



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÁRMACOS  
BIOSIMILARES DE ETANERCEPT E  
INFLIXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE  
ARTRITIS REUMATOIDE”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

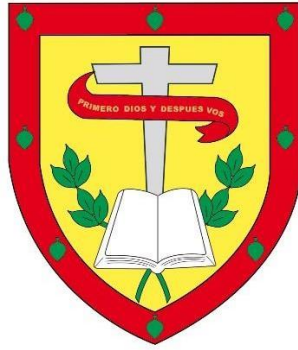
**AUTOR: ERIKA CRISTINA LOJANO NAREA**

**DIRECTOR: DRA. CECIBEL JOHANNA SALAMEA SARMIENTO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÁRMACOS  
BIOSIMILARES DE ETANERCEPT E INFLIXIMAB PARA  
EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ERIKA CRISTINA LOJANO NAREA**

**DIRECTOR: DRA. CECIBEL JOHANNA SALAMEA SARMIENTO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

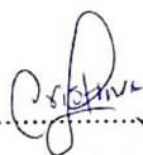
**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Erika Cristina Lojano Narea** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0107281156. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia y seguridad de fármacos biosimilares de Etanercept e Infliximab para el tratamiento de Artritis Reumatoide”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 06 de agosto de 2024

F: .....




**Erika Cristina Lojano Narea**

**C.I. 0107281156**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Eficacia y seguridad de fármacos biosimilares de Etanercept e Infliximab para el tratamiento de Artritis Reumatoide" realizado por **Erika Cristina Lojano Narea** con documento de identidad No. **0107281156**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 06 de agosto de 2024

F:  .....  
Dra. Cecibel Salamea Sarmiento  
REUMATÓLOGA  
1921173185

**Dra. Cecibel Johanna  
Salamea Sarmiento  
DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

A mi familia, que con su ayuda, empecé este magnífico viaje y me han acompañado durante todos estos años.

A mis amigas, Doménica, Karla y Johanna, quienes fueron protagonistas de muchos buenos momentos compartidos en las aulas de clase.

A mi pareja, Andrés, por el ánimo y apoyo que me ha brindado siempre.

## **AGRADECIMIENTO**

Este trabajo debe mucho a la colaboración de la Dra. Cecibel Salamea y docentes tutores de investigación.

A familiares, amigos y mi pareja, por su paciencia y acompañamiento en la elaboración de la presente.

## RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica. Se registran 44,6 casos por cada 100.000 habitantes, perjudicando la calidad de vida de los pacientes por repercutir en la funcionalidad de las articulaciones. Existe diversidad de tratamientos, entre los que destacan biológicos, como inhibidores del factor de necrosis tumoral. Entre ellos se encuentran Etanercept e Infliximab. El auge de los fármacos biosimilares representa mejores posibilidades de acceso al medicamento, incluida la promesa de menores costos. Demostrar la eficacia y seguridad de los fármacos biosimilares podría redireccionar su adquisición; ya que, en ensayos controlados, el único evento adverso que ocurrió con mayor frecuencia en pacientes tratados con Etanercept e Infliximab, fueron reacciones leves a moderadas en el lugar de inyección. Por lo tanto, no se identificaron cambios significativos durante el tratamiento en comparación con sus biológicos originales.

Aunque biosimilares de Infliximab generalmente se toleran bien, destacan las reacciones tardías a la infusión, que ocurren entre 24 horas y 14 días después de una infusión y generalmente se caracterizan por mialgia, artralgia, fiebre, urticaria y malestar. Esto es una razón importante para la interrupción del tratamiento en algunos pacientes.

Sin embargo, estudios sugieren que los biosimilares de Etanercept e Infliximab, son beneficiosos para pacientes con AR. Respecto a su seguridad, existen tasas semejantes de eventos adversos, interrupción del tratamiento y respuestas de inmunogenicidad, frente a sus biológicos de referencia.

**Palabras clave en términos DCs/MeSH:** “Artritis reumatoide”, “Autoinmune”, “Biosimilares”, “Etanercept”, “Infliximab”. “Arthritis, Rheumatoid”, “Biosimilar Pharmaceuticals”, “Autoimmune Diseases”, “Etanercept”, “Infliximab”

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, autoimmune disease. There are 44.6 cases per 100,000 inhabitants, impairing patients' quality of life by affecting the joints' functionality. Various treatments are available, including biologics such as tumor necrosis factor inhibitors, which include *Etanercept* and *Infliximab*. The rise of biosimilar drugs represents improved possibilities for drug access, including the promise of lower costs. Demonstrating the efficacy and safety of biosimilar drugs could redirect their acquisition since, in controlled trials, the only adverse event that occurred more frequently in patients treated with *Etanercept* and *Infliximab* were mild to moderate injection site reactions. Therefore, no significant changes were identified during treatment compared to their original biologics.

Although *Infliximab* biosimilars are generally well tolerated, late infusion reactions, which occur 24 hours to 14 days after an infusion and are usually characterized by myalgia, arthralgia, fever, urticaria, and malaise, are noteworthy. It is an essential reason for discontinuing treatment in some patients.

However, studies suggest that *Etanercept* and *Infliximab* biosimilars benefit patients with RA. Regarding their safety, the rates of adverse events, treatment discontinuation, and immunogenicity responses are similar to those of their reference biologics.

**Keywords in terms of DCs/MeSH:** "Rheumatoid arthritis," "Autoimmune," "Biosimilars," "Etanercept," "Infliximab," "Biosimilar Pharmaceuticals," "Autoimmune Diseases."

## ÍNDICE

<i>RESUMEN</i> .....	7
<i>ABSTRACT</i> .....	8
<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	10
<i>MÉTODOLOGÍA</i> .....	12
<i>DESARROLLO DEL TRABAJO</i> .....	13
<i>1. Fisiopatología de la artritis reumatoide</i> .....	13
<i>2. Principales biosimilares de Etanercept e Infliximab</i> .....	13
<i>2.1. Mecanismo de acción</i> .....	16
<i>3. Efectos adversos y eficacia de biosimilares</i> .....	17
<i>4. Actualidad de los biosimilares en reumatología</i> .....	20
<i>CONCLUSIONES</i> .....	22
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	23
<i>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</i> .....	28
<i>ANEXOS</i> .....	29

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR), es una enfermedad crónica e incapacitante, puede repercutir en la calidad de vida del paciente a causa del deterioro progresivo. El efecto perjudicial de la enfermedad inicia en regiones articulares y pronto avanza a distintos órganos de diferente estirpe embrionario (1). Afecta aproximadamente entre 0.3 y 1.2% de la población mundial, teniendo variaciones de frecuencia que dependen de los países y las etnias (2).

