilar para una indicación frente al producto de referencia, con comparable seguridad y eficacia en una de sus indicaciones, se podrán extrapolar otras indicaciones aprobadas para el medicamento de referencia. En el caso de que un medicamento biosimilar se vaya a utilizar en áreas terapéuticas diferentes (como por ejemplo rituximab en artritis reumatoide y en linfoma folicular), dado que el mecanismo de acción, la posología, y la farmacocinética del fármaco varían para cada una de las indicaciones, pueden ser necesarios estudios adicionales en cada una de las áreas terapéuticas. La extrapolación de los datos de seguridad se realiza una vez que se ha demostrado un perfil de seguridad similar en una de sus indicaciones. La extrapolación de los datos de inmunogenicidad no es automática y requiere para su aprobación incluir la incidencia, título, persistencia de los anticuerpos, ensayos de neutralización, valoración del impacto clínico y medidas para el manejo del potencial riesgo de inmunogenicidad³. La extrapolación de indicaciones es también realizada de forma habitual cuando se modifica la vía de administración de un medicamento biológico. Un

ejemplo de ello es rituximab, del cual se ha comercializado recientemente una presentación para administración por vía subcutánea.

INTERCAMBIABILIDAD ENTRE EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA Y EL BIOSIMILAR

Las decisiones sobre intercambiabilidad y/o sustitución dependen de las autoridades nacionales competentes y no son competencia de la EMA. Los estados miembros tienen acceso a la evaluación científica realizada por la EMA y a todos los datos presentados para fundamentar sus decisiones⁷. De acuerdo con los anteriores puntos en los que se exponen las características y el proceso de aprobación de cualquier medicamento biosimilar en Europa, algunas agencias reguladoras europeas (holandesa, finlandesa, escocesa, irlandesa y alemana) han realizado posicionamientos nacionales sobre la intercambiabilidad de los biosimilares bajo la supervisión de los prescriptores⁸. Consideran que, debido a la alta similitud que existe entre el medicamento de referencia y el biosimilar, no existe evidencia para que el sistema inmune reaccione de forma diferente ante un intercambio entre el medicamento de referencia y el biosimilar y, por esto, cualquier intercambio entre ellos puede considerarse seguro. La intercambiabilidad debe ser siempre realizada bajo la supervisión del prescriptor, realizando una adecuada monitorización clínica del paciente, informando al paciente del cambio y entrenándolo en la administración del nuevo fármaco si es necesario. Actualmente son cada vez más las evidencias que avalan la intercambiabilidad⁹⁻¹⁴.

EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES EN LOS INFORMES DEL GRUPO GÉNESIS

Cuando la elaboración de un informe del grupo GÉNESIS implique un fármaco para el que se disponga de algún medicamento biosimilar, bien como fármaco objeto central de la evaluación o bien como una de las alternativas a comparar, biosimilar e innovador se analizarán como un único fármaco, atendiendo a la condición de biosimilitud demostrada. En el informe, cada uno de los medicamentos será identificado por el

principio activo, conforme a la legislación vigente (directiva 2010/84/UE sobre farmacovigilancia y Real Decreto 1718/2010). La elección del medicamento biosimilar y de referencia en el posicionamiento final se basará en criterios de eficiencia y, de acuerdo con el principio de transparencia de GÉNESIS, se ofrecerá la posibilidad de formular alegaciones al informe de evaluación tanto al laboratorio del producto de referencia como a los de sus biosimilares.

POSICIONAMIENTO SEFH SOBRE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Teniendo en cuenta los puntos anteriormente expuestos sobre los medicamentos biosimilares, la SEFH quiere poner de manifiesto que:

1. Se dispone de un sólido marco regulador

La Unión Europea ha sido pionera en desarrollar el primer marco regulatorio para los productos biosimilares que incluye guías generales y específicas. Este marco regulatorio ha sido reconocido por diversas organizaciones internacionales como la FDA y la OMS, que lo han incorporado en sus aspectos reguladores más esenciales. Las directrices desarrolladas por la EMA garantizan la comparabilidad entre el medicamento de referencia y el medicamento biosimilar y su similitud en términos moleculares y biológicos. La aprobación de un medicamento biosimilar comparte la misma normativa de comparabilidad con el medicamento de referencia que la que se aplica a los cambios en el proceso de fabricación de los medicamentos biológicos originales. Los márgenes de equivalencia que se utilizan en los estudios comparativos clínicos de los medicamentos biosimilares son los mismos que los empleados para comparar alternativas en los ensayos clínicos.

2. Los biosimilares son seguros

La EMA ha desarrollado un sistema regulador riguroso en materia de seguridad que incluye el análisis de la inmunogenicidad del biosimilar frente al de medicamento de

referencia. Las directrices específicas de la EMA sobre inmunogenicidad avalan que la utilización del biosimilar no supondría mayor riesgo de inmunogenicidad que el que presenta el original si se modifica su proceso de fabricación. Al igual que cualquier fármaco biológico, los biosimilares están sometidos a la normativa de comparabilidad que se aplica cuando se producen modificaciones en el proceso de fabricación de estos fármacos. Los programas de farmacovigilancia que engloban la seguridad y notificación de reacciones adversas deben ser promovidos para cualquier nuevo medicamento, incluido los biosimilares.

