

**REGISTRO ARGENTINO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE  
TERAPIAS BIOLÓGICAS Y BIOSIMILARES EN ENFERMEDADES  
REUMÁTICAS**

**(Fase III)**

Sociedad Argentina de Reumatología

**PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

Versión 1.0 (Junio/2016)

## Índice

|     |  |                                      |
|-----|--|--------------------------------------|
| 1.  | FUNDAMENTO Y JUSTIFICACIÓN .....   | 3                                    |
|     | Manejo terapéutico de las enfermedades inflamatorias crónicas .....  | 4                                    |
|     | Terapia biológica y biosimilar en Argentina para el control de enfermedades reumatológicas.....  | <b>¡Error! Marcador no definido.</b> |
|     | Marco legislativo de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.....  | <b>¡Error! Marcador no definido.</b> |
|     | Justificación .....  | 6                                    |
| 2.  | OBJETIVOS.....   | 7                                    |
| 3.  | METODOLOGÍA .....  | 7                                    |
|     | A partir del segundo año permanecerán en el estudio hasta un máximo de 20 de los centros participantes que cumplan los siguientes criterios: ..... | <b>¡Error! Marcador no definido.</b> |
| 4.  | ASPECTOS ÉTICOS .....  | 9                                    |
| 5.  | DEFINICIONES Y VARIABLES .....   | 11                                   |
| 6.  | RECOGIDA DE DATOS .....  | 17                                   |
| 7.  | CODIFICACIÓN EN BIOBADASAR .....   | 18                                   |
| 8.  | CONTROL DE CALIDAD .....   | 18                                   |
| 9.  | INFORMES PERIÓDICOS .....  | 19                                   |
| 10. | CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS .....   | 20                                   |
| 11. | OTROS ASPECTOS .....   | 20                                   |
| 12. | DIRECCIONES Y TELÉFONOS DE INTERÉS .....   | 22                                   |
| 13. | BIBLIOGRAFIA .....   | 23                                   |
|     | ANEXOS. ....   | 25                                   |
|     | Anexo 1. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.....         | 25                                   |
|     | Anexo 2. Hoja de información al paciente y consentimiento informado. ....  | 32                                   |
|     | Anexo 3. Hoja de información al paciente y consentimiento informado. ....  | 37                                   |

## 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). En Argentina la prevalencia de Artritis Reumatoide (AR) es de un 0,5% (2) y la incidencia anual es de 8,3 casos/100.000 personas (IC 95%: 7,5-9,2), en mujeres de 11,3 casos/100.000 personas (IC95%: 10,0-12,8) y en hombres de 5,2/100.000 personas (IC95%: 4,3-6,3) (3). La carga de enfermedad y el impacto social y económico que conlleva la AR ha sido ampliamente estudiada en las últimas décadas. El 70% de pacientes con AR muestran daños estructurales irreversibles en los primeros años del diagnóstico de la enfermedad (4), y aproximadamente el 80% de los adultos con edad de trabajar presentan dolor discapacitante, rigidez y reducción de la capacidad funcional (5), limitando sus actividades y vida social (6). La carga de enfermedad de la AR en Argentina, medida en Años de Vida Ajustados a Discapacidad (AVAD), es de 12,1 por 100.000 habitantes, y en términos de utilidad, medida como calidad de vida, mostró un promedio de 0,5 (DE:0,3) en una escala de 0 a 10 (0: muerte y 10: máxima salud). De un conjunto de enfermedades crónicas evaluadas, la AR junto con otras enfermedades reumatológicas, son las que presentan peor calidad de vida (7). Además, se calcula que en Argentina hasta un 5% de todas las incapacidades laborales permanentes se deben directamente a la AR (8).

En cuanto al impacto socioeconómico de la AR en Argentina, el coste anual total por paciente, estimado a partir de modelos económicos con datos del año 2006 de la Base de datos de Salud de la OCDE, de Eurostat y del Banco Mundial, es de 15.417 euros. Este dato es superior al coste anual por paciente en Europa (13.463) e inferior al coste en EEUU (21.069) (7). Del coste anual por paciente en Argentina, el coste de medicamentos es de 806 euros, los costes médicos (excluyendo medicamentos) de 2.506 y los costes indirectos de 3.463 euros. El coste anual derivado de la AR en Argentina es de 3.036 millones de euros, de los cuales, 493 se deben a coste sanitarios (excluyendo medicamentos), 159 a fármacos, 1.275 millones son atribuibles a costes no médicos, 427 a cuidados informales y 682 a costes indirectos (7).

