



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

**REGISTRO MEXICANO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE
TERAPIAS BIOLÓGICAS Y BIOCMPARABLES EN ENFERMEDADES
REUMÁTICAS**

(Fase III)

COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Investigador principal:

Comité científico:

Versión México 1.0 (marzo 2016)



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Índice

1.	FUNDAMENTO Y JUSTIFICACIÓN	3
	Manejo terapéutico de las enfermedades inflamatorias crónicas.....	5
	Terapia biológica y biocomparables en México para el control de enfermedades reumatológicas	7
	Marco legislativo de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano	9
	Justificación	11
2.	OBJETIVOS	12
3.	METODOLOGÍA.....	12
4.	ASPECTOS ÉTICOS.....	15
5.	DEFINICIONES Y VARIABLES.....	16
6.	RECOGIDA DE DATOS	22
7.	CODIFICACIÓN EN BIOBADAMEX.....	24
8.	CONTROL DE CALIDAD.....	24
9.	INFORMES PERIÓDICOS	24
10.	CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	26
11.	OTROS ASPECTOS.....	27
12.	DIRECCIONES Y TELÉFONOS DE INTERÉS	29
13.	BIBLIOGRAFIA	30



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

1. FUNDAMENTO Y JUSTIFICACIÓN

Enfermedades reumáticas. Carga de enfermedad e impacto socioeconómico.

Las enfermedades reumáticas afectan a más del 10% de la población general (1). La prevalencia difiere entre países y dentro del mismo país entre regiones, mientras que en España la prevalencia de Artritis Reumatoide (AR) es de un 0,5% (2), en México se eleva a 1.6%, con una estimación de 0.7% (IC 95% 0.5-1.0) en el norte del país (Nuevo León) y hasta 2.8% (IC 2.3-3.3.) en la región sureste (Yucatán) (3).

La carga de la enfermedad, así como el impacto social y económico que con lleva la AR han sido ampliamente estudiados en las últimas décadas. En México, en el 2014 se reportó que la AR tuvo un costo médico directo anual de \$5,944.00 (USD) por paciente y un gasto a cuenta del paciente de \$610.00 (USD) anual, lo cual representó destinar el 15% del ingreso familiar a dicha enfermedad⁴. Además del impacto económico directo, el grupo principalmente afectado son los adultos con edad de trabajar, de los cuales aproximadamente el 80% presentan dolor discapacitante, rigidez y reducción de la capacidad funcional⁵, que al mismo tiempo limita sus actividades y vida social⁶. En cuanto a la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario SF-36 Ambriz-Murillo y cols (tenemos algún interés especial en citar los nombres de lo contrario que sean solo referencias), concluyeron que es tan baja y equiparable con la calidad de vida que refieren los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, con puntuaciones medias de calidad de vida de 49,11 ($\pm 19,37$) y 48,06 ($\pm 18,84$) puntos,⁷ respectivamente. Por otro lado, Peláez-Ballestas I y cols, al aplicar el mismo cuestionario en distinta población encontraron que la calidad de vida; en la sumatoria del componente físico es menor con 48.2 (± 22.5) pto y la sumatoria del componente mental 55.1 (± 21.1) pto,⁸ lo cual es esperado dado que hasta el 70% de pacientes con AR muestran daños estructurales irreversibles en los primeros años del diagnóstico de la enfermedad.⁹

Anteriormente, en el 2006 Hernández-Cruz y *EquiO* incorporaron en el mismo estudio: factores económicos y la percepción del estado de salud, reportando que de los costes económicos directos el 33% correspondían a las consultas médicas, el 26% a tratamientos farmacológicos y el 23% a "otros" como las pruebas diagnósticas complementarias, al analizar la relación de dichos costes con las unidades de utilidad; se observó una mejoría de los pacientes con un valor medio de 0.18 en una escala de 0-1, con lo cual, los autores concluyen que los costes directos son elevados, sin embargo, que los años con calidad de vida también mejoran.¹⁰



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Además de la AR, otras enfermedades reumatológicas con una importante carga de enfermedad son las Espondiloartritis (ESPs). Las cuales son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten características inmunogenéticas, como ser del HLA-B27 positivo, características clínicas y radiológicas. Se incluyen en este grupo entre otras la espondilitis anquilosante (EA), la artritis psoriásica (APs), la artritis reactiva, las artritis enteropáticas (asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), un subgrupo de artritis crónica juvenil (espondilitis anquilosante juvenil) y las ESPs indiferenciadas, que no cumplen criterios de ninguna de las enfermedades citadas con anterioridad, aunque se sabe que muchas pueden ser un estadio precoz y se definirán con el tiempo.¹¹

La prevalencia de las ESPs oscila entre el 0,1 y 2,5% de la población¹²⁻¹⁷, presentando marcadas diferencias según raza y ámbito geográfico. La evolución clínica de las ESPs es a la anquilosis, la discapacidad y al deterioro de la calidad de vida.

En el mundo, se estima una prevalencia de la EA de 0.31% en Francia, 0.49% en Grecia y 0.9% en Estados Unidos (USA),¹⁸ siendo la enfermedad paradigma del grupo.

Peláez-Ballestas I y cols en población mexicana identificaron una prevalencia de 0.6% para ESPs, con prevalencia de EA en 0.1%.¹⁹ La calidad de vida se ve afectada de manera similar en EA que en AR, con un promedio de puntuación de 48.2 (± 22.5) en el sumatoria del componente físico y de 55.1 (± 19.9), en la sumatoria del componente mental.²⁰

En un 20% de los pacientes lleva a cambiar de profesión y en otro 20%²¹ a una invalidez permanente. La carga de enfermedad de la EA, medida en términos de utilidad, presenta una media de 0,59 (DE:0,30) en una escala de 0 a 10, donde 0 es muerte y 10 es máxima salud.²²

Previo al uso de los Biológicos se consideraba que el costo del tratamiento era relativamente bajo, estimando en España un coste medio anual por paciente de €7.920,²² Francia en €2.064 y en € 1.750 para USA. Posteriormente, el uso de los FARME han demostrado ser eficaces conllevando un incremento en el costo del tratamiento, de lo cual aún hace falta información.²³

En México, se ha reportado un costo directo de la EA por paciente/año de \$1,710.8 (USD).²⁴ Dado que el dato mexicano está en USD, no se puede hacer la comparación con lo reportado en el resto de los países, ya que no es equiparable por diferencias en año y del tipo de cambio, sin embargo, se sabe que del ingreso familiar los pacientes destinan el 10% a la enfermedad. Estos costes se incrementan significativamente con el empeoramiento de la enfermedad.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Por otro lado, La APs es otra enfermedad del grupo de las ESPs, aunque la prevalencia no es bien conocida la mayoría de los reportes coinciden en que afecta a una tercera parte o alrededor del 30%,²⁵ de los pacientes que presentan psoriasis cutánea, la cual tiene una prevalencia de 1-3% en la población mundial,²⁶ ligeramente mayor en EUS con 3.2%.²⁷ Existen reportes que en alrededor del 80% de los casos la psoriasis cutánea, puede preceder hasta por diez años a la artritis psoriásica,^{27,28} sin embargo, su evaluación es variable, poco predecible y subdiagnosticada, ya que puede ser poco destructiva o muy erosiva y deformante, observándose esto entre el 40%-60% de los pacientes.²⁹ En algunos casos, aproximadamente el 15%,³⁰ los pacientes pueden desarrollar artritis psoriásica hasta 4.4 años previos a la psoriasis cutánea.³¹

