

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Eficacia y seguridad de Adalimumab Biosimilar ABP501 frente a Adalimumab de Referencia en pacientes con Artritis Reumatoide moderada-severa: estudio aleatorizado, doble ciego, fase III de equivalencia.

Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar adalimumab compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct;76(10):1679-1687.

Abreviaturas: **ACR:** escala del Colegio Americano de Reumatología; **ACR20:** mejora del 20% en la escala ACR de un conjunto de mediciones; **ADA** (Anti-Drug antibody): anticuerpos anti-fármaco; **AR:** Artritis Reumatoide, **BSM:** biosimilar; **DAS28-PCR:** Puntuación del cuestionario de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones, combinado con el nivel sérico de PCR; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FAME:** fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad; **FDA:** Food and Drug Administration; **HAQ-DI:** Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de salud; **HR:** hazard ratio; **MTX:** metotrexato; **NND:** número necesario a tratar con la intervención para dañar a 1 paciente más que con el control; **NNT:** número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR** riesgo relativo.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza (IC) al 90% y 95%, tanto por “incidencias crudas acumuladas” como a partir de los HR que proporcionan los investigadores, Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 90% y 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en:
http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y
http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

El término medicamento biotecnológico o biológico engloba a los que se obtienen total o parcialmente de la síntesis proteica de organismos vivos como las levaduras, bacterias o células animales. Los medicamentos biológicos fueron introducidos en el tratamiento de las enfermedades reumáticas a finales de los 90. Los inhibidores del Factor de necrosis tumoral, más conocidos como Anti-TNFs, fueron los primeros biológicos aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

A diferencia de los genéricos, que duplican la estructura de los fármacos sintetizados químicamente, los biosimilares son moléculas suficientemente parecidas a los biológicos originales, pero no una copia exacta. Según la guía publicada en abril de 2015 por la FDA para evaluación de biosimilares¹, de acuerdo a la Ley del Servicio de Salud Pública: *un biosimilar es un producto muy similar al producto de referencia, a pesar de que pueda haber diferencias menores en componentes inactivos clínicamente, y que no tenga diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, pureza y potencia del producto.* Desde un punto de vista regulatorio, no es un genérico, porque no cumple el primer requisito de ser químicamente idéntico, ni tampoco es un nuevo medicamento biotecnológico, pero es similar la fórmula química con su estructura tridimensional de las zonas a las que directa e indirectamente se deben sus acciones farmacodinámicas conocidas en un determinado tiempo histórico, pues en ese momento pasan desapercibidas las desconocidas del original y del aspirante. No debe

¹ US Department of Health and Human Services; US Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf> [Consultado 19-mar-2017]

pasarse por alto que las acciones farmacodinámicas se traducen en los tres efectos de resultados en salud: reducción del riesgo basal (efectividad de beneficio), aumento del riesgo basal (efectividad de daño añadido), o mantenimiento del riesgo basal (inefectividad o neutralidad).

La FDA y la EMA² se basan en la totalidad de la evidencia de los objetivos clínicos y preclínicos para aprobar un nuevo fármaco biosimilar. Una vez se ha autorizado la comercialización para una condición clínica, el aspirante puede solicitar la autorización para el resto de condiciones clínicas del medicamento original, pero debe aportar suficiente justificación científica para que, con la extrapolación de los datos clínicos, se pueda determinar la biosimilaridad para la autorización en cada condición clínica solicitada.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante IgG₁, autorizado por los reguladores para la comercialización en enfermedades inflamatorias, como artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis y recientemente en uveítis. En todas las condiciones clínicas se autorizó en segunda línea, siempre que el tratamiento convencional (FAME, corticoides, metotrexato, mercaptopurina) no proporcione unos resultados adecuados.

El presente ensayo clínico se diseñó e implementó para comparar los beneficios y efectos adversos del nuevo biosimilar frente al fármaco original.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: En pacientes con Artritis Reumatoide moderada-severa, evaluar equivalencia entre el aspirante a biosimilar Adalimumab BSM ABP501 frente a Adalimumab de Referencia en la puntuación de las escalas ACR20, ACR50, ACR70³, puntuación DAS28-PCR⁴, así como en la inmunogenicidad y los efectos adversos graves.

