



BIOBADAGUAY

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

(Fase II)

Sociedad Uruguaya de Reumatología

Sociedad Paraguaya de Reumatología

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Índice

1. Fundamentos y justificación: página 3
2. Objetivos : página 7
3. Metodología: página 7
4. Aspectos éticos: página 9
5. Definiciones y variables: página 10
6. Recogida de datos: página 14
7. Codificación en BIOBADAGUAY: página 16
8. Control de calidad: página 16
9. Informes periódicos: página 16
10. Consideraciones estadísticas: página 17
11. Direcciones y teléfonos de interés: página 17
12. Bibliografía: página 18
13. Anexos: página 19

1. FUNDAMENTOS Y JUSTIFICACIÓN

Enfermedades reumáticas. Carga de enfermedad e impacto socioeconómico.

Las enfermedades reumáticas afectan a más del 10 % de la población en general y se caracterizan por afectar a la población laboralmente activa ocasionando una gran discapacidad sin un tratamiento adecuado (1). Entre las enfermedades reumáticas, la artritis reumatoide y las espondiloartropatías son las entidades que presentan una mayor frecuencia. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, tiene una distribución universal. Estudios previos han objetivado que esta presenta poca variabilidad entre países. Sin embargo existen diferencias importantes de reseñar. En Norteamérica, datos de Canadá y Estados Unidos se reportan prevalencias entre 0,8% y 1,1%, aunque con incrementos en poblaciones especiales como nativos americanos con frecuencias de hasta 5,3% (2). En Europa se reportan datos entre el 0,5% al 1%. En España, la prevalencia es del 0,5 % (2) y la incidencia anual es de 8,3 casos/100.000 personas (IC 95%: 7,5-9,2) (3). En Latinoamérica hay estudios de prevalencia realizados en Argentina y Brasil donde se reportan frecuencias entre el 0,9% y el 0,45% respectivamente (4-5).

La carga de enfermedad y el impacto social y económico que conlleva la AR ha sido ampliamente estudiada en las últimas décadas. Publicaciones previas han reportado que hasta el 70% de pacientes con AR muestran daños estructurales irreversibles en los primeros años del diagnóstico de la enfermedad (6), y aproximadamente el 80% de los adultos con edad de trabajar presentan dolor discapacitante, rigidez y reducción de la capacidad funcional (7), limitando sus actividades y vida social (8).

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 inmuno-genéticas, destacando una predisposición por ser portador del HLA-B27, clínicas y radiológicas. Se incluyen en este grupo las espondiloartritis de predominio axial (dentro de las cuales se incluyen la espondilitis anquilosante (EA) definida por los criterios RX de Nueva York y a las espondiloartritis axiales no radiográficas que por definición son RX negativas pero con RM que identifica la inflamación en sacroilíacas), la artritis reactiva, la artritis Psoriásica (APs), las artritis asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales, 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) 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% (10-11), siendo la enfermedad paradigma del grupo.

En un 20% de los pacientes lleva a cambiar de profesión y en otro 20% (12) a una invalidez permanente.

La APs es otra enfermedad del grupo de las ESPs con una evolución variable y poco predecible, que puede ser poco destructiva o muy erosiva y deformante, observándose esto entre el 40%-60% de los pacientes (13). 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 (14). En estudios previos se ha reportado que las medidas de función física y Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) son peores en los pacientes con APs que en la población general y en pacientes con otras artropatías inflamatorias (15). La dimensión mental del cuestionario SF-36, está típicamente alterada reflejando problemas de salud mental, limitaciones de salud emocional y de función social (14).

