



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

**Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado
Hospital Regional "1° de Octubre"**

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DEL NON-MEDICAL SWITCH DE GOLIMUMAB
A OTRAS TERAPIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS**

Tesis

Que para obtener el título de:
Especialidad en Reumatología

Presenta:

Dr. Gabriel Alberto Carmona Lara

Tutora:

Dra. Sandra Miriam Carrillo Vázquez
Profesor titular del curso en reumatología

México, Ciudad de México. Agosto del 2023



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.

Dr. Israel David Pérez Moreno
Coordinador de Enseñanza e Investigación.

Dra. Karla Vázquez Morales
Jefa de Investigación.

Dra. Sandra Miriam Carrillo Vázquez
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna.

Dra. Sandra Miriam Carrillo Vázquez
Asesora de Tesis.

ÍNDICE.

Resumen.	Página 6
Introducción.	Página 8
Antecedentes.	Página 10
Objetivos.	Página 22
Material y métodos.	Página 23
Resultados.	Página 25
Discusión.	Página 37
Conclusión.	Página 42
Bibliografía.	Página 43

LISTA DE CUADROS Y GRÁFICAS.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio, datos recolectados previo a ocurrir el non-medical switch.	Página 25
Tabla 2. Subdivisión de nuevos tratamientos para cada enfermedad	Página 28
Tabla 3. Cambios en actividad de la enfermedad	Página 31
Tabla 4. Clinimetría al finalizar el estudio de los pacientes con artritis reumatoide subdividido según la terapia administrada tras el non-medical switch.	Página 31
Tabla 5. Clinimetría de pacientes con EA subdividido según la terapia administrada tras el non-medical switch	Página 32
Tabla 6. Eventos adversos en el grupo que reinició golimumab	Página 33
Tabla 7. Eventos adversos diagnosticados en el grupo de adalimumab tras el non-medical switch	Página 34
Tabla 8. Eventos adversos en el grupo de etanercept.	Página 35
Tabla 9. Eventos adversos en el grupo de certolizumab.	Página 35
Tabla 10. Eventos adversos en el grupo de moléculas pequeñas y biológicos no anti-TNF	Página 36
Tabla 11. Cambios a otros biológicos tras la segunda valoración (doce semanas	Página 36

Figura 1. Diagnósticos de pacientes con enfermedades reumáticas y uso de golimumab	Página 26
Figura 2. Número de pacientes con terapias novedosas previas al uso de golimumab	Página 26
Figura 3. Dosis de esteroide basal previo al non-medical switch.	Página 27
Figura 4. Usuarios de FARMES	Página 25
Figura 5. Pacientes que expresaban el tener o no preocupación tras el cambio de medicamento	Página 29
Figura 6. Representación gráfica de los pacientes especificando el motivo de su preocupación.	Página 29
Figura 7. Preferencia por dispositivos de aplicación	Página 30
Figura 8. Gráfica con porcentajes de los pacientes que presentaron algún evento adverso	Página 33

RESÚMEN.

Introducción: El non-medical switch es el cambio de tratamientos por razones no médicas a un paciente con una enfermedad considerada como estable con dicho tratamiento. Al no contar con un abasto continuo muchos pacientes tuvieron que cambiarse de golimumab por otras terapias, estas nuevas terapias fueron elegidas por el reumatólogo a cargo de cada consultorio.

Esto deja un campo muy amplio de oportunidad para evaluar desenlaces de efectividad y seguridad del tratamiento en pacientes a quienes se les realiza un cambio de terapia biológica por razones no médicas. Ya que en este momento esta decisión es difícil de tomar ya que no existen muchos estudios que avalen o contradigan estos cambios en la prescripción.

Pregunta de investigación: ¿Existen cambios en la evaluación clínica de pacientes con golimumab y enfermedades reumáticas tras el non-medical switch?

Objetivos: Comparar la evaluación clínica de los pacientes durante el tratamiento con golimumab; tras uno y tres meses de haber realizado el cambio a una nueva terapia

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y ambiepectivo. Sin manipulación en las variables, únicamente visualización de los efectos y mediciones clinimétricas. Se incluyó a todos los pacientes con previo uso de golimumab como tratamiento para alguna enfermedad reumática, con recolección de datos en un periodo de seis meses.

Resultados y Conclusión: La tasa de recaída basado en escalas clinimétricas fue de 32%. El 75% de los pacientes tenían preocupación por algún evento relacionado al non-medical switch. La preferencia por el dispositivo de golimumab fue del 84%. 34% tuvieron algún evento adverso tras el non-medical switch.

El non-medical switch en terapias biológicas es una práctica que según los resultados arrojados en el estudio debe ser abolida, y aunque se requieren aún más estudios para conocer el motivo de la falla a estas nuevas terapias los resultados arrojados desaconsejan esta práctica.

Palabras clave: non-medical, switch, golimumab, reumatología, biológicos.

SUMMARY.

The non-medical switch is the change of treatments for non-medical reasons to a patient with a disease considered stable with said treatment. Due to not having a continuous supply, many patients had to switch from golimumab to other therapies; these new therapies were chosen by the rheumatologist in charge of each office.

This leaves a very wide field of opportunity to evaluate treatment effectiveness and safety outcomes in patients who undergo a change in biological therapy for non-medical reasons. Since at this moment this decision is difficult to make since there are not many studies that support or contradict these changes in the prescription.

Research question: Are there changes in the clinical evaluation of patients with golimumab and rheumatic diseases after the non-medical switch?

Objectives: To compare the clinical evaluation of patients during treatment with golimumab; one and three months after switching to a new therapy

Material and methods: An observational, descriptive and ambipective study was carried out. Without manipulation of the variables, only visualization of the effects and clinimetric measurements. All patients with previous use of golimumab as a treatment for a rheumatic disease were included, with data collection over a period of six months.

Results and Conclusion: The relapse rate based on clinimetric scales was 32%. 75% of the patients had concerns about some event related to the non-medical switch. Preference for the golimumab device was 84%. 34% had some adverse event after the non-medical switch.

The non-medical switch in biological therapies is a practice that, according to the results obtained in the study, should be abolished, and although further studies are required to determine the reason for the failure of these new therapies, the results obtained advise against this practice.

Keywords: non-medical, switch, golimumab, rheumatology, biologics.

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades autoinmunes afectan aproximadamente al 10% de la población, siendo las enfermedades reumáticas el grupo más prevalente. El impacto económico y social de las enfermedades reumáticas, ha sido catalogado como catastrófico, por lo que ha habido muchos esfuerzos para cambiar su curso, Los más importantes son el desarrollo de nuevas moléculas, por ejemplo: la terapia biológica y los inhibidores de quinasa de Janus (JAK), que en los últimos años han logrado modificar los desenlaces de la enfermedad de una forma nunca vista con los tratamientos convencionales.

El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) cuenta con un amplio arsenal de tratamientos novedosos, sin embargo, a mediados de 2022 el ISSSTE informó sobre un abasto discontinuo a nivel nacional de golimumab (un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa) y se envió la notificación de que se tenían otras opciones terapéuticas (ya sean del mismo grupo de medicamentos o de otros grupos con mecanismo de acción diferentes) y el tratamiento debería modificarse.

Considerando lo anterior en los últimos años se ha discutido la efectividad y seguridad del cambio de tratamientos biológicos por razones no médicas, el cual se conoce internacionalmente como non-medical switch. El cual se encuentre aprobado para medicamentos sintéticos; tanto por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La postura no es tan clara en cuanto a la terapia biológica. Por otro lado, el cambio de un biológico a un biosimilar, si se ha evaluado, a esto se le conoce como cambio (por razones médicas). Hay estudios que respaldan que este cambio mantiene la efectividad del tratamiento, un punto en contra es la metodología que se ha empleado para la realización de dichos estudios, por lo que, aunque se encuentra aprobado ha sido criticado por varios expertos.

Previamente no se ha encontrado un estudio en donde se evalúe el cambio de un biológico por múltiples opciones terapéuticas, por ejemplo: un cambio a otro biológico que pertenezca al mismo grupo, a otros biológicos de diferentes

mecanismos de acción, e incluso tampoco existe algún estudio en donde se cambie a un biosimilar que no sea el comparable a la misma molécula que tenía previamente. Por lo que es de vital importancia notificar las valoraciones clinimétricas y efectos adversos asociados al cambio de golimumab por razones no médicas por otras terapias.

ANTECEDENTES

En el mundo las enfermedades autoinmunes afectan aproximadamente al 10% de la población general.¹ La artritis reumatoide es la enfermedad que más atienden los reumatólogos, llegando a afectar hasta al 3% de la población según algunas series, sin embargo, dichos datos son muy variables de acuerdo con las diferentes regiones estudiadas.²

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune crónica que afecta las articulaciones sinoviales, tendones y otros sitios extraarticulares. Se plantea que resulta de una combinación de factores: predisposición genética, desencadenantes ambientales y contribuyentes en el estilo de vida. El riesgo calculado de por vida de desarrollar artritis reumatoide es de 3.6% para las mujeres y 1.7% para hombres.³

La carga de enfermedad y el impacto socioeconómico en los pacientes con artritis reumatoide son alarmantes. A los diez años de realizarse el diagnóstico el 40% tendrán algún grado de incapacidad laboral, en 25% se realizarán cirugías de reemplazo articular a 20 años y se aumenta el rango de múltiples comorbilidades (cardiovasculares, psiquiátricas, pulmonares, oncológicas, entre otras).⁴

El costo directo anual por paciente se calcula en \$5994 dólares (calculado en 2014),⁵ pero el INEGI estima que puede llegar a \$192,602 pesos mexicanos en 2021.

