



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO  
CON UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR EN PACIENTES QUE RECIBEN  
INFLIXIMAB EN CONDICIONES DE USO APROBADAS EN EL PETITORIO  
FARMACOLÓGICO DE ESSALUD**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Diciembre, 2018*



**IETSI** INSTITUTO DE  
EsSalud EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN



## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Paula Alejandra Burela Prado - Sub Gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
3. Edward Mezones Holguín- Consultor, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Gadwyn Sánchez Félix – Médico Dermatólogo – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
5. Roció Gamboa Cárdenas - Medica Reumatóloga - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS

La médica Roció Gamboa Cárdenas declara haber recibido financiamiento para viajes, alojamiento o gastos para congresos por parte de Pfizer y Novartis. Además, declara haber recibido financiación o contratos de Pfizer en proyectos de investigación en el campo de la salud, específicamente un grant irrestricto para un estudio de cohorte en artritis reumatoide y el médico Edward Mezones-Holguín ha realizado actividades académicas financiadas de manera indirecta por Jansen una compañía de Johnson & Johnson. Los otros miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y Seguridad de la continuación del tratamiento con un medicamento biosimilar en pacientes que reciben Infiliximab en condiciones de uso aprobadas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2018.



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La biológicos constituyen una alternativa terapéutica para diversas condiciones médicas, dentro de los cuales se encuentra el infliximab. Este medicamento cuenta con aprobación dentro del Petitorio Farmacológico del Seguro Social de Salud (EsSalud) del Perú, para las siguientes condiciones: Artritis reumatoide, artropatía psoriática, psoriasis severa, colitis ulcerativa, Enfermedad de Crohn y espondilitis anquilosante refractarias al tratamiento.
- Los biosimilares son una alternativa eficaz, segura y aprobada para el tratamiento de dichas condiciones en pacientes categorizados como tributarios para iniciar el tratamiento con infliximab. No obstante, existe un grupo de pacientes que reciben tratamiento con el producto biológico de referencia (PBR), en quienes debe valorarse la posibilidad de continuar su régimen terapéutico con un producto biológico biosimilar (PBB).
- Se llevó a cabo una revisión sistemática de estudios aleatorizados controlados con respecto a la continuación del tratamiento con biosimilares en pacientes que reciben infliximab de referencia en las condiciones de uso aprobadas en el petitorio de EsSalud. Así, se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas en: PubMed-MEDLINE, SCOPUS, WOS, EMBASE, TRIPDATABASE, DARE, Cochrane Library, NICE, AHRQ, SMC, McMaster-PLUS, CADTH, y HSE hasta enero de 2018.
- Un total de 1136 registros fueron identificados en la búsqueda primaria, a partir de los cuales se removieron 337 duplicados. De los 799 registros tamizados, se excluyeron 785 en la evaluación por título y resumen. De ellos, 14 documentos fueron evaluados a texto completo, y tras ese proceso se incluyeron cinco ensayos clínicos, correspondientes a cinco publicaciones, para realizar la valoración de riesgo de sesgo.
- El biosimilar CTP-13 fue evaluado en cuatro ensayos, mientras que la investigación restante evaluó el biosimilar SB2. Por un lado, dos estudios fueron doble-ciego y no encontraron diferencias en términos de eficacia y seguridad entre los pacientes que les cambió de Infiliximab de referencia a un PBB (CTP-13 en uno de ellos y SB2 en el otro) frente a aquellos que mantuvieron el tratamiento con el producto biológico de referencia. Mientras los tres estudios restantes fueron continuación a etiqueta abierta de ensayos clínicos primarios, en los cuales se reportó no encontrar diferencias en términos de eficacia y seguridad entre las personas que inicialmente recibían el PBR y cambiaron a un biosimilar, frente a aquellas que mantuvieron su tratamiento con PBB.





DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR EN PACIENTES QUE  
RECIBEN INFILIXIMAB EN CONDICIONES DE USO APROBADAS EN EL PETITORIO FARMACOLÓGICO DE ESSALUD

- Más allá de las limitaciones propias de los estudios primarios controlados publicados hasta la fecha, el hecho de que dichas investigaciones muestren que no hubo diferencias respecto al beneficio neto que significa continuar el tratamiento con el infliximab original o intercambiar a su PBB en términos de eficacia y seguridad, y en virtud del costo de oportunidad como legítimo principio de salud colectiva; el intercambio hacia un biosimilar en pacientes que reciben el infliximab original constituye una alternativa terapéutica válida con buen perfil de eficacia y seguridad para el manejo de las condiciones de uso aprobadas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
- Es preciso indicar que, ante la similitud de los efectos, la diferencia sustancial de costos entre las dos alternativas representa una ventaja para los sistemas de salud, los cuales deben optar por tecnologías sanitarias con un mejor perfil de costo de oportunidad que permita maximizar los beneficios de los limitados recursos que poseen, en busca de optimizar su cobertura.
- Así, dada la diferencia sustancial de los costos entre el PBR y el PBB, y el no reporte de diferencias en materia de eficacia y seguridad entre los grupos de intercambio y los de mantenimiento en los estudios controlados incluidos en nuestra revisión; no existe evidencia para no recomendar la intercambiabilidad. Ergo, la continuación del tratamiento con un PBB de los evaluados en el presente dictamen en pacientes que reciben el infliximab original para las condiciones de uso aprobadas en EsSalud sería una práctica válida, confiable y costo-oportuna en el actual contexto.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

En la actualidad, los medicamentos biológicos constituyen opciones terapéuticas relevantes para distintas enfermedades. Estos productos son moléculas de gran tamaño, estructura compleja, y con frecuencia, altamente específicos puesto que son derivados de organismos vivos ("§262. Regulation of Biological Products" n.d.). Los biológicos son usados para tratar varias enfermedades que involucran entre otras condiciones, aquellas en donde hay alteración del sistema inmunológico. Existen estudios aleatorizados controlados que han mostrado su eficacia, al disminuir de manera significativa la sintomatología, y mejorar la calidad de vida de las personas bajo tratamiento (Zelikin, Ehrhardt, and Healy 2016; Bendtzen 2012). No obstante, una proporción importante de pacientes no responden, tienen una respuesta inadecuada al tratamiento inicial (falla primaria), pierden respuesta con el tiempo (falla secundaria), o pueden desarrollar eventos adversos potencialmente limitantes de la terapia (Strand et al. 2017).

El infliximab (REMICADE®), es un fármaco biológico, inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), cuya utilización ha sido aprobada para diversas enfermedades, entre ellas: artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (ESAN), psoriasis severa, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa ("Remsima (Infliximab)" n.d.; Food and Drug Administration 2013). La eficacia y seguridad de este medicamento sobre dichas enfermedades han sido evaluadas en diferentes estudios, tanto observacionales como experimentales, donde se reportaron resultados satisfactorios (Li, Zheng, and Chen 2017). En consecuencia, debido a dicha evidencia positiva, el infliximab es una terapia válida para las citadas condiciones, lo cual conllevó a su inclusión en el Petitorio del Farmacológico de EsSalud ("Petitorio Farmacológico EsSalud 2017" n.d.).

Si bien la utilización de biológicos, como es el caso del infliximab en las condiciones descritas, es recomendable, el acceso a este tipo de medicamentos biológicos constituye un reto para los sistemas de salud, sobre todo en países de medianos y bajos ingresos. Debido al alto precio que suelen tener estos productos, la compra de manera particular por parte de las personas es una práctica infrecuente, por lo que su adquisición se circunscribe fundamentalmente a las instituciones aseguradoras. Esta situación produce repercusiones negativas en términos de equidad y supone un esfuerzo económico importante, sobre todo a nivel estatal, puesto que suelen ser las aseguradoras públicas las que cuentan con mayor cobertura y demanda, en contraposición a las carencias presupuestales que con frecuencia tienen (Putrik et al. 2014). Recientemente, la expiración de patentes y protección de datos para un grupo principal productos biológicos innovadores, dentro de ellos el infliximab - cuya patente venció el año 2015 - ha abierto las puertas de ingreso al mercado a nuevos



medicamentos biológicos que puedan ser “similares” al producto bioterapéutico de referencia (Zahl 2017; Sheets 2017). Subsecuentemente, emerge la necesidad de contar con intervenciones que tengan similitud de efectos a un menor costo y que logren cumplir con la normativa correspondiente.

Los productos biológicos biosimilares (PBB) resultan ser una alternativa de tratamiento eficiente frente a los productos biológicos de referencia (PBR), en virtud de ofrecer similitud de efectos a un menor costo. Un PBB contiene una versión activa de un PBR con características semejantes con respecto a su actividad farmacológica, eficacia y seguridad (Gamez-Belmonte et al. 2018). Las dos últimas características de los biosimilares ha sido evaluada al compararlos - en igualdad de condiciones - con los PBR mediante la puesta en marcha de estudios clínicos aleatorizados controlados, donde se reportó la no inferioridad del producto biosimilar (Portela et al. 2017; Uhlig and Goll 2017a), dentro de los que se encuentran los inhibidores del FNT- $\alpha$  (Chinguanco et al. 2016). En base a ello, se han generado pautas internacionales para su regulación, las cuales han sido adoptadas por los sistemas de salud de distintos países (Uhlig and Goll 2017b; Zahl 2017; Sheets 2017). En el caso peruano, el año 2016, mediante el Decreto Supremo N° 013-2016-SA, se reglamentó el proceso de “*inscripción y reinscripción de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad*” sustentado en aspectos de calidad, eficacia y seguridad (“Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad. Decreto Supremo 013-2016-SA” 2016). En Perú, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud (DIGEMID), en calidad de autoridad nacional, ha aprobado la comercialización de algunos biosimilares de infliximab. Por consiguiente, y sustentado en la Ley de Contrataciones del Estado, algunas instituciones del sector público en Perú – dentro de ellas EsSalud - han comprado los PBB. Actualmente, dentro de EsSalud concurren dos tipos de pacientes: los incidentes, quienes iniciarán el tratamiento con infliximab, y los prevalentes, quienes continuarán en régimen terapéutico con el infliximab. En el primer grupo, la iniciación del tratamiento con el PBB es aceptada como válida, no obstante, en el caso de los pacientes prevalentes existe discrepancias con respecto a la continuación con un medicamento biosimilar.



A la luz del contexto descrito, asoma la exigencia de decidir si se mantendrá el tratamiento con el producto de referencia o si se proseguirá con un biosimilar en las personas que reciben terapia con el infliximab de referencia en EsSalud. La intercambiabilidad hacia un PBB en usuarios de un PBR es un planteamiento que supone un interesante debate en la academia, y ha traído consigo una activa participación de distintos actores de diferentes sistemas de salud. En ese sentido, se han propuesto regulaciones internacionales para que los pacientes que reciben medicamentos biológicos de referencia puedan intercambiar a biosimilares de manera segura y eficaz (Cohen et al. 2018; Portela et al. 2017; Tsai 2017). No ajeno a ello, amparado en el marco legal vigente, y en concordancia con el accionar objetivo y



transparente que lo caracteriza, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación (IETSI) ("Reglamento de Organización y Funciones" n.d.) reconoce el rol cardinal de la evidencia científica en la toma de decisiones, por lo que ha desarrollado el presente documento técnico con el objetivo de sintetizar la mejor evidencia disponible con respecto a la intercambiabilidad hacia un medicamento biosimilar en pacientes que han iniciado tratamiento con el infliximab de referencia en las condiciones aprobadas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Consideramos que, en el contexto descrito, la presente revisión puede contribuir a integrar la mejor evidencia disponible en el complejo proceso de la toma de decisiones en Perú.

## B. ASPECTOS GENERALES

La presente revisión expone la evaluación de la evidencia primaria con respecto a la intercambiabilidad del infliximab y sus biosimilares en condiciones de uso aprobadas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Como se ha precisado en el acápite previo las condiciones son: AR, ESAN, psoriasis severa, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn refractarias al tratamiento. No obstante, se incluye también a la espondiloartritis y la espondilitis anquilosante, al constituir una población especial que cuenta con aprobación para el uso de infliximab. Se realizó este dictamen a solicitud de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del IETSI, y ante la ausencia de un documento técnico que pueda soportar la toma de decisión en este contexto.



Si bien puede formularse una pregunta específica para cada condición; la unión de estas en la sección de población y de manera genérica la eficacia y seguridad en los desenlaces es equivalente en términos de ejecución de la estrategia de búsqueda. En ese sentido, la pregunta clínica contestable formulada fue: *¿La continuación del tratamiento con un medicamento biosimilar es una intervención eficaz y segura en los pacientes con artritis reumatoide, psoriasis severa, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y espondilitis anquilosante que reciben tratamiento con Infiliximab de referencia?* En virtud de ello, construimos la pregunta PICO siguiente:

Pregunta clínica contestable en formato PICO

<b>Población</b>	Pacientes con artritis reumatoide, psoriasis severa, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y espondilitis anquilosante en tratamiento con Infiliximab de referencia
<b>Intervención</b>	Cambio a un biosimilar
<b>Comparación</b>	Continuación con Infiliximab de referencia
<b>Desenlace</b>	Eficacia y Seguridad

**Desenlaces de eficacia:**



Los desenlaces de eficacia son, fundamentalmente, dependientes de la población estudiada y se centran en escalas validadas para cada enfermedad en particular. Si bien, la muerte pudiese ser una variable de respuesta dura medible en cualquier de las poblaciones, la naturaleza crónica de las enfermedades supondría una dificultad metodológica dada el reducido número de eventos.

#### **Desenlaces de seguridad:**

Por otro lado, los eventos adversos (EA) y los anticuerpos antidrogas (como marcadores de inmunogenicidad) fueron definidas como respuestas válidas en lo concerniente a seguridad.