3. La extrapolación de indicaciones puede realizarse si se ha demostrado similitud y comparable seguridad y eficacia entre el fármaco de referencia y el biosimilar en una indicación determinada³

Como se ha indicado anteriormente, la extrapolación de indicaciones es una competencia de la EMA. Cuando un medicamento ha probado su biosimilitud frente al producto de referencia para una determinada indicación, con comprable seguridad y eficacia, se podrán extrapolar sus indicaciones a otras aprobadas para el medicamento de referencia. No obstante, cuando las áreas terapéuticas en las que se va a utilizar el biosimilar sean diferentes, se podrán requerir ensayos clínicos de eficacia y seguridad en aquellas poblaciones en la que puedan detectarse las posibles diferencias en cuanto a resultados clínicos, dado que el mecanismo de acción, la posología y la farmacocinética del fármaco varían para cada una de las indicaciones. En la mayoría de los casos se realiza la extrapolación de los datos de seguridad una vez que se ha demostrado un perfil de seguridad similar en una de sus indicaciones. En cuanto a la inmunogenicidad, la extrapolación de estos datos no es automática y requiere para su aprobación incluir diversos parámetros y medidas que permitan el manejo del potencial riesgo de inmunogenicidad. La extrapolación de indicaciones se realiza de forma habitual cuando se modifica la vía de administración de un medicamento biológico.

4. La intercambiabilidad entre los medicamentos de referencia y los biosimilares cada vez se sustenta en mejor evidencia

En Europa, las agencias reguladoras nacionales son las responsables de definir los criterios sobre la intercambiabilidad y/o la sustitución. En diversos países, estas 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 hospitalario. Esta decisión se basa en que, debido a la alta similitud que existe entre el medicamento de referencia y el biosimilar, consideran que no existe evidencia para que el sistema inmune reaccione de forma diferente ante un intercambio entre el medicamento de referencia y el biosimilar, por lo que cualquier intercambio entre ellos puede considerarse seguro.

5. El papel de las CFyT de los Hospitales así como el de las Comisiones Autonómicas sobre la evaluación e inclusión de los medicamentos biosimilares en los hospitales es clave. En estas comisiones se establecerán los criterios de uso, intercambio terapéutico y seguimiento como con cualquier otro medicamento biológico

Las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los Hospitales así como las Comisiones Autonómicas son organismos de consenso cuya función primordial es favorecer el uso racional del medicamento. Estas comisiones serán las responsables de determinar el posicionamiento del producto 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 (Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Capítulo III, artículo 84). Cada CFyT establecerá la posibilidad y los criterios aplicables en caso de intercambiabilidad de cada biosimilar, mediante el consenso de todas las partes interesadas (médicos prescriptores, farmacéuticos hospitalarios, farmacéuticos de Atención Primaria, responsables sanitarios y pacientes). La intercambiabilidad en el medio hospitalario es posible, si así se aprueba en las CFyT de los Centros Hospitalarios

y/o Comisiones Autonómicas, y junto con el juicio del médico prescriptor, que se ve representado en este órgano colegiado.

6. Debe asegurarse la trazabilidad de medicamentos biosimilares

Dado que los medicamentos biológicos están elaborados a partir de organismos vivos, la sustancia activa de un medicamento biológico está sujeta a un grado de variabilidad entre lotes. Al igual que el resto de los medicamentos biológicos, para garantizar la inequívoca identificación y trazabilidad del medicamento biosimilar prescrito, preparado, dispensado y administrado, deberán establecerse mecanismos que, garantizando la prescripción por principio activo, permitan registrar también la marca comercial, el número de lote y la caducidad del medicamento¹⁵. Estos datos deberían figurar tanto en el acondicionamiento primario como en el secundario de los medicamentos y constar en la historia clínica del paciente, facilitándose este procedimiento mediante la implantación de mecanismos automatizados. Además de proporcionar una correcta trazabilidad de los medicamentos, estas medidas permiten asegurar la farmacovigilancia y seguridad de los medicamentos, que deben ser promovidas para cualquier nuevo medicamento, incluidos los biosimilares.

7. Debe ofrecerse información sobre medicamentos biosimilares.

Creemos necesario que las autoridades sanitarias competentes asuman la responsabilidad de la difusión de información imparcial y objetiva sobre los medicamentos biosimilares y potencien la transmisión mutua de conocimiento en esta área. La experiencia de los farmacéuticos hospitalarios en el proceso de selección de medicamentos y de información y formación de los mismos tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes debe tenerse en consideración en este desarrollo informativo y formativo. Cuando se aplique la intercambiabilidad entre medicamentos biosimilares o con el producto de referencia se debe informar al paciente de dicho cambio y entrenarlo en la administración del nuevo fármaco si es necesario. Los pacientes deben tomar parte de las decisiones terapéuticas que influyen en su salud,

para lo que requieren una adecuada formación e información por parte de todos los profesionales sanitarios implicados en su tratamiento.