En reportes del IMSS de 2019 se atendieron 854,000 pacientes con enfermedades reumáticas, 50% tuvieron incapacidad laboral temporal y de estos 50% terminó con incapacidad permanente, el ISSSTE la reportó como la sexta causa de discapacidad, justo por debajo de los eventos vasculares cerebrales.⁶

Es preocupante que un mínimo porcentaje de mexicanos tengan accesos a terapias novedosas (biológicos y moléculas pequeñas) 2.2% de la población del IMSS, para las dependencias derivadas de la Secretaría de Salud recién en el 2022 tienen acceso a las mismas pero de forma irregular y 5% de la población del ISSSTE.⁶ Aunque el costo de dichos tratamientos es elevado, se justifica totalmente al ver que

los gastos indirectos son mayores en pacientes que no tiene óptimo control de la enfermedad, nos referimos a gastos como: cirugías, terapia física, incapacidades, indemnizaciones y por otras complicaciones; estos al compararlos entre los pacientes con remisión contra los que no la consiguen son considerablemente mayores.

Los términos espondiloartritis o espondiloartropatías engloban una familia de trastornos que comparten algunas características en común; las más distintivas son: la inflamación de articulaciones axiales (énfasis en sacroilíacas), entesitis, oligoartritis asimétrica, dactilitis, una frecuencia mayor de positividad al HLAB-27 y de sacroilitis por estudios de imagen.⁷

Las categorías en las que se han dividido permiten una clasificación práctica y ampliamente conocida, sin embargo, pueden superponerse los hallazgos de dos o más entidades, si bien el abordaje diagnóstico e incluso el manejo son similares, a veces esto complica la categorización.⁸

Las entidades de las que hablamos se desglosan en:

- EA (Espondilitis anquilosante)
- Espondiloartritis axial no radiográfica (nr-axSpa)
- Espondiloartritis periférica
- Artritis psoriásica
- Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal
- Artritis reactiva
- Espondiloartritis de inicio juvenil

La notificación y prevalencia de cada una de estas entidades es sumamente variable en cada una de las regiones del mundo, principalmente afectadas por los criterios utilizados para clasificarlas y diferenciarlas, y ya que estos se han modificado a lo largo del tiempo también es muy notorio este cambio entre una época y otra.⁹

América Latina y África representan las regiones con menor prevalencia. La cual se correlaciona con una proporción menor de HLA-B27 comparada con otras regiones del mundo.¹⁰

Un paciente con dolor inflamatorio de espalda crónico (definido como al menos tres meses), con inicio antes de los 45 años y si en una radiografía simple anteroposterior de la pelvis se encuentra sacroilitis grado 2 bilateral o grado 3 unilateral, podrá ser clasificado. En caso de no cumplir los criterios radiográficos deberá cumplir 4 de 11 características clínicas, que permitirán catalogarlo como espondiloartritis axial no radiográfica.⁸

Si bien la terapia con AINES por dos a cuatro semanas ha sido considerada como el pilar del tratamiento en estas afecciones, hay opciones de tratamiento que pueden optimizar la calidad de vida y tienen menores efectos adversos a largo plazo. Es ampliamente aceptado que en pacientes con respuesta inadecuada a analgésicos no esteroideos se inicie tratamiento con inhibidor del factor de necrosis tumoral, inhibidor de IL-17a o un inhibidor de la Janus quinasa.¹¹

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria que se asocia a la psoriasis. Generalmente es seronegativa ya que 10% de los pacientes con psoriasis tienen factor reumatoide positivo, 15% de la población sin AR (artritis reumatoide) tienen factor reumatoide presente en serología. Caso similar, pero en menores porcentajes ocurre con los anticuerpos anti-péptido citrulinado (anti-CCP).¹²

Afecta a hombres y mujeres por igual, con incidencias variables según las regiones geográficas con prevalencias entre 1.95 a 15 por 100,000 habitantes.¹³ La psoriasis suele preceder a la artritis psoriásica con una mediana de siete a ocho años, pero se puede extender hasta quince e incluso algunos reportes de hasta cuarenta años. Solo el 7.1% presenta los síntomas articulares antes que los dermatológicos.¹⁴

Las características clínicas en la artritis psoriásica suelen ser evaluadas por dominios, los más frecuentes son: articulaciones periféricas, esqueleto axial, piel,

ungueal, entesis y dactilitis, los cuales suelen interactuar y ser múltiples en un mismo paciente. Además, esta enfermedad confiere una elevación importante para el riesgo cardiovascular.¹²

Los productos biológicos son una parte integral de las estrategias modernas para el tratamiento en estas tres enfermedades. Dichos fármacos son proteínas producidas biotecnológicamente, las cuales tienen efectos inhibidores sobre los componentes humorales y celulares de la inflamación.¹⁵

Los más utilizados en reumatología y con los cuales se cuenta en el hospital son: de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept y golimumab), inhibidor de interleucina 6 (tocilizumab), inhibidor de interleucina 17A (secukinumab), antiCD20 (rituximab) y el inhibidor de la coestimulación de células T (abatacept).¹⁵

GOLIMUMAB

El golimumab tiene múltiples usos clínicos, es considerado dentro de los fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad, agente antipsoriásico y en espondiloartritis activa.¹⁶ Puede utilizarse con metotrexato u otros FARME sintéticos convencionales de manera concomitante, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. No debe utilizarse con otros biológicos ni con inhibidores de la Janus quinasa concomitantemente.¹⁶

Es un anticuerpo monoclonal humano, que se une al factor de necrosis tumoral alfa humano, lo que interfiere con la actividad endógena del mismo.¹⁷ Por lo que bloquea en diversos grados la inducción de algunas citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) y de algunas moléculas de adhesión involucradas en la infiltración de leucocitos en tejidos blanco, así como la activación de neutrófilos y eosinófilos.

Para adultos las vías de administración pueden ser subcutánea o intravenosa. Se utiliza en dosis de 2mg por kilogramo de peso; en las semanas 0, 4 y luego cada 8 semanas por vía intravenosa. Si se prefiere la dosis subcutánea se utilizará 50mg

una vez al mes, en nuestro país solo contamos con la presentación subcutánea de 50mg.¹⁷

En pacientes pediátricos se utiliza en niños mayores de dos años con artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica. Se recomienda la vía intravenosa administrando 80mg por metro cuadrado de superficie corporal, en las semanas 0 y 4. Al concluir debe cambiarse al esquema cada 8 semanas a partir de entonces.¹⁷ También tiene indicación en la colitis ulcerativa crónica inespecífica del adulto y del niño.¹⁸

En la información del medicamento la FDA decidió colocar la leyenda en donde se menciona que los pacientes con uso de golimumab tienen riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden conducir a la hospitalización y la muerte, entre ellas: tuberculosis diseminada, infecciones fúngicas invasivas e infecciones por patógenos oportunistas.¹⁸ Sin embargo, en el análisis de los estudios de donde surge esta recomendación se debe recalcar que la mayoría de quienes desarrollaron este efecto tenían metotrexato y corticoesteroides concomitantes.¹⁹

Se recomienda vigilancia en paciente que estén usando golimumab y suspender en caso de: inicio o sospecha de trastorno desmielinizante, síntomas nuevos en insuficiencia cardíaca o que esta empeore, reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, sepsis o síndrome similar al lupus.

Las reacciones adversas a golimumab que ocurren en >10% de pacientes son: la positivización de títulos de ANA (anticuerpos antinucleares) en 17% en uso intravenoso y 1% en uso subcutáneo. Inmunogenicidad del 16-31%; de los cuales solo un tercio de estos fueron neutralizantes. Cualquier tipo de infección ocurrió en el 27% de pacientes, siendo las de vía aérea superior las más frecuentes (13-16%).¹⁹ Otros eventos adversos menos frecuentes (1-10%) fueron: hipertensión, erupción cutánea, estreñimiento, disminución en neutrófilos, aumento de ALT o AST, 4% desarrolló herpes, 5% influenza, mareos, parestesias, fiebre en el 2% y reacción relacionada a la infusión intravenosa 1.5%.¹⁸

En el ISSSTE contábamos con el autoinyector con tecnología de doble clic. Se recomienda la aplicación en muslo, parte inferior del abdomen (debajo de cicatriz umbilical) o la parte superior del brazo. Para la inyección subcutánea debe sostenerse firmemente contra la piel, se escucha un primer clic cuando ha comenzado la inyección. Luego se debe continuar sosteniendo el autoinyector contra la piel puede tardar de tres a quince segundos hasta que se escuche el segundo clic.¹⁸ Se deben alternar los sitios de inyección y evitar inyectar en piel con alguna lesión primaria o secundaria.¹⁸

Dentro del etiquetado y recomendaciones por el fabricante no se proporcionan ajustes de dosis en insuficiencia renal o hepática, de la cual existen pocos estudios para recomendaciones con evidencia sólida.²⁰ Tampoco se ha estudiado la seguridad y eficacia de cambiar entre las formulación y rutas intravenosas y subcutáneas de golimumab.²¹ Al momento no existe un equivalente genérico disponible.²⁰

INTERCAMBIABILIDAD: SUSTITUCIÓN, CAMBIO y NON-MEDICAL SWITCH

La intercambiabilidad terapéutica implica cambiar un fármaco por otro y esperar que tenga el mismo efecto. Incluye el intercambio del original por su biosimilar o un biosimilar por otro. Un switch lo realiza el propio prescriptor, mientras que la sustitución automática la realiza un farmacéutico²². El non-medical switch se define como el cambio a una nueva terapia por razones distintas a la falta de eficacia, tolerabilidad o adherencia. Involucra el cambio en pacientes estables que generalmente están bien con su terapia biológica y se realiza el cambio a otro por razones no regidas por algún sustento médico.²²

Si bien el non-medical switch en tratamientos no biológicos ha sido respaldado como una estrategia de tratamiento razonable por la Organización Mundial de la Salud, FDA y otras instituciones para medicamentos sintéticos, en cuanto a la bioterapia no existe una postura sustentada en estudios clínicos o de vida real.