En Europa, Asia y América, las tasas de prevalencia más bajas se mantienen hasta el año 2005 (2) y su relación de instauración de acuerdo al sexo es 3:1 en mujeres que en hombres respectivamente. Tiene un debut de aparición estimado desde los 40 a 60 años (3). Actualmente, la prevalencia mundial de artritis reumatoide es del 0,2-1,2%, donde la tasa de incidencia más alta fue descrita en Estados Unidos, reportando 44,6 casos por cada 100.000 habitantes. En América latina, la prevalencia se ha estimado entre 0.2 y 0.5% en población mayor de 16 años de edad (4,5).

Una opción para lograr la remisión de la enfermedad son los fármacos biológicos, moléculas con una estructura compleja y a menudo muy específicas que derivan de organismos vivos (6). En este grupo, los fármacos antirreumáticos biológicos de tipo inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFI) o anti TNFI fueron los primeros en desarrollarse. El grupo anti TNFI, tiene mayor tiempo de trayectoria en su uso clínico, se dispone de mayor información y suelen ser los primeros medicamentos biológicos indicados, específicamente Etanercept e Infliximab (7). Pese a su impacto, su heterogeneidad exige una vigilancia mucho más estricta para su uso y comercialización. De esta forma, hay dificultad respecto a su acceso en ciertas regiones del mundo, donde apenas tienen protocolos establecidos para su evaluación (8). Los biosimilares, son comparables a los fármacos biológicos de referencia, para los cuales incluso se prevé que su disponibilidad disminuirá el costo de sus originales convencionales (2,3).

Sin embargo, aunque la evidencia existente sugiere que TNFI biosimilares y sus biológicos de referencia tienen una eficacia y seguridad altamente comparables, se requiere más investigación para contrastar cuantitativamente evidencia sobre estas dos variables (8,9).

Finalmente, el presente trabajo de revisión, pretende responder a la pregunta de investigación de acuerdo al formato PICO: en pacientes con Artritis Reumatoide, ¿existen diferencias respecto a la eficacia y seguridad entre el tratamiento con biosimilares de Etanercept e Infliximab y sus biológicos convencionales? Además, el proceso de búsqueda de la información, se encuentra justificado dentro de los lineamientos de investigación de la Universidad Católica de Cuenca,

línea 12: Salud y bienestar por ciclo de vida, sublínea 4: Bioseguridad y calidad en los servicios de salud (10).

## MÉTODOLOGÍA

Las palabras clave empleadas en la búsqueda en base a la pregunta de investigación y empleando los términos DeCS: “Artritis reumatoide”, “Autoimmune”, “Biosimilares”, “Etanercept”, “Infliximab” y MeSH: “Arthritis, Rheumatoid”, “Biosimilar Pharmaceuticals”, “Autoimmune Diseases”, “Etanercept”, “Infliximab”. Así también, los operadores booleanos empleados fueron OR, AND, NOT en formas de “Biosimilar Pharmaceuticals” AND “Infliximab”, “Biosimilar Pharmaceuticals” AND “Etanercept”, “Arthritis, Rheumatoid” OR “Autoimmune Diseases”, “Biosimilar Pharmaceuticals” NOT “Infliximab”, “Biosimilar Pharmaceuticals” NOT “Etanercept”.

Las bases de datos utilizadas incluyen Pubmed, Cochrane y ELSEVIER. Como criterios de inclusión, se buscará artículos sin restricción de idiomas, los cuales deberán pertenecer al periodo de años entre 2019-2024 y tomando en cuenta artículos de alto impacto como metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Como criterios de exclusión, no se incorporarán trabajos de tesis, reportes de caso, cartas al editor y artículos que se encuentren publicados en revistas sin cuartil asignado. El periodo de búsqueda se inició en octubre 2023 y la finalización aproximada es hasta mayo 2024. Finalmente, de acuerdo a la selección de los estudios, la identificación de los artículos fue en un total de 110 como búsqueda primaria, de los cuales quedaron para revisión 40. De 40 artículos examinados, se excluyeron 4 por no constar en revistas con cuartil asignado, 3 por ser recursos de páginas web y 2 por ser revisiones bibliográficas; terminando con 31 documentos de texto completo, mismos que de acuerdo a los criterios de inclusión, fueron seleccionados para el estudio.

## **DESARROLLO DEL TRABAJO**

### **1. Fisiopatología de la artritis reumatoide**

La AR, afecta en un principio a las articulaciones de tipo sinoviales (11). Dichas articulaciones, están compuestas por una capa de cartílago hialino, una cápsula articular, discos articulares, almohadillas grasas y tendones; estructuras que en conjunto permiten mayor movilidad y absorben las fuerzas de compresión al ajustar los cambios en el contorno de las superficies articulares (12).

En tanto, la AR se explica por la instauración de sinovitis, provocando dolor y limitación funcional (13). Esto debido a la respuesta a factores genéticos, hormonales, ambientales y autoinmunitarios; como es en este caso, el factor autoinmunitario reacciona contra sustancias y tejidos que normalmente se encuentran en el organismo. Esta respuesta está relacionada con el reconocimiento proteico entre las superficies de las membranas celulares inmunitarias. Así, cuando las glicoproteínas de reconocimiento no coinciden, inicia el proceso de ataque (14).

Sin embargo, pese a que la etiología de la AR continúa sin ser clara, la autoinmunidad juega un papel importante en su progresión y cronicidad, asociando a la enfermedad con la presencia de autoanticuerpos (14,15). De estos autoanticuerpos, destacan el factor reumatoide, donde el isotipo IgM es el que se toma en cuenta en la práctica clínica. Y los anticuerpos del isotipo IgG contra anti-CCP, como filagrina, vimentina, enolasa A, fibrinógeno, colágeno tipo I y II, actina, histonas y proteínas de choque térmico HSP90 (16,17).