Además de la AR, otras enfermedades reumatológicas con una importante carga de enfermedad son las Espondiloartropatías (ESPs). Es un grupo heterogéneo de patologías que comparten características inmunogenéticas, destacando una predisposición por ser portador del HLA-B27, clínicas y radiológicas. Se incluyen en este grupo la espondilitis anquilosante (EA), la artritis reactiva, la artritis psoriásica (APs), 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 definirán con el tiempo.

La prevalencia de las ESPs oscila entre el 0,1 y 2,5% (9-14) de la población, presentando marcadas diferencias según raza y ámbito geográfico. La evolución clínica de las ESPs suele mostrar una tendencia a la anquilosis, la discapacidad y al deterioro de la calidad de vida. En Europa, la prevalencia de la EA se sitúa entre un 0,3-1,8% (14, 15), siendo la enfermedad paradigma del grupo. En un 20% de los pacientes lleva a cambiar de profesión y en otro 20% (16) 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 (17). En cuanto al impacto económico de la EA, se ha estimado en 7.920 euros de coste medio anual total por paciente, suponiendo los costes directos un 22,8%, los costes no médicos (adaptación y dispositivos en el hogar) y cuidado informal un 43,5% y los costes indirectos (pérdida de la actividad productiva) un 33,7%(17). Estos costes se incrementan significativamente con el empeoramiento de la enfermedad. La APs es otra enfermedad del grupo de las ESPs con una evaluación variable y poco predecible, que puede ser poco destructiva o muy erosiva y deformante, observándose esto entre el 40%-60% de los pacientes (18). 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 (19). 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 inflamatorias (20). La dimensión mental del SF-36, está típicamente alterada reflejando problemas de salud mental, limitaciones de salud emocional y de función social (19). 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 enfermedad (19).

Merece la pena destacar que los diagnósticos mencionados anteriormente, AR, EA y APs, son los más prevalentes entre los pacientes con enfermedades reumáticas incluidos en el Registro Argentino de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASAR). Según datos de noviembre de 2013, el 51,42% de los pacientes incluidos en dicho registro padecen AR, el 16,2%, EA y el 15,95%, APs.

## 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 modificadores de la enfermedad (FAME), tales como el metotrexato, la sulfasalazina o la leflunomida (21). Durante las últimas décadas se han multiplicado las

opciones de los FAME con el desarrollo de fármacos biológicos. La terapia biológica utiliza proteínas modificadas que normalmente son producidas por el sistema inmune para el tratamiento de enfermedades oncológicas e inflamatorias como son: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión o interferones. En una definición más amplia se podrían considerar dentro de la Terapia Biológica agentes sintéticos diseñados para bloquear de forma selectiva mecanismos patogénicos 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.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y la seguridad de la terapia biológica (22-25); sin embargo, el seguimiento de estos casos a largo plazo ha sido limitado (26). 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 (27) (28), 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. Además, el escenario epidemiológico es diferente del reportado en sociedades desarrolladas respecto a un mayor riesgo de infecciones.

## 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 biosimilares utilizados para el control de enfermedades reumatológicas. De los 11 medicamentos biológicos, 3 de ellos (infliximab, etanercept y adalimumab) han sido ampliamente estudiados en condiciones de práctica clínica habitual. De los 8 biológicos restantes, dos de ellos (belimumab y canakinumab) han sido clasificados como medicamentos que precisan seguimiento adicional por la EMA, y del resto, no hay suficiente información sobre seguridad en condiciones de práctica clínica habitual; rituximab por una menor prevalencia de su prescripción y del resto (tocilizumab, golimumab 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 dos biosimilares del infliximab (inflectra y remimsa) aprobados para su comercialización en octubre de 2013. Estos también están incluidos dentro de la lista europea de medicamentos de seguimiento adicional.

