

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL INTERCAMBIO NO-MÉDICO ENTRE ADALIMUMAB BIORIGINAL (HUMIRA®) Y SU BIOSIMILAR (IDACIO®) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS PSORIÁSICA Y ESPONDILOARTRITIS DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO.**

**AUTOR:** MARTÍNEZ SÁNCHEZ, ISABEL.

**TUTORA:** SIVERA MASCARÓ, FRANCISCA.

**Jefa Sección Reumatología del Hospital General Universitario de Elda.**

**COTUTORA:** TALENS BOLÓS, AMPARO.

**Jefa Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Elda.**

**Curso académico 2022- 2023.**

**Convocatoria de Junio.**

# ÍNDICE

1. RESUMEN. ....	3
2. INTRODUCCIÓN. ....	5
3. HIPÓTESIS.....	7
4. OBJETIVOS.....	7
4.1. OBJETIVO GENÉRICO. ....	7
4.2. OBJETIVOS PRIMARIOS.....	7
4.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS. ....	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS: .....	9
5.1. DISEÑO, ENTORNO Y MUESTRA DE ESTUDIO.....	9
5.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	10
5.5. VARIABLES DE ESTUDIO.....	10
5.7. ANÁLISIS DE DATOS.....	13
6. RESULTADOS. ....	14
6.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	14
Tabla 1: Determinantes de enfermedad. ....	14
Tabla 2: Frecuencia de administración de adalimumab pre y post intercambio. ....	15
Tabla 3: Fármacos modificadores de enfermedad convencionales sintéticos y glucocorticoides concomitantes con el tratamiento biológico. ....	16
6.2. EFECTIVIDAD GLOBAL.....	17
Tabla 4: Valor de los índices combinados de actividad DAS28 y BASDAI. ....	17
6.4. EFECTIVIDAD ARTRITIS REUMATOIDE. ....	18

Tabla 5: Efectividad del tratamiento con Humira e Idacio en pacientes con artritis reumatoide.....	18
6.5. EFECTIVIDAD ESPONDILOARTRITIS.....	19
Tabla 6: Efectividad del tratamiento con Humira e Idacio en pacientes con espondiloartritis. ....	19
Tabla 7: Efectividad del tratamiento con Humira e Idacio en pacientes con artritis psoriásica. ....	21
6.7. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO.....	22
Tabla 8: Eventos adversos durante el tratamiento con Humira. ....	23
Tabla 9: Eventos adversos ocurridos durante el tratamiento con Idacio. ....	24
7. DISCUSIÓN.....	25
7.1. EFECTIVIDAD: .....	25
7.2. EVENTOS ADVERSOS. ....	26
7.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO. ....	28
8. CONCLUSIONES.....	29
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
10. ANEXO.....	32
10.1. DAS28 (Disease Activity Score 28): .....	32
10.2. SDAI (Simplified Disease Activity Index): .....	32
10.3. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index):.....	33
10.4. ASDAS-PCR (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score):.....	34
10.5. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index):.....	34
10.6. HAQ (Health Assessment Questionnaire): cuestionario de discapacidad. ....	36
10.7. Aprobación del CEim. ....	38

## 1. RESUMEN.

**Introducción:** Los fármacos biológicos han logrado cambiar la historia natural de múltiples enfermedades, pero presentan un elevado coste. Los biosimilares pueden ofrecer lo mismo a un menor coste, suponiendo una gran oportunidad para fomentar la sostenibilidad de una sanidad de calidad. A pesar de considerarse bioequivalentes al producto biológico original, nunca se obtiene una copia exacta y existe es de gran importancia evaluar la efectividad y seguridad post-intercambio en la práctica clínica.

**Objetivo:** Analizar la efectividad y seguridad del intercambio no médico entre el adalimumab bioriginal (Humira) y su biosimilar Idacio en pacientes con espondiloartritis (EspA), artritis psoriásica (APso) y artritis reumatoide (AR).

**Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional longitudinal retrospectivo llevado a cabo en el departamento de Reumatología del Hospital General Universitario de Elda. Se seleccionaron de su registro de tratamientos biológicos, aquellos pacientes en tratamiento con fármacos biológicos aquellos diagnosticados de AR, EspA o APso que hubiesen realizado el intercambio no médico Humira-Idacio. Se compararon pre y post-intercambio a Idacio la proporción de pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad reumática según los índices combinados DAS28 (Disease Activity Score over 28 joints) y BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), analizando también la mayoría de sus variables individuales y la capacidad funcional. Por otra parte, se evaluó la proporción de pacientes con al menos un evento adverso y la naturaleza de estos.

**Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes (48,7% varones; 51,3% mujeres; mediana de edad: 63 años; 41% AR; 28,2% EspA; 30,8% APso;). La tasa de pacientes en remisión o con baja actividad de la enfermedad fue similar: 76,7% en tratamiento con Humira y 72,7% tras el intercambio a Idacio ( $p=0,14$ ). Tampoco se

observaron diferencias significativas en la tasa remisión de las enfermedades individuales. No se observaron diferencias entre las variables individuales de eficacia ni de capacidad funcional.

La proporción de pacientes con al menos un evento adverso también fue similar: 53,9% en tratamiento con Humira y 48,7% post-intercambio a Idacio, aunque con un tiempo de seguimiento muy diferente (80,6 meses para Humira, 4,9 meses para Idacio). Cabe destacar que el 38,5% de los pacientes sufrieron una reacción adversa local en el punto de inyección tras el intercambio a Idacio.

**Conclusiones:** No se observaron diferencias de la efectividad ni de la seguridad tras el intercambio a no-médicos de Humira a Idacio, aunque destaca la gran cantidad de reacciones adversas locales observadas tras el intercambio a Idacio. Sería recomendable un estudio con mayor tamaño muestral y un periodo de seguimiento del tratamiento con Idacio más amplio.

**Palabras clave:** Biosimilar, Adalimumab, Humira, Idacio, efectividad, seguridad, reacciones locales.

## 2. INTRODUCCIÓN.

Los fármacos biológicos han supuesto una revolución terapéutica en múltiples enfermedades reumáticas, logrando modificar su historia natural mediante la actuación sobre dianas terapéuticas muy concretas. Son sintetizados por medio de la biotecnología en células vivas y, por lo general, están constituidos por moléculas grandes y complejas, pudiendo desarrollar millones de variaciones en distintos puntos moleculares modificables y resultando mucho más difíciles de caracterizar y reproducir que los fármacos de síntesis química y moléculas pequeñas unidimensionales. Además, la producción en células vivas implica en sí misma una compleja variabilidad de la integridad de sus productos.<sup>1</sup>

Por su parte, los biosimilares son, valga la redundancia, productos bioterapéuticos altamente similares a un producto biológico de referencia (bioriginal). Sus fabricantes no tienen acceso a los clones celulares utilizados en la fabricación del bioriginal por lo que nunca obtienen una copia exacta.<sup>2</sup>

Sin embargo, se comercializan considerándose equivalentes al producto original tras un minucioso análisis comparativo estructural y funcional preclínico y al menos un ensayo clínico que determine su equivalencia en eficacia y seguridad.<sup>3</sup>

La ventaja de los biosimilares es ofrecer lo mismo a un menor precio. Los productos biológicos son de elevado coste, representando el 35% del gasto en medicamentos en Europa, proporción al alza (crecimiento del 11,3% en los últimos 5 años, 5 puntos por encima del mercado total), puesto que una elevada proporción de los productos farmacéuticos en desarrollo son biotecnológicos. El ahorro que supone la competencia biosimilar es una gran oportunidad para fomentar la sostenibilidad de un sistema de salud de calidad, proporcionando mayor accesibilidad a tratamientos ya empleados y facilitando el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas actualmente no costeables, además de promover la competencia en el mercado farmacéutico e incentivar la investigación innovadora en la industria biofarmacéutica.<sup>4,5</sup>

Concretamente, los biosimilares del grupo de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), han generado ahorros incluso tras el aumento del uso de estas moléculas, siendo adalimumab, el que más ahorro proporciona al Sistema Nacional de Salud Español.<sup>6,7</sup>

En cuanto al intercambio bioriginal-biosimilar en la práctica clínica, una de las preocupaciones más extendidas es si éste asocia respuestas inmunológicas alteradas que puedan derivar en efectos adversos o disminución de la eficacia. Los biosimilares, en caso de diferencias en las modificaciones postraduccionales, podrían presentar epítomos a las células T del sistema inmune que los biorizontales no contienen en su estructura<sup>2,8</sup>.

