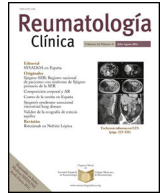




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Efectividad, seguridad y análisis económico de Benepali en práctica clínica



Marta Rojas-Giménez^{a,b,c}, Natalia Mena-Vázquez^{a,b,*}, Carmen María Romero-Barco^{a,d}, Sara Manrique-Arija^{a,b}, Inmaculada Ureña-Garnica^{a,b}, Gisela Diaz-Cordovés^{a,b}, Francisco Gabriel Jiménez-Núñez^{a,b} y Antonio Fernández-Nebro^{a,b,e}

^a Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^b UGC de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^c UGC de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^d UGC de Reumatología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

^e Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2020

Aceptado el 29 de junio de 2020

On-line el 21 de octubre de 2020

Palabras clave:

Enfermedades reumáticas

Fármacos modificadores de la enfermedad

Terapia biológica

Análisis farmacoeconómico

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar la efectividad, la seguridad y los costes de etanercept biosimilar (BS) en pacientes con artritis reumatoide (AR), espondiloartritis (EspA) y artritis psoriásica (APs) y en comparación con su original, en condiciones de práctica clínica habitual.

Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron 138 pacientes con AR, EspA o APs tratados con al menos una dosis de Benepali® (n = 79) o Enbrel® (n = 59). Como desenlace principal de efectividad del BS o de su original se usó el tiempo de retención del fármaco. Como desenlace secundario de efectividad se midió la proporción de pacientes que alcanzaban baja actividad o remisión a las 52 semanas. La seguridad fue evaluada mediante tasas de incidencia de efectos adversos. Se hizo un análisis de minimización de costes.

Resultados: No se observaron diferencias en cuanto a retención del tratamiento (mediana [intervalo de confianza del 95%, IC 95%] de 12,0 meses [10,2-12,0] para BS y 12,0 meses [12,0-12,0] para el original). Se obtuvieron mejorías similares después de 52 semanas en actividad inflamatoria y función física, excepto en los pacientes con EspA y APs, que en general obtuvieron mejores valores de BASDAI y ASDAS con el BS. No se registraron diferencias en el número total de efectos adversos (0,43 eventos/pacientes-año con BS frente a 0,53 con original). El uso del BS, en lugar de su original, supuso un ahorro neto para el centro de 118.383,55 € (1.747,2€/pacientes-año).

Conclusiones: El uso del BS parece tan eficaz y seguro como su original y mucho más coste-efectivo.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Effectiveness, safety and economic analysis of Benepali in clinical practice

A B S T R A C T

Objective: To assess the effectiveness, safety and cost of Etanercept biosimilar in patients with rheumatoid arthritis (RA), spondyloarthritis (SpA) and psoriatic arthritis (PsA) compared to the standard drug in real clinical practice.

Patients and methods: Retrospective observational study. Case series of 138 patients with RA, SpA or PsA treated with at least one dose of Benepali® (n = 79) or Enbrel® (n = 59). Drug retention time was the primary efficacy endpoint compared to the biosimilar and the original. The proportion of patients achieving low disease activity or remission after 52 weeks was used as the secondary outcome. Safety was assessed by means of the adverse effects incidence rate. A cost minimization analysis was performed.

Keywords:

Rheumatic disease

Disease-modifying anti-rheumatic drugs

Biologic therapy

Pharmacoeconomics

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nataliamenavazquez@gmail.com (N. Mena-Vázquez).

Results: No differences were observed regarding treatment retention time between drugs (median [95% confidence interval, 95% CI] at 12.0 months [10.2–12.0] for the biosimilar and 12.0 months [12.0–12.0] for the original). Similar improvements, in terms of inflammatory activity and physical function, were obtained after 52 weeks except for patients with SpA and PsA who, in general, experienced improvements of BASDAI and ASDAS with the original compared with the biosimilar. No significant differences were observed in the total number of adverse effects (.43 events/patient-years versus the biosimilar and .53 versus the original). Using the biosimilar in place of the original drug resulted in a net savings of 118,383.55 € (1,747.20 €/patient-years) for the hospital.

Conclusion: The biosimilar Benepali is as effective and safe as the original and much more cost-effective.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades articulares inflamatorias, como la artritis reumatoide (AR), la espondiloartritis (EspA) axial y la artritis psoriásica (APs), se caracterizan por inflamación crónica, destrucción articular e incapacidad funcional¹.

