

ARTÍCULO ORIGINAL

# Estudio observacional de cambio de producto de referencia de Etanercept a biosimilar en una población de pacientes con artritis reumatoidea de un hospital de tercer nivel

Mayra Castillo Jurado, Ruth Almeida Guillén, Lissette Vélez Mejía,  
José Triana Santillán, Ignacio Alcívar Guerra, Roberto Florencia Peña,  
Liudmila Maldonado Romero

Unidad de Reumatología, hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.  
Guayaquil, Ecuador.

Observational study of switching from Etanercept reference product to a biosimilar in a population of patients with rheumatoid arthritis in a tertiary hospital

**PALABRAS CLAVE**

*biosimilar, Etanercept, artritis reumatoide*

**KEYWORDS**

*biosimilar, Etanercept, rheumatoid arthritis*

**CORRESPONDENCIA**

Mayra Castillo Jurado  
mayracastillo.md@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0001-4024-8671>

**CONFLICTO DE INTERESES**

Este estudio no tiene conflictos de interés. La recopilación de datos y el análisis estadístico se llevaron a cabo sin influencia de la industria.

\*El análisis estadístico fue realizado por el Dr. Jairo Quiñonez Caicedo.

**RESUMEN**

**Objetivo.-** El objetivo primario fue evaluar la actividad de la enfermedad en una población de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR) en tratamiento biológico con Etanercept producto de referencia (ETN-PR) que realizaron cambio a Etanercept biosimilar (ETN-BS). El objetivo secundario fue evaluar el uso de corticoides y eventos adversos (EA) antes y después del cambio con el biosimilar (BS).

**Materiales y métodos.-** Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de AR según criterios de clasificación del 2010 del American College of Rheumatology (ACR) que seguían controles en la consulta externa de un hospital de tercer nivel. Se revisó las historias clínicas en el sistema informático del hospital. La actividad de la enfermedad se evaluó por medio del marcador serológico PCR (proteína C reactiva) medido en mg/dl (valor de referencia  $\leq 5$ ) y el Clinical Disease Activity Index (CDAI). Ambos fueron recopilados 1 mes previo y 6 meses después del cambio por el BS. También se recabó información sobre el uso de fármacos modificadores de enfermedad (FARME), corticoides y AINES, 1 mes previo y 6 meses después del cambio por el BS y seropositividad para anticuerpos contra factor reumatoideo y péptido citrulinado.

**Resultados.**— De un total de 96 pacientes incluidos en el estudio, 37 pacientes se encontraban en remisión durante el tratamiento con ETN-PR, de éstos; 31 (84%) pacientes permanecieron en remisión posterior al cambio. De los 59 pacientes con actividad baja, 57 (97%) pacientes conservaron este nivel de actividad posterior al cambio. Siete pacientes presentaron actividad moderada y solo 1 paciente presentó actividad alta posterior al cambio. Los valores de PCR se mantuvieron en rango normal (<5 mg/dl) en 53 de 56 pacientes durante el cambio a BS. Solo 13.5% de los pacientes recibía prednisona  $\leq 5$  mg día previo al cambio, manteniendo esta dosis 6 meses posterior al inicio del BS. Ningún paciente tomó dosis mayores a 5 mg día. Se registró efectos adversos leves en un paciente en el grupo de ETN-PR que no requirió la suspensión del biológico.

**Conclusión.**— Los pacientes con AR, mantuvieron la remisión y baja actividad de la enfermedad durante el cambio de ETN-PR a ETN-BS. No hubo aumento en la dosis de corticoides y no se presentaron efectos adversos durante el uso del BS.

## ABSTRACT

**Objective.**— The primary objective was to evaluate disease activity in a population of patients with a diagnosis of Rheumatoid Arthritis (RA) on biological treatment with Etanercept reference product (ETN-PR) who switched to Etanercept biosimilar (ETN-BS). The secondary objective was to evaluate the use of corticosteroids and adverse events (AEs) before and after the switch to the biosimilar (BS).