Se ha estudiado el cambio de un biológico original a su biosimilar en estudios de mundo real y ensayos clínicos controlados aleatorizados, en donde se concluyó que esta técnica es segura y eficaz. Sin embargo, dichos estudios también han mostrado que algunos pacientes experimentan falla a la terapia y en muchos de estos fracasos está implicado el efecto nocebo²²

La introducción de biosimilares (terapias con características muy parecidas, pero no idénticas) ha cambiado el panorama del tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas crónicas, ya que pretenden proporcionar opciones de tratamiento adicionales más accesibles.²³

Los ensayos clínicos con tratamientos biosimilares en pacientes con artritis reumatoide han demostrado mejoría clínica, logrando un ACR20 de más de 70%.²² Sin embargo, dichas investigaciones se basan principalmente en eficacia, y aunque se ha analizado la inmunogenicidad, la seguridad no es clara ya que ninguno de los estudios contó con más de 350 pacientes por grupo y se requiere de mayor seguimiento.²²

En algunos países el acto no médico de cambio de un producto no biológico original al genérico ha sido obligatorio como una estrategia de tratamiento en pacientes que les ha ido bien con el original, impulsado el cambio por razones económicas. Recalcando que dichos estudios fueron con tratamientos convencionales y no se incluye la terapia biológica. En cuanto a biológicos lo que si se ha analizado es el switch de un original o de referencia a un fármaco biosimilar. El estudio clave que respalda el cambio de un biológico original a un biosimilar es el NOR-SWITCH (estudio noruego de cambio de biológicos).²²

El NOR-SWITCH es un estudio desarrollado en Noruega, que comparó mediante aleatorización a infliximab contra CT-P13 (Remsima) durante seis meses y el punto primario a evaluar fue la no inferioridad. El desenlace predefinido fue el empeoramiento de la enfermedad como no mayor al 30%, el cual se logró.²⁴

Si bien se recalca que se logró la no inferioridad, fue un estudio que evaluó seis enfermedades, y en cinco de ellas no cumplió con el margen de no inferioridad. Si bien este estudio no estaba diseñado para enfermedades individuales. De importancia para nosotros es también que el 32% no eran pacientes con enfermedades reumáticas.²⁵

Las organizaciones médicas y de defensa de los pacientes y las legislaturas estatales han prestado mucha atención a las consecuencias del cambio no médico y se han generado y publicado nuevos estudios como el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones y la guía de métodos para el programa del Centro de Práctica Basada en la Evidencia de la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica,²⁶ todo lo anterior basado en un hallazgo en una investigación realizada en 2019, no específica en biológicos, pero en donde se encontró que el cambio por razones no médicas se asoció con un impacto negativo en el comportamiento clínico, económico, de utilización de la atención médica y de toma de medicamentos en el 26.9%, el 41.7%, el 30.3% y el 75% respectivamente; con un efecto positivo únicamente observado en la utilización de recursos (3%).²⁶

Múltiples investigaciones han sugerido que el fracaso del tratamiento después de un cambio no médico resulta de un efecto nocebo, el cual se define como un resultado negativo o fracaso de la terapia como resultado de expectativas negativas hacia una nueva terapia.²² como ejemplo se han reportado que tras la divulgación de algunos efectos secundarios estos han aparecido independientemente de las características del fármaco.²⁷ ante los cuales el paciente requiere más visitas al médico, nuevos fármacos o incluso hospitalización, con lo cual el costo total aumenta.²²

Sin embargo, muchas de los estudios en vida real de los cuales proviene la evidencia, carecen de muestras significativas, un diseño adecuado o falta en la recopilación de algunos datos demográficos clave.²⁴ Al caracterizar una recaída se deben evaluar múltiples aspectos: como ejemplo en artritis reumatoide una evaluación como mínimo debe incluir: la valoración global del paciente, la valoración por parte del médico y el conteo de articulaciones dolorosas; y algún otro ítem

objetivo, como la medición de algún reactante de fase aguda, el conteo de articulaciones inflamadas o la utilización de algún estudio de imagen que demuestre inflamación aguda (ultrasonografía).²⁴

Se hace referencia a un metaanálisis en donde se reunieron datos de 10 ensayos clínicos aleatorizados y 37 estudios de vida real. 16 estudios con etanercept, 23 estudios con infliximab y dos estudios con uso de adalimumab. Comparándolos con cohortes históricas la tasa de retención a la terapia biológica fue menor entre los que tuvieron un cambio de tratamiento (82%), contra los que no lo tuvieron 88%.²² Una crítica a estos estudios es que ninguno fue diseñado para evaluar las razones exactas de la interrupción y la posible contribución del efecto nocebo.²⁵

En este mismo metaanálisis se hace la referencia al porcentaje de regreso a la terapia original (de biosimilar al biológico) de 1-72% para infliximab y 3-20% para etanercept, con un éxito tras la reversión de 50-100% (mediana del 80%).²² Ante estos datos surge la duda que si este fracaso se debió al efecto nocebo o a la pérdida de eficacia. Sin embargo, se demuestra que un gran número de pacientes no responden al biosimilar; y volver al original provoca que el paciente recupere la respuesta al tratamiento.

La elección del paciente también juega un papel muy importante, en los estudios en donde se restringió la elección o se ordenó dicho cambio la interrupción del biosimilar fue mucho mayor.²⁷ En los estudios con infliximab los que no participaron en elección del cambio (rango 7-29%, mediana 23%) versus los que sí pudieron elegir el cambio (rango 7-24%, mediana 16%). Y más notable con etanercept, obligados (8-33% con mediana 18%) contra los que si permitieron elección (10-25% con mediana 14%), si bien esto pudiera explicar que el cambio forzado intensifica las expectativas negativas, es importante pensar en que no todos los abandonos se deban culpar al efecto nocebo.

Además de estudios realizados con anti-TNF existe un estudio con el antiCD20; Rituximab. De 2017 a 2019 se evaluó el efecto del cambio de rituximab a su biosimilar. Este estudio fue basado en experiencia en mundo real, aplicado a

pacientes únicamente con artritis reumatoide. La estrategia de evaluación para medir el efecto fue la escala DAS28-PCR, el continuar con dicha terapia y medición de efectos adversos.²⁸

En dicho estudio, se realizó una comparación entre los pacientes que cambiaron al biosimilar 255/337 (75%) comparados con el grupo control de aquellos quienes permanecieron con el medicamento original (24%)²⁸ estos pacientes permanecieron en ese grupo si rechazaban el cambio al biosimilar o si su médico tratante lo había especificado, esta estrategia se critica pudo implicar un sesgo, al excluir por parte de los médicos a los pacientes más graves. Aunque también apoya la idea de que el efecto nocebo pudo influir al no forzar a una gran cantidad de pacientes a hacer el cambio.

Los resultados apoyan que el cambio fue efectivo, únicamente 42 pacientes tuvieron abandono por pérdida de efectividad (16.5%) y cinco por efectos adversos (2%), las interrupciones estuvieron implicadas con el antecedente de haber tenido más de dos biológicos previos. Hubo 34 pacientes, que volvieron a Rituximab original, de los cuales 28 permanecieron en dicho grupo hasta que terminó el seguimiento para la publicación del estudio (7 meses).²⁸

Un artículo reciente por Liu y colaboradores publicado en agosto de 2022 evalúa la interrupción tras el cambio a biosimilares pertenecientes a los inhibidores de factor de necrosis tumoral. Siendo un metaanálisis de estudios de mundo real, incluyendo bases de datos publicadas de 2012 a 2018, 32 estudios pertenecían a enfermedades reumáticas, 31 a enfermedades de gastroenterología y en tres de ellos combinadas²⁹.

Ya que el biosimilar de adalimumab surgió después de la fecha de revisión y actualización, no se contabilizan estudios con dicho fármaco y biosimilar. Únicamente tomando en cuenta infliximab y etanercept, tomando a más de 8700 sujetos de estudios, en donde se estimaron las tasas de interrupción del biosimilar y el cambio al fármaco original. En donde se encontró que la tasa de interrupción oscilaba entre 1.5% y 87% y la tasa anualizada de 3.3% a 81.8%.²⁹ Esto

principalmente influido por la heterogeneidad en los diseños de estudio, región, tamaños de la muestra y poblaciones. Sin embargo, al agrupar los datos de todos los estudios se tuvo una tasa de interrupción anual del 21%.²⁹

Correspondiente al rango de los doce ensayos clínicos principales incluido el NOR-SWITCH, con oscilaciones entre 5-33%. 37% interrumpieron por fracaso del tratamiento y 28% por algún efecto adverso. También debe recalarse que el 62% tras la interrupción del biosimilar, regresaron al biológico original.²⁹

La actitud de los pacientes sobre el cambio a biosimilares es de vital importancia y se ha evaluado en estudios clínicos en Estados Unidos de América; Teeple y colaboradores evaluaron las actitudes de los pacientes con respecto al cambio no médico a biosimilares. Se incluyeron 1696 pacientes que contestaron una encuesta autoaplicable. 85% les preocupaba que el biosimilar no tratara su enfermedad tan bien. El 20% recibió notificaciones previas de su seguro por un posible cambio de medicamento. El 79% de ellos tomó al menos una acción para evitarlo. De los que realizaron cambio de biológico a biosimilar el 67% lo hicieron solo para evitar un pago mayor.³⁰

Como se describió en los estudios analizados en párrafos previos el switch pudiera estar justificado, sin embargo, no hay una postura convincente en cuanto al Non-medical switch.

Otro aspecto por recalcar es que la mayoría de los estudios se enfocan en el cambio de un biológico original a su biosimilar, así como el regreso del biosimilar al original. Sin embargo, existe otra modalidad que es el cambio entre biosimilares del mismo original, el cual ha sido poco abordado.