La carga de discapacidad física es importante en estos pacientes y aunque la media del índice de HAQ es generalmente menor en pacientes con APs que en pacientes con AR, las puntuaciones de dolor son comparables entre ambas enfermedades.³² En cuanto a calidad de vida, la dimensión mental del SF-36, está típicamente alterada reflejando problemas de salud mental, limitaciones de salud emocional y de función social.³² También, medidas de función física y Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) son peores en APs que en población general y en pacientes con otras artropatías inflamatorias³³. En cuanto al impacto económico de la APs, en EEUU, los costes directos anuales en salud se estimaron por encima de 1,9 billones de dólares, suponiendo los costes indirectos entre el 52 y el 72% de los costes totales. Tanto los costes directos como los indirectos derivados de la APs se incrementan con un empeoramiento de la función física y con mayor actividad de la enfermedad³².

En España, de acuerdo a los datos del Registro Español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER), en noviembre de 2013 los diagnósticos mencionados anteriormente son los más prevalentes: AR en el 51.42%, EA en el 16.2% y el 15.95% con APs.³⁴ Al igual que en México, en donde de acuerdo al registro mexicano de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADAMEX), se reportaron las prevalencias para AR en 79.09%, EA 7.96% Y APs 4.40%.³⁵

Manejo terapéutico de las enfermedades inflamatorias crónicas

El tratamiento de estas enfermedades es complejo, dado que requieren un manejo multidisciplinario y temprano en el que se deben incluir medidas no farmacológicas, como terapia física, ocupacional y psicológica, así como el tratamiento con fármacos de diferentes mecanismos de acción, como el uso crónico de analgésicos, antiinflamatorios no esteroides (AINE) o glucocorticoides. La piedra angular del manejo actual de estas enfermedades es la instauración temprana de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

(FARME) sintéticos, tales como el metotrexato, la sulfasalazina o la leflunomida, para controlar la actividad de la enfermedad, ya sea la remisión o la baja actividad inflamatoria, que permitan disminuir síntomas y daño articular.³⁷ En México se ha establecido que una vez diagnosticada AR se debe iniciar un FARME lo antes posible, de primera elección con: Metotrexato y de existir contraindicación con Leflunomida, o en formas leves de AR con Sulfasalazina, Cloroquina o Hidroxicloroquina²⁴.

Durante las últimas décadas se han multiplicado las opciones de los FARME con el desarrollo de fármacos innovadores entre los que se encuentran FARME convencionales, dirigidos y biológicos. La terapia biológica utiliza proteínas modificadas como: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión o interferones. En una definición más amplia se podrían considerar dentro de la terapia biológica agentes sintéticos diseñados para actuar en moléculas de forma selectiva con propósitos terapéuticos. La terapia biológica en las enfermedades reumáticas tiene como objetivo regular el desequilibrio (celular y molecular) propio de la inflamación crónica. Los productos que hoy en día se utilizan en la terapia biológica tienen mecanismos de acción, vías de administración y propiedades farmacocinéticas, y farmacológicas diferentes, que hacen prever aspectos de seguridad específicos. Sin embargo, en México el uso de FARME sintético tiene una frecuencia de uso mayor que el de los FARME biológicos, dado que representa un menor gasto para las instituciones públicas de salud y por lo tanto existe mayor disponibilidad.²⁴ Por otro lado, una desventaja de los FARME sintéticos, es que en combinación para aumentar su eficacia con el riesgo de aumentar también la toxicidad gastrointestinal y hepática³⁸.

En cuanto a la terapia biológica, ensayos clínicos han demostrado su eficacia,³⁹⁻⁴² sin embargo, para confirmar la seguridad la información de estos ensayos clínicos ha sido limitada con un seguimiento de 24 semanas hasta 2 años.⁴³ En la revisión sistemática de Storage SS y cols. dentro de los eventos adversos se encontraron casos de tuberculosis, eventos cardiovasculares, sangrados gastrointestinales, células cancerosas, alteraciones en las pruebas de función hepática, entre otros.⁴⁴ En consecuencia, se ha considerado necesario realizar evaluaciones en escenarios reales para conocer la seguridad de este grupo farmacológico en la práctica clínica y con este fin se han llevado a cabo diferentes registros,^{45,46} la mayoría en países desarrollados. Sin embargo, los resultados han sido muy variables, debido a las diferentes metodologías y análisis implementados, además de que se deberían considerar los aspectos demográficos, socioeconómicos y de atención médica particulares de cada sociedad, sobre todo en aquellas con economías emergentes, donde hay diferencias importantes con respecto a la terapia biológica, tales como el coste y acceso de estos medicamentos, dado que dicho escenario epidemiológico repercute en un mayor riesgo de infecciones.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

En respuesta a la necesidad de farmacovigilancia surgió, en España durante el año 2000 BIOBADASER, el cual fue la pieza angular para otras versiones adaptadas en Latinoamérica y el cual se adaptó en el 2008 a México con el nombre BIOBADAMEX.⁴⁷

Terapia biológica y biosimilar en México para el control de enfermedades reumatológicas

Existe evidencia clínica que demuestra que la terapia biológica es efectiva en monoterapia o en combinación con Metotrexato,⁴⁸ En el caso de México, hasta el 2014 la terapia combinada de FARMES se reporta como más utilizada que la terapia biológica, esto por su amplia disponibilidad en los servicios de salud pública fomentado a la vez por el menor gasto que representa para las instituciones. Esta actualización de las guías hace hincapié en vigilar la toxicidad que conlleva la combinación de FARMES sintéticos.

En cuanto a la terapia biológica en México se tiene aprobado el uso de 8 fármacos biológicos: 4 de ellos son agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral: infliximab, etanercept, adalimumab y certolizumab pegol, una proteína de fusión moduladora de la activación de células T: abatacept, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la interleucina 6: tocilizumab; un anticuerpo monoclonal contra el CD20: rituximab; y un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor activador de los linfocitos B (BAFF): belimumab.