**Materials and methods.**— A longitudinal, retrospective study was carried out in patients diagnosed with RA according to the 2010 classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) who were undergoing controls in the outpatient clinic of a tertiary hospital. The medical records were reviewed in the hospital's computer system. Disease activity was evaluated using the serological marker CRP (C-reactive protein) measured in mg/dl (reference value  $\leq 5$ ) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI) score. Both were collected 1 month before and 6 months after the BS change. Information was also collected on the use of disease-modifying drugs (DMARDs), corticoste-

roids and NSAIDs 1 month before and 6 months after the change due to BS and seropositivity for antibodies against rheumatoid factor and citrullinated peptide.

**Results.**— Of a total of 96 patients included in the study, 37 patients were in remission during treatment with ETN-PR, of these; 31 (84%) patients remained in remission after the switch. Of the 59 patients with low activity, 57 (97%) patients maintained this level of activity after the change. Seven patients presented moderate activity and only 1 patient presented high activity after the change. CRP values remained in the normal range (<5 mg/dl) in 53 of 56 patients during the switch to BS. Only 13.5% of patients received prednisone  $\leq 5$  mg per day prior to the change, maintaining this dose 6 months after the start of BS. No patient took doses greater than 5 mg per day. Only mild adverse effects were recorded in one patient in the ETN-PR group who did not require suspension of the biological.

**Conclusion.**— Patients with RA maintained remission and low disease activity during the switch from ETN-PR to ETN-BS. There was no increase in the dose of corticosteroids and no adverse effects occurred during the use of BS.

## INTRODUCCION

La artritis reumatoidea en una enfermedad inflamatoria, crónica, inmunomediada cuyo manejo puede incluir el uso, a largo plazo, de terapia biológica a un costo elevado. En el sistema de salud pública del Ecuador, dichos medicamentos se obtienen bajo el sistema de subasta inversa electrónica<sup>1</sup> en donde se eligen medicamentos certificados al menor precio. Esto resulta en un cambio de la terapéutica de los pacientes del producto de referencia (PR) a su BS. Los BS constituyen una alternativa de tratamiento a un producto biológico aprobado para un mayor acceso de los pacientes y menor costo en el tratamiento de enfermedades reumáticas.<sup>2</sup>

Un medicamento BS es un agente biológico muy similar al producto autorizado o PR sin diferencias clínicas significativas en términos de seguridad, pureza o potencia y está diseñado para ser utilizado de la misma manera que el PR.<sup>3</sup>

En enero del año 2023 los pacientes de la Unidad de

Reumatología recibieron cambio de ETN-PR a ETN-BS, por lo que surgió la necesidad de documentar retrospectivamente la actividad de la enfermedad durante dicho cambio.

## METODOLOGÍA

### Diseño de estudio

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de AR de la consulta externa de Reumatología y Clínica de Autoinmune del Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo 1 mes previo y 6 meses después del cambio por el BS.

### Selección de pacientes

Los pacientes fueron seleccionados por médicos reumatólogos quienes evaluaron a pacientes con diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios de clasificación ACR 2010, en tratamiento biológico previo con ETN-PR 50 mg subcutáneo semanal que realizaron cambio por ETN-BS. Es importante mencionar que hubo un desfase de dos meses previo al inicio del BS por ruptura en el abastecimiento de ETN-PR.

Los criterios de exclusión fueron pacientes que reportaron uso irregular del biológico debido a cirugías, infecciones no atribuibles al biológico, pérdida de seguimiento, gestación y pacientes con actividad moderada y alta debido a la falta del biológico previo al cambio.

### Recopilación de datos

Se recopiló información demográfica correspondiente a edad, sexo, seropositividad para anticuerpos frente a factor reumatoideo y péptido citrulinado, además otros parámetros como FARME, corticosteroides y analgésicos utilizados 1 mes previo y 6 meses después del cambio por el BS.

### Evaluación de tratamiento

La evaluación del tratamiento se llevó a cabo por medio del marcador serológico PCR (medido en mg/dL) y el índice CDAI, ambos fueron recopilados 1 mes previo y 6 meses después del cambio por el BS.

Además, se evaluaron eventos adversos (EA) tanto con el uso de ETN-PR como de ETN-BS.