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS**

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ ), con lo que inhibe el efecto de este mediado proinflamatorio (Knight et al. 1993). El producto biológico de referencia Remicade® (Infliximab), fue aprobado en 1998 por la Agencia de Administración de Drogas y Alimentos (FDA, de sus siglas en inglés) y en 1999 por la Agencia Europa de Medicamentos (EMA, de sus siglas en inglés) para el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, y psoriasis ("Food and Drug Administration" 1998). Posteriormente, este producto biológico fue aprobado en Perú por la DIGEMID para el tratamiento de las mismas condiciones.

Por su parte, los PBB corresponden a medicamentos biológicos que contienen una versión del principio activo de un PBR con equivalencia en términos de calidad, eficacia y seguridad (Portela et al. 2017). Para el caso específico del infliximab (Remicade®), se cuenta con un total de tres PBB: CTP-13, SB2 y PF-06438179/GP1111 que corresponden a un total de cinco nombres comerciales.

Al respecto, el año 2013, la EMA aprobó Remsima™ (CTP-13) ("European Medicines Agency" 2018a) e Inflectra™ (CTP-13) ("European Medicines Agency" 2018b), y en el año 2016, Flixceli® (SB2) ("European Medicines Agency" 2018c), como biosimilares de Remicade® (Infliximab). Por otro lado, en el 2016, la FDA aprobó Inflectra™ (CT-P13) ("Food and Drug Administration" 2016), y en el 2017 Renflexis® (SB2) ("Food and Drug Administration" 2017a, 761054), e Ixifi (PF-06438179/GP1111) ("Food and Drug Administration" 2017b, 761072). En Perú, se aprobó el reglamento para el registro de medicamentos biosimilares, cuyo proceso está regido la DIGEMID en calidad de autoridad nacional de medicamentos ("El Peruano" 2016). En la **Tabla 1** del material suplementario, presentamos un resumen de las aprobaciones recibidas para cada uno de esos productos en EMA, FDA y DIGEMID.





## D. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia primaria disponible respecto a la eficacia y seguridad de la continuación de tratamiento con un producto biológico biosimilar en pacientes que reciben Infiximab como producto biológico de referencia en las condiciones de uso aprobadas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.





### III. METODOLOGÍA

Llevamos a cabo una revisión sistemática que incluyó la búsqueda sistemática de la evidencia, la valoración del riesgo de sesgo y el reporte de hallazgos; el reporte se basó en las pautas de PRISMA (Moher et al. 2009).

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Realizamos una búsqueda sin restricción de idioma hasta junio del 2018. La formulación de la estrategia primaria incluyó los criterios de elegibilidad, los términos controlados propios de cada base y términos libres. Asimismo, buscamos otros documentos potencialmente elegibles a través de la revisión del listado de referencias de los documentos seleccionadas para lectura a texto completo. Incluimos las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed-MEDLINE,
- SCOPUS,
- *Web of Science* (WOS),
- *Excerpta Médica* (EMBASE),
- *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE),
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE),
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL)
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),
- *The Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)
- *The Scottish Medicines Consortium* (SMC),
- McMaster PLUS,
- *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y
- *The Health Systems Evidence* (HSE)



#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Los términos incluidos en las estrategias de búsqueda primaria para cada una de las bases consultadas se presentan de manera explícita en los **Anexos** (A al N). Es importante indicar para cada base los términos se combinaron con conectores booleanos, y se optó por una mayor sensibilidad de acuerdo con el número de registros encontrados inicialmente.



### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Incluimos ensayos clínicos aleatorizados. Las presentaciones de poster u orales en eventos científicos no fueron consideradas. Los participantes deberían ser seres humanos de cualquier edad, género o nacionalidad con alguno de los siguientes diagnósticos: artritis reumatoide, psoriasis severa, espondiloartritis/espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. La intervención fue el intercambio a un biosimilar y la comparación fue la continuación del tratamiento.

### D. PROCESO DE SELECCIÓN

Los registros encontrados en cada una de las bases fueron reunidos en un archivo del gestor de referencias Mendeley® (Elsevier Inc, NY, USA), donde generamos un archivo con la extensión \*.RIS. A partir de allí se removieron los duplicados, primero de manera automatizada y posteriormente de modo manual. Tras ello se generó un nuevo archivo \*.RIS, el cual fue exportado al aplicativo Rayyan® (Qatar Computer Research Institute, Doha, Qatar), donde realizamos la selección ciega e independiente de los registros a partir de la lectura del resumen y el título por parte de dos evaluadores, con participación dirimente de un tercer evaluador. A partir del listado de registros elegidos se procedió a la selección de los documentos a partir de la evaluación de los documentos a texto completo, la cual fue realizada por dos autores con la presencia de un revisor dirimente. Tras esta selección, dos autores codificaron los artículos y los incluyeron en una carpeta electrónica en Google Drive® (Google Inc, CA, USA).



### E. VALORACIÓN DE RIESGO DE SESGOS

Utilizamos la herramienta *ad hoc* para la valoración de riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane (Higgins et al. 2011).

### F. SÍNTESIS CUANTITATIVA

Propusimos estimar un efecto común para cada uno de los desenlaces de eficacia o seguridad por medio de metaanálisis de efectos fijos o efectos aleatorios de acuerdo con la evaluación de la heterogeneidad con el estadístico I<sup>2</sup>, tau y la prueba chi cuadrado.



## IV. RESULTADOS

### A. SELECCIÓN

Identificamos un total de 1136 registros en la búsqueda primaria, a partir de los cuales removimos 337 duplicados. De los 799 registros tamizados, excluimos 785 en la evaluación por título y resumen. De ellos, evaluamos 14 documentos a texto completo, y tras ese proceso incluimos cinco ensayos clínicos para la valoración de riesgo de sesgo y la extracción (**Figura 1**).

### B. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Encontramos cinco estudios aleatorizados controlados – que corresponden a cinco publicaciones - que evaluaban la intercambiabilidad entre el infliximab y sus PBB. Solo uno de ellos estudió el biosimilar SB2 (Smolen et al. 2017), y los cuatro restantes evaluaron al biosimilar CT-P13. Dos de ellos fueron estudios aleatorizados controlados doble ciego, mientras que los tres restantes se trataron de la continuación a etiqueta abierta de ensayos clínicos que inicialmente comparaban el PBR con el PBB. Tres estudios son específicamente para pacientes con artritis reumatoide, uno para personas con espondilitis anquilosante, y uno que, en adición a estas dos enfermedades, incluye participantes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, artritis psoriásica y psoriasis crónica en placas. En la **Tabla 2** del material suplementario presentamos las características generales de los ensayos incluidos.



Podemos observar que solo dos investigaciones responden de manera directa a la pregunta clínica contestable de la revisión, puesto que evaluaron el intercambio del infliximab de referencia al biosimilar comparado frente a la mantención del bioterapéutico de referencia: Smolen et al., (Smolen et al. 2017) y Jørgensen et al., (Jørgensen et al. 2017), quienes estudiaron al SB2 y al CTP-13, respectivamente. En ambos casos, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en materia de eficacia y seguridad.

Si bien, las otras tres publicaciones no respondían directamente a la pregunta PICO, se incluyeron como información complementaria con el propósito de ampliar la perspectiva de uso clínico con escenarios potenciales en el contexto de EsSalud. Estos ensayos evaluaron el CTP-13, mediante la extensión a etiqueta abierta de ensayos clínicos previos: Tanaka et al. (Tanaka et al. 2017), Yoo et al. (Yoo et al. 2017), y Park et al. (Park et al. 2017). En todos ellos se reportó la no existencia de diferencias significativas en eficacia y seguridad entre los pacientes que cambiaron del Infliximab de referencia al biosimilar frente a aquellos que mantuvieron el tratamiento con este biosimilar.



### C. EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

En la **Tabla 3** del material suplementario resumimos la evaluación realizada a cada uno de los cinco estudios incluidos en nuestra revisión. Observamos que, en promedio, los ensayos con respuesta directa a la pregunta contestable planteada en esta revisión tienen mayor calidad metodológica, sobre todo al ser aleatorizados y ser ciegos.

### D. DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

En este acápite, presentamos la información de acuerdo con el biosimilar estudiado, en primera instancia mostramos el estudio que evaluó el SB2, y luego describimos aquellos que estudiaron el CTP-13. Posteriormente, dentro de cada estudio exponemos primero lo relacionado a eficacia, para luego, exponer lo referido a seguridad.

Complementariamente, en las **tablas 4A, 4B, 4C y 4D** del material suplementario, realizamos una descripción sistematizada de acuerdo con la eficacia en cada una de las condiciones estudiadas. Asimismo, en la **Tabla 4E** del material suplementario puntualizamos lo relacionado a seguridad, centrado en los EA y los anticuerpos antidrogas.

#### Biosimilar SB2

Como se ha indicado previamente, solo un ensayo estudió el SB2.



**Smolen, JS, et al. (2018) "Safety, Immunogenicity and Efficacy after Switching from Reference Infliximab to Biosimilar SB2 Compared with Continuing Reference Infliximab and SB2 in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of a Randomised, Double-Blind, Phase III Transition Study." Annals of the Rheumatic Diseases;7:234-40**

Este estudio fue un ensayo aleatorizado doble ciego fase III en pacientes con artritis reumatoide. Esta investigación tuvo dos grupos iniciales a los que aleatoriamente se les asignó terapia por 52 semanas: uno de 293 pacientes tratados con infliximab (INF) de referencia y el otro de 291 que recibieron el biosimilar SB2. Posteriormente, se realizó una nueva asignación aleatoria, con lo que el grupo de INF se dividió en un grupo de mantenimiento que continuó con INF (101 pacientes) y un grupo de intercambio que continuó con SB2 (94 pacientes). Por su parte, el grupo inicialmente asignado a SB2 continuó con el mismo biosimilar (201 pacientes). En este estudio los perfiles de eficacia, seguridad e inmunogenicidad fueron similares entre los grupos descritos hasta la semana 78.



## Eficacia

Los principales hallazgos de este estudio se muestran en la **Tabla 4A** del material suplementario. A continuación, describimos lo reportado por los autores de acuerdo con las escalas clínicas utilizadas.

### Respuesta ACR20, ACR50 y ACR70

Se observó que la proporción de pacientes que tuvieron una mejoría del 20 % (ACR20) a la semana 78 de seguimiento no fue estadísticamente diferentes entre los tres grupos de comparación: INF/INF (68,8 %), SB2/SB2 (65,7 %) e INF/SB2 (63,5 %) (valor  $p:0,7316$ ). Respecto a la frecuencia de pacientes con mejoría del 50 % (ACR50), observamos que tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mantenimiento con el biológico de referencia (47,3 %), el grupo de mantenimiento con el biosimilar (40,6 %) y el grupo de intercambio (37,6 %) (valor  $p:0,3249$ ). Una situación similar se observó en la proporción de pacientes con 70 % de mejoría (ACR70), donde tampoco se encontraron diferencias significativas (valor  $p:0,3071$ ); esto es, grupo de INF/INF con 31,2 %, grupo SB2/SB2 con 25,6 % y grupo de intercambio: 22,4 %.



### Respuesta EULAR

Todos los grupos reportaron valores de la escala de EULAR a la semana 78, donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las proporciones de niveles de respuesta. La frecuencia de repuesta buena o moderada en el grupo de mantenimiento con el biológico de referencia fue 84,9 %, mientras que en el grupo de mantenimiento con e fue 87,3 % y en los pacientes donde se intercambió fue 84,7 % ( $p=0,8074$ ). Asimismo, cuando se valoró la proporción de pacientes que alcanzaron buena respuesta observamos que no existe diferencia significativa entre los grupos: INF/INF (34,4 %), SB2/SB2 (35,6 %) e INF/SB2 (32,9 %) ( $p=0,8740$ ).

### DAS28, SDAI y CDAI

En estas tres escalas, que miden la actividad de la enfermedad, se reportaron la medias y desviación estándar al momento del intercambio en los tres grupos, en ninguno de ellas se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En el caso del DAS28 los promedios fueron: INF/INF ( $4,1\pm1,5$ ), SB2/SB2 ( $4,0\pm1,4$ ), y INF/SB2 ( $3,9\pm1,3$ ). Los puntajes promedio del SDAI en cada grupo fueron: INF/INF ( $15,2\pm12,0$ ), SB2/SB2 ( $14,6\pm12,2$ ), e INF/SB2 ( $13,2\pm10,0$ ). En cuanto al CDAI, los pacientes obtuvieron puntuaciones similares INF/INF ( $15,2\pm12,0$ ), SB2/SB2 (inicial  $14,6\pm12,2$ ), e INF/SB2 ( $13,2\pm10,0$ ). No se reportaron valores puntuales al final de seguimiento en la semana 78; sin embargo, muestran gráficamente la evolución de las puntuaciones de estas tres escalas durante las semanas post-intercambio, donde se pone en evidencia que no existen diferencias entre los tres grupos evaluados (**Tabla 4A** del material suplementario).



## Seguridad

### Eventos adversos

Cuando se valoró la seguridad con el SB2 no se observaron diferencias en la frecuencia de EA entre los tres grupos post intercambio. Específicamente en los brazos que continuaron con infliximab de referencia, en los que continuaron con el biosimilar y aquellos que migraron de infliximab a SB2, se reportaron unas frecuencias de 35,6 %, 40,3 % y 36,2 % de pacientes que tuvieron cualquier EA, respectivamente. ( $p=0,546$ ). En cuanto a la frecuencia de eventos adversos serios post intercambio, los autores describieron frecuencias para el grupo INF/SB2 de 6,4 %, para el grupo INF/INF de 3 %) y para el de SB2/SB2 de 3,5 %), sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,456$ ). Igualmente, no se encontraron diferencias en la frecuencia de discontinuación debido a EA ( $p=0,625$ ) (Tabla 4E del material suplementario).



### Inmunogenicidad

Por otro lado, cuando se valoró la inmunogenicidad se describieron frecuencias muy similares post-intercambio entre los tres grupos evaluados (entre 14 y 15 %,  $p=0,98$ ) (Tabla 4E del material suplementario).