Ante dichas interrogantes en 2019 se decidió crear un proyecto educacional llamado BIOFOCUS para apoyar la entrada al mercado de biosimilares, basados en ensayos clínicos y evidencia sólida que permitan una introducción segura y eficaz, basados en las recomendaciones por la FDA para intercambiabilidad y sustitución por

biosimilares, para este grupo se considera que el non-medical switch puede ocurrir entre agentes del mismo grupo o del medicamento original a su biosimilar.³¹

Se debe especificar que en cuanto a los medicamentos biológicos no existen fármacos genéricos, y más bien se les conoce como biosimilares. Esto basados en el tamaño de la molécula y principalmente en la manufactura; la cual es mucho más complicada para los segundos, la principal diferencia implica la reproducibilidad y la sensibilidad para los cambios de producción.³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La introducción de terapias novedosas incluidas los biológicos en varias áreas de la medicina, pero sobre todo en reumatología han cambiado el curso de muchas enfermedades que previamente tenían un mal pronóstico. Sin embargo, su alto costo provoca que menos del 10% de pacientes mexicanos con alguna enfermedad reumática tengan acceso a estas terapias.

Los sistemas de salud mexicanos se ven rebasados por los altos gastos que su utilización, aunque el costo-beneficio a largo plazo al disminuir la discapacidad laboral y complicaciones médicas justifican lo invertido.

La OMS ha descrito el non-medical switch como el cambio en pacientes estables que se encuentran con un tratamiento original a otro. Los estudios en donde avalan esta práctica no incluyen la bioterapia.

En el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado recientemente se informó que se debía realizar la migración de tratamientos de pacientes con golimumab a otro tratamiento debido a que no se podría garantizar el abasto regular del mismo.

El problema principal es que se desconoce si habrá algún efecto al realizar este cambio. Por lo que debe vigilarse la evolución mediante evaluaciones frecuentes en pacientes con enfermedades para las que se utiliza: artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

Al ser evaluados con mayor regularidad se podrá determinar si existe un porcentaje significativo de incremento en la falla al nuevo biológico, los motivos de fracaso o de interrupción (si es que existen) y la frecuencia de los efectos adversos. Por otro lado, también se deben considerar los beneficios que esto pudiera generar a nuestro Instituto y al paciente. Por lo que es de vital importancia el seguimiento de estos pacientes y el análisis de los resultados arrojados.

Pregunta de investigación: ¿Existen cambios en la evaluación clínica de pacientes con golimumab y enfermedades reumáticas tras el non-medical switch?

OBJETIVOS

General:

- Comparar la evaluación clínica de los pacientes durante el tratamiento con golimumab; tras uno y tres meses de haber realizado el cambio a una nueva terapia

Específicos:

- Identificar si existieron mayores efectos adversos y recaídas tras la sustitución de golimumab
- Analizar los tratamientos concomitantes que requirieron los pacientes durante el uso de golimumab y tras realizar el cambio a otras terapias.
- Cuantificar a los pacientes que tuvieron preocupación ante un efecto adverso o reactivación de enfermedad manifestada previa al cambio de biológico e identificar si estos pacientes tuvieron una tasa mayor de recaídas

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño y tipo de estudio: Observacional: No se realizan manipulación en las variables, únicamente se visualizan los efectos, sin injerencia en los tratamientos. Serán tratados con el estándar de tratamiento, el cual será seleccionado por el médico adscrito de reumatología de cada consultorio.

Descriptivo: (indagatorio) se estudió en una sola población. Ambiepectivo: las variables en estudios se midieron previo al inicio y posterior a este en espacio y tiempo.

Pacientes con enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, espondiloartritis y enfermedad psoriásica) con cambio de golimumab a otras terapias de junio de 2022 a diciembre de 2022 en el Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE

Criterios de inclusión: Pacientes que tengan diagnóstico de artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis y se encuentren en tratamiento con golimumab y que acudan a consulta para cambio de tratamiento en el periodo de julio 2022 a diciembre de 2022

Criterios de exclusión: Pacientes con enfermedades no reumáticas (ej. Enfermedad de Crohn) tratados con golimumab, pacientes con expedientes con datos incompletos o pacientes que no acudan a realizar el cambio de tratamiento o a alguna de las dos revisiones subsiguientes

Se realizó un muestreo no probabilístico de tipo intencional, en cuanto a la metodología para el cálculo de tamaño de muestra se realizó por conveniencia. Se incluirá a todos los pacientes con previo uso de golimumab y alguna enfermedad reumática. Además, que no se tiene un estudio con características similares previo y dadas las características del fenómeno a estudiar, no se puede calcular con base en pérdidas. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital Regional 1º de Octubre.

Técnicas y procedimientos empleados:

Se realizó una recolección de datos con información del expediente, dicha información fue la generada en el servicio de reumatología durante cada consulta.

Los datos por recolectar del expediente como datos demográficos basales fueron: edad, fecha de nacimiento, diagnóstico, año en que se realizó el diagnóstico. También se extrajo la fecha en la que inició el tratamiento con golimumab, los medicamentos previos utilizados, enfatizando si golimumab fue el primer biológico utilizado, y en caso de haber utilizado otros previos; se hará una lista de los biológicos previos que el paciente utilizó. También se recabaron las fallas a bioterapias previas o la razón de suspensión. Se enlistaron los medicamentos concomitantes al ocurrir la suspensión de golimumab y el inicio de la nueva terapia, dividiendo en dos grupos: esteroides y fármacos modificadores de la enfermedad, ambos con presentación y dosis.

Según la enfermedad que tenga el paciente se procedió a la medición de clinimetría CDAI o DAS28 para Artritis reumatoide. En el caso de espondiloartritis ASDAS. Y si se trataba de artritis psoriásica se midió DAPSA. Se recabaron el tratamiento que inició el paciente y la fecha de su inicio.

Al acudir a una valoración subsecuente que fue al mes de iniciado el nuevo tratamiento. Se recabaron la fecha de esta primera visita posterior al cambio, fecha de la primera aplicación del nuevo tratamiento, la medición clinimétrica utilizada según corresponda a cada enfermedad, la preferencia del dispositivo y si presentó algún evento adverso con el inicio de esta. También si acudió a urgencias por recaída de artritis y se utilizará el mismo formato para la tercera valoración; a los tres meses del cambio de terapia (segunda subsecuente)

RESULTADOS.

Se evaluaron los resultados de 112 pacientes, con edad promedio de 57.9 años, rango mínimo de 31 y máximo de 78. Siendo 98 del sexo femenino, correspondientes al 87% y catorce hombres que corresponden al 13% del total.

En promedio tenían 14.6 años de diagnóstico de su enfermedad. El tratamiento con golimumab previo a la suspensión en promedio fue de 30.6 meses; el 83% de los pacientes tenían más de doce meses con este tratamiento biológico.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES	
EDAD	57.98 AÑOS (31-78 AÑOS)
SEXO	
MUJERES	98 (87%)
HOMBRES	14 (13%)
MESES CON GOLIMUMAB	30.69 MESES (1-60 MESES)
# BIOLÓGICOS PREVIOS	1.7 (0-6)
USO DE FARMES	
METOTREXATO	50 (44%)
LEFLUNOMIDA	16 (14%)
SULFASALAZINA	4 (3.5%)
USO DE ESTEROIDE	
SIN USO DE ESTEROIDE	71 (63%)
Dosis <2.5mg prednisona o equivalente	06 (5.3%)
Dosis 5-7.5mg prednisona o equivalente	28 (25%)
Dosis >7.5mg prednisona o equivalente	07 (6.2%)

TABLA 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio, datos recolectados previo a ocurrir el non-medical switch.

El diagnóstico más frecuente fue artritis reumatoide con 93 pacientes que correspondían a 83%, espondiloartritis con 12 pacientes; correspondientes al 11% y artritis psoriásica con solo tres pacientes, correspondiendo al 3%; también se incluyeron dos pacientes con rhusus y un paciente con artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal

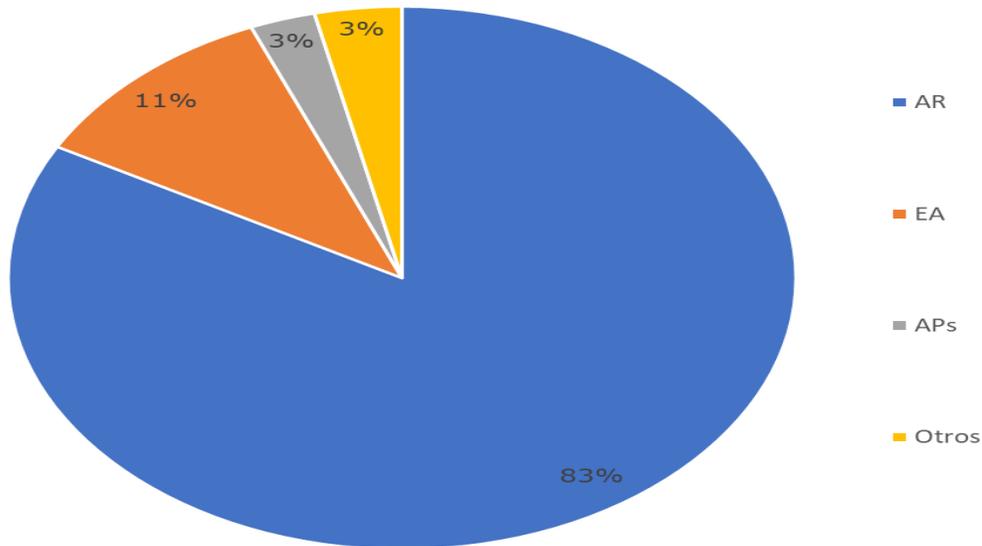


FIGURA 1. Diagnósticos de pacientes con enfermedades reumáticas y uso de golimumab.

