



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.

“Eficacia y Seguridad en el uso de Rituximab Biosimilar (Kikuzubam)
en pacientes con Artritis Reumatoide del
CMN 20 de Noviembre ISSSTE
administrado en el periodo marzo 2011 a marzo 2012”

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

PRESENTA:
ATZINTLI MARTÍNEZ RAMÍREZ

Asesora de Tesis: Dra. Fedra C. Irazoque Palazuelos

México DF. 2013

No. De Registro de Protocolo: 002.2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

No. De Registro de Protocolo: 002.2013

AUTORIZACIONES

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solis
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dra. Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos
Jefa del Servicio de Reumatología y
Asesora de Tesis

AUTOR

Dra. Atzintli Martínez Ramírez

TUTORA

Dra. Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos
Jefa del Servicio de Reumatología

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a la vida por ser tan plena y maravillosa en mi andar, por que en cada paso he encontrado grandes enseñanzas e imprescindibles experiencias.

A mi madre por ser ejemplo de vida, por su fortaleza, entrañable amor y sobre todo por enseñarme a luchar.

A mi hermano por compartir risas y lágrimas, por su música que me mantuvo a flote en los momentos más difíciles.

A mi abuelito Juvencio † por ser el hombre más paciente y amoroso que conozco, porque sin su esfuerzo generaciones atrás yo no estaría aquí. A mi abuelita Hortensia por su sincero cariño, sus consejos y su fe en mí.

A mis amigos que son los hermanos que uno escoge, por ser mis compañeros de viaje y porque aún en la distancia nos sobrevivimos.

A todos mis maestros quienes han sembrado en mí un pedacito de su experiencia y sabiduría; especialmente a aquellos que prestaron sus oídos a mis necesidades, sus manos a mi aprendizaje y su paciencia para ayudarme a seguir adelante.

A Edgar por encontrarme en el camino, por tomar mi mano cada mañana, por cuidar mis sueños, por soportar mis ausencias, por compartir ésta aventura llamada vida.

RESUMEN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de afección sistémica de comportamiento crónico, que se acompaña de grave discapacidad si no se atiende a tiempo, se han asociado a la misma diversas comorbilidades que afectan la calidad de vida de los pacientes.

Dentro de la historia terapéutica en AR se han empleado fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos, demostrando un control de la enfermedad hasta en un 80% de los casos; sin embargo, el resto de los pacientes considerados como “no respondedores” serán sometidos en el mejor de los casos a un tratamiento a base de agentes biológicos.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20 el cual ha demostrado ser efectivo y seguro en el tratamiento de la AR. En el CMN 20 de Noviembre se introdujo desde Marzo 2011 Rituximab biosimilar (Kikuzubam, Probiomed), con carácter de biotecnológico innovador y estrictamente no considerado como un biocomparable. Hasta donde fue posible revisar en la bibliografía mundial a través de los buscadores *PubMed* y *EMBASE*, no se han publicado estudios clínicos fase III con este medicamento.

Por lo anterior el presente estudio se da a la tarea de observar la eficacia y seguridad de ésta molécula a partir de un estudio retrospectivo que comprende el periodo de marzo 2011 a marzo 2012, durante el cual se estudiaron a los pacientes del Servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre a los cuales se le aplicó Kikuzubam como parte del tratamiento para AR.

Se estudiaron 89 pacientes, reportando datos de eficacia con la medición inicial, a los 3 y 6 meses del DAS 28; así como una detallada descripción de eventos adversos al momento de la infusión y todos los presentados durante el periodo de duración del estudio.

Se encontró que 43% de los pacientes en tratamiento con Kikuzubam lograron remisión de la enfermedad a los 6 meses y cerca del 30% se mantenía con actividad leve. El 27% de los pacientes no tuvo adecuada respuesta al tratamiento manteniendo actividad moderada de la enfermedad (17.1%) o manteniendo el DAS 28 sin cambio. Con respecto a los eventos adversos presentados durante la infusión se presentaron en un 30% de la población de estudio.

La principal importancia de esta investigación radica en que no existen estudios al respecto del uso de Kikuzubam en pacientes con Artritis Reumatoide, la principal limitante es el tiempo de duración del estudio, ya que para hablar de seguridad es imperante realizar estudios a largo plazo (al menos 5 años) y para verificar eficacia de la molécula lo ideal sería diseñar un estudio experimental cara a cara contra la molécula original; sin embargo por las características de función de nuestra institución, éste último diseño no es posible de realizar ya que no se tienen de manera simultánea ambas moléculas.

SUMMARY

Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune disease with systemic affection and chronic behavior, which is accompanied by severe disability if not treated in time; have been associated several comorbidities that affect the quality of life of patients.

In the therapeutic history of RA disease modified and non-biological drugs have been used, demonstrating a disease control up to 80% of the cases; nevertheless, the rest of the patients considered as “non- responders” will be submitted, at best, to a treatment based on biological agents.

Rituximab is an antiCD20 monoclonal antibody which has proven to be effective and safe in the treatment of the RA. The CMN 20 de Noviembre in March 2011 started using the Rituximab bioequivalent (Kikuzubam, Probiomed), labeled as a biotechnological innovator and strictly not considered as biocomparable . Up to where it was possible to check in the world bibliography through the seekers *PubMed* and *EMBASE*, there are no published clinical studies about phase III of this drug.

Therefore this research is oriented to observe the efficiency and safety of this molecule based on a retrospective analysis in a period of time that begins in march 2011 until march 2012, during which the CMN 20 de Noviembre patients of the Rheumatology Service were treated with Kikuzubam as part of the treatment for RA.

From 89 patients that were studied, the efficiency score were reported by the measurement of DAS28 at the beginning, 3 and 6 months; as well as a detailed description of adverse events were reported since the moment of the infusion and all over the study.

Was found that 43% of patients under treatment with Kikuzubam achieved remission of the disease and about 30% remained with mild activity after 6 months. 27% of the patients had not adequate response to treatment maintaining a moderate disease activity (17.1%) or keeping the DAS28 unchanged. In addition, the reported adverse events during the infusion occurred in 30% of the study population.

The main importance of this research holds in the absence of this kind of studies, lack of studies about the use of Kikuzubam in Rheumatoid Arthritis (RA) patients. The biggest bounding of this research is the duration of the study, because, on terms of safety the study must be followed at least for 5 years (long-term research) and to validate the efficiency of the molecule, the best way, is design a experimental face-to-face study against the original. Nevertheless, because of the functional characteristics of our institution this study it is impossible to perform because we are not able to have those two molecules at once.

ÍNDICE

1. Introducción
2. Planteamiento del Problema
3. Hipótesis
4. Antecedentes (Marco Teórico)
5. Objetivos
6. Justificación
7. Métodos
8. Población de estudio
9. Criterios de Selección
10. Variables y unidades de medida
11. Procedimientos del estudio
12. Consideraciones Éticas
13. Análisis Estadístico
14. Resultados
15. Discusión
16. Conclusiones
17. Bibliografía
18. Anexos

1. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide afecta a cerca del 1% de la población, con graves secuelas en la calidad de vida de los pacientes, se sabe que es una enfermedad autoinmune, crónica asociada a grave discapacidad si no se obtiene un tratamiento óptimo para la misma.

Dentro de la evolución en el arsenal terapéutico se ha ido escalando desde la terapia a base de fármacos modificadores de la enfermedad de tipo no biológico como son Metotrexato, Leflunomida, Cloroquina, Hidroxicloroquina; hasta el desarrollo en los últimos años de la Terapia Biológica con agentes dirigidos hacia estructuras moleculares específicas involucradas en la respuesta inflamatoria crónica.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti linfocitos CD20 el cual ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Siendo la molécula original, estaba latente la posibilidad de que apareciera en el mercado alguna molécula biosimilar o bioequivalente.

El término biosimilar surge como consecuencia de la expiración de la patente de algunos de los medicamentos biológicos, lo que acarrea que numerosos fabricantes estén desarrollando “versiones” para introducirlos en el mercado. Biosimilares son productos biológicos muy similares al producto de referencia en términos de “calidad, seguridad y eficacia” o de “seguridad, pureza y potencia”; evidentemente para reportarlo así la molécula nueva debió haberse sometido a estudios clínicos comparativos ya sea en voluntarios sanos o en pacientes con determinante patología, para poner de manifiesto su similitud. Debido a que los fabricantes de biosimilares no tienen acceso a la información sobre el proceso de producción original, resulta muy difícil replicar de forma exacta el producto original. Esto es lo que diferencia un biosimilar de un genérico intercambiable, el cual tiene la misma estructura molecular que el original.

Kikuzubam obtuvo su registro sanitario en Octubre del 2010, tras 3 años de gestiones, cuando arrancó el trámite de registro sanitario en el marco legal de entonces no se consideraban a los biotecnológicos y mucho menos se exigían pruebas clínicas. Probiomed ofreció estudios realizados en ratas y ratones en 2008; se tiene conocimiento de un estudio realizado en 11 hospitales en pacientes con Linfoma no Hodgkin, del cual aún no se han reportado resultados definitivos. Hasta el momento no existe ningún estudio clínico que reporte el uso de Kikuzubam en pacientes con Artritis Reumatoide.

La presente investigación se da a la tarea de observar la eficacia y seguridad del uso de Kikuzubam en pacientes con AR, a partir de la medición del DAS 28 y la identificación de eventos adversos al momento de la infusión y durante el año de duración del estudio.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular inflamatoria crónica asociada a discapacidad, pérdida de calidad de vida e incremento de mortalidad. En los últimos años el arsenal terapéutico de la AR se incrementado con nuevos fármacos, los agentes biológicos que, junto con los fármacos tradicionales como el metotrexato (MTX), han supuesto un avance considerable en el tratamiento de esta enfermedad. De las nuevas terapias biológicas, el Rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20 se ha empleado con éxito en el tratamiento de AR.

El presente estudio pretende evaluar la eficacia y seguridad de Kikuzubam en el tratamiento de pacientes del CMN 20 de Noviembre con Artritis Reumatoide, ya que no existen estudios multicentricos, controlados, aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad de éste bioequivalente en artritis reumatoide.

3. HIPOTESIS

Kikuzubam es seguro y efectivo en el tratamiento de la artritis reumatoide de pacientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

4. ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO)

4.1 Generalidades

La Artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica, crónica, inflamatoria de etiología autoinmune, afecta al 1% de la población, es potencialmente invalidante ocasionando un alto porcentaje de discapacidad. Aunque la etiología de la AR sigue siendo desconocida, se cree que desencadenantes antigénicos múltiples, activados por influencias genéticas, ambientales y hormonales, iniciando una cascada de respuestas inflamatorias autoinmunes dentro del compartimento sinovial y que eventualmente mantendrán una respuesta inflamatoria sistémica y crónica (1).