### Biosimilar CTP-13

Como hemos hecho mención, fueron cuatro los estudios que evaluaron al CTP-13. No obstante, solo el ensayo publicado por Jorgensen et al., (Jørgensen et al. 2017), tuvo como grupo de comparación la continuación con el infliximab de referencia.

**Jørgensen, K, et al. 2017. "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 389 (10086): 2304–16.**

Los autores realizaron un ensayo aleatorizado doble ciego de no inferioridad fase 4, estudiaron a pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriásica, y psoriasis crónica en placa. Los grupos de estudio fueron dos: uno de mantenimiento con el biológico de referencia (INF/INF) y otro de intercambio desde el biológico de referencia al biosimilar (INF/CT-P13). El grupo de intercambio no mostró inferioridad frente al tratamiento continuado con INF en términos de eficacia y seguridad para la totalidad de las enfermedades estudiadas. Sin embargo, no se contó con potencia estadística suficiente para demostrar la no inferioridad de



manera individual para cada enfermedad. Este estudio fue financiado por el Gobierno Noruego, y las enfermedades incluidas correspondían a aquellas aprobadas dentro de este país nórdico.

Es importante indicar que, para efectos del presente documento, no se presentan las comparaciones específicas para cada una de las enfermedades estudiadas, debido a las limitaciones propias de la potencia estadística y a que se trata de un análisis por subgrupo. Por lo que, presentamos los desenlaces que corresponden a toda la población asignada aleatoriamente a cada grupo, con el propósito de no incrementar el error aleatorio y no producir sesgo de selección. A continuación, presentamos los resultados de eficacia, y, posteriormente, describimos los desenlaces de seguridad.

### **Eficacia**

En este ensayo se realizaron distintas mediciones de acuerdo con la población estudiada. Los autores definen dos tipos principales de variables: a) las variables de estado, la cuales corresponden a la proporción de pacientes que logró una condición en particular definida a partir de instrumentos validados, y b) variable de cambio; las cuales corresponden a la variación en las puntuaciones de los instrumentos en la finalización del seguimiento con respecto a los valores basales al momento del intercambio.

A continuación, presentamos los resultados referidos a cuatro variables de respuesta medibles a todo el conjunto de población asignada aleatoriamente en cada uno de los grupos del ensayo clínico. Las dos primeras corresponden a variables de estado y las últimas a variables de cambio.

### **Empeoramiento de la enfermedad durante el seguimiento**

Fue definida como el desenlace primario del estudio, basado en escalas específicas para las condiciones seis estudiadas. En el análisis por intención a tratar, los autores describen una frecuencia de 22,4 % y 26,3 % de empeoramiento en los pacientes del grupo de mantenimiento e intercambio, respectivamente; sin que haya diferencias estadísticas entre los grupos ( $p=0,3259$ ). Si bien se describen las frecuencias de empeoramiento para cada una de las seis enfermedades, no existió potencia estadística suficiente para testear de manera confiable la no inferioridad para cada tipo de enfermedad por separado (**Tabla 4C** del material suplementario).

### **Remisión de la enfermedad durante el seguimiento**

Observamos que aproximadamente el 60 % de los pacientes en cada uno de los grupos logró dicha condición ( $p=0,8810$ ) (**Tabla 4C** del material suplementario). Similar a lo expuesto en el desenlace anterior, no se contó con la suficiente potencia estadística para evaluar la no inferioridad por cada una de las seis enfermedades incluidas en cada grupo.





### **Calidad de vida: SF36 y EQ5D**

También como medidas de eficacia, los autores presentaron mediciones sobre la calidad de vida (CV) relacionada a la salud para todas las enfermedades incluidas en el ensayo mediante el SF36 y el EQ5D, dos instrumentos validados y ampliamente utilizadas. En cuanto al primero, reportaron diferencias estadísticamente significativas en las variaciones durante el periodo de seguimiento en lo referente a la limitación de roles físicos ( $p=0,0069$ ) y la limitación de roles emocionales ( $p=0,026$ ); con un promedio mayor de deterioro (disminución en la puntuación) en el grupo de mantenimiento (-0,4) y del grupo intercambio (-1,1), respectivamente. En el resto de las componentes de este instrumento no evidenciaron diferencias significativas. Por su parte, en la puntuación global del EQ5D advertimos cambios diferenciados entre los dos grupos de comparación ( $p=0,999$ ) (Tabla 4D del material suplementario).

### **Seguridad**

No se advirtieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con respecto a las dos variables de seguridad.

### **Eventos adversos**

El grupo de mantenimiento tuvo 10 % de EA serios, mientras que la frecuencia de dicho desenlace fue 9 % en el grupo de intercambio. Asimismo, la discontinuación debido a EA fue 4 % y 3 %, respectivamente.



### **Inmunogenicidad**

El grupo INF/INF presentó 7 % de pacientes con ADA post transición frente a 8 % en el caso del grupo INF/CTP-13 (Tabla 4E material suplementario).

**Tanaka Y, et al. 2017. "Safety and Efficacy of CT-P13 in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis in an Extension Phase or after Switching from Infliximab." Modern Rheumatology 27 (2): 237–45 (Tanaka et al. 2017)**

Esta continuación a etiqueta abierta de un ensayo clínico evaluó el intercambio del tratamiento en un grupo de pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados inicialmente con infliximab e intercambiaron con CT-P13, frente a aquellos que mantuvieron terapia con CTP-13. Los autores reportaron no encontrar diferencias en cuanto a eficacia y seguridad.

### **Eficacia**

#### **Respuesta ACR20, ACR50 y ACR70**

En este estudio, no se encontraron diferencias en la frecuencia de pacientes que alcanzaron mejoría en las tres categorías propuestas por el Colegio Americano de



Reumatología (ACR): ACR20 %, ACR50 % y ACR70 % entre el grupo de mantenimiento con CTP-13 (78,4 %; 70,3 % y 54,1 %) y el de intercambio de INF a CTP-13 (62,5 %, 53,1 % y 40,6 %) (**Tabla 4A** del material suplementario).

### Respuesta EULAR

Bajo los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo, la frecuencia de respuesta moderada o buena tras el periodo de seguimiento no difirió en términos de significancia estadística entre los dos grupos estudiados: 83,8 % y 68,8 %; para el grupo de mantenimiento y de intercambio, respectivamente (**Tabla 4A** del material suplementario).

### DAS28

Tampoco hubo diferencias en las puntuaciones promedio del DAS28 al final del seguimiento entre en el grupo continuador (2,78) y el de intercambio (2,03) ( $p=0,612$ ) (**Tabla 4A** del material suplementario).

### Seguridad

#### Eventos adversos

En el grupo de continuación con CT-P13 se presentaron 5,3 % de EA serios y el 10,5 % de los pacientes sufrieron discontinuación del medicamento por EA. Mientras, en el grupo INF/CTP-13 dichas frecuencias fueron 12,1 % y 24,2 %. Aunque ello no implicó diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 4E** del material suplementario).

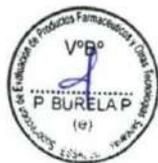
#### Inmunogenicidad

Al valorar la inmunogenicidad, la frecuencia de pacientes con el desenlace en la fase post transición fue 10,6 % y 12,1 % en el grupo que mantuvo el tratamiento con el CTP-13 y en aquel que cambió de PBR a PBB, respectivamente ( $p=0,901$ ) (**Tabla 4E** del material suplementario).

**Yoo DH, et al. 2017. "Efficacy and Safety of CT-P13 (Biosimilar Infliximab) in Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison between Switching from Reference Infliximab to CT-P13 and Continuing CT-P13 in the PLANETRA Extension Study." Annals of the Rheumatic Diseases 76 (2): 355–63. (Yoo et al. 2017)**

Los autores compararon dos grupos de pacientes con artritis reumatoide, uno de ellos mantuvo el tratamiento con CT-P13, y el otro grupo fue tratado con infliximab y se intercambió por CT-P13. La eficacia, tolerabilidad y seguridad observadas fueron parejas entre ambos grupos.





### **ACR20, ACR50 y ACR70**

En este estudio, la frecuencia de pacientes que alcanzaron respuesta de 20 %, 50 % y 70 % según los criterios del Colegio Americano de Reumatología fueron: 74,1 %, 49,4% y 24,7 % en el grupo CTP-13/CTP-13, y 77,1 %, 54,2 % y 26,4 % en el grupo INF/CTP-13; respectivamente. Lo cual no tuvo evidencia estadísticamente significativa de diferencia entre ambos grupos. (**Tabla 4A** del material suplementario).

### **EULAR**

La frecuencia relativa de pacientes con respuesta buena o moderada según los criterios EULAR fue 80,9 % y 81 % en el brazo de mantenimiento e intercambio, respectivamente, no representando por lo tanto diferencias entre los grupos ( $p=0,669$ ) (**Tabla 4A** del material suplementario).

### **DAS28**

El promedio de los puntajes finales en esta escala no fue estadísticamente distinto entre el grupo de continuación con el PBB (2,40) y el grupo que intercambié a PBB (2,48) (**Tabla 4A** del material suplementario).



### **Seguridad**

#### **Eventos adversos**

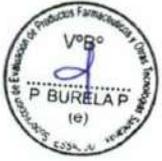
El grupo de continuación de tratamiento con biosimilar presentó 7,5 % de EA serios, y 10,1 % pacientes fueron discontinuados debido a los EA. Esta distribución de frecuencias no difirió en términos de significancia estadística con el grupo de intercambio, en el cual se observaron frecuencias de 9 % y 5,6 %, respectivamente (**Tabla 4E** del material suplementario).

**Park, Won, et al, 2017. "Efficacy and Safety of Switching from Reference Infliximab to CT-P13 Compared with Maintenance of CT-P13 in Ankylosing Spondylitis: 102-Week Data from the PLANETAS Extension Study." Annals of the Rheumatic Diseases 76 (2): 346–54. (Park et al. 2017)**

Este ensayo fue llevado a cabo sobre pacientes con *espondilitis anquilosante*. Se realizó el estudio en dos grupos, uno de ellos con mantenimiento de CT-P13 y otro de intercambio de infliximab a CT-P13. En general, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en términos de eficacia y seguridad.

### **Eficacia**

#### **ASAS20, ASAS40 y ASASPR**



No se encontraron diferencias significativas en la medición de la Spondyloarthritis International Society para el 20, 40 y para la remisión parcial de la enfermedad entre el grupo que continuó con biosimilar (80,7 %; 63,9 % y 19,3 %) y aquel que cambió del de referencia al biosimilar (76,9 %; 61,5 % y 23,1 %) (**Tabla 4B** del material suplementario).

#### **BASDAI, BASFI, ASDAS y BASMI**

Los autores reportaron no encontrar diferencias en los promedios tras el seguimiento de estas cuatro escalas entre el grupo de pacientes en mantenimiento con el biosimilar y aquel en que se intercambió: BASDAI (3,19 frente 3,23), BASFI (3,1 frente 3,25), ASDAS (1,86 frente 1,97), y BASMI (2,4 frente a 2,6) (**Tabla 4B** del material suplementario), aunque en el artículo utilizan métodos gráficos para evidenciar ello.

#### **Seguridad**

##### **Eventos Adversos**

El grupo de mantenimiento se reportó 4,5 % de eventos adversos serios y 3,3 % de los pacientes inicialmente asignados a este brazo descontinuaron el tratamiento debido a EA serio. Por su parte, el grupo de intercambio tuvo una frecuencia de 4,6 % para ambas mediciones. En ningún caso hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos del estudio (**Tabla 4E** del material suplementario).

##### **Inmunogenicidad**

Asimismo, se describió la ausencia de diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de pacientes que formaron ADAS en el periodo post intercambio. Al respecto, los autores informaron 23,3 % en el grupo CTP-13/CTP-13 y a 27,4 % en el grupo INF/CTP-13 (**Tabla 4E** del material suplementario).

## **E. SÍNTESIS CUANTITATIVA**

Si bien en un inicio se había propuesto el desarrollo de metaanálisis, al observar las exposiciones, desenlaces y diseño en los estudios primarios incluidos observamos una alta heterogeneidad clínica y metodológica, situación que no permitió el desarrollo de las técnicas estadísticas de síntesis inicialmente proyectadas.





## V. DISCUSIÓN

Los hallazgos de nuestra revisión reflejan la mejor evidencia primaria disponible con respecto a la continuación con un producto biológico biosimilar en pacientes que reciben Infiximab como producto biológico de referencia en condiciones de uso aprobadas en el EsSalud. Si bien, solo dos de los estudios responden directamente a la pregunta clínica contestable - debido a que el comparador era la continuación con el Infiximab de referencia- consideramos pertinente describir la totalidad de los estudios primarios controlados que evaluaron la intercambiabilidad desde el Infiximab de referencia hacia un biosimilar. Todos los ensayos incluidos reportan no encontrar diferencias estadísticas y clínicamente significativas en los grupos en los que hubo intercambiabilidad frente a aquellos en los que no se intercambió, tanto en términos de los desenlaces de eficacia y de seguridad incluidos en los ensayos. Nuestros resultados, constituyen una de las primeras aproximaciones, a nivel de estudio de síntesis, para sistematizar la información sobre la intercambiabilidad del Infiximab en calidad de PBR por su PBB.