61 pacientes tenían el antecedente de haber usado alguna otra terapia biológica o molécula pequeña. En 51 pacientes golimumab fue su primer biológico, 47 otro tratamiento novedoso previo (biológico o inhibidor de JAK). 11 pacientes tenían el antecedente de otros dos tratamientos de este tipo previos Y tres pacientes habían utilizado más de tres (uno con tres uno con cuatro y uno con seis).

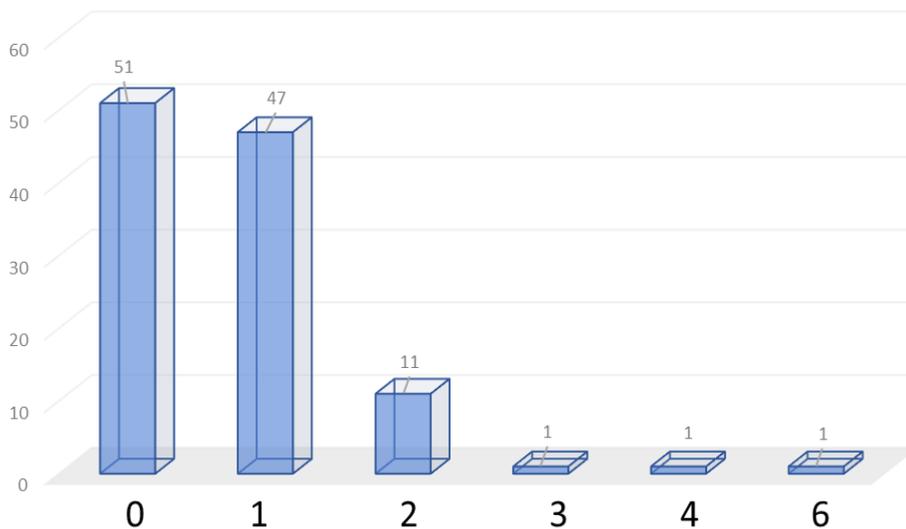


Figura 2. Número de pacientes con terapias novedosas previas al uso de golimumab. *Incluyendo biológicos y moléculas pequeñas.

41 pacientes al momento de la revisión inicial eran usuarios de corticoesteroides, 19 con 6mg de deflazacort, 9 con 5mg de prednisona y 5 con 10mg de prednisona. El resto con dosis diferentes. Sólo siete pacientes tenían dosis equivalentes iguales o mayores a prednisona 7.5mg. El 63% que comprenden a 71 pacientes no eran usuarios de corticoesteroide al iniciar la valoración tras el non-medical switch.

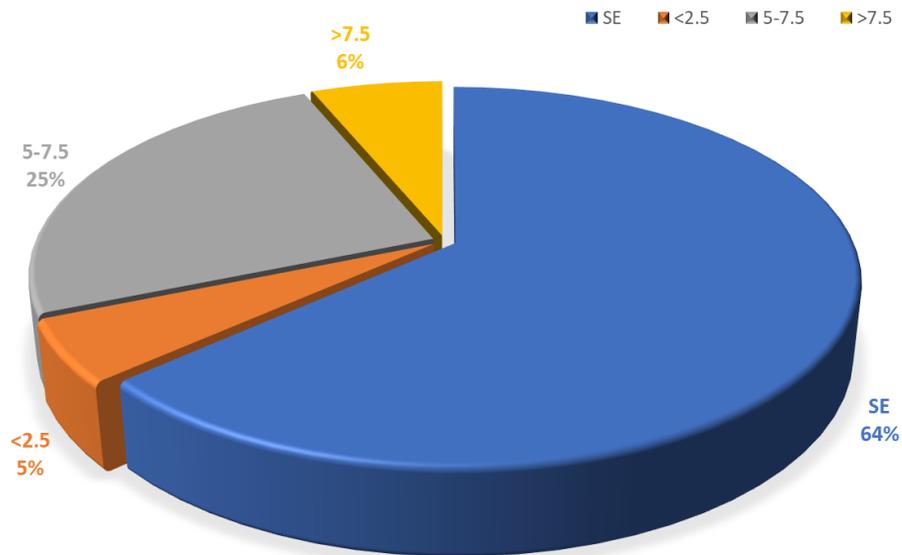


Figura 3. Dosis de esteroide basal previo al non-medical switch. En cuanto a FARMES en la valoración inicial, 50 eran usuarios de metotrexato, con un promedio de dosis semanal de 12.8mg. 16 usuarios de leflunomida y solo 4 con uso de sulfasalazina.

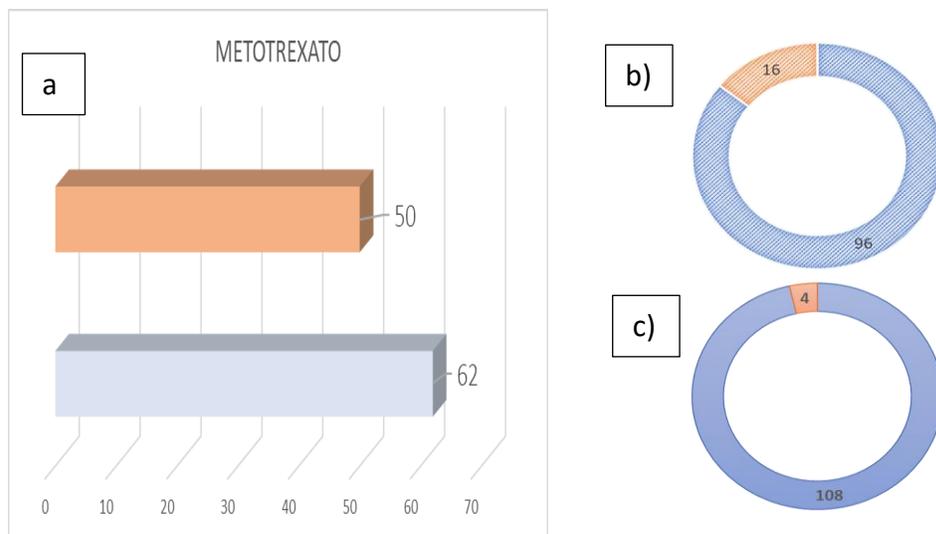


Figura 4. a) usuarios de Metotrexato previo al non-medical switch b) usuarios de leflunomida previo al non-medical switch c) usuarios de sulfasalazina previo al non-medical switch.

En promedio los pacientes estuvieron 73.4 días sin el uso de biológico, hasta el inicio de una nueva terapia o el reinicio de golimumab, con un mínimo de 27 días y un máximo de 193 días.

Según el estándar de cuidado por cada uno de los reumatólogos se realizó el cambio de biológico: 31 a adalimumab, 31 a certolizumab, 8 a etanercept, 5 a abatacept, 2 a tocilizumab y 1 a baricitinib. 34 pacientes por razones diversas reiniciaron golimumab sin el uso de otra terapia biológica o inhibidor de JAK, siendo un periodo más largo sin biológico, que el de los pacientes que se expusieron al nonmedical switch.

Subdividiendo por enfermedades, el nuevo tratamiento se asignó de la siguiente manera:

Tratamientos	AR	EA	Otras
Reiniciaron Golimumab	26	7	1
Adalimumab	28	1	3
Certolizumab	25	4	1
Etanercept	6	0	2
Abatacept	5	0	0
Tocilizumab	2	0	0
Baricitinib	1	0	0

Tabla 2. Subdivisión de nuevos tratamientos para cada enfermedad

84 pacientes que corresponden a 75% expresaron preocupación ante la suspensión. 78 por el riesgo de reactivación y 46 ante la posibilidad de un efecto adverso

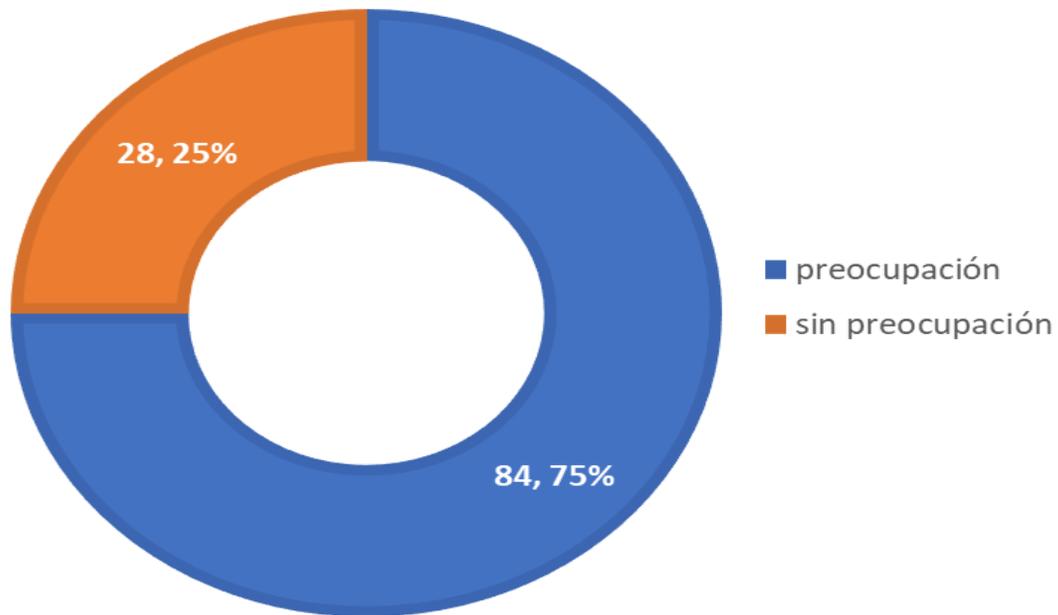


Figura 5. Pacientes que expresaban el tener o no preocupación tras el cambio de medicamento