Duración: 24+2 semanas.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio en fase III, aleatorizado y controlado, doble ciego, con un diseño de no inferioridad para la variable principal, **ACR20 en la semana 24**, asumiendo que un 63% de pacientes en cada grupo responden al tratamiento según este criterio. Los límites del Margen de Equivalencia Terapéutica (MEQter), se calcularon siguiendo las recomendaciones de la FDA⁵, con base a los resultados de un estudio realizado por Keystone y cols⁶, en el que se compara

² European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 23 October 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf [Consultado 19-03-2017]

³ La escala del Colegio americano de reumatología (ACR, American College of Rheumatology) es un instrumento para medir las mejoras de los signos y los síntomas de la artritis reumatoide. 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 artritis reumatoide de una persona ha mejorado un 20% en el conteo de articulaciones dolorosas y/o inflamadas respecto al inicio, una puntuación **ACR50** significa que ha mejorado un 50% y una puntuación **ACR70**, que la mejora es del 70%.

⁴ La puntuación **DAS28** evalúa la inflamación y dolor de 28 articulaciones que comprenden los hombros, los codos, las muñecas, las rodillas y las articulaciones de la mano. Las articulaciones se evalúan observando y palpando a fin de detectar indicios de inflamación. Si existe inflamación, ésta se señala en una hoja de puntuación, o se deja sin marcar si no la hay. Las articulaciones dolorosas se evalúan mediante palpación y se basan en la reacción del paciente a la palpación. **DAS28-PCR** es la puntuación DAS28 combinada con la concentración sérica de PCR. La otra versión introduce la VSG.

⁵ US Food and Drug Administration. Guidance for industry: non-inferiority clinical trials.

⁶ Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment with Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal

adalimumab frente a placebo, en pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a metotrexato. En este estudio se obtiene en la semana 24 una respuesta de 59/200 (29,5%) en el grupo de placebo frente a una respuesta de 131/207 (63,29%) en el grupo de adalimumab, RR 0,47 (IC 80% 0,4-0,54)⁷, que señalamos porque es al 80% de confianza del que se toma para la estimación. En efecto, como se trata de retener al menos el 50% del peor resultado del intervalo de confianza al 80%, que es 0,54, $\ln 0,54 = -0,608$; cuya mitad es $0,608/2 = 0,304$; cuyo exponente = $\text{EXP}(0,304) = e^{0,304} = 0,738$. El otro extremo se encuentra en su inverso, $1/0,738 = 1,355$. Por tanto, con error alfa dos colas del 5%, potencia estadística del 90%, y esperando unas pérdidas del 15% en la semana 24, matemáticamente se necesitan 226 pacientes por grupo. Sin embargo, los investigadores reclutaron 263 por grupo.

El criterio de equivalencia terapéutica se cumple si el IC 90% del RR de la variable principal "ACR20 en la semana 24" se encuentra dentro del margen 0,738 - 1,355.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
RR = RAi / RAc =>	RAi = RR x RAc		
si se espera un RAc =	63,00%	durante	24,0 semanas=> que se espera un RAc = 63,00%
y se espera un RR =	0,738		
entonces RAi = RAc x RR =	46,49%		
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS			
% RA control	63,00%	qA	0,370
% RA intervención	46,49%	qB	0,535
pM (=proporción Media)	0,547	qM	0,453
Para un error alfa	5%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta	10%	=> z β =	1,282
Numerador	5,21		
Denominador	0,03		
n (cada grupo) =	192		
2n (total) =	384		
Significación estadística = 10%		Si potencia estadística = 90% => error beta = 100% - 10% = 10%	
Si espero pérdidas del	15,0%	=> Total =	226 por grupo

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Pacientes con Artritis Reumatoide moderada-severa entre 18 y 80 años de edad.