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 BIOBADASAR, se propone la puesta en marcha de la tercera fase del registro BIOBADASAR, 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 presten una relación beneficio-riesgo favorable a la población en las condiciones de uso autorizadas.

## 2. OBJETIVOS

Los objetivos de la fase III del proyecto BIOBADASAR son:

- Identificar acontecimientos adversos relevantes que aparezcan durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas y medicamentos biosimilares, 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 patología reumática, 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.

## 3. METODOLOGÍA

### Diseño

Estudio prospectivo de seguimiento de acontecimientos adversos y seguridad en tratamientos biológicos y biosimilares 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 será 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.

## Pacientes

### Población diana

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

### Población accesible

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

### Muestra

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

## Reclutamiento

La SAR 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 biosimilares, tal y como se detalla en *Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de uso humano*. Se informará de las novedades de la tercera fase del registro, entre las que destaca, los nuevos fármacos a registrar (biológicos y biosimilares), 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 amplíe el registro a pacientes con diagnóstico diferente de AR. Según datos de BIOBADSER II, a noviembre de 2013, el 51,42% de los pacientes incluidos en dicho registro padecen AR, el 16,2%, EA y el 15,95%, APs. Teniendo en cuenta, la prevalencia de AR (0,5%) y ESPs (0,1-2,5%) y, a pesar de que la primera indicación de las terapias biológicas es la AR, en el momento actual, parece que existiría un infra-registro de la terapia biológica de pacientes con enfermedades reumáticas distintas a la AR.

Las estrategias para difundir la tercera fase del registro se realizará a través de los canales de información habituales de la SAR: a) Carta a socios, b) Página Web y lista REUMA de la Red Iris, c) Boletín de la SAR, d) Revista de Reumatología Española y e) Congreso Nacional de Reumatología.

## Criterios de selección de centros

El primer año de esta nueva fase del BIOBADASAR participarán los centros seleccionados para BIOBADASAR II que permanecen activos y todos los centros nacionales que decidan participar voluntariamente



en esta fase III.

### **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 tercera fase.
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 tercera fase.
3. 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).
4. autoricen la recogida prospectiva de datos según fórmula indicada en consentimiento informado.

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. El CI utilizado en la tercera fase del registro presenta modificaciones respecto al utilizado en la fase II (Anexo 2). Se incluye un párrafo sobre recogida de malformaciones congénitas del recién nacido durante el momento del parto. La copia del CI del centro deberá registrarse junto con la documentación del estudio proporcionada por el Promotor. En esta nueva fase, se suprime la copia del CI destinada a la SAR, ya que no se realizará seguimiento telefónico al paciente para recoger AA.

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.

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 y del CEIC. 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 dissociada, 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.

Para ello se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de 'Protección de Datos de Carácter Personal'.

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 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 que normalmente son producidas por el sistema

inmune para el tratamiento de enfermedades oncológicas e inflamatorias como son: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión o interferones. En una definición más amplia se podrían considerar 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, golimumab, certolizumab pegol, canakimumab y belimumab. En la nueva fase, no se recogerá información de los siguientes anti-TNF: infliximab, etanercept y adalimumab en el caso de nuevos pacientes diagnosticados de artritis reumatoide. Para el resto de patologías y para pacientes que firmen consentimiento y ya hubieran participado en la fase II sí podrían tener prescritos estos tratamientos biológicos.

**Terapia con biosimilares:** aquel medicamento biológico que se desarrolla imitando a un medicamento biológico ya existente (el “medicamento de referencia”). 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. En la actualidad, cumplen con esta definición en las enfermedades reumáticas los siguiente biosimilares: Inflectra y Remsina, ambos biosimilares del infliximab.

Para estudiar trazabilidad se seguirá la normativa de la Agencia Europea del Medicamento sobre biosimilares.

**Comorbilidad:** presencia de patologías que acompañan a la enfermedad reumática, considerada como primaria antes del inicio de tratamiento con terapia biológica o con biosimilares. 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 biosimilares 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 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. ¿Mejó 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,  $\geq 9$ ; probable, 5-8; posible, 1-4; dudosa,  $\leq 0$ .