La base fundamental del tratamiento de estos pacientes son los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos (FAMEcs). Sin embargo, aproximadamente una tercera parte de los pacientes no responden a ellos y requieren fármacos modificadores de la enfermedad dirigidos sintéticos (FAMEds) o biológicos (FAMEb)². Estos fármacos han demostrado controlar la actividad inflamatoria y mejorar la función física y la calidad de vida de estos pacientes a largo plazo. Entre los pacientes que son tratados con un FAMEb, hay una proporción significativa que no responden al tratamiento inicial o pierden eficacia después de un tiempo³, y en más del 10% se retira por efectos secundarios⁴. A pesar de sus ventajas, el alto precio de estos tratamientos limita su uso⁵. Por esto, el desarrollo de agentes biosimilares (BS), debido a su menor precio, está suponiendo una mejor accesibilidad a las terapias biológicas de un mayor número de pacientes y de una manera más precoz debido a su mayor eficiencia.

Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), un BS es un fármaco biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un producto biológico original ya autorizado (el fármaco de referencia). Debe demostrar similitud con el fármaco de referencia en cuanto a características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, después de un ejercicio de comparabilidad completa. Un BS no es como un fármaco genérico que posee una estructura más simple y es idéntico a su fármaco de referencia⁶.

Enbrel® (etanercept) es un agente anti-TNF aprobado para su uso en pacientes adultos con AR activa y/o progresiva de moderada a grave, APs activa y progresiva, axial grave, en personas jóvenes con artritis idiopática juvenil, incluyendo formas poliarticulares, oligoarticulares extendidas, APs y artritis relacionada con entesitis, y psoriasis en placas grave⁷. Varios BS de etanercept han sido evaluados en ensayos clínicos (EC), con la promesa de ser alternativas más baratas al producto de referencia. La reducción del coste del tratamiento es la principal atracción para los BS que emergen en el mercado global⁸. Benepali® (SB4), del laboratorio Biogen, fue el primer BS de etanercept aprobado para su uso en enero de 2016. Son varios los estudios que han sido publicados hasta su aprobación y comercialización. Un EC multicéntrico fase III aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en 596 pacientes con AR moderada-grave que habían sido tratados previamente con metotrexato, demostró igual eficacia que Enbrel, con una respuesta ACR20 en la semana 24 similar en ambos grupos (78,1% con Benepali vs 80,3% con Enbrel) y con una incidencia de eventos adversos comparable^{9,10}. En este sentido, en un EC en fase I en población coreana (n = 138) demostró un perfil de seguridad, farmacocinética y tolerabilidad equivalente

entre Benepali y Enbrel. Sin embargo, Benepali presentó un perfil de inmunogenicidad más bajo que Enbrel¹¹.

No obstante, fuera de estos EC, hasta el momento no hay estudios realizados en condiciones de práctica clínica que confirmen estos resultados. Por tanto, nuestro objetivo fue evaluar la efectividad, la seguridad y los costes del BS Benepali en pacientes con artritis inflamatoria crónica, así como la comparación con el fármaco de referencia, en condiciones de práctica clínica habitual.

Pacientes y métodos

Diseño y ámbito del estudio

Estudio observacional retrospectivo basado en una serie de casos de pacientes con AR, EspA axial y APs tratados con Benepali o Enbrel. Así mismo, se realizó un análisis farmacoeconómico de minimización de costes. El estudio fue llevado a cabo en el IBIMA por el Departamento de Reumatología del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM), España. El protocolo para el proyecto de investigación fue aprobado por un Comité de Ética Provincial de Málaga dentro del cual se realizó el trabajo y que se ajusta a las disposiciones de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital (CEIC). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes individuales incluidos en el estudio.

Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes de forma consecutiva que habían iniciado tratamiento con el BS (desde marzo de 2017 hasta agosto de 2018) o su fármaco original (desde febrero de 2015 hasta agosto de 2018) y hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento. Los criterios de selección fueron: edad \geq 18 años, AR según los criterios de *American College of Rheumatology*/Liga Europea Contra el Reumatismo 2010¹², o EspA axial según los criterios ASAS/EULAR 2010¹³, o APs según los criterios CASPAR 2006¹⁴. Se excluyeron pacientes con cualquier otra enfermedad inflamatoria o reumática, excepto síndrome de Sjögren secundario.

Protocolo

Se reclutaron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Todos los pacientes han sido seguidos prospectivamente en una unidad de terapia biológica específica a (UTB) según un protocolo preestablecido de recogida sistemática de datos. Este protocolo incluye, entre otras variables, datos sobre la actividad de la enfermedad, función física y efectos adversos. La UTB revisa a los pacientes tratados con terapias biológicas cada 3 meses en consulta general y específica (de biológicos subcutáneos) de forma alterna. La prescripción con Benepali o Enbrel se realizó en función del criterio de cada médico.

Variables y definiciones

Efectividad

Como desenlace principal de efectividad del BS o su original se usó el tiempo de retención (supervivencia) del fármaco, medido como el tiempo desde el inicio hasta la suspensión del tratamiento o pérdida de seguimiento o fecha de finalización del estudio a las 52 semanas. Como variables de desenlace secundarias de efectividad se incluyeron: efectividad del BS y de su original medida como la proporción de pacientes que alcanzaban baja actividad o remisión a las 52 semanas, basado en DAS28, BASDAI y ASDAS.