### Análisis de datos

Las variables de estudio se describieron como medias o medianas, según su distribución, y para las vari-

ables categóricas se utilizaron frecuencias o porcentajes. El número de individuos, así como la proporción de estos dentro de los grupos, se evaluó mediante tablas de contingencia (o tablas cruzadas). La importancia de las comparaciones entre los grupos se determinó mediante métodos de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para distribuciones paramétricas o no paramétricas, respectivamente. Las correlaciones bivariadas se realizaron utilizando los métodos de Pearson para variables con distribución normal y Rho de Spearman para aquellas variables que no presentaban distribución normal. También se utilizó ANOVA para comparar las diferencias en los niveles de PCR según la actividad de la enfermedad.

Se calculó la variación en los niveles de PCR y cambios en la actividad de la enfermedad medida por CDAI con el uso de ETN-PR y ETN-BS. Además, se efectuó un análisis de la injerencia de los FARME, analgésicos y corticoides en la actividad de la enfermedad. El programa estadístico utilizado fue SPSS “Statistics for Windows, Versión 25.0 (2015; IBM). El nivel de significancia adoptado fue el 5%.

## RESULTADOS

De un total de 146 pacientes con AR que cambiaron de ETN-PR a ETN-BS, 96 pacientes cumplieron criterios para inclusión en el estudio. Se eliminaron 50 pacientes por pérdida de seguimiento, interrupción prolongada del tratamiento por eventos ajenos al uso del biológico, gestación y pacientes con actividad moderada y alta previo al cambio por el BS. Los pacientes analizados en el estudio tuvieron una mediana de edad de 58 años (IC 48,5 – 64,75), 88 (91,7%) fueron mujeres. El número de pacientes con AR seropositiva fue 86 (89,6%). Todos los pacientes recibieron tratamiento inicial previo con FARME con 84 (87,5%) pacientes en tratamiento con metotrexato. Además, 23 (24%) pacientes estuvieron en terapia biológica previo a tratamiento con ETN-PR. Un mes previo al cambio, 90 (93,7%) pacientes permanecieron en tratamiento concomitante con FARME, estando metotrexato presente en 62 (64,6%) pacientes, esto se mantuvo a los 6 meses del cambio al BS. El resto de las características demográficas se encuentran en la tabla #1.

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes.

Característica	N (%)
<b>Sexo</b>	
- Mujeres	88 (91,7)
<b>Edad</b>	58 años (IC 48,5 – 64,75)
<b>Seropositividad</b>	86 (89,60)
- Factor reumatoide	86 (89,6)
- Anti-CCP	83 (86,5)
- Doble positividad	78 (77,1)
<b>FARME previo a ETN-PR</b>	96 (100)
- Metotrexato	84 (87,5)
- Hidroxicloroquina/cloroquina	5 (5,2)
- Leflunomida	3 (3,1)
- 2 o más FARME	4 (4,2)
<b>FARME durante el cambio a BS</b>	90 (93,75)
- No FARME	6 (6,3)
- Metotrexato	62 (64,6)
- Leflunomida	18 (18,8)
- Sulfasalazina	4 (4,2)
- Hidroxicloroquina	1 (1)
- 2 o más FARME	5 (5,2)
<b>AINES durante el cambio a BS</b>	
- Sí	16 (16,7)
<b>Corticoides durante el cambio a BS</b>	
- < 5mg/día	13 (13,5)
- ≥ 5mg/día	0 (0)

Anti-CCP= anti péptido cíclico citrulinado  
FARME= fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad  
AINES= anti inflamatorios no esteroideos

Se evaluó el nivel de PCR; 1 mes previo al cambio la media de PCR fue  $2,5 \pm 1,8$  y  $3,2 \pm 2,4$  a los 6 meses del cambio con el BS, esta diferencia fue significativa ( $p=0.045$ ). En cuanto a la actividad de la enfermedad medida por score CDAI; de los 37 pacientes en remisión durante el tratamiento con ETN-PR, 13 pasaron a baja actividad y 2 pacientes a moderada actividad posterior al cambio. Las diferencias de CDAI con uso de ETN-PR y el BS se encuentran en la tabla #2.