Los linfocitos B contribuyen en la generación de manifestaciones autoinmunes a través de diferentes mecanismos: producción de anticuerpos que dirigen la expresión de la enfermedad, producción de citocinas (IL-6, IL-10) que pueden alterar la expresión de otras células, presentación de autoantígenos a los linfocitos T y proveyendo señales co-estimuladoras requeridas para la expansión clonal y funciones efectoras de los linfocitos T.

4.2 Mecanismo de acción de Rituximab (RTX)

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 (región constante IgG1 kappa humana, región variable anti-CD20 murina). Se une con alta afinidad a células que expresan el antígeno CD20: linfocitos B inmaduros, maduros (*naive*) y memoria, pero no plasmocitos, células pluripotenciales o células dendríticas (14).

El CD20 es un antígeno de superficie que actúa como un canal de calcio de transmembrana que desempeña una función clave en la activación de linfocitos B. A través de diferentes mecanismos, produce depleción de linfocitos B: citotoxicidad mediada por anticuerpos, citotoxicidad mediada por complemento (principal mecanismo *in vivo*), inhibición de la proliferación celular e inducción directa de apoptosis en linfocitos B (13).

Los estudios clínicos de RTX han demostrado eficacia y seguridad adecuada para la modificación de los síntomas de la AR y han proporcionado evidencias adicionales del papel de los linfocitos B en la patogénesis de la enfermedad (2).

Mediante su unión al CD20, RTX disminuye subpoblaciones de linfocitos B periféricos a través de varios posibles mecanismos, como citotoxicidad mediada por células y dependiente del complemento y promoción de la apoptosis.

El CD20 es una diana atractiva para el tratamiento de depleción de linfocitos B porque es estable y está altamente expresado en los linfocitos B, pero no lo está en células madre ni células plasmáticas. Además se ha observado que los pacientes con factor reumatoide negativo presentan un efecto similar a los seropositivos, lo que sugiere que RTX pudiera actuar a través de diferentes vías fundamentales para la inmunopatogénesis de la AR; las implicadas en la producción de factor reumatoide u otros anticuerpos, así como las

implicadas en la activación de linfocitos T y producción de citocinas por los macrófagos o directamente por los linfocitos B (3,13).

El RTX ha demostrado ser eficaz como agente biológico en el tratamiento de la artritis reumatoide. A la dosis recomendada, mejora calidad de vida y retrasa el daño estructural (2).

4.3 Estudios Clínicos Controlados de Eficacia y Seguridad de RTX en AR.

En el estudio SERENE, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de RTX en pacientes con AR y respuesta insuficiente a MTX que no habían recibido previamente agentes biológicos, los pacientes consiguieron una mejoría significativa de todos los índices de respuesta: ACR20, ACR50, ACR70, EULAR y escalas HAQ de discapacidad, fatiga y calidad de vida (4).

El RTX ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes con AR y respuesta inadecuada a anti-TNF. De hecho, actualmente esta situación clínica es la única indicación de RTX en la ficha técnica. En estos pacientes, el RTX es más eficaz cuando se administra como segundo agente biológico que en escalones terapéuticos más tardíos.

Esto se basa fundamentalmente en los resultados de un subanálisis del estudio REFLEX (*Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA*) en el cual se asignaron aleatoriamente a 209 pacientes al grupo placebo y 311 al grupo RTX para evaluar variables primarias y secundarias de seguridad y eficacia durante 24 semanas. La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta ACR20, que fue significativamente superior en el grupo RTX (51%) en comparación con el grupo placebo (18%; $p < 0.0001$), lo mismo que las variables secundarias de respuestas ACR50 (17% frente a 5%) y ACR70 (12% frente a 1%) y la tasa de respuesta EULAR (*Eupean League Against Rheumatism*) moderada a buena (65% frente a 22%).

Todos los pacientes tratados con RTX mostraron mejorías clínicamente significativas en la fatiga, discapacidad, calidad de vida relacionada con la salud según los marcadores de los instrumentos FACIT-F (*Functional Assesment of Chronic Illnes Therapy-Fatigue*), HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) y SF-36 (*Short Form 36*) respectivamente y mostraron una tendencia a menor progresión en las variables radiológicas evaluadas mediante el marcador radiográfico se Sharp modificado (5).

Por otro lado los agentes biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) son muy eficaces para mejorar los síntomas y signos de la AR y para prevenir la lesión articular estructural. Sin embargo, no todos los pacientes responden a los anti-TNF, una tercera parte de todos los pacientes con AR no consiguen las metas del ACR20, algunos pacientes deben interrumpir el tratamiento con anti-TNF a causa de los efectos secundarios o por el desarrollo de una resistencia secundaria, con pérdida gradual de eficacia de estos agentes, algunos estudios observacionales sugieren que RTX puede ser eficaz para controlar la actividad de la enfermedad en esta población de pacientes con respuesta inadecuada a uno varios más anti-TNF (6).

De acuerdo al grupo de estudio de Finck A, Ciurea A, et al (6). El beneficio relativo de RTX varia con base en la causa de la interrupción del anti-TNF. La variable primaria fue el marcador DAS28 (Disease Activity Score 28) y se analizó por modelos de regresión multivariada para datos longitudinales y se ajustó para potenciales factores de confusión. Cuando el motivo del cambio esa la ineficacia del anti-TNF previo, la mejoría longitudinal del DAS28 fue significativamente mejor con RTX que con otro anti-TNF (21.34 frente a 20.93 respectivamente; $p=0.03$). Estos resultados no se modificaron significativamente por el número de fracasos previos del anti-TNF, el tipo de anti-TNF al que se cambió ni la presencia de tratamiento combinado con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

RTX en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de pacientes con AR activa moderada a grave que ha mostrado una respuesta inadecuada a uno o mas anti-TNF.

El estudio REFLEX, de fase III, demostró la eficacia y la seguridad del tratamiento con RTX dirigida selectivamente a los linfocitos B, en esta población de pacientes. Los pacientes que complementaron el estudio REFLEX y otros estudios de fase II y fase III fueron tratados con RTX de forma abierta, permitiendo así la evaluación de su eficacia a largo plazo (5).

Para determinar lo antes mencionado se incluyeron pacientes con AR de estudios previos de ase II y III (REFLEX/WA17531, DANCER, WA16291, WA16855, MIRROR, SIERRA y SUNRISE) que habían mostrado respuesta a RTX después del fracaso del tratamiento con anti-TNF. A estos pacientes se les administraron 4 ciclos de RTX, donde cada ciclo consistía en $2 \times 1000\text{mg}$ mediante infusión venosa cada 2 semanas. Se determinó la eficacia de 24 semanas después de cada ciclo de RTX y los resultados se evaluaron mediante los datos observados en todos los pacientes y en todos los pacientes con datos de eficacia a las 24 semanas tras cada uno de los cuatro ciclos de RTX (población WW o por paciente, por visita). La eficacia observada en todos los pacientes muestra mayores respuestas a partir del segundo ciclo de RTX en comparación con el primero. Entre el primer y cuarto ciclo de RTX, se duplicó la proporción de pacientes que alcanzó la remisión o baja actividad de la enfermedad en el DAS28. Los resultados de seguridad a lo largo de los ciclos repetidos de RTX no mostraron ningún hallazgo inesperado y las tasas de infección y de infecciones graves no se modificaron (7).

La Artritis Reumatoide se considera una enfermedad crónica por lo cual el tratamiento debe ser administrado por periodos largos, lo cual requiere una vigilancia estrecha y por largos periodos de tiempo. En los pacientes con AR tratados con RTX el perfil de seguridad a largo plazo registrado en las poblaciones de diversos estudios a lo largo de 5 años, no se registraron incrementos en los efectos secundarios graves, incluidas las infecciones graves y las reacciones a la infusión (8).

El estudio de Van Vollenhoven et al (8), es un análisis que incluye al mayor número de pacientes tratados con múltiples ciclos de RTX publicados hasta la fecha, que previamente habían mostrado una respuesta inadecuada a los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y/o al MTX. Un total de 2578 pacientes con AR recibieron al menos un ciclo de RTX. Los análisis de seguridad se basaron en 5013 pacientes-año de exposición.

El efecto secundario más frecuente fueron las reacciones relacionadas con la infusión (25% de los pacientes durante la primera infusión del primer ciclo), si bien menos del 1% de ellas fueron consideradas graves. Estas tasas fueron disminuyendo con los sucesivos ciclos terapéuticos, un patrón consistente con la hipótesis de que el síndrome de liberación de citocinas es menos probable con cada ciclo adicional a causa de una menor carga de linfocitos B. Las tasas de efectos secundarios y efectos secundarios graves (17.85 eventos por 100 pacientes-año) se mantuvieron estables después de cada ciclo.

La tasa global de infecciones graves fue de 4.31/100 pacientes-años y es similar a la registrada con otros agentes biológicos (Etanercept, Adalimumab, Abatecept). Las infecciones y las infecciones graves se mantuvieron estables en 4-6 eventos/100 pacientes-años a lo largo de 5 ciclos de RTX.

No se registraron diferencias notables en los eventos cardiovasculares graves durante los periodos controlados con placebo. Tampoco se registró un aumento del riesgo de neoplasias en comparación con otros pacientes con AR y con la población general de EUA. Este estudio demuestra una buena tolerabilidad de los ciclos múltiples del RTX ⁽⁸⁾.

No existen estudios dirigidos específicamente a tratar de determinar el momento óptimo de la respuesta con RTX; sin embargo, de los datos publicados en los estudios DANCER y REFLEX se pueden extraer varias conclusiones. En el primero de ellos, la respuesta ACR20 estaba claramente definida a partir de la semana 12 (el 30% en ACR20 con placebo frente al 55% en ACR20 con RTX). También esto se cumplió con ACR50 y 70, aunque la respuesta ACR70 en el grupo tratado con 1.000mg×2 se incrementó más lentamente y alcanzó su nivel más alto en la semana 24 ^(10,11).

En todo paciente que ha recibido RTX, se debe evaluar la respuesta en un plazo determinado tras la administración del fármaco, para evaluarla se recomienda hacerlo alrededor de la semana 16 y considerar la semana 24 para el retratamiento ⁽⁹⁾.

Con respecto al estudio REFLEX, la primera diferencia significativa con respecto al placebo en el ACR20 apareció en la semana 8. Después se evaluó a los pacientes en las semanas 12, 16, 20 y 24, y mostraron un perfil de respuesta similar, sin diferencias en los distintos momentos de evaluación, aunque el ACR70 sólo fue significativo a partir de la semana 16.

La recomendación de evaluar clínicamente al paciente en la semana 16 tendría la ventaja de recoger a la inmensa mayoría de los pacientes que han obtenido respuesta. Hacerlo más tarde, especialmente en la semana 24 en los pacientes que tienen un esquema terapéutico fijo, podría suponer evaluar al paciente en la fase de brote, sin saber a ciencia cierta el grado de respuesta ⁽¹¹⁾.