Seguridad

La seguridad fue evaluada mediante el cálculo de las tasas de incidencia de efectos adversos entre 2015 y 2018. Esto se hizo dividiendo el número total de efectos adversos por el sumatorio de tiempo de seguimiento de todos los pacientes en años (número de eventos/pacientes-año). Se clasificaron los efectos adversos en leve-moderados, graves y serios, entendiendo por leve-moderados los signos o síntomas fácilmente tolerados, que pueden interferir con las actividades habituales y requieren intervención o tratamiento médico; graves, los que incapacitan e inhabilitan para efectuar actividades habituales y requieren intervención o terapia médica; y serios, los que producen la muerte, generan riesgo para la vida, requieren o prolongan hospitalización, producen anomalía congénita o provocan incapacidad persistente significativa¹⁵.

Estudio económico

Los costes de cada tratamiento se calcularon por coste paciente-semana teniendo en cuenta el precio de adquisición del medicamento, correspondiente al último concurso de la plataforma provincial de compras. No se tuvieron en cuenta los costes derivados de su administración en el hospital. De esta forma se obtuvo un precio de 5.540 € por año de tratamiento con el BS y de 7.306 € por año de tratamiento con su fármaco original. Para analizar los costes de manera global, se calculó el coste total del tratamiento mediante la suma de los costes parciales en cada uno de los pacientes a lo largo de todo el estudio. En los pacientes con BS, además, se realizó un cálculo del coste que hubiera supuesto para cada paciente de haber sido tratado con el fármaco original. El precio oficial de cada fármaco se calculó a partir del precio de venta del laboratorio (PVL): 106,55 € por inyección de 50 mg del BS, y de Enbrel 140,5 €, que correspondía al coste semanal del tratamiento por paciente. Coste total: resultado que proviene de haber multiplicado el coste semanal por el total de paciente-semana. Coste total real: coste final en euros del tratamiento administrado a los pacientes incluidos en el estudio.

Resto de variables

En todos los pacientes se incluyó la edad (años), el sexo, la duración de los síntomas, así como la fecha de inicio del BS/original y la fecha del evento como la fecha de suspensión del tratamiento. Se recogieron los índices de actividad *Disease Activity Score* 28 articulaciones (DAS28) con velocidad de sedimentación (DAS28-VSG) (continua, rango 0-9) (<2,6 puntos: remisión, ≤3,2: actividad baja actividad), *Clinical Disease Activity Index* (CDAI; continua, rango 0-76) y *Simplified Disease Activity Index* (SDAI; continua, rango 0-86)¹⁶, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS; continua; <1,3 baja actividad, 1,3-2,1 moderada actividad, 2,1-3,5 alta actividad, >3,5 muy alta actividad), *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI; continua, rango 0-10; <4 baja actividad o remisión)¹⁷ según correspondiera, recogidos en la visita basal y en visita al año. Función física: *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) versión española (continua, rango 0-3)¹⁸ y *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI; continua, rango 0-10)¹⁹. También se

recogieron la presencia de erosiones radiológicas (categórica, sí/no) y variables de laboratorio: el factor reumatoide, medido en U/ml, se consideró elevado si > 20 U/ml; presencia de ACPA, medidos en U/ml, se consideraron positivos si > 10 U/ml; y HLA B27 positivo o no.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo. Las variables cualitativas se expresaron como número absoluto y su porcentaje y las variables cuantitativas como media y desviación típica (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), según su distribución. El ajuste de la normalidad de las variables continuas se confirmó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se usó el test t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney en los casos de no normalidad entre la media DAS28-VSG, HAQ, PCR, VSG, BASDAI y BASFI entre la visita basal y las 52 semanas. El tiempo de supervivencia de Benepali y Enbrel se analizó mediante curvas de Kaplan Meier. Se calcularon probabilidades de supervivencia y su intervalo de confianza del 95%. Para todos los análisis se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los datos han sido analizados mediante el programa estadístico R 2.4-0.

Resultados

Entre enero de 2015 y agosto de 2018 (ambos incluidos) iniciaron tratamiento con etanercept 138 pacientes con diferentes enfermedades reumáticas: 85 (61,5%) pacientes con AR, 29 (21,0%) con EspA axial y 24 (17,3%) con APs. De estos, 79 (57,2%) han recibido BS (43 [54,4%] AR, 20 [25,3%] EA y 16 [20,2%] APs) y 59 (42,7%) el fármaco original (42 [71,2%] AR, 9 [15,2%] EA y 8 [13,5%] APs).

Características de los pacientes

Las principales características de los pacientes de ambos grupos de tratamiento se describen en la [tabla 1](#). La mayoría eran mujeres alrededor de 52 años con una enfermedad de larga duración. Los pacientes con el fármaco original tendieron a una mayor duración de la enfermedad y a un mayor número de fumadores que los del BS.