En nuestra búsqueda, encontramos evidencia primaria referida a dos de los tres biosimilares comercializados a nivel internacional (**Tabla 1** del material suplementario). El biosimilar SB2 cuenta con sustento primario para la intercambiabilidad en pacientes con artritis reumatoide basado en un ensayo clínico con bajo riesgo de sesgo (Smolen et al. 2017); mientras que, el biosimilar CPT-13 ha sido testeado para la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, Artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriásica, y psoriasis crónica en placas en un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo (Jørgensen et al. 2017); en ambos casos se comparaba el cambio del biológico de referencia al biosimilar frente a la continuación con el producto de referencia. Adicionalmente, encontramos tres extensiones a etiqueta abierta de ensayos clínicos aleatorizados donde se compara el cambio del infliximab de referencia hacia el biosimilar CTP-13 frente a la continuación con el biosimilar: dos de ellos para artritis reumatoide (Tanaka et al. 2017; Yoo et al. 2017) y uno para espondilitis anquilosante (Park et al. 2017). Es importante indicar que, en nuestra búsqueda no encontramos estudios clínicos que evalúen la intercambiabilidad del biosimilar PF-06438179/GP1111. Además, si bien la espondilitis anquilosante no es una de las condiciones para las que está aprobado el uso del infliximab en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, esta enfermedad se ha considerado debido a que el citado biológico está aprobado siguiendo la normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Nuestros hallazgos conforman uno de los primeros acercamientos metodológicos que buscan informar con la mejor evidencia disponible en un contexto específico en el área de la intercambiabilidad de los biosimilares. En este caso, acerca del infliximab en EsSalud, una de las principales instituciones públicas con funciones tanto de aseguramiento como de prestación en el complejo sistema de salud peruano (Alcalde-Rabanal, Lazo-González, and Nigenda 2011; Sánchez-Moreno 2014). Sin embargo, en





el espacio académico otras revisiones de la literatura han abordado el tema de la intercambiabilidad de PBR a PBB con conclusiones contrapuestas. Por un lado, Chingcuanco et al., realizaron una RS en Pubmed, EMBASE, CENTRAL y LILACS hasta abril del 2016, en la cual concluyen que existe evidencia preliminar que apoya la intercambiabilidad entre un PBB y PBR en la familia TNF- $\alpha$  (Chingcuanco et al. 2016). Adicionalmente, Cohen et al., llevaron a cabo otra RS de estudios clínicos de intervención y observacionales con búsquedas en Medline and EMBASE hasta junio del 2017, donde concluyen que el riesgo de problemas de seguridad relacionados con la inmunogenicidad o la disminución de la eficacia no cambió después de pasar de un medicamento biológico de referencia a un medicamento biosimilar (Cohen et al. 2018). Por otro lado, McKinnon et al., desarrollaron una RS con búsquedas efectuadas en Pubmed, EMBASE y Cochrane Library hasta junio de 2017 para evaluar la eficacia y seguridad de la intercambiabilidad de los biosimilares en general, en la cual concluyen que aún existen brechas para definir la seguridad y eficacia de la intercambiabilidad en los biosimilares en general, aunque cabe precisar que no realizan conclusión específica para el infliximab (McKinnon et al. 2018). Resulta pertinente aclarar que, en las tres RS no se reportan estudios que encuentran diferencias en eficacia o seguridad entre el cambio al PBB y la continuación con el PBR, por lo que las conclusiones presentadas quedarían más en el terreno de la interpretación de los autores.



Si bien existe evidencia proveniente de estudios observacionales, para nuestra revisión se optó por reportar lo basado en ensayos clínicos aleatorizados al constituir el máximo nivel de evidencia en materia de terapia, y al brindar la posibilidad de una comparación en "condiciones similares" debido a homogenización esperada tras la asignación aleatoria, con lo que se evalúa de mejor manera el efecto causal de las intervenciones (Rothman, Greenland, and Lash 2008). Sin embargo, tal como lo anotamos en el párrafo anterior, los resultados globales de las RS que incluyeron estudios observacionales no difieren de los nuestros para ninguna de las condiciones de uso aprobadas, por el contrario, esa información de naturaleza observacional brinda consistencia a nuestros hallazgos. Claro está que esta situación no excluye el hecho que, de darse la potencial implementación del biosimilar, se realice la monitorización y evaluación desde la perspectiva fármaco-epidemiológica que permita construir un cuerpo de evidencia observacional en el contexto propio de EsSalud.

Como hemos expresado, el acceso a los medicamentos biológicos de referencia supone un desafío para los sistemas de salud, sobre todo en economías en países de medianos y bajos ingresos. Un aspecto clave es el precio de adquisición de estos medicamentos innovadores, que conllevan a un esfuerzo económico importante por parte de los gobiernos y sus presupuestos públicos. En ese sentido, los biosimilares son una alternativa que podría ser más eficiente sustentado en dos aspectos clave: similitud de efectos con los medicamentos de referencia en cuanto eficacia, seguridad y calidad y, menores costos. Al respecto, basados en el registro de compras de EsSalud y en la información oficial que provee el Sistema Electrónico de Contrataciones y Adquisiciones del Estado (SEACE) hemos realizado un ejercicio de estimación de costos anuales, las



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR EN PACIENTES QUE  
RECIBEN INFILIXIMAB EN CONDICIONES DE USO APROBADAS EN EL PETITORIO FARMACOLÓGICO DE ESSALUD

cuales mostramos en la **Tabla 5** del material suplementario. En primer lugar, exponemos la estimación de costos anuales por paciente en función al precio unitario de cada vial ofertado por cada uno de los proveedores: S/ 2040,00 (dos mil cuarenta soles) para el PBR y S/ 857 (ochocientos cincuenta y siete soles) para el PBB y el número promedio de viales anuales requeridos por paciente; ello supondría en términos monetarios un ahorro anual de S/ 24843,00 (veinticuatro mil ochocientos cuarenta y tres soles) por paciente al optar por el biosimilar. En segundo lugar, estimamos la diferencia entre los costos anuales del requerimiento total de infliximab en EsSalud (6460 viales), ahorro que ascendería a S/ 7642780,00 (siete millones seiscientos cuarenta y dos mil setecientos ochenta soles). Si bien no contamos con la información oficial de pacientes incidentes y pacientes prevalentes para las condiciones de uso aprobadas en el petitorio de EsSalud, la estimación es válida toda vez que en términos absolutos corresponde al requerimiento total del producto biológico en la institución. Lo manifestado en este párrafo tiene una importancia cardinal en el marco de la salud pública y la gestión en términos de costo de oportunidad, puesto que el potencial ahorro al optar por el medicamento biosimilar representaría la posibilidad de redistribuir dicho presupuesto a la atención de otras condiciones de salud dentro de EsSalud. Ello tiene un efecto positivo no solo en el área presupuestal (al maximizar los beneficios), sino también en la arena de la equidad y el acceso a la atención, más aún en el tránsito hacia la cobertura universal en salud (CUS) en la que el país se encuentra dirigido.



Los resultados de nuestra RS fueron discutidos en una reunión técnica con médicos especialistas de distintas redes de EsSalud en Lima. En dicha reunión se expusieron algunas preocupaciones con respecto a algunos aspectos de los estudios incluidos en esta síntesis. La primera de ellas fue el no poder realizar las comparaciones específicas por cada enfermedad – debido a la baja potencia estadística – en el caso del ensayo clínico financiado por el Gobierno de Noruega que incluyó a pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, psoriasis severa, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y espondiloartritis (Jørgensen et al. 2017). Si bien los autores ensayan un análisis por subgrupo para cada una de las patologías estudiadas y reportan no encontrar diferencias estadísticamente significativas para varios desenlaces específicos por enfermedad, estas tienen carácter exploratorio y podrían estar sujetas a sesgo de selección (Assmann et al. 2000; Brookes et al. 2004). No obstante, sí se obtuvieron conclusiones válidas sobre el conjunto de las condiciones estudiadas, las cuales corresponden a las aprobadas para uso en EsSalud. Al respecto, los autores reportan tres desenlaces de eficacia (empeoramiento de la enfermedad, a la remisión de la enfermedad y la CV) y dos de seguridad (los eventos adversos y la inmunogenicidad) comunes a toda la población, en los cuales se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas con potencia estadística suficiente (Jørgensen et al. 2017).



Otra preocupación de los médicos especialistas fue lo referente a la medición de los desenlaces de eficacia y seguridad. Al respecto, los dos primeros desenlaces de eficacia fueron la proporción total de pacientes que tuvieron empeoramiento o remisión de la enfermedad en cada uno de los grupos, lo cual corresponde a una estimación conjunta que no rompe con la asignación aleatoria. Es importante indicar que la definición del dicho estado se hizo en base a la valoración clínica especializada sustentada en escalas específicas de cada enfermedad estudiada, las cuales son aceptadas tanto en el ambiente académico como clínico a nivel internacional (Jørgensen et al. 2017). Aunque, en específico de AR, los especialistas pidieron la inclusión de información con respecto al daño radiológico producido por la enfermedad, dado que las lesiones radiológicas son uno de los desenlaces más importantes en la progresión de la enfermedad (Pedrosa 2002). Al respecto, no encontramos evidencia que evalúe ello; lo cual constituye una línea de investigación futura, es preciso indicar que los ensayos en general contaban con periodos de seguimiento cortos para este desenlace específico, no obstante, existe evidencia de que el logro de la remisión o actividad baja de la enfermedad disminuye la progresión del daño, asimismo, ello va a la par de la calidad de vida en estos pacientes (Garip, Eser, and Bodur 2016).



Otra observación manifestada por los médicos especialistas fue que la medición de la calidad de vida debió medirse con instrumentos específicos por cada condición evaluada, en adición a las escalas SF-36 y el EQ5D. Ante ello, debemos precisar que la CV es ampliamente reconocida como variable de respuesta en estudios clínicos y como base para el cálculo de medidas de utilidad en el marco de la toma de decisiones (Bottomley et al. 2018). En el estudio de *Jørgensen et al.* no se encontraron diferencias en la CV medida con el SF-36 y con el EQ5D entre el grupo de mantención con el producto de referencia y aquel que cambió a un biosimilar (Jørgensen et al. 2017). Ambas son herramientas que pueden administrarse a personas en cualquier condición de salud, y según lo reportado por una RS, son utilizadas por NICE en la valoración del efecto de intervenciones en distintas enfermedades, dentro de ellas reumatológicas, dermatológicas y gastroenterológicas (Longworth et al. 2014). Es de remarcar que los dos índices genéricos de CV permiten estimar utilidades de modo genérico, ello brinda una ventaja competitiva cuando se trata de tomar decisiones en los sistemas de salud, dado que permite realizar comparaciones de los estados de salud de forma independiente de la enfermedad que padezcan (Rabarison et al. 2015). En los siguientes dos párrafos brindamos una descripción sucinta las dos herramientas utilizados con relación a las enfermedades estudiadas.

Por un lado, el SF-36 es de amplio uso a nivel mundial y cuenta con evidencia de validez y confiabilidad en Perú (Salazar and Bernabé 2015). Una serie de RS muestran que esta herramienta tiene buenas propiedades psicométricas en pacientes con AR (Matcham et al. 2014), permite cuantificar el empeoramiento de la psoriasis en ensayos clínicos (Ali et al. 2017), y constituye un desenlace válido en pacientes con artritis psoriásica que reciben biológicos (Druyts et al. 2017). Además, en lo que respecta a enfermedad inflamatoria intestinal, otras RS han descrito que el SF-36 permite medir la calidad de



vida y evidenciar las variaciones en etapas de actividad/inactividad de esta enfermedad (Knowles, Graff, et al. 2018; Knowles, Keefer, et al. 2018), y una revisión Cochrane lo muestra como un instrumento válido para valorar el efecto de la terapia biológica (LeBlanc et al. 2015). Adicionalmente, otras RS puntualizan que este cuestionario cuenta con validez psicométrica (Yarlas, Bayliss, et al. 2018) y sirve para estimar la carga de enfermedad en pacientes con colitis ulcerativa (Yarlas, Rubin, et al. 2018); y es útil en la medición de la CV en pacientes con espondilitis anquilosante (X. Yang et al. 2016).

Por su parte, el EQ5D, una herramienta propuesta por EUROQOL que - con la debida contextualización - sirve de base para el cálculo de años de vida ajustados a calidad (AVAC) (Brazier et al. 2017; Dakin et al. 2018), la cual cuenta con una versión peruana (Szende, Oppe, and Devlin 2007; Brooks, Rabin, and Charro 2013). En los pacientes con artritis reumatoide se ha descrito su uso en la estimación de medidas de utilidad (Boyadzieva et al. 2018), en la práctica clínica (Hilgsmann et al. 2018) y una buena correlación con índices de actividad de la enfermedad (Skacelova et al. 2017). El EQ-5D se ha descrito como válido y confiable en la evaluación del empeoramiento de la enfermedad en ensayos clínicos (Ali et al. 2017), como útil en la evaluación de pacientes con psoriasis en placas y artritis psoriásica (Y. Yang, Brazier, and Longworth 2015) y ha sido usado en estudios multicéntricos de enfermedades de la piel (Balieva et al. 2017). Una RS de Cochrane publicó que el EQ-5D era adecuado para evaluar el efecto del tratamiento con biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (LeBlanc et al. 2015). Asimismo, se ha reportado que el EQ-5D es una herramienta adecuada para medir calidad de vida en pacientes con espondilitis anquilosante (Boonen et al. 2007) donde se ha observado una alta correlación con escalas específicas de la enfermedad (Mlcoch et al. 2017).



Asimismo, un componente importante en los desenlaces estudiados es la seguridad, la cual fue operacionalizada como la inmunogenicidad y los eventos adversos. La inmunogenicidad constituye un marcador de altísima relevancia en el estudio de los bioterapéuticos, puesto que, la producción de anticuerpos antidrogas se asocia claramente con la falla terapéutica y con efectos secundarios de los fármacos proteínicos (Ingrasciotta et al. 2018). Inclusive, se ha descrito que la inmunogenicidad del infliximab puede extrapolarse a las diferentes enfermedades tratadas (Ben-Horin et al. 2015). Asimismo, los efectos adversos – sobre todo los serios - son desenlaces válidos de seguridad de un medicamento biológico en el contexto de ensayos clínicos (Tridente 2013). En este sentido, el reporte de no diferencias en la frecuencia de anticuerpos antidroga y eventos adversos serios entre los grupos de pacientes continuadores frente a los que intercambiaron en los ensayos analizados constituye un elemento crucial en la similitud del perfil de seguridad de ambos tipos de biológicos.