De estos 8 fármacos (denominación distintiva, farmacéutica y año) tres cuentan con registro, para su comercialización ante la Comisión federal para la protección de riesgo sanitarios (COFEPRIS), previo al inicio de BIOBADAMEX I (2008 a 2011): etanercept (Enbrel Pfizer 1999), adalimumab (Humira, AbbVie 2003) y rituximab (Mabthera, Roche 1998), mientras se realizaba el mismo registro se incorporaron: abatacept (Orencia, Bristol-Myers Squibb 2009), tocilizumab (Roactemra, Roche 2009) e infliximab (Remicade, Jassen). Los últimos dos biológicos, que no figuran en BIOBADAMEX I y que se incluirán en BIOBAMEX II son certolizumab pegol (Cimzia, Productos farmacéuticos, 2012) y belimumab (Benlysta IV, GlaxoSmithKline 2012)⁴⁹

Este registro originalmente llamado BIOBADASER fue creado por la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en el 2000, con los objetivos de vigilar activamente la seguridad de medicamentos biológicos en situación real para enfermedades reumáticas, identificar acontecimientos adversos, estimar riesgo de efectos adversos y estimar la efectividad utilizando la supervivencia de los fármacos como marcador subrogado. Este tipo de registros han demostrado ser útiles en cuanto a la vigilancia de potenciales problemas de seguridad de forma proactiva de las terapias biológicas (29). En el año 2006, se ponen en marcha la segunda fase llamada BIOBADASER II y



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

actualmente, se encuentra en ejecución la fase III.. Con los mismos objetivos de BIOBADASER en España surge BIOBADAMEX I y en este protocolo BIOBADAMEX II, en respuesta a la necesidad de vigilar la efectividad y seguridad de la terapia biológica, adaptada a las condiciones sociales, demográficas y de comorbilidades en población mexicana.

De acuerdo a los resultados de BIOBADAMEX I los fármacos biológicos más utilizados fueron: etanercept en el 25.6% de los tratamientos, infliximab en el 19.8% y adalimumab en el 14.6%. Los autores concluyen que se encontró un alto porcentaje de retención en el grupo en terapia biológica, 80% en un año y hasta el 45% a los 48 meses, sin embargo, que también existe una mayor tasa de eventos adversos, 178 vs.109/1000pacientes/año en los participantes tratados con biológicos vs controles, respectivamente, hasta 1.6 veces más riesgo de presentar eventos adversos, en el tratamiento con biológicos vs controles.

La necesidad de esta segunda fase del BIOBADAMEX II se justifica por el hecho de que es necesario continuar con el seguimiento de los nuevos fármacos biológicos aprobados después del BIOBADAMEX I o el 2012: certolizumab pegol y belimumab, así como también retomar el registro para fines de farmacovigilancia de aquellos comercializados antes de dicha fecha que presentan una menor prevalencia de prescripción como son el: etanercept, Infliximab, adalimumab, rituximab, abatacept y tocilizumab. Dado que en estos compuestos la información de seguridad es aún poco conocida en condiciones de práctica clínica diaria o “en la vida real” y el indicador riesgo beneficio, continua siendo un debate entre los especialistas en Reumatología⁵⁰.

Además de estos fármacos biológicos, en el 2012 la COFEPRIS aprobó el medicamento biocomparable de etanercept llamado Inifinitam para el tratamiento de la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis en placa moderada a grave, posteriormente, en el 2014 la misma comisión, aprobó el uso terapéutico de Remsima, biosimilar de infliximab, comercializado por Probiomed para el tratamiento de artritis reumatoide.

Según la EMA un medicamento biosimilar, llamado biocomparable en México, es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico ya existente (el “medicamento de referencia”) (Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares) Doc. Ref.: EMA/837805/2011, aprobado a fecha 27 de septiembre de 2012). El principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia es la misma sustancia biológica, pueden existir ligeras diferencias debido a los métodos de producción. Al igual que los medicamentos biológicos innovadores, el biosimilar posee un grado de variabilidad natural. Para que un medicamento biosimilar sea autorizado es necesario demostrar que la variabilidad y las diferencias entre él y su medicamento de referencia no afectan a la seguridad ni a la eficacia (Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares) Doc. Ref.: EMA/837805/2011, aprobado a fecha 27 de septiembre de 2012). Un medicamento biosimilar se utiliza en la misma dosis para tratar la misma enfermedad. Si existieran precauciones específicas que deban considerarse a



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

la hora de tomar el medicamento de referencia, en general también serán aplicable al biosimilar (Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares) Doc. Ref.: EMA/837805/2011, aprobado a fecha 27 de septiembre de 2012). Los biosimilares se autorizan varios años después de que se haya autorizado el medicamento de referencia, una vez que se terminan los periodos de patente y de protección de datos. Para poder comercializar estos medicamentos, los titulares han tenido que llevar a cabo un concienzudo proceso de desarrollo y fabricación, demostrar consistencia y homogeneidad en el proceso de fabricación del medicamento, comparabilidad con el de referencia, estudios de farmacocinética y farmacodinamia del biosimilar respecto al de referencia, ensayos clínicos comparativos, estudios de garantía de no inmunogenicidad hasta donde lo hace cualquier otro medicamento innovador cuando sale al mercado o cuando cambia su proceso de fabricación. Todo ello, siguiendo las guías de la EMA (30).

Al respecto, algunos miembros del Colegio Mexicano de Reumatología durante el 2013 declararon su postura respecto a los medicamentos biocomparables o biosimilares, que, no se garantiza la igualdad de estos con los innovadores (u originales) y tampoco es posible extrapolar la eficacia, ni la seguridad, por lo tanto no deben considerarse como intercambiables, además, rechazan la sustitución o intercambio entre medicamentos innovadores y biocomparables en el sector de salud pública en México, ya que no se puede dar un adecuado seguimiento para evaluar seguridad⁵¹.

Marco legislativo de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Publicada el 7 de enero de 2013 en el DIARIO OFICIAL.⁵²

Que con fecha del 8 de marzo de 2012, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de la presente norma, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentarán sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

La Introducción de esta norma menciona:

“El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.

Las reacciones adversas de los medicamentos se definen como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el humano para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica” (Organización Mundial de la Salud -OMS-, 1972) y a la farmacovigilancia como:

“La ciencia que versa sobre la forma de: recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (Organización Mundial de la Salud -OMS-, 2002). El alcance de la presente Norma se define en el rubro 1 “Objetivo y Campo de aplicación”.

La detección de las reacciones adversas a los medicamentos se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización, para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $<1/1\ 000$), de inicio tardío o en poblaciones específicas (niños, ancianos, mujeres embarazadas, entre otros), dado que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos.

El Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos ha seleccionado como metodología para la detección de las Reacciones Adversas a los Medicamentos, a la Notificación Espontánea, ya que a través del tiempo ha demostrado su utilidad para detectar reacciones adversas nuevas. Este método emplea la valoración de la causalidad, cuya finalidad es disminuir la ambigüedad de los datos, así como evitar conclusiones erróneas, mediante la utilización de los algoritmos estandarizados.