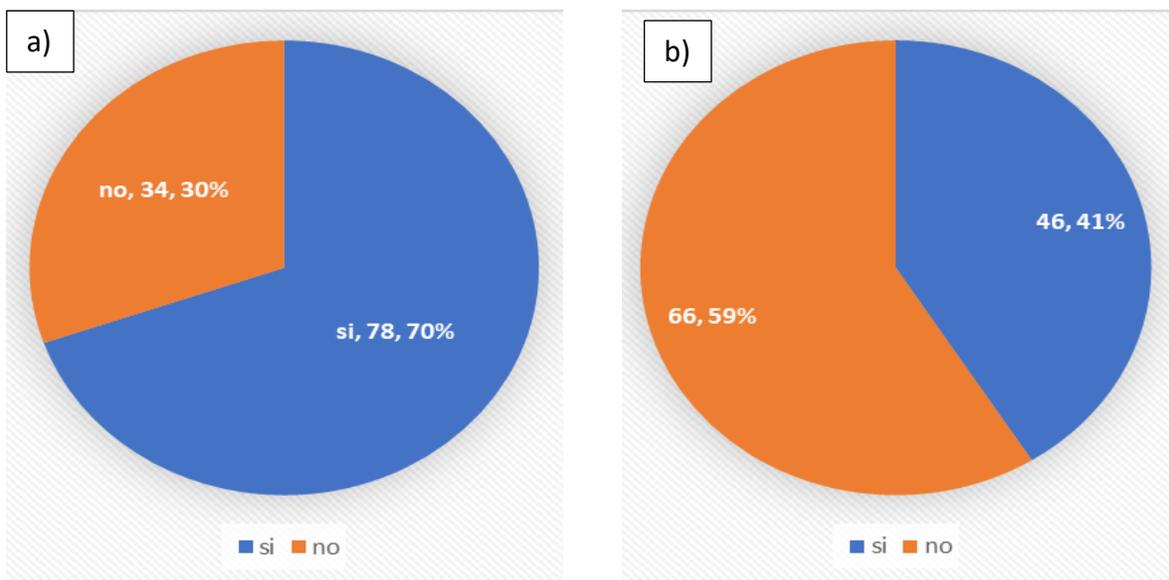


Figura 6. Representación gráfica de los pacientes especificando el motivo de su preocupación.

a) pacientes con preocupación por reactivación de su enfermedad.

b) Pacientes con preocupación de tener algún evento adverso al nuevo fármaco.

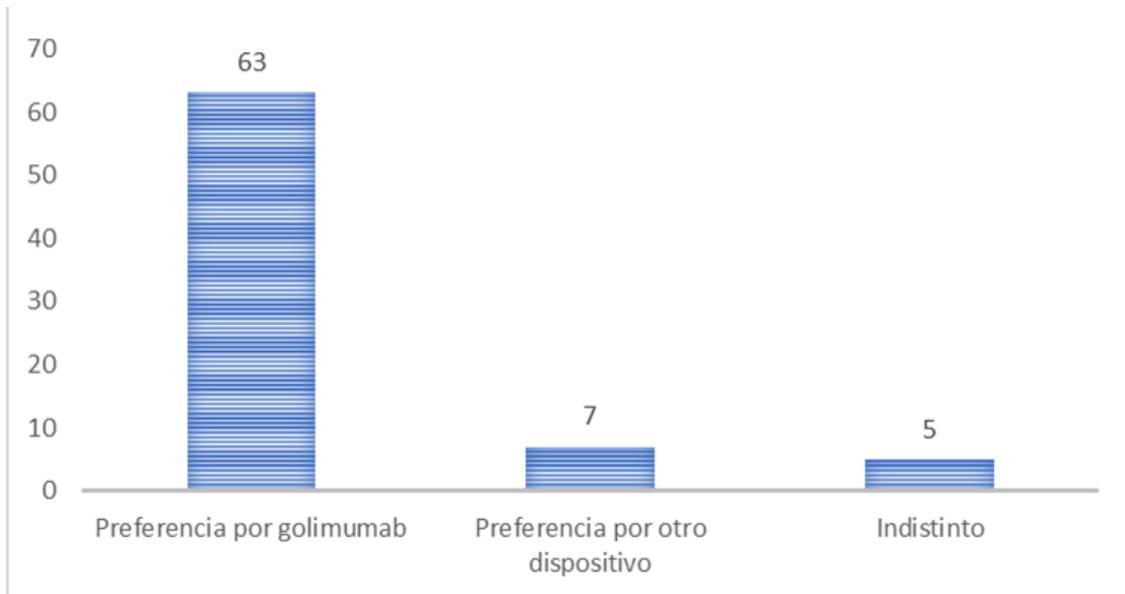


Figura 7. Preferencia por dispositivos de aplicación

En la preferencia del dispositivo, tal como se puede hacer notar en la figura 6; se incluyeron 75 pacientes. Ya que 34 pacientes reiniciaron golimumab y tres pacientes tenían un medicamento intravenoso u oral, ante lo cual no podíamos realizar estas comparaciones.

44 pacientes fueron catalogados con empeoramiento en sus valoraciones clinimétricas. 8 tuvieron que acudir a urgencias y siete requirieron al menos un periodo de incapacidad.

En la primera valoración (tras un mes del non-medical switch) 42 pacientes no tuvieron cambios en su clinimetría, 22 empeoraron y 48 mejoraron tras reinicio o inicio de un nuevo agente terapéutico. En la segunda valoración (tras tres meses) 53 permanecieron sin cambio comparándola con la valoración anterior, sin embargo, llama la atención que 34 hayan empeorado y 20 mejoraron, es en este periodo que se produjeron algunas pérdidas en el reclutamiento de pacientes.

Cambios en actividad	Semana 4	Semana 12
sin cambios	42 (37.5%)	53 (47.3%)
empeoramiento	22 (19.5%)	34 (30.4%)
mejoria	48 (42.9%)	20 (17.9%)
perdidas	0 (0%)	5 (4.5%)

Tabla 3. Cambios en actividad de la enfermedad. Se comparan de la valoración basal a la primera valoración (4 semanas) y posteriormente la comparación clinimétrica de la primera valoración versus la segunda valoración (a las 12 semanas)

En las siguientes tablas se resume la clinimetría de nuestros dos grupos principales (AR y EA). En donde podemos apreciar las mediciones clinimétricas al finalizar el estudio. En donde a muchos pacientes en el grupo de artritis reumatoide regresaron a su basal (remisión) tras el inicio de un nuevo biológico. Sin embargo, cabe resaltar que los pacientes se encontraban con remisión o actividad baja previo al non-medical switch. Y al finalizar nuestras valoraciones 19 en ese momento con actividad moderada y 9 con actividad alta.

BIOLOGICO	REMISION	BAJA	MODERADA	ALTA	TOTAL
GOLIMUMAB	7 (29%)	6 (25%)	7 (29%)	4 (16%)	24
ADALIMUMAB	14 (53%)	7 (26%)	5 (19%)	0 (0%)	26
CERTOLIZUMAB	13 (52%)	5 (20%)	4 (16%)	3 (12%)	25
ETANERCEPT	3 (50%)	1 (16%)	1 (16%)	1 (16%)	6
ABATACEPT	3 (60%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)	5
TOCILIZUMAB	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2
BARICITINIB	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1

Tabla 4. Clinimetría al finalizar el estudio de los pacientes con artritis reumatoide subdividido según la terapia administrada tras el non-medical switch.

	ASDAS REMISION	ASDAS BAJA	ASDAS MODERADA	ASDAS ALTA	BASDAI INACTIVA	BASDAI ACTIVA
GOLIMUMAB	0	1	0	0	5	1
ADALIMUMAB	0	0	0	0	0	0
CERTOLIZUMAB	0	0	0	0	3	1

Tabla 5. Clinimetría de pacientes con EA subdividido según la terapia administrada tras el non-medical switch. *En caso de contar con reactantes de fase aguda se empleó ASDAS y en su defecto se utilizó BASDAI.

Recalcamos que al final del estudio 40 pacientes con AR se encontraron en remisión, 21 con actividad baja, 19 con actividad moderada y 9 pacientes con actividad alta, se tuvieron 4 perdidas en este grupo. En el caso de espondiloartritis un paciente con actividad baja y 8 clasificados como inactivos. Dos pacientes por BASDAI se encontraron activos y un paciente se referenció como perdida. Evidenciando que los pacientes con EA tuvieron respuestas más tardías tras reiniciar tratamiento con golimumab o al iniciar una nueva terapia.

Cabe mencionar que cinco perdidas se registraron por no acudir a las tres consultas requeridas para la valoración. Dos porque se mudaron a otra entidad federativa, una por seguimiento en el CMN 20 de noviembre por melanoma maligno que requirió radioterapia y dos no acudieron a las valoraciones en tiempo y forma como se estableció al inicio del protocolo.

38 pacientes (34%) en las dos evaluaciones subsecuentes tuvieron uno o más eventos adversos tras el non-medical switch.

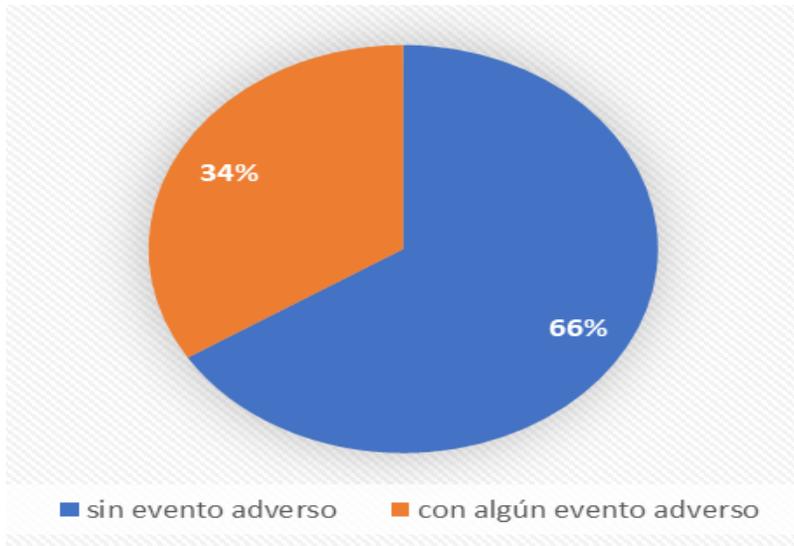


Figura 8. Gráfica con porcentajes de los pacientes que presentaron algún evento adverso

En cuanto a los eventos adversos subdividimos en cada grupo según la terapia biológica actual. Siendo que en la mayoría de los casos se reportan sin estar presumiendo causalidad entre el cambio a esta terapia y el evento adverso. Sin embargo, en todos los grupos se aprecian nuevos diagnósticos de fibromialgia, Sjögren secundario y alteraciones en piel (sobre todo en sitios de aplicación), dicho lo anterior estos eventos adversos si pudieran estar asociados al non-medial switch más que al nuevo fármaco administrado.