2º Criterios de inclusión: Pacientes entre 18 y 80 años diagnosticados de AR moderada-severa hace más de 3 meses. Se requiere que los pacientes tengan una AR activa, definida como 6 o más articulaciones afectadas, test negativo de tuberculosis en el screening (con derivado de proteína purificada o Quantiferon negativo). También tenían que estar en tratamiento con metotrexato 12 semanas antes de iniciar el tratamiento del estudio, y dosis estables de metotrexato (7,5-25 mg/semana), 8 semanas antes de iniciar tratamiento del estudio. También fueron incluidos los pacientes con una tasa de sedimentación eritrocitaria ≥ 28 mm/hora o Proteína C sérica > 1 mg/dl y Factor Reumatoide o Péptido Anticitrulina positivo.

3º Criterios de exclusión: Pacientes en tratamiento con 2 o más terapias biológicas para AR o uso previo de Adalimumab BSM ABP501 o Adalimumab de Referencia.

Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy: A Randomized, Placebo-Controlled. Arthritis Rheum. 2004;50(5):1400-11.

⁷ No confundir el IC 80%, RR 0,47 (IC 80% 0,4-0,54), con el del IC 95%, que es RR 0,47 (IC 95%, 0,37-0,59).

D) VARIABLES DE MEDIDA QUE VA A BUSCAR LOS INVESTIGADORES.

1º Variable primaria: Nº de sujetos logran un ACR20 en la semana 24. Esta variable se define como una mejoría del 20% desde el estado basal en el número de articulaciones afectadas, según la escala del ACR (American College of Rheumatology).

2º Variables secundarias: 1) ACR20, ACR50 y ACR70, medidos en varios puntos a lo largo del estudio; 2) DAS28-PCR, puntuación que valora el grado de actividad de la enfermedad teniendo en cuenta inflamación y dolor en 28 articulaciones concretas, combinada con la concentración sérica de Proteína C reactiva. Interpretación habitual de la puntuación: a) < 2,6: remisión de la enfermedad; b) 2,6 a 3,2: actividad de la enfermedad baja; c) 3,2 a 5,1: actividad moderada; y d) > 5,1: actividad elevada⁸.

3º Variables de Seguridad: Efectos adversos graves e incidencia de anticuerpos antifármaco.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, fue estratificada por región geográfica y uso previo de fármacos biológicos para la AR (el uso de biológicos estaba limitado a un máximo del 40% de la población del estudio).

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí, se aleatorizó a los pacientes por un estadístico independiente mediante sistema informatizado.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Adalimumab BSM ABP501 + metotrexato: 264 pacientes.

b) Grupo de control: Adalimumab de Referencia + metotrexato: 262 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, tal como se muestra al final en la **tabla 1**.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí, por sistema informático. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Los pacientes recibieron 40 mg de Adalimumab BSM ABP501 o Adalimumab de Referencia, el día 1 y cada dos semanas hasta la semana 22. Se requirió que todos los pacientes recibieran dosis estables de metotrexato (7,5 – 25 mg/semana) durante la duración del estudio. Si algún paciente desarrollaba efectos adversos relacionados con metotrexato, se podía reducir la dosis a elección del investigador.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 24 semanas y 2 semanas adicionales para los efectos adversos.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

⁸ Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2007 Sep;66(9):1221-6.

4º Abandonos del tratamiento, discontinuación temporal, y pérdidas del seguimiento.

1. Abandonos de tratamiento totales: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 21/264 (7,95%) y los 11/262 (4,2%) abandonos de los grupos Adalimumab BSM ABP501 y Adalimumab de Referencia respectivamente, $p=0,072$.

2. Abandonos de tratamiento por efectos adversos: Hubo 7/264 (2,65%) y 3/262 (1,15%) respectivamente, $p=0,206$.

3. Pérdidas del seguimiento: Hubo 2/264 (0,76%) y 2/262 (0,76%) respectivamente, $p=0,994$.

5º ¿Se efectuó análisis por protocolo para el análisis de no inferioridad, y por intención de tratar para el de superioridad?: Para la variable de no inferioridad, se hizo por protocolo y por intención de tratar (modificado según el método Last Observation Carried Forward, LOCF).