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.

## ***INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON***

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

*Infarto agudo de miocardio:* 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 úlcus (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 > 3mg/dl de forma repetida.

*Hepatopatía crónica leve:* Sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica).

*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.

**Inefectividad:** falta de respuesta al tratamiento biológico o biosimilares 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 vez al año desde el inicio del mismo, y siempre que se sospeche ausencia de control de la actividad de la enfermedad.

## Variables principales

### **Para el objetivo descriptivo**

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 (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*). 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 (*superior order classification*) 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
  - 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 BIOBADASAR.

#### ***Para el objetivo de valoración de la supervivencia del tratamiento***

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. RECOGIDA 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 *on line* diseñada *ad hoc*. 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 con BIOBADASAR)
- 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.
  - Gravedad.
  - Desenlace.
  - Lote del biológico o biosimilar (En caso de acontecimiento adverso grave o mortal)
  - Infecciones especificadas.

## 7. CODIFICACIÓN EN BIOBADASAR

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 a la SAR, 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 *on-line* 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 *in situ*. 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 BIOBADASAR.

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

## 9. INFORMES PERIÓDICOS

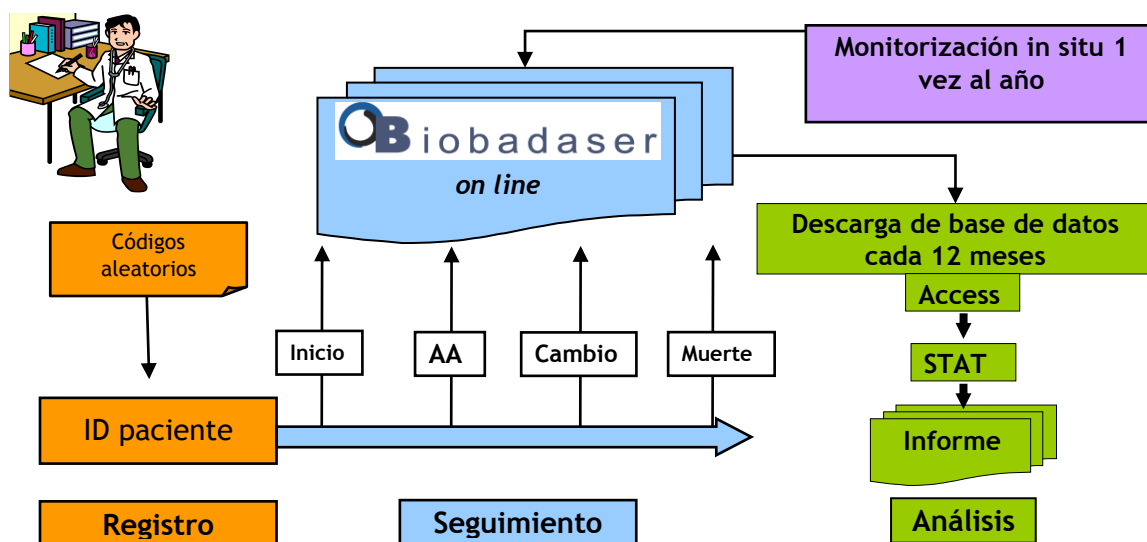
Se producirá un informe anual con la siguiente información:

- Número de centros participantes.
- 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 colgarán en la *web* del proyecto. Podrán utilizarse otras vías de comunicación más rápidas si se considera necesario.

La Figura 4 recoge la dinámica del proceso de BIOBADASAR.

**Figura 4.** Diagrama de flujo del proceso de información en BIOBADASAR.



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.

## 10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

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

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

La comunicación de un acontecimiento adverso grave a BIOBADASAR no exime de la obligación de

comunicar dicho acontecimiento adverso cuando el médico sospeche una relación de causalidad (sospecha de reacción adversa) al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente; Ver listado de centros en Anexo 3).

### **Promotores**

BIOBADASAR es un estudio de colaboración entre la Sociedad Española de Reumatología y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tanto la Agencia como la Sociedad aportan una partida económica presupuestada a este proyecto de forma anual.