La mayoría de los efectos adversos ocurrieron tras la primera infusión de RTX y fueron de intensidad leve a moderada. La tasa de infecciones graves fue de 5.2 por 100 pacientes-año en el grupo RTX y de 3-7 por 100 pacientes-año en el grupo placebo. El riesgo de infecciones graves en pacientes con AR tratados con 1.000mg×2 de RTX está aumentado

en comparación con pacientes similares que han recibido placebo. Los ciclos repetidos no aumentan este riesgo. Los datos sobre el riesgo de infecciones en pacientes tratados con RTX proceden de ensayos clínicos controlados y de los ensayos de extensión (8).

En el estudio REFLEX, la tasa de infecciones graves en los pacientes tratados con 1 g×2 fue 5,2/100 pacientes-año, mientras que en los tratados con placebo la tasa era de 3,7/100 pacientes-año (5).

En el estudio IMAGE, un estudio doble ciego aleatorizado, controlado, de fase III, se asignó aleatoriamente a los pacientes con AR y sin tratamiento previo con MTX, a recibir MTX solo (n=249), RTX 2 x 500 mg + MTX (n=249), o RTX 2 x 1000 mg + MTX (n=250). Las tasas de infecciones graves fueron 73/100 pacientes-año con dosis de 1.000mg×2, 500mg×2 y placebo, respectivamente. Los resultados de seguridad fueron similares entre ambos grupos de tratamiento y similares (12).

En un estudio que incluyó a todos los pacientes tratados con RTX en los ensayos previos al registro, las tasas de infección grave en pacientes que habían recibido RTX era de 4.25, similar a la obtenida con placebo (4.33) sin observarse cambio en la tasa con los retratamientos.

Cuando se analizan las tasas de infecciones graves en las diferentes cohortes de pacientes tratados con RTX se encuentran cifras similares a las de pacientes tratados con anti-TNF u otros biológicos.

4.4 Kikuzubam (Rituximab, Probiomed)

Primer biotecnológico en México con registro ante COFEPRIS, se ha presentado como un biotecnológico innovador y estrictamente no se puede considerar un biocomparable. En la bibliografía mundial a través de los buscadores *PubMed* y *EMBASE*, no se han publicado estudios clínicos fase III con ésta molécula; fue sobre la base de comparación de datos sobre eficacia y seguridad de MabThera (Rituximab, Roche) que obtuvo su aprobación (15).

En el único estudio disponible, mencionado por Probiomed en la información para prescribir en sus versiones amplia y reducida, se hace mención de un ensayo abierto, no aleatorizado y cruzado en el que participaron 54 pacientes con Linfoma no Hodgkin. Se evidenció que no existieron diferencias entre los esquemas estudiados. Sin embargo, no hay una evaluación clara de los efectos adversos y no se especifican las razones de las pérdidas o las muertes en cada grupo; tampoco hay clara evidencia sobre la eficacia y la seguridad de éste medicamento, y cabe cuestionar si se puede usar en otras enfermedades como artritis reumatoide (16).

Con la información disponible no es posible emitir una recomendación basada en evidencia acerca del medicamento biotecnológico Kikuzubam y la afirmación de intercambiabilidad efectuada por el fabricante es incorrecta (15).

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar la eficacia y seguridad en el uso de Rituximab Biosimilar (Kikuzumab) en pacientes con artritis Reumatoide del CMN administrado en el periodo marzo 2011 a marzo 2012, a través de la determinación de DAS 28 inicial, a los 3, 6 meses posterior a su aplicación así como identificar eventos adversos durante la aplicación del medicamento y durante el periodo de duración del estudio.

5.2 Objetivos Particulares

Determinar la prevalencia de pacientes con artritis reumatoide en manejo a base de Rituximab biosimilar.

Determinar presencia de efectos adversos durante la infusión de RTX biosimilar y durante el año de observación tras la aplicación del mismo.

Analizar la eficacia del cambio a RTX en aquellos pacientes que previamente estaban bajo algún otro tratamiento biológico (anti TNF, ya sea Adalimumab, Etanercept, Infliximab)

Analizar la eficacia en la aplicación de RTX como terapia biológica de inicio en aquellos pacientes que previamente solo tenían tratamiento FARME no biológico.

Establecer la prevalencia de infecciones no serias y serias en paciente que emplearon RTX biosimilar

6. JUSTIFICACIÓN

En marzo de 2011, fue adquirido por nuestra institución el medicamento Kikuzubam; a pesar de no contar con estudios controlados multicéntricos aleatorizados, que hicieran evidente la eficacia y la seguridad de su uso en Artritis Reumatoide, por lo que fue necesario realizar un seguimiento exhaustivo de la eficacia y seguridad de este medicamento biosimilar en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.

7. MÉTODOS

Este es un estudio observacional, retrospectivo, en el cual se utilizará una tabla de recolección de datos, con base en lo establecido en el expediente clínico de los pacientes a los cuales se les aplicó Kikuzubam.

El estudio se realizó en el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE del periodo comprendido en el periodo marzo 2011 a marzo 2012.

8. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los pacientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE con diagnóstico de Artritis Reumatoide a los cuales se les aplica Kikuzubam en el periodo de marzo 2011 a marzo 2012.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.1 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con Artritis Reumatoide del CMN 20 de Noviembre ISSSTE en tratamiento a base de Kikuzubam.

9.2 Criterios de exclusión

Pacientes del CMN 20 de Noviembre del Servicio de Reumatología que:

Presenten alguna contraindicación para la aplicación de Kikuzubam.

Pacientes con antecedente de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Mujeres embarazadas o en lactancia.

Historia de reacciones alérgicas o anafilácticas severas a anticuerpos monoclonales murinos o humanizados.

Historia de infecciones recurrentes o infecciones activas.

Inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Pacientes con antecedente de neoplasia con menos de 5 años en estado libre de enfermedad.

Intolerancia o contraindicación para medicamentos requeridos para la pre-medicación y tratamiento de efectos secundarios de RTX (paracetamol, hidrocortisona o bloqueadores H₁).

9.3 Criterios de Eliminación

No aplican

10. VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Variable	Definición operacional	Unidades de medida	Escala de clasificación
Edad	Número de años de vida del paciente	En años	Expresado en números consecutivos en años (18,19,20...N)
Sexo	Género al que pertenece el paciente	Hombre Mujer	1 0
Tiempo de evolución	Número de años desde el inicio de los síntomas hasta la fecha del estudio	En años	Expresado en números consecutivos en años (1,2,3...N)
Tiempo de diagnóstico	Número de años desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha del estudio	En años	Expresado en números consecutivos en años (1,2,3...N)
Tratamiento recibido	Tratamiento recibido en el momento de la aplicación de RTX, determinando que sea FARME biológico o no biológico.	FARME no biológico FARME biológico	En tratamiento 1, sin tratamiento 0
DAS 28	Niveles obtenidos según escala de DAS	En índice	Expresado en números no consecutivos
Factor Reumatoide	Nivel obtenido del autoanticuerpo IgM dirigido contra la fracción terminal de la región constante de la cadena pesada de la IgG	En índice	Expresado en números no consecutivos
Reacciones adversas durante la infusión	Episodios clínicos ocurridos en el paciente durante la infusión del medicamento y 24 horas posteriores.	En número	Ausente 0 Presente 1
Reacciones adversas posterior a la infusión	Episodios clínicos (infecciones) ocurrido en el paciente	En número	Ausente 0 Presente 1

11. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Al ser un estudio retrospectivo, observacional, la obtención de los datos se realizara a través de el expediente electrónico y en caso de ser necesario del expediente físico de cada paciente.

Los datos fueron vaciados en una hoja de recolección de datos electrónica.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todo paciente al que se le aplica Kikuzubam, cuenta con un consentimiento informado que autoriza su administración mismo que se agrega al expediente físico.

El protocolo se apega en todo momento a las declaraciones de Helsinki más recientes y a las Guías de Buenas Prácticas Clínicas.

Para realizar el presente estudio se tomarán en cuenta las consideraciones éticas que se contemplan en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación, Secretaría de Salud (1987), específicamente los siguientes apartados:

Art.13: Se considerará el respeto a la dignidad humana; se cuidará que todos los usuarios participen en forma voluntaria, así mismo se protegerá su privacidad al momento de la recolección de datos.

Capítulo I Art.17, fracc. I: Se considera una investigación sin riesgo ya que no se realiza intervención o modificación intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

13.1 Estadística descriptiva

El análisis de los datos del presente estudio empleó los siguientes métodos y técnicas de estadística descriptiva:

- a) Tablas de frecuencia (frecuencias relativas y absolutas)
- b) Medidas de resumen estadístico. De tendencia central (media, mediana, moda); de dispersión (mínimo, máximo, rango; desviación estándar y varianza; medidas de posición).
- c) Tablas de contingencia bidimensionales
- d) Gráficas: Histogramas, circulares, gráficas de Tukey (para realizar descripción de los valores medianos).
- e) Distribuciones empíricas y su ajuste a distribuciones normales (teóricas).

13.2 Estadística inferencial:

- a) Estimación de la prevalencia e intervalos de confianza del 95% para el parámetro proporción.
- b) Prueba de independencia Chi-cuadrada de Pearson para juzgar la fuerza asociación entre 2 variables nominales.
- c) Prueba de Lilliefors para juzgar que las distribuciones empíricas se ajustaron a una distribución normal.
- d) Análisis de varianza de 1 y 2 factores para analizar el desempeño de la variable "DAS", seguida de la prueba de Dunnett para comparación con el valor de referencia considerado como "DAS inicial".

14. RESULTADOS

El presente estudio reunió información relativa a los pacientes que conformaron la muestra en un periodo de 6 meses, en la cual se registran 89 pacientes en tratamiento con Rituximab biocomparable, el total de pacientes con Artritis Reumatoide que fueron atendidos en la consulta externa del CMN 20 de Noviembre ISSSTE registrados en ese periodo de tiempo fue de 1728 pacientes.

Se considera que del total de pacientes atendidos en este periodo 5.15% recibió Rituximab biosimilar; obteniéndose una prevalencia de pacientes tratados con Rituximab biosimilar <7% ($p < 0.01$), dicha prevalencia osciló entre 4.38 y 6.64%.

Se estudiaron 89 pacientes de los cuales 85.96% fueron mujeres y 4.4% fueron hombres (Figura 1. Histograma para sexo), tuvieron una edad media de 57.8 años, siendo la mínima de 29 y la máxima de 80 años. (Figura 2. Histograma para la edad en años).

Divididos en décadas, los grupos etarios mayoritarios se distribuyeron de la siguiente manera 32% en el grupo de 50-60 años, 28% en el grupo de 60-70 años y en tercer lugar con 14% el grupo de 40-50 años. (Figura 3. Distribución por Grupos Etarios).