Existen diversos ensayos y estudios observacionales que indican que tras el intercambio bioriginal-biosimilar puede existir una cierta disminución de la persistencia del fármaco; pudiendo ser ésta debida a múltiples factores, entre ellos al efecto nocebo.

No obstante, en general, la evidencia disponible sugiere que a nivel poblacional, el acto de cambiar de fármacos de referencia a biosimilares no supone una pérdida sustancial de eficacia ni un problema de seguridad.<sup>9</sup>

El presente estudio pretende evaluar el impacto en términos de efectividad y seguridad del intercambio no médico entre el biológico adalimumab (anticuerpo monoclonal recombinante y totalmente humano, inhibidor de TNF- $\alpha$ ) de referencia (Humira) y su biosimilar Idacio en varias enfermedades reumáticas para las que han sido aprobados por la EMA y la AEMPS: artritis reumatoide, espondiloartritis y artritis psoriásica.<sup>10</sup>

Los estudios preclínicos han puesto de manifiesto la alta similitud estructural y funcional entre Idacio y Humira, demostrando su bioequivalencia en términos de farmacocinética (PK), seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad.<sup>11,12</sup> Además, hay ensayos clínicos que comparan ambos fármacos en dos grupos aleatorizados y no muestran diferencias significativas en eficacia y seguridad.

En cuanto al intercambio Humira-Idacio, este se ha evaluado en pacientes con psoriasis en el ensayo en fase III AURIEL-PsO, que concluyó que post-intercambio no se vieron afectados los criterios de valoración de interés (resultados de PK, tiempo para alcanzar PASI -índice de la severidad del área de Psoriasis- 75/90/100, mejoras en la Evaluación Global del Médico y seguridad comparables; y variaciones en inmunogenicidad sin diferencia estadística).<sup>13</sup>

Tras realizar una búsqueda en diferentes bases de datos, destacando entre ellas Pubmed, es evidente la falta de estudios en la práctica clínica con Idacio en las diferentes enfermedades en las que está indicado y, sobre todo, se detecta una carencia de estudios sobre efectividad y seguridad tras el intercambio entre adalimumab de referencia (Humira) y el biosimilar Idacio. La falta de estudios con este objetivo y la gran importancia previamente ya justificada de los biosimilares, son los 2 motores que han impulsado este estudio.

### **3. HIPÓTESIS.**

No existen diferencias en la efectividad y la seguridad tras el intercambio no médico (*switching*) entre el adalimumab bioriginal (Humira) y su biosimilar Idacio (MSB11022).

### **4. OBJETIVOS.**

#### **4.1. OBJETIVO GENÉRICO.**

Analizar el impacto del intercambio entre adalimumab de referencia (Humira) y su biosimilar Idacio en términos de efectividad y seguridad en pacientes con AR, APso y EspA.

#### **4.2. OBJETIVOS PRIMARIOS.**

Se definieron dos objetivos co-primarios, uno de efectividad y otro de seguridad.

1. Comparar la proporción de pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad reumática pre y post intercambio Humira-Idacio. Se definió remisión o baja actividad como BASDAI <4 y/o DAS28 <3,2.
2. Determinar la tasa de eventos adversos durante el tratamiento con Humira y tras el intercambio a Idacio.

#### **4.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

1. Determinar y comparar la efectividad clínica pre y post intercambio a Idacio en pacientes con AR mediante índices combinados de actividad (DAS28) y sus componentes individuales.



2. Determinar y comparar la efectividad clínica pre y post intercambio a Idacio en pacientes con EspA mediante índices combinados de actividad (BASDAI y ASDAS-PCR) y algunos de sus componentes individuales (escala visual analógica - EVA - global del paciente, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y EVA de dolor axial).
3. Determinar y comparar la efectividad clínica pre y post intercambio a Idacio en pacientes con APso mediante índices combinados de actividad y sus componentes individuales para afectación periférica (mismas variables que en el objetivo 1) y axial (mismas variables que en el objetivo 2).
4. Determinar y comparar la capacidad funcional pre y post intercambio a Idacio empleando herramientas prediseñadas para ello (BASFI y HAQ).
5. Describir la naturaleza de los eventos adversos ocurridos pre y post intercambio, comparándolos y determinando los que requirieron la suspensión definitiva del tratamiento con Idacio.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **5.1. DISEÑO, ENTORNO Y MUESTRA DE ESTUDIO.**

Se trata de un estudio observacional longitudinal retrospectivo llevado a cabo de octubre 2022 a mayo 2023 en el departamento de Reumatología del Hospital General Universitario de Elda (HGUE). Se seleccionaron los pacientes diagnosticados de AR, EspA o APso en seguimiento en reumatología y que hubiesen realizado un intercambio no médico de Humira al biosimilar Idacio. Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplían los siguientes criterios.

### **5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Edad  $\geq$  18 años.

- Diagnóstico de AR, EspA o APso por un reumatólogo y seguimiento por el servicio de reumatología del HGUE.
- Haber realizado intercambio no médico coordinado por farmacia entre Humira e Idacio conforme al Acuerdo Marco de la Consellería de Sanitat efectuado entre mayo y noviembre de 2022.
- Haber recibido tratamiento con Humira previo al intercambio durante un mínimo de 3 meses.
- Haber realizado al menos una visita presencial en Reumatología tras el intercambio.

### **5.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

No se incluyen los pacientes que hayan recibido Idacio como primer biológico o sin previo tratamiento con Humira. Tampoco se incluyen pacientes que hayan realizado intercambios previos con otros biosimilares.

### **5.5. VARIABLES DE ESTUDIO.**

- **Características demográficas y clínicas:**
  - Sexo (mujer, hombre).
  - Edad.
  - Enfermedad reumática : AR, EspA, APso.
  - Tiempo desde el diagnóstico.

- **Características de la AR:**
  - Factor reumatoide (FR): positivo/negativo.
  - Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (Ac anti-CCP): positivo/negativo.
  - Daño estructural: positivo/negativo.
  
- **Características de la EspA:**
  - Subtipo: espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), espondiloartritis periférica, etc.
  
  - HLA B27: positivo/negativo.
  
- **Características de la APso:**
  - Afectación axial, periférica, entesítica y/o cutánea.
  
- **Aspectos relativos al tratamiento:**
  - Nº de biológicos previos.
  
  - Meses en tratamiento, dosis e intervalo de dosificación de los tratamientos con Humira y con Idacio.
  
  - Tratamiento concomitante con fármacos modificadores de enfermedad convencionales sintéticos (FAMEcs): metotrexato (MTX), leflunomida (LFN), salazopirina (SZP), otros.
  
  - Glucocorticoides (GC): dosis.

- **Variables empleadas para valorar la efectividad con ambos tratamientos:**
  - EVA global del paciente.
  - PCR y VSG.
  - DAS28 (Disease Activity Score over 28 joints).
  - NAT (número de articulaciones tumefactas) y NAD (número de articulaciones dolorosas) sobre 28.
  - BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).
  - ASDAS-PCR (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).
  - BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).
  - HAQ (Health Assessment Questionnaire).
- **Seguridad pre y post intercambio Humira-Idacio:**
  - Nº de eventos adversos con Humira e Idacio.
  - Tipo de eventos adversos (infeccioso, neoplasia, otros).

