



**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BIOSIMILAR ABP 501 (ADALIMUMAB) COMPARADO
CON BIOSIMILAR CT-P13 (INFLIXIMAB) EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS
REUMATOIDE. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**SEBASTIAN GIRALDO QUINTERO
VIVIAN GISSELL GUIOT RIVEROS**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 2021



EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BIOSIMILAR ABP 501 (ADALIMUMAB) COMPARADO
CON BIOSIMILAR CT-P13 (INFLIXIMAB) EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS
REUMATOIDE. REVISIÓN SISTEMÁTICA

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por

SEBASTIAN GIRALDO QUINTERO
sebastian.giraldo02@urosario.edu.co
VIVIAN GISSELL GUIOT RIVEROS
vivian.guiot@urosario.edu.co

Tutor metodológico

ROBERTO BUITRAGO BEJARANO

Tutor Temático

MARIO BENAVIDES SOLARTE

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, 2021**

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	8
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2 JUSTIFICACIÓN	11
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 DEFINICIÓN ARTRITIS REUMATOIDE	14
2.2 TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE	15
2.3 DEFINICIÓN DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO	16
2.4 DEFINICIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES	18
2.5 VALORACIÓN DE RESPUESTA CLÍNICA	20
2.6 SEGURIDAD:	21
3. HIPÓTESIS	24
4. OBJETIVOS	25
4.1 OBJETIVO GENERAL	25
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
5. METODOLOGÍA	26
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	26
5.2 TIPO DE ESTUDIO	26
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
Tipos de estudios:	26
Tipos de participantes:	26
Tipos de intervenciones:	26
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	27
5.5 DESENLACES EVALUADOS:	27
Desenlace Primarios:	27
Desenlaces Secundarios:	27

5.6	MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS	28
	Búsquedas electrónicas:	28
5.7	RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	29
	Selección de los estudios	29
	Evaluación de Calidad	29
	Extracción de la información	30
5.8	CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	30
5.9	DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	31
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	32
7.	RESULTADOS	33
8.	DISCUSIÓN	38
9.	CONCLUSIONES	40
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
11.	ANEXOS	45
	Anexo 1. Criterios Diagnósticos:	45
	Anexo 2. Términos de búsqueda:	46
	Anexo 3. Matriz de desenlaces de estudios evaluados	47
	Anexo 4. Análisis de Riesgo de sesgos:	48

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Pregunta de investigación siguiendo estructura PICOS	13
Tabla 2 Variables demográficas.....	34
Tabla 3. Muestra de estudios evaluados.....	35
Tabla 4. Resultados de eficacia - Escalas clinimetricas.....	35
Tabla 5. Resultados de seguridad – Evento adverso e inmunogenicidad.....	36
Tabla 6. Retirados . Fuente Autoría propia	37

LISTA DE GRÁFICOS

Pág.

Gráfico 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos	33
--	-----------

RESUMEN

Introducción: No existe evidencia científica de estudios comparadores entre biosimilares, que demuestren la seguridad y eficacia, siendo esto relevante para que clínicos y aseguradores se sientan respaldados en el momento de adquirir y prescribir este tipo de moléculas. En Colombia al tratarse de una enfermedad con diagnóstico tardío y que consecuentemente presenta más riesgo de severidad y complicación, el contemplar un portafolio más amplio que garantiza el perfil de seguridad, calidad, y adecuada respuesta al tratamiento generaría un impacto positivo en el acceso a este tipo de terapias. **Objetivos:** Determinar si existen o no diferencias en la eficacia de acuerdo a control de actividad de artritis reumatoide y seguridad asociadas al tratamiento con Biosimilar ABP 501 (Adalimumab), Biosimilar CT-P13 (Infliximab). **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura que incluyó estudios de intervención, evaluando las respuestas clínicas de acuerdo a las escalas ACR20, ACR50, ACR 70 , DAS 28 PCR, y de seguridad evaluados por formación de anticuerpos anti medicamento y la presencia de algún eventos adverso. **Resultados:** Para ABP 501 un 80% de la población estudiada alcanzó una respuesta ACR 20, 49% para ACR 50 y 26% para ACR 70 en la semana 24, para CT-P13 el 71% de la población estudiada alcanzó una respuesta ACR 20, 41% ACR 50 y 20% ACR 70 para la semana 30, mientras que en la semana 54 y 102 se evidencia una respuesta ACR 20, ACR 50, ACR70 de 72%, 42% y 33%. Y 71.7%, 48% y 24.3% respectivamente. Anticuerpos anti medicamento ABP 502 Semana 24 de 38.3% , semana 52 54%. CT-P13, semana 30, 54, 102 de 40%, 41% y 41% respectivamente.

Discusión: ABP 501 y CT-P13 mostraron seguridad y efectividad en pacientes con AR moderada a severa, evidenciando una respuesta clínica superior en aquellos pacientes tratados con ABP 501, en seguridad a largo plazo CT-P13 presentó mayor seguridad al presentar menor proporción de pacientes con Anticuerpos anti medicamento.

Palabras Clave: Artritis reumatoide, Biosimilar, "CT-P13", "Remsina®" "Amgevita®", "ABP 501", Adalimumab, Infliximab, eficacia, seguridad.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción articular y en algunos casos con compromisos extrarticulares, generando discapacidad y marcado deterioro en la calidad de vida; El tratamiento de la AR debe estar dirigido a controlar todas las manifestaciones y consecuencias de la enfermedad incluyendo el control de la inflamación, las secuelas estructurales y las comorbilidades de la misma, este debe realizarse de manera oportuna por medio de un diagnóstico precoz dando inicio al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs), intentando lograr cuanto antes la remisión de la enfermedad y su seguimiento por medio de evaluaciones frecuentes, lo que se ha denominado estrategia de tratamiento hasta el objetivo o “treat to target” (1). La ausencia de tratamiento o el enfoque terapéutico no oportuno, podría generar secuelas irreversibles a nivel articular, tales como deformidad y discapacidad; a nivel extraarticular, compromiso pulmonar, enfermedad cardiovascular, fragilidad osea y riesgo biopsicosocial (1)

A nivel mundial la AR afecta aproximadamente al 0.5% de la población adulta y ocurren 20-50 casos por 100.000 habitantes año, predominantemente en mujeres después de los 40 años, asociada a un incremento en la tasa de mortalidad comparada con la población general, disminuyendo la esperanza de vida en los pacientes con AR de 3 a 10 años (2) En Colombia de acuerdo al reporte de la Cuenta de alto costo del 2019 se evidencia con relación a la gestión del riesgo que un gran número de indicadores están lejos de alcanzar las metas planteadas en cuanto al diagnóstico temprano, como los tiempos de oportunidad, exámenes para el diagnóstico, evaluación pretratamiento y acciones de rehabilitación,(3) lo que genera la necesidad de terapias más efectivas dentro de las que se establecen medicamentos de alto costo (biológicos), dado la severidad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y seguimiento de tratamiento. Lo anterior ha llevado a tener un mayor avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos

de la AR y el desarrollo de las técnicas de ingeniería molecular que han dado lugar a la aparición de las denominadas terapias biológicas, moléculas complejas que inhiben dianas terapéuticas claves en la patogenia de la enfermedad, aumentando las opciones terapéuticas y la complejidad de la estrategia para el manejo de la AR (1). Sin embargo, debido a su alta complejidad en comparación con los fármacos de síntesis química tradicionales, obliga a tener una especial precaución en su manejo incluyéndolos en el “grupo de medicamentos sujetos a seguimiento adicional” del sistema de farmacovigilancia europea (4).