El tiempo de evolución de los síntomas en años en la población de estudio presentó una media de 17.1 años, una máxima de 50 años y una mínima de 3 años, con una desviación estándar de 10.7 años. (Figura 4. Histograma para tiempo de evolución en año). Mientras que el tiempo de diagnóstico de Artritis Reumatoide en años presentó una media de 15.1 años, con una máxima de 49 años, una mínima de 2 años y una Desviación Estándar 10.6 años. (Figura 5. Histograma para el tiempo de diagnóstico en años).

Los pacientes estaban con al menos un FARME 73.8%, combinación de 2 FARMES 11.1% y combinación de 3 FARMES 3.3%. (Figura 6. Histograma para número de FARMES por paciente).

Los pacientes que se encontraban en tratamiento biológico previo son el 85.9%. Con tratamiento previo al inicio del estudio a base de Etanercept $n=1$ paciente, Adalimumab $n=3$ pacientes y Tocilizumab $n=4$ pacientes.

En tratamiento con Rituximab molécula original $n=77$ pacientes y sólo 3 pacientes (3.4%) sin tratamiento biológico previo.

Los eventos adversos (EA) presentados al momento de la infusión se dividieron de acuerdo a su intensidad en leve, moderado y severo.

Se presentaron 22 eventos adversos leves que corresponden a un 24% de todos los eventos adversos; se presentaron 2 eventos moderados que corresponden a un 2.2 % de todos los eventos adversos. (Figura 7. Eventos Adversos durante la infusión). No se presentaron eventos adversos serios al momento de la infusión. Todos estos eventos adversos se relacionaron directamente con la aplicación del medicamento.

Los eventos adversos que se reportaron por número de pacientes son los siguientes: Rash 11, Ciatalgia 1, Tos 1, Febrícula 1, Broncoespasmo 1, Ardor faríngeo 6, Lumbalgia 2, Edema facial 1, Prurito 1, Disnea 1, Dolor precordial 1. (Tabla 1. EA al momento de la infusión)

Los eventos adversos posterior a la infusión se reportaron en una tabla de eventos adversos por número de pacientes: Infección de tejidos blandos 4, Infección de vías urinarias 7, Gastroenteritis 8, Infección de vías aéreas superiores 11, Hepatitis B uno. Una paciente se embarazó sin eventos adversos que reportar durante el embarazo ni con el neonato. (Tabla 2. EA posterior a la infusión)

La respuesta a tratamiento se midió con el DAS y se comparó en el tiempo a los 3 y 6 meses (Figura 8. Histogramas comparativos entre el DAS inicial, DAS a los 3 y 6 meses). Esta figura muestra un desplazamiento a la izquierda, la significancia estadística de éste retroceso se juzga con el análisis de varianza para la variable DAS de acuerdo al tiempo de evaluación (Figura 9. Comparación de los valores medios de la variable DAS en los 3 momentos de evaluación y Tabla 3. Prueba de Dunnett para comparar la respuesta media con el valor de referencia inicial). Ésta prueba reveló un cambio estadísticamente significativo del inicio a los 3 y 6 meses ($p=0.000019$).

El DAS inicial cuya media fue de 3.7421, Mínima de 2, Máxima 6, Desviación Estandar 0.9279. De éstos pacientes el 26% se encontraban con actividad leve, el 50.5% con actividad moderada; el 6.7% con actividad severa. (Figura 10. Histograma para DAS inicial).

El DAS a los 3 meses Máxima de 5.6, Mínima de 0.6, Desviación estándar 0.821, $p < 0.1500$; Lilliefors $p < 0.01$. Encontrándose en remisión 41.4% de los pacientes, con actividad leve 30.3%, con actividad moderada de 17.1% y con actividad severa el 1.1%. (Figura 11. Histograma para DAS a 3 meses).

El DAS registrado a los 6 meses presentó una mínima de 0.7, máxima de 5, Desviación estandar de 0.72, $p < 0.01$. Encontrándose en remisión 43.3% de los pacientes, con actividad leve 29.3%, con actividad moderada 17.1% y ninguno con actividad severa (Figura 12. Histograma para DAS a 6 meses).

A partir de los resultados obtenidos con la Prueba de Lilliefors se puede concluir que la variable DAS siguió una distribución normal en los 3 momentos de evaluación $p < 0.1$

Considerándose una respuesta satisfactoria a los 3 meses posterior a la aplicación del medicamento del 33% (Figura 13. Histograma de respuesta satisfactoria a los 3 meses) y a los 6 meses 36%. (Figura 14. Histograma de respuesta satisfactoria a los 6 meses)

De los pacientes que se encontraban con tratamiento biológico previo (ETN $n=1$, ADA $n=3$, Toci $n=4$) la respuesta media de DAS en los 3 momentos de su evaluación se presenta en la Figura 15. Gráfica comparativa de valores medios del DAS en pacientes con tratamiento biológico previo. Así mismo los valores medianos y sus rangos se muestran en la Figura 16. Grafica de Tukey.

En la Tabla 4. Medidas de resumen estadístico de la variable DAS de acuerdo a la fase de medición y al tratamiento biológico previo. Se concentran sus valores de tendencia central (media aritmética) y su dispersión (desviación estándar).

Al respecto de los 4 pacientes sin tratamiento biológico previo el desempeño promedio de DAS se muestra en la Figura. 17 Grafica de Tukey, el valor mediano al inicio fue de 4, a los 3 meses de 3.8 y a los 6 meses de 2.55, encontrando remisión a los 6 meses los 4 pacientes sin tratamiento biológico previo.

15. DISCUSIÓN

El diseño del estudio permite una evaluación descriptiva de los datos al respecto de eficacia con la determinación del DAS 28 inicial, a los 3 y 6 meses de los 89 pacientes que se registraron bajo el uso de Kikuzubam en el periodo del presente estudio.

Los eventos adversos (EA) presentados al momento de la infusión se dividieron de acuerdo a su intensidad en leve, moderado y severo. Se presentaron 22 eventos adversos leves que corresponden a un 24% de todos los eventos adversos y 2 eventos moderados que corresponden a un 2.2 % de todos los eventos adversos. Siendo mayor el porcentaje de afección por eventos adversos presentados al momento de la infusión que lo reportado en la literatura mundial con respecto a la molécula original.

Al respecto de los eventos presentados posterior a la infusión los datos no son diferentes a lo reportado en la literatura para la molécula original; no se reportaron eventos adversos graves.

Aún cuando la respuesta al tratamiento medida con DAS 28, presenta una reducción gradual del mismo con una $p=0.000019$. Logrando remisión de la enfermedad sólo un 41.1% de los pacientes a los 3 meses y un 43.3% a los 6 meses. Esto nos permite observar que a pesar del tratamiento un 59% y 53% de los pacientes a los 3 y 6 meses permanecían con actividad de la enfermedad. Siendo ésta una respuesta menor a la reportada para la molécula original.

Se consideran además los resultados obtenidos de los pacientes quienes antes de someterse a tratamiento con Kikuzubam estaban en tratamiento con otra terapia biológica y que no habían respondido a la misma. Considerando sólo el valor mediano, éstos pacientes alcanzan remisión hasta los 6 meses; obtienen respuesta satisfactoria los pacientes del grupo Tocilizumab y Adalimumab, sin embargo el único paciente del grupo ENT, no alcanza remisión de la enfermedad en ninguno de los 2 momentos de evaluación a pesar de haber logrado la reducción en el DAS 28.

El presente estudio presenta un panorama amplio a respecto de los efectos adversos presentados así como de la respuesta al tratamiento medida a partir del DAS 28, aún cuando no era parte del diseño original se presentan datos de respuesta en los pacientes que se encontraban en tratamiento biológico previo con anti TNF y anti Il-6. Lo que abre la pauta para futuras investigaciones.

16. CONCLUSIONES

Los medicamentos biotecnológicos (MBT) son moléculas complejas cuyo proceso de elaboración impide replicar con gran exactitud la sustancia original, por lo que no existe una equivalencia absoluta entre el fármaco original (innovador) y el biocomparable.

En el CMN 20 de Noviembre se tiene la presencia de Kikuzubam (Rituximab; Probiomed), con carácter de biotecnológico, estrictamente no puede ser llamado biocomparable o biosimilar; ya que hasta el momento no existen estudios clínicos controlados que avalen su eficacia y efectividad en el tratamiento de la Artritis Reumatoide.

El presente estudio aporta información muy útil al respecto de la respuesta al tratamiento con Kikuzubam midiendo el resultado de DAS 28 al inicio del tratamiento, a los 3 y 6 meses posteriores; además de reportar los eventos adversos al momento de la infusión y todos los presentados durante el periodo de duración del estudio.

Se reporta que alcanzan remisión de la enfermedad un 41.1% de los pacientes a los 3 meses y un 43.3% a los 6 meses. El 27% de los pacientes no tuvo adecuada respuesta al tratamiento manteniendo actividad moderada de la enfermedad (17.1%) o manteniendo el DAS 28 sin cambio. Lo reportado para la molécula original indica que entre el 17-20% es el promedio de pacientes en quienes no se logra alcanzar la remisión.

Con respecto a los eventos adversos presentados durante la infusión se presentaron en un 24% de la población de estudio (27 casos), el porcentaje es mayor que lo reportado en la literatura mundial para la molécula original siendo del 19-22%, el presente estudio no demostró la presencia de eventos adversos serios.

Con base en los resultados se puede concluir que la respuesta y efectos adversos de Kikuzubam son diferentes a los reportados para el biológico original; sin embargo es evidente que las limitantes del presente estudio radican en la necesidad de realizar un estudio clínico controlado doble ciego para establecer de manera precisa la comparación de la molécula original con respecto del biosimilar o biocomparable.