A nivel mundial, las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, incluyendo a los medicamentos biotecnológicos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales procedentes de los países miembros y provenientes de los profesionales de la salud, pacientes, la industria farmacéutica y los centros de investigación, ingresan a la base de datos de la OMS (vigibase), dotada de una arquitectura neural, donde se les aplica un procedimiento estadístico que permite encontrar reacciones adversas nuevas (señales). La confirmación de asociación entre la Reacción Adversa y el Medicamento se demuestra mediante la realización de estudios epidemiológicos.⁵²

Los procedimientos ha realizarse en BIOBADAMEX II y conceptos a utilizar, estaran sugetos a la anterior norma.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Justificación

La eficacia y aceptación por los pacientes de las terapias biológicas es un hecho, pero la seguridad a largo plazo en poblaciones no seleccionadas es necesario seguir estudiándola, sobre todo en los productos que han llegado más recientemente al mercado. Siguiendo lo dispuesto en el marco normativo sobre farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano y las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) es necesario establecer estrategias que permitan vigilar estrechamente la posible aparición de reacciones adversas de los medicamentos biológicos innovadores y biocomparables utilizados para el control de enfermedades reumatológicas. De los 8 medicamentos biológicos, 3 de ellos (infiximab, etanercept y adalimumab) han sido ampliamente estudiados en condiciones de práctica clínica habitual. De los 5 biológicos restantes, han sido clasificados como medicamentos que precisan seguimiento adicional para hacer suficiente la información sobre seguridad en condiciones de práctica clínica habitual; rituximab por una menor prevalencia de su prescripción y del resto (tocilizumab y certolizumab pegol) por contar con menor tiempo desde su comercialización. Además de los medicamentos citados anteriormente, otros incluidos en el arsenal terapéutico de las enfermedades reumatológicas son los biocomparables Infinitam y Remsima aprobados en México por la comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS).

La estrategia que ha mostrado mejores resultados en cuanto a la vigilancia de potenciales problemas de seguridad de forma proactiva de las terapias biológicas han sido la implementación de registros. Este tipo de registros es fundamental para poder establecer la probabilidad de ocurrencia de un acontecimiento adverso concreto fuera de los ensayos clínicos. Por ello y dando continuidad al proyecto BIOBADAMEX, se propone la puesta en marcha de la segunda fase del registro, donde se actualiza e incorporan novedades normativas y tecnológicas. Todo ello, será de utilidad para proporcionar, de forma continua, la mejor información sobre la seguridad de los medicamentos, que hará posible la adopción de las medidas oportunas y segura, de modo, que los medicamentos disponibles en el mercado prestan una relación beneficio-riesgo favorable a la población en las condiciones de uso autorizadas.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de la fase III del proyecto BIOBADAMEX son:

- Identificar acontecimientos adversos relevantes que aparezcan durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas y medicamentos biocomparable, y estimar su frecuencia de aparición.
- Identificar efectos adversos inesperados.
- Identificar acontecimientos adversos relevantes que aparezcan tras la suspensión del tratamiento.
- Evaluar, en condiciones no experimentales, el tiempo transcurrido hasta la suspensión de terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas, así como los motivos que llevan a dicha interrupción: efecto secundario, ineffectividad o pérdida de efectividad del biológico, remisión o muerte.
- Evaluar la evolución de la actividad en los pacientes incluidos en el registro.
- Conocer que terapia ofrece un menor índice riesgo beneficio
- Conocer los patrones de prescripción e indicaciones

3. METODOLOGÍA

Diseño

Estudio de cohorte, prospectivo para el seguimiento de acontecimientos adversos y seguridad en tratamientos biológicos y biocomparables en pacientes con enfermedades reumatológicas, con las características propias de los mismos: los pacientes se incluyen a medida que comienzan con el tratamiento diana — y permanecen en él mientras dure la exposición al mismo. Dado que se desconoce si la exposición puntual a biológicos tiene efectos a largo plazo, consideramos que los pacientes están expuestos de forma indefinida, de modo que el paciente incluido es seguido de forma indefinida aún después de haber suspendido toda terapia biológica.

Los pacientes que entren en el registro serán evaluados al menos una vez cada año, salvo que se produzcan modificaciones —notificaciones— a medida que se produzcan cambios en el tratamiento (ya sean suspensión, cambios de fármaco, o de dosis) o por aparición de acontecimientos adversos.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Pacientes

Población diana

Pacientes con diagnóstico de cualquier enfermedad reumatológica que estén o que requieran comenzar tratamiento con fármacos biológicos o biocomparables.

Población accesible

Pacientes con tratamiento con fármacos biológicos o biocomparables por cualquier enfermedad reumatológica atendidos en los Servicios de Reumatología de los centros que decidan participar en la segunda fase del registro.

En la actualidad, el total de centros que participaran en la fase II es de 10.

Muestra

Pacientes con cualquier enfermedad reumatológica en tratamiento con fármacos biológicos o biocomparables reclutados, consecutivamente, atendidos en los centros que decidan participar en BIOBADAMEX III.

Reclutamiento

El CMR establecerá estrategias para lograr la máxima difusión de esta fase, advirtiendo del interés y de la responsabilidad de los profesionales sanitarios que atienden a pacientes en **tratamiento con medicamentos sujetos a seguimiento adicional**, como los medicamentos biológicos y biocomparables, tal y como se detalla en la norma oficial mexicana, "r qt" r" sv g" ug" tgi w r" r" h p u n c r e l o p" { " q r g t c e l o p" f g" r" h c t o c e q x l i h c p e l c. Se informará de la segunda fase del registro, entre las que destaca, los nuevos fármacos a registrar (biológicos y biocomparables), la nueva definición de reacción adversa según el Real Decreto 577/2013 y la incorporación del índice de Charlson, como variable de comorbilidad del paciente. Se insistirá a los profesionales que se amplié el registro a pacientes con diagnóstico diferente de AR.

Las estrategias para difundir la tercera fase del registro se realizará a través de los canales de información habituales del Colegio Mexicano de Reumatología: Carta a socios, Página Web del CMR, Revista de Reumatología y Congreso Nacional de Reumatología.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Criterios de selección de centros

El primer año de esta nueva fase del BIOBADASER participarán los centros seleccionados para BIOBADAMEX II que permanecen activos (Tabla I) y todos los centros nacionales que decidan participar voluntariamente en esta fase II

Tabla 1. Centros participantes en la fase II de BIOBADAMEX.

- **Hospital General Regional IMSS Chihuahua**
 - **UMAE Torreón**
 - **CMN La Raza**
 - **CMN S XXI**
 - **CMN 20 Noviembre**
 - **Hospital Regional 1 de Octubre**
 - **UMAE Monterrey**
 - **Hospital Regional ISSSTE Mérida**
 - **Hospital General CMN La Raza (Pediatria)**
- **Clínica de Investigación en Reumatología y Obesidad, Guadalajara, Jalisco.**

Criterios de selección de pacientes

Se seleccionarán pacientes con cualquier enfermedad reumatológica siempre que cumplan con los siguientes criterios:

1. Pacientes de AR que comiencen tratamiento o se encuentren en tratamiento, con terapia biológica o biosimilar en los centros participantes, a partir del inicio de la fase II
2. Pacientes con cualquier otro diagnóstico que comiencen tratamiento o se encuentren en tratamiento con terapia biológica o biosimilar en los centros participantes, a partir del inicio de la fase II.
3. Pacientes que se encuentren en tratamiento con terapias biológicas o lo hayan suspendido, por cualquier causa, siempre y cuando no haya transcurrido más de un año desde que tomaron por última vez el tratamiento y se disponga de todos los datos necesarios para el registro del paciente, del tratamiento y de los acontecimientos adversos.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

No es criterio de exclusión que el paciente esté incluido en un estudio previo, siempre y cuando el tratamiento utilizado por el paciente sea conocido.