Se incluyeron como eventos adversos todas las incidencias sucedidas pre y post-intercambio Humira-Idacio, excepto las interrupciones del tratamiento por intervenciones quirúrgicas.

## **5.6. RECOGIDA DE DATOS.**

Dado que Idacio fue incorporado a la Guía Farmacoterapéutica del HGUE en mayo de 2022, se identificaron todos los pacientes que habían estado en tratamiento con adalimumab a partir de

abril 2022 del registro del servicio de reumatología de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. Una vez identificados, se revisaron sus historias clínicas electrónicas en Abucasis (sistema de información clínico-asistencial utilizado en los centros hospitalarios y de atención primaria de la Comunidad Valenciana), seleccionando para incluir en el estudio aquellos pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Una vez realizada esta selección, se recabó la información demográfica, clínica y analítica necesaria de Abucasis y Orion Clinic por medio de las variables previamente establecidas.

En relación a la seguridad de los fármacos, se recopiló toda la información disponible en el periodo de tiempo que los pacientes habían estado en tratamiento con Humira e Idacio. En lo que respecta a la evaluación de efectividad, esta se centró en la última valoración de efectividad presencial registrada en la historia clínica pre y post intercambio Humira-Idacio.

Toda la información se introdujo en una base de datos anonimizada.

## 5.7. ANÁLISIS DE DATOS.

- **Análisis descriptivo:** se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (mediana y rango intercuartílico por no ajustarse a una distribución normal) para las variables cuantitativas y proporciones para las variables cualitativas.
- **Análisis estadístico:** se compararon las variables dicotómicas mediante la prueba de chi-cuadrado (test de Fisher si la frecuencia observada era inferior a 5) y las cuantitativas con el test de Wilcoxon, considerando estadísticamente significativas las diferencias con  $p < 0.05$ .

## **5.8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.**

El estudio se realiza según las normas de buena práctica clínica y cumpliendo con la legislación vigente.

Se obtuvo la aprobación del proyecto de investigación por parte del CEIm del HGUE y del COIR de la UMH. Dada la naturaleza retrospectiva y el diseño del estudio, se otorgó la exención del consentimiento informado.

La base de datos con las variables necesarias para la realización del estudio se realizó de manera anonimizada, de manera que quedaron separados los datos clínicos/asistenciales de los de identificación del paciente, siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

## **6. RESULTADOS.**

### **6.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.**

Se revisaron las historias clínicas de 100 pacientes que habían recibido tratamiento con adalimumab desde abril de 2022. Entre estos, 39 (39%) fueron incluidos, mientras que 61 (61%) resultaron excluidos, la mayoría por no haber realizado el intercambio Humira-Idacio (49; 80,3%). Ocho (13,1%) no se incluyeron por no presentar una valoración presencial tras el intercambio y 4 (6,6%) por recibir adalimumab por una enfermedad no incluida en el estudio.

En lo que respecta a los distintos diagnósticos, 12 (30,77%) presentaban APso, 16 (41,03%) AR y 11 (28,2%) EspA. En cuanto a la distribución por sexos, 19 eran varones (48,72%) y 20 mujeres (51,28%). La distribución por enfermedades es similar a la esperada por la epidemiología de las enfermedades.

Por otra parte, la mediana de edad global era 63 años (RIQ 54,44, 70,75) y los pacientes presentaban una enfermedad de larga duración, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 13,54 (RIQ: 9,41, 17,93) años. Los determinantes de enfermedad se pueden observar en la Tabla 1.

**Tabla 1: Determinantes de enfermedad.**

<b>DETERMINANTES DE ENFERMEDAD</b>	<b>N (%)</b>
<b>ARTRITIS REUMATOIDE (N=16)</b>	
FR positivo	12 (75%)
Ac anti-CPP positivos	12 (75%)
Con daño estructural	9 (56%)
<b>ESPONDILOARTRITIS (N=11)</b>	
Espondilitis anquilosante	7 (64%)
Espondiloartritis axial no radiográfica	2 (18,18%)
Espondiloartritis periférica	1 (9,1%)
Espondiloartritis asociada a EII (enfermedad de Crohn)	1 (9,1%)
HLA-B27 positivo	7 (63,64%)
<b>ARTRITIS PSORIÁSICA (N= 12)</b>	
Con afectación axial	7 (58,33%)
Con entesopatía	7 (58,33%)
Con afectación ungueal	4 (33,33%)
Con afectación cutánea	12 (100%)
HLA-B27 positivo	4 (80%)

\* FR: factor reumatoide; Ac anti-CCP: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; HLA-B27: antígeno leucocitario humano B27. Se presentan número (N) y porcentaje de pacientes de cada enfermedad que cumplen con cada condición.

En relación con los biológicos previos a Humira, 8 (20,5%) pacientes habían recibido uno y en 31(79,5%), Humira fue el primero (pacientes naive).

Por otra parte, aunque la dosis administrada de Humira e Idacio es generalmente la misma (40 mg por inyección subcutánea), la frecuencia de administración puede variar. Esta fue similar con Humira e Idacio (Tabla 2). Además, la mayoría de pacientes se encontraban en tratamiento

concomitante con FAMEcs y solo una pequeña proporción con glucocorticoides (Tabla 3). Entre los pacientes con EspA y APso no hubo cambios en el porcentaje de pacientes con FAMEcs concomitantes pre y post intercambio (36,4% y 50% respectivamente), mientras en AR se sumó tan solo un paciente con leflunomida (87,5 % con FAMEcs pre intercambio frente a 93,8% post intercambio).

**Tabla 2: Frecuencia de administración de adalimumab pre y post intercambio.**

	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE HUMIRA (DÍAS)	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE IDACIO (DÍAS)
<b>TOTAL DE PACIENTES (N= 39)</b>	14 (RIQ 14, 20,5)	14 (RIQ 14, 20,5)
<b>PACIENTES CON AR (N=16)</b>	14 (RIQ 14, 25,75)	16 (RIQ 14, 25,75)
<b>PACIENTES CON EspA (N=11)</b>	14 (RIQ 14, 14,5)	14 (RIQ 14, 14,5)
<b>PACIENTES CON APso (N=12)</b>	14 (RIQ 14, 15,75)	14 (RIQ 14, 14)

\* RIQ: rango intercuartílico; AR: artritis reumatoide; EspA: espondiloartritis; APso: artritis psoriásica. Se presentan medianas y rango intercuartílico por no seguir la distribución normal.

**Tabla 3: Fármacos modificadores de enfermedad convencionales sintéticos y glucocorticoides concomitantes con el tratamiento biológico.**

	HUMIRA				IDACIO			
	APso N= 12	AR N=16	EspA N=11	TOTAL N=39	APso N=12	AR N=16	EspA N=11	TOTAL N=39
<b>LFN</b>	2 (16,67%)	3 (18,75%)	0	5 (12,8%)	2 (16,67%)	4 (25%)	0	6 (15,5%)



<b>MTX</b>	4 (33,33%)	11 (68,75%)	4 (36,36%)	19 (48,7%)	4 (33,33%)	11 (68,75%)	4 (36,36%)	19 (48,7%)
<b>NO FAMEcs</b>	6 (50%)	2 (12,5%)	7 (63,64%)	15 (38,5%)	6 (50%)	1 (6,25%)	7 (63,64%)	14 (35,9%)
<b>GC</b>	1 (8,33%)	1 (6,25%)	1 (9,1%)	3 (7,69%)	0	0	1 (9,1%)	1 (2,56%)

\* LFN: leflunomida; MTX: metotrexato; AR: artritis reumatoide; EspA: espondiloartritis; APso: artritis psoriásica; FAMEcs: Fármacos modificadores de enfermedad convencionales sintéticos; GC: glucocorticoides. Se presentan número y porcentaje de pacientes de cada enfermedad sin FAMEcs/con LFN/con MTX/con GC concomitantes con el tratamiento biológico. La dosis de GC fue en todos los casos 2,5 mg/24h.