En adición, otras potenciales limitaciones en nuestra RS, fue la no incluimos estudios no publicados a texto completo provenientes de la literatura gris, lo cual puede suponer un sesgo de selección. Al respecto, consideramos que la valoración crítica de la



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR EN PACIENTES QUE  
RECIBEN INFILIXIMAB EN CONDICIONES DE USO APROBADAS EN EL PETITORIO FARMACOLÓGICO DE ESSALUD

evidencia es primordial al momento de desarrollar una RS, puesto que, si bien puede darse a conocer los hallazgos, no tenemos certeza de los posibles errores a los que están sometidos los estudios primarios, lo cual repercute sobre la validez y confiabilidad de un estudio de síntesis. Asimismo, no realizamos una síntesis cuantitativa de los estudios, ello en virtud de la enorme heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios primarios, en dicha situación es recomendable no efectuar metaanálisis y limitarse a la síntesis cualitativa (Melsen et al. 2014).

Debido a lo expuesto, más allá de las limitaciones propias de los estudios primarios presentados, y en virtud del costo de oportunidad como legítimo principio de salud colectiva, el intercambio hacia un biosimilar en pacientes que reciben el infliximab de referencia constituye una alternativa terapéutica válida con buen perfil de eficacia y seguridad para el manejo de las condiciones de uso aprobadas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



## VI. CONCLUSIONES

- Nuestra revisión muestra la evidencia primaria disponible con respecto a la eficacia y seguridad de la continuación del tratamiento con un medicamento biosimilar en pacientes que reciben Infiliximab en condiciones de uso aprobadas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud: artritis reumatoide, psoriasis severa, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.
- La evidencia primaria encontrada se basa en cinco estudios aleatorizados controlados – correspondientes a cinco publicaciones- que evaluaban la intercambiabilidad entre el infliximab y sus biosimilares. Uno de ellos estudió al biosimilar SB2, y los cuatro restantes evaluaron el biosimilar CT-P13.
- Solo dos publicaciones compararon el cambio del producto biológico de referencia al biosimilar frente a la continuación con el biológico de referencia, ambos fueron estudios doble ciego aleatorizados con bajo riesgo de sesgo. Un estudio evaluó el biosimilar SB2 en personas con artritis reumatoide y el otro, el biosimilar CTP-13 en pacientes con espondiloartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, artritis psoriásica y psoriasis crónica en placas. Ambas investigaciones reportaron no encontrar diferencias en las variables de eficacia clínica y seguridad entre los grupos de intercambio a biosimilar y los grupos de mantención con el infliximab de referencia. No obstante, no midieron el daño radiológico producido por la progresión de la enfermedad en el caso de las enfermedades reumatológicas evaluadas.
- Basados en información oficial, el precio unitario de cada vial es de S/ 2040,00 (dos mil cuarenta soles) para el PBR y S/ 857 (ochocientos cincuenta y siete soles) para el PBB. Ello supone una diferencia anual de S/ 24843,00 (veinticuatro mil ochocientos cuarenta y tres soles) por paciente.
- Al no haber encontrado diferencias en los beneficios netos en materia de seguridad y eficacia entre el intercambio hacia un producto biológico biosimilar y la continuación con el producto biológico de referencia con la evidencia publicada a la fecha, en personas en tratamiento con infliximab de referencia las condiciones de uso aprobadas en EsSalud, la intercambiabilidad representa una alternativa válida, más aún cuando existe una diferencia considerable de costos entre los biológicos de referencia y sus biosimilares.



## VII. RECOMENDACIONES

Dada la diferencia substancial de los costos entre el producto biológico de referencia y el producto biológico biosimilar, y el no reporte de diferencias en materia de eficacia y seguridad entre los grupos de intercambio y los de mantención en los estudios controlados incluidos en nuestra revisión; no existe evidencia para no recomendar la intercambiabilidad. Ergo, la continuación del tratamiento con un biosimilar de los evaluados en el presente dictamen en pacientes que reciben el infliximab de referencia para las condiciones de uso aprobadas en EsSalud sería una práctica válida, confiable y costo-oportuna en el actual contexto.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

"§262. Regulation of Biological Products." n.d. Title 42 - THE PUBLIC HEALTH AND WELFARE. Accessed May 28, 2018. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2011-title42/html/USCODE-2011-title42-chap6A-subchap11-partF-subpart1-sec262.htm>.

Alcalde-Rabanal, Jacqueline Elizabeth, Oswaldo Lazo-González, and Gustavo Nigenda. 2011. "[The health system of Peru]." *Salud Publica De Mexico* 53 Suppl 2: s243-254.

Ali, F. M., A. C. Cueva, J. Vyas, A. A. Atwan, M. S. Salek, A. Y. Finlay, and V. Piguet. 2017. "A Systematic Review of the Use of Quality-of-Life Instruments in Randomized Controlled Trials for Psoriasis." *The British Journal of Dermatology* 176 (3): 577–93. <https://doi.org/10.1111/bjd.14788>.

Assmann, S F, S J Pocock, L E Enos, and L E Kasten. 2000. "Subgroup Analysis and Other (Mis)Uses of Baseline Data in Clinical Trials." *Lancet* 355 (9209): 1064–69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02039-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02039-0).

Balieva, F., J. Kupfer, L. Lien, U. Gieler, A. Y. Finlay, L. Tomás-Aragonés, F. Poot, et al. 2017. "The Burden of Common Skin Diseases Assessed with the EQ5D™: A European Multicentre Study in 13 Countries." *The British Journal of Dermatology* 176 (5): 1170–78. <https://doi.org/10.1111/bjd.15280>.

Bendtsen, Klaus. 2012. "Anti-TNF-Alpha Biotherapies: Perspectives for Evidence-Based Personalized Medicine." *Immunotherapy* 4 (11): 1167–79. <https://doi.org/10.2217/imt.12.114>.

Ben-Horin, Shomron, Graham A. Heap, Tariq Ahmad, HoUng Kim, TaekSang Kwon, and Yehuda Chowers. 2015. "The Immunogenicity of Biosimilar Infliximab: Can We Extrapolate the Data across Indications?" *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 9 Suppl 1: 27–34. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1091307>.

Boonen, Annelies, Désirée van der Heijde, Robert Landewé, Astrid van Tubergen, Herman Mielants, Maxime Dougados, and Sjef van der Linden. 2007. "How Do the EQ-5D, SF-6D and the Well-Being Rating Scale Compare in Patients with Ankylosing Spondylitis?" *Annals of the Rheumatic Diseases* 66 (6): 771–77. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.060384>.

Bottomley, Andrew, Madeline Pe, Jeff Sloan, Ethan Basch, Franck Bonnetain, Melanie Calvert, Alicyn Campbell, et al. 2018. "Moving Forward toward Standardizing Analysis of Quality of Life Data in Randomized Cancer Clinical Trials." *Clinical Trials (London, England)*, August, 1740774518795637. <https://doi.org/10.1177/1740774518795637>.

Boyardzieva, Vladimira V., Nikolay Stoilov, Rumen M. Stoilov, Konstantin Tachkov, Maria Kamusheva, Konstantin Mitov, and Guenka I. Petrova. 2018. "Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines." *Frontiers in Pharmacology* 9: 794. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00794>.

Brazier, John, Julie Ratcliffe, Joshua Saloman, and Aki Tsuchiya. 2017. *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation*. Oxford University Press.

Brookes, Sara T., Elise Whitely, Matthias Egger, George Davey Smith, Paul A. Mulheran, and Tim J. Peters. 2004. "Subgroup Analyses in Randomized Trials: Risks of Subgroup-Specific Analyses; Power and Sample Size for the Interaction Test." *Journal of Clinical Epidemiology* 57 (3): 229–36. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.08.009>.



Brooks, Richard, Rosalind Rabin, and F. de Charro. 2013. *The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective: Evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme*. Springer Science & Business Media.

Chingcuanco, Francine, Jodi B. Segal, Seoyoung C. Kim, and G. Caleb Alexander. 2016. "Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors Compared With Their Reference Biologics: A Systematic Review." *Annals of Internal Medicine* 165 (8): 565–74. <https://doi.org/10.7326/M16-0428>.

Cohen, Hillel P., Andrew Blauvelt, Robert M. Rifkin, Silvio Danese, Sameer B. Gokhale, and Gillian Woollett. 2018. "Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes." *Drugs* 78 (4): 463–78. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>.

Dakin, Helen, Lucy Abel, Richéal Burns, and Yaling Yang. 2018. "Review and Critical Appraisal of Studies Mapping from Quality of Life or Clinical Measures to EQ-5D: An Online Database and Application of the MAPS Statement." *Health and Quality of Life Outcomes* 16 (1): 31. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0857-3>.

Druyts, Eric, Jacqueline B. Palmer, Chakrapani Balijepalli, Keith Chan, Mir Sohail Fazeli, Vivian Herrera, Jeroen P. Jansen, Jay J. H. Park, Steve Kanters, and Andreas Reimold. 2017. "Treatment Modifying Factors of Biologics for Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Bayesian Meta-Regression." *Clinical and Experimental Rheumatology* 35 (4): 681–88.

"El Peruano." 2016. Aprueban Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la Similitud-DECRETO SUPREMO-Nº 013-2016-SA. 2016. <http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-reglamento-que-regula-la-presentacion-y-contenido-d-decreto-supremo-n-013-2016-sa-1350762-1/>.

"European Medicines Agency." 2018a. Remsima-Infliximab. 2018. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human\\_med\\_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

"European Medicines Agency." 2018b. Inflectra. 2018. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human\\_med\\_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

"European Medicines Agency." 2018c. Flixabi. 2018. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004020/human\\_med\\_001980.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004020/human_med_001980.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

"Food and Drug Administration." 1998. Remicade TM. Infliximab for IV Injection. 1998. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/1998/inflcen0824981b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/inflcen0824981b.pdf).

"Food and Drug Administration." 2013. "Remicade (Infliximab)." [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/103772s53591b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103772s53591b1.pdf).

"Food and Drug Administration." 2016. FDA Approved Drug Products. Biologic License Application (BLA): 125544. 2016. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.

"Food and Drug Administration." 2017a. FDA Approved Drug Products. Biologic License Application (BLA): 761054. 2017. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.





"Food and Drug Administration." 2017b. FDA Approved Drug Products. Biologic License Application (BLA): 761072. 2017. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

Gamez-Belmonte, Reyes, Cristina Hernandez-Chirlaque, Maria Arredondo-Amador, Carlos J. Aranda, Raquel Gonzalez, Olga Martinez-Augustin, and Fermin Sanchez de Medina. 2018. "Biosimilars: Concepts and Controversies." *Pharmacological Research*, February. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.024>.

Garip, Yesim, Filiz Eser, and Hatice Bodur. 2016. "Comorbidities in Turkish Patients with Rheumatoid Arthritis: Association with the Health-Related Quality of Life in Terms of Disease Activity, Functional and Radiological Status, Severity of Pain, and Social and Emotional Functioning." *Acta Reumatologica Portuguesa* 41 (4): 344–49.

Higgins, Julian P T, Douglas G Altman, Peter C Gøtzsche, Peter Jüni, David Moher, Andrew D Oxman, Jelena Savovic, et al. 2011. "The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 343: d5928.

Hiligsmann, Mickaël, Susanne Rademacher, K. Julia Kaal, Nick Bansback, and Mark Harrison. 2018. "The Use of Routinely Collected Patient-Reported Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis." *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, March. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.006>.

Ingrasciotta, Ylenia, Paola M. Cutroneo, Ilaria Marciànò, Thijs Giezen, Fabiola Atzeni, and Gianluca Trifirò. 2018. "Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction." *Drug Safety*, May. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0684-9>.



Jørgensen, Kristin K, Inge C Olsen, Guro L Goll, Merete Lorentzen, Nils Bolstad, Espen A Haavardsholm, Knut E A Lundin, et al. 2017. "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." *The Lancet* 389 (10086): 2304–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5).

Knight, David M., Han Trinh, Junming Le, Scott Siegel, David Shealy, Margaret McDonough, Bernard Scallon, et al. 1993. "Construction and Initial Characterization of a Mouse-Human Chimeric Anti-TNF Antibody." *Molecular Immunology* 30 (16): 1443–53. [https://doi.org/10.1016/0161-5890\(93\)90106-L](https://doi.org/10.1016/0161-5890(93)90106-L).

Knowles, Simon R., Lesley A. Graff, Helen Wilding, Catherine Hewitt, Laurie Keefer, and Antonina Mikocka-Walus. 2018. "Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses-Part I." *Inflammatory Bowel Diseases* 24 (4): 742–51. <https://doi.org/10.1093/ibd/izx100>.

Knowles, Simon R., Laurie Keefer, Helen Wilding, Catherine Hewitt, Lesley A. Graff, and Antonina Mikocka-Walus. 2018. "Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses-Part II." *Inflammatory Bowel Diseases* 24 (5): 966–76. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy015>.

LeBlanc, Katie, Mahmoud H. Mosli, Claire E. Parker, and John K. MacDonald. 2015. "The Impact of Biological Interventions for Ulcerative Colitis on Health-Related Quality of Life." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 9 (September): CD008655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008655.pub3>.

Li, Ping, Ying Zheng, and Xin Chen. 2017. "Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics." *Frontiers in Pharmacology* 8: 460. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00460>.



Longworth, Louise, Yaling Yang, Tracey Young, Brendan Mulhern, Mónica Hernández Alava, Clara Mukuria, Donna Rowen, et al. 2014. "Use of Generic and Condition-Specific Measures of Health-Related Quality of Life in NICE Decision-Making: A Systematic Review, Statistical Modelling and Survey." *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 18 (9): 1–224. <https://doi.org/10.3310/hta18090>.

Matcham, Faith, Ian C. Scott, Lauren Rayner, Matthew Hotopf, Gabrielle H. Kingsley, Sam Norton, David L. Scott, and Sophia Steer. 2014. "The Impact of Rheumatoid Arthritis on Quality-of-Life Assessed Using the SF-36: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44 (2): 123–30. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.001>.