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 Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER). 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. Esto está en concordancia con lo observado en nuestros registros. Así pues, en BIOBADAURUGUAY según datos de 2016, el 65,83% de los pacientes incluidos en el registro padecen AR, el 10,36% EA y el 9,80% APs. En BIOBADAPARAGUAY según datos de 2016, el 59,06% padecen AR, el 9,65% EA y el 5,28% 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 farmacológicas. En relación a las medidas no farmacológicas, la terapia física, ocupacional y psicológica son fundamentales para el manejo integral de los pacientes. El tratamiento farmacológico se basa en el uso de diferentes agentes modificadores de los síntomas (i.e. analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y glucocorticoides) y agentes modificadores de la enfermedad (FAME), tales como el Metotrexato, la Sulfasalazina o la Leflunomida (16). 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 (17-20); sin embargo, el seguimiento de estos casos a largo plazo ha sido limitado (21). 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 (22-23), 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.

Terapia biológica y biosimilar en Uruguay y Paraguay para el manejo de enfermedades reumatológicas

En Paraguay y Uruguay está aprobada la indicación para enfermedades reumatológicas de 6 fármacos biológicos: 4 de ellos son antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (i.e. Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Golimumab), un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la interleucina 6 (i.e. Tocilizumab) y un anticuerpo monoclonal contra el CD20 (i.e. Rituximab).

En el 2008 Uruguay inicio su registro de acontecimientos adversos con terapias biológicas BIOBADAURUGUAY. Posteriormente en mayo de 2012 Paraguay inicia su registro BIOBADAPARAGUAY. Estos registros se desarrollan en el marco de colaboración creado entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR), dentro del proyecto BIOBADAMERICA. La SER cedió su plataforma virtual y formó a las sociedades interesadas en el proyecto. BIOBADAMERICA es una réplica del proyecto inicial BIOBADASER.

BIOBADASER fue creado por la Sociedad Española de Reumatología y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en el año 2000. Los objetivos fueron vigilar activamente la seguridad de medicamentos biológicos en situación real para enfermedades reumáticas, identificar acontecimientos adversos, estimar riesgo de efectos adversos y estimar la efectividad utilizando la supervivencia de los fármacos como marcador subrogado. Este tipo de registros han demostrado ser útiles en cuanto a la vigilancia de potenciales problemas de seguridad de forma proactiva de las terapias biológicas (24). En el año 2006, se pone en marcha la segunda fase de BIOBADASER incluyendo los 14 centros que en la primera fase de BIOBADASER (se incluyeron más de 100) fueron mejores reclutadores y cometieron menos errores (<25%) en las monitorizaciones *in situ*. Actualmente se realiza la tercera fase del proyecto. La importancia de la tercera fase se justifica por la necesidad de continuar con el seguimiento de los nuevos fármacos biológicos comercializados a partir de 2006: certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab y belimumab, así como aquellos comercializados antes de dicha fecha que presentan una menor

prevalencia de prescripción como el rituximab, abatacept y anakinra con un 11.0% (2.1% como primer biológico), 2.8% (0.8% como primer biológico) y 0,5% (0,3%, como biológico de primera opción), respectivamente. La información de seguridad sobre estos agentes es aún poco conocida en condiciones de práctica clínica diaria.

Además de estos fármacos biológicos, a finales de junio de 2013, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), aprobó los dos primeros medicamentos biosimilares, Remsima e Inflectra basados en anticuerpos monoclonales y cuyo medicamento de referencia es el Infliximab. Están indicados para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, incluyendo la AR, la EA, la APs, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La Comisión Europea concedió la autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para estos medicamentos el 10 de septiembre de 2013.

Según la EMA, un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico ya existente (el "medicamento de referencia"). El principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia es la misma sustancia biológica, pueden existir ligeras diferencias debido a los métodos de producción. Al igual que los medicamentos biológicos innovadores, el biosimilar posee un grado de variabilidad natural. Para que un medicamento biosimilar sea autorizado es necesario demostrar que la variabilidad y las diferencias entre él y su medicamento de referencia no afectan a la seguridad ni a la eficacia. Un medicamento biosimilar se utiliza en la misma dosis para tratar la misma enfermedad. Si existieran precauciones específicas que deban considerarse a la hora de tomar el medicamento de referencia, en general también serán aplicable al biosimilar.