Veintitrés pacientes (39%) con el fármaco original habían tenido previamente otra terapia biológica, frente a 14 pacientes (17,7%) de los tratados con el BS ($p = 0,005$), siendo en su mayoría otro anti TNF α , en 16 pacientes (27,1%) en el grupo del original frente a 12 (15,2%) pacientes en el grupo del BS. La mayoría de los pacientes tomaban concomitantemente un FAMEcs, principalmente metotrexato: 32 (54,1%) con el original y el 38 (48,8%) con BS; $p = 0,521$. Solo un 21% de los pacientes de ambos grupos iniciaron el tratamiento en monoterapia ($p = 0,680$). Veintidós pacientes (37,5%) con el fármaco original y 28 (35,4%) con BS ($p = 0,823$) estaban tomando corticoides a dosis bajas al inicio (media [DE] de prednisona en tratados con el fármaco original de 3,7 [5,9] vs 4,4 [7,5] con el BS; $p = 0,579$).

Efectividad del biosimilar frente al fármaco original

No se observaron diferencias en cuanto la retención del tratamiento (mediana [intervalo de confianza del 95%, IC 95%] de 12,0 meses [10,2-12,0] para BS y 12,0 meses [12,0-12,0] para el fármaco original; test de logrank $p = 0,225$). Tampoco se observaron diferencias entre los diagnósticos ni en el consumo de corticoides. Tras las 52 semanas, 9 pacientes (13,2%) con BS y 7 (13,5%) con el original ($p = 0,971$) continuaban tomando corticoides a dosis bajas (dosis media [DE] de equivalente de prednisona con BS 11,8 mg/día⁸ vs 10 mg/día^{5,7} con el original; $p = 0,341$).

Cincuenta y cinco pacientes (70%) en el grupo tratado con BS y 48 pacientes (81,4%) con el original ($p = 0,117$) continuaban con trata-

Tabla 1
Características basales de los pacientes

Variables	Pacientes con fármaco original (n = 59)	Pacientes con BS (n = 79)	p
Características clínicas			
Edad en años, media (DE)	53,8 (13,3)	52,5 (13,2)	0,604
Sexo mujer, n (%)	38 (64,6)	47 (59,5)	0,572
Raza caucásica, n (%)	57 (96,6)	77 (97,5)	0,766
Fumador, n (%)	17 (28,8)	11 (13,9)	0,098
Tiempo evolución en años, mediana (RIC)	10,8 (9,3)	8 (7,4)	0,064
Diagnóstico			
Artritis reumatoide, n (%)	42 (71,2)	43 (54,4)	0,132
FR positivo, n (%)	36 (85,7)	34 (79,1)	0,421
ACPA positivo, n (%)	35 (83,3)	37 (86)	0,728
Erosiones, n (%)	21 (50)	17 (39,5)	0,331
Espondiloartritis, n (%)	9 (15,2)	20 (25,3)	
HLAB27 positivo, n (%)	4 (44,4)	15 (75)	0,109
Erosiones, n (%)	0	2 (10,5)	0,629
Sacroilitis radiográfica, n (%)	7 (77,8)	16 (80)	0,891
Uveítis, n (%)	1 (11,1)	4 (20)	0,557
Artritis psoriásica, n (%)	8 (13,5)	16 (20,2)	
HLAB27 positivo, n (%)	0	3 (18,8)	0,190
Erosiones, n (%)	1 (12,5)	6 (37,5)	0,204
Sacroilitis radiográfica, n (%)	2 (25)	0	0,036
Uveítis, n (%)	0	1 (6,2)	0,470
Tratamientos biológicos previos, n (%)	23 (39)	14 (17,7)	0,005
Anti TNF α , n (%)	16 (27,1)	12 (15,2)	
Tocilizumab, n (%)	4 (6,7)	2 (2,5)	
Tofacitinib, n (%)	1 (1,7)	0	
Abatacept, n (%)	2 (3,4)	0	

ACPA: anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; DE: desviación estándar; FR: factor reumatoide; RIC: rango intercuartílico; TNF: factor de necrosis tumoral.

miento a las 52 semanas. El motivo de suspensión fue en su mayoría por fallo primario en 15/24 (62,5%) con BS y 5/11 (45,5%) con el original ($p=0,039$). Ocho (33,3%) pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos en el grupo del BS frente a 5 (45,5%) en el grupo del original. Un paciente (4,2%) con deseo de embarazo y buen control de la enfermedad suspendió el tratamiento en el grupo del BS. Un paciente en cada grupo suspendió el tratamiento por pérdida de eficacia.