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados:

1. A las 24 semanas, el Margen de Equivalencia Terapéutica (MEQter) en el ACR20: En la semana 24 hubo 194/264 (73,48%) pacientes que alcanzaron el ACR20 en el grupo Adalimumab BSM ABP501 y 189/262 (72,14%) en el grupo de Adalimumab de Referencia, RR 1,02 (IC 90%, 0,93-1,11), lo cual implica que el Margen de Equivalencia Terapéutica se cumplió siguiendo el criterio de la FDA, pues su IC al 90% no atraviesa los márgenes 0,74 a 1,36 (**tabla 2**).

2. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables secundarias de eficacia: a) número de pacientes que alcanzan el criterio ACR20 en la semana 2; b) ACR20 en la semana 8; c) ACR50 en la semana 24; d) ACR70 en la semana 24; y e) número de pacientes que alcanzan remisión en DAS28-PCR. Estos resultados los mostramos al final en la **tabla 3**.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el cambio desde el inicio a la semana 24 en la puntuación media del instrumento DAS28-PCR, pues para ambos grupos fue de -2.32, con una diferencia (IC 90%) entre grupos de -0,01 (-0,18 a 0,17), tal como mostramos en la **tabla 4**.

3. Efectos adversos graves (amenazantes de la vida) o que motivan hospitalización, en las 24+2 semanas de seguimiento: Entre grupo de Adalimumab BSM ABP501 y el de Adalimumab de Referencia no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: a) Pacientes con ≥ 1 evento adverso grave: 94/247 (38,06%) vs 89/246 (36,18%); b) Neutropenia: 68/247 (27,53%) vs 62/246 (25,2%); c) Neutropenia con fiebre: 11/247 (4,45%) vs 10/246 (4,07%) ; d) Leucopenia: 4/247 (1,62%) vs 12/246 (4,88%); y e) Neumonía: 4/247 (1,62%) vs 5/246 (2,03%). Estos resultados los mostramos más extensamente en la **tabla 5**.

2º Variables intermedias y/o de laboratorio:

1. Inmunogenicidad: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Fueron positivos a anticuerpos antifármaco no neutralizantes 101 (38,3%) vs 100 (38,2%). Fueron positivos a anticuerpos antifármaco neutralizantes 24 (9,1%) vs 29 (11,1%).

2. Farmacocinética: Las concentraciones plasmáticas en el valle (justo antes de la siguiente dosis) fueron similares en ambos grupos, las medias[rango] en la semana 24 fueron 4844 [2062-4844] ng/ml y 5210 [1936 – 5210] ng/ml en los grupos Adalimumab BSM ABP501 y Adalimumab de Referencia respectivamente.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

El desarrollo de fármacos biosimilares, es un proceso complejo que requiere la demostración de una eficacia, seguridad, inmunogenicidad y farmacocinéticas similares entre el

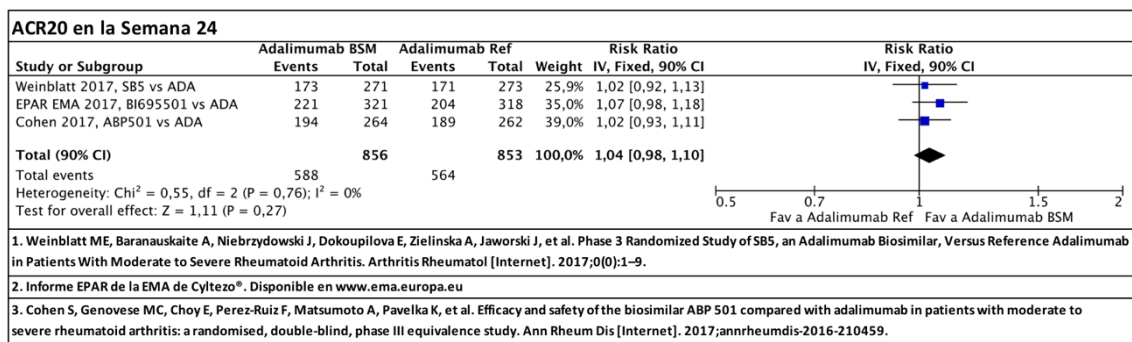
producto de referencia y el biosimilar evaluado. Desde el punto de vista regulatorio es necesario demostrar que no hay diferencias clínicamente significativas entre ambos fármacos.

