



**REGISTRO URUGUAYO – PARAGUAYO DE ACONTECIMIENTOS
ADVERSOS DE TERAPIAS BIOLÓGICAS Y BIOSIMILARES EN
ENFERMEDADES REUMÁTICAS**

(Fase III)

Sociedad Uruguaya de Reumatología

Sociedad Paraguaya de Reumatología

MANUAL DEL INVESTIGADOR

1. Introducción

BIOBADAGUAY Fase III es un 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.

La fase III del proyecto se adapta al contexto de la llegada de los medicamentos biosimilares, nuevas normativas sobre seguridad en terapias biológicas y propone un seguimiento más detallado de los pacientes.

Se incluirán: todos los pacientes que:

- Todos Pacientes de la fase previa del proyecto que firmen consentimiento informado para participar en la nueva fase y actualicen los datos demográficos, clínicos, incluyan nuevo acontecimiento adverso o añada un nuevo tratamiento biológico.
- Todos aquellos pacientes que inicien tratamiento con terapias biológicas, independiente de la enfermedad reumática para la que se indique, previa firma de consentimiento informado para participar en la nueva fase.
- 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 recibieron por última vez el tratamiento y se dispongan de todos los datos necesarios para el registro (del paciente, del tratamiento y de los acontecimientos adversos) y firmen consentimiento informado para participar en la nueva fase.
- 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.

- Dentro del regístrito existirá un grupo control de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes con tratamiento tradicional sin terapias biológicas. Este grupo servirá para hacer comparaciones.

3. Objetivos estudio BIOBADAGUAY Fase III

Los objetivos de la fase II del proyecto BIOBADAGUAY son:

- Identificar acontecimientos adversos que aparezcan durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas y medicamentos biosimilares, y estimar su frecuencia de aparición.
- Identificar acontecimientos adversos inesperados.
- Identificar acontecimientos adversos 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.

4. Centros participantes

Participara todo centro que así lo solicite en cada país y sea aceptado por los responsables del proyecto.

En cada centro se designará un responsable de la recogida de datos Investigador Principal (IP) que se encargara de mantener el proyecto activo y asegurar que la recogida de información se realice de forma estandarizada.

Este responsable (IP) deberá firmar un compromiso del Investigador y podrá designar tantos colaboradores como considere conveniente dentro de su centro, los cuales deberán firmar también el compromiso.

5. Materiales del estudio

Los centros investigadores recibirán de manera electrónica y en papel el protocolo completo del estudio, así como el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y manual de investigador. Toda esta documentación deberá ser recogida y almacenada en el archivo del estudio. Los coordinadores de BIOBADAGUAY facilitarán los datos de acceso para entrar al CRD electrónico y poder registrar la información del estudio.

6. ¿Cuándo se debe introducir información en el registro BIOBADAGUAY Fase III?

Una vez introducido el paciente con el inicio de la terapia biológica, se deberá registrar información en la base de datos en los siguientes casos:

1. En caso de acontecimiento adverso. Se deberá rellenar únicamente la información relacionada con el evento.
2. En caso de cambio de tratamiento. Se deberá rellenar todo lo relacionado con el nuevo tratamiento, dejando claro el motivo de cambio de tratamiento.
3. Si no se dan ninguno de los anteriores supuestos, los pacientes de la base de datos deberán contar con un registro anual de seguimiento en BIOBADAGUAY.

7. El nuevo CRD electrónico de BIOBADAGUAY Fase III

Para la recogida de la información se ha diseñado una plataforma on-line o CRD electrónico. El acceso a BIOBADAGUAY Fase III se realizará a través de la siguiente dirección:

<https://biobadaguay.ser.es/>

La coordinadora del proyecto le facilitará al investigador principal del centro una clave de acceso al CRD electrónico.

Cada centro contará con un código de centro creado y asignado por la aplicación. Cuando se incluya un paciente, la plataforma le dará un código de

paciente de manera que cada paciente tenga un código de paciente único.

En el caso de querer introducir un nuevo paciente:

- Para crear un nuevo paciente pulsaremos sobre la sección “Registros” que es donde aparecerán todos los pacientes que hayan incluido y al final del listado pulsando sobre “Crear nuevo CRD (añadir paciente)” se creará un nuevo paciente.
- Se abrirá la pestaña “Situación general del paciente” que tendrá que cumplimentar.
- A continuación podrá ir cumplimentando cada una de las secciones del CRD.