En otro orden de ideas, el proceso de inflamación está determinado por mediadores solubles, en su mayoría citosinas, factores de crecimiento y quimosinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares (18). Este mecanismo inicia en la membrana sinovial, donde se produce una infiltración por células inflamatorias, donde los linfocitos Th17 secretan citosina IL-17, la cual interactúa con las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B (19). Los macrófagos secretan el TNF-alfa e IL-1, implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica de la AR. Simultáneamente, los fibroblastos sinoviales son activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudomaligno con regulación de oncogenes, quimiocinas, metaloproteínas de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular (16). Así, a nivel articular, se produce una activación e hiperplasia de los mastocitos. El pannus, o tejido inflamatorio, invade y destruye el cartílago articular. Los osteoclastos del hueso periarticular conducen a la resorción y forman erosiones óseas (8). Al mismo tiempo, la angiogénesis se da como un proceso precoz y crítico que depende de la activación, migración y proliferación de células endoteliales, de los cuales está a cargo la IL-17. Los efectos de la IL-17 incluyen además

potenciar la actividad de otras citosinas proinflamatorias, estimular la diferenciación de los osteoclastos e inducir la degradación directa de los proteoglicanos del cartílago (20).

Como se mencionó, la AR afecta a otros órganos y sistemas, causando inflamación, fibrosis, arterioesclerosis temprana y manifestaciones sistémicas, como astenia, anemia, anorexia y osteoporosis. Aquí, el TNF-alfa es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios, mientras que la IL-1 media la destrucción del cartílago y hueso; es por ello, que las terapias biológicas hoy en día van dirigidas principalmente a TNF-alfa y IL-1 (21).

## 2. Principales biosimilares de Etanercept e Infliximab.

Los productos biológicos generalmente se derivan de un organismo vivo y pueden provenir de muchas fuentes, incluidos humanos, animales, microorganismos o levaduras (22). Un biosimilar es un producto biológico que se aprueba basándose en la demostración de que es semejante a un producto biológico ya aprobado y que no tiene diferencias clínicamente significativas, en términos de seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia, además de cumplir con otros criterios especificados por la ley (23).

**TABLA 1:** Productos biosimilares de Etanercept e Infliximab aprobados por la EMA para el tratamiento de AR

PRINCIPIO ACTIVO	BIOSIMILAR	POSOLOGÍA	INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS	EN COMBINACIÓN CON METROTEXATE
Etanercept	NEPEXTO®	<b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:</b> 25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez por semana. <b>CONTRAINDICACIONES:</b> Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes Tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, sepsis, abscesos e infecciones oportunistas Insuficiencia cardiaca moderada o grave clase III/IV (según clasificación NYHA)	Vacunas vivas: no se deben administrar en conjunto Anakinra – mayor riesgo de infección grave Abatacept: mayor riesgo de eventos adversos graves, incluyendo infecciones Ciclofosfamida: no se recomienda su uso	SI/NO
	ERELZI® (GP2015)			
	BENEPALI® (SB4)	<b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:</b> 50 mg una vez a la semana <b>CONTRAINDICACION:</b> Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes Tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, sepsis, abscesos e infecciones oportunistas Insuficiencia cardiaca moderada o grave clase III/IV (según clasificación NYHA)		SI

Infliximab	ZESSLY® (PF 0643817)	<b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:</b> 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.  <b>CONTRAINDICACION:</b> Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes Tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, sepsis, abscesos e infecciones oportunistas Insuficiencia cardíaca moderada o grave clase III/IV (según clasificación NYHA)		
	FLIXABI®			
	REMSIMA®			
	INFLECTRA®			

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (24).

**TABLA 2:** Productos biosimilares de Etanercept e Infliximab aprobados por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide

PRINCIPIO ACTIVO	BIOSIMILAR	POSOLOGÍA	INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS	EN COMBINACIÓN CON MTX
Etanercept	ETICOVO (etanercept-ykro)	<b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:</b> 50 mg una vez a la semana <b>CONTRAINDICACIONES:</b> Sepsis	Vacunas vivas: no se deben administrar en conjunto Anakinra – mayor riesgo de infección grave Abatacept: mayor riesgo de eventos adversos graves, incluyendo infecciones Ciclofosfamida: no se recomienda su uso	SI/NO
	ERELZI (Etanercept-szsz) (GP2015)			
Infliximab	AVSOLA (infliximab-axxq)	<b>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:</b> 3 mg/kg a 0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas <b>CONTRAINDICACIONES:</b> Dosis de AVSOLA >5 mg/kg en insuficiencia cardíaca de moderada a grave Reacción de hipersensibilidad grave previa a productos de infliximab o conocida hipersensibilidad a los componentes inactivos de AVSOLA o a cualquier murino proteínas Dosis de IXIFI >5 mg/kg en insuficiencia cardíaca moderada o grave. Reacción previa de hipersensibilidad grave a productos de infliximab o cualquier ingredientes inactivos de IXIFI o de cualquier proteína murina Dosis de RENFLEXIS >5 mg/kg en insuficiencia cardíaca moderada o grave Reacción previa de hipersensibilidad grave a productos de infliximab o cualquier	Otros productos biológicos: mayor riesgo de infecciones graves	SI
	IXIFI (infliximab-qbtx) (PF 0643817)			
	RENFLEXIS (Infliximab-abda) (SB2)			
	INFLECTRA (Infliximab-dyyb) (CT-P13)			

		ingredientes inactivos de RENFLEXIS o cualquier proteína murina Dosis de INFLECTRA >5 mg/kg en insuficiencia cardíaca moderada o grave. Reacción previa de hipersensibilidad grave a productos de infliximab o cualquier ingrediente inactivo de INFLECTRA o a cualquier proteína murina.		
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (25).

### 2.1.Mecanismo de acción

Etanercept, es una proteína de fusión dimérica humana que consiste en el dominio de unión al ligando extracelular del receptor TNF humano, unido a la porción Fc-IgG1 humana. Mientras que, Infliximab, es un anticuerpo quimérico monoclonal. Sin embargo, a pesar de que Etanercept tiene la presencia de una región Fc, no promueve la lisis celular mediada por complemento in vitro (26).

Por otro lado, el inicio de eventos mediados por TNF-alfa, requiere la unión de los homotrimeros de TNF-alfa a los receptores de la superficie celular, multimerización de estos receptores y posterior transducción de señales a través de los dominios intracelulares del receptor (27).