Por la estructura del estudio, el intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento y su valoración correspondiente fue muy diferente entre ambos fármacos. La mediana de este intervalo en tratamiento con Humira fue 80,64 (RIQ: 58,92, 138,96) meses y en tratamiento con Idacio, 4,92 (RIQ: 3, 6,36) meses.

## 6.2. EFECTIVIDAD GLOBAL.

Veintitrés (76,67%) pacientes en tratamiento con Humira y 16 (72,73%) en tratamiento con Idacio se encontraban en remisión o con baja actividad de la enfermedad (BASDAI <4 y/o DAS28 <3,2). De los 20 pacientes que presentaban valoración de la actividad de la enfermedad tanto antes como después del intercambio, 17 (85%) se encontraban en remisión/baja actividad con Humira y 15 (75%) con Idacio.

Comparando las tasas de remisión o baja actividad pre y post-intercambio, no se observan diferencias significativas en la tasa de remisión/baja actividad entre Humira e Idacio (p= 0,140).

En cuanto a la comparación de variables individuales agregadas solamente el HAQ mostró diferencias pre y post intercambio (mediana con Humira = 0,624 (RIQ: 0, 0,91); mediana con Idacio = 0 (RIQ: 0, 0,75);  $p= 0,46$ ). Las medianas de los índices combinados (Tabla 4) y el resto de variables individuales (NAT 28, NAD 28, PCR, VSG, EVA global del paciente, BASFI) no mostraron diferencias.

**Tabla 4: Valor de los índices combinados de actividad DAS28 y BASDAI.**

	<b>DAS28</b>	<b>BASDAI</b>
<b>Humira</b>	2,51 (RIQ: 2,1, 2,7)	3,6 (RIQ: 1,5, 4,4)
<b>Idacio</b>	2,69 (RIQ 1,99, 3,16)	2,5 (RIQ: 0,8, 4,2)

\*RIQ: rango intercuartílico; DAS28: Disease Activity Score over 28 joints; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index.

#### **6.4. EFECTIVIDAD ARTRITIS REUMATOIDE.**

Entre los pacientes con AR, en tratamiento con Humira la mediana del DAS28 fue 2,54 (RIQ: 2,12, 2,66), estando 6 (60%) pacientes en remisión y 4 (40%) con baja actividad. Por otra parte, la mediana de DAS28 con Idacio fue 3,26 (RIQ: 2,95, 3,32), estando 4 (50%) pacientes en remisión y uno (6,25%) con baja actividad. Las variables individuales se pueden ver en la Tabla 5.

Comparativamente no se encontraron diferencias significativas para ninguna variable, únicamente una tendencia a menor DAS28 ( $p= 0,068$ ), y mejor funcionalidad (HAQ;  $p=0,083$ ) pre-intercambio Humira-Idacio.

**Tabla 5: Efectividad del tratamiento con Humira e Idacio en pacientes con artritis reumatoide.**

	TTO CON HUMIRA	TTO CON IDACIO	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
<b>DAS28</b>	2,54 (RIQ: 2,12, 2,66)*	3,26 (RIQ: 2,95, 3,32)**	p= 0,068
<b>NAT 28</b>	0 (RIQ: 0, 0,25)	0 (RIQ: 0, 0)**	NS
<b>NAD 28</b>	0 (RIQ: 0, 0,25)	0 (RIQ: 0, 0,5)**	NS
<b>EVA GLOBAL PACIENTE</b>	2 (RIQ: 1, 3)*	0,5 (RIQ: 0, 4)**	NS
<b>PCR</b>	1,4 (RIQ: 0, 2,6)	1,9 (RIQ: 0, 2,6)**	NS
<b>VSG</b>	31 (RIQ: 14,25, 36,5)	30 (RQ: 16,5, 42,5)**	NS
<b>HAQ</b>	0,31 (RIQ 0,03, 0,78; máx 1,88; mín 0)†	0,375 (RIQ 0, 1); máx 1,75; mín 0)***	p= 0,083

\* n=10, † n=6, \*\*n=8, ++n= 15,\*\*\*n=4

RIQ: rango intercuartílico; DAS28: Disease Activity Score over 28 joints ; NAT 28 número de articulaciones tumefactas sobre 28 articulaciones ; NAD 28: número de articulaciones dolorosas sobre 28 articulaciones; EVA: escala visual analógica; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; HAQ: Health Assessment Questionnaire, NS: no significativo. Se presentan medianas y rango intercuartílico por no seguir la distribución normal; TTO: tratamiento; máx: máximo; mín: mínimo.

## 6.5. EFECTIVIDAD ESPONDILOARTRITIS.

Entre los pacientes con EspA, la mediana del BASDAI con Humira fue 4,1 (RIQ: 1,4, 4,6), estando 4 (44,44 %) pacientes en remisión/baja actividad; mientras que tras el intercambio a Idacio, estos valores fueron 4,2 (RIQ: 2,6, 4,3) y 2 (40%) respectivamente.

Las variables individuales y el ASDAS-PCR están disponibles en la Tabla 6.

**Tabla 6: Efectividad del tratamiento con Humira e Idacio en pacientes con espondiloartritis.**

	TTO CON HUMIRA	TTO CON IDACIO	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
<b>BASDAI</b>	4,1 (RIQ: 1,4, 4,6)*	4,2 (RIQ: 2,6 , 4,3) <sup>+</sup>	NS
<b>ASDAS-PCR</b>	2,39 (RIQ: 1,9, 3,2) <sup>+</sup>	2,6 (RIQ; 2,3, 2,9) <sup>++</sup>	NS
<b>EVA GLOBAL PACIENTE</b>	2 (RIQ: 1, 4; máx 8; mín 1)*	3 (RIQ: 2, 4; máx 8; mín 1) <sup>+</sup>	NS
<b>EVA DOLOR AXIAL</b>	2 (RIQ: 0, 5; máx 6; mín 0)*	1 (RIQ: 0, 3,5; máx 6; mín 0) <sup>**</sup>	NS
<b>PCR</b>	1,5 (RIQ: 0, 4,25)	0,6 (RIQ: 0, 4,23) <sup>***</sup>	NS
<b>VSG</b>	16 (RIQ: 12, 30,5)	19,5 (RQ: 9,75, 31) <sup>***</sup>	NS
<b>BASFI</b>	10 (RIQ 5, 13; máx 27; mín 1) <sup>+</sup>	3 (RIQ 2,8, 3,2; máx 3,4; mín 0,8) <sup>+++</sup>	NS

\*n=9, +n=5, \*\*n=7, ++ n=2, \*\*\*n=10, +++n=3

RIQ: rango intercuartílico; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; DAS28: Disease Activity Score over 28 joints; EVA: escala visual analógica; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; TTO: tratamiento; máx: máximo; mín: mínimo. Se presentan medianas y rango intercuartílico por no seguir la distribución normal.

## 6.6. EFECTIVIDAD ARTRITIS PSORIÁSICA.

Entre los 12 pacientes con APso, la mediana de DAS28 fue 2,49 (RIQ: 1,97, 2,81), estando 6 (60%) pacientes en remisión y 2 (20%) con baja actividad. Por otro lado, con Idacio, estos valores fueron 2,01 (RIQ: 1,23, 2,65), 4 (66,67%) y 2 (33,33%) respectivamente. Por otra parte, la mediana de BASDAI fue 3,3 (RIQ: 2,63, 3,78) con Humira, estando 3 (75%) pacientes en remisión/baja actividad (BASDAI <4); y 0,95 (RIQ 0,35, 1,75) con Idacio, estando todos en remisión/baja actividad. Aunando DAS28 y BASDAI, fueron 9 (81,82%) los pacientes en remisión/baja actividad en tratamiento con Humira y 9 (100%) en tratamiento con Idacio.