Como se muestra en la [tabla 2](#), ambos grupos de tratamiento obtuvieron mejorías similares después de 52 semanas de tratamiento en términos de actividad inflamatoria, función física y reactantes de fase aguda (PCR y VSG), excepto en los pacientes con EspA y APs, que, en general, obtuvieron mejores resultados con el BS, como puede verse por los valores de BASDAI y ASDAS. Hubo mejoría significativa y sin diferencias en ambos grupos en SDAI, CDAL, NAD, NAI, EVA médico y paciente y HAQ. La proporción de pacientes que alcanzaron remisión o baja actividad de la enfermedad en la semana 52 fue de 40 pacientes (50,6%) con BS y 31 pacientes (52,5%) con el original ($p=0,659$). Después de un año de tratamiento, se optimizó la dosis del fármaco en 8 pacientes (10,4%) tratados con BS y en 2 pacientes (3,4%) tratados con el original ($p=0,121$).

Efectos adversos

Como se muestra en la [tabla 3](#), no se registraron diferencias entre ambos tratamientos en el número total de efectos adversos (0,43 eventos/pacientes-año [IC 95%: 0,27-0,58] con BS frente a 0,53 [IC 95%: 0,33-0,73] con original). Los efectos adversos más frecuentes fueron leves-moderados (tasa de 0,41 [IC 95%: 0,26-0,57] BS vs 0,49 [IC 95%: 0,3-0,68] original); la mayoría fueron infecciones (bronquitis, catarros, infecciones de orina, herpes simple, herpes zóster). Un paciente (1,3%) con BS desarrolló una psoriasis paradójica. Las reacciones cutáneas en sitio de inyección fueron más frecuentes con el original (1 [1,3%] con BS vs 9 [15,3%] con el original; $p=0,001$), mientras que las cefaleas fueron más frecuentes con el BS (9 [11,4%] vs 0 con el original; $p=0,007$).

Ocho pacientes (10,1%) suspendieron el BS por efectos adversos no graves (2 cefaleas incapacitantes, 1 aumento de disnea basal, 1 gastritis, 3 pacientes con infecciones de repetición y 1 neutropenia). Cinco pacientes (8,5%) con el original retiraron el fármaco también por efectos adversos (1 neumonía, 3 pacientes con reacciones cutáneas y 1 adenocarcinoma de ovario). Tres pacientes suspendieron el fármaco por efecto adverso serio (tasa de 0,04 [IC 95%: 0,0-0,09] BS vs 0,04 [IC 95%: -0,01 a 0,09] original): un paciente tratado con el BS sufrió una neutropenia severa, otro paciente por neumonía y el tercero por adenocarcinoma ginecológico indiferenciado, ambos tratados con el original.

Costes del biosimilar

El coste del BS durante el tiempo de seguimiento fue de 5.540€ paciente/año, frente a 7.306€ paciente/año del original. El coste total real del tratamiento en todos los pacientes con BS, que se han seguido durante 3.523,32 semanas, fue de 375.409,75€, mientras que el coste total si el tratamiento usado hubiera sido el original habría sido de 493.793,3€. Esto supuso un ahorro neto para el centro durante el seguimiento de 118.383,55€ (1.747,2€/pacientes-año).

Discusión

El impacto económico de las diferentes enfermedades reumáticas se debe, en gran parte, a los costes derivados de los tratamientos. Por esta razón, la elección de cada fármaco no solo debería depender de su eficacia, sino más bien de su eficiencia y de su seguridad. Hemos llevado a cabo un estudio para evaluar la eficacia, la seguridad y el coste del BS Benepali en un grupo de pacientes con diferentes enfermedades reumáticas, basándonos en nuestra práctica clínica. Hasta la fecha no se había realizado ningún estudio en práctica clínica para comparar la eficacia entre fármacos BS y de referencia. Tampoco se ha analizado la supervivencia de BS en enfermedades reumáticas inflamatorias. En nuestro estudio, todos los pacientes mostraron una mejoría significativa en parámetros de actividad y función física evaluadas a las 52 semanas de tratamiento

Tabla 2
Datos de efectividad de ambos fármacos

Variable	Tratamiento	Basal	52 semanas	p
Tiempo de supervivencia en meses, mediana (IC 95%)	BS	–	12,0 [10,2-12,0]	0,225
	Original	–	12,0 [12,0-12,0]	
DAS28, media (DE)	BS	4,7 (1,7)	2,9 (2)	<0,001
	Original	4,7 (1,6)	2,6 (1,6)	<0,001
BASDAI, mediana (RIC)	BS	27 (26,5)	13 (20)	0,001
	Original	7,7 (1,3)	3,9 (2,3)	<0,001
BASFI, mediana (RIC)	BS	6,7 (1,3)	4 (3)	0,046
	Original	7,7 (1,8)	3,9 (2,6)	0,003
ASDAS, mediana (RIC)	BS	7,5 (2,7)	7,2 (3,7)	0,296
	Original	4,3 (0,3)	2 (0,4)	0,058
Remisión-baja actividad, n (%)	BS	4,3 (0)	1,4 (0)	–
	Original	–	40 (50,6)	0,659
		–	31 (52,5)	

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DAS28: Disease Activity Score 28 articulaciones.