**Tabla 2.** Actividad de la enfermedad con uso de ETN-PR y posterior al cambio por ETN-BS.

CDAI		ETN-BS			Total	
		Remisión	Baja actividad	Moderada actividad		Alta actividad
ETN-PR	Remisión	22	13	2	0	37
	Baja actividad	9	44	5	1	59
TOTAL		31	57	7	1	96

Las variables están expresadas en N.  
Actividad de la enfermedad medido por CDAI 1 mes previo y 6 meses después del cambio por biosimilar.

Se compararon las medias de niveles de PCR según la actividad de la enfermedad medida por CDAI (tabla #3). Los valores de PCR se mantuvieron en rango normal ( $<5$  mg/dl) en 53 de 56 pacientes durante el cambio a BS.

**Tabla 3.** Media de PCR (mg/dL) según la actividad de la enfermedad medida por CDAI.

CDAI severidad	PCR ETN-PR	N (%) *	Valor de P	PCR ETN-BS	N (%) *	Valor de P
Remisión	$2,1 \pm 1,5$	24 (42,86)	$p=0.367$	$1,9 \pm 1,4$	21 (36,84)	$p=0.117$
Baja actividad	$2,7 \pm 2,1$	32 (57,14)	$p=0.367$	$3,7 \pm 3$	32 (56,14)	$p=0.435$
Moderada actividad				$5,6 \pm 4,4$	3 (5,26)	$p=0.376$
Alta actividad				7,7	1 (1,75)	$p=0.204$
TOTAL		56			57	

\*Número de pacientes (N), seguido por el porcentaje (%).

También se evaluaron los efectos adversos tanto durante el tiempo de tratamiento con ETN-PR, al igual que posterior al cambio con ETN-BS. Los efectos adversos reportados fueron vómitos, malestar general, cefalea, anorexia, dolor en el sitio de aplicación (tabla #4). Cabe destacar que solo un paciente reportó los efectos adversos mencionados previamente.

**Tabla 4.** Efectos adversos en pacientes tratados con ETN-PR vs ETN-BS.†

Efecto adverso	ETN-PR	ETN-BS
Cutáneo	1	0
Respiratorio alto	0	0
Respiratorio bajo	0	0
Gastro-intestinal*	1	0
Genito-urinario	0	0
Otros**	1	0

†Se presenta el número de pacientes (N) seguido por su proporción (%) dentro de cada grupo.

\*vómitos.

\*\*Los otros efectos esperados fueron anorexia, cefalea y malestar general. Todos los efectos señalados fueron reportados por el mismo paciente.

No se observaron diferencias significativas para sexo, seropositividad, uso de FARME, AINES, tratamiento biológico previo, uso de corticosteroides en la actividad de la enfermedad durante el uso de ETN-PR. A los 6 meses del cambio, se evidenció correlación positiva para remisión en pacientes con uso de AINES ( $p=0.004$ ) y leflunomida ( $p=0.019$ ). También se observó correlación positiva para baja actividad y seropositividad para anti-CPP ( $p=0.024$ ), ver tabla #5.