Los resultados de este estudio indican que el Adalimumab biosimilar y el de referencia tienen un perfil de eficacia y de seguridad similares, obteniéndose valores de ACR20, ACR50, ACR70 y DAS28-CRP similares en los dos grupos de tratamiento.

Como los biosimilares no son moléculas idénticas, la demostración de inmunogenicidad equivalente es una de las partes más importantes del programa de aprobación por las agencias reguladoras. Por lo tanto, se evalúan específicamente las diferencias en la incidencia y gravedad de las reacciones inmunológicas, ya que pueden alterar la seguridad y la eficacia (alterando la farmacocinética, induciendo reacciones anafilácticas o induciendo la producción de anticuerpos neutralizantes). En este estudio ambos fármacos muestran una inmunogenicidad similar.

Para el conocimiento de los efectos adversos, este estudio presenta como limitaciones el número de participantes y el corto período de seguimiento, de 26 semanas, especialmente para los efectos adversos, pues en la práctica clínica los pacientes están largos períodos con este tratamiento.

Han aparecido otros dos biosimilares de adalimumab autorizados por la EMA hasta la fecha, cuyos resultados hemos combinado junto a éste mediante un metaanálisis, confirmando el criterio de la FDA para el cumplimiento de la variable principal ACR20 a las 24 semanas.



Es debido a que en el proceso de autorización de un nuevo biosimilar hay que demostrar que las diferencias moleculares existentes, entre el biosimilar y el fármaco de referencia son sólo en partes inactivas de la molécula y la eficacia, seguridad e inmunogenicidad han de ser equivalentes en todo momento.

No debemos asociar una determinada molécula a un mecanismo de acción sólo por su estructura química, pues el mecanismo de acción es un modelo explicativo reduccionista. De las múltiples interacciones de un fármaco con las múltiples moléculas que constituyen todas sus acciones, los investigadores aíslan una, de acuerdo a un modelo reduccionista de la ciencia experimental, con el objetivo de intentar buscar una explicación molecular plausible de un fenómeno deliberadamente aislado experimental u observacionalmente. Un mecanismo de acción constituye un modelo explicativo de un fenómeno, cuyo grado de validez (de criterio) está en función de la bondad del ajuste de su correlación con la variación del fenómeno. Pero la epistemología nos dice que en la explicación de un fenómeno no es lo mismo “calzar” que “corresponder”. “Corresponder” garantiza que se ha aprehendido el fenómeno, y, en ciencia, esto sólo es posible cuando la implicación contrastadora no confirma la hipótesis⁹. “Calzar” tiene la apariencia de que se ha aprehendido el fenómeno, pero no lo garantiza, pues a lo más que puede aspirar es a aumentar provisionalmente el grado de verosimilitud, pero nunca la verdad¹⁰.

⁹ Se trata de una contrastación de hipótesis Modus tollendo tollens.

¹⁰ Se trata de una contrastación de hipótesis Modus ponendo ponens.

El denominado mecanismo de acción de un fármaco, sólo es un modelo explicativo en el modo de “calzar” de un fenómeno deliberadamente aislado por los investigadores, pero no del resto del universo de fenómenos asociados al fármaco.

Por ejemplo, la ficha técnica de cualquier anti-TNF dice que su “mecanismo de acción” es la inhibición selectiva del factor de necrosis tumoral, y que neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular, sin añadir qué fenómeno pretende explicar. Sin embargo, hay varios fenómenos asociados a los anti-TNF, como alguna reducción en la puntuación de las escalas subjetivas que valoran las enfermedades reumáticas (mejoras en la sintomatología), algún aumento de la incidencia de neoplasias o trastornos linfoproliferativos y algún empeoramiento de insuficiencia cardíaca con aumento de la mortalidad asociada a ésta. Esa conjetura pretende explicar el primero, pero no el segundo ni el tercero. Por ejemplo, los denominados antidepresivos cuyo mecanismo de acción dice que es la “inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina” en el espacio intersináptico, podrían explicar el fenómeno de la reducción de los síntomas de la “depresión” mejor mediante otro modelo relacionado con un aumento de la tasa celular en el hipocampo.