Tabla 3
Comparación de efectos adversos de biosimilar (BS) y original

	BS (n = 79)	Original (n = 59)	p
Total de pacientes con efectos adversos, n (%)	31 (39,2)	28 (45,9)	0,377
Total de pacientes efectos adversos leves-moderados, n (%)	28 (35,0)	26 (42,6)	0,347
Infecciones, n (%)	18 (22,8)	17 (28,8)	0,420
Reacciones en sitio de inyección, n (%)	1 (1,3)	9 (15,2)	0,001
Otros, n (%)	9 (11,4)	0	0,007
Total de pacientes efectos adversos graves, n (%)	0	0	
Total de pacientes efectos adversos serios, n (%)	3 (3,8)	2 (3,3)	0,428
Retirada de tratamiento, n (%)	24 (30,4)	11 (18,6)	0,344
Ineficacia, n (%)	15 (17,7)	5 (8,5)	
Pérdida de eficacia, n (%)	1 (1,3)	1 (1,7)	
Efecto secundario, n (%)	11 (13,9)	5 (8,5)	
Deseo de embarazo, n (%)	1 (1,3)	0	

con Benepali o con Enbrel. Además, en ambos grupos la mitad de los pacientes consiguieron alcanzar un estado de remisión-baja actividad de la enfermedad por índices de actividad DAS28 y BASDAI. A esto se añade que no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la mejoría observada en los pacientes tras 52 semanas. A los 12 meses solo observamos diferencias entre ambos grupos en la mediana de PCR más elevada en los pacientes tratados con Benepali, pero a pesar de haber diferencias significativas, el valor de la PCR fue inferior a 5 mg/l en ambos grupos. Estos resultados tampoco podrían explicarse por mayor uso de corticoides en los pacientes con Enbrel, ya que la media de dosis usada en ambos grupos era similar. Observamos un valor de BASFI superior en los pacientes tratados con Enbrel que puede estar justificado por el mayor tiempo de evolución de la enfermedad que presentan estos pacientes.

La comparabilidad en eficacia que hemos observado es similar a la que se ha descrito en otros EC. En el estudio de Chadwick et al.²⁰ se muestra la eficacia clínica de etanercept para AR evaluada en varios EC aleatorizados (ECA) y estudios de extensión^{20,21}. Así mismo se evalúa la eficacia de diferentes BS como Benepali o Erelzi. En un EC fase III realizado en 596 pacientes asignados al azar a Benepali o Enbrel²², observaron que hubo una mejoría significativa en el DAS28 en la semana 24 en ambos grupos de pacientes. Alrededor del 50% de los pacientes de este estudio lograron un estado de baja actividad o remisión en la semana 24 según DAS28. Además, no observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en la mejoría medida por DAS28 ni en otras variables de actividad como ACR20, ACR50, ni función física por HAQ²². Así mismo, en otro ECA en fase III²³ se compararon la eficacia y la seguridad de Benepali y Enbrel en la semana 52 en pacientes con AR. En este estudio observaron que el 41% de los pacientes con Enbrel lograron una baja actividad de la enfermedad-remisión a las 52 semanas frente a un

35% con Benepali, no mostrando diferencias significativas en ambos grupos. Además, en la semana 52 también se observa una mejoría significativa en todos los parámetros de actividad y función física medidos en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, estos datos no los hemos podido comparar con otros estudios en práctica clínica habitual porque hasta el momento solo disponemos de los resultados obtenidos por EC sobre efectividad de estos fármacos y los diferentes biológicos de referencia. Es por eso que son necesarios más datos en práctica clínica real que corroboren este beneficio.

Existen numerosos factores que influyen en el tiempo de retención de un fármaco, entre ellos la disponibilidad de alternativas de tratamiento, la efectividad, la toxicidad del fármaco, la gravedad de la enfermedad y la adherencia al tratamiento²⁴. Un mayor tiempo de retención del tratamiento suele traducir una mayor efectividad y seguridad del mismo. Actualmente no existen estudios de supervivencia en reumatología con BS, pero sí existen estudios con su fármaco de referencia. Zink et al.²⁵ realizaron un estudio de supervivencia de diferentes anti-TNF en AR, en el que observaron que después de un año de tratamiento el 70% de los pacientes continuaban con Enbrel. En otros estudios, como el de Khraishi et al.²⁶, esta cifra fue del 66%. En nuestro estudio, estos datos son similares a los anteriores, y después de un año de seguimiento el 81% de los pacientes continuaban con Enbrel y el 72% continuaban con Benepali. En estos datos podemos observar que ambos grupos de tratamiento son similares en supervivencia, con un porcentaje algo superior con Enbrel.