McKinnon, Ross A., Matthew Cook, Winston Liauw, Mona Marabani, Ian C. Marschner, Nicolle H. Packer, and Johannes B. Prins. 2018. "Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review." *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 32 (1): 27–52. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z>.

Melsen, W. G., M. C. J. Bootsma, M. M. Rovers, and M. J. M. Bonten. 2014. "The Effects of Clinical and Statistical Heterogeneity on the Predictive Values of Results from Meta-Analyses." *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20 (2): 123–29. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12494>.

Mlcoch, Tomas, Liliana Sedova, Jiri Stolfa, Monika Urbanova, David Suchy, Andrea Smrzova, Jitka Jircikova, Karel Pavelka, and Tomas Dolezal. 2017. "Mapping the Relationship between Clinical and Quality-of-Life Outcomes in Patients with Ankylosing Spondylitis." *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 17 (2): 203–11. <https://doi.org/10.1080/14737167.2016.1200468>.

Moher, David, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, and Douglas G. Altman. 2009. "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement." *Annals of Internal Medicine* 151 (4): 264–69.

Park, Won, Dae Hyun Yoo, Pedro Miranda, Marek Brzosko, Piotr Wiland, Sergio Gutierrez-Ureña, Helena Mikazane, et al. 2017. "Efficacy and Safety of Switching from Reference Infliximab to CT-P13 Compared with Maintenance of CT-P13 in Ankylosing Spondylitis: 102-Week Data from the PLANETAS Extension Study." *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (2): 346–54. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208783>.

Pedrosa, Manuel. 2002. "Evaluación del daño radiográfico en la artritis reumatoide." *Revista Española de Reumatología* 1 (March): 22–26.

"Petitorio Farmacológico EsSalud 2017." n.d. EsSalud. Accessed May 29, 2018. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/compilacion\\_petitorio\\_farmacologico\\_ESSALUD\\_2017.xlsx](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/compilacion_petitorio_farmacologico_ESSALUD_2017.xlsx).

Portela, Maria da Conceicao Constantino, Carlos Sinogas, Fernando Albuquerque de Almeida, Ricardo Baptista-Leite, and Alexandre Castro-Caldas. 2017. "Biologics and Biosimilars: Safety Issues in Europe." *Expert Opinion on Biological Therapy* 17 (7): 871–77. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1330409>.

Putrik, Polina, Sofia Ramiro, Tore K Kvien, Tuulikki Sokka, Milena Pavlova, Till Uhlig, and Annelies Boonen. 2014. "Inequities in Access to Biologic and Synthetic DMARDs across 46 European Countries." *Annals of the Rheumatic Diseases* 73 (1): 198. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202603>.





Rabarison, Kristina M., Connie L. Bish, Mehran S. Massoudi, and Wayne H. Giles. 2015. "Economic Evaluation Enhances Public Health Decision Making." *Frontiers in Public Health* 3: 164. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00164>.

"Reglamento de Organización y Funciones." n.d. IETSI EsSalud. Accessed May 29, 2018. [http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/rof/rof\\_IETSI.pdf](http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/rof/rof_IETSI.pdf).

"Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos que opten por la vía de la similitud. Decreto Supremo 013-2016-SA." 2016. Gobierno del Perú.

"Remsima (Infliximab)." n.d. European Medicines Agency. Accessed May 29, 2018. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human\\_med\\_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Rothman, KJ, S Greenland, and TL Lash. 2008. *Modern Epidemiology*. 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins.

Salazar, Fernando Raul, and Eduardo Bernabé. 2015. "The Spanish SF-36 in Peru: Factor Structure, Construct Validity, and Internal Consistency." *Asia-Pacific Journal of Public Health* 27 (2): NP2372-2380. <https://doi.org/10.1177/1010539511432879>.

Sánchez-Moreno, Francisco. 2014. "El Sistema Nacional de Salud En El Perú." *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 31 (4): 747-53.

Sheets, Rebecca. 2017. *Fundamentals of Biologicals Regulation: Vaccines and Biotechnology Medicines*. Academic Press.

Skacelova, Martina, Horak Pavel, Hermanova Zuzana, and Langova Katerina. 2017. "Relationship Between Rheumatoid Arthritis Disease Activity Assessed with the US7 Score and Quality of Life Measured with Questionnaires (HAQ, EQ-5D, WPAI)." *Current Rheumatology Reviews* 13 (3): 224-30. <https://doi.org/10.2174/1573397113666170517160726>.

Smolen, Josef S, Jung-Yoon Choe, Nenad Prodanovic, Jaroslaw Niebrzydowski, Ivan Staykov, Eva Dokoupilova, Asta Baranauskaite, et al. 2017. "Safety, Immunogenicity and Efficacy after Switching from Reference Infliximab to Biosimilar SB2 Compared with Continuing Reference Infliximab and SB2 in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of a Randomised, Double-Blind, Phase III Transition Study." *Annals of the Rheumatic Diseases*, October. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211741>.

Strand, Vibeke, Alejandro Balsa, Jamal Al-Saleh, Leonor Barile-Fabris, Takahiko Horiuchi, Tsutomu Takeuchi, Sadiq Lula, Charles Hawes, Blerina Kola, and Lisa Marshall. 2017. "Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review." *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 31 (4): 299-316. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>.

Szende, Agota, Mark Oppe, and Nancy Devlin. 2007. *EQ-5D Value Sets: Inventory, Comparative Review and User Guide*. Springer Science & Business Media.

Tanaka, Yoshiya, Hisashi Yamanaka, Tsutomu Takeuchi, Makoto Inoue, Kazuyoshi Saito, Yukihiko Saeki, Sang Joon Lee, and Yoshihiro Nambu. 2017. "Safety and Efficacy of CT-P13 in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis in an Extension Phase or after Switching from Infliximab." *Modern Rheumatology* 27 (2): 237-45. <https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1206244>.

Tridente, Giuseppe. 2013. *Adverse Events with Biomedicines: Prevention Through Understanding*. Springer Science & Business Media.





Tsai, Wen-Chan. 2017. "Update on Biosimilars in Asia." *Current Rheumatology Reports* 19 (8): 47. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0677-1>.

Uhlig, Till, and Guro L. Goll. 2017a. "Reviewing the Evidence for Biosimilars: Key Insights, Lessons Learned and Future Horizons." *Rheumatology (Oxford, England)* 56 (suppl\_4): iv49–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex276>.

Uhlig, Till, and Guro L. Goll. 2017b. "Reviewing the Evidence for Biosimilars: Key Insights, Lessons Learned and Future Horizons." *Rheumatology (Oxford, England)* 56 (suppl\_4): iv49–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex276>.

Yang, Xiao, Dazhi Fan, Qing Xia, Mengmeng Wang, Xu Zhang, Xiaona Li, Guoqi Cai, et al. 2016. "The Health-Related Quality of Life of Ankylosing Spondylitis Patients Assessed by SF-36: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 25 (11): 2711–23. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1345-z>.

Yang, Yaling, John Brazier, and Louise Longworth. 2015. "EQ-5D in Skin Conditions: An Assessment of Validity and Responsiveness." *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care* 16 (9): 927–39. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0638-9>.

Yarlas, Aaron, Martha Bayliss, Joseph C. Cappelleri, Stephen Maher, Andrew G. Bushmakina, Lea Ann Chen, Alireza Manuchehri, and Paul Healey. 2018. "Psychometric Validation of the SF-36® Health Survey in Ulcerative Colitis: Results from a Systematic Literature Review." *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 27 (2): 273–90. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1690-6>.

Yarlas, Aaron, David T. Rubin, Julian Panés, James O. Lindsay, Séverine Vermeire, Martha Bayliss, Joseph C. Cappelleri, et al. 2018. "Burden of Ulcerative Colitis on Functioning and Well-Being: A Systematic Literature Review of the SF-36® Health Survey." *Journal of Crohn's & Colitis* 12 (5): 600–609. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy024>.

Yoo, Dae Hyun, Nenad Prodanovic, Janusz Jaworski, Pedro Miranda, Edgar Ramitterre, Allan Lanzon, Asta Baranauskaitė, et al. 2017. "Efficacy and Safety of CT-P13 (Biosimilar Infliximab) in Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison between Switching from Reference Infliximab to CT-P13 and Continuing CT-P13 in the PLANETRA Extension Study." *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (2): 355–63. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208786>.

Zahl, Adrian. 2017. *International Pharmaceutical Law and Practice*. LexisNexis.

Zelikin, Alexander N., Carsten Ehrhardt, and Anne Marie Healy. 2016. "Materials and Methods for Delivery of Biological Drugs." *Nature Chemistry* 8 (October): 997.



**IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO**

**Anexo A. Estrategia de búsqueda para Pubmed-MEDLINE**

#	Términos
1	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Arthritis" OR Rheumatoid OR arthritis OR polyarthritis OR polyarthritides
2	"Psoriasis"[Mesh] OR psorias* OR psoriat* OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR "Palmoplantar Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "pustular palmoplantar psoriasis" OR "Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "plaque psoriasis" OR "psoriasis vulgaris" OR "severe psoriasis"
3	"Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR "Ulcerative Colitis" OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis"
4	"Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Granulomatous Enteritis" OR Ileocolitis OR "Granulomatous Colitis" OR "Terminal Ileitis" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis"
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	"Infliximab"[Mesh] OR Infiximab OR "Mab cA2" OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh] OR "Monoclonal Antibod*" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR Remicade OR "Anti-TNF- $\alpha$ "
7	#5 AND #6
8	"Biosimilar Pharmaceuticals"[Mesh] OR "Biosimilar Pharmaceuticals" OR biosimilar* OR "subsequent entry biologics" OR "subsequent entry biologic" OR "similar biotherapeutic product*" OR "similar biotherapeutic*" OR "similar biological medicinal product*" OR "similar biologicals" OR "similar biological" OR Biogeneric* OR "follow-on biologic" OR "follow-on biologics" OR TuNEX OR HD203 OR SB2 OR BOW015 OR SB4 OR ZRC-3197 OR GP2015 OR GP2017 OR "ABP 501" OR "CT-P13"[Supplementary Concept] OR CT-P13 OR Inflextra OR Inflectra OR Remsima
9	"Drug Substitution"[Mesh] OR "Drug Substitution*" OR substitut* OR "Drug Switching" OR switch* OR interchange* OR equivale* OR equianalg* OR equipotency OR comparability OR conversion OR rotation OR dose ratio
10	#8 AND #9
11	#7 AND #10



**Anexo B. Estrategia de búsqueda para Web of Science (WOS)**

#	Términos
1	TS=(“Rheumatoid Arthritis” OR Rheumatoid OR arthritis OR polyarthritis OR polyarthritides)
2	TS=(Psoriasis OR psorias* OR “Pustulosis of Palms and Soles” OR “Pustulosis Palmaris et Plantaris” OR “Palmoplantar Pustulosis” OR “Pustular Psoriasis of Palms and Soles” OR “pustular palmoplantar psoriasis” OR “Arthritic Psoriasis” OR “Psoriatic Arthritis” OR “Psoriasis Arthropathica” OR “Psoriatic Arthropathy” OR “plaque psoriasis” OR “psoriasis vulgaris” OR “severe psoriasis”)
3	TS=(“Ulcerative Colitis” OR “Idiopathic Proctocolitis” OR “Colitis Gravis”)
4	TS=(“Crohn Disease” OR “Crohn’s Enteritis” OR “Regional Enteritis” OR “Crohn’s Disease” OR “Inflammatory Bowel Disease 1” OR “Granulomatous Enteritis” OR Ileocolitis OR “Granulomatous Colitis” OR “Terminal Ileitis” OR “Regional Ileitides” OR “Regional Ileitis”)
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	TS=(Infliximab OR “Mab cA2” OR “Monoclonal Antibod*” OR “Monoclonal Antibody cA2” OR Remicade OR “Anti-TNF-α”)
7	#5 AND #6
8	TS=(“Biosimilar Pharmaceuticals” OR biosimilar* OR “subsequent entry biologics”OR “subsequent entry biologic”OR “similar biotherapeutic product*” OR “similar biotherapeutic*” OR “similar biological medicinal product*” OR “similar biologics” OR “similar biological” OR Biogeneric* OR “follow-on biologic” OR “follow-on biologics” OR TuNEX OR HD203 OR SB2 OR BOW015 OR SB4 OR ZRC-3197 OR GP2015 OR GP2017 OR “ABP 501” OR CT-P13 OR Inflectra OR Inflectra OR Remsima)
9	TS=(“Drug Substitution” OR “Drug Substitution*” OR substitut* OR “Drug Switching” OR switch* OR interchange* OR equianalg* OR equipotency OR comparability OR conversion OR rotation OR (dose ratio))
10	#8 AND #9
11	#7 AND #10



**Anexo C. Estrategia de búsqueda para Excerpta Médica (EMBASE)**

Términos	#
'rheumatoid arthritis'/mj OR 'juvenile rheumatoid arthritis' OR 'rheumatic disease' OR 'reactive arthritis' OR 'polyarthritis' OR 'monarthritis'	1
'psoriasis'/mj OR 'pustulosis palmoplantaris' OR 'psoriatic arthritis' OR 'erythrodermic psoriasis' OR 'guttate psoriasis' OR 'psoriasis vulgaris' OR 'pustular psoriasis' OR 'psoriatic arthritis'	2
'ulcerative colitis'/mj	3
'Crohn disease'/mj OR 'colon Crohn disease' OR 'inflammatory bowel disease' OR 'enteritis' OR 'ileocolitis' OR 'granulomatous colitis'	4
#1 OR #2 OR #3 OR #4	5
'infliximab'/mj OR 'monoclonal antibody' OR 'monoclonal antibody ca2' OR 'tumor necrosis factor antibody'	6
#5 AND #6	7
'biosimilar agent'/mj OR 'similar biotherapeutic product' OR 'biological product' OR 'biologic factors and agents acting on the immune system' OR 'biological therapy' OR 'adalimumab' OR 'ct p13' OR 'Sb2'	8
'drug substitution'/mj OR 'substitution therapy' OR 'switch' OR 'equivalence trial' OR 'comparative effectiveness' OR 'dose ratio'	9
#8 AND #9	10
#7 AND #10	11