Evento adverso reinicio golimumab	4 semanas	12 semanas
Fibromialgia	3	3
Rash		2
COVID	1	1
Sjögren secundario	1	
Influenza	1	
Absceso en colon	1	
Otros	1	2

Tabla 6. Eventos adversos en el grupo que reinició golimumab

Como eventos adversos asociados no tanto al reinicio de la terapia, sino entendiendo como los pacientes que más tardaron en reiniciar tratamiento con algún biológico en lo que se volvió a abastecer la farmacia del hospital de golimumab. Se presentaron un mayor diagnóstico de novo de fibromialgia. Llama la atención también 4 pacientes con infecciones siendo una de ellas grave (absceso de colon) la cual fue la única de este grupo que requirió de hospitalización.

Evento adverso	4 semanas	12 semanas
ADALIMUMAB		
Fibromialgia	3	1
Rash		2
COVID		1
Hipertransaminasemia	2	1
ITU		2
Sjögren secundario	2	3
Herpes	1	
GEPI	1	
Neoplasias	1 melanoma maligno	1 papilar de tiroides
Otros	2	5

Tabla 7. Eventos adversos diagnosticados en el grupo de adalimumab tras el non-medical switch

En el grupo al cual se realizó el cambio a adalimumab, también podemos ver que el evento adverso más frecuente fue la fibromialgia. Sin embargo, llama la atención que tres pacientes presentaron hipertransaminasemia. También es el grupo con una mayor cantidad de Sjögren de novo. 4 pacientes con infecciones. Existen otros eventos adversos como las neoplasias que no pueden atribuirse como evento adverso a este medicamento debido a la temporalidad.

Evento adverso	4 semanas	12 semanas
ETANERCEPT		
Fibromialgia		2
COVID		1
ITU		2
Otros	3	1

Tabla 8. Eventos adversos en el grupo de etanercept

El grupo de etanercept no es de los grupos tan nutridos como los de reinicio de golimumab, certolizumab o adalimumab; sin embargo si tuvo una mucho menor cantidad de eventos adversos. Ninguno de ellos grave.

Evento adverso	4 semanas	12 semanas
CERTOLIZUMAB		
Fibromialgia	3	3
Absceso en piel	1	
ITU	1	
Sjögren secundario	2	1
GEPI	1	
Otros	3	5

Tabla 9. Eventos adversos en el grupo de certolizumab.

En el grupo en el que a los pacientes se cambió a certolizumab-pegol. El evento adverso más frecuente fue fibromialgia. Cuatro pacientes con infecciones, siendo una de ellas complicada que requirió valoraciones en urgencias y por servicios quirúrgicos secundaria a arañazo de gato. El Sjogren secundario fue menos frecuente que en el grupo de adalimumab pero más frecuente que en el grupo de regreso a golimumab.

Evento adverso	4 semanas	12 semanas
ERGE		1 (Baricitinib)
Lumbalgia		1(abatacept)
Herpes	1 (abatacept)	
ITU		1(abatacept)
HAS	1 (tocilizumab)	

Tabla 10. Eventos adversos en el grupo de moléculas pequeñas y biológicos no anti-TNF

Eran pocos pacientes los incluidos en el grupo de los pacientes con switch a tratamientos de biológicos no anti-TNF y solo un paciente con tratamiento con molécula pequeña. En donde se aprecian dos infecciones, ambas asociadas al uso de abatacept.

Biológico inicial	Biológico al que se cambió	Número de pacientes
Golimumab	Secukinumab	1
Adalimumab	Golimumab	4
Adalimumab	Secukinumab	1
Certolizumab	Golimumab	5
Etancercept	Golimumab	2
Abatacept	Golimumab	2
Baricitinib	Golimumab	1

Tabla 11. Cambios a otros biológicos tras la segunda valoración (doce semanas)

En cuanto a los pacientes que tras el uso de alguna terapia al contar de nuevo con el medicamento se tuvieron que reiniciar la terapia con golimumab fueron en total 14. También hubo dos pacientes con artritis psoriásica en donde se prefirió un nuevo mecanismo de acción (inhibidor de IL-17)

DISCUSIÓN

Este trabajo se pudiera considerar único, ya que en ningún otro país del mundo se ha reportado que ocurran estos cambios de tratamiento en pacientes con una enfermedad que sus médicos catalogan como estable y se cambiarán a otro tratamiento por razones no médicas; o si ha sucedido no se ha reportado en la literatura internacional y mucho menos se ha estudiado.

Nuestras comparaciones con otros estudios no son sencillas, y es aquí a donde me refiero como único a este acontecimiento.

Existen múltiples estudios en donde se ha valorado el cambio, siendo el estudio básico el desarrollado en Noruega (NOR-switch) que cuenta con diferencias importantes al compararlo con el nuestro. Es un estudio que incluía una gran cantidad de pacientes que no tenían enfermedades reumáticas (32%) sino del tipo de enfermedad inflamatoria intestinal. También es que es un estudio controlado, no de vida real como el nuestro.

En los metaanálisis de múltiples investigaciones de cambio desarrollados en Europa, se contaba en todos ellos con la autorización por parte del paciente para realizar el cambio, principalmente impulsado por algún beneficio (en su mayoría económica). Que el paciente estuviese de acuerdo o no pudiera afectar el desenlace en escalas clinimétricas, este cambio algunos autores atribuyen al efecto nocebo.

Además, que todos los estudios de este tipo desarrollados previos a 2022, también tenían algo en común que difiere con el nuestro en cuanto a la intercambiabilidad. Siempre el cambio se establecía del biológico de referencia a un biosimilar. Es decir que en ningún momento se valoró el cambio a otro medicamento diferente, fuera del mismo grupo o no. Probablemente sea la diferencia pivotal por lo que vemos los resultados obtenidos tan dispares (39% de recaídas contra el menos del 30% requerido en dicho estudio). Aunque también debemos recordar que el objetivo principal de ese estudio era demostrar la no inferioridad de Remsima.

Dicho lo anterior nuestras comparaciones con otros estudios no serían tan fructíferas, esencialmente porque en esos estudios solo existían dos grupos (quienes permanecían con la terapia y quienes se les realizaba el cambio). Y recalcando que esto siempre ocurrió del medicamento biológico de referencia a su biosimilar.

Centrándonos en nuestro estudio podemos ver que los pacientes eran en su mayoría mujeres, con una muestra de pacientes de artritis reumatoide que representaron más del 80% del total; esto es importante a tomarse en cuenta porque tal vez para las otras enfermedades la reproducibilidad del estudio pudiera dificultarse.

Algo importante que siempre se discute en los estudios de intercambiabilidad tanto para medicamentos biológicos como los que no lo son, es el efecto nocebo. Comparando con la encuesta de Teeple, obtenemos porcentajes un poco más bajos en la preocupación tras el cambio de medicamento, siendo lo obtenido por los norteamericanos de 85% y en nuestro estudio del 75%, siendo en mayoría la preocupación por reactivación (70%) y un poco menor 41% la preocupación por tener algún evento adverso.

También implicado con lo anterior es el dispositivo de preferencia, el cual puede jugar a favor o en contra de la aceptación de un medicamento. Si bien un porcentaje visiblemente mayor tenía preferencia por golimumab 84%, un grupo pequeño 9.3% prefirió uno de los nuevos dispositivos, citando casos particulares en uno de los casos siempre había tenido problemas con el dispositivo autoaplicable de golimumab y otro de los casos mencionaba que al aplicarse un medicamento con menor temporalidad, la paciente sentía que la enfermedad era menos probable que se activara.

Esto no solo nos proporciona una idea de que al estar una gran cantidad de pacientes preocupados por el cambio (75%) y al preferir el dispositivo previo (84%) estas dos razones pudieron haber traído consecuencias negativas en la aceptación del nuevo tratamiento, implicando y haciendo referencia de nuevo aquí al efecto nocebo. El cual es muy difícil de estimar, ya que no existen escalas de medición

adecuadas y validadas específicamente para el mismo, pero con estas dos mediciones podemos darnos un preámbulo que la mayoría de los pacientes se sentían más cómodos o les generaba más confianza el medicamento que se estaba aplicando inicialmente.

En cuanto a lo referido a presentar eventos adversos y recordando que algunos de ellos pudieron no estar completamente relacionado con el uso de esta nueva terapia, lo presentado en el metaanálisis de Liu de 2022 estimó la tasa de abandono en 28% únicamente por evento adverso. En nuestro caso siendo de 34%. Podemos mencionar que en dicha referencia se cuantificó únicamente los eventos adversos que provocaron la interrupción del medicamento y que además el seguimiento en el mismo fue en su mayoría un tiempo mayor al nuestro (12 meses). Al compararnos con el mismo en cuanto al porcentaje de recaídas nuestros resultados son similares siendo el de ellos a un año de 37% y en nuestro caso del 39%.

Otro aspecto que debe ser tomado aquí, que incluso la FDA solicita es la medición de inmunogenicidad, a la cual no tenemos acceso, pero lo ideal sería que todos los estudios de este tipo desarrollados contaran con dicha variable.