4. ASPECTOS ÉTICOS

Consideraciones generales

Este estudio deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con las normas de BPC. El investigador asegurará que el estudio se realiza en plena conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki referente a la investigación médica en seres humanos ("Recomendaciones para los médicos que participan en investigación biomédica con seres humanos"). Una copia de la Declaración de Helsinki se encuentra en el Anexo 1 de este protocolo y puede accederse a ella a través de la página web de la Organización Médica Mundial; <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.

El investigador accede, con la firma de este protocolo, a seguir las instrucciones y procedimiento descritos en el mismo y por lo tanto cumplirá los principios de BPC en los cuales se basa.

Consentimiento informado

El investigador debe explicar a cada paciente (o representante legalmente autorizado) la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración prevista y los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que este le pueda suponer. Cada uno de los participantes debe ser advertido de que su participación en el estudio es voluntaria y de que puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento médico posterior, ni a su relación con el médico que le trata.

El CI será proporcionado mediante un escrito estándar, en lenguaje fácilmente comprensible para el participante. El paciente ha de escribir su nombre y el del médico informante de su puño y letra, fechar y firmar el CI, así como recibir una copia del documento firmado. Si el sujeto no puede leer o firmar los documentos puede realizarse una presentación oral o puede obtenerse la firma del representante legal autorizado del sujeto, siempre que lo presencie un testigo no involucrado en el estudio y se mencione en el mismo documento y/o historia clínica.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Ningún paciente puede ser incluido en el estudio sin haber otorgado previamente su CI.

Confidencialidad

Confidencialidad de la información

Mediante la firma del protocolo, el investigador se compromete a mantener toda la información proporcionada por el Promotor en estricta confidencialidad y a que insistirá en el mantenimiento de la misma por parte de su equipo. Los documentos del estudio proporcionados por el Promotor deberán ser guardados convenientemente para asegurar su confidencialidad. La información proporcionada por el Promotor al investigador no podrá ser revelada a terceras partes sin la autorización directa por escrito del primero, excepto en la medida necesaria para obtener el CI de los pacientes que quieran participar en este estudio.

Confidencialidad de los datos

La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

Si como excepción, por motivos legales o en caso de una auditoría para evaluar la calidad de los datos, fuese obligatorio el conocimiento de la identidad del paciente, el promotor del estudio deberá mantener siempre las normas de confidencialidad.

La base de datos que genere el estudio no contendrá identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no será posible desvelar su identidad. Dicha identidad quedará siempre entre la relación médico-paciente, y no podrá conseguirse sin el consentimiento de ambos.

5. DEFINICIONES Y VARIABLES

Definiciones operativas

Reacción adversa: cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, incluyendo así las



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

reacciones adversas derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización, abusos y errores de medicación.

Acontecimiento adverso grave: todo suceso desfavorable que, independientemente, de la dosis:

- Produzca la muerte
- Ponga en peligro la vida
- Precise de ingreso hospitalario o lo prolongue
- Produzca una discapacidad persistente o importante
- Produzca malformaciones congénitas

Acontecimientos médicos importantes que no pongan en peligro inmediato la vida ni produzcan la muerte pero que comprometan al paciente o requieran intervención para prevenir alguno de los resultados enumerados en la definición anterior, también se considerarán acontecimientos adversos relevantes.

Terapia biológica: es aquella que utiliza proteínas modificadas como : anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión o interferones. En una definición más amplia se podrían considerar también dentro de la terapia biológica agentes sintéticos diseñados para bloquear de forma selectiva mecanismos patogénicos con propósitos terapéuticos. En el momento actual, cumplirían con esta definición en las enfermedades reumáticas los siguientes fármacos biológicos: infliximab, etanercept, anakinra, adalimumab, rituximab, abatacept, tocilizumab, certolizumab pegol, y belimumab.

Terapia con biocomparables: se desarrolla después de que termina la patente de un fármaco biológico y se desarrolla justamente imitando a este medicamento biológico ya existente (el “medicamento de referencia o innovador”). El principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia es esencialmente la misma sustancia biológica, aunque existen ligeras diferencias debido a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción.⁵¹ En la actualidad, cumplen con esta definición en las enfermedades reumáticas los siguiente biocomparables: Infinitam y Remsima.

Comorbilidad: presencia de patologías que acompañan a la enfermedad reumática, considerada como primaria antes del inicio de tratamiento con terapia biológica o con biocomparables. Los problemas de salud acaecidos después del inicio del tratamiento y asociados con el fármaco se consideran reacciones adversas.

Para evaluar la causalidad de las reacciones adversas de la terapia biológica y biocomparables se propone el Algoritmo de Naranjo y col (31, 32), por ser métodos generalmente aceptados y los más ampliamente utilizados para la evaluación de la causalidad en la práctica clínica, ya que ofrecen una metodología simple para



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

diferenciar entre comorbilidad y reacción adversa, reduciendo al mínimo, e incluso eliminando, el sesgo de medición.

	Sí	No	Se desconoce	Puntuación
1. ¿Existen informes previos concluyentes sobre esta reacción adversa?	+1	0	0	
2. ¿Apareció la reacción adversa tras administrar el fármaco?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa al suspender el medicamento o administrar un antagonista selectivo?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa al administrar placebo?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (aparte del medicamento) que pudieran haber causado la reacción adversa?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa readministrando el medicamento?	-1	+1	0	
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos?	+1	0	0	
8. ¿Se agravó la reacción al aumentar la dosis o menguó al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Había tenido el paciente una reacción parecida a fármacos similares en alguna exposición previa?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el efecto indeseable por cualquier evidencia objetiva?	+1	0	0	

Puntuación final: definitiva, ≥ 9 ; probable, 5-8; posible, 1-4; dudosa, ≤ 0 .

Para disminuir la variabilidad en la recogida de comorbilidad al inicio del tratamiento se propone la inclusión del índice de comorbilidad de Charlson. Este índice asigna a cada uno de los procesos determinados un peso (puntuación de 1 a 6) en función del riesgo relativo de muerte, que se transforma en una puntuación global mediante la suma de pesos.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

	Infarto de miocardio
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica
	Enfermedad cerebrovascular
	Demencia
1 punto	Enfermedad respiratoria crónica
	Enfermedad del tejido conectivo
	Úlcus péptico
	Hepatopatía leve
	Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órganos diana
	Hemiplejía
	Insuficiencia renal crónica moderada-severa
2 puntos	Diabetes con afectación de órganos diana
	Tumor sin metástasis
	Leucemia
	Linfoma
3 puntos	Enfermedad Hepática moderada o severa
	Tumor Sólido con metástasis
6 puntos	SIDA (no únicamente HIV positivo)



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Infarto agudo de miocardio(IAM): Evidencia en la historia clínica de hospitalización por IAM, se excluyen los cambios electrocardiográficos sin antecedentes médicos.

Insuficiencia cardíaca: Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores.

Enfermedad arterial periférica: Incluye claudicación intermitente, intervenidos de *by-pass* periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm. de diámetro

Enfermedad cerebrovascular: Pacientes con accidente vascular cerebral y mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio.