Más que referirnos a “el mecanismo de acción”, debemos decir “un mecanismo de acción plausible del fármaco AAA respecto a este fenómeno aislado”, porque sólo explica con más o menos validez un fenómeno y no todo el resto de fenómenos asociados al fármaco.

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: Cohen (Investigador principal) declara haber recibido honorarios de Amgen, durante la realización del estudio y subvenciones y honorarios personales de Abbie, Boehringer Ingelheim, Pfizer y Sandoz aparte del trabajo publicado. Los co-autores también declaran haber recibido honorarios de Amgen durante el estudio. Zhang y Kaur son empleados de Amgen. El estudio está financiado por Amgen. Además, Amgen participó en el diseño y realización del estudio.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: Sí.
¿Se efectúa una aleatorización correcta?: Sí.
¿Asignación oculta para los reclutadores?: Sí.
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?: Sí.
¿Asignación oculta para los pacientes y médicos que hacen el seguimiento?: Sí, sí.
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?: Sí.
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: No procede.
¿Se hacen los cálculos por intención de tratar (ITT), y/o por protocolo (PP)?: por ITT (corregido según LOCF), y PP.
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?: Sí.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA para las variables de beneficios estudiadas en este ensayo clínico, y para los efectos adversos graves. Justificamos la rebaja por: **1)** el tiempo de seguimiento ha sido de 26 semanas; y **2)** el riesgo de sesgos inadvertibles por los conflictos de intereses y la implicación en el diseño e implementación en el estudio del laboratorio financiador.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para **pacientes de 56 años (DE 11) con Artritis Reumatoide moderada-grave activa, en tratamiento con metotrexato**, cuya mejor opción sea el tratamiento con Adalimumab, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte a favor** de utilizar Adalimumab Biosimilar ABP501 cuando el precio sea igual o menor que Adalimumab de Referencia.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Con una calidad de evidencia alta-moderada, se encontró un similar Margen de Equivalencia Terapéutica en los pacientes que alcanzan el criterio ACR20 las 24 semanas entre el Biosimilar ABP501 y el de Referencia.

No se encontraron diferencias estadísticamente en los efectos adversos, ni en los efectos adversos graves (amenazantes de la vida) o que motivan hospitalización, informados en las 24+2 semanas de seguimiento.

B) INCONVENIENTES: Son iguales en ambos fármacos.

C) COSTES: En Europa, a fecha de hoy, este Biosimilar aún no está autorizado para su comercialización, por lo que no sabemos cuánto menor será su precio respecto al de Referencia.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: Sí.

