

Estudio observacional del uso de etanercept biosimilar en el tratamiento de enfermedades reumáticas

RODRÍGUEZ MARRODAN B¹, ÁLVAREZ AYUSO L¹, ROYUELA VICENTE A², SÁNCHEZ GUERRERO A¹, ANDREU SÁNCHEZ JL³

1 Servicio de Farmacia. H.U. Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid (España)

2 Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana. Madrid (España)

3 Servicio Reumatología. H.U. Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid (España)

Fecha de recepción: 28/10/2020 - Fecha de aceptación: 25/11/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000200009>

RESUMEN

Objetivos: 1.- Conocer la respuesta a etanercept biosimilar (E-BS) en pacientes *naive* y en pacientes a los que se realizó cambio desde el de referencia (E-R), diagnosticados de enfermedades reumáticas. 2.- Evaluar el impacto económico de estas actuaciones.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de 110 pacientes en tratamiento con etanercept (referencia y/o biosimilar). Se analizaron dos grupos de pacientes: 62 pacientes que iniciaron tratamiento con E-BS y 48 pacientes a los que se les realizó cambio desde E-R (*switch*), y se compararon con grupos control. Variables analizadas: edad, sexo, diagnóstico, tratamiento, unidades dispensadas, modificaciones del tratamiento, motivo de suspensión o cambio, fecha de suspensión y tiempo de seguimiento. Se comparó el coste de la utilización del biosimilar

y del que hubiera supuesto el de referencia.

Resultados: Las tasas de retención observadas fueron: 65% en los *naive* ($p=0,002$) y 90% en los *switch*. En pacientes *naive*, el principal motivo de cambio fue respuesta parcial o insuficiente (90%) y en *switch* posible efecto nocebo (60%). No se observaron reacciones adversas. Al comparar estos grupos con poblaciones control, la principal diferencia fue la proporción de pacientes en los que se mantuvo tratamiento con E-BS frente a E-R, en pacientes *naive* (65% vs 34%; $p=0,003$) y *switch* (90% vs 27%; $p<0,0001$). La utilización de E-BS supuso un ahorro de 653.668 €.

Conclusiones: La utilización de E-BS no fue diferente del E-R en cuanto a resultados clínicos y, desde el punto de vista económico, supone un ahorro sustancial que se debe considerar como medida que ayude a la sostenibilidad del sistema.

Palabras clave: Etanercept, biosimilar, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, análisis de coste.

Etanercept in rheumatic diseases: observational study

SUMMARY

Objective: 1.- To know the response to biosimilar etanercept (E-BS) in naive patients and in patients who change from the reference (E-R), diagnosed with rheumatic diseases. 2.- To evaluate the economic impact of these actions.

Methods: Retrospective observational study of 110 patients in treatment with etanercept (reference and/or biosimilar). Two groups of patients were analyzed: 62 patients who started with E-BS and 48 patients who change from E-R

(*switch*), and they were compared with control groups. Variables analyzed: age, sex, diagnosis, treatment, units dispensed, treatment modifications, reason for suspension or change, date of suspension and follow-up time. The cost of using the biosimilar was compared with that of the reference one.

Results: The retention rates observed were: 65% in the naive ($p=0.002$) and 90% in *switch*. In naive patients, the main reason for change was partial or insufficient response (90%) and a possible

nocebo effect in *switch* (60%). No adverse reactions were observed. When comparing these groups with control populations, the main difference was the proportion of patients in whom treatment with E-BS was maintained versus ER, in naive patients (65% vs 34%; $p=0.003$) and in *switch* (90% vs 27%; $p<0.0001$). The use of E-BS meant a saving of € 653,668.

Conclusions: The use of E-BS was not different from the E-R in terms of clinical results and, from the economic point of view, represents a substantial saving that should be considered as a measure that helps the sustainability of the system.

Key words: Etanercept, biosimilar, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, cost analysis.

INTRODUCCIÓN

Las terapias biológicas y dirigidas han sido diseñadas para actuar específicamente sobre una diana terapéutica considerada importante en un proceso patogénico de diferentes enfermedades reumáticas, de forma que pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes (ofrecen mayor control de los síntomas y evitan la aparición de la discapacidad), y, en muchos casos, aumentan las expectativas de vida y frenan la progresión de la enfermedad.

Como contrapartida, su alto impacto económico resalta la necesidad de un uso eficiente de los recursos sanitarios y la conveniencia de establecer una estrategia terapéutica integral de estas enfermedades¹.