Demencia: Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.

Enfermedad respiratoria crónica: Evidencia en la historia clínica, exploración física o en exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica

Úlcera gastroduodenal: Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo por *ulcus* (incluye hemorragia digestiva alta).

Conectivopatía: Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.

Hemiplejia: Evidencia de hemiplejia o paraplejia por cualquier causa.

Insuficiencia renal crónica: Incluye pacientes en diálisis o con creatinina $> 3\text{mg/dl}$ de forma repetida durante los últimos 3 meses.

Hepatopatía crónica leve: Sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica). Los casos de VHC y VHB quedaran documentados en otro apartado

Hepatopatía crónica moderada/severa: Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).

Diabetes: Pacientes con insulina o hipoglucemiantes orales pero sin complicaciones tardías (no incluye los tratados exclusivamente con dieta).

Diabetes con lesión órganos diana: Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.

Tumor o neoplasia sólida: Pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas. Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico.

Leucemia: Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucosis aguda.

Linfoma: Incluye linfomas, enfermedad de Waldstrom y mieloma.

SIDA definido: No incluye portadores asintomáticos.

Infectividad: falta de respuesta al tratamiento biológico o biocomparables en condiciones de práctica clínica habitual. Se medirá a través de índices de actividad de la enfermedad reumática, para las tres patologías más prevalentes: AR (DAS28) EA (BASDAI) y APs (DAS28), antes del inicio del tratamiento biológico, al menos, una



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

vez al año desde el inicio del mismo, y siempre que se sospeche ausencia de control de la actividad de la enfermedad.

Variables principales

Rctc'grtqdlgvkq'f guetr vkq"

La variable principal de este objetivo es el acontecimiento adverso relevante, que se recoge de dos formas, mediante una pregunta abierta y en un término basado en la nomenclatura del MedDRA (*Ogf lecr' Flevkpct{ "lqt" Ftwi "Tgi wvqt{ "Cevkklgu*). Posteriormente se crearán a partir de esta:

- Una variable nominal (si/no), que identifique la incidencia de acontecimientos adversos en general.
- Variables categóricas de acontecimientos por órganos o sistemas, basadas en el SOC (*uvr gtlqt"qtf gt" erc uulttecvkp*) de MedDRA, relacionado con el término elegido.

Se recogerá la siguiente información de todos los pacientes que hayan presentado un acontecimiento adverso relevante:

- Fecha de aparición del acontecimiento adverso
- Comorbilidades para el cálculo del Índice de Charlson, al inicio del tratamiento con fármaco biológico o con biosimilar (Ver apartado 5 (definiciones operativas: comorbilidad)).
- Tratamientos concomitantes que estaba recibiendo el paciente en el momento de aparición del acontecimiento adverso.
- Gravedad del acontecimiento. Las distintas categorías de esta variable ordinal son:
 - Grave
 - No Grave
 - Mortal
- Desenlace del acontecimiento, se clasifican en:
 - Desconocido
 - Recuperado sin secuelas
 - Recuperado con secuelas
 - Todavía no recuperado
 - Muerte por causa del AA



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

- Muerte. El fármaco puede haber contribuido
- Muerte. No relacionada con el fármaco
- Malformación congénita en el momento del nacimiento de la descendencia de pacientes incluidos en BIOBADAMEX III

Rctc'grtqdlg'kq'f g'xcmtcelôp'f g'ic'lwv gtxkkgpelc'f grltcvco kypvq"

La variable principal será el tiempo con tratamiento. Se medirá en días desde el inicio del tratamiento hasta el cambio de dosis o interrupción, y la información para calcularla se recogerá en las preguntas de fecha de inicio, fecha modificación de dosis y fin de tratamiento. Se considerará interrupción del tratamiento si no tiene lugar la administración del fármaco tras un período igual al cuádruplo del tiempo máximo entre dosis.

Se determinará la fecha de disminución de dosis y fecha de interrupción y el motivo de la misma:

- La fecha que se recoge de fin de tratamiento es aquella en la que se administró la última dosis.
- El motivo principal de suspensión es el que tenga más peso a la hora de suspender el tratamiento: las opciones serán a) inefectividad, 2) acontecimiento adverso y 3) otros.
- Otras causas de la interrupción del tratamiento. Deben especificarse y pueden incluir desde la decisión del paciente, a problemas de abastecimiento del producto, o deseo de gestación. Suspender un fármaco por "decisión médica" no es un motivo admisible.

6. CONCENTRADO DE DATOS

No se establecerán momentos protocolizados de recogida de acontecimientos adversos, sino que las notificaciones tendrán lugar en el momento en el que ocurran los eventos o cuando el paciente acuda a consulta rutinaria para el control de la enfermedad.

Los datos se recogerán en una aplicación *qp'ndg* diseñada *cf'j qe*. Estos datos serán monitorizados por una persona contratada y entrenada para ello y, además, deberán volcarse a una base de datos relacional que permitirá obtener consultas para el análisis.

En la aplicación, a la que se accede por contraseña individualizada, se recogerán sistemáticamente los siguientes datos:

- Datos identificativos del centro, y del servicio o unidad (incluido responsable de las comunicaciones



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

con BIOBADASER)

- De los pacientes:
 - Sexo
 - Fecha de nacimiento
 - Diagnóstico, y fecha del mismo.
 - Comorbilidades para el cálculo de índice de Charlson (Ver apartado 5 (definiciones operativas: comorbilidad).
 - Actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento con biológico o biosimilar.
 - Para AR y APs: Número de articulaciones inflamadas (28), número de articulaciones dolorosas (28), escala visual analógica del paciente y VSG. DAS28 referido (si no se dispone de la información anterior).
 - Para EA: BASDAI.
- Datos del tratamiento:
 - Fármacos: Se refiere a tratamientos biológicos, tantos como el paciente llegue a utilizar durante el seguimiento. De estos se recogerá:
 - Nombre comercial del biológico, su producto activo.
 - Fechas de inicio y fin.
 - Actividad de la enfermedad al menos una vez al año, desde el inicio del mismo, y siempre que se sospeche falta de efectividad del fármaco.
 - Para AR y APs: Número de articulaciones inflamadas (28), número de articulaciones dolorosas (28), escala visual analógica del paciente y VSG. DAS28 referido (si no se dispone de la información anterior).
 - Para EA: BASDAI.
 - Cambio de dosis, causa, nueva dosis administrada y fecha.
 - Causas de interrupción.
 - Tratamientos concomitantes.
 - Antecedentes de tuberculosis.
- Datos sobre acontecimientos adversos relevantes:
 - Tipo, según descripción MedDRA.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

- Gravedad.
- Desenlace.
- Lote del biológico o biosimilar (En caso de acontecimiento adverso grave o mortal)
- Infecciones especificadas.

7. CODIFICACIÓN EN BIOBADAMEX III

Cada paciente tiene asignado un código único autonumérico que no debe ser cambiado aunque el paciente cambie de centro. El médico responsable de un paciente deberá notificar, si tuviera lugar, el cambio de centro lo antes posible, tanto al nuevo responsable en el centro al que acude el paciente, como al CMR, para evitar que su código varíe con la nueva situación asistencial.