Como hemos comentado anteriormente, la seguridad de los fármacos es un factor fundamental en la influencia de esta supervivencia. El uso de BS ha sido tema de debate en los últimos años y se han usado en práctica clínica con cautela fundamentalmente por desconocimiento de sus posibles efectos adversos²⁷. En este sentido, los efectos adversos fueron algo más frecuentes en el grupo

de Enbrel que en el de Benepali (46% vs 36%), a expensas de efectos adversos leves-moderados. Sin embargo, la retirada del fármaco fue superior con Benepali que con Enbrel (30,4% vs 18,6%) debido más a ineficacia que a efectos adversos. Esta mayor retirada del fármaco puede ser el motivo por el cual la supervivencia que observamos con Benepali fue algo inferior a Enbrel. En este sentido, aunque ambos fármacos mostraron eficacia, es sabido que hay una proporción significativa de ellos que no responden al tratamiento inicial o pierden eficacia a lo largo del tiempo³. En el ECA fase III de Emery et al.²³ se observó que el porcentaje de efectos adversos en el grupo con Benepali fue del 58%, frente al 60% con Enbrel durante el estudio hasta la semana 52. También en el EC fase III²⁸ la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento fue comparable entre ambos grupos (55,2% vs 58,2%). En nuestros datos, el perfil de seguridad de Benepali fue comparable con el de Enbrel y similar a los observados en estos y otros estudios con etanercept^{22,29}. Además, son concordantes en que la mayoría de los efectos adversos son leve-moderados. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia siempre son infecciones respiratorias, alteraciones del perfil hepático y reacción en el sitio de inyección³⁰⁻³².

En nuestro estudio se puede ver que, teniendo en cuenta la relación coste-efectividad de Benepali, el uso de este BS es tan eficaz como el fármaco de referencia, pero más coste-efectivo, ya que supone un gran ahorro para el hospital.

Uno de los aspectos más importantes de este estudio radica en el avance que se está consiguiendo con la nueva incorporación de dichos tratamientos, con eficacia similar a sus fármacos de referencia y que suponen una reducción de gastos hospitalarios. Según nuestros datos, el ahorro que ha supuesto el tratamiento en el grupo de Benepali en relación con el de Enbrel es de 1.747,2 €/paciente-año. En un estudio llevado a cabo por Kowalik et al.³³ describen la introducción de los BS como una medida de reducción de los costes directos e indirectos en la AR. Además, no solo muestran un ahorro en la prescripción del fármaco BS sino que también, tras su comercialización, consiguen que se reduzca el precio del medicamento original. En general, los fármacos biológicos tienen asociado un alto coste, lo que contribuye a una restricción de su uso y desigualdad en diferentes países³⁴. Dado que los BS son una alternativa de menor coste que los fármacos de referencia, la desigualdad existente en las prestaciones de asistencia sanitaria podría irse disipando³⁵. De hecho, los análisis de impacto presupuestario tras la introducción de BS, como el de infliximab, en diferentes países europeos han demostrado que el cambio a una terapia con BS supone un importante ahorro de costes y un mayor acceso a estas terapias³⁶.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, y la principal de ellas se debe al diseño retrospectivo. Aunque el diseño es técnicamente retrospectivo, en realidad en su mayor parte es prospectivo, ya que todas las variables analizadas han sido recogidas de forma prospectiva y sistemática, basándose en un protocolo previamente diseñado. Esto explica la ausencia de pérdida de datos y los resultados tan consistentes. Una segunda limitación sería el número reducido de pacientes, lo que condicionaría la potencia estadística. Sin embargo, todos los pacientes son de práctica clínica habitual, y a pesar de ser una muestra heterogénea debido a la inclusión en el estudio de diferentes patologías (a diferencia de los ECA mencionados, que solo incluyen AR), hemos encontrado diferencias en las variables principales en el uso del BS. Por último, limitaciones debidas a diferentes tiempos de seguimiento en cada paciente y en el tiempo de evolución de la enfermedad. En cuanto a la elección del tratamiento con Enbrel o Benepali, esto ha recaído en la decisión de cada médico según las características del paciente y, obviamente, teniendo en cuenta los costes. Por ello, desde la comercialización de Benepali ha habido un aumento en la prescripción de este en comparación con Enbrel, de tal forma que se puede tratar a más pacientes al mismo precio. La reciente comercialización de

Benepali y el aumento de su prescripción justifican que en nuestro estudio el porcentaje de pacientes que han recibido otros fármacos biológicos previos fue superior con Enbrel que con Benepali (39% vs 17%, $p=0,005$), así como un mayor tiempo de evolución de la enfermedad en pacientes con Enbrel.