De los cambios en actividad llama la atención el empeoramiento a la semana 4 del 19.5%; y a la semana 12 del 30.4%. Con lo que la clinimetría de casi el 50% de los pacientes se vieron afectadas sin poder regresar a la basal (previa al non-medical switch) lo cual proporciona evidencia en que estas prácticas de cambio en pacientes con enfermedad estable no debieran realizarse.

En cuanto a comparaciones de medicamentos; en general podemos apreciar tres grupos con muestras mayores a 30 pacientes por grupo: quienes reiniciaron golimumab, quienes iniciaron adalimumab y quienes iniciaron certolizumab pegol. Sobre todo, en AR en donde 26 corresponden al primer subgrupo, 28 al segundo y 25 al tercero. Siendo los demás grupos tal vez no adecuadamente representados. Sobre lo anteriormente expuesto podemos mencionar que tras la división de los pacientes según la enfermedad de base en el grupo de artritis reumatoide los

pacientes con golimumab se encuentran 29% en remisión, 25% en actividad baja, 29% en actividad moderada y 16% en actividad alta. La explicación a esto es que los pacientes que regresaron a golimumab también fueron los pacientes que más tiempo estuvieron sin tratamiento biológico. Sin embargo, tal como se aprecia en la tabla 11, al momento del corte debido a que los pacientes no alcanzaron a disminuir la actividad de la enfermedad con un segundo tratamiento, se decidió regresar a golimumab, donde se podría realizar un subanálisis de si existieron más pacientes que se regresaron al tratamiento con esta molécula y también sería valioso descubrir si lograron remisión o actividad baja tras esto y en cuanto tiempo.

De los demás grupos apreciamos que en el grupo de adalimumab en la semana 12 ninguno se encontraba con actividad alta e incluso fue el grupo que más remisión logró. En cuanto a etanercept podemos mencionar que de los anti-TNF, fue el que más tiempo se tardó en lograr la remisión, basados en que la valoración a las 4 semanas mostraba actividad moderada en la mayoría de pacientes. Certolizumab pegol logró cifras similares a adalimumab en los pacientes en remisión, sin embargo 12% se ubicaron en actividad alta. Recalcamos que a pesar de que adalimumab y certolizumab lograron tasas de remisión altas, hubo 2 pacientes con etanercept, 2 con abatacept, 4 pacientes con adalimumab y 5 con certolizumab que tras doce semanas, los pacientes que utilizaban estos fármacos tenían una actividad mucho más alta que la comparada con la obtenida con golimumab previo al non-medical switch, por lo que se reinició golimumab en todos ellos.

En los pacientes con espondilitis anquilosante, al comparar los grupos de quienes tenían evaluaciones con BASDAI con golimumab el 83% se mantuvieron en enfermedad inactiva, y con certolizumab se logró en una menor cantidad de pacientes (50%).

En cuanto a los eventos adversos el más frecuente fue la fibromialgia (18 pacientes). Los grupos con mayor número de pacientes con fibromialgia fueron el de certolizumab y golimumab con seis pacientes cada uno, haciendo notar que esto pudiera estar asociado en el caso de los que reiniciaron golimumab a un mayor

número de días sin biológico se encontraban en este grupo. Sin embargo, la diferencia no dista mucho de otros anti-TNF con adalimumab también diagnóstico en un número similar (cuatro)

Llaman la atención la cantidad de eventos adversos asociados a adalimumab con un total de 28, en donde se apreció la hipertransaminasemia en tres casos y la cual no ocurrió en los otros grupos. En cuanto al Sjögren secundario, los grupos más afectados fueron el de adalimumab con 5 casos y el de certolizumab con 3. De las infecciones graves llama la atención el absceso de colon en el grupo de golimumab y la infección de tejidos blandos en el grupo de certolizumab. Dos casos de herpes uno en el grupo de abatacept y otro en el de adalimumab.

CONCLUSIÓN.

El non-medical switch en terapias biológicas es una práctica que según los resultados arrojados en el estudio debe ser abolida; esto basado en el porcentaje de recaídas, eventos adversos y el número de pacientes que tuvo que regresar de nuevo a la terapia inicial (golimumab).

Sin embargo, es notorio que se requieren aún de más estudios para conocer el motivo de la falla a estas nuevas terapias, incluso en casos como este en que en muchos casos se compartió el mecanismo de acción de la terapia inicial.

Los pacientes con espondiloartritis tardaron más en recuperar sus basales clinimétricas o acercarse a ellas, comparados con los pacientes con artritis reumatoide.

La fibromialgia y el Sjögren secundario fueron los eventos adversos más frecuentes con esta práctica, ocurriendo en más del 10% de todos los pacientes expuestos al non-medical switch.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(3):229.
2. Cross M. Et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study *Ann Rheum Dis*. 2012;73(7):1316. Epub 2014 Feb 18
3. Crowson C. et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2014 Mar;63(3):633-9.
4. Barilé L. Et al. Registro Mexicano de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas y Biocomparables en Enfermedades Reumáticas. Colegio Mexicano de Reumatología. Vers 1.0. 2016 Mar;3
5. Mould-Quevedo J1, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Social costs of the most common inflammatory rheumatic diseases in Mexico from the patient's perspective. *Gac Med Mex*. 2008 May-Jun;144(3):225-31
6. Central Ciudadano y Consumidor A.C. Reporte sobre artritis reumatoide en México. Informe público. [Internet]. [Citado 1 de julio de 2022]. A partir de: <http://centralcyc.mx/wp-content/uploads/2019/10/REPORTE-ARTRITIS-2019-5-20-4.pdf>
7. Sepriano, A, Ramiro, S, van der Heijde, D, vanGalen, F, Hoonhout, P., Molto, A., et al. What is axial spondyloarthritis? A latent class and transition analysis in the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79(3): 324–331.
8. Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):109-118. doi:10.1038/s41584-020-00552-4
9. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):137-143. doi:10.1097/BOR.0000000000000475
10. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: a unifying hypothesis. *Autoimmun Rev*. 2009;8(5):420-425. doi:10.1016/j.autrev.2009.01.003
11. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599-1613. doi:10.1002/art.41042
12. Koussiouris J, Chandran V. Autoantibodies in Psoriatic Disease. *J Appl Lab Med*. 2022;7(1):281-293. doi:10.1093/jalm/jfab120
13. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebö B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol*. 2005;32(10):1918-1922.
14. Tillet W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2109-2113. doi:10.1093/rheumatology/kex323
15. Fiehn C. Biologikatherapie von rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis [Treatment of rheumatoid arthritis and spondylarthritis with biologics]. *Internist (Berl)*. 2022;63(2):135-142. doi:10.1007/s00108-021-01248-x

16. Weinblatt ME, McInnes IB, Kremer JM, et al. A Randomized Phase IIb Study of Mavrilimumab and Golimumab in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(1):49-59. doi:10.1002/art.40323
17. Li Z, Zhang F, Kay J, et al. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1143-1156. doi:10.1111/1756-185X.12723
18. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1096-1104. doi:10.3899/jrheum.091466
19. Chiu YM, Chen DY. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(2):207-228. doi:10.1080/1744666X.2019.1705785
20. Flipo RM, Tubach F, Goupille P, et al. Real-life persistence of golimumab in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the 2-year observational GO-PRACTICE study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):537-545. doi:10.55563/clinexprheumatol/zizo0l
21. Krueger K, Remstedt S, Thiele A, Hohenberger S. Golimumab improves patient-reported outcomes in daily practice of inflammatory rheumatic diseases in Germany. *J Comp Eff Res.* 2020;9(12):891-902. doi:10.2217/ceer-2020-0092
22. Fleischmann R, Jairath V, Mysler E, Nicholls D, Declerck P. Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology?. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):35-64. doi:10.1007/s40744-019-00190-7
23. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al. Cambio entre productos biológicos de referencia y biosimilares para el tratamiento de afecciones inflamatorias en reumatología, gastroenterología y dermatología: consideraciones para el médico. *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19:37 .
24. Numan S, Faccin F. Cambio no médico de los inhibidores del factor de necrosis tumoral originales a sus biosimilares: revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios y estudios del mundo real. *Ter. av.* 2018; 35 :1295–1332.
25. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:1445–1453.
26. Weeda ER, Nguyen E, Martin S, et al. The impact of non-medical switching among ambulatory patients: an updated systematic literature review. *J Mark Access Health Policy.* 2019;7(1):1678563. Published 2019 Oct 19. doi:10.1080/20016689.2019.1678563
27. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med.* 2011;73:598–603.
28. Melville AR, Md Yusof MY, Fitton J, et al. Real-world experience of effectiveness of non-medical switch from originator to biosimilar rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(8):3679-3688. doi:10.1093/rheumatology/keaa834
29. Liu Y, Skup M, Yang M, Qi CZ, Wu EQ. Discontinuation and Switchback After Non-Medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF) Inhibitors to Biosimilars: A Meta-Analysis of Real-World Studies from 2012 to 2018. *Adv Ther.* 2022;39(8):3711-3734. doi:10.1007/s12325-022-02173-7
30. Teeple A, Ginsburg S, Howard L, et al. Patient attitudes about non-medical switching to biosimilars: results from an online patient survey in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(4):603-609. doi:10.1080/03007995.2018.1560221

31. Afzali A, Furtner D, Melsheimer R, Molloy PJ. The Automatic Substitution of Biosimilars: Definitions of Interchangeability are not Interchangeable. *Adv Ther.* 2021;38(5):2077-2093. doi:10.1007/s12325-021-01688-9
32. Bruni C, Bitti R, Nacci F, et al. Efficacy and safety of switching from reference adalimumab to SB5 in a real-life cohort of inflammatory rheumatic joint diseases. *Clin Rheumatol.* 2021;40(1):85-