Los medicamentos biosimilares son fármacos biológicos producidos según las exigencias específicas de la EMA, que deben demostrar similitud con su fármaco de referencia en cuanto a calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, en el marco de ensayos clínicos de comparación directa aleatorizados doble ciego². Dado su menor coste, su utilización puede contribuir a la eficiencia del gasto farmacéutico y a la sostenibilidad del sistema sanitario. Pero, a pesar de cumplir con las exigencias reseñadas anteriormente, hay reticencias y resistencia en cuanto a su uso.

Etanercept es un fármaco antirreumático biológico modificador de la enfermedad que inhibe de manera competitiva la unión del factor de necrosis tisular (TNF) a sus receptores de superficie celular y, por ello, inhibe la actividad biológica del TNF. Etanercept se utiliza en el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

Desde finales de 2016 disponemos del biosimilar de etanercept, indicado para el tratamiento de las mismas enfermedades reumáticas que el medicamento de referencia.

Los objetivos de este estudio son: 1.- Conocer la respuesta a etanercept biosimilar (E-BS) en pacientes *naive* diagnosticados de artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, así como en pacientes con estas mismas patologías a los que se les realizó cambio desde etanercept de referencia (E-R) a E-BS (*switch*). Y, 2.- Evaluar el impacto económico de estas actuaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes adultos diagnosticados de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica en tratamiento con etanercept, de referencia y/o biosimilar, en un hospital de tercer nivel, entre enero de 2017 y diciembre de 2019.

Antes de iniciar el estudio se solicitó autorización al Comité Ético de Investigación con medicamentos del hospital, que aprobó el planteamiento desde el punto de vista metodológico y ético.

Los datos se recogieron de la historia clínica electrónica (Selene®) y del programa de dispensación de medicamentos del Servicio de Farmacia (Farmatools®). El tratamiento de los datos se realizó de acuerdo con la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal³. Los datos clínicos de los pacientes fueron anonimizados para su inclusión en la base de datos.

Se analizaron dos grupos de pacientes:

1.- Aquellos que iniciaron tratamiento con E-BS (etanercept biosimilar) como primera terapia biológica (*naive*).

2.- Pacientes a los que se les realizó cambio (*switch*) desde E-R (etanercept de referencia) a E-BS (etanercept biosimilar).

Como grupos control de los anteriores, se incluyeron pares de pacientes, ajustados por edad, sexo y diagnóstico, en los que se mantuvo el E-R.

Las variables analizadas fueron: edad en el momento del estudio, sexo, diagnóstico, tratamiento (medicamento, pauta, duración), unidades de etanercept dispensadas, modificaciones del tratamiento durante el periodo del estudio, motivo que causó la suspensión o el cambio de tratamiento, fecha de suspensión de etanercept y tiempo de seguimiento. El mantenimiento del tratamiento se valoró como respuesta adecuada al mismo.

Se calculó el impacto en el coste del tratamiento comparando la diferencia entre el coste de la utilización de E-BS (precio neto x unidades dispensadas en el periodo de seguimiento) y el que hubiera supuesto el mantenimiento del E-R (precio neto x unidades dispensadas en el periodo de seguimiento).

Se calculó el ahorro en cada uno de los grupos de estudio (*naive* y *switch*) y el ahorro total.

Se realizó análisis descriptivo de las variables para conocer las características generales de la población en estudio. Las variables cualitativas se presentaron con su distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. De las variables cuantitativas se calculó su media y su desviación estándar. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test X² y con las cuantitativas mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. El nivel de significación se fijó en 0,05.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2019, 110 pacientes diagnosticados de artropatías se trataron con E-BS (etanercept biosimilar) en nuestro hospital:

- 62 iniciaron tratamiento con E-BS como primer fármaco biológico (*naive*).

- En 48, que estaban en tratamiento con E-R (etanercept de referencia), se realizó cambio a E-BS de manera electiva. Se seleccionaron pacientes que se mantenían estables y con buena respuesta al principio activo durante al menos seis meses. El cambio a E-BS se realizó tras informar al paciente y de acuerdo con el mismo.

Se analizaron cada uno de estos grupos por separado y se compararon entre sí (tabla 1) y con una población control pareada por edad, sexo y diagnóstico (tablas 2 y 3).