Las variables individuales y el ASDAS-PCR están disponibles en la Tabla 7.

**Tabla 7: Efectividad del tratamiento con Humira e Idacio en pacientes con artritis psoriásica.**

	TTO CON HUMIRA	TTO CON IDACIO	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
<b>DAS28</b>	2,49 (RIQ 1,97, 2,81)*	2,01 (RIQ: 1,58, 2,39) <sup>+</sup>	NS
<b>BASDAI</b>	3,3 (RIQ: 2,63, 3,78)**	0.95 (RIQ: 0,35, 1,75)**	NS
<b>ASDAS-PCR</b>	1,2 (RIQ: 0,9, 2)****	1,3 (RIQ;1,85, 1,78)**	NS

<b>EVA GLOBAL PACIENTE</b>	2 (RIQ: 1, 5,75; máx 7; mín 1)	1 (RIQ: 1, 2; máx 6; mín 0)*****	NS
<b>EVA DOLOR AXIAL</b>	1,5 (RIQ: 0,25,2; máx 5; mín 0)+	0 (RIQ: 0, 1; máx 5; mín 0)****	NS
<b>NAT28</b>	0 (RIQ:0, 0; máx 4; mín 0)**	0 (RIQ 0, 0,25; máx 1; mín 0)***	NS
<b>NAD28</b>	0 (RIQ: 0, 1; máx 4, mín 0)**	0 (RIQ: 0, 0,25; máx 2, mín 0)***	NS
<b>PCR</b>	1,8 (RIQ: 1,05, 3,7)	1,7 (RIQ: 0, 3,6)*	NS
<b>VSG</b>	14,5 (RIQ: 7,75, 31)	16,5 (RIQ: 5,75, 35)*	NS
<b>BASFI</b>	20 (RIQ 11,5, 29; máx 38; mín 0)***	0,4 (RIQ 0,2, 0,6; máx 0,8; mín 0)****	NS
<b>HAQ</b>	0 (RIQ: 0, 0,375; máx 1; mín 0)****	0 (RIQ:0, 0,38; máx 0,875, mín 0)****	NS

\*n=10, \*\*n=4, +n=6, \*\*n=11,\*\*\*n=8, +++n=3, \*\*\*\*n=2, \*\*\*\*\*n=5, \*\*\*\*\*n=9

RIQ: rango intercuartílico; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; DAS28: Disease Activity Score over 28 joints; EVA: escala visual analógica; NAT28 número de articulaciones tumefacta;; NAD28: número de articulaciones dolorosas; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; TTO: tratamiento; máx: máximo; mín: mínimo. Se presentan medianas y rango intercuartílico por no seguir la distribución normal.

## 6.7. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO.

Veintiún pacientes (53,85%) sufrieron al menos un evento adverso en tratamiento con Humira, registrándose un total de 36 eventos adversos. Nueve (23%) sufrieron un único evento adverso, 9 (23%) sufrieron 2 y 3 (7,69%) registraron 3 eventos adversos. En cuanto a la naturaleza de estos eventos adversos (Tablas 8 y 9), el 83,33% fueron de tipo infeccioso. Entre el total de casos estudiados, 18 (46.15%) sufrieron al menos una infección en tratamiento con Humira y solo 3 (7,7%) tuvieron una reacción local en el lugar de la inyección.

**Tabla 8: Eventos adversos durante el tratamiento con Humira.**

EVENTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON HUMIRA	
N = 36	
INFECCIOSOS N = 30 (83,33% DEL TOTAL)	NO INFECCIOSOS N = 6 (16,67% DEL TOTAL)
1 ÚLCERA EN MMII (3,33%)	
1 LEISHMANIASIS CUTÁNEA (3,33%)	
6 INFECCIONES POR SARS-COV 2 (20%)	1 CEFALEA MIGRAÑOSA (16,67%)
2 HERPES ZOSTER (5,56%)	3 REACCIONES LOCALES EN EL LUGAR DE LA INYECCIÓN (50%)
3 BRONQUITIS (10%)	1 CASO CON BANDA IgG KAPPA DE CARACTERÍSTICAS MONOCLONALES (16,67%)
1 CASO DE INFECCIONES DE REPETICIÓN EN CAE (3,33 %)	1 NEOPLASIA DE CÉRVIX (16,67%)
9 INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VÍAS ALTAS (30%)	
4 INFECCIONES RESPIRATORIAS INESPECÍFICAS (13,33%)	
1 FARINGOAMIGDALITIS AGUDA (3,33 %)	

1 FARINGITIS CRÓNICA RECURRENTE (3,33 %)	
1 INFECCIÓN DE HERIDA ABIERTA QUIRÚRGICA TRAS REALINEACIÓN DE METATARSIANOS POR SARM (3,33%)	

\*En cada columna se expresa el número de casos de cada tipo y el porcentaje sobre el total de eventos adversos infecciosos y no infecciosos, respectivamente.

Por otra parte, durante el tratamiento con Idacio, se registraron un total de 22 eventos adversos en 19 (48.72 %) pacientes. Dieciséis (41.02 %) pacientes sufrieron un evento adverso y 3 (7.69 %) sufrieron dos. En cuanto al tipo de acontecimientos adversos ocurridos durante el tratamiento con Idacio (Tabla 10), tan solo el 13.64% fueron infecciosos y solo 3 (7.69%) pacientes sufrieron una infección. Cabe destacar un número importante de reacciones locales en el lugar de la inyección (el 38,46% de los pacientes sufrieron una), representando estas el 68,2% del total de eventos adversos en tratamiento con Idacio.

**Tabla 9: Eventos adversos ocurridos durante el tratamiento con Idacio.**

EVENTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON HUMIRA	
N = 22	
NO INFECCIOSOS N= 3 (13,64% DEL TOTAL)	INFECCIOSOS n= 19 (86,36% DEL TOTAL)
1 ARTRITIS SÉPTICA MORTAL (33,3%)	15 REACCIONES LOCALES EN EL SITIO DE INYECCIÓN (78,95%)
1 AMIGDALITIS (33,3%)	1 NEOPLASIA RECTAL (5,26%)
1 FOLICULITIS (33,3%)	1 CEFALEA MIGRAÑOSA (5,26%)
	1 NEOPLASIA PULMONAR (5,26%)
	1 CASO CON LESIONES CUTÁNEAS INESPECÍFICAS (5,26%)



\*En cada columna se expresa el número de casos de cada tipo y el porcentaje sobre el total de eventos adversos infecciosos y no infecciosos, respectivamente.

No hubo diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes con al menos un evento adverso con Humira y con Idacio.

Por otra parte, además de las reacciones locales objetivadas en el lugar de la inyección que se incluyen en el estudio como eventos adversos, también hubo 6 (15.38%) pacientes en los que se registró dificultad para inyectarse Idacio, en 3 de ellos concretamente por mayor dureza del inyector.

Por último, cabe mencionar que 9 (23.08%) pacientes han precisado la suspensión definitiva de Idacio. En dos casos por la aparición de una neoplasia, otro por empeoramiento de cefalea migrañosa, otro por foliculitis, otro por clínica inespecífica subjetiva, dos por dolor en el punto de inyección y dos por dificultad para administrarse la inyección.

## **7. DISCUSIÓN.**

### **7.1. EFECTIVIDAD:**

Tras comparar los datos disponibles de los índices combinados de actividad, DAS28 y BASDAI, no se observaron diferencias en el control de la enfermedad pre y post-intercambio Humira-Idacio. La tasa de pacientes en remisión o con baja actividad fue mayor antes del intercambio pero no de manera significativa. Esto resulta tranquilizador, tanto respecto a la similitud de efectividad como respecto a la ausencia de efecto nocebo relevante.