Los biosimilares se autorizaron varios años después de que se haya autorizado el medicamento de referencia, al acabar los periodos de patente y de protección de datos. Para poder comercializar estos medicamentos, los titulares han tenido que llevar a cabo un concienzudo proceso de desarrollo y fabricación, demostrar consistencia y homogeneidad en el proceso de fabricación del medicamento, comparabilidad con el de referencia, estudios de farmacocinética y farmacodinamia del biosimilar respecto al de referencia, ensayos clínicos comparativos, estudios de garantía de no inmunogenicidad hasta donde lo hace cualquier otro medicamento innovador cuando sale al mercado o cuando cambia su proceso de fabricación. Todo ello, siguiendo las guías de la EMA (25).

Según los datos de BIOBADAURUGUAY de 2016, la prevalencia de prescripción de Adalimumab fue del 45,98%, Etanercept del 22,20%, Infliximab del 5,98%, Rituximab 5,06% y Tocilizumab del 1,61%. Según los datos de BIOBADAPARAGUAY de 2016 la prescripción de Adalimumab fue de 50,26%, Tocilizumab del 15,56%, Etanercept del 15,05% y Rituximab del 2,30%. En ambos países los Biosimilares están pendientes de aprobación en un futuro próximo. Cabe destacar que en ambos registros se encuentra un grupo control que este en tratamiento con fármacos tradicionales.

Justificación

La eficacia y aceptación por los pacientes de las terapias biológicas es un hecho, pero es necesario

seguir estudiando la seguridad a largo plazo en poblaciones no seleccionadas, sobre todo en los productos que han llegado más recientemente al mercado. Según lo dispuesto en el marco normativo sobre farmacovigilancia de los medicamentos de uso en humanos 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 de los biosimilares utilizados para el control de enfermedades reumatológicas.

La estrategia que ha mostrado mejores resultados en cuanto a la vigilancia de potenciales problemas de seguridad de forma proactiva de las terapias biológicas ha 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 y en condiciones de práctica clínica habitual.

Por ello y dando continuidad al proyecto BIOBAMERICA, en el marco del proyecto conjunto con BIOBADASER, se propone la puesta en marcha de la nueva fase del registro BIOBADAURUGUAY Y BIOBADAPARAGUAY, donde se actualizan 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, lo que permitiría la adopción la implementación de medidas que permitan que los medicamentos disponibles presenten una relación beneficio riesgo favorable.

En esta fase Uruguay y Paraguay compartirán una plataforma conjunta denominada BIOBADAGUAY. Cada país participará de manera independiente pero con un coordinador común a ambos países, lo cual facilitará la resolución de problemas logísticos y la evolución de resultados comunes.

2. OBJETIVOS

Los objetivos del proyecto BIOBADAGUAY 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 la seguridad de terapias biológicas 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 aún después de haber suspendido toda terapia biológica.

Los pacientes que entren en el registro serán evaluados al menos una vez cada año, salvo que se produzcan modificaciones —notificaciones— a medida que se presenten cambios en el tratamiento (i.e. 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 en tratamiento con fármacos biológicos o biosimilares por cualquier enfermedad reumatológica atendidos en los centros que decidan participar en la nueva 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 BIOBADAGUAY

Criterios de selección

Se incluirán todos los pacientes que:

- Pacientes de la fase previa del proyecto que firme consentimiento informado para participar en la nueva fase y actualice los datos demográficos, clínicos, incluya nuevo acontecimiento adverso o añada un nuevo tratamiento biológico pasa a participar de esta fase.
- Inicien tratamiento con terapias biológicas, independiente de la enfermedad reumática para la que se indique, firme consentimiento informado para participar en la nueva fase.
- Paciente 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 disponga de todos los datos necesarios para el registro (del paciente, del tratamiento y de los acontecimientos adversos) y firme 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 registrito existirá un grupo control de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes con tratamiento tradicional sin terapias biológicas. Este grupo servirá para hacer comparaciones

4. ASPECTOS ÉTICOS

Consideraciones generales

Este estudio se desarrollará de acuerdo con el protocolo y con las normas de Buenas practicas clínicas. 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 Consentimiento informado (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 esta fase del registro presenta modificaciones respecto al utilizado en la fase previa (Anexo 2). Se incluye un párrafo sobre recogida de malformaciones congénitas del recién nacido durante el momento del parto. La copia del CI deberá guardarse en cada centro.