Existen estudios cabeza a cabeza entre biológicos innovadores, lo que ha permitido determinar cual molécula sería la indicada en el momento de hacer una prescripción en temas de seguridad y eficacia; Sin embargo, los biológicos biosimilares no cuentan con este tipo de estudios, ya que a estos se les aplica el termino de extrapolación, la cual tiene que estar respaldada por todas las pruebas científicas obtenidas en estudios de comparabilidad (de calidad, no clínicos y clínicos), los cuales deben demostrar un alto grado de similitud en términos de estructura, actividad biológica y eficacia, seguridad y perfil de inmunogenicidad respecto a su biológico innovador de referencia, según la EMA (5). Teniendo en cuenta el beneficio de contar con múltiples opciones de tratamiento biológico, y el incremento del uso por parte de los especialistas de este tipo de moléculas, genera el interrogante si estas moléculas al ser comparadas entre si, tienen el mismo desenlace en seguridad y eficacia que sus biológicos innovadores. Lo cual hizo relevante realizar una revisión sistemática, con el fin de aportar evidencia que permita ser de apoyo a especialistas y aseguradores en el momento de la toma de decisiones para el uso de estas tecnologías.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La llegada de los primeros productos biológicos a la práctica clínica trajo consigo medidas especiales de farmacovigilancia donde se contrasta su eficacia y seguridad.

Sin embargo, ante la aparición de moléculas que han demostrado ser realmente eficaces y seguras, se ha aumentado el número de moléculas innovadoras así como la producción de sus Biosimilares (4). Definidos como moléculas biológicas con alto grado de similitud a partir de una fuente biológica, cabe destacar que estos no requieren de ensayos clínicos de confirmación en las indicaciones aprobadas para el medicamento de referencia (5). Esto ha generado una situación de controversia en torno al perfil de seguridad y eficacia de los nuevos biológicos y sus biosimilares (4).

Teniendo en cuenta las dudas que genera su seguridad y eficacia surge la necesidad de demostrar a partir de evidencia científica, que los biosimilares no son moléculas inferiores en seguridad y eficacia respecto a sus biológicos de referencia, y que estos pueden ser comparables entre si, como se hace con sus innovadores, como es el caso de dos biosimilares anti TNF, en los que se centrara esta revisión, ABP 501 Biosimilar de adalimumab conocido comercialmente como Amgevita® y CT-P13 Biosimilar de Infliximab o Remsina® , moléculas biosimilares del grupo anti TNF comercializadas en Colombia avaladas por INVIMA. Con múltiples indicaciones autorizadas en enfermedades autoinmunes, dentro de las que se destaca la artritis reumatoide (AR) , siendo esta de relevante importancia, dado que hace parte de las entidades clínicas de interés en Salud pública y Gestión del Riesgo en salud de acuerdo a las políticas establecidas por el Ministerio de Salud Colombiano.

Adalimumab ha sido el producto referente para la ampliación de estudios con terapias biológicas al ser comparador cabeza-cabeza con un gran número de terapias biológicas, algunos ejemplos de estudios que se pueden encontrar son: *AMPLE* el cual compara adalimumab vs Abatacept (6), el *Oral Strategy* que compara Adalimumab vs tofacitinib (7), *Exxelerate* que compara Certolizumab vs Adalimumab (8), entre otros.

No existe evidencia científica de estudios comparadores entre biosimilares, que demuestren la seguridad y eficacia, siendo esto relevante para que clínicos y aseguradores se sientan respaldados en el momento de adquirir y prescribir este tipo de moléculas, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos y no solo de carácter económico como llegaron a prometer estas moléculas, de acuerdo a la EMA como menos costosas para el sistema de Salud (5).

En Colombia al tratarse de una enfermedad con diagnóstico tardío y que consecuentemente presenta más riesgo de severidad y complicación, el contemplar un portafolio más amplio que garantice un perfil de seguridad, calidad, y adecuada respuesta al tratamiento generaría un impacto positivo en el acceso a este tipo de terapias.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia y seguridad de ABP 501 (Adalimumab) Comparado con CT-P13 (Infliximab) en pacientes adultos con artritis reumatoide?

P	Pacientes adultos (mayores a 18 años) con diagnóstico de Artritis reumatoide según criterios del colegio de reumatología del 2010, con indicación de terapia biológica.
I	Terapia Biológica con biosimilar ABP 501 (Adalimumab)
C	Terapia biológica con biosimilar CT-P13 (Infliximab)
O	<p>Desenlace Primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eficacia medida por control de actividad de artritis reumatoide de acuerdo a la respuesta clínica por escalas de evaluación ACR20. <p>Desenlaces Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eficacia medida por las variables clinimetricas ,ACR 50, ACR 70 DAS28 PCR. Seguridad medida por presencia de anticuerpos anti medicamento y reacciones adversas severas, relacionadas con el medicamento o no.
S	Estudios experimentales y cuasi experimentales, ensayos clínicos aleatorizados.

Tabla 1. Pregunta de investigación siguiendo estructura PICOS

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN ARTRITIS REUMATOIDE

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica, que afecta principalmente a las mujeres. Compromete las articulaciones de pequeño y mediano calibre, pero con frecuencia involucra otros órganos distintos a estas, lo que se denomina compromiso extra-articular. De manera aditiva no solo tiene impacto en la función física sino en la esfera biopsicosocial. Aunque su causa es desconocida, se han identificado factores endocrinos, ambientales y genéticos que podrían estar relacionados en su fisiopatología (9,10)

En América latina se han descrito prevalencias altas en México 1.6% y Argentina 0.94% y más baja en países como Perú 0.55%, Brasil 0.46% y Venezuela 0.4%. (3) Estudios en Colombia en el año 2019 se reportó por medio de la cuenta de alto costo una prevalencia de 0,24%. Sin embargo, diferentes estudios han mostrado prevalencias entre el 0,52% (11) hasta el 1,49% (12), adicionalmente en ciertas regiones como Huila 0.45%, Bogotá 0.37%, Caldas 0.30% y Nariño 0.30% tienen mayor prevalencia que la nacional, lo que genera la necesidad de optimizar las estrategias de salud pública en dichas regiones (3), teniendo en cuenta que en la gran mayoría de países es una entidad de interés en salud pública por el impacto que esta tiene en la discapacidad, muerte temprana y en el coste económico directo e indirecto que representa su tratamiento.

En Colombia hace parte de las enfermedades consideradas de alto costo junto con la enfermedad renal, el virus de inmunodeficiencia humana, la hemofilia y el cáncer, teniendo en cuenta los recursos que estos pacientes requieren no solo están destinados para su intervención farmacológica sino también para su rehabilitación.

En cuanto a su enfoque diagnóstico, se deben tener en cuenta las manifestaciones clínicas, el cual requiere un conjunto de criterios diagnósticos, ya que no existen marcadores específicos. Dentro de este conjunto de criterios destaca el tiempo de

evolución de los síntomas que deberá ser mayor a 6 semanas, las características del dolor, el número de articulaciones inflamadas y dolorosas(13,14). Existen algunos paraclínicos útiles que se relacionan con el pronóstico y la severidad de la condiciones, tales como el factor Reumatoide y los anticuerpos Citrulinados así como los reactantes de fase aguda; velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, en ciertos casos algunos hallazgos imagenológicos tales como las erosiones óseas, la osteopenia yuxtarticular y la disminución de los espacios articulares podría de igual forma confirmar el diagnóstico y determinar el grado de severidad (15,16) [Anexo 1.](#)

2.2 TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE

Existen dos puntos para desarrollar el enfoque terapéutico, quizá el más importante es la intervención temprana con medicamentos modificadores de la enfermedad (FARMEs) definidos como moléculas capaces de modular la respuesta inflamatoria, controlando clínicamente la condición, con el fin de llevar al paciente con AR a la remisión de su enfermedad siendo este el principal objetivo terapéutico a lo que se ha denominado *treat to target (T2T)* (17) lo anterior se obtiene modulando la inflamación y el dolor, restaurando la calidad de vida y preservando la independencia y la funcionalidad.

Dentro de los FARMEs convencionales se encuentran el Metotrexato, Cloroquina, leflunomida, azatioprina y sulfasalazina, medicamentos con una fuerte evidencia en la capacidad de modular el componente inflamatorio, disminuyendo el compromiso radiográfico y de igual forma la discapacidad (18). Estas terapias tiene la capacidad de utilizarse en terapias únicas o combinadas en aquellos pacientes que no tuvieron respuesta a la dosis iniciales y en quienes se consideró falla terapéutica (19). Ensayos clínicos han permitido utilizar hasta una triple terapia con FARMEs con el fin de lograr

los objetivos terapéuticos en la AR, teniendo en cuenta que en caso de fracaso terapéutico a pesar de esta combinación se determinarían nuevos eslabones terapéuticos como los son las terapias biológicas (19).