8. CONTROL DE CALIDAD

La inclusión de pacientes, las modificaciones del tratamiento y los acontecimientos adversos, podrán ser comunicadas en cualquier momento. Además, una vez al año —o eventualmente cada seis meses, en el caso de fármacos recién aprobados—, se realizarán los siguientes controles para la validación de los datos:

- Monitorización *qp/npq* por un monitor con experiencia en farmacovigilancia. Esta se realizará semanalmente, para detectar anomalías en los datos introducidos y cotejarlas con los médicos que los introducen en la aplicación. Cuatrimestralmente, se realizará una descarga de datos de la plataforma para realizar un control de calidad de los mismos y se enviará a los investigadores un informe con las incidencias detectadas y con sugerencias de oportunidades de mejora.
- Monitorización *lp"ukwv*. El monitor del estudio se desplazará anualmente a cada centro y comprobará, con las historias médicas de los pacientes, que los datos recogidos corresponden a los que aparecen en la historia del paciente. Esta monitorización se hará a partir del segundo año en los centros que continúen en el BIOBADAMEX III

La aplicación contiene filtros que limitan la entrada de datos poco fiables (fuera del margen admisible, etc).

9. INFORMES PERIÓDICOS

Se producirá un informe anual con la siguiente información:

- Número de centros participantes.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

- Número de pacientes en tratamiento que han sido incluidos y descripción:
 - Sexo.
 - Edad al inicio del tratamiento.
 - Diagnósticos.
 - Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento.
 - Tratamientos biológicos recibidos.
- Información sobre las interrupciones del tratamiento:
 - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones.
 - Curva de supervivencia hasta la interrupción.
 - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones por ineficacia.
 - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones por acontecimientos adversos.
 - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones por otros motivos.
- Información sobre los acontecimientos adversos:
 - Frecuencia absoluta y relativa de los acontecimientos adversos durante el tratamiento:
 - En total.
 - Por aparatos y sistemas.
 - Específicos.
 - Frecuencia absoluta y relativa de los acontecimientos adversos tras la suspensión del tratamiento.

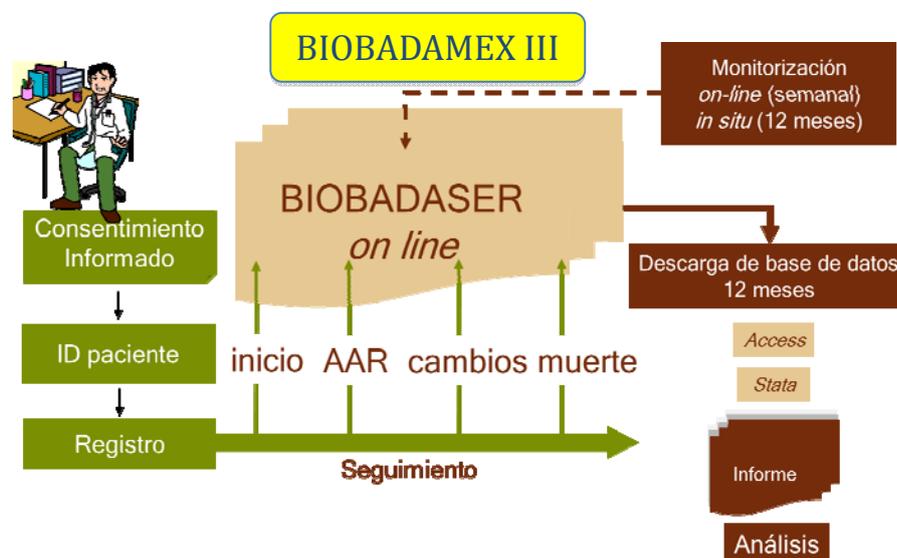
Estos informes se publicaran en la página electrónica del CMR, en el sitio del proyecto. Podrán utilizarse otras vías de comunicación más rápidas si se considera necesario.

La Figura 4 recoge la dinámica del proceso de BIOBADAMEX III

Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de información en BIOBADAMEX III.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.



A cada paciente que ingresa en el registro se le asigna un código aleatorio que le identificará a lo largo de todo el seguimiento. Durante el seguimiento se recogen los cambios del tratamiento biológico (fin y nuevos) y los acontecimientos adversos, incluido muerte.

Dado que el proyecto BIOBADAMEX es propiedad del CMR, en caso de que un tercero, ya sea alguno de los centros participantes, otros investigadores interesados o la industria farmacéutica, solicite información o algún sub análisis de los datos, se especifica en este protocolo que BIOBADAMEX III es independiente de terceros y dependiente del CMR, por lo tanto, el CMR es quien autoriza o se reserva el proporcionar dicha información.

10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

Pueden distinguirse los siguientes aspectos del proyecto: a) descriptivo, b) estudio de la supervivencia del tratamiento.

Los aspectos descriptivos del estudio BIOBADAMEX III se realizarán según lo dispuesto en apartados anteriores. Los datos recogidos se compilarán en índices (media \pm desviación estándar, frecuencias, medianas),



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

y en curvas de supervivencia, en las que la variable censora es la interrupción del tratamiento o el acontecimiento adverso, dependiendo del objetivo. Los resultados se comunicarán en frecuencias absolutas y relativas y en densidad de incidencia (pacientes/año).

Determinados acontecimientos adversos (AA) pueden ocurrir en pacientes que han tenido más de un agente biológico. La asignación a un fármaco u otro depende del tipo de AA. De esta manera un AA de desarrollo rápido, como una reacción infusional, se asignaría claramente al fármaco con el que estuviera el paciente, mientras que un AA de desarrollo lento, como una neoplasia se asignaría a todas las terapias inmunosupresoras previas. En cuanto a la forma de analizar los periodos en los que hay exposición a más de un biológico, se asignará un nuevo periodo de exposición denominado “exposición combinada” y el AA se asignará a los dos tratamientos combinados.

11. OTROS ASPECTOS

Comunicación de sospechas de reacciones adversas al Sistema de Farmacovigilancia

La comunicación de un acontecimiento adverso grave a BIOBADAMEX III no exime de la obligación de comunicar dicho acontecimiento adverso cuando el médico sospeche una relación de causalidad (sospecha de reacción adversa) a la unidad de Farmacovigilancia correspondiente; en el tiempo correspondiente..

Sin menoscabo de estas obligaciones por parte del investigador, el promotor del estudio se compromete a la notificación de reacciones adversas graves conforme NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia..

Promotores

BIOBADAMEX III es un estudio de colaboración entre el Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y centros interesados. El CMR es quien aporta los recursos económicos a este proyecto de forma anual.

Financiación

Los hospitales participantes recibirán una mínima compensación económica para cubrir los gastos derivados del estudio.

Responsables científicos de BIOBADASER

Investigador Principal:



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Comité Científico:

Coordinador del Proyecto:

Estadístico:



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

12. DIRECCIONES Y TELÉFONOS DE INTERÉS

Colegio Mexicano de Reumatología

Paseo del Río No. 157 Col. Barrio Oxtopulco

Universidad, Delegación Coyoacán.