En conclusión, estos resultados ponen de manifiesto la efectividad de Benepali en el control de los signos y síntomas de los pacientes con enfermedades inflamatorias articulares de forma segura y comparable a Enbrel en práctica clínica. Estos resultados son comparables a los de los EC. Además, este control de la enfermedad se mantiene a un menor coste. Benepali supone una reducción del gasto hospitalario a tener en cuenta. Estos beneficios son homogéneos, según nuestro estudio, en diferentes enfermedades reumáticas incluidas aquí; no obstante, serían necesarios más estudios, con mayor número de pacientes y la inclusión en práctica clínica de otros BS ya comercializados, para poder afianzar estos resultados.

Financiación

Ayudas para Facultativos Investigadores de la Fundación Española de Reumatología (FER). No hubo otro apoyo financiero ni otros beneficios de fuentes comerciales.

Conflicto de intereses

Marta Rojas-Giménez: charlas para MSD.

Natalia Mena-Vázquez: charlas para MSD, UCB y Roche.

Carmen María Romero-Barco: charlas/ponencias para AbbVie.

Sara Manrique-Arija: charlas/ponencias para AbbVie, Pfizer y MSD.

Inmaculada Ureña-Garnica: no tiene conflicto de intereses.

Gisela Diaz-Cordovés; charlas/ponencias para AbbVie, Pfizer y MSD.

Francisco Gabriel Jiménez-Núñez: charlas/ponencias para AbbVie, Pfizer y MSD.

Agradecimientos

Por la traducción, a la Sociedad Española de Reumatología.

Bibliografía

- García de Vicuña R, Badía B, Garrido E, Prior M. Artritis reumatoide: Impacto de la enfermedad, análisis de los costes asociados y estudio del acceso a fármacos biológicos en las comunidades autónomas. *Rev Esp Econ Salud*. 2010;15:21–6.
- Busquets N, Carmona L, Surís X. [Systematic review: Safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients]. *Reumatol Clin*. 2011;7:104–12.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: A real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:165–78.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD940087.
- Kelly CJ, Mir FA. Economics of biological therapies. *BMJ*. 2009;339:b3276.
- European Medicine Agency. Guideline on similar biological medicinal products 2014. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.
- Spencer-Green G. Etanercept (Enbrel): Update on therapeutic use. *Ann Rheum Dis*. 2000;59 Suppl 1:i46–9.
- Azevedo VF, Galli N, Kleinfelder A, D'Ippolito J, Urbano PC. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int*. 2015;35:197–209.
- Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranaukaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:51–7.
- Harrison C. Enbrel patent surfaces. *Nat Biotechnol*. 2012;30:123.
- Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:426–8.

12. Kaarela K, Kauppi JE, Kauppi MJ. The 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in the Heinola inception cohort – diagnoses confirmed by long-term follow-up. *Clin Rheumatol*. 2012;31:547–51.
13. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896–904.
14. Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:589–604.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm#NSRAPS.que.RAM.2015>.
16. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23 5 Suppl 39:S100–8.
17. Sellas IFA, Juanola Roura X, Alonso Ruiz A, Rosas J, Medina Luezas J, Collantes Estevez E, et al. Clinical utility of the ASDAS index in comparison with BASDAI in patients with ankylosing spondylitis (Axis Study). *Rheumatol Int*. 2017;37:23–1817.
18. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum*. 2005;53:536–42.
19. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47–58.
20. Chadwick L, Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Review of biosimilar trials and data on etanercept in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:84.
21. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130:478–86.
22. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: A double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1146–52.
23. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaitė A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:51–7.
24. Mulherin D, Wong M. Drug survival in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1178.
25. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biologicals registers: Methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1240–6.
26. Khraishi M, Ivanovic J, Zhang Y, Millson B, Brabant MJ, Charland K, et al. Long-term etanercept retention patterns and factors associated with treatment discontinuation: A retrospective cohort study using Canadian claims-level data. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2351–60.
27. Dörner T, Strand V, Cornes P, Gonçalves J, Gulácsi L, Kay J, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:974–82.
28. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaitė A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:20931–2101.
29. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): A randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372:375–82.
30. Girolomoni G, Feldman SR, Emery P, Ghil J, Keum JW, Cheong SY, et al. Comparison of injection-site reactions between the etanercept biosimilar SB4 and the reference etanercept in patients with rheumatoid arthritis from a phase III study. *Br J Dermatol*. 2018;178:e215–6.
31. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:353–63.
32. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:40–6.
33. Kowalik K, Wegierska M, Barczynska T, Jeka S. Pharmacoeconomic evaluation of costs of rheumatoid arthritis therapy with selected biological treatment. *Reumatologia*. 2018;56:340–5.
34. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:322–8.
35. Gulácsi L, Brodzsky V, Baji P, Kim H, Kim SY, Cho YY, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: Economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11 Suppl 1:S43–52.
36. Brodzsky V, Baji P, Balogh O, Péntek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014;15 Suppl 1:S65–71.