A continuación comentaremos algunos puntos sobre estructura y cómo funciona el CRD. El CRD está dividido en las 4 pestañas:

a. Monitorización

b. Paciente

c. Tratamientos y revisiones

d. Acontecimientos adversos

a. Monitorización

En esta pestaña podremos leer y responder los mensajes que deje el monitor con las dudas o incidencias detectadas durante la monitorización online. Es importante que mantenga actualizada la información de esta pestaña y esté al tanto de los comentarios relacionados con la monitorización.

b. Paciente

Al pulsar sobre esta pestaña vemos un resumen de algunos datos identificativos del paciente y pulsando sobre “Editar los datos clínicos del paciente” accederemos a las distintas secciones que hay que cumplimentar.

i. Situación general del paciente: La opción “Situación del paciente” se refiere al

estado del paciente en el estudio (activo, si se siguen recogiendo datos y está en seguimiento; o pérdida en caso de que haya abandonado el estudio). En caso de pérdida de seguimiento, habrá que consignar la fecha en que se ha tenido constancia de esta pérdida y el motivo. También recogeremos en este punto sociodemográficos. Estos datos solo se rellenarán a la entrada del paciente en el estudio.

ii. Datos clínicos del paciente: Se debe seleccionar un diagnóstico para el paciente entre la lista de diagnósticos disponibles. Se debe rellenar la fecha de diagnóstico, y en caso de “artritis o spa psoriásica” se deberá rellenar el tipo. En pacientes diagnosticados de artritis reumatoide o artritis psoriásica, se deberá rellenar todas las variables relacionadas con DAS28 (Número de articulaciones tumefactas (máximo 28); Número de articulaciones dolorosas (máximo 28); Escala visual analógica del paciente (escala 1-10, medición en cm); valor de Velocidad de sedimentación (VSG); valor de Proteína C-reactiva (PCR) y unidades en que se ha medido este último parámetro). Sólo si no se dispone de esta información, y de manera excepcional, se rellenará la variable “DAS28 referido” que se puede rellenar cuando en la historia del paciente no aparece otra información más que un valor de DAS28 directamente, sin otros datos. La recogida de toda esta información es fundamental para los objetivos de la FASE II de BIOBADAGUAY. Para la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica axial y el lupus se recogerá directamente el BASDAI y el SLEDAI respectivamente. También en esta nueva fase se han añadido las variables Factor Reumatoide y Anti-CCP. Recuerde rellenar el valor del factor reumatoide y Anti-CCP en unidades/ml.

iii. Comorbilidades del paciente: En esta sección se recogerán las comorbilidades que teníamos ya establecidas en la fase I.

iv. Índice de Charlson del paciente: Esta sección es una novedad. Deberán cumplimentar todos los ítems (SÍ/NO) para que la plataforma calcule automáticamente el índice.

v. Tratamientos biológicos anteriores del paciente: En caso de que el paciente haya tenido algún tratamiento biológico anterior al que este recibiendo

actualmente deberán recogerlo en esta sección facilitando la fecha de inicio y fin.

Siempre que se cuente con la información se aportará la fecha concreta. Si no se contará con información sobre el día concreto se consignaría el día 01. De igual forma, si no se contara con el mes exacto se consignaría el mes 01 en la aplicación.

Tenga en cuenta: no en todas las visitas se deberá rellenar toda la información. Por ejemplo, los datos sociodemográficos sólo deberán rellenarse a la entrada del paciente en el estudio (y si hubiera algún cambio o nueva información), mientras que el tratamiento/Revisión anual se rellenará cuando haya un cambio de tratamiento o haya pasado un año desde el último registro del paciente en el CRD electrónico.

c. Tratamiento y revisiones.

En esta sección podremos recoger distinta información:

- i. Una vez incluidos los datos clínicos de los pacientes pasaremos a incluir los tratamientos biológicos por los cuales hemos incluido registrado al paciente.
- ii. Crear un nuevo tratamiento en caso de que el paciente cambie de terapia biológica.
- iii. Que el paciente no haya cambiado de tratamiento y se deba realizar la revisión anual.

Cuando se cree un tratamiento se deberá consignar el principio activo, fecha de inicio y en caso de que haya terminado, la fecha de fin y motivo. También se cumplimentaran las pruebas de Tuberculosis que se realicen antes de comenzar con el tratamiento biológico. También se recogen datos para en el caso de un paciente con AR, APs, EA y Lupus se recogerán los índices de actividad (DAS28, BASDAI, SLEDAI) al inicio del tratamiento. Por último, recogeremos los posibles tratamientos concomitantes.