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 de los datos

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

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

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

5. DEFINICIONES Y VARIABLES

Definiciones operativas

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

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 .

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.

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
3 puntos	Enfermedad Hepática moderada o severa
6 puntos	Tumor Sólido con metástasis
6 puntos	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, 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.

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 BIOBADAGUAY.

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 fármaco 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. Registro 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.
- 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 periférica: Número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas, escala visual analógica del paciente, VSG, PCR y DAS28 (VES o PCR) referido (si no se dispone de la información anterior).
 - Para EA, APs axial: BASDAI y ASDAS-PCR
 - Para LES: SLEDAI
- Datos del tratamiento:
 - Fármacos: Se refiere a tratamientos biológicos y biosimilar, tantos como el paciente llegue a utilizar durante el seguimiento. De estos se recogerá:
 - Nombre comercial del biológico y biosimilar, 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, VSG, PCR y DAS28 (VES o PCR) referido (si no se dispone de la información anterior).
 - Para EA: BASDAI y ASDAS-PCR
 - Para el LES: SLEDAI
 - Cambio de dosis, causa, nueva dosis administrada y fecha.
 - Causas y fecha 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 BIOBADAGUAY

Cada paciente tiene asignado un código único autonumérico que no debe ser cambiado aunque el paciente cambie de centro. El médico responsable de un paciente deberá notificar, si tuviera lugar, el cambio de centro lo antes posible, tanto al nuevo responsable en el centro al que acude el paciente, como al coordinador de BIOBADAGUAY, 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.

La aplicación contiene filtros que limitan la entrada de datos poco fiables

9. INFORMES PERIODICOS

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.

10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

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

Los aspectos descriptivos del estudio BIOBADAGUAY 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. Direcciones y teléfonos de interés

Sociedad Paraguaya de Reumatología (SPR)

Calle Pitiantuta 613 esquina Juan de Salazar

Teléfono: (+595 21) 210779

Fax: (+595 21) 211044

Correo electrónico: reumatología@roemmers.com

Sociedad Uruguaya de Reumatología (SUR)

Avenida de Italia 2870 esquina Las Heras.

Teléfono - Fax: (+598 2) 4878776

Correo Electrónico: sur@reumauruguay.org

Coordinadora del Proyecto:

Paloma de Abreu Trigueros

Correo electrónico: pdeabreut@gmail.com

12. BIBLIOGRAFÍA:

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. Abriel JT, Pierre Y, Alain S. The environment, geo-epidemiology and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2010;9:A288-92.
3. 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.
4. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, et al. The prevalence on rheumatoid arthritis in Argentina: A capture- recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol*. 2010; 16:: 317-21.
5. Senna ER, de Barros AL, Silva EO et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brasil: A Study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31:594-7.
6. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-11.
7. 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.
8. 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.
9. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(4):650-7.
10. 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.
11. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. The Journal of rheumatology*. 1999;26(12):2622-7.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(11):3402-12.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clinical therapeutics*. 2011;33(6):679-707.
 22. Kremers HM. Methods to analyze real-world databases and registries. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2009;67(2):193-7.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.

13. 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 previsible 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 uruguayo-paraguayo 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 y centros de Salud en colaboración con la Sociedad uruguaya y paraguaya de reumatología.

¿Cuál es el objetivo del registro BIOBADAGUAY?

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 afectara 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 realizaran 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 uruguaya o paraguaya de reumatología (dependiendo de su lugar de origen) que serán los organismo que realice los análisis de los datos.

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

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 _____.

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

COPIA PARA EL PACIENTE

CODIGO PACIENTE, _____

Contacto (Teléfono y/o e-mail) _____

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS), _____

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

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

CODIGO PACIENTE, _____

Contacto (Teléfono y/o e-mail) _____

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS), _____

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

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)