### **Financiación**

Los hospitales participantes no reciben compensación económica por su colaboración.

### **Responsables científicos de BIOBADASAR**

**Coordinadores del Proyecto:** Dra. María de la Vega, Dr. Gustavo Casado.

**Estadístico:** Unidad de Investigación, Sociedad Argentina de Reumatología

## 12. DIRECCIONES Y TELÉFONOS DE INTERÉS

### Fundación Española de Reumatología

Persona de contacto: María de la Vega o Gustavo Casado

Correo electrónico: [mainadelavega.mdlv@gmail.com](mailto:mainadelavega.mdlv@gmail.com) ; [gustavocasado@hotmail.com](mailto:gustavocasado@hotmail.com)

### 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. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(7):1088-92.
4. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-11.
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. Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2008;8 Suppl 2:S49-60.
8. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(11):1040-5.
9. 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.
10. 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.
11. Bruges-Armas J, Lima C, Peixoto MJ, Santos P, Mendonca D, da Silva BM, et al. Prevalence of spondyloarthritis in Terceira, Azores: a population based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(6):551-3.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. The Journal of rheumatology*. 1999;26(12):2622-7.
16. 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.
17. 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.
18. 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 treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):851-64.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SJ, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(11):3402-12.
24. 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.
25. 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.
26. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clinical therapeutics*. 2011;33(6):679-707.
27. Kremers HM. Methods to analyze real-world databases and registries. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2009;67(2):193-7.
28. 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.
29. Askling J, Fored CM, Geborek P, Jacobsson LT, van Vollenhoven R, Feltelius N, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(6):707-12.
30. Dorantes Calderon B. [Controversy on biosimilar drugs and their therapeutic exchange]. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. 2009;33(4):181-2.
31. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Accessed from: <http://www.WHO-UMC.org/graphics/4409.pdf> [last accessed on 2014 April 14].
32. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.



## ANEXOS.

### Anexo 1. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Adoptada por la  
18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964  
y enmendada por la  
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975  
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983  
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989  
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996  
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004  
59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008  
64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

#### **Introducción**

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

#### **Principios generales**

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.
11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

### **Riesgos, Costos y Beneficios**

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

### **Grupos y personas vulnerables**

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

### **Requisitos científicos y protocolos de investigación**

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo

debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

### **Comités de ética de investigación**

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

### **Privacidad y confidencialidad**

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

### **Consentimiento informado**

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en

cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para

dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

### **Uso del placebo**

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

### **Estipulaciones post ensayo**

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

### **Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados**

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### **Intervenciones no probadas en la práctica clínica**

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

## Anexo 2. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.

### Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas y biosimilares en enfermedades reumáticas

#### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Por favor, compruebe que entiende todos los puntos de este documento y confirme con el médico que le propone participar en este registro toda la información que precise.**

Estimado paciente,

A continuación le invitamos a participar en un estudio científico que se lleva a cabo en su Hospital y en otros hospitales del Sistema Nacional de Salud en colaboración con la Sociedad Española de Reumatología y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

#### **¿Cuál es el objetivo del registro BIOBADASAR?**

El objetivo del registro es conocer en mayor detalle los medicamentos biológicos y biosimilares, algunos de reciente comercialización que se utilizan para tratar enfermedades reumáticas. Vamos a investigar cuales son las causas que llevan a la suspensión del tratamiento. Algunas veces los pacientes no los toleran y se producen síntomas no relacionados (acontecimientos adversos) con la enfermedad y/o causar alteraciones en los análisis de sangre, sobre todo cuando el medicamento es administrado durante periodos prolongados de tiempo.

#### **¿Por qué he sido elegido?**

Usted ha sido elegido porque el centro en el que usted va a recibir tratamiento biológico ha sido seleccionado para participar en el estudio. Los pacientes con enfermedades reumáticas que precisen recibir estos tratamientos pueden y deberían ser incluidos en este registro.