2.3 DEFINICIÓN DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Los tratamientos biológicos son un tipo de medicamentos sistémicos, creados mediante técnicas de biología molecular, que se parecen a proteínas humanas, concretamente a las inmunoglobulinas o anticuerpos. En la actualidad existen varias dianas terapéuticas dentro de las que se destacan los Anti TNF; Inhibidores del receptor de IL6, Anti CD20, bloqueadores del receptor de Linfocitos T e inhibidores de las JAK kinasas. (20)

Adalimumab:

ADA es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano, compuesto por una cadena pesada y una cadena liviana en regiones variables de IgG1 y algunas regiones constantes, esto se une al factor de necrosis tumoral alfa, específicamente a los receptores de P55 y P75 neutralizando así la actividad de la citosina, lo que le confiere propiedades clínicas para ser utilizado en múltiples indicaciones autoinmunes entre ellas: Artropatía psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, uveítis, hidradenitis supurativa y artritis reumatoide (21). En esta última indicación Adalimumab tiene evidencia de respuesta en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente o en aquellos pacientes con artritis reumatoide activa, grave y progresiva en quienes por alguna razón no fue utilizado Metotrexato (22)

En cuanto a su farmacocinética alcanza una concentración máxima de la sustancia activa a las 83.2 horas combinada con metotrexato vs 89.6 horas en monoterapia, y una vida media de 10 a 13.6 días vía intravenosa sin metotrexato, comparado con

14.7 a 19.3 días combinada con metotrexato intravenoso, lo que le confiere propiedades a esta combinación de estabilidad y efectividad a largo plazo, es por eso que el escenario ideal de esta prescripción sea de esta forma en la actualidad. Así mismo alcanza un aclaramiento mucho más rápido en presentación intravenosa que subcutánea, por lo que se utiliza esta última presentación para mantener niveles estables del medicamento (21)

Infliximab:

IFX (Infliximab) es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 humanizado compuesto por las regiones constantes humanas y las variables murinas con la capacidad de unirse a las formas solubles transmembrana con alta afinidad para irrumpir la cascada pro inflamatoria (23). Dentro de las actividades biológicas atribuidas al TNFa incluyen la inducción de varias citoquinas inflamatorias como las interleucinas IL-1 e IL-6, el aumento de la migración leucocitaria al aumentar la permeabilidad de la capa endotelial, la expresión de moléculas de adhesión por leucocitos y células endotélicas, la activación de neutrófilos y eosinófilos, la proliferación de fibroblastos y la síntesis de prostaglandinas. Útil en patologías crónicas tales como Colitis ulcerativa, psoriasis, artropatía psoriática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide, entre otras (23,24).

Su administración es intravenosa en sala de infusión y supervisada por un médico capacitado que tenga acceso a adrenalina, antihistamínicos y ventilación mecánica de ser necesario, dado que existen riesgos durante la infusión los cuales pueden variar desde síntomas leves como una reacción local a síntomas severos como un choque anafiláctico. La duración de la infusión puede ir hasta por 2 horas, con una periodicidad en la semana 0, 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas (23,24).

En pacientes con artritis reumatoide, infliximab mejora de forma sustancial los síntomas clínicos cuando se administra conjuntamente con metotrexato. El estudio ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) ha

demostrado una mejora importante en el 50% de los pacientes tratados con la combinación, frente a un 20% en los tratados con metotrexato y placebo (25)

2.4 DEFINICIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

El término “biosimilar” se refiere a un producto biológico que se ha desarrollado con todas las técnicas de manufactura adecuadas para ser molecularmente muy similar y tratar las mismas condiciones que un producto biológico con licencia o aprobación existente (26). La OMS, lo define como: “Un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia ya autorizado” y la FDA lo define como un producto biológico basado en un producto innovador ya autorizado conocido como producto de referencia sin diferencias significativas clínicas en términos de seguridad y eficacia, solo pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos que son permitidos en el producto biosimilar (27).

Un biosimilar tiene la misma secuencia de aminoácidos primaria que el producto de referencia y se ha sometido a rigurosas pruebas clínicas y analíticas en ensayos de comparación con su producto de referencia (1). Diversos estudios observacionales y ensayos clínicos que compararon algunos biosimilares con sus respectivos biológicos innovadores, demostraron que la eficacia y seguridad de estos agentes es sutilmente indistinguible de los originales (28,29).

ABP 501:

ABP 501 (Amgevita®) es un anticuerpo monoclonal, humano recombinante, con la misma secuencia de aminoácidos, y dosificación como el Adalimumab. Sin embargo, no formado con los mismos excipientes e incluye diferentes componentes buffer y estabilizadores (30). Este compuesto fue aprobado por la U.S Food and Drugs administration (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) dado que

dentro de su manufactura demostró alta similitud en estructura, función y farmacocinética para el tratamiento de la AR, artritis idiopática juvenil, artropatía psoriática, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn, todas ellas indicaciones del producto de referencia (31). Tiene licencia para ser utilizado en Colombia desde el año 2019, producido y comercializado por AMGEN con la promesa de obtener remisión de la enfermedad a un menor costo con similares respuestas en términos de eficacia y seguridad (32).

CT-P13:

Remsima® o CT-P13 es un medicamento biológico Biosimilar el principio activo Infliximab y Anti TNF, antiinflamatorio que se utiliza normalmente cuando otros medicamentos o tratamientos FARMES han tenido falla, si bien tiene un número importante de indicaciones, una de ellas es la utilidad en adultos que padecen artritis reumatoide (33,34)

Remsima® se usa en combinación con el metotrexato con el fin de mejorar la respuesta clínica así como disminuir la formación de anticuerpos anti medicamento. (33,34)

Los estudios de laboratorio en los que se ha comparado Remsima® con Remicade® han demostrado que el principio activo de Remsima® es muy similar al de Remicade® en cuanto a su estructura, pureza y actividad biológica. Uno de los estudios iniciales comparó la administración de Remsima® y Remicade® (producto de referencia) mediante perfusión intravenosa en el que participaron 606 adultos con artritis reumatoide. A los pacientes se les administró Remsima® o Remicade®, además de metotrexato durante 30 semanas. El principal criterio de valoración fue la eficacia evaluado mediante desenlaces clínicos. Al cabo de 30 semanas de tratamiento, Remsima® demostró ser tan eficaz como Remicade®; alrededor de un 60 % de pacientes respondieron al tratamiento con uno de los medicamentos (35).

Remsima® ha demostrado tener una estructura, actividad biológica, pureza y distribución similar al producto de referencia, de igual forma cuenta con un perfil de seguridad y de eficacia similar, lo que permitió el aval de agente encargado de la comercialización de medicamentos en la unión europea (EMA) desde el 2013 (35)

2.5 VALORACIÓN DE RESPUESTA CLÍNICA

Se han implementado escalas de actividad clínica, para determinar la actividad de la enfermedad y respuesta a los tratamientos instaurados, a su vez surge por la necesidad de realizar una estandarización internacional con el fin de unificar criterios de actividad y remisión con fines científicos y clínicos, dentro de estas escalas se reportan: DAS28 por VSG/PCR; ACR 20, 50, 70 (36).

DAS 28:

- 1) Número de articulaciones con inflamación
- 2) Número de articulaciones dolorosas (teniendo en cuenta 28 articulaciones: muñecas, metacarpo falángicas, interfalángicas proximales, codos, hombros y rodillas)
- 3) Velocidad de Sedimentación globular o Proteína C Reactiva.

INTERPRETACIÓN:

- Evaluación de la actividad de la enfermedad:
 - <2,6 ptos.: remisión
 - ≤3,2: actividad baja
 - >3,2 y ≤5,1: actividad moderada
 - >5,1: actividad alta
- Evaluación de la respuesta al tratamiento:
 - buena: cambio de la actividad $\geq 1,2$ y actividad baja
 - moderada: cambio de la actividad $>0,6$ y $<1,2$ y actividad baja o moderada o cambio de $\geq 1,2$ y actividad alta o moderada

- sin respuesta: cambio <0,6 o <1,2 y actividad alta.