Las características de los pacientes que iniciaron tratamiento con E-BS se recogen en la tabla 1. No se registraron reacciones adversas. En los casos en los que fue necesario interrumpir el tratamiento con etanercept, éste se sustituyó por otro fármaco biológico diferente.

La comparación de este grupo con la población pareada de pacientes que iniciaron tratamiento con E-R se resume en la tabla 2. La principal diferencia está en la proporción de pacientes en los que se mantiene el tratamiento con E-BS frente a E-R (65% vs 34%; p=0,003).

Las características de los pacientes a los que se realizó cambio de E-R a E-BS se recogen en la tabla 1. Estos pacientes llevaban en tratamiento con E-R una media de 86 meses antes de que se realizara el cambio. La principal causa de interrupción del tratamiento fue un posible efecto nocebo (3 casos, 60%), volviendo todos ellos al tratamiento con el fármaco de referencia, E-R.

La comparación de este grupo con la población pareada de pacientes en tratamiento con E-R se resume en la tabla 3. La principal diferencia entre estos grupos está en la proporción de pacientes en los que se mantiene el tratamiento con E-BS frente a E-R (90% vs 27%; $p < 0,0001$).

Esto también queda de manifiesto en la comparación entre los inicios con E-BS y los *switch* (tabla 1): estos últimos permanecen en tratamiento con E-BS en mayor proporción que los inicios (90% vs 65%; $p = 0,002$). Entre estos 2 grupos también

hay diferencia en los tiempos de seguimiento y tratamiento, dado que los *switch* empezaron a realizarse con posterioridad a la introducción del biosimilar en pacientes nuevos.

En todos los grupos estudiados, las reacciones adversas observadas fueron leves.

Los costes de etanercept BS en pacientes *naïve* y *switch* se recogen en la tabla 4. En el caso que se hubiese administrado el de referencia, el coste hubiese supuesto un incremento de 653.668 € durante los 3 años que abarcó.

Tabla 1. Pacientes tratados con E-BS: inicios y *switch*

	Inicios con E-BS (n=62)	<i>Switch</i> de E-R a E-BS (n=48)
Edad - Promedio (años)	52,1 (19-87)	59,4 (23-87)
Sexo - F - M	42 20	23 25
Diagnóstico - AR - EA - APs	39 16 7	20 18 10
Tiempo de seguimiento pacientes (meses) Mediana (p25;p75)	23	15 *
Tiempo de tratamiento (meses) Mediana (p25;p75)	18	13 **
Continuidad del tratamiento - Sí - No - Pérdidas	40 (65%) 22 (35%) 0	43 (90%) 5 (10%) 0 ***
Motivo de interrupción: - Respuesta parcial/insuficiente - Reacción adversa - Posible efecto nocebo - Otra enfermedad que contraindica tratamiento - Remisión	20 (90%) 0 2 (10%) 0 0	1 (20%) 0 3 (60%) 0 1 (20%)

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; * $p < 0,001$; ** $p = 0,0012$; *** $p = 0,002$.

Tabla 2. Pacientes *naïve* tratados con E-BS vs grupo control

	Inicios con E-BS (n=62)	Pares con E-R (n=62)	p
Tiempo de tratamiento (meses) Mediana (p25;p75)	18	39	0,077
Continuidad del tratamiento - Sí - No - Pérdidas	40 (65%) 22 (35%) 0	21 (34%) 35 (56%) 6 (10%)	0,003
Motivo de interrupción: - Respuesta parcial/insuficiente - Reacción adversa - Posible efecto nocebo - Otra enfermedad que contraindica tratamiento - Remisión	20 (90%) 0 2 (10%) 0 0	22 (63%) 5 (14%) 1 (0,03%) 2 (0,06%) 5 (14%)	

DISCUSIÓN

Se presenta un estudio observacional retrospectivo en el que se pone de manifiesto que el uso de etanercept biosimilar en enfermedades reumáticas es seguro y eficaz y ha supuesto una reducción de los costes en un hospital de tercer nivel.

Los agentes biológicos han permitido un gran avance en el tratamiento de patologías complejas, como la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn y el cáncer¹. Sin embargo, estos fármacos tienen un alto impacto en el gasto hospitalario de nuestro sistema sanitario, impacto que va creciendo con los años.

Los biosimilares son tan seguros y eficaces como los medicamentos de referencia para las indicaciones para las que están autorizados y además tienen un coste sensiblemente menor. Por ello, su utilización puede contribuir en la sostenibilidad del sistema sanitario⁴⁻⁷. Sin embargo, su utilización es objeto de cierta controversia⁸.