TABLA 1: Características basales de los pacientes en el momento de la aleatorización.			
Las variables dicotómicas se informan en número (%) y las variables continuas en Media (DE)	Adalimumab BSM ABP501; n= 264	Adalimumab de Referencia; n= 262	valor de p para la diferencia
Edad Media (DE), años	55,4 (DE 11,9)	56,3 (DE 11,5)	0,378
Mujer	214/264 (81,06%)	212/262 (80,92%)	0,966
Características basales de la Enfermedad			
Duración em años, media (DE)	9,41 (DE 8,08)	9,37 (DE 8,05)	0,955
< 5 años en la misma categoría de AR	101/264 (38,26%)	90/262 (34,35%)	0,352
> 5 años en la misma categoría de AR	163/264 (61,74%)	172/262 (65,65%)	0,352
Nº de ariculaciones inflamadas, media (DE)	14,7 (DE 9,1)	14,1 (DE 8)	0,422
Nº de ariculaciones dolorosas, media (DE)	24,3 (DE 14,4)	23,9 (DE 13,5)	0,743
Evaluación global de Salud por el sujeto, media (DE)	6,5 (DE 1,9)	6,6 (DE 1,9)	0,546
Evaluación global de Salud por el investigador, media (DE)	6,8 (DE 1,3)	6,7 (DE 1,6)	0,432
HAQ-DI, media (DE)	1,482 (DE 0,617)	1,498 (DE 0,647)	0,772
Proteina C reactiva sérica en mg/L, media (DE)	13,881 (DE 20,678)	14,678 (DE 19,386)	0,649
Proteina C reactiva sérica en mg/L, mediana	6,14	7,63	
Puntuación DAS28-CRP, media (DE)	5,66 (DE 0,92)	5,68 (DE 0,91)	0,802
Factor reumatoide positivo	243/264 (92,05%)	240/262 (91,6%)	0,853
Peptido anticitrulina positivo	212/264 (80,3%)	230/262 (87,79%)	0,019
Medicación concomitante previa			
Biológicos para la AR	71/264 (26,89%)	74/262 (28,24%)	0,729
Corticosteroides orales	134/264 (50,8%)	130/262 (49,6%)	0,783
AINEs	159/264 (60,2%)	168/262 (64,1%)	0,357
Dosis de metotrexato en mg/ semana, media (DE)	16,89 (DE 4,81)	16,56 (DE 4,93)	0,437
Raza			
Blanco	251/264 (95,08%)	249/262 (95,04%)	0,984
Negro	9/264 (3,41%)	12/262 (4,58%)	0,493
Asiatico	3/264 (1,14%)	0/262 (0%)	0,084
Otros	1/264 (0,38%)	1/262 (0,38%)	0,996
Región			
Europa Oriental	169/264 (64,02%)	168/262 (64,12%)	0,980
Europa Occidental	22/264 (8,33%)	20/262 (7,63%)	0,767
América del Norte	72/264 (27,27%)	72/262 (27,48%)	0,957
América Latina	1/264 (0,38%)	2/262 (0,76%)	0,558

Tabla 2: Margen de Equivalencia Terapéutica (MEQter) en la variable principal a las 24 semanas, según los criterios FDA

Según la FDA: Se acordó un IC al 90% del RR dentro los márgenes 0,738 a 1,355 en 24 semanas, y lo cumple.						
A las 24 semanas de seguimiento	Adalimumab BSM ABP501; Nº pacientes (%)	Adalimumab de Referencia; Nº pacientes (%)	RR (IC 90%)	RAR (IC 90%)	NNT (IC 90%)	Potencia
Alcanzan criterio ACR20	194/264 (73,48%)	189/262 (72,14%)	1,02 (0,93-1,11)	-1,35% (-8,93% a 6,22%)	-74 (16 a -11)	5,35%

ACR20: mejoría del 20% desde el estado basal en el número de articulaciones afectadas, según el ACR (American College of Rheumatology).

Tabla 3: Paciente de 56 años (DE 11) con Artritis Reumatoide moderada-grave activa, en tratamiento con metotrexato.

	Adalimumab BSM ABP501; Nº pacientes (%)	Adalimumab de Referencia; Nº pacientes (%)	Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas			
	n= 264	n = 262	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Alcanzan criterio ACR20 (Semana 2)	90/264 (34,09%)	63/262 (24,05%)	1,42 (1,08-1,86)	-10,05% (-17,81% a -2,45%)	-10 (-41 a -6)	71,94%
Alcanzan criterio ACR20 (Semana 8)	165/264 (62,5%)	163/262 (62,21%)	1 (0,88-1,15)	-0,29% (-8,52% a 7,94%)	-349 (13 a -12)	2,92%
Alcanzan criterio ACR20 (Semana 24)	194/264 (73,48%)	189/262 (72,14%)	1,02 (0,92-1,13)	-1,35% (-8,93% a 6,22%)	-74 (16 a -11)	5,35%
Alcanzan criterio ACR50 (Semana 24)	120/264 (45,45%)	131/262 (50%)	0,91 (0,76-1,09)	4,55% (-3,88% a 13,06%)	22 (8 a -26)	18,03%
Alcanzan criterio ACR70 (Semana 24)	64/264 (24,24%)	58/262 (22,14%)	1,1 (0,8-1,5)	-2,11% (-9,32% a 5,08%)	-48 (20 a -11)	8,27%
Alcanzan remisión en DAS28-PCR (Semana 24)	81/264 (30,68%)	93/262 (35,5%)	0,86 (0,68-1,1)	4,81% (-3,13% a 12,84%)	21 (8 a -32)	21,64%