Las proteínas Etanercept e Infliximab, inhiben la actividad del TNF-alfa uniéndose competitivamente a esta citoquina proinflamatoria, previniendo así interacciones con sus receptores de la superficie celular. La naturaleza dimérica de Etanercept permite la unión de la proteína a dos moléculas libres o unidas al receptor de TNF-alfa, con una afinidad de 50-1000 veces mayor que el de las formas monoméricas solubles del receptor TNF-alfa (28). Además, los dos fármacos modulan las respuestas biológicas que son inducidas o reguladas por TNF-alfa. Por lo tanto, la inhibición de la actividad del TNF-alfa con estos medicamentos, sirve en la reducción de la inflamación dentro del organismo. Esto último, se encuentra respaldado por estudios que concluyeron que ambos medicamentos redujeron varios marcadores de inflamación, así como el número de células T CD3 positivas infiltradas dentro de placas biopsiadas (29).

A pesar de que Etanercept e Infliximab se dirigen al TNF-alfa, existen varias diferencias importantes. Etanercept imita la actividad de los receptores solubles naturales de TNF-alfa y previene la unión de TNF-alfa a su receptor; mientras que Infliximab se une a membranas y TNF-alfa soluble; y, además, puede provocar lisis de células con TNF-alfa transmembrana (30).

**TABLA 3:** Comparación de los fármacos Etanercept e Infliximab

<b>VARIABLE</b>	<b>ETANERCEPT</b>	<b>INFLIXIMAB</b>
Composición	Receptor de TNF humano recombinante (p75): proteína de fusión Fc (dominio extracelular de receptor TNF-alfa)	Anticuerpo quimérico ratón-humano específico para TNF-alfa
Mecanismo de acción	Se une al TNF-alfa soluble y unido a membrana	Se une al TNF-alfa soluble, unido a membrana y transmembrana, además destruye células productoras de TNF-alfa
Vida media (días)	4.8	9.5
Inmunogenicidad	Bajo	Alto, se administra junto con MTX para prevenir la formación de anticuerpos anti-quiméricos humanos neutralizantes
Administración	Inyección subcutánea quincenal	Infusión intravenosa cada 4-8 semanas
Efectos secundarios	Reacción en el sitio de inyección	Reacciones a la infusión

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (31).

### 3. Efectos adversos y eficacia de biosimilares

La seguridad de Etanercept ha quedado demostrada en más de 130.000 pacientes, tanto en ensayos clínicos controlados como en vigilancia poscomercialización (29). En ensayos controlados, el único evento adverso que ocurrió significativamente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Etanercept en comparación con placebo fueron reacciones leves a moderadas en el lugar de la inyección (eritema y/o prurito, dolor o hinchazón), en aproximadamente el 37 % de los pacientes que recibieron Etanercept (32). Estas reacciones tendieron a ocurrir en el primer mes, posteriormente disminuyeron en frecuencia y, en general, no dieron lugar a la interrupción del fármaco. La duración media de las reacciones fue de tres a cinco días. La aplicación de compresas frías y ungüento de hidrocortisona al 1% es útil para aliviar las molestias asociadas con las reacciones en el lugar de la inyección (33).

La experiencia poscomercialización, sugiere que Etanercept aumenta la mortalidad si se administra a pacientes con sepsis establecida. Además, se han notificado numerosas infecciones que afectan a todos los sistemas orgánicos en pacientes que reciben Etanercept solo o en combinación con otros agentes inmunosupresores (34).

Por otro lado, debido a que se ha observado TB diseminada en pacientes tratados con Infliximab, se debe considerar seriamente la realización de pruebas cutáneas con tuberculina antes del tratamiento con Etanercept (35).

Los datos de un año de antigüedad mostraron 117 informes de TB asociada a Infliximab notificados a la FDA. Etanercept ha mostrado 13 casos (8 en EE.UU. y 5 en Europa), en aproximadamente 102.000 pacientes con AR. A diferencia del Infliximab, los casos de TB asociados con Etanercept ocurren esporádicamente y más tarde durante el curso del tratamiento. La menor incidencia de TB asociada con Etanercept puede deberse a sus diferentes mecanismos de acción (36).

La FDA no exige pruebas de detección de TB antes de comenzar con Etanercept, aunque sí lo requiere para Infliximab (37). El sentimiento actual es que debería realizarse para ambos fármacos. La reactivación de granulomas infecciosos es posible con ambos fármacos cuando se neutraliza el TNF-alfa. Los pacientes sin inmunidad a la varicela deben suspender temporalmente el tratamiento con Etanercept si han tenido una exposición significativa y se debe considerar la administración profiláctica de inmunoglobulina contra la varicela zoster (38).

La experiencia a largo plazo en estudios de AR también ha demostrado que la incidencia de neoplasias malignas no aumentó en los pacientes tratados con Etanercept en comparación con el número esperado en una población comparable extraída de la base de datos de SEER del Instituto Nacional del Cáncer (39).

En los ensayos de AR en los que participaron 1197 pacientes que recibieron Etanercept durante hasta 36 meses, se observaron 17 neoplasias malignas, lo cual es similar en los controles de la misma edad (38,39).

En la vigilancia poscomercialización, ha habido informes raros de nueva aparición o exacerbación de trastorno desmielinizantes del SNC y pancitopenia en pacientes tratados con Etanercept. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar el uso de Etanercept en pacientes con trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o de reciente aparición (40).

Así también, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Etanercept en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas. Ha habido informes raros de anemia aplásica, algunos con desenlace fatal y pancitopenia. Por lo tanto, los pacientes con fácil aparición de hematomas, palidez o fiebre persistente deben suspender el tratamiento hasta que se pueda identificar la fuente de estos hallazgos clínicos. Además, durante los ensayos clínicos, el 11 % de los pacientes tratados con Etanercept desarrollaron un nuevo título de ANA positivo de 1:40 o mayor en comparación con el 5 % de los pacientes que recibieron placebo (41).

Por otro lado, aunque biosimilares de Infliximab generalmente se toleran bien, existen algunos efectos adversos asociados con su uso. Los eventos adversos son una razón importante para la interrupción del tratamiento. Un estudio retrospectivo multicéntrico canadiense mostró que el 15% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos (42).

Las reacciones a la infusión ocurren en aproximadamente el 3 al 22% de los pacientes tratados con biosimilares de Infliximab. Estas reacciones a la infusión se pueden clasificar en agudas o retardadas, según el momento de aparición, y en leves, moderadas o graves, según la gravedad de los síntomas. La mayoría de estas reacciones son leves o moderadas y sólo unas pocas son graves (2).