En 2015 la Sociedad Española de Reumatología publicó un documento de posicionamiento sobre fármacos biosimilares en el que manifiesta su compromiso inequívoco con la sostenibilidad del sistema sanitario y apoya medidas que, sin reducir la calidad asistencial, estén encaminadas a asegurar su continuidad⁹. Asimismo, en este escenario de incremento en la oferta terapéutica de biológicos, considera imprescindible preservar la libertad de prescripción de los médicos que realizan la indicación de los fármacos según las características y circunstancias individuales de cada paciente.

Etanercept biosimilar se introdujo en el hospital a finales de 2016. Durante los 3 años que comprenden el estudio, se ha utilizado como agente biológico de inicio y en susti-

tución del etanercept de referencia para el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas en 110 pacientes.

Las tasas de retención observadas fueron del 90% en los pacientes a los que se les realizó *switch* y del 65% en los *naive* (tabla 1). Esta mayor persistencia en el tratamiento en los *switch* pudo estar influida por el largo tiempo que estos pacientes llevaban con buena respuesta clínica a este principio activo antes del cambio. En pacientes estables, bien controlados con un biológico, el cambio a un BS parece ser una estrategia razonable. Por otra parte, como ocurre con otros biológicos, en los inicios no hay tanta seguridad de que se vaya a obtener buena respuesta a un fármaco y puede ser necesario realizar cambios hasta conseguir controlar la enfermedad¹⁰⁻¹¹. Las tasas de retención observadas en los *switch* son similares a las publicadas por el registro danés de terapias biológicas después de un año del cambio¹². En un metaanálisis realizado se observaron tasas de retención de al menos el 75%¹³. Estos datos se asemejan a los encontrados en nuestro estudio; si bien la tasa de retención en pacientes *naive* fue algo inferior, la de los pacientes a los que se les cambió desde el de referencia fue superior.

Al comparar los dos grupos de pacientes analizados (inicios y *switch*) con una población control se observó una mayor necesidad de cambios de tratamiento en éstas últimas. En el caso de los pacientes que iniciaron tratamiento con etanercept biosimilar, este hecho pudo estar asociado a unos periodos de seguimiento y tratamiento más prolongados en la población control (tabla 2). Aunque no podemos concluir una mejor respuesta al tratamiento con etanercept BS, los resultados observados en los inicios no son inferiores a los que se obtienen con el tratamiento con

Tabla 3. Pacientes *switch* de E-R a E-BS vs grupo control

	Switch de E-R a E-BS (n=48)	Pares con E-R (n=48)	p
Tiempo de tratamiento (meses) Mediana (p25;p75)	13	40	0,096
Continuidad del tratamiento			<0.,001
- Sí	43 (90%)	13 (27%)	
- No	5 (10%)	30 (63%)	
- Pérdidas	0	5 (10%)	
Motivo de interrupción:			
- Respuesta parcial/insuficiente	1 (20%)	23 (77%)	
- Reacción adversa	0	4 (13%)	
- Posible efecto nocebo	3 (60%)	0	
- Otra enfermedad que contraindica tratamiento	0	1 (3%)	
- Remisión	1 (20%)	2 (7 %)	

Tabla 4. Comparación costes E-BS y E-R

Pacientes	Nº	Unidades dispensadas	Coste con E-BS (€)	Coste con E-R (€)	Diferencia (€)
Naive	62	4.657	363.246	818.887	455.641
Switch	48	2.024	157.872	355.900	198.028
Total	110	6.681	521.118	1.174.787	653.669

etanercept de referencia. La mayor persistencia en los *switch* (tabla 3) pudo venir condicionada a que dichos pacientes llevaban estables y con buena respuesta al principio activo un largo periodo de tiempo antes del cambio.

Un aspecto a destacar en nuestra experiencia es el hecho de que las reacciones adversas no motivaran la interrupción del tratamiento con etanercept BS ni en pacientes *naive* ni en los *switch*. Sin embargo, sí lo fueron en los pacientes de las poblaciones control, lo que pudo ser debido a mayores tiempos de tratamiento en éstos últimos (tablas 2 y 3). Otros estudios con mayores periodos de tratamiento sí han asociado las reacciones adversas como causa de interrupción del tratamiento con etanercept BS¹⁴.