17. BIBLIOGRAFIA

- 1) Madhok, R; Capell, H; et al. The Year in Rheumatic Disorders, Clinical Publishing, OXFORD, 2011.
- 2) Chesson BD. Rituximab: Clinical development ad future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2:97-110.
- 3) Edwards JC, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-81.
- 4) Emery, P; Deodhar, A; et al. Eficacia y seguridad de diferentes dosis y retratamiento con Rituximab: un estudio aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide activa, sin tratamiento previo con agentes biológicos y una respuesta inadecuada a Metotrexato (SERENE, Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1629-1635.
- 5) Cohen SB, Greenwald MW, et al. En nombre del Grupo de Estudio REFLEX, Rituximab para la artritis reumatoide refractaria al tratamiento anti factor de necrosis tumoral: Resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III, que evalúa la eficacia primaria y la seguridad a las veinticuatro semanas. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (9): 2793-2806.
- 6) Finck A, Ciurea A, et al. En nombre de los médicos del Programa Clínico Suizo de Calidad de Manejo para la Artritis Reumatoide, ¿Qué subgrupo de pacientes con artritis reumatoide se beneficia de cambiar a rituximab en lugar de cambiar a otro agente anti factor de necrosis tumoral (TNF) tras el fracaso previo de un agente anti TNF? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 387-393
- 7) Keystone E, Fleischman RM, et al. Múltiples ciclos de RTX producen una eficacia sostenida en pacientes con artritis reumatoide con una respuesta inadecuada a uno o más inhibidores de TNF. *Arthritis Rheum* 2009; 60 Suppl 10:1683.
- 8) Van Vollenhoven RF, Emery p, et al. Seguridad a largo plazo de los pacientes que reciben rituximab en los estudios clínicos de artritis reumatoide. *J Rheumatol* 2010; Mar 37 (3): 558-67.
- 9) Mease PJ, Cohen s, et al. Eficacia y seguridad del retratamiento de pacientes con artritis reumatoide con respuesta inadecuada previa a los inhibidores del factor de necrosis tumoral: resultados del estudio SUNRISE (Study for UNderstanding Rituximab Safety and Efficacy). *J Rheumatol* 2010; May 37 (5): 917-27.
- 10) Emery P, Fleischmann R, et al. Eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato: resultados de un estudio de fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con escalado de dosis, en nombre del grupo DANCER (Dose-Ranging Assessment: International

Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis). *Arthritis Rheum* 2006; 54, (5): 1390-1400.

- 11) E. Martín Mola et al. Consenso de uso de Rituximab en Artritis Reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en evidencia, *Reumatol Clin*. 2011; 7 (1): 30-40.
- 12) Tak PP, Rubbert-Roth A, Van Vollenhoven, et al. Inhibición del daño articular y mejoría del resultado clínico con rituximab más metotrexato en la artritis reumatoide activa reciente: el estudio IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 39-46.
- 13) Edwards, J. C., Leandro, M. J, et al. B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: targeting of CD20. *Curr. Dir. Autoimmun.* 8, 175–192 (2005).
- 14) Vos, K. et al. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 56, 772–778 (2007).
- 15) Espinosa, R; Díaz A; et al. Medicamentos biocomparables en México: la postura del Colegio Mexicano de Reumatología, 2012. *Reumatol Clin* 2013; 09: 113-6- Vol. 09/02.
- 16) Kikuzubam, el primer anticuerpo monoclonal biocomparable e intercambiable elaborado totalmente en México. Fascículo I. Probiomed entrada 113300202C1664.

18. ANEXOS

18.1 Figuras

Figura 1. Histograma para sexo (0=mujer, 1=hombre)

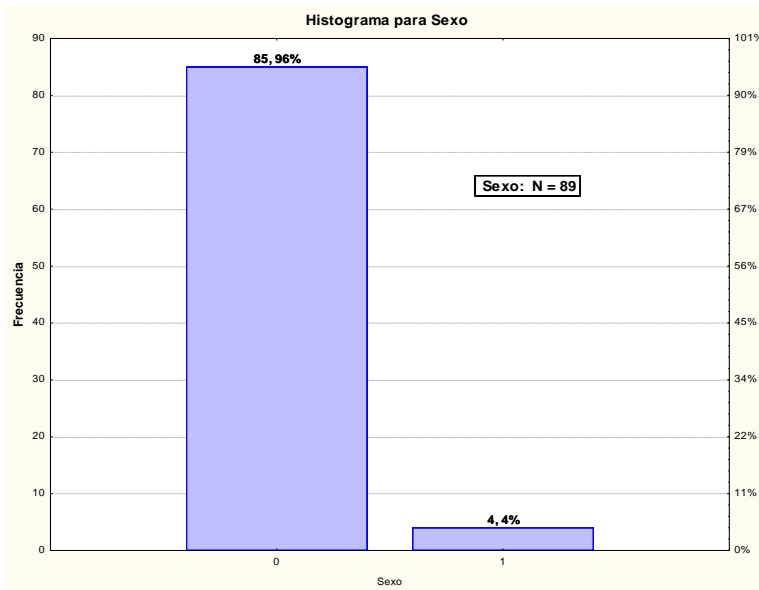


Figura 2. Histograma para la edad en años

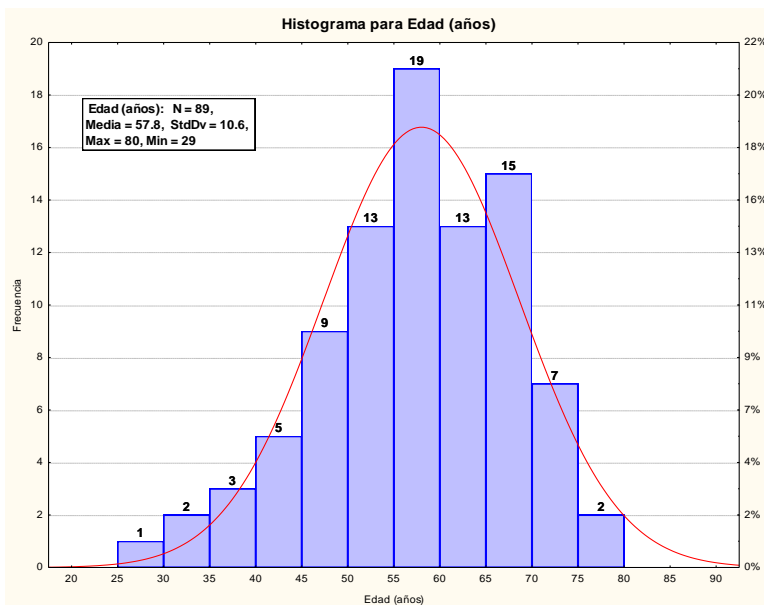


Figura 3. Distribución por grupos etarios

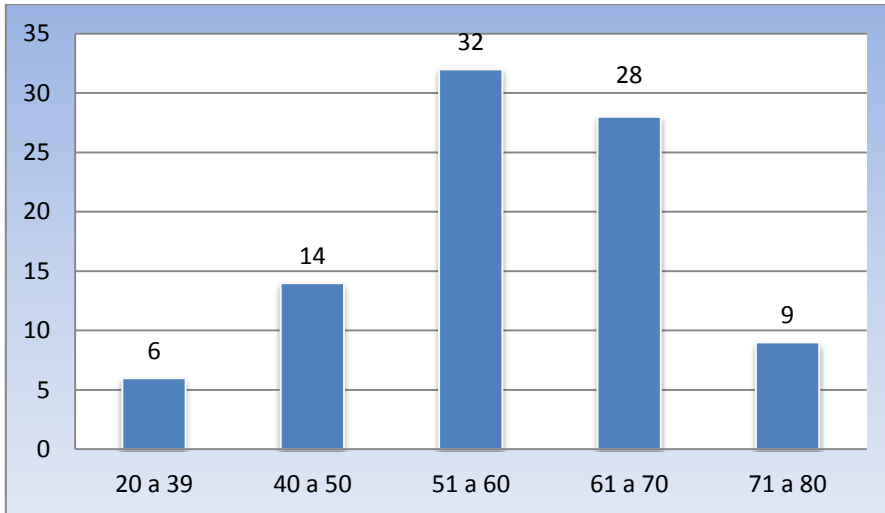


Figura 4. Histograma para tiempo de evolución en años

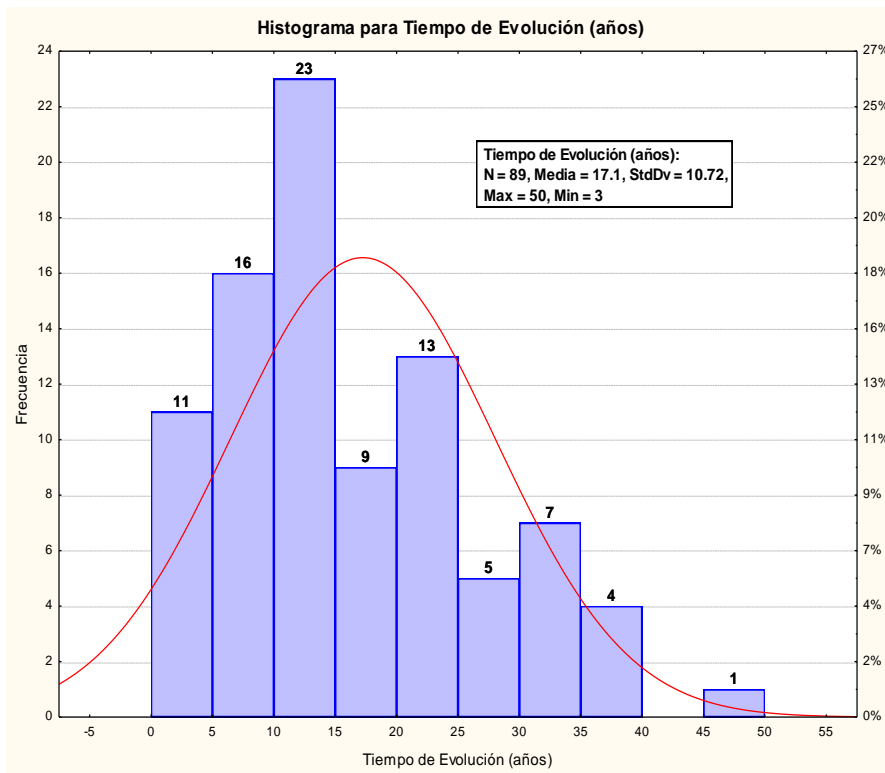


Figura 5. Histograma para el tiempo de diagnóstico en años

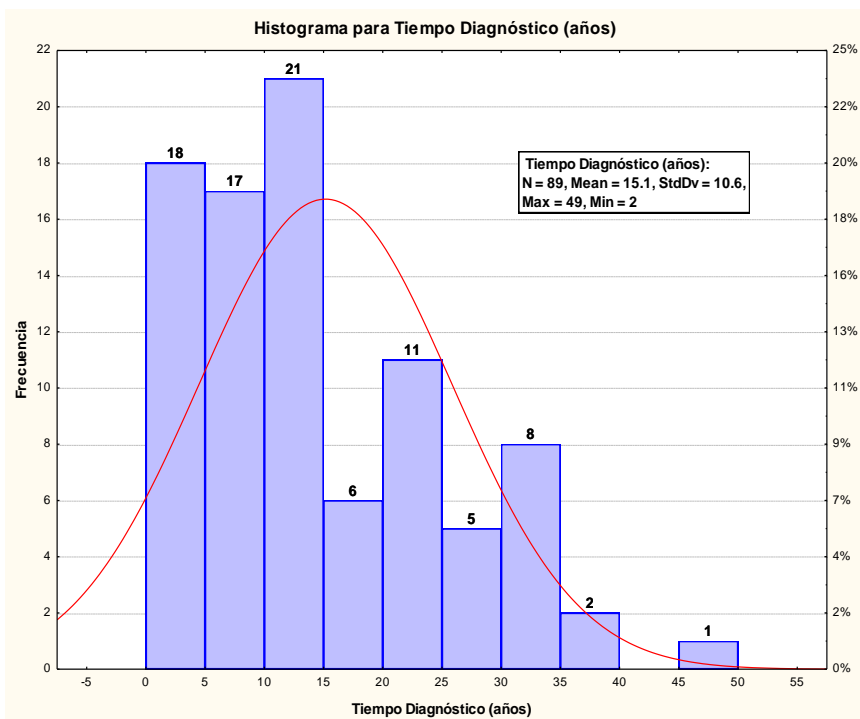


Figura 6. Histograma para número de FARMES por paciente (n, %).