Siempre que se cuente con la información se aportará la fecha concreta. Si no

se contara con información sobre el día concreto se consignaría el día 01. De igual forma, si no se contara con el mes exacto se consignaría el mes 01 en la aplicación.

Si no se ha producido ningún cambio de tratamiento en el último año en los pacientes con AR, APs, EA y Lupus, se creara una “Revisión anual” y se rellena la información de los ítems para tener una valoración anual de los índices de actividad de la enfermedad.

En tratamientos concomitantes, se deben rellenar dosis de metotrexato y glucocorticoides. Además, también se debe rellenar la vía de administración de metotrexato.

d. Acontecimiento adverso.

La última sección es la de “Acontecimientos adversos”, aquí recogeremos los efectos adversos que se hayan producido durante el tratamiento biológico o después de su finalización. A continuación les damos algunas de las definiciones que deben seguir para rellenar el CRD electrónico de BIOBADAGUAY Fase III.

Acontecimiento adverso: cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave: cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

La definición de los acontecimientos adversos se hará a través del diccionario MedDRA, que ha unificado la terminología médica de reacciones adversas a nivel internacional. Los términos incluidos en este diccionario se refieren a enfermedades, diagnósticos de enfermedades y reacciones adversas, signos, síntomas, pruebas de laboratorio y su resultado cualitativo, procedimientos médicos y quirúrgicos e historia clínica social y familiar. No incluye fármacos ni

resultados cuantitativos de pruebas.

Para usar el MedDRA lo que tendrá que hacer es realizar una búsqueda desde el término de mayor nivel “Agrupación sistemática “y bajando en la el término de alto nivel. Otra opción que quiere implantar es la búsqueda por palabras, es decir, poner un término que se acerque a la definición del acontecimiento y la plataforma seleccionara las palabras parecidas y el investigador marcará el correcto.

En caso de que el Acontecimiento fuera una infección podremos recoger información detallada de las misma, indicando patógeno, localización y tratamiento concomitante.

Finalmente, se deberán completar todas las variables incluidas en el Algoritmo de Naranja que permite evaluar la posible causalidad de un acontecimiento adverso con el tratamiento recibido.

7. Monitorización: los semáforos (señales) de BIOBADAGUAY Fase III.

Para la monitorización online se mantiene el sistema que se ideó para la anterior fase; un sistema de señales o semáforos que avisan al investigador del estado en el que se encuentra un paciente.

Cuando se termina de incluir un paciente en la plataforma, el semáforo está en amarillo, lo que significa que la información del paciente está en espera de ser revisada por el monitor.

Si el paciente tiene un semáforo en rojo significa que el monitor ha revisado el paciente y puede haber una discrepancia, inconsistencia o algo que necesariamente no está incorrecto, pero puede necesitar de aclaraciones a juicio del monitor. Normalmente si el paciente tiene un el semáforo símbolo del ojo en rojo encontrara al entrar en el paciente en la sección “**Monitorización**” una observación del monitor donde le comentara la duda o incidencia localizada en el paciente.

Una vez el investigador corrija o realice la aclaración al monitor, el paciente

pasara a tener el semáforo en amarillo, lo que le indicará al monitor que se ha realizado alguna corrección o modificación en el paciente.

El monitor revisará el paciente y cuando se considere que se ha respondido a la inconsistencia y que el resto de datos están correctos, el monitor cambiará a verde el semáforo de manera que el paciente esta revisado y correcto hasta que el investigador vuelva a introducir o modificar algún dato, que volvería al estado “amarillo” lo que significara que el monitor deberá volver a revisar.

8. ANEXO

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 grave.

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.

Terapia biosimilar: 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 fármacos biosimilares: Inflectra y Remsima, ambos biosimilares del infliximab.

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. En la siguiente tabla se presenta el algoritmo de Naranjo (ver tabla 1).

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 puntos (ver tabla 2).

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, ASDAS-PCR) y APs (DAS28, BASDAI o ASDAS-PCR según sea periférica, axial o mixta), 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.

Tablas 1 y 2 en página siguiente.

Tabla 1. Algoritmo de Naranjo.

	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 .

Tabla 2. Índice de Charlson

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

1 punto	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
2 puntos	Hemiplejia
	Insuficiencia renal crónica moderada-severa
	Diabetes con afectación de órganos diana
	Tumor sin metástasis
	Leucemia
3 puntos	Linfoma
6 puntos	Enfermedad Hepática moderada o severa
	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 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 > 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.