**Anexo D. Estrategia de búsqueda para SCOPUS**

#	Términos
1	"Rheumatoid Arthritis" OR Rheumatoid OR arthritis OR polyarthritis OR polyarthritides
2	Psoriasis OR psorias* OR psoriat* OR "Pustulosis of Palms and Soles" OR "Pustulosis Palmaris et Plantaris" OR "Palmoplantaris Pustulosis" OR "Pustular Psoriasis of Palms and Soles" OR "pustular palmoplantar psoriasis" OR "Arthritic Psoriasis" OR "Psoriatic Arthritis" OR "Psoriasis Arthropathica" OR "Psoriatic Arthropathy" OR "plaque psoriasis" OR "psoriasis vulgaris" OR "severe psoriasis"
3	"Ulcerative Colitis" OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis"
4	"Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Granulomatous Enteritis" OR Ileocolitis OR "Granulomatous Colitis" OR "Terminal Ileitis" OR "Regional Ileitis" OR "Regional Ileitis"
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	Infliximab OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibod*" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR Remicade OR "Anti-TNF-α"
7	#5 AND #6
8	"Biosimilar Pharmaceuticals" OR biosimilar* OR "subsequent entry biologics" OR "subsequent entry biologic" OR "similar biotherapeutic product*" OR "similar biotherapeutic*" OR "similar biological medicinal product*" OR "similar biologicals" OR "similar biological" OR Biogeneric* OR "follow-on biologic" OR "follow-on biologics" OR TuNEX OR HD203 OR SB2 OR BOW015 OR SB4 OR ZRC-3197 OR GP2015 OR GP2017 OR "ABP 501" OR CT-P13 OR Inflectra OR Inflectra OR Remsima
9	"Drug Substitution" OR "Drug Substitution*" OR substitut* OR "Drug Switching" OR switch* OR interchange* OR equivalet* OR equianalg* OR equipotency OR comparability OR conversion OR rotation OR (dose ratio)
10	#8 AND #9
11	#7 AND #10





### Anexo E. Cochrane Electronic Register of Controlled Trials (CENTRAL)

#	Términos
1	"Arthritis, Rheumatoid"
2	Psoriasis
3	"Colitis, Ulcerative"
4	"Crohn Disease"
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	Infliximab
7	#5 AND #6
8	"Biosimilar Pharmaceuticals"
9	"Drug Substitution"
10	#8 OR #9
11	#7 AND #10



### Anexo F. Estrategia de búsqueda para Tradlating Research into Practica (TRIPDATABASE)

#	Términos
1	Infliximab OR "Mab cA2" OR "Monoclonal Antibod*" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR Remicade OR "Anti-TNF-α"
2	"Biosimilar Pharmaceuticals" OR biosimilar* OR "subsequent entry biologics" OR "subsequent entry biologic" OR "similar biotherapeutic product*" OR "similar biotherapeutic*" OR "similar biological medicinal product*" OR "similar biologicals" OR "similar biological" OR Biogeneric* OR "follow-on biologic" OR "follow-on biologics" OR TuNEX OR HD203 OR SB2 OR BOW015 OR SB4 OR ZRC-3197 OR GP2015 OR GP2017 OR "ABP 501" OR CT-P13 OR Inflectra OR Remsima
3	"Drug Substitution" OR "Drug Substitution*" OR substitut* OR "Drug Switching" OR switch* OR interchange* OR equival* OR equianalg* OR equipotency OR comparability OR conversion OR rotation OR (dose ratio)
4	#2 AND #3
5	#1 AND #4



**Anexo G. Estrategia de búsqueda para National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**

Términos	#
Infliximab	1
Biosimilar	2
#1 AND #2	3

**Anexo H. Estrategia de búsqueda para The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)**

Términos	#
Infliximab	1
switch OR interchange OR substitute	2
#1 AND #2	3

**Anexo I. Estrategia de búsqueda para The Scottish Medicines Consortium (SMC)**

Términos	#
Infliximab	1

**Anexo J. Estrategia de búsqueda para The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**

Términos	#
Infliximab	1
"Biosimilar Pharmaceuticals"	2
#1 AND #2	3





**Anexo K. Estrategia de búsqueda para The Health Systems Evidence (HSE)**

Términos	#
Infliximab OR "Mab cA2" OR "Monoclonal Antibody*" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR Remicade OR "Anti-TNF- $\alpha$ "	1

**Anexo L. Estrategia de búsqueda para el Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud**  
(<http://www.who.int/ictpr/en>)

Términos	#
Infliximab OR "Mab cA2" OR "Monoclonal Antibod*" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR Remicade OR "Anti-TNF- $\alpha$ "	1
switch OR interchange OR substitute	2
#1 AND #2	3



**Anexo M. Estrategia de búsqueda para el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea** (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)

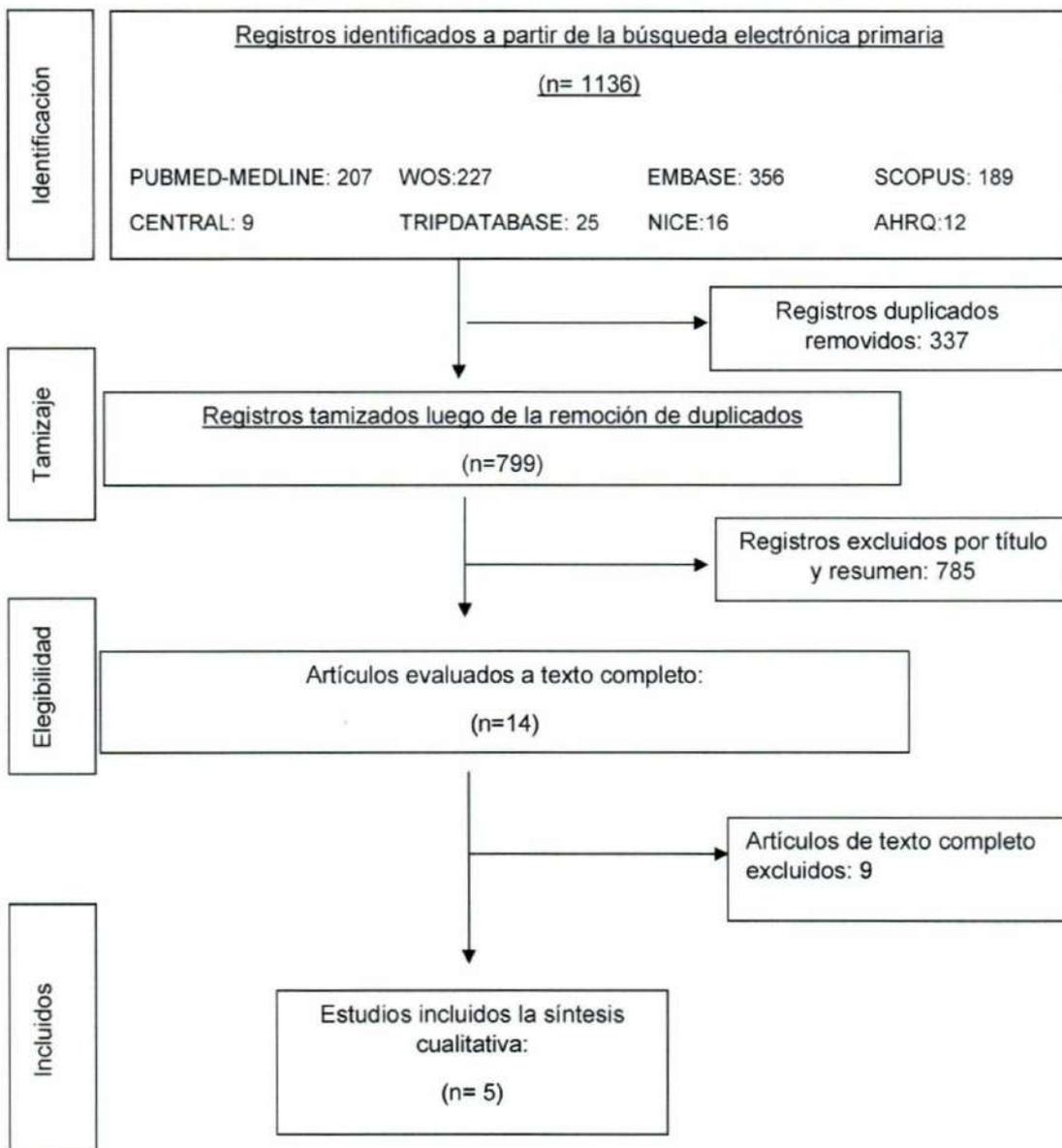
Términos	#
Infliximab OR "Mab cA2" OR "Monoclonal Antibod*" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR Remicade OR "Anti-TNF- $\alpha$ "	1
switch OR interchange OR substitute	2
#1 AND #2	3

**Anexo N. Estrategia de búsqueda para el Registro de Ensayos Clínicos de los Estados Unidos de Norteamérica** (<http://www.clinicaltrials.gov>)

Términos	#
Infliximab OR "Mab cA2" OR "Monoclonal Antibod*" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR Remicade OR "Anti-TNF- $\alpha$ "	1
switch OR interchange OR substitute	2
#1 AND #2	3



Figura 1. Flujograma del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión





**Tabla 1. Resumen de las autorizaciones recibidas por el producto biológico de referencia y los productos biológicos biosimilares**

Nombre comercial (Compañía)	Producto	Condiciones de uso	FDA	EMA	DIGEMID	Observaciones
<b>Producto Biológico de Referencia</b>						
<b>REMICADE®</b> (Centocor Inc/ Johnson & Johnson's)	Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Artritis Reumatoide,</li> <li>○ Enfermedad de Crohn,</li> <li>○ Colitis ulcerativa,</li> <li>○ Espondilitis anquilosante,</li> <li>○ Artritis psoriásica,</li> <li>○ Psoriasis.</li> </ul>	Aprobado (1998)	Aprobado (1999)	Aprobado (2013)	Venció el 11/04/2018 En proceso de reinscripción.
<b>Productos Biológicos Biosimilares</b>						
<b>REMSIMA®</b> (Celltrion, Inc/ Biotec Services International Ltd)	CTP-13	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Artritis Reumatoide,</li> <li>○ Enfermedad de Crohn,</li> <li>○ Colitis ulcerativa,</li> <li>○ Espondilitis anquilosante,</li> <li>○ Artritis psoriásica,</li> <li>○ Psoriasis.</li> </ul>	No registrado	Aprobado (2013)	Aprobado (2013)	En el sistema de DIGEMID aparece como suspendido. Fecha de vencimiento 18/10/2018.
<b>INFLECTRA®</b> (Celltrion, Inc/ Biotec Services International Ltd)	CTP-13	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Artritis Reumatoide,</li> <li>○ Enfermedad de Crohn,</li> <li>○ Colitis ulcerativa,</li> <li>○ Espondilitis anquilosante,</li> <li>○ Artritis psoriásica,</li> <li>○ Psoriasis.</li> </ul>	Aprobado (2016)	Aprobado (2013)	No registrado	-





DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 004-SDEPFYOTS-DETS-JETS-I-2018  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR EN PACIENTES QUE RECIBEN INFILIXIMAB EN CONDICIONES DE USO APROBADAS EN EL PETITORIO  
 FARMACOLÓGICO DE ESSALUD

<b>FLIXCELJ®</b> (Celltrion, Inc)	<b>SB2</b>	<input type="checkbox"/> Artritis Reumatoide, <input type="checkbox"/> Enfermedad de Crohn, <input type="checkbox"/> Colitis ulcerativa, <input type="checkbox"/> Espondilitis anquilosante, <input type="checkbox"/> Artritis psoriásica, <input type="checkbox"/> Psoriasis.	No registrado	Aprobado (2013)	Aprobado (2017)	-
<b>RENFLIXIS®</b> (Samsung Bioepis Co., Ltd/ Merck Sharp & Dohme Corp)	<b>SB2</b>	<input type="checkbox"/> Artritis Reumatoide en combinación con metotrexate, <input type="checkbox"/> Enfermedad de Crohn, <input type="checkbox"/> Colitis ulcerativa, <input type="checkbox"/> Espondilitis anquilosante, <input type="checkbox"/> Artritis psoriásica, <input type="checkbox"/> Psoriasis.	Aprobado (2017)	No registrado	No registrado	-
<b>IXIFI®</b> (Pfizer Inc)	<b>PF-06438179/GP111</b>	<input type="checkbox"/> Artritis Reumatoide, <input type="checkbox"/> Enfermedad de Crohn, <input type="checkbox"/> Colitis ulcerativa, <input type="checkbox"/> Espondilitis anquilosante, <input type="checkbox"/> Artritis psoriásica, <input type="checkbox"/> Psoriasis.	Aprobado (2017)	No registrado	No registrado	-

Última fecha de acceso: 26/08/2018



**Tabla 2. Resumen de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática**

Autor (Año)	Diseño (Financiación)	Población	Países	Grupos de comparación (Pre/post intercambio)*	Tiempo promedio (Pre/post intercambio)	Conclusión principal
<b>Biosimilar: SB2</b>						
Smolen et al. (2018)	Ensayo aleatorizado doble ciego fase 3 (Samsung Bioepis Co Ltd.)	Artritis Reumatoide	Bulgaria Colombia República Checa República de Corea Lituania México Polonia Ucrania Reino Unido	INF/INF (n=101) SB2/SB2 (n=201) INF/SB2 (n=92)	(54 semanas/46 semanas)	Los perfiles de eficacia, seguridad e inmunogenicidad fueron similares entre los grupos: INF/SB2, INF/INF y SB2/SB2.  No se observaron problemas emergentes del tratamiento o clínicamente relevantes tras el cambio de INF a SB2.
<b>Biosimilar: CT-P13</b>						
Jorgensen et al. (2017)	Ensayo aleatorizado doble ciego de no inferioridad fase 4 (Gobierno de Noruega)	Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, Artritis reumatoide, espondiloartritis, Artritis psoriática, psoriasis crónica en placas	Noruega	CT-P13/CT-P13 (n=241) INF/CT-P13 (n=241)	(26 semanas/52 semanas)**	El cambio del INF a CT-P13 no mostró inferioridad frente al tratamiento continuado con INF en términos de seguridad e inmunogenicidad para la totalidad de las enfermedades estudiadas.  Sin embargo, no se contó con potencia estadística suficiente para demostrar la no inferioridad de manera individual para cada enfermedad.