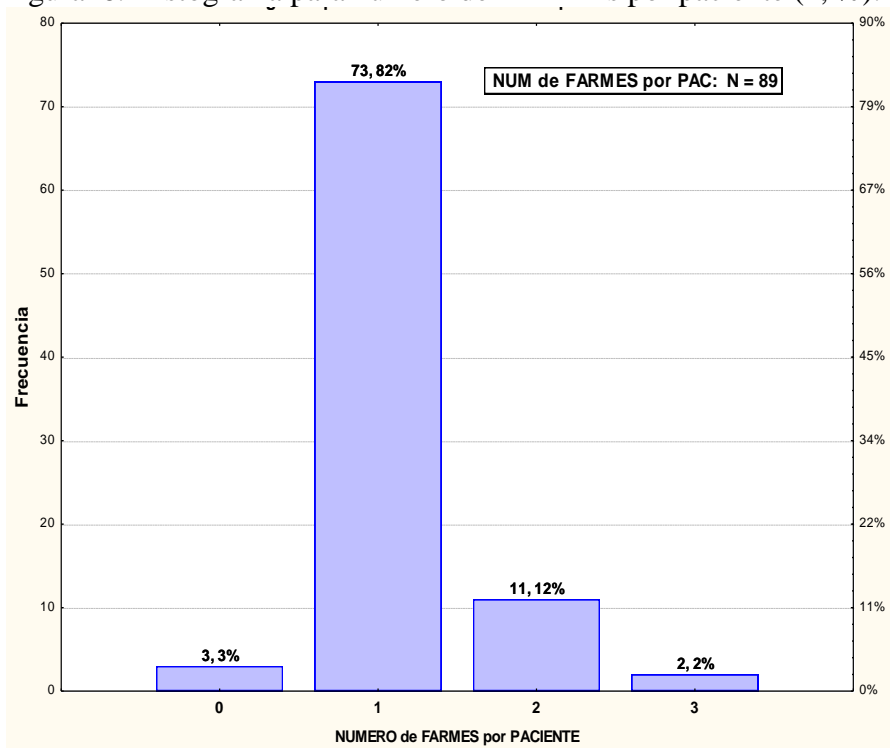


Figura 7. Eventos Adversos durante la infusión

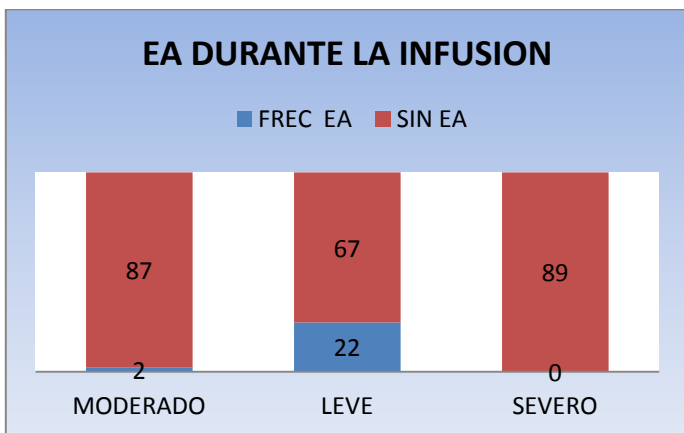


Figura 8. Histogramas comparativos entre el DAS inicial, DAS a los 3 y 6 meses

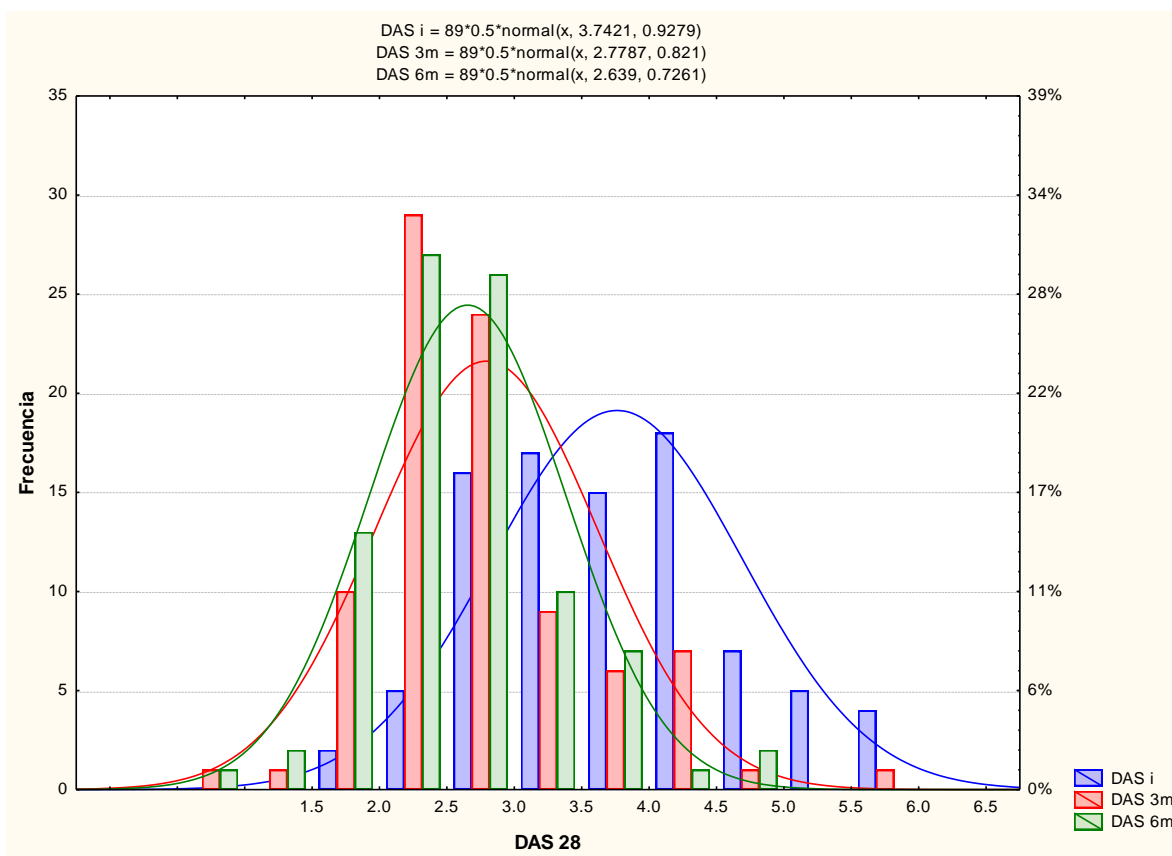


Figura 9. Comparación de los valores medios de la variable DAS en los 3 momentos de evaluación