Tel. (55) 5662.5983 / (55) 5662.4965/

(55) 6382.9894

Contacto monitora: Guadalupe Olvera

Correo: olvera@reumatologia.org.mx

Directorio para notificar una sospecha de reacción adversa

En la página principal de COFEPRIS, <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Como-notificar-una-sospecha-de-reaccion-adversa.aspx>

En el Centro Integral de Servicios de la COFEPRIS. Oklahoma No. 14. Colonia Nápoles. Delegación Benito Juárez. C. P. 03810. México D. F.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(3):229.
2. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002;41(1):88-95.
3. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl* 86:3–8. doi:10.3899/jrheum.100951.
4. Mould-Quevedo J1, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Social costs of the most common inflammatory rheumatic diseases in Mexico from the patient's perspective. *Gac Med Mex*. 2008 May-Jun;144(3):225-31
5. Meenan RF, Kazis LE, Anthony JM, Wallin BA. The clinical and health status of patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34(6):761-5.
6. Geuskens GA, Burdorf A, Hazes JM. Consequences of rheumatoid arthritis for performance of social roles--a literature review. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(6):1248-60.
7. Menor Almagro R, Campos-González ID. Health related quality of life in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes mellitus, end stage renal disease and geriatric subjects. Experience from a General Hospital in Mexico. *Reumatol Clin*. 2015 Mar-Apr;11(2):68-72. doi: 10.1016/j.reuma.2014.03.006. Epub 2014 May 9.
8. Peláez-Ballestas I1, Boonen A, Vázquez-Mellado J, Reyes-Lagunes I. Coping strategies for health and daily-life stressors in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout: STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(10
9. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-11.
10. Hernández-Cruz B et al. Cost of RA in Mexico . Costs of the standard rheumatology care in active rheumatoid arthritis patients seen in a tertiary care center in Mexico City *Reumatol Clin*. 2006 May;2(3):124-30.
11. Olivieri I, D'Angelo S, Gilio M. Relationship of Psoriatic Arthritis to Other Spondyloarthritides. *J Rheumatol Suppl*. 2015 Nov;93:33-5. doi: 10.3899/jrheum.150632.
12. Alexeeva L, Krylov M, Vturin V, Mylov N, Erdesz S, Benevolenskaya L. Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka, Russia. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2298-300.
13. Benevolenskaya LI, Boyer GS, Erdesz S, Templin DW, Alexeeva LI, Lawrence RC, et al. Spondylarthropathic diseases in indigenous circumpolar populations of Russia and Alaska. *Revue du rhumatisme (English ed)*. 1996;63(11):815-22.
14. Bruges-Armas J, Lima C, Peixoto MJ, Santos P, Mendonca D, da Silva BM, et al. Prevalence of



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

spondyloarthritis in Terceira, Azores: a population based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(6):551-3.

15. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(3):554-9.

16. Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). *The Journal of rheumatology*. 1992;19(10):1591-4.

17. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(1):58-67.

18. Mohammed Hammoudeh, * Hanan Al Rayes, Adel Alawadhi. Clinical Assessment and Management of Spondyloarthritides in the Middle East: A Multinational Investigation. *Int J Rheumatol*. 2015; 2015: 178750.

19. Peláez-Ballestas I, Navarro-Zarza JE, Julian B. A community-based study on the prevalence of spondyloarthritis and inflammatory back pain in Mexicans. *J*

20. Peláez-Ballestas I, PhD, Annelis Boonen, PhD, Janitzia Vázquez-Mellado. Coping Strategies for Health and Daily-Life Stressors in Patients With Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Gout.

21. Guillemin F, Briancon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(7):1001-6.

22. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11(3):408-15.

23. Onur Baser,1,2 Abdulkadir Burkan,3 Erdem Baser. Health Care Costs Associated with Ankylosing Spondylitis in Turkey: An Analysis from Nationwide Real-World Data. *Int J Rheumatol*. 2013;2013.

24. Cardiel H. Actualización de la guía mexicana para el tratamiento farmacológico de la AR del colegio mexicano de reumatología.

25. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:729–35.

26. Ayala F. Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:40-5.

27. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:512–16.

28. Chang C, Gottlieb AB, Lizzul P. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:588–98. □

29. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):851-64.

30. GaldmannDD, Shuckdtt R, Rusell ML, et al: Psoriatic Arthriatis (PSA-An Analisis of 220 patients). *QJM62*:127-141,1987.

31. Yamamoto T1, Ohtsuki M2, Sano S. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. *J Dermatol*. 2016 Mar 19.

32. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2010;35(12):680-9.

33. Borman P, Toy GG, Babaoglu S, Bodur H, Ciliz D, Alli N. A comparative evaluation of quality of life and life satisfaction in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(3):330-4.

34. Hernández MV, Sanmartí R, Cañete JD. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):2024-31. doi: 10.1002/acr.22096.

35. Lucio Ventura-Ríosa, David Bañuelos-Ramírezb, María del Carmen Hernández-Quiroz. Terapia biológica: sobrelvida y seguridad en padecimientos reumáticos. *Resultados del Registro Nacional Biobadamex 1.0. Reumatol Clin*. 2012 Jul-Aug;8(4):189-94. doi: 10.1016/j.reuma.2012.02.010. Epub 2012 Jun 4.

36. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013.

37. Bykerk V, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the pharmacological management of RA. *J Rheumatol*. 2012;39:1559–82.

38. Choy EH1, Smith C, Doré CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1414-21. Epub 2005 Jul 19.

39. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2006;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.

40. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial.



COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, A.C.

Arthritis and rheumatism. 2008;58(11):3402-12.

41. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(11):1568-75.

42. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2010;30(11):1437-40.

43. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clinical therapeutics*. 2011;33(6):679-707.

44. Storage SS1, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2010 Mar;25(1):1-17. doi: 10.3904/kjim.2010.25.1.1. Epub 2010 Feb 26.

45. Kremers HM. Methods to analyze real-world databases and registries. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2009;67(2):193-7.

46. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL, Jr., Carmona L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2010;40(1):2-14.e1.

47. Carmona L1, de la Vega M, Ranza R, BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85):S-163-7. Epub 2014 Oct 30.

48. Emery P1, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1897-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203485. Epub 2013 Aug 5.

49. Consultado en: REGISTRO SANITARIO COFEPRIS CONSULTADO EN : <http://189.254.115.245/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> el 27 de marzo 2016.

50. Díaz-Jouanen E1, Abud-Mendoza C, Garza-Elizondo MA. [Guidelines in RA treatment: concepts on safety and recommendations using anti-TNF-alpha inhibitors. Grupo de Estudio de Nuevas Terapias de Enfermedades reumáticas (GENTE)]. *Rev Invest Clin*. 2009 May-Jun;61(3):252-66.

51. Espinosa-Morales R. Díaz-Borjón A. Barile-Fabris LA. Medicamentos biocomparables en México: la postura del Colegio Mexicano de Reumatología, 2012. *Reumatol Clin*. 2013; 9(2):113-116.

52. Consultada en: www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html, el 31 de marzo de 2016