El efecto nocebo se entiende como la aparición de efectos indeseables y a menudo inespecíficos tras la administración/modificación de una terapia que no son debidos al mecanismo farmacológico, bien sea a modo de eventos adversos o como un empeoramiento de los síntomas o signos de la enfermedad (pérdida de eficacia terapéutica o interferencia en el curso de la enfermedad). Se ha considerado la versión opuesta del efecto placebo.<sup>14</sup>

Se han propuesto variados mecanismos que podrían estar implicados en la aparición del efecto nocebo. Desde el punto de vista psicológico, se han considerado como factores implicados la expectativa de efectos negativos, la anticipación en forma de ansiedad, miedo o repulsión, la somatización, etc. También se han planteado como sustrato neuroquímico, interacciones entre opioides endógenos y colecistocinina. <sup>14</sup>

En este caso habría que tener en cuenta que el punto de partida son fármacos que controlan muy bien enfermedades que pueden llegar a ocasionar importantes limitaciones funcionales y que si los pacientes han llegado a requerir un tratamiento biológico es porque previamente no habían logrado un buen control en escalones terapéuticos previos, de modo que el cambio de tratamiento biológico en un paciente que no percibe problemas con su administración puede ser percibido como un evento indeseable. El menor precio de los biosimilares puede asociar socialmente una connotación negativa de producto subóptimo y crear expectativas negativas. <sup>15</sup>

Por todo ello, en la práctica clínica debe valorarse la posibilidad de efecto nocebo y diseñar estrategias para minimizarlo. Una sólida relación médico-paciente y la transmisión adecuada de información sustentada en la evidencia científica podrían jugar un papel importante. <sup>15</sup>

Por otra parte, dado el pequeño tamaño de la muestra, no se pudo realizar una evaluación adecuada por enfermedades de efectividad ni de eventos adversos.

## **7.2. EVENTOS ADVERSOS.**

Resulta complicado llevar a cabo una adecuada comparación de la tasa de eventos adversos pre y post-intercambio teniendo en cuenta que la mediana de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con Humira y el intercambio a Idacio es casi 17 veces mayor que el tiempo desde el inicio del tratamiento con Idacio y su valoración correspondiente. Esto se debe a la propia naturaleza del estudio, en el que se evaluó a corto plazo el intercambio no médico realizado recientemente. Pese

a esta diferencia de tiempos de seguimiento, cabe destacar que el porcentaje de pacientes con al menos un evento adverso es similar en ambos grupos.

En lo referente a la tipología de eventos adversos, esta es similar entre ambos tratamientos (fundamentalmente han tenido lugar neoplasias, infecciones, cefaleas y reacciones locales en el sitio de la inyección). Sin embargo, la distribución de los distintos tipos sí que difiere mucho entre tratamientos. Mientras que durante el tratamiento con Humira el 83,33% de eventos adversos han sido infecciosos, destacando que más de dos tercios han sido de vías respiratorias; en tratamiento con Idacio solo el 7,69% han sido infecciosos. Que durante el tratamiento con Humira hayan ocurrido 10 veces más infecciones que durante el tratamiento con Idacio probablemente también se deba a la gran diferencia de tiempo de seguimiento. En cualquier caso, al margen de la disparidad temporal, se requeriría una muestra de pacientes mayor para poder obtener datos con significación estadística.

Por otro lado, cabe destacar el importante número de reacciones locales en el lugar de la inyección que se produjeron en tratamiento con Idacio pese al poco tiempo de seguimiento con este tratamiento. En cambio, muy pocos pacientes presentaron una reacción local con Humira. Esta diferencia en la tasa de reacciones locales se torna más relevante si se toma en consideración la gran disparidad en el tiempo de seguimiento.

Tanto el dolor, como la reacción local se atribuye en gran medida a la existencia de citratos en la formulación de los tratamientos biológicos. El Humira mejoró su formulación y eliminó los citratos hace años, mejorando la tolerancia. Sin embargo, el Idacio los mantiene todavía, lo que puede explicar la aparición de un alto número de intolerancias locales.

Además, también hubo pacientes que manifestaron dificultad para inyectarse Idacio, destacando como causa mayor dureza del inyector.

Dos pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento por dolor en el punto de inyección y otros dos por dificultad para la autoadministración. Por todo ello, es importante el diseño de la pluma para la autoadministración de estos fármacos por parte de los pacientes, especialmente en enfermedades que ocasionan daño articular y limitaciones funcionales.

### **7.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

- Tamaño muestral pequeño. Aunque las estimaciones de la base de datos de la Sección de Reumatología del HGUE al comienzo del estudio apuntaban a un intercambio Idacio-Humira en torno a 100 pacientes, finalmente solo se pudieron incluir 39. Soluciones a esta limitación podrían haber sido realizar un estudio multicéntrico o comenzar la recogida de datos una vez transcurrido más tiempo desde que se puso en marcha el intercambio.
- Escasez de datos en las historias clínicas para la evaluación de la eficacia y la seguridad en la práctica clínica real, sobre todo, falta de información clara, objetiva y basada en escalas predeterminadas con evidencia científica. Se deberían tomar medidas para promover la recogida sistemática de datos y mejorar la calidad de la información clínica recabada durante las visitas médicas habituales. Además, para ello se requiere de una toma de conciencia y sentido de la responsabilidad con el progreso de la medicina por parte de todos los profesionales sanitarios implicados.
- Falta de homogeneidad en el intervalo de tiempo transcurrido entre el intercambio Humira-Idacio y disparidad en la antigüedad de las valoraciones clínicas tenidas en cuenta en tratamiento con Humira.

Aunque se recabó la información de la última valoración presencial disponible en tratamiento con Idacio y con Humira, en algunos casos la valoración tenida en cuenta en tratamiento con

Humira (por inexistencia de otra más reciente) se aleja bastante del momento del intercambio por discontinuidad del seguimiento, en gran parte de los casos por interferencia del COVID19 y utilización de visitas no presenciales.

En el caso de la valoración tenida en cuenta en tratamiento con Idacio el problema fue más bien a la inversa, demasiada proximidad en algunos casos entre la primera administración de Idacio. Aunque la escasez de visitas al reumatólogo disponibles tras el intercambio se debe en parte a la propia naturaleza del estudio, se acentúa por la saturación del sistema sanitario y la limitación para poder seguir con mayor frecuencia a los pacientes. Por ello, además de establecer un tiempo mínimo entre la administración de Idacio y la revisión del reumatólogo (al menos un mes) en un futuro estudio.

## 8. CONCLUSIONES.

- La tasa de remisión o baja actividad fue numéricamente mayor antes del intercambio a Idacio, aunque sin alcanzar la significación estadística.
- El número de pacientes con al menos un evento adverso fue similar con Humira (54%) y con Idacio (49%), pese a que el tiempo de seguimiento de Humira es mucho mayor. Destaca el aumento de reacciones adversas locales observadas tras el intercambio a Idacio (38,46%).
- Existe una tendencia a menores tasas de remisión y mayor DAS28 en el subgrupo de pacientes con AR post-intercambio a Idacio, sin que se observen diferencias de efectividad en los subgrupos con EspA y APs.
- No se observaron diferencias en la capacidad funcional entre Humira e Idacio.