ACR 20, 50, 70

La escala del Colegio americano de reumatología (ACR, American College of Rheumatology) es una forma de medir las mejoras de los signos y los síntomas de la artritis reumatoide (AR). Los distintos grados de mejora se conocen con las abreviaturas de ACR20, ACR50, ACR70. La puntuación de la escala ACR representa un porcentaje: una puntuación ACR20 significa que la AR de un paciente ha mejorado un 20%, una puntuación ACR50 significa que ha mejorado un 50% y una puntuación ACR70, que la mejora es del 70%. De acuerdo a los entes de referencia internacional como EMA y FDA cualquier molécula que tenga indicación en AR para su aprobación debió demostrar en sus estudios al menos una respuesta ACR 20 (37)

	CRITERIOS MEJORIA ACR (20%,50%,70%)	SI/NO	%
1	Mejoría ≥ 20,50,70% en el conteo de articulaciones dolorosas	SÍ	50
2	Mejoría ≥ 20,50,70% en el conteo de articulaciones inflamadas	SÍ	50
3	Mejoría ≥ 20,50,70% en tres de las siguientes:		
a.	Evaluación del dolor por el paciente	SÍ	70
b.	Evaluación global por el paciente	SÍ	70
c.	Evaluación global por parte del médico	SÍ	70
d.	Autoevaluación de la incapacidad por el paciente	SÍ	70
e.	Reactantes de fase aguda	SÍ	50

Imagen tomada de: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/CRITERIOS-MEJORIA-ACR.pdf>

2.6 SEGURIDAD:

La seguridad de un medicamento biológico esta dado en términos de desarrollo de eventos adversos, puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado

(incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con este. Se clasifican de acuerdo a la seriedad dada por el desenlace y a la intensidad de la manifestación clínica, por tanto su análisis debe orientarse con base en el resultado final del evento, que puede ser: fallecimiento; amenaza la vida, hospitalización del paciente o prolongación de la misma; e incapacidad / invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita / defecto de nacimiento(38). Adicionalmente la seguridad se define por la inmunogenicidad, definida como la capacidad de un compuesto, en este caso una proteína, para inducir una respuesta inmune tal como lo que sucede en la formación de anticuerpos anti-medicamentos (39).

La inmunogenicidad de las terapias biológicas se traduce en el desarrollo de anticuerpos generados contra estas terapias, los cuales se denominan anticuerpos antimedicamento. Las consecuencias clínicas de la formación de anticuerpos varían con el tipo de anticuerpo presente, si se trata de anticuerpos neutralizantes o no(40). Los anticuerpos neutralizantes se definen como aquellos que se unen al sitio activo de la proteína terapéutica y por lo tanto inhiben su función, neutralizándola. Como resultado, la eficacia puede verse disminuida y puede ocurrir la falla terapéutica (39). Los anticuerpos no neutralizantes son aquellos que se unen a la proteína terapéutica pero que no afectan su actividad intrínseca, ni el sitio del receptor, es decir que no la neutralizan. Aparentemente no tienen efectos biológicos, pero pueden formar inmunocomplejos que pueden cambiar la farmacocinética de la proteína administrada y de esta manera afectan su eficacia terapéutica (41).

En cuanto a los biosimilares dado que tienen cambios en el proceso de manufactura pueden generar ligeros cambios en la estructura y estas diferencias menores pueden conllevar a un aumento de la inmunogenicidad lo cual tiene como resultado problemas de seguridad y eficacia, generando anticuerpos contra el biosimilar que pueden provocar reacciones de hipersensibilidad o neutralización de proteínas endógenas (42).

No necesariamente los biosimilares son más inmunogénicos que el producto innovador pero la evaluación y el monitoreo de los anticuerpos anti-medamento deben formar parte del plan de farmacovigilancia desarrollado para ellos, en especial cuando los pacientes van a ser cambiados de un producto innovador a un biosimilar (42).

3. HIPÓTESIS

Ho: No hay diferencias en la eficacia medida por ARC20, ACR 50, ACR 70 y DAS 28 PCR en pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide en tratamiento con el biosimilar ABP 501 (Adalimumab) comparado con el biosimilar CT-P13 (Infliximab).

Ha: Existen diferencias en la eficacia medida por ARC20 ACR 50, ACR 70 y DAS 28 en pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide en tratamiento con el biosimilar ABP 501 (Adalimumab) comparado con el biosimilar CT-P13 (Infliximab).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si existen diferencias en el tratamiento para artritis reumatoide entre el Biosimilar ABP 501 (Adalimumab) y el Biosimilar CT-P13 (Infliximab) en términos de eficacia de acuerdo a la evaluación de escalas clinimétricas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la eficacia determinada por control de actividad de artritis reumatoide por medio de las escalas clinimétricas ACR 20.
- Valorar la seguridad del medicamento ABP 501 y CT-P13 de acuerdo a los niveles de anticuerpos anti medicamento y reacciones adversas severas, relacionadas o no con la terapia.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación tuvo un enfoque cuantitativo dado que el tipo y el diseño del estudio planteaban el uso de herramientas cuantitativas para el análisis de los datos obtenidos de los estudios.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio integrativo tipo revisión sistemática de la literatura. La unidad de observación la conformaron los estudios experimentales y cuasi experimentales encontrados en la literatura médica descrita.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Tipos de estudios:

Ensayos clínicos controlados y estudios cuasi experimentales.

Tipos de participantes:

Pacientes adultos, mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide moderada a severa con indicación de uso de terapia biológica. (De acuerdo a los criterios del colegio americano de reumatología 2010) [Anexo 1](#)

Tipos de intervenciones:

Estudios en los que se evalúe la respuesta clínica en términos de eficacia con escalas clinimétricas ACR20 y/o seguridad en términos de evento adverso e inmunogenicidad en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en tratamiento con Biosimilar ABP-501 (Adalimumab) o Biosimilar CT-P13 (Infliximab).

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Estudios que incluyeron pacientes gestantes
- Estudios que incluyeron pacientes que tengan tratamientos previos con moléculas innovadoras adalimumab y/o Infliximab.
- Estudios que no presenten resultados de eficacia en las escalas clínicas de: ACR20, ACR50, ACR70, DAS28PCR.
- Estudios con tratamientos instaurados con dosis diferentes a las establecidas según la indicación aprobada por la FDA o la EMA.

5.5 DESENLACES EVALUADOS:

Desenlace Primarios:

- Control de actividad de artritis reumatoide de acuerdo a la respuesta clínica medida por escalas de evaluación ACR20.

Desenlaces Secundarios:

- Eficacia medida por las variables ,ACR50, ACR70, DAS 28PCR
- Seguridad medida por niveles de anticuerpos anti medicamento y reacciones adversas severas, relacionadas con el medicamento o no.

5.6 MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

Se estableció el criterio de búsqueda: **((ABP 501) OR (CT-P13) OR (Amgevita) OR (Remsina)) AND (Arthritis, Rheumatoid) AND ((Efficacy) OR (Safety))**

Se aplicaron los siguientes filtros: en inglés y español hasta Diciembre de 2020, Adultos +19 años, Humanos, Texto completo, Texto completo Gratis, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados y metanálisis, poster, 10 años, área medicina, no se incluyeron otras restricciones de la búsqueda.

La estrategia de búsqueda se desarrolló de manera individual por los dos investigadores: el investigador 1 será VGR, el investigador 2 será SGQ, con los criterios de búsqueda establecidos previamente, después se comparó conjuntamente los hallazgos, sin evidenciar diferencias en la búsqueda. Además, se realizó búsqueda de literatura en congresos de reumatología como: el congreso colombiano de reumatología, Congreso nacional de reumatología, congreso americano y europeo de reumatología, que posteriormente fueron eliminados por duplicados en las bases de datos buscadas con criterios establecidos, en cuanto a la literatura gris no se tuvo en cuenta ya que correspondían a los estudios ya publicados evaluados en la revisión.