**Tabla 5.** Características de la actividad de la enfermedad por Score CDAI y valor de PCR.

Característica	ETN-PR			ETN-BS				PCR (mg/dL)
	CDAI		PCR (mg/dL)	CDAI				
	≤ 2.8	> 2.8 - 10.0		≤ 2.8	> 2.8 - 10.0	> 10.0 - 22.0	> 22.0	
Edad	54.7 ± 12.5	56.6 ± 11.4		55.7 ± 11.3	55.4 ± 12.6	58.8 ± 6.6	69	
Sexo			32.5 ± 1.9					
- Mujeres	33 (37.5)	55 (62.5)	1.7 ± 1.1	29 (33)	51 (58)	7 (8)	1 (1.1)	
- Hombres	4 (50)	4 (50)		2 (25)	6 (75)	0	0	3.2 ± 2.1
Factor reumatoide			2.5 ± 1.7					2.3 ± 1.9
- Negativo	5 (50)	5 (50)	2.4 ± 1.9	5 (50)	4 (40)	1 (10)	0	
- Positivo	32 (37.2)	54 (62.8)	2.9 ± 1.3	26 (30.2)	53 (61.6)	6 (7)	1 (1.2)	4.2 ± 4
Anti-CPP		7 (53.8)	2.3 ± 1.9	7 (53.8)	4 (30.8)	2 (15.4)	0	3.1 ± 3
- Negativo	6 (46.2)	52 (62.7)	2.3 ± 1.8	24 (28.9)	53 (63.9)	5 (6)	1 (1.2)	
- Positivo	31 (37.3)	53 (63.1)	4.3 ± 1.5	17 (27.4)	39 (62.9)	5 (8.1)	1 (1.6)	2.7 ± 2.7
Metotrexato	31 (36.9)	2 (66.7)		10 (55.6)	7 (38.9)	1 (5.6)	0	3.2 ± 3
Leflunomida	1 (33.3)	0	2.1 ± 1.6	1 (25)	3 (75)	0	0	3 ± 2.3
Sulfazalazina	0	3 (60)	3.2 ± 1.4	0	1 (100)	0	0	3 ± 3
Hidroxicloroquina/cloroquina ≥ 2 FARME	2 (40) 3 (75)	1 (25)	2.4 ± 1.9	3 (60)	1 (20)	1 (20)	0	1.5 ± 1 6.9
AINES		48 (60)	2.3 ± 1.3	21 (26.3)	51 (63.7)	7 (8.8)	1 (1.3)	5.4 ± 2.8
- No	32 (40)	11 (68.8)	2.4 ± 1.9	10 (62.5)	6 (37.5)	0	0	
- Sí	5 (31.3)		2.6 ± 1.6					3.2 ± 3.1
Corticoides		50 (60.2)		29 (34.9)	48 (57.8)	5 (6)	1 (1.2)	3.1 ± 3.1
- No	33 (39.8)	9 (69.2)	2.2 ± 1.6	2 (15.4)	9 (69.2)	2 (15.4)	0	3 ± 3
- <5mg	4 (30.8)	0	2.9 ± 2.1	0	0	0	0	5 ± 3.4
- ≥ 5mg	0							
Biológico previo		43 (58.9)		24 (32.9)	43 (58.9)	5 (6.8)	1 (1.4)	3 ± 2.9
- No	30 (41.1)	16 (69.6)		7 (30.4)	14 (60.9)	2 (8.7)	0	3.6 ± 3
- Sí	7 (30.4)							

La tabla muestra la N de pacientes seguido por su porcentaje dentro de la característica evaluada según la categoría asignada por el Score CDAI. Los valores de PCR son representados por media y la significancia por medio de ANOVA.

## DISCUSION

En el espectro del tratamiento de la AR, la llegada de los biosimilares dio inicio a una nueva era de opciones terapéuticas, y se han convertido en el punto focal de investigaciones clínicas recientes. En los últimos años, algunos estudios han demostrado una eficacia prometedora del ETN-BS en comparación con el fármaco de referencia. Entre éstos está el ensayo aleatorizado y multicéntrico realizado por Strusberg et al<sup>4</sup> donde demostraron la no inferioridad del ETN-BS (Enerceptan) en comparación con el etanercept original en combinación con metotrexato en pacientes con AR activa moderada y severa. La respuesta ACR 20 tuvo una diferencia insignificante de -1,2% entre los 2 tratamientos. El estudio EQUIRA, un ensayo clínico de fase III, comparó ETN-BS (GP2015) con ETN-PR en pacientes con AR moderada a grave.<sup>5</sup> Se evaluó el cambio en la actividad de la enfermedad, medida por DAS28-PCR (Disease Activity Score 28 with CRP) en la semana 24, donde tanto ETN-BS y el PR mostraron resultados equivalentes. También se demostró seguridad e

inmunogenicidad comparables. Otro estudio de fase III comparó la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de ETN-BS (YLB113) con el PR.<sup>6</sup> La respuesta ACR20 a la semana 24 fue de 83,3% y 88,5% para YLB113 y el PR, respectivamente.

Una limitación fundamental de los ensayos clínicos es que los pacientes incluidos generalmente difieren de los atendidos en la práctica diaria, la mayoría de los pacientes en un entorno clínico normal no serían elegibles para tales estudios. Esto ocasiona que la información del mundo real sea aún limitada.