#### **¿Tengo que participar en el registro?**



Su participación es muy valiosa pero también es completamente voluntaria y es usted libre de no querer participar. También puede cambiar de opinión en cualquier momento del estudio y retirar su consentimiento, sin tener que dar explicaciones y sin que ello suponga una desventaja. El negarse a participar o la retirada del consentimiento no afectará a su relación médico-paciente

**¿Participar en el registro influirá en el tratamiento que recibo?**

No. Participe o no, usted recibirá exactamente el mismo tratamiento.

**¿En qué consiste mi participación? ¿Qué beneficios y qué riesgos conlleva participar en este registro?**

Este estudio no conlleva ninguna práctica diferente ni riesgo para usted, no se realizarán pruebas complementarias adicionales, ni tendrá que acudir a su centro más veces de las necesarias, ni se le cambiará la medicación; todos los aspectos del estudio se guiarán por la práctica clínica habitual.

Este estudio, en principio no tiene fijado plazo de finalización.

**Información sobre malformaciones congénitas en el momento del parto**

En el caso de que usted se quedara embarazada estando en tratamiento con un fármaco biológico o biosimilar, su reumatólogo le preguntará sobre la presencia de malformaciones congénitas del recién nacido observadas en el momento del parto.

En el caso de que su pareja se quedara embarazada mientras usted está en tratamiento con un fármaco biológico o biosimilar, su reumatólogo le preguntará sobre la presencia de malformaciones congénitas del recién nacido observadas en el momento del parto.

**Confidencialidad**

En todo momento, la información que se recoja en este registro se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos, o que escriban informes o artículos científicos.

Los formularios que rellene su médico se introducirán en una base de datos propiedad de la Sociedad Española de Reumatología, que será el organismo que realice los análisis de los datos.

Monitores de la Sociedad Española de Reumatología, o contratados por ella, tendrán acceso a los datos para comprobar que la información que se introduce en la base de datos es fidedigna y se corresponde con los datos de su historia clínica.

Usted tendrá derecho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, para

ello seguiremos las recomendaciones respecto de confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

### **Financiación del registro**

El mantenimiento de un registro de estas características es muy costoso, por eso la Sociedad Española de Reumatología ha solicitado ayuda económica a los siguientes laboratorios farmacéuticos: Roche, Bristol Myers Squibb, Hospira, Pfizer. Ninguno de estos laboratorios tiene acceso a datos personales de los pacientes seguidos en el registro ni siquiera a los datos crudos, sólo a los informes que realice periódicamente la Sociedad Española de Reumatología, a los que todo el mundo tiene acceso en la página web del proyecto (<http://BIOBADASAR.ser.es>).

### **Personas de contacto**

Por favor, no dude en preguntar a su médico en el estudio acerca de cualquier duda que tenga o si desea tener mayor información, el Dr. \_\_\_\_\_, en el teléfono \_\_\_\_\_.

También puede contactar en cualquier momento con la Sociedad Española de Reumatología en el teléfono 91 576 77 99, para conocer cualquier dato sobre BIOBADASAR.

**Por favor, si está de acuerdo en participar, y no tiene más dudas sobre los procedimientos, cumplimente el consentimiento que aparece en las dos hojas siguientes**

**(LAS TRES PRIMERAS HOJAS SON PARA EL PACIENTE)**

CODIGO PACIENTE, \_\_\_\_\_

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS), \_\_\_\_\_

He tenido tiempo para leer y comprender la información que se me ha dado sobre el registro BIOBADASAR

Acepto que se utilicen mis datos personales para participar en el registro y comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello, **presto libremente mi conformidad para participar en el estudio**

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

(FIRMA DEL PACIENTE)

(FIRMA DEL MÉDICO)

**COPIA PARA EL PACIENTE**

CODIGO PACIENTE, \_\_\_\_\_

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS), \_\_\_\_\_

He tenido tiempo para leer y comprender la información que se me ha dado sobre el registro BIOBADASAR

Acepto que se utilicen mis datos personales para participar en el registro y comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello, **presto libremente mi conformidad para participar en el estudio**

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

(FIRMA DEL PACIENTE)

(FIRMA DEL MÉDICO)

**COPIA PARA EL CENTRO**  
**(Guardar en el archivo del estudio)**

## Anexo 3. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.