- Se requiere un estudio con un mayor tamaño muestral y un periodo de seguimiento más extenso del tratamiento con Idacio para poder obtener datos clínicos de efectividad y seguridad que puedan arrojar conclusiones con significación estadística.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- Torresano DV. *El poder de los biosimilares: naturaleza, historia y beneficios de estos fármacos biológicos*. [Internet]. InspiraBiotech; 2018 [citado 10 Mayo 2023]. Disponible en: <https://inspirabiotech.com/2018/06/26/el-poder-de-los-biosimilares-naturaleza-historia-y-beneficios-de-estos-farmacos-biologicos/>
- 2- Nakandakari ML. *Nuevos conceptos sobre inmunogenicidad en el uso de los biológicos*. [Internet]. PIEL Latinoamericana-Pfizer Venezuela, S.A; 2013 [citado 10 de Mayo 2023]. Disponible en: <https://piel-l.org/blog/33394>
- 3- Asociación Española de Medicamentos Biosimilares. *¿Qué es un medicamento biosimilar?* [Internet]. BioSim; 2020 [citado 10 Mayo 2023]. Disponible en: <https://www.biosim.es/que-es-un-medicamento-biosimilar/>
- 4- Asociación Española de Medicamentos Biosimilares. *Medicamentos biosimilares: una oportunidad* [Internet]. BioSim; 2020 [citado 10 Mayo 2023]. Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-una-oportunidad/>
- 5- Per Troein et al. *The impact of Biosimilar Competition in Europe* [Internet]. IQVIA. 2022 [citado 10 Mayo 2023]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2022.pdf>
- 6- Barcina Lacosta T, Vulto AG, Huys I, Simoens S. Evaluating the benefits of TNF-alfa inhibitor biosimilar competition on off-patent and on-patent drug markets: A Southern European analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Dec 16;13:1031910. doi: 10.3389/fphar.2022.1031910. PMID: 36588696; PMCID: PMC9802634.
- 7- Hygeia Consulting S.L (2020) *Análisis de impacto presupuestario de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España (2009-2022)*. [Internet]. Biosim. Director científico: Goñi MG. 2020 [citado 10 Mayo 2023]. Disponible en: [https://www.biosim.es/documentos/AIP\\_biosimilares\\_Hygeia\\_UCM\\_BioSim\\_nov2020.pdf](https://www.biosim.es/documentos/AIP_biosimilares_Hygeia_UCM_BioSim_nov2020.pdf).
- 8- Klaus Bendtzen. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Induction of antibodies, autoantibodies, and autoimmune diseases. [Internet]. UpToDate; Furst DE, editor. Actualizado 30 Julio 2021; citado 10 mayo 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-induction-of-antibodies-autoantibodies-and-autoimmune-diseases#!>
- 9- Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018 Mar;78(4):463-478. doi: 10.1007/s40265-018-0881-y. PMID: 29500555; PMCID: PMC5854749.

10- Gerd R Burmester. Overview of biologic agents in the rheumatic diseases [Internet]. UpToDate; Furst DE, editor. Actualizado 27 abril 2023; citado 10 Mayo 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-in-the-rheumatic-diseases#H16>

11- Hyland E, Mant T, Vlachos P, Attkins N, Ullmann M, Roy S, Wagner V. Comparison of the pharmacokinetics, safety, and immunogenicity of MSB11022, a biosimilar of adalimumab, with Humira® in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2016 Oct;82(4):983-93. doi: 10.1111/bcp.13039. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27285856; PMCID: PMC5137823.

12- Magnenat L, Palmese A, Fremaux C, D'Amici F, Terlizese M, Rossi M, Chevalet L. Demonstration of physicochemical and functional similarity between the proposed biosimilar adalimumab MSB11022 and Humira®. MAbs. 2017 Jan;9(1):127-139. doi: 10.1080/19420862.2016.1259046. PMID: 27854156; PMCID: PMC5240642.

13- Lu X, Hu R, Peng L, Liu M, Sun Z. Efficacy and Safety of Adalimumab Biosimilars: Current Critical Clinical Data in Rheumatoid Arthritis. Front Immunol. 2021 Apr 6;12:638444. doi: 10.3389/fimmu.2021.638444. PMID: 33889152; PMCID: PMC8055954.

14- Madrideo R, Diego L. Efecto nocebo. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2019;26(3):158-62. doi:10.1016/j.fmc.2018.11.004.

15- Ferreres J, Baños JE, Farré M. Efecto nocebo: la otra cara del placebo [Nocebo effect: the other side of placebo]. Med Clin (Barc). 2004 Apr 10;122(13):511-6. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(04)74289-x. PMID: 15104949.



## 10. ANEXO.

### 10.1. DAS28 (Disease Activity Score 28):

-Índice de actividad de la artritis reumatoide basado en 28 articulaciones.

-Fórmula matemática de la que se deriva este índice:

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \text{NAD28} + 0.28 \times \text{NAT28} + 0.7 \times \ln(\text{VSG}) + 0.014 \times \text{EVA global}$$

NAD: recuento de articulaciones dolorosas.

NAT: recuento de articulaciones tumefactas.

28 articulaciones que se tienen en cuenta: hombros, codos, muñecas, rodillas, 1ª-5ª metacarpofalángicas, articulación interfalángica del pulgar y 2ª-5ª interfalángicas proximales.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

EVA global: autoevaluación del paciente de la actividad de la enfermedad en una escala de 0 a 100, siendo 100 la actividad máxima.

## INTERPRETACIÓN:

<b>DAS28 &lt; 2.6</b>	<b>REMISIÓN</b>
<b>DAS28 ≥ 2.6 y ≤ 3.2</b>	<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD BAJA</b>
<b>DAS28 &gt; 3.2 y ≤ 5.1</b>	<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD MODERADA</b>
<b>DAS28 &gt; 5.1</b>	<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD ALTA</b>

### 10.2. SDAI (Simplified Disease Activity Index):

-Índice simplificado de actividad de la enfermedad para la artritis reumatoide.

-Fórmula matemática de la que se deriva este índice:

$$\text{SDAI} = \text{NAT28} + \text{NAD28} + \text{EVA GLOBAL PACIENTE} + \text{EVA GLOBAL MÉDICO} + \text{PCR}$$

NAT: recuento de articulaciones tumefactas.

NAD: recuento de articulaciones dolorosas.

NAT:28 articulaciones que se tienen en cuenta: hombros, codos, muñecas, rodillas, 1ª-5ª metacarpofalángicas, articulación interfalángica del pulgar y 2ª-5ª interfalángicas proximales.

EVA GLOBAL PACIENTE: escala visual análoga (0-10). Valoración global del paciente de la actividad de la enfermedad.

EVA GLOBAL MÉDICO: escala visual análoga (0-10). Valoración global del médico de la actividad de la enfermedad.

PCR: proteína C reactiva.

## INTERPRETACIÓN:

<b>SDAI ≤ 3.3</b>	<b>REMISIÓN</b>
<b>SDAI ≥ 3.3 y ≤ 11</b>	<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD BAJA</b>
<b>SDAI &gt; 11 y ≤ 26</b>	<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD MODERADA</b>
<b>SDAI &gt; 26</b>	<b>ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD ALTA</b>



### 10.3. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index):

Se trata de un cuestionario simple que ayuda a evaluar la actividad de la espondilitis anquilosante en 6 dimensiones: fatiga, dolor axial (de cuello, espalda o caderas), dolor/hinchazón de otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas, áreas de sensibilidad localizada (malestar en zonas dolorosas al tacto o a la presión), duración y severidad de la rigidez matutina.

#### CUESTIONARIO

Responda con una puntuación del 0 al 10 a las siguientes preguntas (todas se refieren a la última semana).

Preguntas 1-5: 0 = ausente; 10 = muy intenso

Pregunta 6: 0 = 0 horas, 5= 1 hora y 10 = 2 o más horas

1- ¿Cómo describiría el grado global de fatiga/cansancio que ha experimentado?

2- ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?

3- ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?

4- ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

5-¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

6-¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

FÓRMULA BASDAI =  $((Q1 + Q2 + Q3 + Q4) + ((Q5 + Q6) / 2)) / 5$

Una puntuación de 4 o más sugiere un control subóptimo de la enfermedad.

#### 10.4. ASDAS-PCR (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score):

Índice compuesto para valorar la actividad de la espondilitis anquilosante.