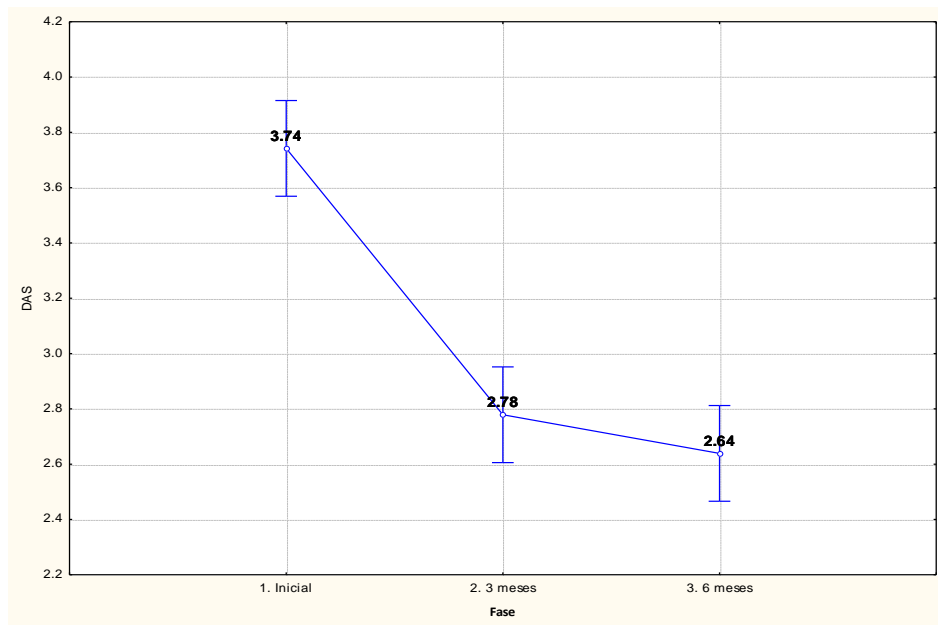


Figura 10. Histograma para DAS inicial

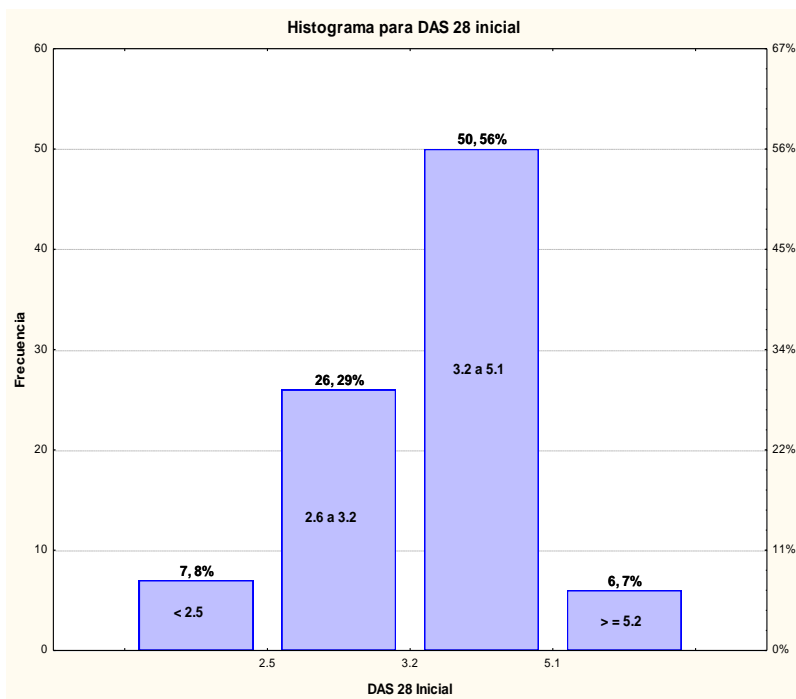


Figura 11. Histograma para DAS a 3 meses

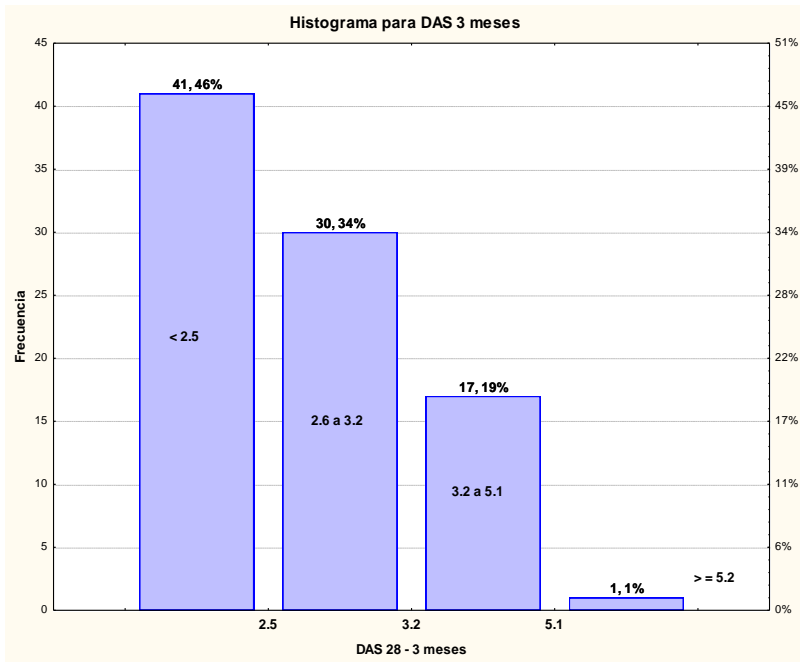


Figura 12. Histograma para DAS a 6 meses

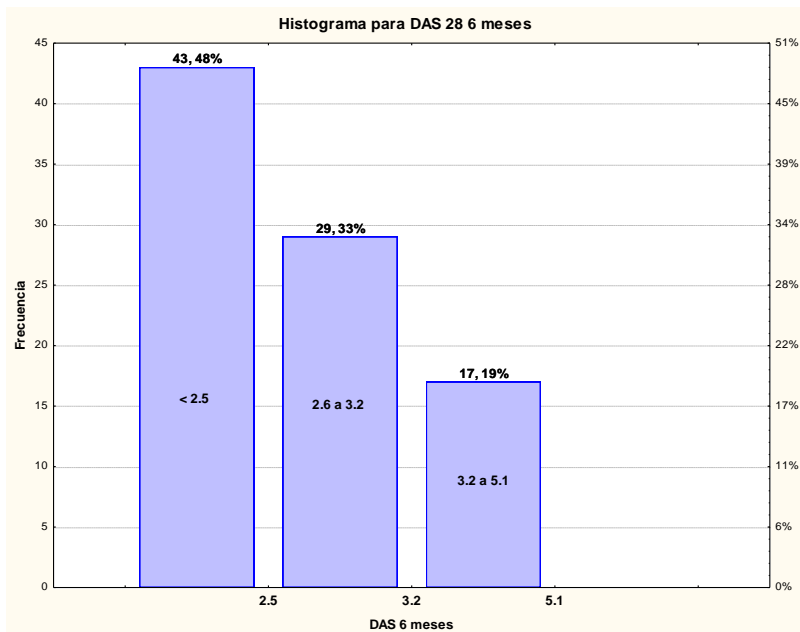


Figura 13. Histograma de respuesta satisfactoria a los 3 meses

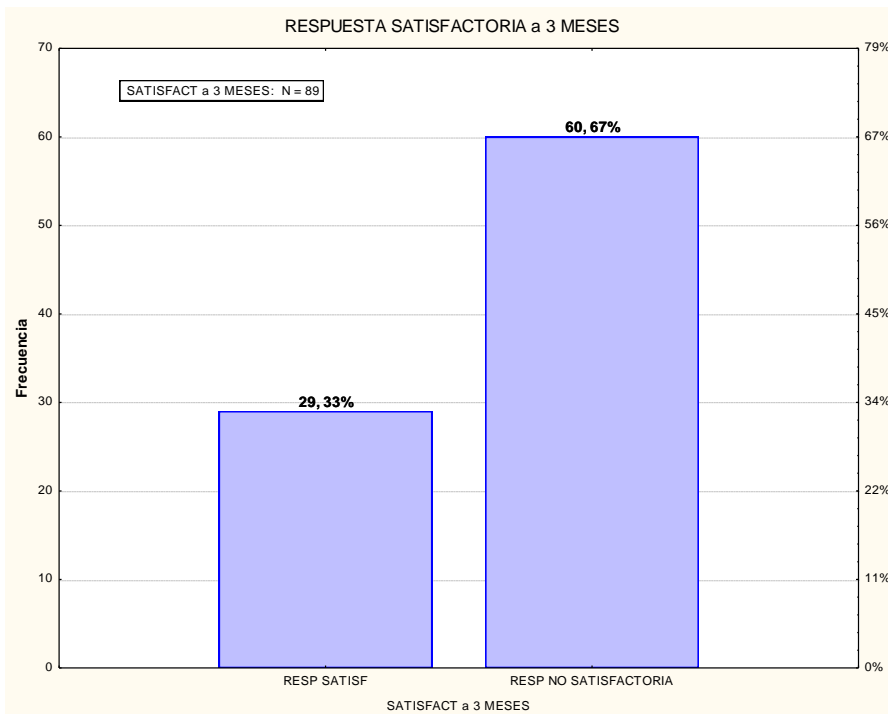


Figura 14. Histograma de respuesta satisfactoria a los 6 meses

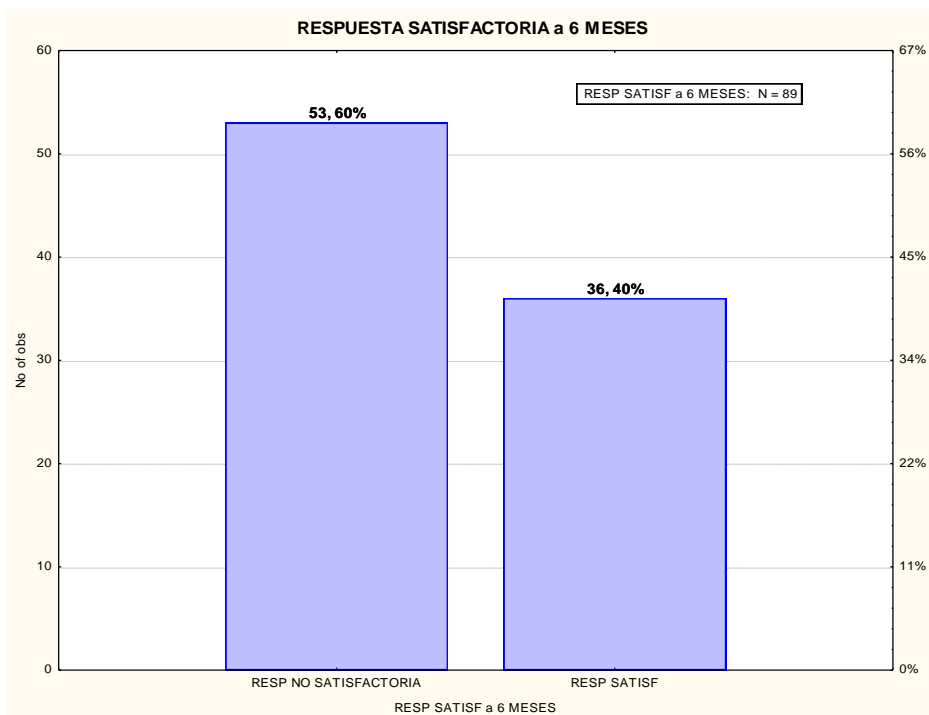


Figura 15. Gráfica comparativa de valores medios del DAS en pacientes con tratamiento biológico previo.

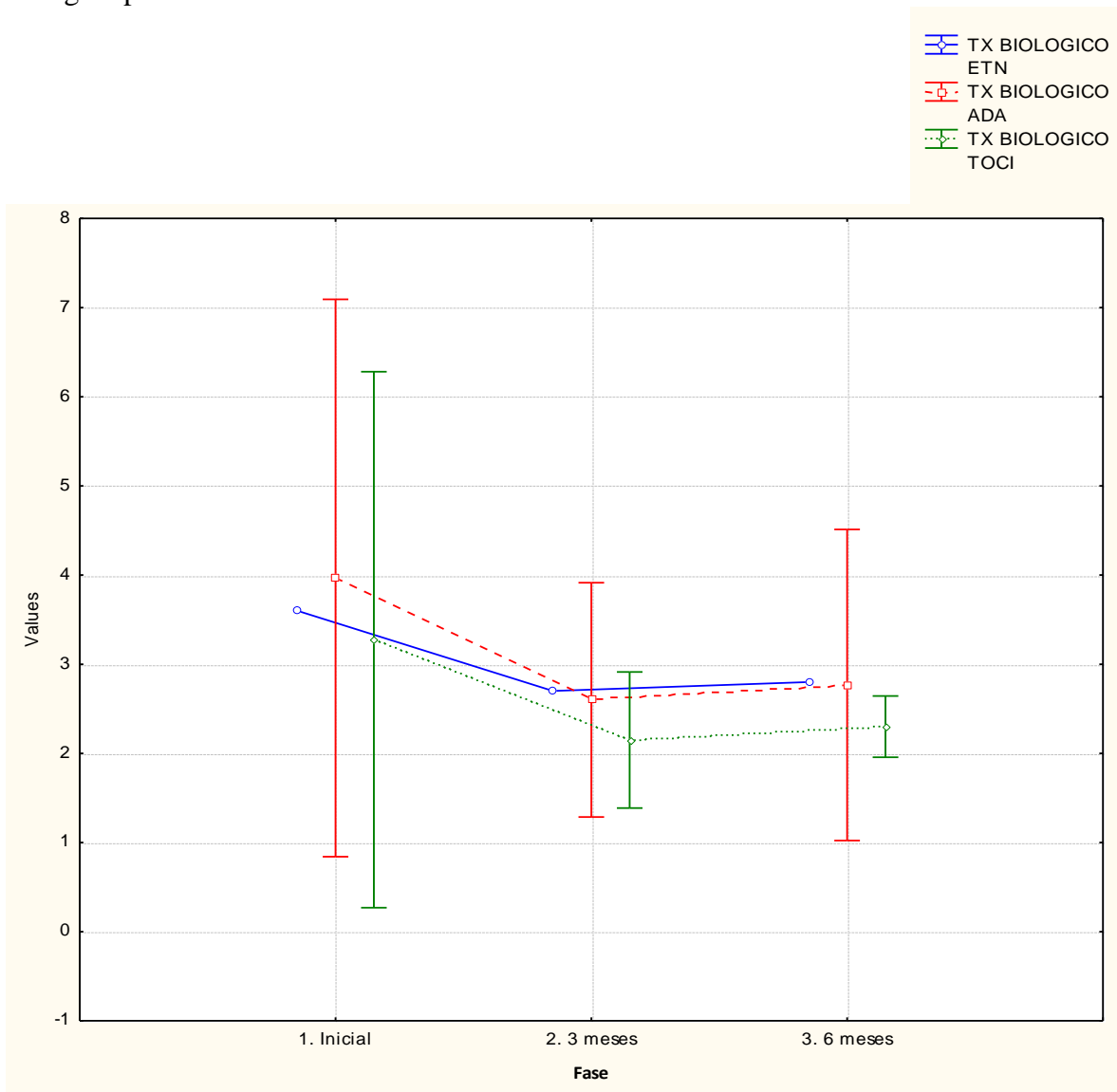


Figura 16. Gráfica de Tukey comparativa de valores medianos y rangos.