Las causas de interrupción más frecuentemente observadas fueron respuesta parcial o insuficiente al tratamiento en los pacientes *naive* y posible efecto nocebo en los *switch*. Cuando se inicia tratamiento con un medicamento biológico, no es extraño tener que realizar cambios a otros fármacos. El efecto nocebo ha sido observado en diferentes estudios al realizar *switch*¹⁴. Sin embargo, es un aspecto difícil de cuantificar, especialmente en estudios retrospectivos como el nuestro¹⁵. En este sentido, es importante disponer de programas de formación dirigidos tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes a fin de generar confianza en el uso de los BS^{1,16}. Por otra parte, es verosímil pensar que la información previa al *switch* al paciente y realizarlo de acuerdo con el mismo minimiza la probabilidad de este efecto nocebo.

La aparición de medicamentos biosimilares, según han ido finalizando las patentes de medicamentos de referencia, contribuye a la sostenibilidad y eficiencia del gasto farmacéutico, a la vez que promueven de forma indirecta la investigación de otros medicamentos y la incorporación de otros fármacos innovadores^{8,10,17,18}. Todo ello permite el acceso de mayor número de pacientes a los medicamentos biológicos y aumenta las alternativas en situación de fallo terapéutico¹.

Aunque los efectos de los biosimilares en la disminución de los costes sanitarios no se conocen con exactitud, un análisis realizado por el RAND Corporation estimó que su introducción podría reducir los costes directos en 54 billones de dólares entre 2017 y 2026 en EE.UU.¹⁹.

Analizando el impacto económico en nuestro estudio, se observó una importante disminución de coste por paciente en tratamiento con etanercept, tanto en pacientes *naive* como en *switch* (tabla 4). Este hecho coincide con el observado en otros estudios¹⁷.

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, etanercept biosimilar no es diferente del de referencia en cuanto a resultados clínicos y, desde el punto de vista económico, supone una diferencia que se debe considerar seriamente como medida que ayude a la sostenibilidad del sistema.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lyman GH, Zon R, Harvey RD, Schilsky RL. Rationale, Opportunities, and Reality of Biosimilar Medications. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2036-2044. doi:10.1056/NEJMhle1800125.
- Agencia Europea del Medicamento. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. 2019 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf.
- Ley Orgánica 03/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Chadwick L, Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):84. Published 2018 Nov 9. doi:10.1007/s11926-018-0799-0.
- Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:744-759.
- Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:778-786.
- Araújo FC, Gonçalves J, Fonseca JE. Biosimilars in rheumatology. *Pharmaceutical Research*. 149(2019):104467.
- Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):165-174. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211937.
- Abad Hernández, et al. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. *Reumatol Clin*. 2015; 11(5):269-278.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:685-699.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:700-712.
- Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):192-200. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213474
- Ebbers, H.C., Pieper, B., Issa, A., et al. Real-World Evidence on Etanercept Biosimilar SB4 in Etanercept-Naïve or Switching Patients: A Systematic Review. *Rheumatol Ther*. 6,317-338 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40744-019-00169-4>.
- Felis-Giemza A, Chmurzynska K, Nalecz-Janik J, et al. Observational study of inflammatory arthritis treatment by etanercept originator switched to an etanercept biosimilar. *Reumatologia*. 2019;57(5):257-263. doi:10.5114/reum.2019.89516.
- Fleischmann, R., Jairath, V., Mysler, E., et al. Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatol Ther*. 7,35-64 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40744-019-00190-7>.
- Switch to a biosimilar: Whatever the cost? (Editorial). *Joint Bone Spine* 85(2018):651-654.
- Gonzalez Fernandez MA, Villamañán E, Jimenez-Nacher I, Moreno F, Plascencia C, Gayá F, Herrero A, Blasa A. Cost evolution of biological drugs in rheumatoid arthritis patients in a tertiary hospital: Influential factor son Price. *Reumatol Clin*. 2019 Dec 23. pii: S1699-258X(19)30162-7. doi: 10.1016/j.reuma.2019.10.004. [Epub ahead of print].
- Araújo FC, Gonçalves J, Fonseca JE. Pharmacoeconomics of Biosimilars: What Is There to Gain from Them? *Curr Rheumatol Rep*. 18(2016):50-59.
- Mulcahy AW, Hlavka JP, Case SR. Biosimilar cost savings in the United States: initial experience and future potential. Santa Monica, CA: RAND, 2017.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.