Búsquedas electrónicas:

Para la realización de esta revisión se buscó en las siguientes bases de datos:

- Pubmed
- HINARI
- Cochrane
- Clinicalkey

5.7 RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Selección de los estudios

La búsqueda se realizó por los dos autores de manera independiente quienes previamente realizaron la confirmación de términos MESH y DECS [Anexo 2](#), posteriormente se utilizó la estrategia de búsqueda con los criterios establecidos, inicialmente se filtraron por título y duplicados, luego se hizo filtro por resumen de cada artículo, finalmente ingresaron aquellos artículos que cumplieran con los criterios de inclusión y desenlaces a evaluar, lo cual sale detallado en el diagrama de selección de estudios [Gráfico 1](#)

Evaluación de Calidad

Se llevó a cabo la lectura completa de los artículos seleccionados por los autores de manera independiente y se realizó evaluación de calidad de los artículos por medio de la lista de chequeo CONSORT, valorando el puntaje de la siguiente manera:

- >80% puntaje ponderado: Si Cumple
- <80% puntaje ponderado: No Cumple

Se relacionó la información en un documento de Excel con una lista indicando; título, autores, revista, aspectos relevantes del artículo, y puntaje de CONSORT por cada uno de los evaluadores [Anexo 3](#)

De acuerdo a los puntajes establecidos por cada evaluador según la lista de chequeo CONSORT se calcula un índice Kappa de 1 que indica muy buena concordancia entre los evaluadores, por lo que no se requirió un tercer evaluador. Adicionalmente cualquier desacuerdo fue resuelto mediante la discusión entre los autores VGR y SGQ.

Extracción de la información

Los autores realizaron una tabla en Microsoft Excel de manera conjunta donde se realiza la extracción de la información de los artículos originales donde se detalla las comparaciones de las intervenciones de interés, en términos de eficacia y seguridad por medio de escalas clinimétricas ACR 20, 50 y 70 e inmunogenicidad y eventos adversos. En el caso de la intervención (ABP 501), se tienen en cuenta dos estudios: un ensayo clínico fase 3 donde se compara la molécula innovadora Adalimumab vs ABP 501 en términos de eficacia y seguridad, para efectos de este estudio se tomó únicamente la información del brazo de ABP 501. En el segundo estudio que corresponde a un ensayo clínico de extensión derivado del primero, solo se tomó la información del brazo ABP 501/ABP 501 quienes no fueron sujetos de switching y se mantuvieron con el biosimilar durante todo el periodo de seguimiento para evaluar la seguridad.

Para la molécula comparadora (CT-P13) se tuvieron en cuenta tres estudios: Un ensayo clínico fase 3 en el cual se comparó Infliximab (innovador) versus CT-P13 en términos de seguridad y eficacia del cual se tomó la información del brazo de CT-P13, y dos estudios de extensión donde el primero evalúa eficacia y seguridad, de igual forma solo se tuvo en cuenta la información del brazo de CT-P13 y el otro estudio que evalúa seguridad con switching terapéutico del cual se tomó la información del brazo CT-P13/CT-P13 como se denominó a los que mantuvieron la intervención con el biosimilar durante todo el seguimiento.

5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Los autores de la revisión, evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante los criterios descritos en la herramienta The Cochrane

Collaboration's tool for assessing risk of bias para Revisiones Sistemáticas de intervenciones (Higgins 2011) [Anexo 4](#).

En cuanto al sesgo de publicación este no se pudo controlar, ya que la literatura gris, que podría controlar este sesgo estaba en su totalidad representada por reportes iniciales de estudios que en el momento de la búsqueda ya estaban publicados y se tuvieron en cuenta en esta revisión.

5.9 DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

Teniendo en cuenta la relevancia de la información se realizará artículo de revisión sistemática, con el fin de ser publicado en una revista latinoamericana de reumatología.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Conforme a la resolución No. 8430 de 1993 del ministerio de salud, por medio de la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el presente estudio se clasificó como una investigación sin riesgo debido a que la fuente de información es secundaria y no se realizó intervención alguna en la población teniendo en cuenta que se trabajó sobre revisiones sistemáticas.

7. RESULTADOS

Con las estrategias iniciales del estudio se identificaron un total de 13 estudios, los cuales fueron evaluados de acuerdo a los criterios de exclusión e inclusión, seleccionando así 5 artículos detallados en el [Anexo 4](#), los cuales fueron numerados del 1 al 5 para tener un mejor análisis de los resultados [Gráfico 1](#).

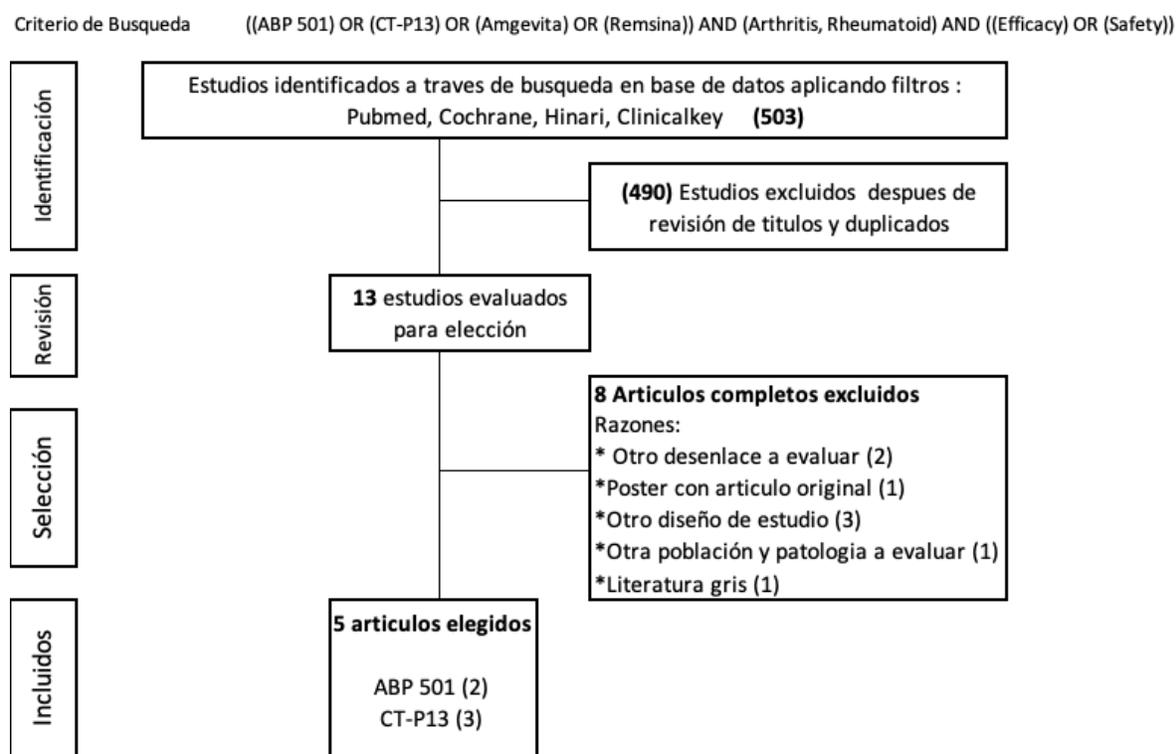


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos

En los 5 artículos seleccionados, 2 artículos eran de la molécula ABP 501; Un artículo corresponde a un ensayo clínico aleatorizado fase 3 con un tiempo de seguimiento de 30 semanas (43), y de este se deriva un estudio de extensión open label evaluado hasta la semana 72 (44). Los 3 artículos restantes son ensayos clínicos de la molécula CT-P13 con un tiempo de evaluación hasta la semana 30 (45), y dos de extensión hasta la

semana 54 y 102 (45,46). En los artículos evaluados 4 tenían como desenlaces la eficacia dada por las diferentes escalas clinimétricas ACR20,ACR50, ACR70, DAS28PCR, y 5 artículos reportaban los desenlaces de seguridad dado por eventos adversos e inmunogenicidad [Anexo 4](#).