ACR50 y ACR70: mejoría del 50% y 70% respectivamente, desde el estado basal en el número de articulaciones afectadas, según el American College of Rheumatology. **DAS28-PCR:** puntuación que valora el grado de actividad de la enfermedad teniendo en cuenta el dolor y/o inflamación de 28 articulaciones concretas para realizar el cálculo, combinado con el nivel sérico de Proteína C reactiva.

Tabla 4: Puntuaciones en las escalas y cuestionarios.

Puntuación DAS28-PCR	Medias		
	Adalimumab BSM ABP501; n= 264	Adalimumab de Referencia, n= 262	Diferencia de los cambios (IC 90%)
En el inicio	5,66 (DE 0,92)	5,68 (DE 0,91)	
Cambio entre el inicio y la semana 24	-2,32	-2,32	-0,01 (-0,18 a 0,17)

(*) DAS28-PCR: puntuación que valora el grado de actividad de la enfermedad teniendo en cuenta el dolor y/o inflamación de 28 articulaciones concretas para realizar el cálculo, combinado con el nivel sérico de Proteína C reactiva.

Tabla 5: Efectos adversos informados en 24+2 semanas de seguimiento.

Estudio ABP 501 vs ADA;	ABP 501; Nº eventos (%)	Adalimumab; Nº eventos (%)	Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas			
	n= 264	n = 262	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Efecto adverso por el tratamiento	132/264 (50%)	143/262 (54,58%)	0,92 (0,78-1,08)	4,58% (-3,84% a 13,09%)	22 (8 a -26)	18,24%
Efectos adversos graves	10/264 (3,79%)	13/262 (4,96%)	0,76 (0,34-1,71)	1,17% (-2,58% a 4,84%)	85 (21 a -39)	9,67%
Abandono de tratamiento por EA	5/264 (1,89%)	2/262 (0,76%)	2,48 (0,49-12,67)	-1,13% (-3,38% a 1,39%)	-88 (72 a -30)	20,43%
Cualquier efecto adverso	80/264 (30,3%)	94/262 (35,88%)	0,84 (0,66-1,08)	5,57% (-2,36% a 13,61%)	18 (7 a -42)	27,47%
Infecciones	61/264 (23,11%)	68/262 (25,95%)	0,89 (0,66-1,2)	2,85% (-4,47% a 10,2%)	35 (10 a -22)	11,52%
Neoplasias malignas	1/264 (0,38%)	1/262 (0,38%)	0,99 (0,06-15,78)	0% (-1,77% a 1,77%)	34584 (57 a -56)	2,53%
Reacciones de hipersensibilidad	14/264 (5,3%)	10/262 (3,82%)	1,39 (0,63-3,07)	-1,49% (-5,21% a 2,33%)	-67 (43 a -19)	12,68%
Reacciones Hematológicas	5/264 (1,89%)	5/262 (1,91%)	0,99 (0,29-3,39)	0,01% (-2,69% a 2,71%)	6917 (37 a -37)	2,57%
Fallo cardíaco	1/264 (0,38%)	2/262 (0,76%)	0,5 (0,05-5,44)	0,38% (-1,62% a 2,21%)	260 (45 a -62)	8,48%
Elevación de enzimas hepáticas	13/264 (4,92%)	10/262 (3,82%)	1,29 (0,58-2,89)	-1,11% (-4,78% a 2,63%)	-90 (38 a -21)	9,05%
Reacciones en el lugar de inyección	6/264 (2,27%)	13/262 (4,96%)	0,46 (0,18-1,19)	2,69% (-0,87% a 5,99%)	37 (17 a -115)	38,05%