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 004-SDEFFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR EN PACIENTES QUE RECIBEN INFILIXIMAB EN CONDICIONES DE USO APROBADAS EN EL PETITORIO  
FARMACOLÓGICO DE ESSALUD

Tanaka (2017)	Extensión a etiqueta abierta de un ensayo fase 1/2 (Celltrion Inc)	Artritis reumatoide	Japón	CT-P13/ CT-P13 (n=38) INF/CT-P13 (n=33)	(52 semanas/ 72 semanas)***	El CT-P13 fue bien tolerado con eficacia persistente para ambos grupos. Asimismo, se mostró eficacia clínica estable en pacientes con AR.
Yoo et al. (2017)	Extensión a etiqueta abierta del ensayo fase 3-PLANETRA (Celltrion Inc)	Artritis reumatoide	Bosnia Bulgaria Chile Colombia Italia Letonia Lituania México Perú Polonia Filipinas Rumania Eslovaquia España Reino Unido Ucrania	CT-P13/ CT-P13 (n=158) INF/CT-P13 (n=144)	(54 semanas/48 semanas)	La eficacia y la tolerabilidad observada fue similar entre los pacientes a quienes se les cambió de INF a CTP-13 y aquellos que tuvieron un tratamiento con CT-P13 a largo plazo durante dos años.
Park et al. (2017)	Extensión a etiqueta abierta de un ensayo fase 3-PLANETAS (Celltrion Inc)	Espondilitis anquilosante	Bulgaria Chile Colombia República de Corea Letonia México Polonia Portugal España Ucrania	CT-P13/ CT-P13 (n=88) INF/CT-P13 (n=86)	(54 semanas/ 48 semanas)	El intercambio del producto biológico de referencia al biosimilar es posible sin efectos negativos sobre la seguridad y eficacia en pacientes con espondilitis anquilosante.

\* El número de pacientes reportados corresponden al momento en que se iniciaron los grupos de intercambio.

\*\* La asignación aleatoria se dio sobre pacientes que ya tenían tratamiento con infliximab de referencia por un mínimo de 6 meses.

\*\*\* La fase inicial del tratamiento terminó a las 54 semanas. La primera dosis de la segunda etapa inició ocho semanas después en la semana 62.





**Tabla 3. Valoración de Riesgo de Sesgo de los estudios incluidos**

Autor (Año)	Sesgo de Selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros
	Asignación aleatoria	Ocultamiento de la asignación					
Smolen et al. (2018)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Jorgensen et al. (2017)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Tanaka (2017)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Yoo et al. (2017)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Park et al. (2017)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo



**Tabla 4A. Resumen cualitativo de los resultados de eficacia en pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos incluidos\***

Autor (Año)	Tiempo	Grupos de intervención	Número de pacientes asignados	ACR20* n(%)	ACR50 n(%)	ACR70 n(%)	DAS28 (mediatds)	EULAR n(%)
Smolen et al. (2018)	Intercambio: Semana 54 Final: Semana 78	INF/INF	101	Final: 68,8%	Final: 47,3%	Final: 31,2%	Inicial: 4,1 ± 1,5 Final**:	Final (93 pacientes): No respuesta: 14 (15,1%) Moderada: 47 (50,5%) Buena: 32 (34,4%)
				Final: 63,5%	Final: 37,6%	Final: 22,4%	Inicial: 3,9 ± 1,3 Final**:	Final (85 pacientes): No respuesta: 13 (15,3%) Moderada: 44 (51,8%) Buena: 28 (32,9%)
				Final: 68,3%	Final: 40,6%	Final: 25,6%	Inicial: 4,0 ± 1,4 Final**:	Final (180 pacientes): No respuesta: 23(12,8%) Moderada: 93 (51,7%) Buena: 64 (35,6%)
		Valor p (e)		p=0,7316	p=0,3249	p=0,3071	NA	P=0,8074***
Tanaka et al. (2017)	Intercambio: Semana 62 Final: Semana 167	CT-P13/CT-P13	38	Final: 29(78,4%)	Final: 26 (70,3%)	Final: 20(54,1%)	Inicio: -2,66 ± 1,57 Final: -2,78 ± 1,59	Final: Moderada o buena: 31(83,8%)
				Final: 20 (62,5%)	Final: 17(53,1%)	Final: 13 (40,6%)	Inicio: -2,01 ± 1,33 Final: -2,03 ± 1,73	Final: Moderada o Buena: 22 (68,8%)
							Valor p (e)	P=0,1535





DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 004-SDEFFYOTS-DETS-HET-SI-2018  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR EN PACIENTES QUE RECIBEN INFLIXIMAB EN CONDICIONES DE USO APROBADAS EN EL PETITORIO  
 FARMACOLÓGICO DE ESSALUD

<b>Yoo et al. (2017)</b>	Intercambio: Semana 54	158	CT-P13/CT-P13	Final: 117 (74,1%)	Final: 78 (49,4%)	Final: 39(24,7%)	Inicio: -2,40±1,27 Final: -2,40 ± 1,42	Final: No respuesta: 15 (9,9%) Moderada: 80 (52,6%) Buena: 43(28,3%)
	Final: Semana 102	144	INF/CT-P13	Final: 111(77,1%)	Final: 78 (54,2%)	Final: 38 (26,4%)	Inicio: -2,37±1,22 Final: -2,48±1,43	Final: No respuesta: 12(8,5%) Moderada: 69 (48,6%) Buena: 46 (32,4%)
<u>Valor p estimado</u>				$p=0,54$	$p=0,40$	$p=0,7341$	$p=0,99$	$p=0,669^{***}$

ACR20, ACR50 y ACR70: Mejoría en el 20%, 50% y 70% de los criterios del Colegio Americano de Reumatología.

DAS28: Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con proteína reactiva C (PCR).

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo.

- \* El estudio de Jorgensen et al., incluyó pacientes con artritis reumatoide, sin embargo, la asignación aleatoria y el cálculo muestra fueron para la totalidad de patologías. En virtud de que se trata de un análisis por subgrupo, no fueron reportados resultados específicos para AR en esta tabla.
- \*\* No se reportaron diferencias entre los índices de DAS28 para cada grupo, no se reportaron valores puntuales del final de seguimiento. En el artículo se presenta que no existen diferencias mediante métodos gráficos.
- \*\*\* Comparación para la clasificación moderada o buena.



**Tabla 4B.** Resumen cuantitativo de los hallazgos de eficacia en los ensayos clínicos en pacientes con espondilitis anquilosante

Autor (Año)	Semanas de inicio/final	Brazos del ensayo clínico	Número de pacientes asignados	ASAS20 n(%)	ASAS40 n(%)	ASAS PR n(%)	BASDAI*	BASFI m (DS)	ASDAS** Puntaje global	BASMI
Park et al. (2017)	<i>Intercambio:</i> Semana 54	CT-P13/CT-P13	88	<i>Final:</i> 67/83 (80,7)	<i>Final:</i> 53 (63,9%)	<i>Final:</i> 16/83 (19,3)	<i>Final:</i> 3,19	<i>Inicial:</i> 3,24	<i>Final:</i> 1,86	<i>Final:</i> 2,4
	<i>Final:</i> Semana 102	INF/CT-P13	86	<i>Final:</i> 60/78 (76,9)	<i>Final:</i> 48/78 (61,5)	<i>Final:</i> 18/78 (23,1)	<i>Final:</i> 3,23	<i>Final:</i> 3,25	<i>Final:</i> 1,97	<i>Final:</i> 2,6
		Valor p (LR)		<i>Final:</i> 0,506	<i>Final:</i> 0,672	<i>Final:</i> 0,275	<i>Final:</i> NS*	<i>Final:</i> NS*	<i>Final:</i> NS*	<i>Final:</i> NS*

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society

PR: Partial Remission

BASDAI: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

\* No se presenta la desviación estándar, solo se comparan de manera gráfica.





**Tabla 4C.** Resumen de la frecuencia de empeoramiento de enfermedad durante el seguimiento en pacientes con la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, espondiloartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, y psoriasis crónica en placa

Autor (Año)	Tiempo	Grupos	Número de pacientes asignados	Empeoramiento de la enfermedad durante el seguimiento							Remisión de la enfermedad durante el seguimiento
				Global	Artritis reumatoide	Artritis psoriásica	Psoriasis	Espondiloartritis	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerativa	
Jorgensen et. al. (2017)*	Inicial: Semana 0	INF/INF	241	54 (22,4%)	11 (28,2%)	7 (50%)	2 (11,1%)	17 (37,8%)	14 (17,9%)	3 (6,4%)	145 (60,2%)
	Final: Semana 52	INF/CT- P13	240	63 (26,3%)	10 (26,3%)	8 (50,0%)	2 (11,8%)	14 (30,4%)	24 (31,2%)	5 (10,9%)	146 (60,8%)
		p valor		p=0,3259	NA	NA	NA	NA	NA	NA	p=0,8810

NA: No se estimó debido a la baja potencia estadística para cada una de las enfermedades.



**Tabla 4E. Resumen Cuantitativo de los resultados de seguridad en cada uno de los ensayos incluidos en la RS.**

Autor (Año)	Condiciones	Momento de intercambio	Grupos de intervención	Número de pacientes asignados	Inmunogenicidad (ADA)	Pacientes con eventos adversos (post intercambio)
Smolen et al. (2018)	Artritis Reumatoide	Intercambio: Semana 54 Final: Semana 78	INF/INF	101	<u>Post-transición:</u> 14,9 %	Cualquier EA: 36(35,6 %) EA serios: 3 (3 %) Descontinuación por EA: 1 (1 %)
			SB2/SB2	201	<u>Post-transición:</u> 14,1 %	Cualquier EA: 81(40,3 %) EA serios: 7(3,5 %) Descontinuación por EA: 3 (1,5 %)
			INF/SB2	94	<u>Post-transición:</u> 14,6 %	Cualquier EA: 34(36, 2 %) EA serios: 6 (6,4 %) Descontinuación por EA: 3 (3,2 %)
					$p=0,98$	Cualquier EA: 0,546 EA serios: 0,456 Descontinuación: 0,625
Jorgensen et. al. (2017)*	Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, Artritis reumatoide, espondiloartritis, Artritis psoriática, psoriasis crónica en placas	Intercambio: Semana 0 Final: Semana 52	INF/INF	241	<u>Post transición:</u> 17 (7,1 %)	Cualquier EA: 168 (70 %) EA Serios: 24 (10 %) Descontinuación por EA: 9(4 %)
			INF/CT-P13	240	<u>Post transición:</u> 19 (7,9 %)	Cualquier EA: 164 (68 %) EA Serios: 21(9 %) Descontinuación por EA: 8(3 %)
					$Valor p (e)$	Cualquier EA: 0,826 EA serios: 0,857 Descontinuación: 0,725



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 004-SDEPFYOTS-DETS-IETS-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR EN PACIENTES QUE RECIBEN INFILIXIMAB EN CONDICIONES DE USO APROBADAS EN EL PETITORIO  
FARMACOLÓGICO DE ESSALUD

<b>Tanaka et al. (2017)*</b>	Artritis Reumatoide	Intercambio: Semana 54	CT-P13/CT-P13	38	<u>Post transición:</u> 4 (10,6 %)	Cualquier EA: 34(89,5 %) EA serios: 2(5,3 %) Descontinuación por EA: 4(10,5 %)
		Final: Semana 167	INF/CT-P13	33	<u>Post transición:</u> 4 (12,1 %)	Cualquier EA: 29 (87,9 %) EA serios: 4 (12,1 %) Descontinuación por EA: 8 (24,2 %)
		<u>Valor p (e)</u>		0,901		Cualquier EA: 0,912 EA serios: 0,381 Descontinuación: 0,268
<b>Yoo et al. (2017)</b>	Artritis Reumatoide	Intercambio: Semana 54	CT-P13/CT-P13	158	<u>Post transición:</u> 64(40,5 %)	Cualquier EA: 85 (53,8 %) EA serios: 12(7,5 %) Descontinuación por EA: 16 (10,1 %)
		Final: Semana 102	INF/CT-P13	144	<u>Post transición:</u> 64 (44,4 %)	Cualquier EA: 77 (53,5 %) EA serios: 13(9,0 %) Descontinuación por EA: 8 (5,6 %)
		<u>Valor p (e)</u>		0,48		Cualquier EA: 0,902 EA serios: 0,381 Descontinuación: 0,268
<b>Park et al. (2017)</b>	Espondilitis anquilosante	Intercambio: Semana 54	CT-P13/CT-P13	<u>Inicial:</u> 88	<u>Post transición:</u> 21 (23,3 %)	Cualquier EA: 44 (50 %) EA serios: 4 (4,5 %) Descontinuación por EA: 3 (3,3 %)
		Final: Semana 102	INF/CT-P13	<u>Inicial:</u> 86	<u>Post transición:</u> 23 (27,4 %)	Cualquier EA: 60 (69,7 %) EA serios: 4 (4,6 %) Descontinuación por EA: 4 (4,6 %)
		<u>Valor p (e)</u>		0,60		Cualquier EA: 0,1845 EA serios: 0,975 Descontinuación: 0,96

ADA: Anticuerpo antidrogas.

NR: No reportado

EA: Evento adverso.

\* El desenlace primario fue la incidencia de EA.