En cuanto a las características demográficas de los estudios evaluados se documenta que la gran mayoría de pacientes intervenidos fueron mujeres; 214 en el artículo 1 para un 81,1% del total del brazo de ABP 501 en el estudio, comparado con 245 mujeres en el artículo 3 para un 81,1% del total del brazo de CT-P13 en el estudio, la edad promedio en ambos estudios estuvo entre los 50 y 55 años. La raza mostró en su mayoría estar representada por blancos 251(95.1%) en el artículo 1 y 220 (72.8%) en el artículo 3.

Respecto a la seropositividad de la AR se tuvo anti CCP 212(80.3%) en el artículo 1 comparado con 205 (67.9%) en el artículo 3; la dosis promedio de metrotexate al inicio de los estudios fue de 16,8 mg semanales en el artículo 1 y 15,6 mg semanales en el artículo 3. En las variables clinimétricas, se documentó un DAS28PCR promedio de 5,66 a 5,9. (Tabla 2)

Variables Demográficas	ABP 501 (n=264)		CT-P13 (n=302)	
Edad, media (SD) en años	55,4		50	
Mujer	214	81%	245	81%
Hombre	50	19%	57	19%
Raza				
Blanco	251	95%	220	73%
Afroamericano	9	3%	2	1%
Asiático	3	1%	34	11%
otros	1	0%	46	15%
Región				
Este de Europa	169	64%	NR	
oriente de Europa	22	8%	NR	
Norteamérica	72	27%	NR	
Latinoamérica	1	0%	NR	
Estatura media en cm			162.3	
Peso media en kg			69	

Tabla 2 Variables demográficas

Los estudios mostraron individuos intervenidos de manera inicial comparando el biosimilar con su producto de referencia, para efectos de la revisión se tomaron los datos de los brazos que fueron intervenidos con los biosimilares; de igual forma en aquellos estudios de extensión y open label donde se hacia intervención dando continuidad al uso del biosimilar comparado con switching solo se tomó el brazo de continuidad representado como: ABP501/ABP501 y CT-P13/CT-P13 (44–48) lo cual se muestra con mayor detalle en la Tabla 3:

Molecula	ABP 501		ABP501/ABP501		CT-P13		CT-P13		CT-P13/CT-P13	
Articulo	1		5		3		4		2	
	Semana 24		Semana 72		Semana 30		Semana 54		Semana 102	
N= Inicio Estudio	264		230		302		302		158	
N= Al final del periodo	243	92%	202	88%	255	84%	233		133	84%

Tabla 3. Muestra de estudios evaluados

Respecto a la muestra de los estudios se evidenció que 243, 202, 255, 233 y 133 sujetos intervenidos en los artículos 1, 5, 3, 4 y 2 respectivamente.

En la tabla 4 se reportan los resultados de los diferentes estudios evaluados en cuanto a su eficacia, donde cada estudio especifica la intervención y el comparador, periodo de observación, y calculo de porcentaje de respuesta de acuerdo a la escala clinimetrica evaluada en cada articulo, los cuales fueron numerados del 1 al 5 de acuerdo al [anexo 3](#)

Molecula	ABP 501		ABP501/ABP501		CT-P13		CT-P13		CT-P13/CT-P13	
Articulo	1		5		3		4		2	
	Semana 24		Semana 72		Semana 30		Semana 54		Semana 102	
	N	% de respuesta	N	% de Respuesta	N	% de Respuesta	N	% de respuesta	N	% de Respuesta
ACR20	194	80%	NR		180	71%	168	72%	95	71,7%
ACR50	120	49%	NR		105	41%	98	42%	64	48%
ACR70	64	26%	NR		50	20%	78	33%	32	24,3%
DAS28 PCR Moderado-buen	30,50%		NR		40,90%		87,4%		NR	

Tabla 4. Resultados de eficacia - Escalas clinimetricas.

Se pudo observar que el 80% de los pacientes que fueron tratados con ABP 501, alcanzaron una respuesta ACR 20 (n= 194) para la semana 24 en comparación con aquellos pacientes tratados con CT-P13 de los cuales el 71% alcanzaron una respuesta de ACR 20 (n= 180) en la semana 30. Respecto a los estudios de extensión realizados

en la semana 72 para ABP 501 no reportó desenlace de eficacia sino solo seguridad y la semana 54 y 102 para CT-P13 reportó una respuesta de ACR20, 50 y 70 de 72%, 42% y 33% para la semana 54 y 71%, 48% y 24.3% para la semana 102, respectivamente.

En los desenlaces secundarios las variables de seguridad reportadas para la molécula ABP 501 se reportó la presencia de cualquier evento adverso en el 50% (n=132) de los sujetos evaluados durante el periodo de observación de 24 semanas, comparado con el estudio de CT-P13 a las 30 semanas de 61% (n=183). En cuanto a ABP 501 a la semana 72 presentó un porcentaje de evento adverso de 62,4% (n=144) comparado con CT-P13 a la semana 54 y 102 de 70.5% (n=213) y 53.8% (n=35) respectivamente.

En la tabla 5 se reportan los desenlaces de seguridad, donde se especifica el numero de sujetos que presentaron cualquier evento adverso y presencia de anticuerpos anti medicamento así mismo se relaciona el porcentaje de cada uno respecto al total de sujetos observados en cada estudio.

En los resultados de seguridad, la inmunogenicidad en la formación de anticuerpos anti medicamento, reportaron para la molécula ABP 501 a la semana 24 un porcentaje del 38.3% (n=101) en la población estudio, comparado con CT-P13 a la semana 30 del 40% (n=122). En el periodo de observación de la semana 72 para ABP 501 y en la semana 54 y 102 para CT-P13 se encontró una proporción de Ac anti medicamentos de 54% (n=124), 41% (n=124) y 41% (n=64) respectivamente.

Molécula	ABP 501		ABP501/ABP501		CT-P13		CT-P13		CT-P13/CT-P13	
Artículo	1		5		3		4		2	
	Semana 24		Semana 72		Semana 30		Semana 54		Semana 102	
Evento adverso										
Cualquier evento adverso	132	50%	144	62,4%	183	61%	213	70,5%	85	53,8%
Inmunogenicidad										
Ac antimedicamento	101	38%	124	54%	122	40%	124	41%	64	41%

Tabla 5. Resultados de seguridad – Evento adverso e inmunogenicidad.

En la tabla 6 se especifica en cada uno de los artículos numerados del 1 al 5, el número de sujetos que se retiraron y cual fue la causa del retiro, adicionalmente se realiza el calculo del porcentaje de retirados de acuerdo al total de sujetos de cada estudio. De los retirados de los estudios se evidenció que el porcentaje total de retiro corresponde al 8%, 9.6% 15.6%, 22.8%, 15.8% en los artículos 1, 5, 3, 4 y 2 respectivamente, adicionalmente se pudo observar en las diferentes causas de retiro que en el caso de ABP 501 la mayor causa de retiro fue por disentiimiento con un 4,2% y 6,5% en los diferentes periodos de observación, en el caso de CT-P13 el mayor porcentaje de retiro fue por la causa de evento adverso entre un 9,3% a 11.9% seguido de disentiimiento con un 2,5% a un 3,5% de porcentaje de retirados.