Un estudio de cohorte comparó la efectividad y persistencia del tratamiento entre ETN-PR y el BS GP2015 en 115 pacientes con AR en un entorno de la vida real.<sup>7</sup> Se valoró la media de cambio en los valores de DAS28-PCR y la diferencia de medias ajustada desde el inicio hasta las 52 semanas entre ETN-PR y GP2015. No se observaron diferencias; la puntuación DAS28-PCR disminuyó desde el inicio hasta la semana 52 [5,1 a 2,7 (media de cambio -2,37) en grupo ETN-PR y 5,0 a

2,2 (media de cambio -2,84) en el grupo GP2015, valor  $p = 0,372$ ] y la diferencia de medias ajustada fue  $-0,37$  ( $-1,03$  a  $0,29$ ). La supervivencia del fármaco fue del 82 % y 80 % para ETN-PR y GP2015 respectivamente.

Nuestro estudio fue realizado con el objetivo de determinar la actividad de la enfermedad en pacientes con AR durante el cambio de ETN-PR a ETN-BS, no fue posible comparar la eficacia entre ambas moléculas pues no se analizaron poblaciones paralelas; se valoró la misma población en dos tiempos durante su evolución, 1 mes antes y 6 meses posterior al cambio. Además, cabe recalcar que existió un lapso de 2 meses entre la última aplicación de ETN-PR y el inicio del BS. A pesar de que se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaron actividad moderada y alta antes del inicio del BS, este tiempo transcurrido en el que los pacientes no recibieron la terapia biológica constituye una de las mayores limitantes del estudio. La demora entre el agotamiento de la reserva de un fármaco y su reposición ocurre con frecuencia en el sector público hospitalario, siendo la causa multifactorial. Desde este punto de vista resulta necesario conocer qué sucede en la actividad de la enfermedad de estas poblaciones de pacientes.

De los 96 pacientes incluidos en el estudio, 37 pacientes se encontraban en remisión durante el tratamiento con ETN-PR, de éstos; 31 (84%) pacientes permanecieron en remisión posterior al cambio. De los 59 pacientes con actividad baja en tratamiento con ETN-PR, 57 (97%) pacientes conservaron este nivel de actividad posterior al cambio. Otra limitante del estudio es que solo se pudo recabar valores de PCR en la mitad de la población estudiada, por este motivo se utilizó el índice CDAI y no DAS28-PCR para valoración de la actividad de la enfermedad. Si bien se encontró niveles de PCR más bajos durante el uso de ETN-PR y esta diferencia fue significativa ( $p = 0,045$ ), los valores de PCR se mantuvieron en rango normal ( $< 5$  mg/dl) en 53 de 56 pacientes durante el cambio a BS. En cuanto al uso concomitante de corticoides, se mantuvo en niveles similares tanto con ETN-PR como con el BS, ningún paciente utilizó dosis mayores a 5 mg día posterior al cambio. Solo se reportó un paciente que presentó efectos adversos gastrointestinales y cutáneo leves, ningún paciente abandonó el tratamiento posterior al cambio.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con AR, mantuvieron la remisión y baja actividad de la enfermedad durante el cambio de

ETN-PR a ETN-BS. No hubo aumento en la dosis de corticoides y no se presentaron efectos adversos durante el uso del BS.

## REFERENCIAS

1. Servicio Nacional de Contratación Pública > Proveedores del Estado > Preguntas Frecuentes > Subasta inversa electrónica. <https://portal.compras-publicas.gob.ec/sercop/subasta-inversa-electronica/>
2. Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):974-982.
3. 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). 2015. Scientific considerations in demonstrating bio similarity to a reference product: guidance for industry. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>
4. Strusberg I, Mysler E, Citera G, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar etanercept (enerceptan) versus its original form in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, multicenter, evaluator-blinded, noninferiority study. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(6S):S173-9.
5. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21:130.
6. Yamanaka H, Kamatani N, Tanaka Y, et al. A comparative study to assess the efficacy, safety, and immunogenicity of YLB113 and the etanercept reference product for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):149-163.
7. Carballo N, Pérez García C, Grau S, et al. Real-world effectiveness and persistence of reference etanercept versus biosimilar etanercept GP2015 among rheumatoid arthritis patients: A cohort study. *Front. Pharmacol.* (2022), 13:980832. doi: 10.3389/fphar.2022.980832.