8. Los biosimilares favorecen la sostenibilidad del sistema sanitario

El interés de la SEFH por participar en la mejora del acceso a los nuevos fármacos y la eficiencia del Sistema Nacional de Salud ha quedado evidenciado en múltiples ocasiones, como se demuestra con el documento de posicionamiento de acceso a fármacos antineoplásicos¹⁶. La introducción de los medicamentos biosimilares en la terapéutica asistencial permite un control más eficiente del gasto farmacéutico, al obtener resultados en salud similares a los medicamentos originales, pero a un coste inferior. El acceso a los nuevos fármacos que aporten beneficio clínico puede verse mejorado con la introducción de los biosimilares puesto que suponen una reducción de costes. El acceso a nuevos fármacos está favorecido por la Ley de Contratos del Sector Público y a la contratación mediante concursos públicos, a la cual está sometida la adquisición de medicamentos para los hospitales públicos y donde los biosimilares compiten en igualdad de condiciones con los medicamentos originales. En algún caso (filgrastim, eritropoyetinas, insulinas y otros) se ha realizado el cambio de medicamentos en la práctica asistencial, no evidenciando que el cambio haya resultado en efectos negativos en la efectividad ni en la seguridad, pero sí en eficiencia, aportando un ahorro importante en términos económicos para el Sistema Nacional de Salud¹.

9. El farmacéutico de hospital tiene un papel clave en la gestión farmacoterapéutica de los biosimilares

El farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria aboga por colaborar activamente y en consenso con todos los profesionales sanitarios implicados dentro del seno de la CFyT de cada centro sanitario o a nivel autonómico en la selección de medicamentos biosimilares, en la información y transferencia de conocimiento entre profesionales sanitarios y pacientes y en el establecimiento de protocolos que determinen cuándo y en qué condiciones un biológico original es intercambiable por el biosimilar

correspondiente. Del mismo modo que con los demás medicamentos, participará activamente en labores de farmacovigilancia mediante la notificación de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) de los medicamentos biosimilares y en los programas de seguridad ligados al registro de nuevos medicamentos. Al igual que con el resto de los medicamentos biológicos, el farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria asume una importancia clave en asegurar la trazabilidad en todas las etapas de utilización del biosimilar.

La SEFH es consciente de que la introducción juiciosa de los biosimilares contribuye a mejorar la accesibilidad de muchos pacientes a los tratamientos biológicos, así como contribuir a la sostenibilidad del Sistema Sanitario. La garantía que supone el estricto procedimiento de autorización que lleva a cabo la EMA asegura la eficacia y seguridad de los biosimilares. La aplicación de esta autorización a nivel hospitalario debe ser llevada a cabo de manera transparente y mediante el adecuado consenso profesional, hecho que se asegura a través del posicionamiento de estos medicamentos en un órgano competente como es la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre biosimilares. 24 de septiembre de 2015. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpdfs/Posicionamiento_Biosimilares_SEFH_VF.pdf [acceso 27/05/2017]
2. European Medicines Agency (EMA): Guidelines on Similar Biological Medicinal Products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. [acceso 09/05/2017]
3. European Medicines Agency and the European Commission. 2017. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. . Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf [acceso 27/05/2017]
4. European Medicines Agency (EMA) . ICH Q5E, CPMP(ICH/5721/03. Comparability of Biotechnological/ Biological products: Note for guidance on biotechnological/ Biological products subject to changes in their manufacturing process. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf. [acceso 09/05/2017]
5. Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report(EPAR) documents. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):829-34.
6. European Medicines Agency (EMA): Product-specific biosimilar guidelines. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Product-specific_biosimilar_guidelines. [acceso 09/05/2017]

7. European Medicines Agency (EMA).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000129.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0f [acceso 09/05/2017]
8. 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.
9. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, et al; NOR-SWITCH study group. 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.
10. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):690-696.
11. Park W, Suh CH, Shim SC, Molina FFC, Jeka S, et al. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs*. 2017 Jun 9. doi:10.1007/s40259-017-0233-6.
12. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug 9. pii: annrheumdis-2017-211591.
13. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, et al. Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;29(11):1290-1295.
14. Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, Medina Medina R, Salgueiro Rodríguez I, et al. Evolution after switching to biosimilar infliximab in inflammatory bowel

disease patients in clinical remission. Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug 30. pii: S0210-5705(17)30182-6.

15. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. «BOE» núm. 17, de 20 de enero de 2011. Referencia: BOE-A-2011-1013

16. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital al acceso a nuevos fármacos antineoplásicos.

https://www.sefh.es/sefhpdfs/posicionamiento_SEFH_acceso_farmacos_oncologicos_2015.pdf [acceso 27/05/2017]

Desarrollado por los grupos de trabajo de la SEFH: Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) y Grupo de Farmacia Oncológica (GEDEFO), con la colaboración de los integrantes del proyecto MAPEX_SEFH de Pacientes Externos. Aprobado en la Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con fecha 17 de octubre de 2017.