Dichas reacciones que ocurren durante y dentro de las 24 horas posteriores a la infusión, se clasifican como reacciones agudas y los síntomas incluyen cefalea, eritema, hipotensión/hipertensión, mareos, disnea, náuseas, diaforesis, aumento de temperatura y otros síntomas de anafilaxia, como urticaria y sarpullido (43). Las reacciones tardías a la infusión ocurren entre 24 horas y 14 días después de una infusión y generalmente se caracterizan por mialgia, artralgia, fiebre, urticaria y malestar. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de las reacciones a la infusión, el desarrollo de ATI puede desempeñar un papel importante. La presencia de ATI se asocia con una mayor incidencia de reacciones a la infusión (5).

La terapia con una dosis de carga a las 0, 2 y 6 semanas parece ser menos inmunogénica que una dosis inicial única. Además, el tratamiento de mantenimiento a intervalos de 8 semanas se asocia con una tasa más baja de reacciones a la infusión que la infusión a demanda o intermitente (43).

Por otro lado, biosimilares de Infliximab, y gran parte de los antagonistas de TNF-alfa, pueden asociarse a un riesgo de infección del tracto respiratorio superior la más común. Las infecciones graves no son comunes, pero los pacientes con factores predisponentes subyacentes pueden correr riesgo de sufrir una infección grave. Se ha informado una alta tasa de infecciones, tanto graves como no graves, con el uso de agentes anti-TNF en otras indicaciones, incluidas la AR (44).

El uso de antagonistas del TNF-alfa, puede provocar anomalías en las pruebas de función hepática, que suelen ser transitorias y asintomáticas. Se ha observado hepatitis en pacientes tratados con biosimilares de Infliximab con factores de riesgo adicionales como hepatitis viral, ingesta de alcohol y uso concomitante de fármacos hepatotóxicos (40). En un estudio realizado por Ascef et al., se observaron aumentos asintomáticos marcados en la alanina aminotransferasa y el aspartato aminotransferasa en el 6% y el 2% de los pacientes, respectivamente, durante el tratamiento con el biosimilar, pero no se observaron otras anomalías indicativas de deterioro de

la función hepática (30).

#### **4. Actualidad de biosimilares en reumatología**

Los biosimilares no son verdaderamente innovadores porque son versiones similares de medicamentos biotecnológicos bien conocidos. La verdadera innovación proviene de los procesos de regulación y fabricación. La EMA fue pionera en regulación y aprobación de biosimilares, seguida por la OMS y la FDA. El propósito de la regulación de biosimilares es para asegurar que el fármaco que se encuentra como candidato tenga un comportamiento fisicoquímico, biológico y clínico similar al de referencia (8).

Los posibles biosimilares se someten a un meticuloso proceso paso a paso proceso de comparabilidad desde las primeras etapas de laboratorio hasta la fase fundamental de pruebas clínicas. Una diferencia sorprendente con el proceso de fabricación de un fármaco de referencia, es que los ensayos de fase 3 sólo se realizan en una indicación clínica, asumiendo que, si dos anticuerpos monoclonales tienen características moleculares y mecanismo de acción muy similares, se determinará su eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad equivalente (31).

El propósito no es demostrar si un medicamento candidato a biosimilar es mejor que el placebo, sino demostrar que es tan bueno como el original en una población sensible preseleccionada (31,32). Las poblaciones reumáticas, se consideran las más sensibles a detectar diferencias clínicas significativas entre los candidatos a biosimilares y las drogas de referencia (8).

Por otro lado, Europa tiene la penetrancia más alta en comparación con América del norte, donde la legislación emite un número de opciones terapéuticas más reducido. Existen importantes asimetrías en la adopción entre los países europeos, lo que puede explicarse por las políticas nacionales sobre conmutación y automatización, precios y reembolsos locales, incentivos para médicos para prescribir y posicionamiento de sociedades de médicos y asociaciones de pacientes sobre biosimilares (37).

En otro orden de ideas, la evidencia general sobre el cambio de biosimilares es tranquilizadora y se deriva especialmente de CT-P13 y SB4. Sin embargo, la mayoría de los estudios son observacionales y muchos carecen de estadísticas adecuadas y datos a largo plazo (42).

Datos referentes a la inmunogenicidad y seguridad de los biosimilares ya citados, determinan que la gravedad se mantiene mayoritariamente en reacciones leves, destacando principalmente aquellas relacionadas con hipersensibilidad dérmica al fármaco. Y en cuanto a la manifestación

de efectos a graves y/o a largo plazo, no existen estudios suficientes hasta la fecha que arrojen de manera fidedigna una diferencia significativa en los ya conocidos efectos adversos de los biológicos tradicionales (35,38).

## CONCLUSIONES

Los biosimilares de Etanercept e Infliximab, son beneficiosos para pacientes con AR con y sin respuesta inadecuada al MTX. El uso de estos medicamentos muestra mejoras de 24 semanas a 1 año. Respecto a su seguridad, existen tasas semejantes de eventos adversos, interrupción del tratamiento y respuestas de inmunogenicidad frente a sus biológicos de referencia. La inmunogenicidad de estos biosimilares, se puede extrapolar a las diferentes enfermedades tratadas. En referencia a los eventos adversos, especialmente eventos adversos graves, cuentan con resultados válidos y contrastables para un fármaco biológico y su biosimilar en el contexto de ensayos clínicos. Estudios con grupos de intercambio, de biológicos a biosimilares, reportaron no observar diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos y eficacia. Además, no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de discontinuación por efectos adversos. Sin embargo, no existen estudios de cohortes, por lo que en el futuro se necesita de experimentación sustentada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Sobre todo para pacientes con AR al cambiar a fármacos biosimilares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Simpson EL, Ren S, Hock ES, Stevens JW, Binard A, Pers YM, et al. Rheumatoid arthritis treated with 6-months of first-line biologic or biosimilar therapy: an updated systematic review and network meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*.2019; 35(1):36-44.
2. Park MC, Matsuno H, Kim J, Park SH, Lee SH, Park YB, et al. Long-term efficacy, safety and immunogenicity in patients with rheumatoid arthritis continuing on an etanercept biosimilar (LBEC0101) or switching from reference etanercept to LBEC0101: an open-label extension of a phase III multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21(1):122.
3. Lavariega D, Elizarrarás-Rivas J, Villarreal-Ríos E, Baltiérrez-Hoyos R, Velasco-Tobón U, Vargas-Daza ER, et al. Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 2023; 61(5):574-82.
4. Peña AN, Rodríguez C del C. Los medicamentos biosimilares como medicamentos esenciales: reflexiones éticas y legales. *Med Ética*. 2023; 34(2):481-520.
5. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, Buch MH, Kucharz EJ, Allanore Y, et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21(1):130.
6. Wu Q, Zhao Y, Xu D, Zhang Z, Li Z. Efficacy of methotrexate and etanercept biosimilar rhTNFR: Fc in Chinese patients with active rheumatoid arthritis: A controlled, randomized and multicenter study. *Sci Rep*. 2020; 10(1):14270.
7. Domínguez Freire ND, Alban Fierro PE, Carvajal Santana GE, Simbaña Paucar FM, Domínguez Freire ND, Alban Fierro PE, et al. Artritis reumatoide: una visión general. *Rev Cuba Reumatol [Internet]*. 2022 [citado 13 de octubre de 2023]; 24(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S181759962022000200008n=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S181759962022000200008n=es&nrm=iso&tlng=es)
8. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021; 7(1):e001512.
9. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care Clin Off Pract*. 2018; 45(2):237-55.
10. General S. Líneas de investigación institucionales.2020 [citado 15 de abril de 2024]; Disponible en: <https://documentacion.ucacue.edu.ec/items/show/2315>

11. Ramírez-Huaranga MA, Minguez-Sánchez MD, Espina MÁZD de la, Ramos-Rodríguez M, Cuadra-Díaz JL, Romero-Aguilera G, et al. Artritis reumatoide, una enfermedad sistémica con un riesgo cardiovascular subestimado. *Rev Colomb Reumatol.* 2018; 25(2):92-8.
12. Rodríguez Cumplido D, Asensio Ostos C. Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. *Aten Primaria.* 2018; 50(6):323-4.
13. Elsevier. Apuntes de Anatomía. Tipos de articulaciones: sinoviales y sólidas. Elsevier Connect [Internet]. 2010. [citado 22 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/anatomia-tipos-articulaciones-sinoviales-y-solidas>
14. Frazzei G, Musters A, de Vries N, Tas SW, van Vollenhoven RF. Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk individuals. *Autoimmun Rev.* 2023; 22(1):103217.
15. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2021;73(7):1108-23.
16. Abdelhafiz D, Baker T, Glasgow DA, Abdelhafiz A. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis - a systematic review. *Postgrad Med.* 2023; 135(3):214-23.
17. Castro F. El valor de los autoanticuerpos: de la teoría al laboratorio clínico. *Rev Cuba Reumatol.* 2018; 20(1):1-10.
18. Gehringer CK, Martin GP, Hyrich KL, Verstappen SMM, Sergeant JC. Clinical prediction models for methotrexate treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2022; 56: 152076.
19. CADIME - Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos [Internet]. [citado 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cadime.es/bta/bta-2-0-publicados/563-antirreum%C3%A1ticos-con-diana-biol%C3%B3gicos,-biosimilares-y-dirigidos.html>
20. Martínez-Música C, Salgueiro E, Martínez-Música C, Salgueiro E. Seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide. *Farm Hosp.* 2022; 46(1):15-20.
21. Puentes Osorio Y, Amariles P, Aristizábal Bernal BH, Pinto Peñaranda LF, Calleja Hernández MÁ. Farmacogenómica de etanercept, infliximab, adalimumab y metotrexato en artritis reumatoide. Revisión estructurada. *Rev Colomb Reumatol.* 2018; 25(1):22-37.
22. Hu R, Yuan T, Wang H, Zhao J, Shi L, Li Q, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of etanercept biosimilars versus reference biologics in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023; 14:1089272.

23. Rodríguez-Marrodan B, Álvarez-Ayuso L, Royuela-Vicente A, Sánchez-Guerrero A, Andreu-Sánchez JL, Rodríguez-Marrodan B, et al. Estudio observacional del uso de etanercept biosimilar en el tratamiento de enfermedades reumáticas. *Rev OFIL*. 2022; 32(2):173-7.
24. Research C for DE and. Biosimilar Product Information. FDA [Internet].2024 [citado 15 de abril de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information>
25. Medicamentos biosimilares autorizados por la CE | BioSim. 2020 [citado 15 de abril de 2024]; Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/>
26. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, Benedetti F, Lee JY. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open*. 2019; 5(1):e000900.
27. De Oliveira Ascef B, Almeida MO, de Medeiros-Ribeiro AC, de Oliveira Andrade DC, de Oliveira Junior HA, de Soárez PC. Impact of switching between reference biologics and biosimilars of tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*.2023; 13(1):13699.
28. Hanrahan C, Lee T. Network meta-analysis of infliximab biosimilars for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2021; 78(8):697-704.
29. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol*.2013; 49(2 Suppl):S105-111.
30. Ascef B de O, Almeida MO, Medeiros-Ribeiro AC de, Oliveira de Andrade DC, Oliveira Junior HA de, de Soárez PC. Therapeutic Equivalence of Biosimilar and Reference Biologic Drugs in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(5):e2315872.
31. Araújo FC, Gonçalves J, Fonseca JE. Biosimilars in rheumatology. *Pharmacol Res*. 2019; 149:104467.
32. Cho SK, Jung SY, Kim H, Song YJ, Lee K, Sung YK. Uptake of Biosimilars and Its Economic Implication for the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis in Korea. *J Korean Med Sci*.2021; 36(20):e143.
33. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of infliximab and its biosimilars in patients with rheumatoid arthritis presenting an insufficient response to methotrexate : A network meta-analysis. *Z Rheumatol*.2023; 82(2):114-22.
34. Lima S, et al. Efficacy and Safety in the Continued Treatment With a Biosimilar Drug in Patients Receiving Infliximab: A Systematic Review in the Context of Decision-Making From a Latin-American Country. *Front Pharmacol*. 2019; 4(8): 12-4.
35. Strusberg I, Mysler E, Citera G, Siri D, de Los Ángeles Correa M, Lazaro MA, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Biosimilar Etanercept (Enerceptan) Versus Its

- Original Form in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Multicenter, Evaluator-Blinded, Noninferiority Study. *J Clin Rheumatol.*2021; 27(6S):S173-9.
36. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2006; 10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.
  37. Petit J, Antignac M, Poilverd RM, Baratto R, Darthout S, Desouches S, et al. Multidisciplinary team intervention to reduce the nocebo effect when switching from the originator infliximab to a biosimilar. *RMD Open.*2021; 7(1):e001396.
  38. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(2):234-40.
  39. Alawneh K, Al-Mistarehi AH, Qandeel A, Jaber R, Alomari S, Kheirallah KA. The Safety and Effectiveness of Infliximab Biosimilar in Managing Rheumatoid Arthritis: A Real-Life Experience from Jordan. *Int J Clin Pract.* 2022; 3406783.
  40. Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med.* 2019; 285(6):653-69.
  41. Kameda H, Uechi E, Atsumi T, Abud-Mendoza C, Kamei K, Matsumoto T, et al. A comparative study of PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and reference infliximab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: A subgroup analysis. *Int J Rheum Dis.*2020; 23(7):876-81.
  42. Combe B, Allanore Y, Alten R, Caporali R, Durez P, Iannone F, et al. Comparative efficacy of subcutaneous (CT-P13) and intravenous infliximab in adult patients with rheumatoid arthritis: a network meta-regression of individual patient data from two randomised trials. *Arthritis Res Ther.* 2021; 23(1):119.
  43. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Toro-Jiménez JC, Cano-Marín S, Osorio-Gutiérrez L, Hernández-Cano LF, et al. Efectividad y seguridad en el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas con medicamentos biosimilares de etanercept e infliximab en pacientes colombianos. *Rev Colomb Reumatol.* 2022; 29(4):256-64.
  44. Yamanaka H, Tanaka Y, Hibino T, Unmesh G, Shah C, Bakhle D, et al. Lower injection-site reactions and long-term safety, immunogenicity, and efficacy of etanercept biosimilar YLB113: Results from a post-hoc analysis of a double-blind, randomized, phase III

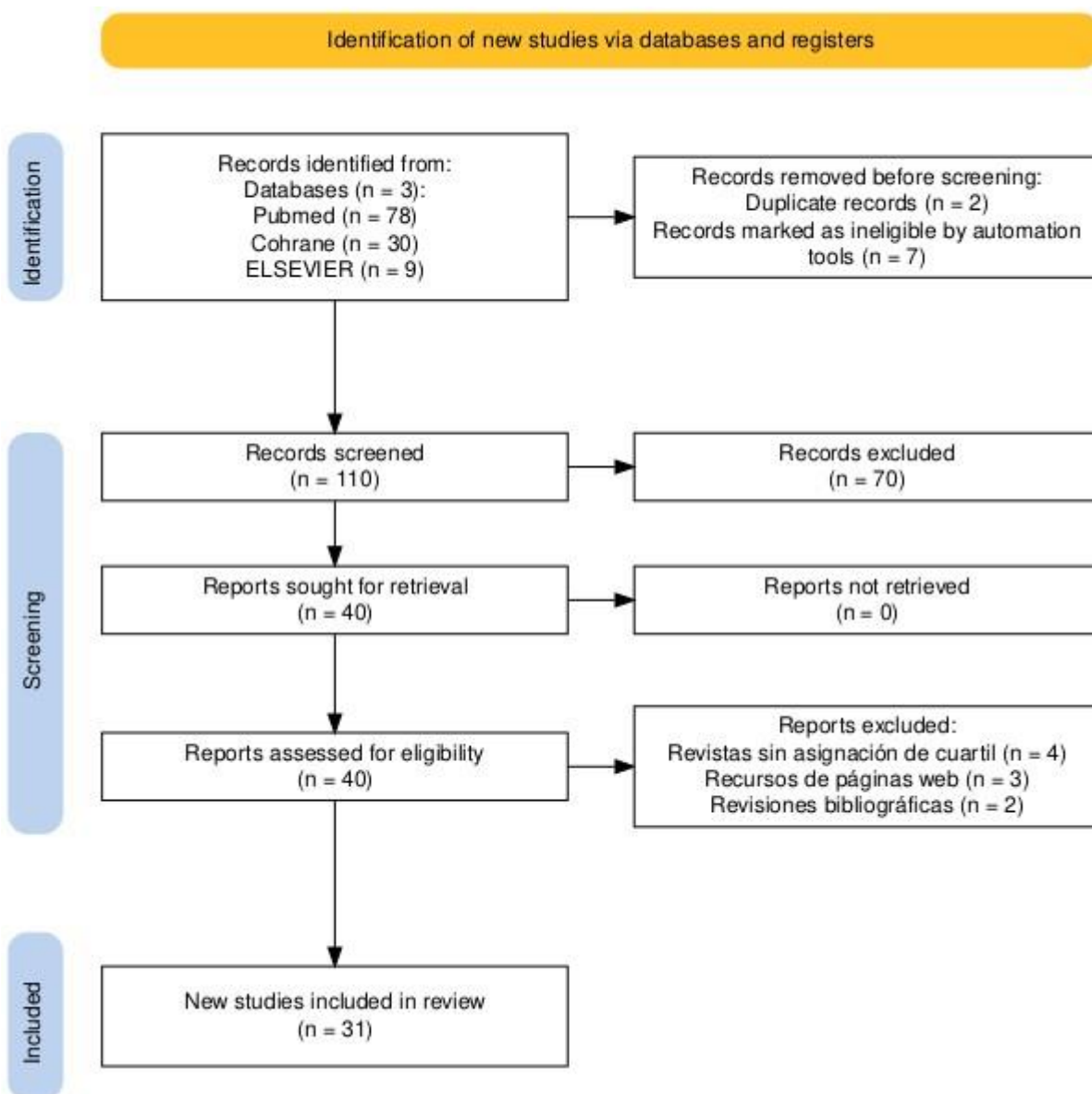
comparative study and its open-label extension in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.*2023; 26(1):108-15.

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AR: Artritis reumatoide
- FR: Factor reumatoide
- IgM: Inmunoglobulina M
- IgG: Inmunoglobulina G
- TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tubular alfa
- anti-CCP: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado
- IL-1: Interleucina-1
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos
- FDA: Administración de Medicamentos y alimentos
- Fc-IgG1: Fracción Fc de la inmunoglobulina G1
- NYHA: Clasificación funcional de la New York Heart Association
- MTX: Metotrexato
- TB: Tuberculosis
- SERR: Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales
- SNC: Sistema Nervioso Central
- ANA: Anticuerpos Antinucleares
- ATI: Anticuerpos anti-Infliximab
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- CT-P13: Biosimilar de Infliximab INFLECTRA / (Infliximab-dyyb)
- SB4: Biosimilar de Infliximab BENEPALI® (SB4)

## ANEXOS

- Diagrama de flujo selección de estudios



Fuente: Elaboración propia. Elaborado con PRISMA Flow Diagram, versión 2020

- Tabla de selección de estudios

<b>N°</b>	<b>AÑO DE PUBLICACIÓN</b>	<b>AUTOR</b>	<b>TITULO DEL ESTUDIO</b>	<b>NOMBRE DE REVISTA</b>	<b>CUARTIL</b>	<b>INCLUIDO</b>	<b>EXCLUIDO</b>	<b>MOTIVO DE EXCLUSIÓN</b>
1	2023	Hu R et al.	Efficacy, safety and immunogenicity of etanercept biosimilars versus reference biologics in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis	Front Pharmacol	Q1	X		
2	2023	Ascef BO et al.	Therapeutic Equivalence of Biosimilar and Reference Biologic Drugs in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis	JAMA Netw Open	Q1	X		
3	2023	Lee YH, Song GG.	Comparative efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors and their biosimilars in patients with rheumatoid arthritis having an insufficient response to methotrexate	Z Rheumatol	Q1	X		
4	2021	Cho SK et al.	Uptake of Biosimilars and Its Economic Implication for the	J Korean Med Sci	Q2	X		

			Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis in Korea					
5	2019	Mezones-Holguin E et al.	Efficacy and Safety in the Continued Treatment With a Biosimilar Drug in Patients Receiving Infliximab: A Systematic Review in the Context of Decision-Making From a Latin-American Country	Front Pharmacol	Q1	X		
6	2019	Simpson et al.	Rheumatoid arthritis treated with six-months of first-line biologic or biosimilar therapy: an updated systematic review and network meta-analysis	International Journal of Technology Assessment in Health Care	Q2	X		
7	2019	Park et al	Long-term efficacy, safety and immunogenicity in patients with rheumatoid arthritis continuing on an etanercept biosimilar (LBEC0101) or switching from reference etanercept to LBEC0101: an	Arthritis Research & Therapy	Q1	X		

			openlabel extension of a phase III multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study					
8	2019	Jaworski et al.	Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study	Arthritis Research & Therapy	Q1	X		
9	2020	Wu Q et al.	Efficacy of methotrexate and etanercept biosimilar rhTNFR:Fc in Chinese patients with active rheumatoid arthritis: A controlled, randomized and multicenter study	Scientific Reports	Q1	X		
10	2020	Roodenrijs et al.	Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies	RMD open	Q1	X		

			in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis					
11	2022	Gehring et al.	Clinical prediction models for methotrexate treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis	Seminars in Arthritis and Rheumatism	Q1	X		
12	2018	Littlejohn et al.	Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis	Prim Care Clin Off Pract	Q2	X		
13	2018	Ramirez et al.	Artritis reumatoide, una enfermedad sistémica con un riesgo cardiovascular subestimado	Rev Colomb Reumatol	Q4	X		
14	2018	Rodriguez et al.	Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos	Aten Primaria	Q3	X		
15	2023	Frazzei et al.	Prevention of rheumatoid arthritis: A systematic literature review of preventive strategies in at-risk	Autoimmun Rev	Q1	X		

			individuals					
16	2023	Abdelhafiz et al.	Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis - a systematic review	Postgrad Med	Q1	X		
17	2022	Martínez et al.	Seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide	Farm Hosp	Q3	X		
18	2018	Puentes et al.	Farmacogenómica de etanercept, infliximab, adalimumab y metotrexato en artritis reumatoide. Revisión estructurada	Rev Colomb Reumatol	Q4	X		
19	2019	Smolen et al.	Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment	RMD Open	Q1	X		
20	2021	Hanrahan et al.	Network meta-analysis of infliximab biosimilars for the treatment of rheumatoid arthritis	J Am Soc Health-Syst Pharm	Q1	X		
21	2019	Araújo et al.	Biosimilars in rheumatology	Pharmacol Res	Q1	X		
22	2021	Strusberg et al.	Efficacy, Safety, and Immunogenicity of	J Clin Rheumatol.	Q1	X		

			Biosimilar Etanercept (Enerceptan) Versus Its Original Form in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Multicenter, Evaluator-Blinded, Noninferiority Study					
23	2021	Petit et al.	Multidisciplinary team intervention to reduce the nocebo effect when switching from the originator infliximab to a biosimilar	RMD Open	Q1	X		
24	2018	Smolen et al.	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	Ann Rheum Dis	Q1	X		

25	2022	Alawneh et al.	The Safety and Effectiveness of Infliximab Biosimilar in Managing Rheumatoid Arthritis: A Real-Life Experience from Jordan	Int J Clin Pract	Q2	X		
26	2019	Goll et al.	Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial	J Intern Med	Q1	X		
27	2020	Kameda et al.	A comparative study of PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and reference infliximab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: A subgroup analysis	Int J Rheum Dis	Q3	X		
28	2021	Combe et al.	Comparative efficacy of subcutaneous (CT-P13) and intravenous infliximab in adult patients with rheumatoid arthritis: a	Arthritis Res Ther	Q1	X		

			network meta-regression of individual patient data from two randomised trials					
29	2022	Machado et al.	Efectividad y seguridad en el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas con medicamentos biosimilares de etanercept e infliximab en pacientes colombianos	Rev Colomb Reumatol	Q4	X		
30	2023	Yamanaka et al.	Lower injection-site reactions and long-term safety, immunogenicity, and efficacy of etanercept biosimilar YLB113: Results from a post-hoc analysis of a double-blind, randomized, phase III comparative study and its open-label extension in patients with rheumatoid arthritis	Int J Rheum Dis	Q3	X		
31	2023	Ascef et al.	Impact of switching between reference biologics and	Sci Rep	Q1	X		

			biosimilars of tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis					
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Erika Cristina Lojano Narea** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107281156**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Eficacia y seguridad de fármacos biosimilares de Etanercept e Infiximab para el tratamiento de Artritis Reumatoide”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 06 de agosto de 2024

F: ..... 

**Erika Cristina Lojano Narea**  
**C.I. 0107281156**