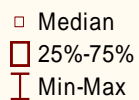
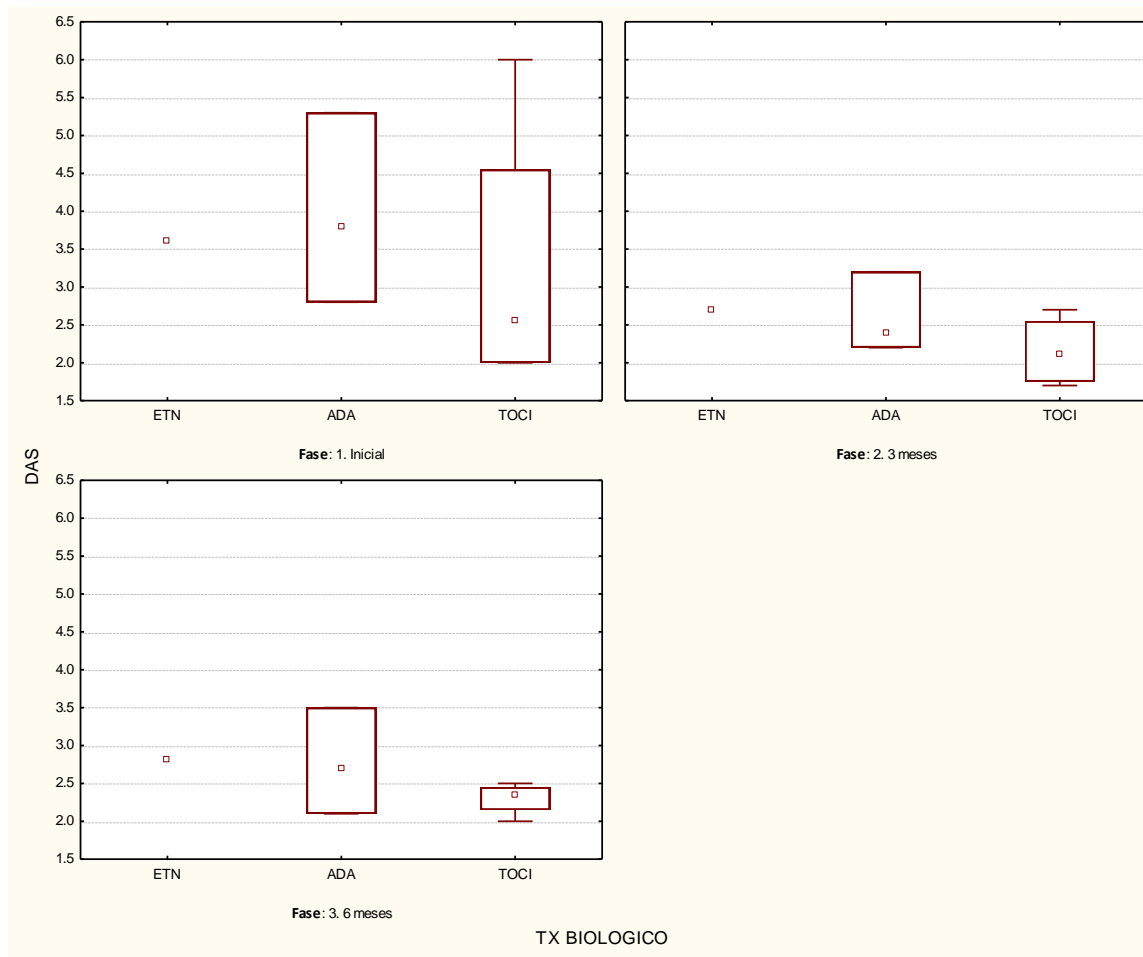
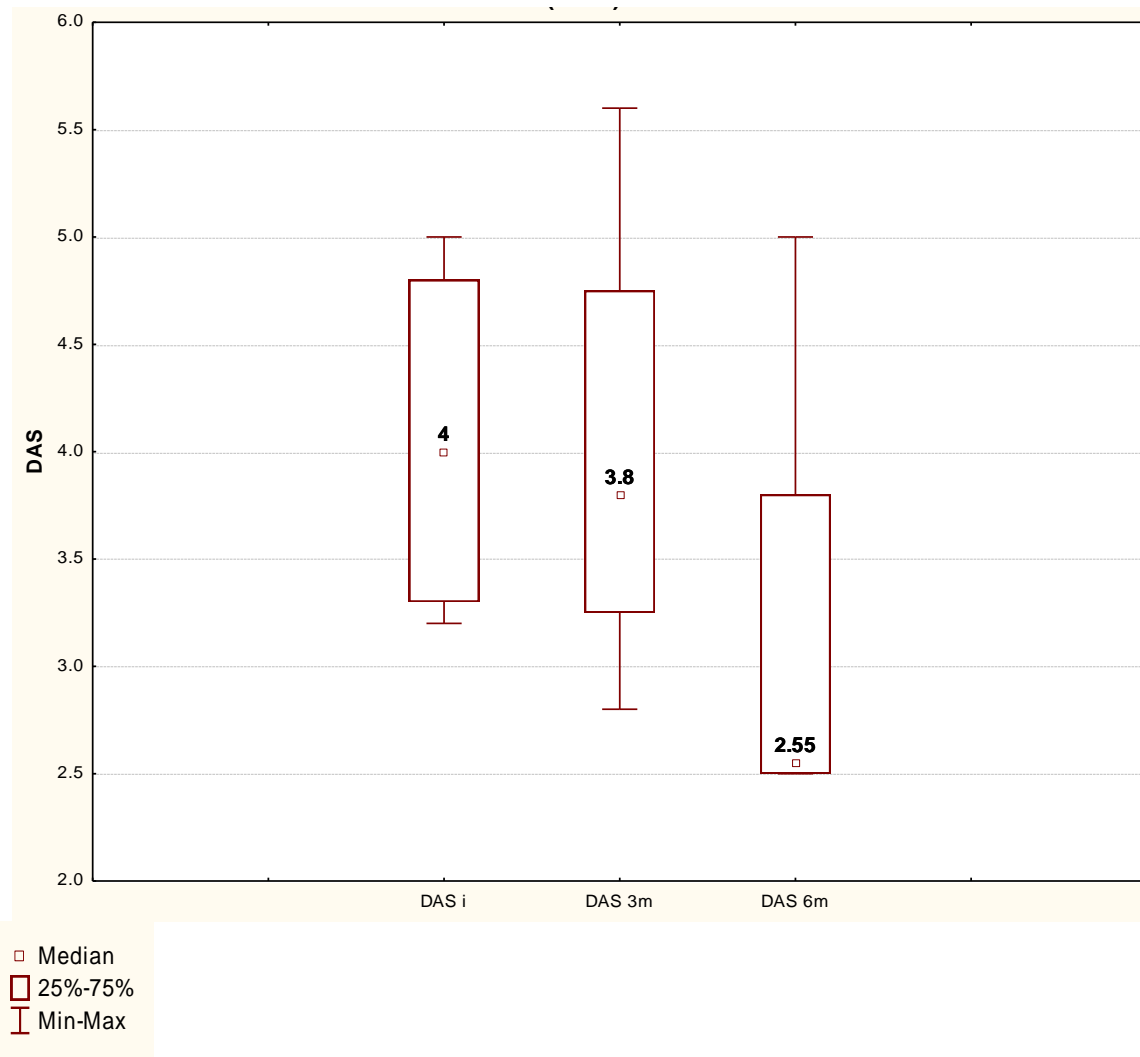


Figura 17. Grafica de Tukey comparativa de la respuesta mediana de DAS inicial, a los 3 y 6 meses.



18.2 Tablas

Tabla 1. Eventos adversos al momento de la infusión (L= leve, M=Moderado)

Evento Adverso	Eventos por paciente
Rash	11 (L)
Ciatalgia	1 (L)
Tos	1 (L)
Febrícula	1 (L)
Broncoespasmo	1 (M)
Ardor faríngeo	6 (L)
Lumbalgia	2 (L)
Edema facial	1 (L)
Prurito	1 (L)
Disnea	1 (M)
Dolor precordial	1 (L)

Tabla 2. Eventos adversos posterior a la infusión

Evento Adverso	Eventos por paciente
Infección de tejidos blandos	4
Infección de vías urinarias	7
Gastroenteritis	8
Infección de vías aéreas superiores	11
Hepatitis B	1

Tabla 3. Prueba de Dunnett

FASE de medición del DAS	Resultado Dunnett
DAS inicial	
DAS a los 3 meses	0.000019
DAS a los 6 meses	0.000019

Tabla 4. Medidas de resumen estadístico de DAS en pacientes con tratamiento biológico previo (ETN=Etanercept, ADA=Adalimumab, TOCI=Tocilizumab; N=número de pacientes)

Fase	TX BIOLÓGICO	DAS Means	DAS N	DAS Std.Dev.
1. Inicial	ETN	3.600000	1	0.000000
1. Inicial	ADA	3.966667	3	1.258306
1. Inicial	TOCI	3.275000	4	1.889224
2. 3 meses	ETN	2.700000	1	0.000000
2. 3 meses	ADA	2.600000	3	0.529150
2. 3 meses	TOCI	2.150000	4	0.479583
3. 6 meses	ETN	2.800000	1	0.000000
3. 6 meses	ADA	2.766667	3	0.702377
3. 6 meses	TOCI	2.300000	4	0.216025
All Groups		2.833333	24	1.035738