Molecula	ABP 501		ABP501/ABP501		CT-P13		CT-P13		CT-P13/CT-P13	
Articulo	1		5		3		4		2	
	Semana 24		Semana 72		Semana 30		Semana 54		Semana 102	
Causas de retiro	N	% de retiro	N	% de retiro	N	% de retiro	N	% de retiro	N	% de retiro
Evento adverso	7	2,7%	4	1,7%	28	9,3%	36	11,9%	16	10,1%
Perdida de eficacia	0	0,0%	0	0,0%	4	1,3%	10	3,3%	1	0,6%
Perdida de seguimiento	2	0,8%	3	1,3%	0	0,0%	4	1,3%	2	1,3%
Retiro de consentimiento	11	4,2%	15	6,5%	11	3,6%	16	5,3%	4	2,5%
Muerte	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%
Violación de protocolo	1	0,4%	0	0,0%	4	1,3%	3	1,0%	0	0,0%
Malignidad	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Decision del investigador	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%
Total retirados	21	8,0%	22	9,6%	47	15,6%	69	22,8%	25	15,8%

Tabla 6. Retirados . Fuente Autoría propia

8. DISCUSIÓN

Durante la realización de esta revisión sistemática se encontraron varios hallazgos interesantes, por ejemplo en el proceso de búsqueda de literatura el número de publicaciones fue limitado, ya que de cada molécula se evidenció un ensayo clínico y sus respectivos estudios de extensión, comparados con sus moléculas innovadoras y no entre los biosimilares evaluados, lo que implicó tomar grupos de intervención relacionados con el biosimilar y no con la molécula innovadora, dado que no eran el alcance de esta revisión. Cada una de las intervenciones fueron patrocinadas por los laboratorios implicados en su elaboración y consecuentemente para su autorización en el mercado. Lo cual evidencia una ausencia en el desarrollo de estudios de carácter clínico con los competidores del mercado entre biosimilares y específicamente en la patología de artritis reumatoide.

En cuanto al análisis detallado de cada artículo se observó que la población intervenida tuvo mayor representación por el sexo femenino, lo cual se considera tiene una muy buena correlación con el comportamiento epidemiológico de la enfermedad, dado que es más frecuente en este género (1). Adicionalmente respecto a los tiempos de observación, se evidencia en el primer periodo, una diferencia de 6 semanas entre cada molécula, 24 semanas para ABP 501 y 30 semanas para CT-P13 la cual se consideró atribuible a la necesidad de esquema de inducción en los pacientes tratados con CT-P13, según lo indicado en el protocolo de aplicación de esta molécula (35).

Respecto al desenlace primario, el porcentaje de respuesta clínica de los sujetos evaluados superó en un 9% la intervención con ABP 501 respecto a CT-P13, lo cual podría sugerir ser superior en eficacia. Sin embargo, se requieren mas estudios donde se evalúen los dos biosimilares en pacientes con artritis reumatoide, para dar validez a este hallazgo.

En cuanto a los estudios de extensión realizados en la semana 72 para ABP 501 este no reportó resultados para las escalas clinimétricas, por lo tanto, no fue posible compararlo

con los estudios de extensión relacionados para la semana 54 y 102 de CT-P13, ya que sus resultados se enfocaron en las variables de seguridad.

Por otro lado, en el desenlace secundario, llamó la atención el comportamiento reportado en los estudios respecto a la variable de seguridad, en el caso de la presencia de cualquier evento adverso, este superó en un 10% los sujetos tratados con CT-P13 para la semana 30 de observación respecto a los tratados con ABP 501 en la semana 24.

Cuando se detallaron los estudios que tienen más tiempo de observación, siguieron manteniendo una proporción de eventos adversos para CT-P13 por encima del 10% respecto a ABP 501, lo que podría indicar que en términos de seguridad ABP 501 es superior a CT-P13.

En los desenlaces secundarios de seguridad con la variable de inmunogenicidad con la formación de anticuerpos anti medicamentos, en los periodos de observación para la semana 24 para ABP 501 y la semana 30 para CT-P13 superó en un 2% los individuos con formación de Anticuerpos anti medicamento para CT-P13, situación que varió en los periodos de observación en la semana 72 para ABP 501 y en la semana 54 y 102 para CT-P13 ya que la proporción de sujetos tratados con ABP 501 superaron en un 10% la formación de Anticuerpos anti medicamento comparado con los que fueron tratados con CT-P13, lo anterior podría indicar que a largo plazo el uso de CT-P13 es más seguro en términos de inmunogenicidad que ABP-501; Este efecto podría estar relacionado a la frecuencia de aplicación ya que ABP-501 se administra con una frecuencia quincenal, mientras que CT-P13 se administra cada 6 a 8 semanas, adicionalmente se puede tener en cuenta que esta diferencia podría ser atribuible al momento de la toma del laboratorio. Los hallazgos descritos previamente, indicaron resultados que podrían tener impacto en la toma de decisiones en el personal clínico y administrativo. Sin embargo, ante la limitación en la cantidad y el tipo de artículos encontrados, no permite concluir que una intervención sea mejor que la otra lo cual incentiva a la generación de mayor evidencia científica que compare estos biosimilares.

9. CONCLUSIONES

Los biosimilares comparados en este estudio, sugieren tener una respuesta clínica y un perfil de seguridad adecuado en artritis reumatoide, teniendo algunas diferencias entre estos, sin que ellas puedan demostrar mayor eficacia y seguridad de ABP 501 frente a CT-P13 y viceversa.

Estudios de este tipo ayudan a fortalecer la información necesaria para que biológicos biosimilares se tengan en cuenta dentro de las opciones terapéuticas en pacientes con artritis reumatoide, generando un impacto positivo en términos de acceso a este tipo de terapias, con la consecuente ampliación de un portafolio en el que los profesionales y administrativos tengan más elementos en la toma de decisiones y confianza al usar este tipo de alternativa disponible en el mercado colombiano, y de este modo beneficiar a mayor número de pacientes con artritis reumatoide que tengan indicación de este tipo de terapias.

Por último, esta revisión expone la necesidad de ampliar y generar mayor evidencia científica de estos biosimilares que permitan compararse entre sí en términos de eficacia y seguridad, y así obtener mayor validez en los resultados.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Pacientes con Artritis Reumatoide [Internet]. SER. 2019 [citado el 9 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ser.es/guipcar/>
2. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. diciembre de 2010;24(6):733–45.
3. Fondo Colombiano de enfermedades de alto costo (CAC). Situación de la Artritis Reumatoide en Colombia 2019. 2020.
4. Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Fármacos biosimilares: un nuevo escenario en las terapias biológicas. *Reumatología Clínica*. el 1 de septiembre de 2017;13(5):287–93.
5. Agencia Europea de Medicamentos, Comisión Europea. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. 2019. el 2 de octubre de 2019;40.
6. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Heijde D van der, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. el 1 de enero de 2014;73(1):86–94.
7. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. el 29 de julio de 2017;390(10093):457–68.
8. Smolen JS, Burmester G-R, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. el 3 de diciembre de 2016;388(10061):2763–74.
9. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. *Epidemiology of the rheumatic diseases* [Internet]. 2001 [citado el 6 de febrero de 2021];(Ed. 2). Disponible en: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20033069305>
10. Zeidler H. The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. febrero de 2012;39(2):212–7.
11. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Revista Colombiana de Reumatología*. abril de 2019;26(2):83–7.
12. Londoño J, Peláez-Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Revista Colombiana de Reumatología*. diciembre de 2018;25(4):245–56.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010

- Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. septiembre de 2010;62(9):2569–81.
14. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2010;69(9):1589–95.
 15. Bizzaro N, Bartoloni E, Morozzi G, Manganelli S, Riccieri V, Sabatini P, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R16.
 16. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis*. noviembre de 2011;70(11):1975–80.
 17. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. mayo de 2012;64(5):625–39.
 18. Linden MPM van der, Cessie S le, Raza K, Woude D van der, Knevel R, Huizinga TWJ, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(12):3537–46.
 19. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, Heurkens AHM, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis*. noviembre de 2007;66(11):1443–9.
 20. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther*. junio de 2011;33(6):679–707.
 21. Bang LM, Keating GM. Adalimumab. *BioDrugs*. el 1 de marzo de 2004;18(2):121–39.
 22. INVIMA [Internet]. [citado el 6 de febrero de 2021]. Disponible en: http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/15530873_2018001558.pdf
 23. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group*. *N Engl J Med*. el 9 de octubre de 1997;337(15):1029–35.
 24. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. septiembre de 1998;41(9):1552–63.
 25. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. junio de 2002;46(6):1451–9.

