



Başak Yalçın,
Nilgün Atakan*,
Nihal Kundakçı**,
Ferda Artüz***

Biyobenzerler: Biyolojik Tedavilerde Yeni Bir Boyut

Biosimilars: A New Aspect in the Biological Treatments

Özet

Biyoteknolojik ilaçlar (biyolojik ajanlar, biyolojikler) DNA teknolojisi ve hibridoma yöntemleri ile üretilen tıbbi ürünlerdir. Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde biyoteknolojik ürünler etkin olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların çeşitliliği ve kullanım alanları her geçen gün artarak devam etmektedir. Psoriasis, biyoteknolojik ürünlerin en sık kullanıldığı deri hastalığıdır. Bu ilaçların kullanılmaya başlanması ile hastalığın tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ancak biyoteknolojik ürünler pahalı ilaçlardır. Bunun önüne geçebilmek için son yıllarda orjinal ilaçların biyobenzerleri üretilmeye başlanmıştır. Biyobenzerlerin ortaya çıkmaya başlaması bazı çekinceleri ve sorunları da beraberinde getirmiştir. Öncelikle biyobenzer ilaçlar orjinal ilacın özdeşi değildir ve bu ilaçların kullanımını sonucu ortaya çıkacak etkinlik ve yan etkiler henüz tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca biyobenzerlerin adlandırma ve takiplerinin ne şekilde yapılacağı ve bu ilaçların birbiri yerine kullanılması ya da değiştirilmesinin nasıl olacağı henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Bu makalada biyobenzerlerle ilgili dünya sağlık otoritelerinin bazı öneri ve kararları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Biyolojikler, biyobenzerler, biyoteknolojik ilaçlar, psoriasis, anti- TNF ilaçlar, deri hastalıkları

Abstract

Biotechnological drugs (biological agents, biologics) are medical products, which are produced by DNA technology and hybridoma methods. Nowadays these drugs are effectively used in the treatment of several diseases with a consistently increasing diversity and indication spectrum. Psoriasis is the major dermatological disease in which biologics are used successfully. With the use of these drugs important improvements were achieved in the treatment of the disease. However these drugs are very expensive. To preclude this disadvantage, biosimilar drugs have been produced recently. Together with the appearance of biosimilars in the markets some problems and concerns related to these drugs begin to appear as well. First of all biosimilars and original biologics are not identical molecules and their efficacies and side effects may be different. Secondly their naming, tracking, interchangeability and substitution criteria are not clear yet. In this article we discuss the opinions and recommendations of major health authorities in the world about these concerns.

Key words: Biologics, biosimilars, biotechnological drugs, psoriasis, anti-TNF drugs, skin diseases

Giriş

Biyoteknolojik ilaçlar (biyolojik ajanlar, biyolojikler) DNA teknolojisi ve hibridoma yöntemleri ile üretilen tıbbi ürünlerdir. Bitki ve hayvan hücreleri, bakteriler, virüsler ve mantarlar kullanılarak üretilen bu ilaçlar vücutta mevcut olan proteinlerin eksikliğini gidermek, fonksiyonlarını desteklemek ya da inhibe etmek için kullanılmaktadır. Bu

ürünler sitokinler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri, monoklonal antikorlar, aşılarda ve hücre/doku tabanlı moleküllerden oluşan biyolojik faktörlerdir (1). Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde biyoteknolojik ürünler etkin olarak kullanılmaktadır ve bu ilaçların çeşitliliği ve kullanım alanları her geçen gün artarak devam etmektedir. Psoriasis, biyoteknolojik ürünlerin en sık kullanıldığı deri hastalığıdır (2). Kronik, immuno-

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

*Hacettepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

***Ankara Numune Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Deri
ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Başak Yalçın,
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Gsm: +90 505 378 06 38

E-posta: yalcinbasak@yahoo.com

Geliş Tarihi/Submitted: 03.02.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 12.05.2014

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis patogenezi halen kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, genetik yatkınlığı olan bireylerde başta kazanılmış bağışıklık sistemi hücrelerinden yardımcı T (Th)1 ve Th17 hücreler olmak üzere doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin diğer bazı elemanları ve sitokinlerinin aktif rol oynadığı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu doğrultuda, immün sistem üzerine etki eden bazı tedavi yöntemleri psoriasis tedavisinde de yıllardır kullanılmaktadır (3). Günümüzde ise biyoteknoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak hastalığın tedavisinde hedefe yönelik biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Bunların başlıcaları TNF alfa'yı hedefleyip inhibe eden etanercept, infliximab ve adalimumab ile IL-12/ 23'ü hedefleyip inhibe eden ustekinumab'dır (4). IL17 ve IL-17 reseptörü inhibitörlerinin faz 3 çalışmaları ise halen devam etmektedir (5). Biyolojik tedavilerin kullanıma girmesi ile birlikte psoriasis daha etkin ve güvenli bir şekilde tedavi edilmeye başlanmıştır. Hastalığa bağlı yaşam kalitesi parametrelerinde belirgin bir düzelleme sağlanmış ve hastalıkla ilgili komplikasyonlarda da ciddi bir azalma elde edilmiştir (6). Buna karşın biyolojik ajanlar karmaşık moleküler yapıları ve üretimlerindeki zorluklar nedeniyle klasik ilaçlara göre çok daha pahalı olan ürünlerdir. Bu durum hem hasta, hem de sağlık sigortası kuruluşları ve hekimleri zor durumda bırakmaktadır. Bu nedenle son yıllarda biyolojik ajanların benzerlerinin yani biyobenzerlerin üretildiği büyük bir sektör oluşmaya başlamıştır (7). Bu şekilde ilaçların ucuzlaması ve daha kolay ulaşılır hale gelmesi amaçlanmaktadır. Ancak bu durum bazı çekinceleri ve sorunları da beraberinde getirmektedir. Çünkü biyolojiklerin klasik ilaçlardan farklı olarak bire bir kopyalanması imkansızdır. Bu nedenle biyobenzer ilaçların etkinlik ve güvenilirlik açısından orjinal ürünlerin yerini tutup tutamayacağı ile ilgili ciddi endişeler vardır (8). Ayrıca biyobenzerler ve orjinal moleküller özdeş ürünler olmadıkları için bunların ne şekilde adlandırılacağı, etkinlik ve yan etkiler açısından nasıl takip edileceği, birbirleri ile yer değiştirilmesi ya da birbirinin yerine kullanılmasının nasıl olacağı halen üzerinde fikir birliği oluşturulamayan önemli konulardır (9).

Biyobenzer İlaçlar, Bunların Adlandırılması, Değiştirilebilmesi ve Yerine Kullanılabilmesi (Naming, Interchangeability/Substitution)

Biyoteknolojik ilaçları kimyasal ilaçlardan ayıran başlıca özellikleri bu ilaçların hem yapısal hem de etki mekanizması açısından çok daha karmaşık olmaları ve stabiliteilerinin düşük olmasıdır. Örneğin kimyasal ilaçların moleküler ağırlıkları düşüktür, iyi tanımlanmış tek boyutlu sabit yapıları mevcuttur ve organizmada genellikle bir ya da birkaç yolağı etkilerler. Biyoteknolojik ilaçlar ise molekül ağırlığı oldukça büyük, kırılğan 3 boyutlu yapıya sahip, heterojen moleküllerdir ve etki mekanizmalarını gösterirken önceden tahmin edilmesi zor olan onlarca gen ile etkileşim oluştururlar (10). İki grup ilacın sahip olduğu bu farklılıklar, bunların üretim özelliklerinin de çok farklı olmasına yol açmaktadır. Basit yapılarından dolayı kimyasal ilaçların üretimi daha kolaydır. Biyoteknolojik ilaçlar ise canlı hücreler tarafından üretilen, üretimi oldukça zor ve uzun süren ilaçlardır. Bu ilaçlarda üretim şekillerine göre kolaylıkla farklı izoformlar ve kompozisyonlar ortaya çıkabilmektedir. İstenmeyen bu durumu önlemek için üretim aşamasında tek bir hücreden oluşan idantik hücre klonları

kullanılır. Bu hücrenin seçimi de gelişigüzel değil oldukça titizlikle yapılır. Çalışmalar sonucunda en iyi aktiviteye sahip olduğu düşünülen hücre dizisi, en üstün kalitede ürünü elde etmek için seçilir (11). Bu seçim sırasında önemsenmeyen ya da gözden kaçan çok küçük bir farklılık bile oldukça farklı bir ürünün ortaya çıkmasına yol açabilir. Hatta aynı moleküler yapıya ve ağırlığa sahip olup aynı tip hücrelerde ya da mikroorganizmalarda üretilen ilaçlar bile farklı farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerden dolayı orjinal molekülün aynısı olamayabilir. Yani biyoteknolojik ürünler tam olarak kopyalanamayan ürünlerdir (12). Bu nedenle referans biyoteknolojik ilaçtan esinlenerek üretilen benzer ilaçlar Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency- EMEA) tarafından biyobenzer ilaç, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization- WHO) tarafından biyobenzer ürünler, takip eden protein ürünler ya da sonradan piyasaya giren biyolojikler diye adlandırılmaktadır. Bu kuruluşlar tarafından iki ilacın birbirinden farklı olduğu, bu nedenle farklı etki, yan etki ve güvenlik özelliklerinin olabileceği net bir şekilde kabul edilmektedir (7,13). Bunun örneği daha önce interferon alfa'da meydana gelmiştir. Orjinal ürün olan Roferon A'nın biyobenzeri olarak üretilen Alpheon daha fazla yan etkilere neden olmuş ve hastalığı kontrol edip relaps sürelerini kısaltmada yeteri kadar başarılı olamamıştır. Bu nedenle EMEA tarafından reddedilmiştir (14). Biyobenzer ilaçlarla ilgili en önemli etkinlik ve güvenlik sorunlardan bir tanesi de bu ilaçların referansilaçtan farklı olmaları nedeniyle immünojenik özelliklerinin farklı olmasıdır. Bu durumda farklı antikorlar üretilecek ve ortaya çıkan yeni antikorlar bazen yaşamı tehdit eden ciddi antikor aracılı reaksiyonlar oluşmasına, bazen nötralizasyon ve etkinlik kaybı meydana gelmesine, bazen de alerji, anafilaksi gibi genel immün etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilecektir. Bu durum bazen aynı ilaç için bile geçerli olabilir (11,15). Üretim aşamasında önemsenmeyecek kadar küçük görülen bir değişiklik tamamen farklı immünojenitede yeni bir ürünün ortaya çıkmasına neden olabilir. Bunun örneği bir rekombinant eritropoetin olan Epoetin'de yaşanmıştır. İlaç kullanıma girdikten 10 yıl sonra nötralize edici antikorlar geliştiği ve bunların transfüzyon, immüsüpresif tedavi ve daha sonra da böbrek transplantasyonu gerektiren dirençli anemiye yol açtığı görülmüştür. Bu kadar uzun süre sonra ortaya çıkan bu komplikasyonun, üretim aşamasında yapılan çok küçük bir değişiklik nedeniyle olduğu düşünülmüştür (16). Bu gibi olumsuzlukların olmaması için uluslararası kuruluşlar ciddi önlemler almaktadır. Örneğin psoriasis tedavisinde daha önce kullanımda olan anti CD11a monoklonal antikor ealizumabın Faz 3 çalışmaları sırasında üreticisinin değişmesi ile yeni ilaçta bazı değişikliklerin ortaya çıktığı farkedilmiş ve FDA ilacın faz 3 çalışmalarının tekrarlanmasını istemiştir. Bu durum ilacın FDA onayı alması ve piyasaya çıkmasını 2 yıl geciktirmiştir (9).

Biyobenzer İlaçlar Nasıl Adlandırılmalıdır?

Referans ilaç ile biyobenzer ilaç farklı ürünlerdir. Bu nedenle bunların farklı etki, yan etki ve güvenlik profilleri olması kaçınılmazdır. Böyle olunca bu ilaçların birbirinden farklı adlandırılması gerekmektedir. WHO, biyobenzerlerin takip edilebilir olması için özgün kimlikleri olması gerekliliği üzerinde durmaktadır. Özellikle yan etki takibinde biyoteknolojik ilacın uluslararası patentsiz ismine

(International non-proprietary names: INN) ek olarak marka adı, üretici firmanın ismi, lot numarası ve üretildiği ülke bilgilerinin de sağlanması istenmektedir. Ayrıca referans ürünle biyobenzer ürünün prospektüslerinde ürüne özgü güvenlik, pozoloji, kontraendikasyonlar, uyarılar ve yan etkilerin de ayrı ayrı belirtilmesi beklenmektedir (17). Örneğin farklı hücre dizilerinde üretilmeleri nedeniyle orjinal büyüme hormon preparatı olan Humatrop ve biyobenzer ilaç Valtropin ancak farklı uyarılar ve dikkat edilecek hususlar kılavuzu ile onay alabilmiştir (18).

Biyobenzer ilaçların isimlendirmesi ile ilgili uluslararası bir fikir birliği henüz oluşmamıştır. Avrupa Birliği ülkeleri isimlendirmeyi sponsora bırakırken Amerika Birleşik Devletleri'nde durum henüz belirsizliğini korumaktadır. Japonya ve Kanada'da ise biyobenzerlerin INN programında müstakil bir özgün isme sahip olma gerekliliği vardır (19).

Biyobenzer ilacın özgün bir isme sahip olması şu nedenlerle önemlidir: herşeyden önce biyobenzer ürünler, adında da belirtildiği gibi referans ürünlerle özdeş değildir. Özdeş olmayan iki ilacın aynı ismi taşıması bu iki ilacın hatalı bir şekilde birbirinin aynı gibi kabul edilmesi ve otomatik olarak değiştirilebilmesi anlamına gelir ki bu durum ciddi sorunlar doğurabilir. Örneğin birbirinin aynı olmayan iki ilacın etki ve yan etkilerinin takibi ancak bunların farklı isimlerle isimlendirilmeleri sayesinde gerçekleştirilebilir. Diğer türlü birinde ortaya çıkacak yan etki ya da etki azlığı haksız yere diğer ilaca da maledilmiş olacak ve bu şekilde doğru bir takip gerçekleştirilemeyecektir. Bunun dışında bu ilaçların farklı INN'ler ile adlandırılması ilacın reçetelenmesi, hastaya uygulanması ve doktorlar ya da bilim adamları tarafından ilaçla ilgili iletişim kurulup bilgi alışverişi yapılmasını da daha kolay bir hale getirecektir (20).

Biyoteknolojik Ürünlerde Yerine Kullanma ya da Değiştirilebilme Mümkün müdür?

Bir ilacın değiştirilebilir olması, tedavi devam ederken tedavide kullanılan bir ilaçtan hekimin insiyatifi ile eşdeğer olan başka bir ilaca geçilebilmesidir. Bu karar yalnızca hekim tarafından verilebilir. Yerine kullanılabilme ise hekim tarafından özellikle belirtilmediği sürece aynı INN ile adlandırılan ilaçların hekimin rızasına gerek duyulmadan eczane ya da hastanede birbirinin yerine verilebilmesidir. Değiştirilebilme ve yerine verilme durumları birçok kimyasal ilaç için mümkündür ve sıkça yapılmaktadır. Ancak biyoteknolojik ürünlerde durum farklıdır. EMEA başta olmak üzere çeşitli Avrupa ülkeleri enstitü ve ajansları biyoteknolojik ilaçların hekimin onayı ile değiştirilebilir olabileceğine, hekimin insiyatifi dışında yerine kullanılmayacağına karar vermiştir (21,22). Çünkü referans ilaçla biyobenzer ilacın birbiri yerine kullanılabilmesi için bunların hem yapıca özdeş olması hem de biyolojik olarak kanıtlanmış eşitliklerinin olması gerekmektedir. Aynı moleküler yapıya sahip olan ilaçların birbiri yerine kullanılabilmeleri kimyasal ilaçlar için mümkün olabilir. Çünkü bu durumda orjinal ve jenerik ilaçlar etkinliği aynı olan özdeş ilaçlar olarak kabul edilir ki bu ilaçlarda bile aynı kimyasal bileşik olmalarına rağmen bazı hastalar tarafından tolere edilebilmeme durumu söz konusudur (7). Birbirinden bağımsız olarak üretilen biyoteknolojik ilaçlar ise protein sekansı, moleküler yapısının katlanma şekli, glikolizasyon

paterni, fonksiyon ve immünojenitesi açısından diğerinden farklıdır (1,18). Hatta bir biyoteknolojik ilacın üretim aşamasında, onaylanmış bir değişiklik yapıldığı durumlarda bile ortaya çıkan yeni ürün ilkinin yerine geçemez. Bu nedenle uygun düzenlenmiş geniş katımlı klinik çalışmalarla desteklenmediği sürece bu ilaçlar birbiri yerine kullanılamaz (18,19,22).

Aslında bir biyoteknolojik ürünün hekimin onayı dahilinde bile biyobenzeri ile değiştirilmesi kaçınılması gereken bir durum olmalıdır. Çünkü bir biyolojik üründen diğerine geçmek antikor üretim riskini ciddi şekilde arttırmaktadır. Bu nedenle uygun çalışmalardan geçmiş ve onaylanmış ürünler bile olsa bunların değiştirilerek birbiri yerine kullanılması uygun değildir. Eğer bir değişiklik yapılacaksa bu durum hastanın tedavi sürecindeki bir değişiklik olarak kabul edilmeli ve bu değişim yalnızca kesin tıbbi nedenler varsa yapılabilir. Eğer referans ilaç yerine biyobenzer ilaç kullanımı planlanıyorsa bunun tedavi başlamadan önce belirlenmesi ve o şekilde kullanılması daha uygun olacaktır. Bu şekilde hem etkinlik ve yan etkiler daha güvenli ve doğru olarak takip edilebilecek hem de biyobenzerle ilgili veri birikimi sağlanıp bu iki ürünün birbiri ile karşılaştırılması mümkün olabilecektir (9,10).

Biyobenzer ilaçların referans ilaçlar gibi güvenli olduğunu kanıtlayan yeterli veri bulunduğu durumlarda bile bu ürünlerin birçoğunun referans ilaca göre çok daha az hastada kullanılmış olduğu bilinmektedir. Ayrıca biyobenzer ilaçların onay alma süreci daha kısadır ve bu ilaçların etkinliği ve yan etkileri kısıtlı sayıda hastada denenmiştir. Bu nedenle özellikle belirli bir klinik tecrübenin henüz oluşmadığı biyobenzer ilaçlarla ilgili olarak bazı doktor ve hastalarda güvensizlik durumu söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle ilacın değiştirilebilir ya da yerine kullanılabilir olması, bu konuda endişesi olmayan hekimin insiyatifinde olmalıdır (7,17,23).

Sonuç

Biyoteknolojik ürünler ve biyobenzerler her geçen gün günlük pratiğimizde daha sık kullanacağımız tedavi ajanları olacaktır. Bu ürünlerin ve bunları kullanma sürecinde yaşanabilecek problemlerin bilinmesi hem hasta hem de hekim açısından önemlidir. Özellikle yakın zamanda sayılarının hızla artacağı tahmin edilen biyobenzerlerin kullanımı ve takibi ile ilgili esasların ülkemizdeki sağlık otoriteleri tarafından bir an önce belirlenmesi, bu ürünlerin birbirinden ayrımının sağlanması ve bu ilaçlarının birbiri yerine kullanım ve değiştirilebilme yetkisinin hekime bırakılması hasta sağlığı ve takibi açısından uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:267-72.
2. Gooderham M. Small molecules: an overview of emerging therapeutic options in the treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2013;18:1-4.
3. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:3-11.
4. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167(Suppl 3):12-20.
5. Ariza ME, Willams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol* 2013;146:131-9.

6. Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate- to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol* 2012;167(Suppl 3):3-11.
7. Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: it's not as simple as cost alone. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:459-64.
8. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs* 2013;27:203-11.
9. Strober BE, Armour K, Romiti R, et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: What the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:317-22.
10. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GoBi Journal* 2012;1:13-6.
11. Schellekens H. The first biosimilar epoetin: but how similar is it? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:174-8.
12. Roger SD, Mikhail A. Biosimilars: Opportunity or Cause for Concern? *J Pharm Pharmaceut Sci* 2007;10:405-10.
13. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Expert Committee on Biological Standardization Geneva, 19-23 October 2009.
14. http://www.redorbit.com/news/health/557861/european_panel_snuubs_biopartners_alpheon/index.html
15. European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins (EMA, London, 2007; accessed 3 July 2012).
16. Sathish JG, Serhu S, Bielsky MC, et al. Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:306-24.
17. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, et al. Clinical trial design in biosimilar drug development. *Invest New Drugs* 2013;31:479-87.
18. Declerck P. Biologicals in the era of biosimilars: implications for naming and prescribing. *Eur J Hosp Pharmacy Practice* 2007;13:51-3.
19. Russell AS, Ahluwalia V, Barnabe C, et al. Subsequent entry biologics/biosimilars: a viewpoint from Canada. *Clinical Rheumatology* 2012;31:1289-92.
20. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *European Journal of Haematology* 2011;86:277-88.
21. Li E, Hoffman JM. Implications of the FDA draft guidance on biosimilars for clinicians: what we know and don't know. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:368-72.
22. Ebberts HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nature Biotechnology* 2012;30:1186-90.
23. Dörner T, Strand V, Castaneda G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:322-28.