$\text{ASDAS-PCR} = 0,12 \times \text{dolor de espalda} + 0,06 \times \text{duración de la rigidez matinal} + 0,11 \times \text{paciente global} + 0,07 \times \text{dolor/hinchazón periférico} + 0,58 \times \text{Ln(PCR+1)}.$
<b>ACLARACIONES</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>-PCR: proteína C reactiva.</li><li>-Dolor de espalda, pregunta 2 de BASDAI: "¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?"</li><li>-Duración de la rigidez matutina, pregunta 6 de BASDAI: "¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?"</li><li>-Paciente global (EVA): ¿Cómo de activa fue su espondilitis en promedio durante la última semana?"</li><li>-Dolor/inflamación periféricos, pregunta 3 de BASDAI: "¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?"</li></ul>
<b>INTERPRETACIÓN</b>
<p style="text-align: center;">&lt;1.3 : ENFERMEDAD INACTIVA. 1.3-2.1 : ACTIVIDAD BAJA DE LA ENFERMEDAD. 2.1-3.5 : ACTIVIDAD ALTA DE LA ENFERMEDAD. &gt;3.5 : ACTIVIDAD MUY ALTA DE LA ENFERMEDAD.</p> <p style="text-align: center;">Mejoría clínicamente significativa: <math>\geq 1,1</math> Mejoría importante: <math>\geq 2,0</math></p>

### 10.5. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index):

Se trata de un formulario sobre la dificultad que le suponen al paciente con espondilitis anquilosante las actividades diarias, de modo que valora cómo afecta la enfermedad a la funcionalidad del paciente.

#### INSTRUCCIONES

Evalúe en una escala de 0 (fácil) a 10 (imposible) cómo de difíciles le han parecido las siguientes actividades en la última semana:

1. Ponerse los calcetines (o medias) sin la ayuda de otros medios externos.
2. Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).
3. Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza sin ayuda.
4. Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda.
5. Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda.
6. Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.
7. Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón).
8. Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).
9. Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes.
10. Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo).

## 10.6. HAQ (Health Assessment Questionnaire): cuestionario de discapacidad.

	Durante la <b>última semana</b> , ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y asearse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2) Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comer	5) Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7) Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9) Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12) Ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17) Abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19) Entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### PREGUNTAS CORRECTORAS:

Señale para qué actividades **necesita la ayuda de otra persona**:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> .. Vestirse, asearse | <input type="checkbox"/> .. Caminar, pasear  | <input type="checkbox"/> .. Abrir y cerrar cosas (prensión) |
| <input type="checkbox"/> .. Levantarse        | <input type="checkbox"/> .. Higiene personal | <input type="checkbox"/> .. Recados y tareas de casa        |
| <input type="checkbox"/> .. Comer             | <input type="checkbox"/> .. Alcanzar         |   |

Señale si utiliza alguno de estos **utensilios** habitualmente:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> .. Cubiertos de mango ancho                   | <input type="checkbox"/> .. Abridor para tarros previamente abiertos |
| <input type="checkbox"/> .. Bastón, muletas, andador o silla de ruedas |  |
| <input type="checkbox"/> .. Asiento o barra especial para el baño      |  |
| <input type="checkbox"/> .. Asiento alto para el retrete               |  |

## CÁLCULO PUNTUACIÓN:

1º En cada una de las 9 áreas del cuestionario escoger la puntuación más alta de los ítems que la componen. Se obtienen 8 puntuaciones.

2º En las áreas que se obtiene una puntuación de 0 o 1 se debe corregir la puntuación si el enfermo contestó que precisaba ayuda de otra persona o de algún utensilio para realizar cualquiera de las actividades incluidas en dicha área (+1).

3º Se calcula la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas descritas previamente. Puntuación final entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad).

En el caso de no contestar algún ítem se asigna el valor más alto de los restantes ítems que formen dicha área. Si hubiera una o dos áreas completas sin respuesta la suma de las 7 u 6 áreas restantes se dividiría por 7 u 6, respectivamente, para obtener el valor medio, que estará entre cero y tres [0-3]. Un cuestionario con menos de 6 áreas contestadas, carece de validez.

Todos estos instrumentos de medida en Reumatología están disponibles en:

<https://www.ser.es/profesionales/que-hacemos/investigacion/herramientas/catalina/#EspA>



## 10.7. Aprobación del CEIm.



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA  
Ctra. Elda-Sax, s/n. 03600 - Elda. <http://www.elda.san.gva.es>  
Tfno: 96 698 9019. email: [ceic\\_helda@gva.es](mailto:ceic_helda@gva.es)

Departamento de Elda

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Don Julián Izquierdo Luzón, Secretario del CEIm del Hospital General Universitario de Elda,

#### CERTIFICA

Que este Comité en su reunión de fecha 14 de febrero de 2023, ha evaluado la propuesta del Promotor: -, para que se realice el estudio observacional con medicamentos:

Título:

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL INTERCAMBIO NO-MÉDICO ENTRE ADALIMUMAB BIORIGINAL (HUMIRA) Y SU BIOSIMILAR (IDACIO) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS PSORIÁSICA Y ESPONDILOARTRITIS DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO.

Investigador principal: Dra. Francisca Sivera Mascaró.

Código del promotor: ADA-SWITCH.

Código CEIm: 2023/01E0m.

Documentos con versiones:

Protocolo	Fecha: 19/01/2023 Versión: 1
Hoja de información al participante.	Fecha: Versión

y consideró que:

- EL ESTUDIO CUMPLE CON LA DEFINICIÓN DE INVESTIGACION SIN INTERÉS COMERCIAL según lo establecido en el párrafo e) del artículo 2.2 del RD 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamento, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y su realización es pertinente.

- Se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.

**Departamento de Elda**

Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Y HACE CONSTAR QUE:

1° En la reunión celebrada el día **14/02/2023** ACTA Nº 2023/02 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2° En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3° El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ E6 R2)

4° La composición actual del CEIm es la siguiente:

<b>PRESIDENTE</b>	Dra. Francisca Sivera Mascaró (Reumatología)
<b>VICEPRESIDENTE</b>	Dr. José Vicente Vaquer Pérez (Médico jubilado)
<b>SECRETARIO TÉCNICO</b>	Dr. Julián Izquierdo Luzón (O. R. L.)
<b>VOCALES</b>	
	D. Antonio Bernabeu Belmonte (Lego)
	Dr. Ramón Rodríguez Pacheco (Alergia)
	Dra. María Dolores Gil Estevan (Enfermera)
	Dra. Reyes Pascual Pérez (M.I.)
	Dña. M <sup>a</sup> Ángeles Pérez y Pastor (abogada y Experta protección de datos).
	Dra. Miriam Calvo Pérez (Farmacéutica de A. P.)
	Dr. Alejandro Lizaur Utrilla (C. O. T.)
	Dra. María Amat Díaz (Farmacia Hospitalaria)
	Dr. Vicente Gil Guillén (Unidad Investigación)
	Dr. Fernando Aleixandre Blanquer (Pediatria)
	Dr. Calixto Sánchez Pérez (Anestesia)
	Dra. Ana M <sup>a</sup> Peiró Peiró (Farmacóloga)
	Dr. Francisco González Llopis (Cardiología)

Se recuerda al investigador el requisito de solicitar a la AEMPS la publicación en el **Registro Español de estudios clínicos** al inicio de los estudios de seguimiento prospectivo y se recomienda para el resto de estudios observacionales con medicamentos.

Además, se recuerda que se deberá actualizar la información de seguimiento en dicha plataforma y enviar las **notificaciones e informes correspondientes al CEIm**.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Firmat per Julian Izquierdo Luzon el  
16/02/2023 12:26:50



Firmado: Dr. Julián Izquierdo Luzón.

Secretario CEIm del Hospital General Universitario de Elda.