26. Bernal-Camargo DR, Gaitán-Bohórquez JC, León-Robayo ÉI. Medicamentos biosimilares en Colombia: una revisión desde el consumo informado. *Rev Cienc salud*. el 24 de mayo de 2018;16(2):311.
27. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)*. febrero de 2017;56(2):187–97.
28. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. marzo de 2018;78(4):463–78.
29. Messori A, Trippoli S, Marinai C. Network meta-analysis as a tool for improving the effectiveness assessment of biosimilars based on both direct and indirect evidence: application to infliximab in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. abril de 2017;73(4):513–4.
30. Kaur P, Chow V, Zhang N, Moxness M, Kaliyaperumal A, Markus R. A randomised, single-blind, single-dose, three-arm, parallel-group study in healthy subjects to demonstrate pharmacokinetic equivalence of ABP 501 and adalimumab. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2017;76(3):526–33.
31. Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. ABP 501 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(3):317–22.
32. Aprobación Invima Amgevita [Internet]. [citado el 6 de febrero de 2021]. Disponible en: http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/15803650_2019031707.pdf
33. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. el 1 de octubre de 2013;72(10):1605–12.
34. Efficacy and Safety of CT-P13 (Infliximab Biosimilar) over Two Years in Patients with Ankylosing Spondylitis: Comparison Between Continuing with CT-P13 and Switching from Infliximab to CT-P13 [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [citado el 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-ct-p13-infliximab-biosimilar-over-two-years-in-patients-with-ankylosing-spondylitis-comparison-between-continuing-with-ct-p13-and-switching-from-infliximab-to-ct-p13/>
35. Remsima [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado el 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remxima>
36. Guía de la A-Z para pacientes con AR [Internet]. [citado el 6 de febrero de 2021]. Disponible en: http://www.conartritis.org/wp-content/uploads/2014/guia_A-Z_artritis.pdf
37. Espinoza LR. Parte I: tratamiento de la artritis reumatoídea precoz. *Medwave* [Internet]. el 1 de agosto de 2005 [citado el 4 de junio de 2021];5(07). Disponible en: </link.cgi/Medwave/PuestaDia/congresos/1192>
38. Instituto Nacional de medicamentos y alimentos INVIMA. INFORME DE ANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS NACIONALES EN ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS REPORTADOS EN EL AÑO 2015 [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/790891/2015Informe+EASa+2015.pdf/dbb>

641ef-616e-661d-ecf4-0b77fa9c863e

39. Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: the use of animal models. *Pharm Res.* octubre de 2011;28(10):2379–85.
40. Jullien D. Anticorps anti-médicament, auto-anticorps et traitements biologiques du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* el 1 de abril de 2012;139:S58–67.
41. Carrascosa JM. Inmunogenicidad en terapia biológica. Implicaciones en Dermatología. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* el 1 de julio de 2013;104(6):471–9.
42. Pani L, Montilla S, Pimpinella G, Bertini Malgarini R. Biosimilars: the paradox of sharing the same pharmacological action without full chemical identity. *Expert Opin Biol Ther.* octubre de 2013;13(10):1343–6.
43. Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* octubre de 2017;76(10):1679–87.
44. Cohen S, Pablos JL, Pavelka K, Müller GA, Matsumoto A, Kivitz A, et al. An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 29 de 2019;21(1):84.
45. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* octubre de 2013;72(10):1613–20.
46. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranauskaite A, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther.* el 2 de abril de 2016;18:82.
47. Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* octubre de 2017;76(10):1679–87.
48. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* febrero de 2017;76(2):355–63.

11. ANEXOS

Anexo 1. Criterios Diagnósticos:

Ítems	Puntaje
COMPROMISO ARTICULAR	
1 articulación mediana o grande	0
2-10 articulaciones medias o grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas	2
4-10 articulaciones pequeñas	3
10 articulaciones (al menos 1 pequeña)	5
SEROLOGÍA	
FR y AAC negativos	0
FR o AAC positivos a títulos bajos	2
FR o AAC positivos a títulos altos	3
REACTANTES DE FASE AGUDA	
PCR o ERS normales	0
PCR o ERS elevadas	1
DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS	
< de 6 semanas	0
> de 6 semanas	1

Anexo 2. Términos de búsqueda:

	Biológico/Biosimilar	Eficacia/Seguridad	Artritis Reumatoide	ABP501/Adalimumab/Infliximab/CT-P13
Lenguaje controlado	Biosimilar Pharmaceutical" Mesh"	Safety "Mesh"	Arthritis, Rheumatoid "Mesh"	Adalimumab "Mesh" Infliximab "Mesh"
Texto Libre	Biosimilar	Efficacy		ABP 501 CT-P13 Amgevita Remsina

Anexo 3. Matriz de desenlaces de estudios evaluados

No. articulo	Título	Autores	Revista	Publicación	Tipo de Estudio	Hallazgos	Checklist Calidad VG	Checklist Calidad SG
1	Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study	Stanley Cohen,1 Mark C Genovese,2 Ernest Choy,3 Fernando perez-ruiz,4 Alan Matsumoto,5 Karel Pavelka,6 Jose L pablos,7 Warren rizzo,8 pawel Hrycaj,9 nan Zhang,10 William Shergy,11 primal Kaur10	Annals of Rheumatology disease	2017	Ensayos clinico	Eficacia, seguridad de ABP 501 comparado con innovador adalimumab, entre las dos moléculas se demostró que son similares en el perfil de eficacia y seguridad, resultados estudiados ACR20, ACR50, ACR 70, ADA, DAS28, eventos adversos.	97,50%	97,50%
2	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	Dae Hyun Yoo,1 Nenad Prodanovic,2 Janusz Jaworski,3 Pedro Miranda,4 Edgar Ramittere,5 Allan Lanzon,6 Asta Baranaukaite,7 Piotr Wiland,8 Carlos Abud-Mendoza,9 Boycho Oparanov,10 Svillana Smijan,11 HoUng Kim,12 Sang Joon Lee,12 SuYeon Kim,12 Won Park13	Annals of Rheumatology disease	2017	Ensayo clinico de extension	Se evalúa la eficacia y seguridad de pacientes con CT-P13/CT-13 por 102 semanas, cumple con los desenlaces primarios y secundarios	90,13%	90,13%
3	A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study.	Dae Hyun Yoo 1 , Pawel Hrycaj, Pedro Miranda, Edgar Ramittere, Mariusz Piotrowski, Sergii Shevchuk, Volodymyr Kovalenko, Nenad Prodanovic, Mauricio Abello-Banfi, Sergio Gutierrez-Ureña, Luis Morales-Olazabal, Michael Tee, Renato Jimenez, Omid Zamani, Sang Joon Lee, HoUng Kim, Won Park, Ulf Müller-Ladner	Annals of Rheumatology disease	2013	Ensayo clinico	Eficacia y seguridad de CP-T13 comparado con innovador infliximab, evalúa ACR20, DAS28, CDAI, SPF36, Eventos adversos severos, Anticuerpos antilmedicamento	89%	89%
4	A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study.	Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranaukaite A, Abud-Mendoza C, Navarra S, Kadinov V, Sariego IG, Hong SS, Lee SY, Park W.	arthritis Research Therapy	2016	Ensayo Clinico de extension	Seguimiento de estudio original de CT-P13 vs RP a las 54 semanas cumple con los desenlaces primarios y decundarios	98,67%	98,67%
5	An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis.	Cohen S, Pablos JL, Pavelka K, Müller GA, Matsumoto A, Kivitz A, Wang H, Krishnan E.	arthritis Research Therapy	2019	Ensayo clinico de extension	Se evalúa la eficacia y seguridad en pacientes con ABP 501 por 72 semanas sin embargo el reporte de resultados de ACR20 , DAS 28 PCR y Se toma estudio para evaluar seguridad.	98,19%	98,19%

Anexo 4. Análisis de Riesgo de sesgos:

Artículo	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores y el resultado	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	otros sesgos
1	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo
2	Riesgo poco Claro	Riesgo poco Claro	Riesgo poco Claro	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo
3	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo
4	Riesgo poco Claro	Riesgo poco Claro	Riesgo poco Claro	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo
5	Riesgo poco Claro	Riesgo poco Claro	Riesgo poco Claro	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo