



Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

Benjamín Reyes Beltrán, MD. MsC.
médico reumatólogo.



Asociación Colombiana de Reumatología

Gestión de riesgo para la prescripción de
medicamentos biotecnológicos en reumatología

RIESGO EN SALUD

Probabilidad de un resultado sanitario adverso, o la
presencia de un factor que aumenta esa probabilidad.

OMS

Forero E. *rev colomb reumatol*. 2016.

Gestión de riesgo para la prescripción de
medicamentos biotecnológicos en reumatología

GESTION DEL RIESGO EN SALUD

Proceso de identificar, analizar y cuantificar las probabilidades de pérdidas y efectos secundarios que se desprenden de los actos en salud . . .

así como de las acciones preventivas, correctivas y reductivas correspondientes que deben emprenderse.

Forero E. [revcolombreumatol.2016.](#)

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y AUTOINMUNES.

- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante
- Artritis psoriásica
- Artritis idiopática juvenil
- Lupus eritematoso sistémico
- Otras: EII, Uveítis, psoriasis.

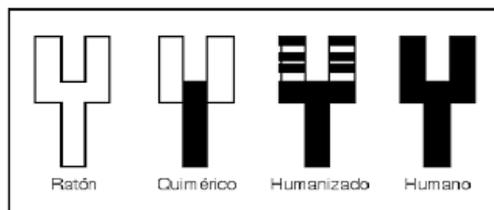


Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

- **Infliximab**
 - **Etanercept**
 - **Adalimumab**
 - **Certolizumab**
 - **Golimumab**
- Rituximab
 - Anakinra
 - Abatacept
 - Tocilizumab
 - Denosumab

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

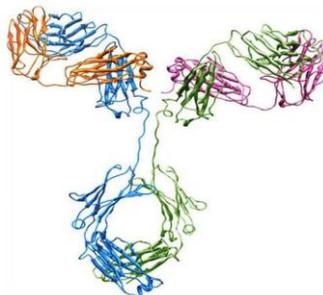
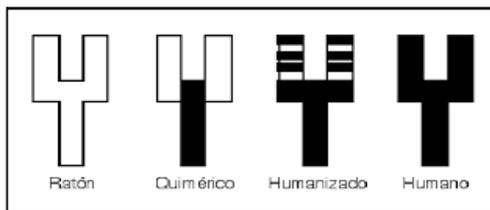
- **Infliximab**
- **Etanercept**
- **Adalimumab**
- **Certolizumab**
- **Golimumab**



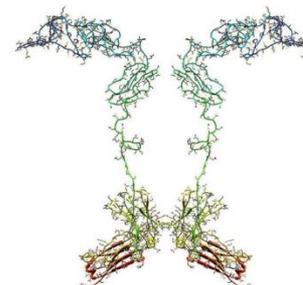
- Rituximab
- Anakinra
- Abatacept
- Tocilizumab
- Denosumab

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

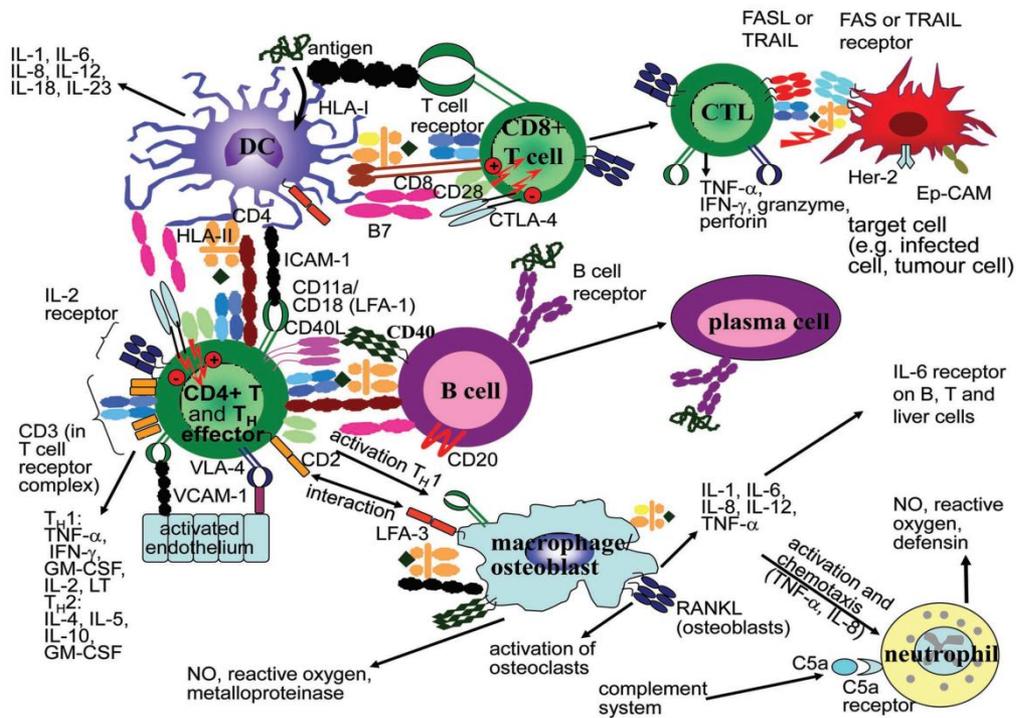
- **Infliximab**
- **Etanercept**
- **Adalimumab**
- **Certolizumab**
- **Golimumab**



- **Rituximab**
- **Anakinra**
- **Abatacept**
- **Tocilizumab**
- **Denosumab**



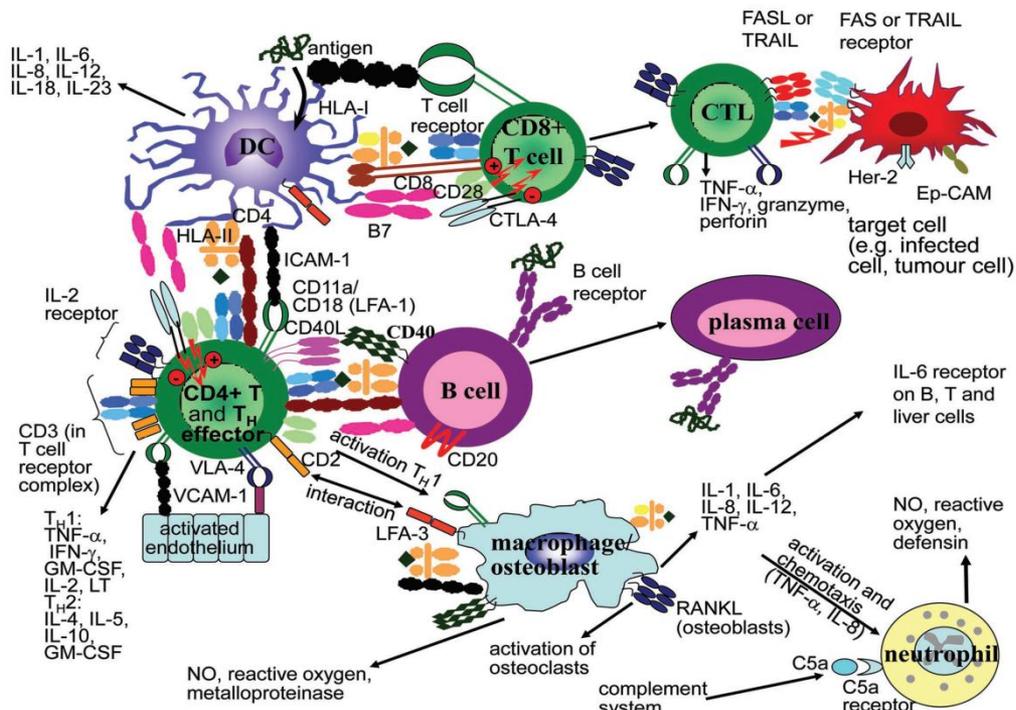
Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



Brennan F.R. mAbs 2010, 2-3: 233-255.

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

Trade name	Generic (INN) name
#Orthoclone-OKT3 [®]	Muromonab CD3
ReoPro [®]	Abciximab
#Zenapax [®]	Daclizumab
Rituxan [®] , Mabthera [®]	Rituximab
Simulect [®]	Basiliximab
Synagis [®]	Palivizumab
Herceptin [®]	Trastuzumab
Remicade [®]	Infliximab
Enbrel [®]	Etanercept
Mylotarg [®]	Gemtuzumab ozogamicin
Campath [®]	Alemtuzumab
Humira [®]	Adalimumab
Zevalin [®]	Rituximab + Ibritumomab tiuxetan (IT) (In ¹¹¹ /Y ⁹⁰)
Xolair [®]	Omalizumab
Bexxar [®]	Tositumomab (I ¹²⁵)
#Raptiva [®]	Efalizumab



Avastin [®]	Bevacizumab
Tysabri [®]	Natalizumab
Orencia [®]	Abatacept
Lucentis [®]	Ranibizumab
Vectibix [®]	Panitumumab
Soliris [®]	Eculizumab
Cimzia [®]	Certolizumab pegol
Simponi [®]	Golimumab
Ilaris [®]	Canakinumab
Actemra [®] , RoActemra [®]	Tocilizumab
Stelara [®]	Ustekinumab
Removab [®]	Catumaxomab
Prolia [®]	Denosumab
ABthrax [®]	Raxibacumab
Amevive [®]	Alefacept
Erbix [®]	Cetuximab

Brennan F.R. mAbs 2010, 2-3: 233-255.

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

MOMENTOS DE LA GESTION DEL RIESGO

1. De la indicación terapéutica
2. Antes de iniciar el tratamiento
3. Durante el seguimiento
4. Ante acontecimientos adversos

J.G. Reino. Reumatol Clin. 2011

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

MOMENTOS DE LA GESTION DEL RIESGO

1. De la indicación terapéutica

Uso bajo indicación vs fuera de esta (*off label*) presenta más frecuencia de eventos adversos.

Experiencia en el diagnóstico de estas enfermedades y el uso de este tipo de medicamentos .

J.G. Reino. Reumatol Clin. 2011

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

MOMENTOS DE LA GESTION DEL RIESGO

2. Antes de iniciar el tratamiento

Infección activa contraindica el uso de esta terapia

TBC, hepatitis viral, VIH

Vacunación: influenza, neumococo y HB

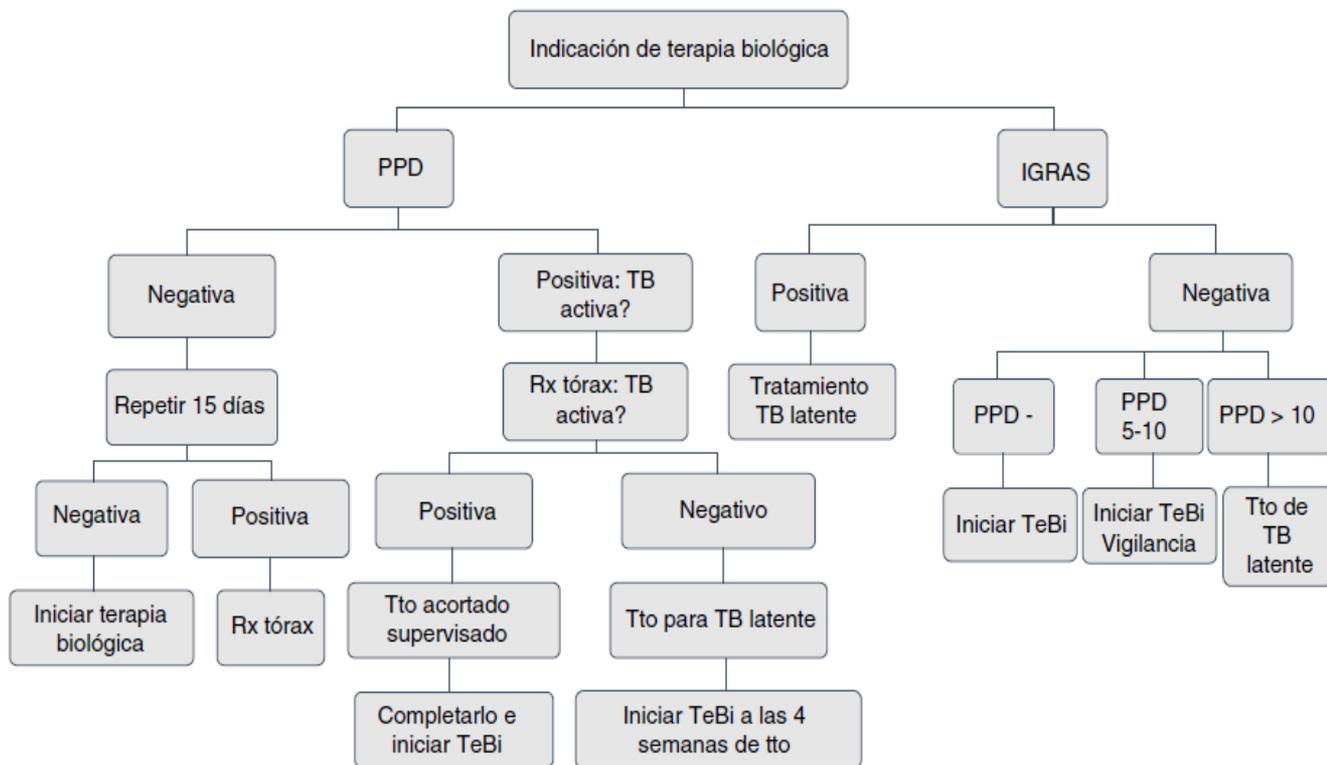
Tratamiento de infecciones incluyendo TB latente.

Riesgo de infecciones por comorbilidad

Desparasitación: ivermectina

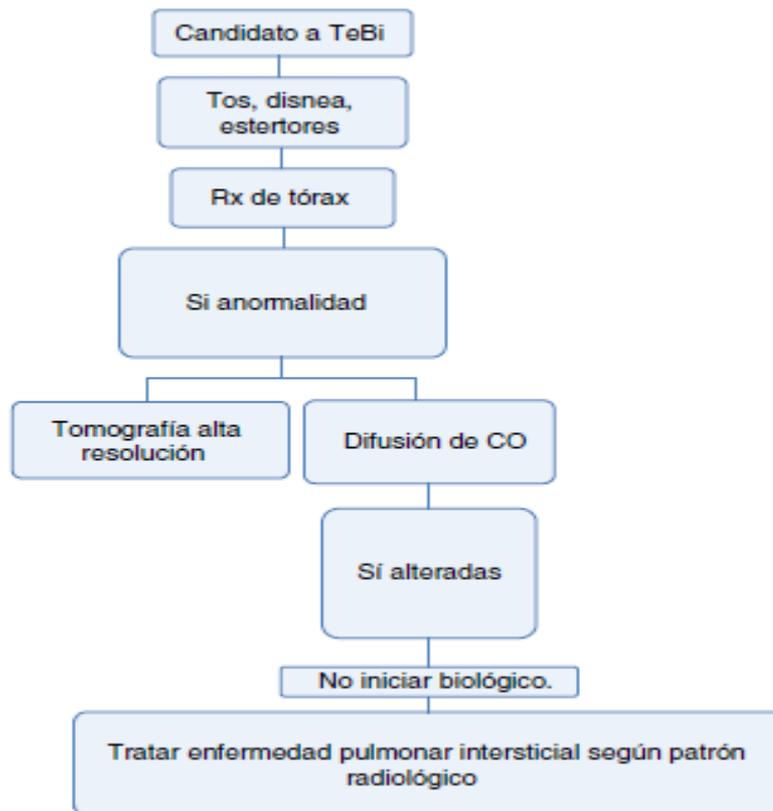
J.G. Reino. Reumatol Clin. 2011

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



Forero E. revcolombreumatol.2016.

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



Forero E. *rev colomb reumatol.* 2016.

Gestión de riesgo para la prescripción de
medicamentos biotecnológicos en reumatología

Tabla 3 – Recomendaciones para aplicaciones de vacunas

Recomendación	Vacunas
Aplicar	Vacuna contra neumococo e influenza inactivada (intramuscular, trivalente)
Recomendación de acuerdo con la población general	Toxoide tetánico, VPH, hepatitis A
Considerar	Hepatitis B en pacientes no vacunados o no infectados previamente
No aplicar (vacunas vivas o atenuadas)	Polio oral, BCG, fiebre amarilla

Forero E. revcolombreumatol. 2016.

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

Principales características de algunas de las vacunas disponibles en España y su recomendación en caso de uso de la terapia biológica

Vacuna	Clasificación microbiológica	Principio activo	Recomendación*
Varicela	Microorganismo vivo atenuado	Virus varicela atenuados, cepa Oka	Contraindicada
Parotiditis, rubéola, sarampión	Microorganismo vivo atenuado	Virus parotiditis atenuados, virus rubéola atenuados, virus sarampión atenuados	Contraindicada
Fiebre amarilla	Microorganismo vivo atenuado	Virus fiebre amarilla, cepa 17D-2004	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Microorganismo vivo atenuado	<i>Salmonella typhi</i> atenuados, cepa Ty21a	Contraindicada
	Polisacáridos simples	<i>Salmonella typhi</i> , PSC Vi	Posible
Poliomelitis	Microorganismos inactivados	Poliovirus inactivados 1,2,3	Posible
Gripe	Microorganismos fraccionados	Virus (V) gripe fraccionados	Recomendada
	Subunidades	Ags superficie H y N del v gripal	
Gripe A (H1N1)	Subunidades	Virus gripe Ags superficie	Posible
Haemofilus Influenza B	Conjugada	PRP-TT	Posible
Hepatitis A	Microorganismos inactivados	Virus hepatitis A inactivados	Posible
	Virosomas	Virus hepatitis A inactivados	
Hepatitis B	Recombinante	HBsAg recombinante	Recomendada
Papilomavirus humano (VPH)	Recombinante	Proteínas L1 del VPH	Posible
Meningococo C	Conjugada	PSC de-O-acetilado MC	Posible
Neumococo	Polisacáridos simples	PSC neumococo 23-V	Recomendada
	Conjugada	Sacáridos neumococo-CRM197	
	Conjugada	Proteína D, PSC neumococos	
Difteria	Toxoide	Toxoide diftérico tipo adulto	Posible
Tétanos	Toxoide	Toxoide tetánico	Posible
Tos ferina	Toxoide	Toxoide pertúsico	Posible

J.G. Reino. Reumatol Clin. 2011

Gestión de riesgo para la prescripción de
medicamentos biotecnológicos en reumatología

MOMENTOS DE LA GESTION DEL RIESGO

2. Antes de iniciar el tratamiento

Falla cardiaca

Neoplasias y cáncer

Enfermedades desmielinizantes

Trastornos metabólicos

Compromiso de función renal o hepática

Embarazo

J.G. Reino. Reumatol Clin. 2011

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

MOMENTOS DE LA GESTION DEL RIESGO

3. Durante el seguimiento

Tratamiento de infecciones.

Reacciones adversas durante la aplicación.

Previo a procedimientos quirúrgicos

Inmunogenicidad

J.G. Reino. Reumatol Clin. 2011

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

Table 1 The four categories of immunotoxic effects and associated adverse clinical consequences

Immunosuppression	Immunostimulation	Hypersensitivity	Autoimmunity
Infectious complications (*)	Acute reactions related to cytokine release (*)	Anaphylaxis (*)	Systemic autoimmune reactions (*)
Virus-induced neoplasias (*)	More frequent auto-immune diseases (*)	Immune-complex mediated reactions (*)	Organ specific autoimmune reactions
	More frequent allergies to unrelated allergens		
	Inhibition of CYP450-dependent pathways		

Clinical consequences previously described with mAbs are denoted (*).

Gestión de riesgo para la prescripción de
medicamentos biotecnológicos en reumatología

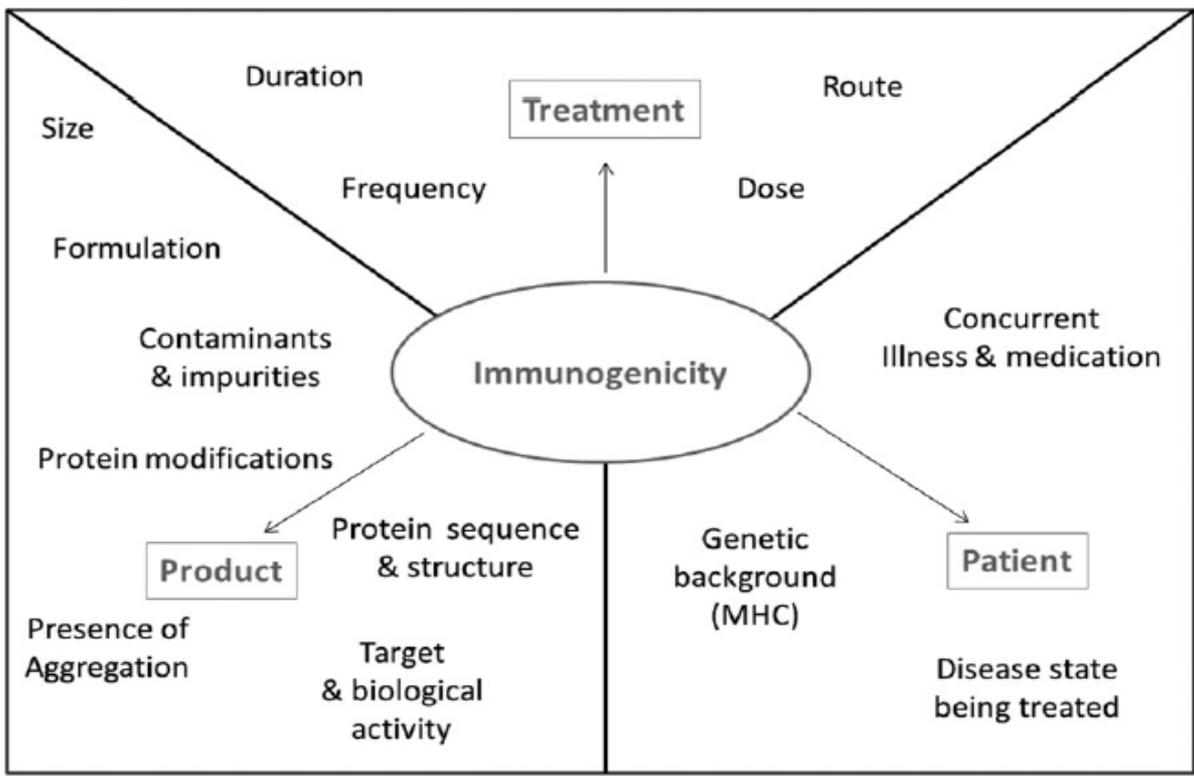
¿ de qué factores depende la inmunogenicidad de un
medicamento biológico ?

Gestión de riesgo para la prescripción de
medicamentos biotecnológicos en reumatología

¿ de qué factores depende la inmunogenicidad de un
medicamento biológico ?



Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



J Immunotoxicol, 2014; 11(2): 99–109

Gestión de riesgo para la prescripción de
medicamentos biotecnológicos en reumatología

¿ podemos predecir la inmunogenicidad de
un medicamento biotecnológico ?



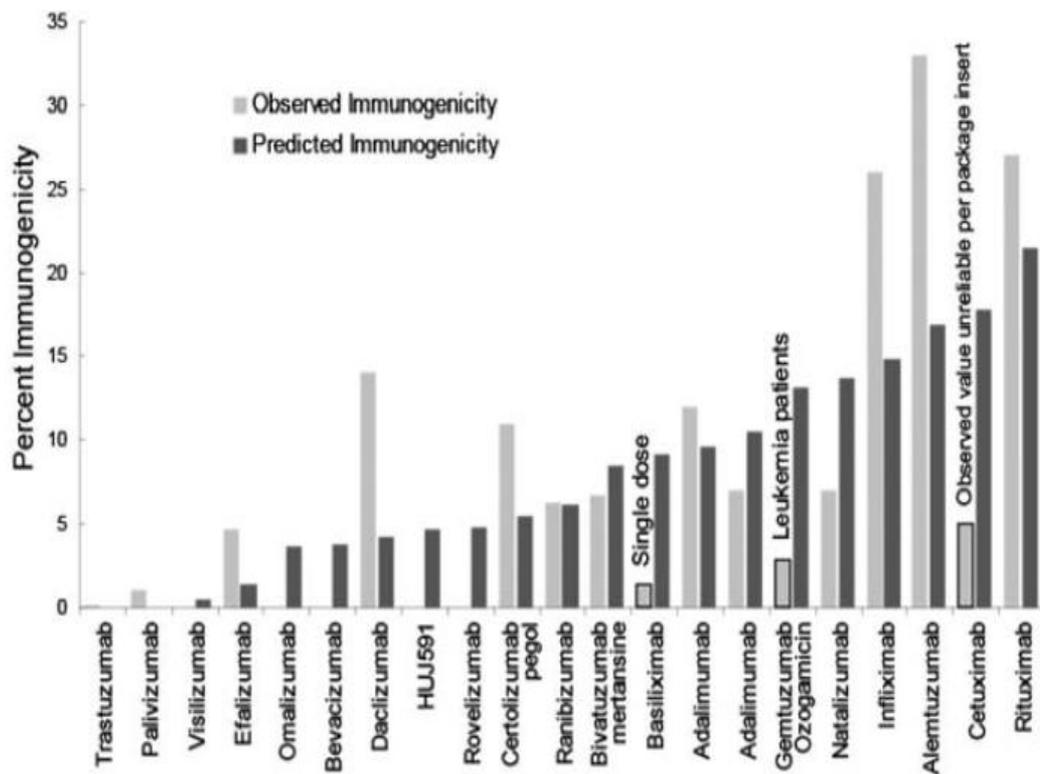
Gestión de riesgo para la prescripción de
medicamentos biotecnológicos en reumatología

¿ podemos predecir la inmunogenicidad de
un medicamento biotecnológico ?



Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología

Predicción de la inmunogenicidad de anticuerpos monoclonales



Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



Síndrome de Seewt por filgrastim



Aubin F. JCC (2013) 7, 257–262

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



Reacción local por aplicación de etanercept



Aubin F. JCC (2013) 7, 257–262

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



Vasculitis cutánea por adalimumab



Aubin F. JCC (2013) 7, 257-262

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



Erupción psoriasiforme por adalimumab



Aubin F. JCC (2013) 7, 257-262

Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



Erupción acneiforme por cetuximab



Aubin F. JCC (2013) 7, 257-262

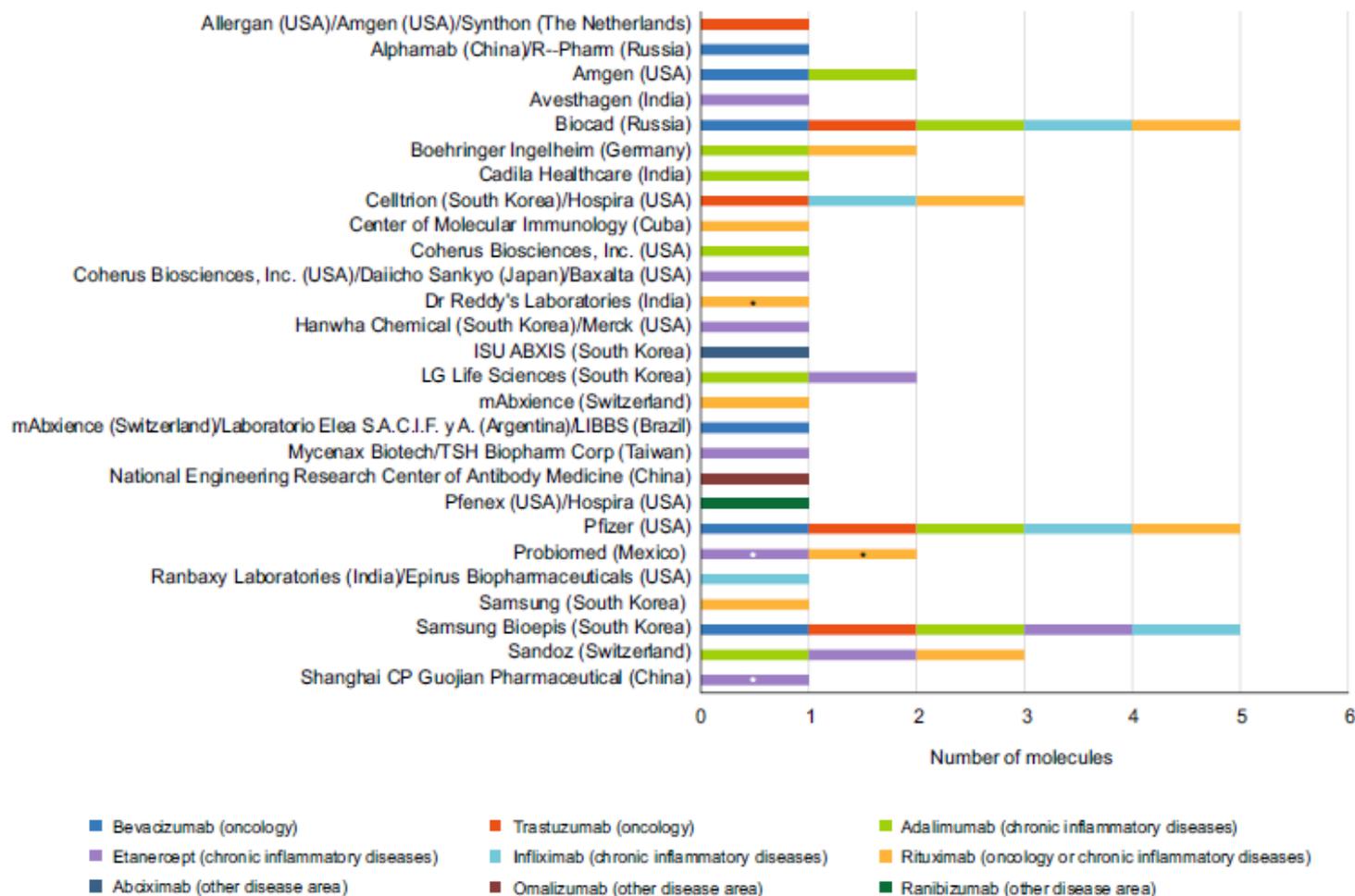
Gestión de riesgo para la prescripción de medicamentos biotecnológicos en reumatología



Falla cardiaca izquierda por anti-TNF α

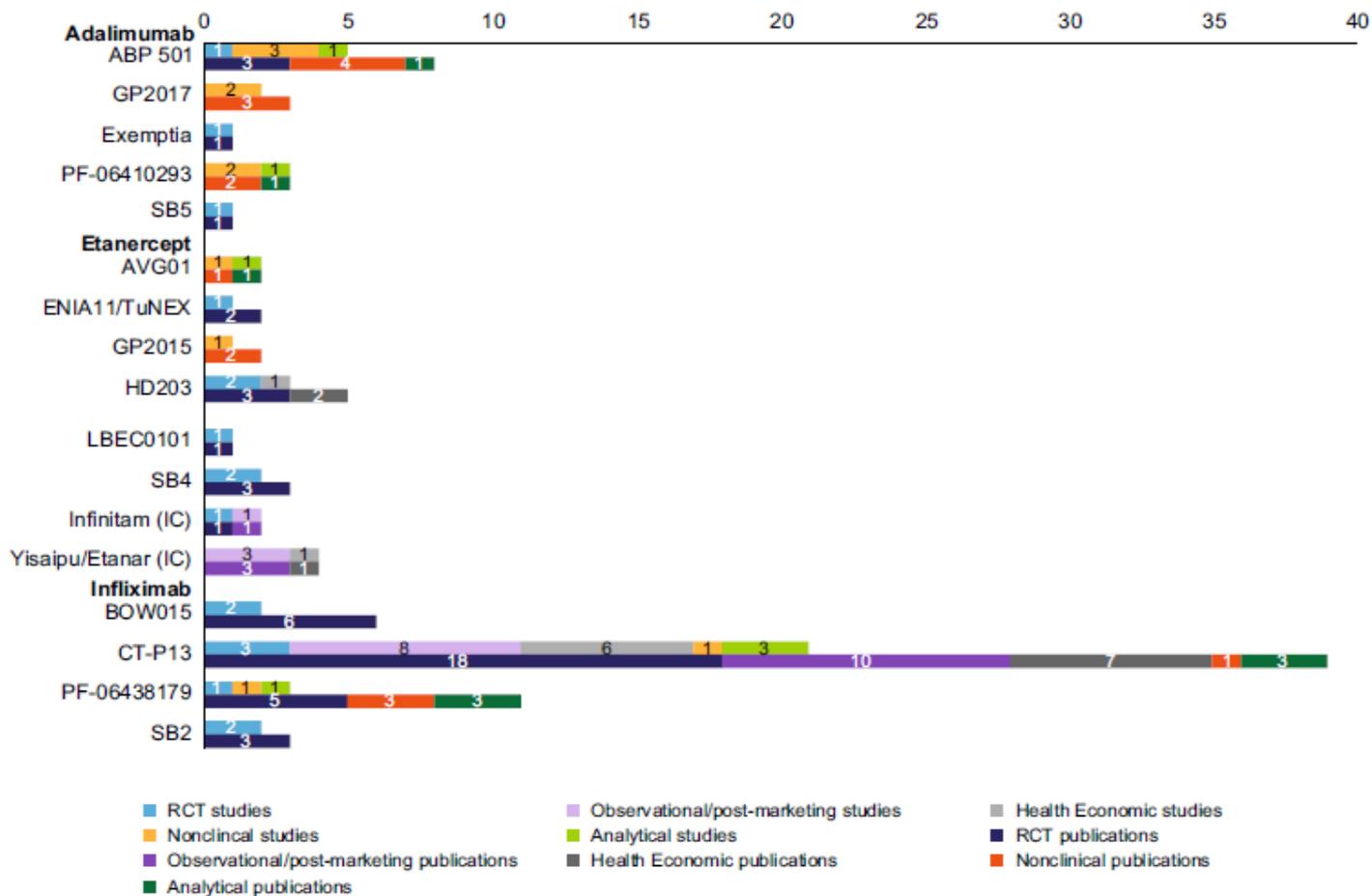
<http://insuficienciacardiacaumb.blogspot.com.co/2014/>

Farmacéuticas productoras de biocompetidores



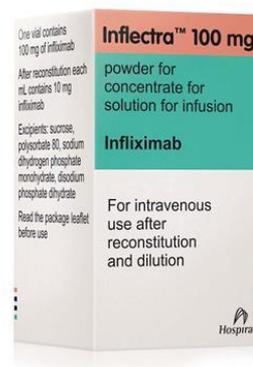
Monoclonal Antibody and Fusion Protein Biosimilars

497



BioDrugs (2016) 30:489–523

Infliximab de referencia vs biosimilar



Infliximab de referencia vs biosimilar

Table 3. Historical ADA rates reported with CT-P13 or infliximab RMP using ECL, ELISA, and RIA assay methods[†].

Study (year)	Indication	Dose (mg/kg)	Concomitant therapy	ADA rate at primary end point % (n/N) [‡]	Assay method
Braun <i>et al.</i> (2008)	AS	5	NS	RMP, 6 (5/83) (week 102)	ELISA
Xu <i>et al.</i> (2008)		5 or 7.5	–	RMP, 8 (23/274)	ELISA
Ducourau <i>et al.</i> (2011)		5	MTX –	RMP, 0 (0/25) RMP, 21 (14/66)	ELISA
PLANETAS		5	–	RMP, 23 CT-P13, 27 (week 30)	ECL
Maini <i>et al.</i> (1998)	RA	3	MTX	RMP, 17 (week 26)	ELISA
St Clair <i>et al.</i> (2004)	RA	3	MTX	RMP, 14.5 (46/317)	ELISA
Bendtzen <i>et al.</i> (2006)	RA	3	MTX –	RMP, 40 (month 6) RMP, 50 (month 6)	RIA
Wolbink <i>et al.</i> (2006)	RA	3	MTX	RMP, 43 (22/51)	RIA
Rahman <i>et al.</i> (2007)	RA	3	–	RMP, 19.5	ELISA
Remicade [®] SmPC (2009)	RA	3	–	RMP, 24	ELISA
Vultaggio <i>et al.</i> (2010)	RA	NS	MTX	RMP, 14.1(10/71)	ELISA
Ruperto <i>et al.</i> (2010)	Juvenile RA	3–6	MTX	RMP, 37 (26/71)	ELISA
Kosmač <i>et al.</i> (2011)	Juvenile idiopathic arthritis	3–5	MTX	RMP, 43 (9/21)	ELISA
Ducourau <i>et al.</i> (2011)	RA	3	–	RMP, 50 (3/6)	ELISA
Pascual-Salcedo <i>et al.</i> (2011)	RA	3	MTX –	RMP, 32 RMP, 37	ELISA
PLANETRA	RA	3	MTX MTX	RMP, 48 CT-P13, 48 (week 30)	ECL

Expert Rev. Clin. Immunol. 11(S1), S33–S41 (2015)

Etanercept de referencia vs biocompetidor



Enbrel®



EtanAR®

Etanercept biocompetidor en Colombia

Clin Exp Rheumatol. 2015 Nov-Dec;33(6):858-62. Epub 2015 Sep 7.

Clinical outcomes in a cohort of Colombian patients with rheumatoid arthritis treated with Etanar, a new biologic type rhTNFR:Fc.

Santos-Moreno P¹, Sánchez G², Gomez D¹, Castro C³.

Clinical and Experimental
RHEUMATOLOGY
On line

Santos-Moreno P. J. Clin Exp Rheumatol. 2015.

Etanercept biocompetidor en Colombia

ORIGINAL ARTICLE

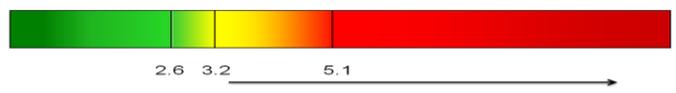
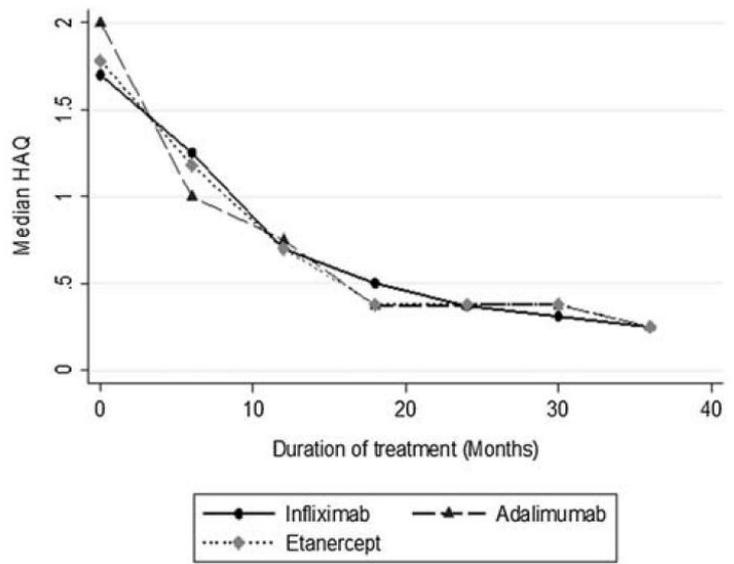
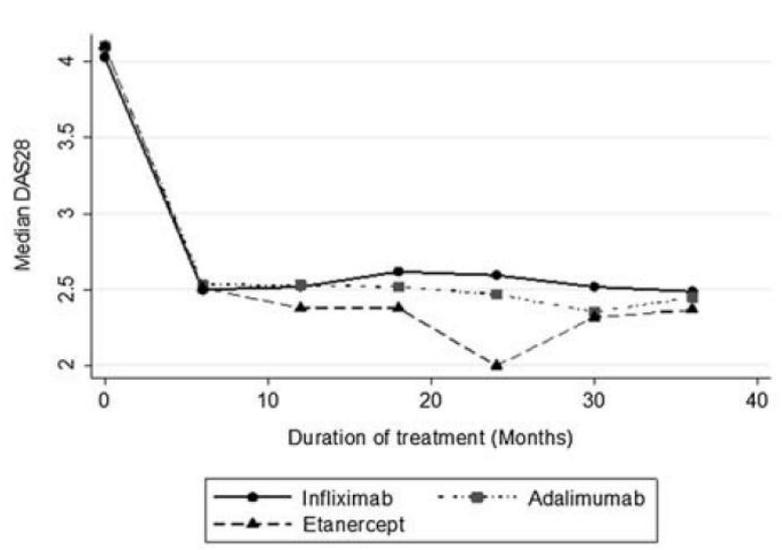
OPEN

Direct Comparative Effectiveness Among 3 Anti-Tumor
Necrosis Factor Biologics in a Real-Life Cohort of Patients With
Rheumatoid Arthritis

Pedro Santos-Moreno, MD, MSc, Guillermo Sánchez, MD, PhD,† Danny Gómez, MD,*
Juan Bello-Gualtero, MD,* and Carlos Castro, MD, MSc‡*

Santos-Moreno P. J. Clin Rheumatol. 2016; 22: 57-62

Etanercept biocompetidor en Colombia



Santos-Moreno P. J. Clin Rheumatol. 2016; 22: 57-62

Etanercept biocompetidor en Colombia

TABLE 5. Rates of Adverse Events During Follow-up

Indicator	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Total
Adverse events	74	70	31	175
Persons per year	311	316	269	896
AER ^a	24	22	12	20
AER, 95% CI	19–29	18–27	8–16	17–22
SAE	7	9	2	18
SAER ^a	2.2	2.8	0.7	2
SAER, 95% CI	0.9–4.5	1.3–5.3	0.1–2.6	1.2–3.1
SIE	5	4	2	11
SIER ^a	1.6	1.3	0.7	1.22
SIER, 95% CI	0.52–3.7	0.34–3.2	0.1–2.6	0.61–2.2
Treatment suspension	37	41	9	87
SDAER ^a	12	13	3	10
SDAER, 95% CI	8.5–16	9.5–17	1.5–6.2	8–12

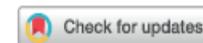
^aRates calculated per 100 persons per year.

AER, adverse event rate; SAER, SAE rate; SIER, SIE rate; SDAER, rate of suspension caused by adverse events.

JOURNAL OF IMMUNOTOXICOLOGY, 2017
<http://dx.doi.org/10.1080/1547691X.2017.1317885>



RESEARCH ARTICLE



Anti-drug antibodies in Colombian patients with rheumatoid arthritis treated with Enbrel[®] vs Etaner[®] – Preliminary report

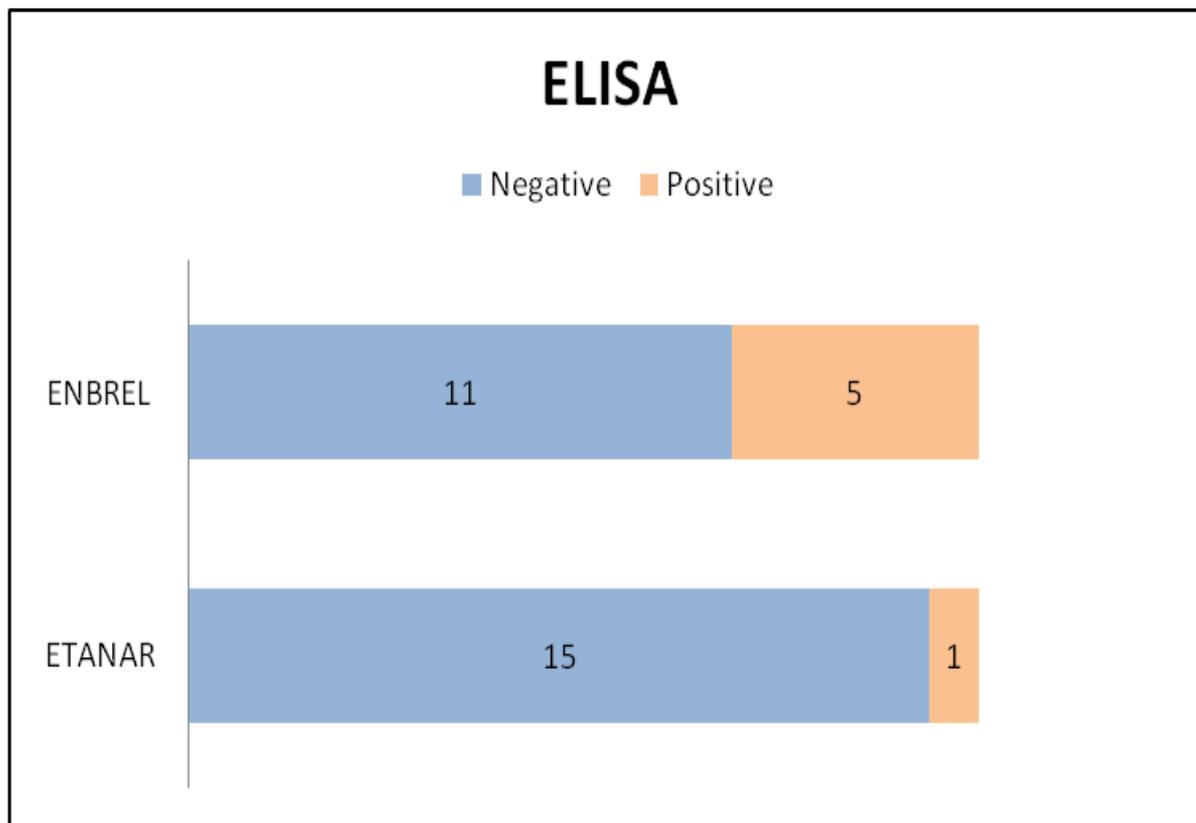
Benjamín Reyes-Beltrán and Gabriela Delgado

Pharmacy Department, Immunotoxicology Research Group, National University of Colombia, and Foundation Institute of Immunology of Colombia, Bogota, Colombia

Prueba comercial ELISA anti-etanercept



Reactogenicidad



Reyes-Beltrán B, Delago G. J Immunotoxicol. 2017.

DAS-28 según grupo Enbrel vs Etanar

DAS-28	Total	Enbrel [®]	Etanar [®]	P-value
DAS28-ESR	2.47	2.32	2.62	0.472
DAS28-CRP	2.28	2.08	2.48	0.291

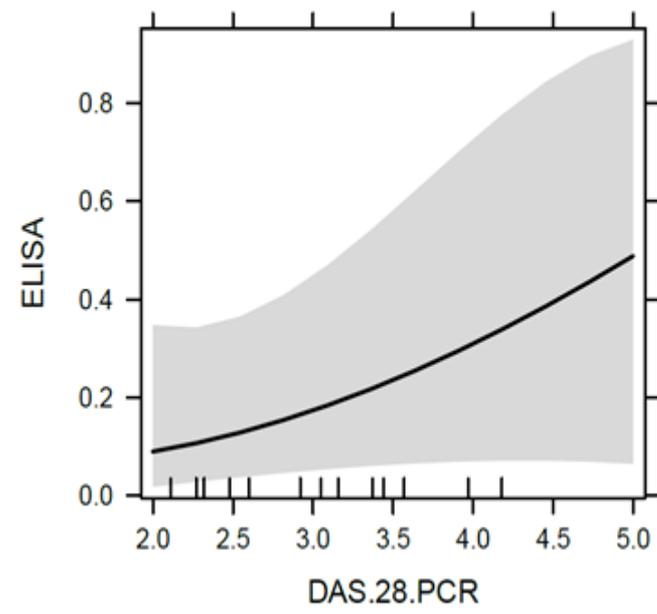
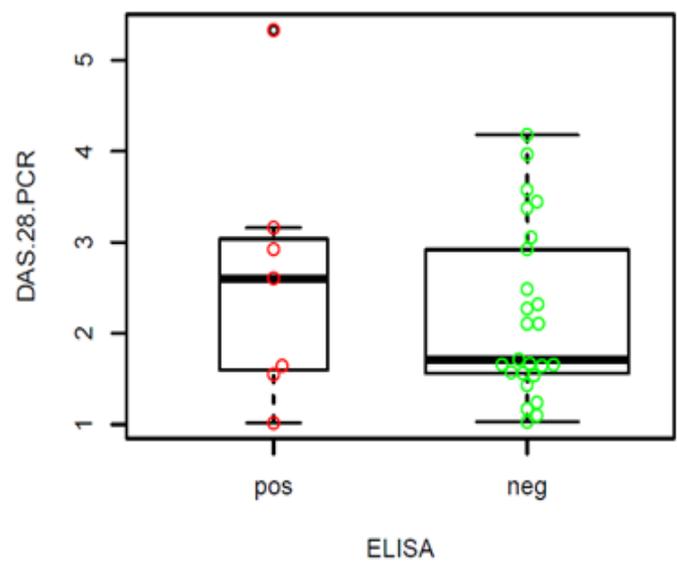
Reyes-Beltrán B, Delago G. J Immunotoxicol. 2017.

DAS-28 según reactividad a la prueba ELISA

DAS-28	Total	Negative	Positive	P-value
DAS28-ESR	2.47	2.34	3.01	0.201
DAS28-CRP	2.28	2.15	2.87	0.132

Reyes-Beltrán B, Delago G. J Immunotoxicol. 2017.

ELISA vs DAS-28



Reyes-Beltrán B, Delago G. J Immunotoxicol. 2017.

Conclusiones

- ❖ Mayor frecuencia de ADA_b en pacientes tratados con etanercept, que lo reportado.
- ❖ Mayor actividad de la enfermedad en aquellos pacientes en quienes se detectaron ADA_b en suero.
- ❖ Se encontraron diferencias significativas en la reactogenicidad al ensayo ELISA, entre los sueros de pacientes tratados con Enbrel® y aquellos con Etanar®.
- ❖ Las diferencias halladas pueden considerarse secundarias a diferencias en el tiempo de exposición al medicamento diferencias en el reconocimiento por el antígeno usado diferencias en la inmunogenicidad de cada medicamento.

INICIO PUBLICACIONES CONGRESOS DOCUMENTACIÓN PROTOCOLO CONTACTAR

Plataforma BIOBADACOL 1.0

Registro nacional de eventos adversos de terapias biológicas y biosimilares en enfermedades reumáticas en Colombia

Bienvenido a la Plataforma Biobadacol, de la Asociación Colombiana de Reumatología (ASOREUMA).

Bienvenido a la plataforma Biobadacol la cual recoge información de eficacia y seguridad de los pacientes colombianos que reciben terapia biológica o inhibidores JAK para el tratamiento de las diferentes enfermedades reumáticas.

Este registro recoge información sobre todos los acontecimientos adversos relevantes que presenten los pacientes que inicien tratamiento con las llamadas terapias biológicas. Su objetivo es conocer bien la seguridad y eficacia de estos medicamentos a largo plazo.

Este registro es posible gracias a un acuerdo de cooperación entre la Asociación Colombiana de Reumatología y la Fundación Española de Reumatología, y por supuesto al valioso interés de los pacientes, reumatólogos e instituciones participantes.



Acceso investigadores

Acceder

[¿No recuerdas tu contraseña?](#)



Asociación Colombiana de Reumatología

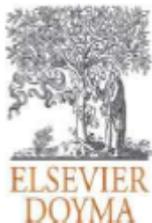
BIOBADAMERICA

Registro Panamericano de Acontecimientos Adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas

Tamaño de fuente
pequeña normal grande
a A A

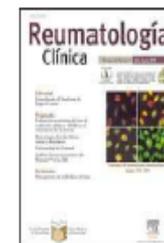
Pulse sobre la bandera para acceder al registro del país correspondiente.

Reumatol Clin. 2011;7(5):284-298



Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas

Juan Gómez Reino^a, Estíbaliz Loza^{b,*}, José Luis Andreu^c, Alejandro Balsa^d, Enrique Batlle^e,
Juan D. Cañete^f, Eduardo Collantes Estévez^g, Cristina Fernández Carballido^h,
José Luis Fernández Sueiroⁱ, Rosario García de Vicuña^j, Isidoro González-Álvaro^j,
Carlos González Fernández^k, Xavier Juanola^l, Luis Francisco Linares^m, José Luis Marengoⁿ,
Emilio Martín Mola^d, Manuel Moreno Ramosⁿ, Juan Mulero Mendoza^c, Santiago Muñoz Fernández^o,
Rubén Queiro^p, Patricia Richi Alberti^o, Jesús Sanz^c, Jesús Tornero Molina^q, Pedro Zarco Montejo^r y
Loreto Carmona^s

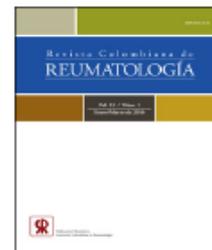
REV COLOMB REUMATOL. 2016;23(1):50-67



Asociación
Colombiana de
Reumatología

Revista Colombiana de
REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Documento de consenso

Gestión de riesgo para la prescripción de terapias biológicas



Risk management for prescribing biological therapies

Elías Forero*, Monique Chalem, Gloria Vásquez, Edwin Jauregui, Luis Fernando Medina, Luis Fernando Pinto Peñaranda, John Medina, Yimy Medina, Diego Jaimes, Ana Milena Arbelaez, Aura María Domínguez, Andrés Fernández, Oscar Jair Felipe-Díaz, Philippe Chalem, Carlo Vinicio Caballero Uribe, María José Jannaut, Ixhel García, Wilson Bautista, Javier Ramírez Figueroa, Jorge Cortés, Jorge Quintero, Nohora Rodríguez y Grupo de Consenso Gestión de Riesgo de Terapia Biológica. Asociación Colombiana de Reumatología

**Curso de Revisión en
Reumatología PANLAR**

Actualización en Biosimilares

II PANLAR Review Course in Rheumatology
Biosimilars Update
Consenso PANLAR en Biosimilares
PANLAR Consensus in Biosimilars
Consenso PANLAR em Biosimilares

**Sociedad Peruana
de Reumatología**

PANLAR
PAN AMERICAN LEAGUE
OF ASSOCIATIONS FOR
RHEUMATOLOGY

¡LO ESPERAMOS!
SEE YOU THERE!
ESPERAMOS POR VOCÉ!

BUSCADOR DE MÉDICOS

06 al 08 de Septiembre 2017 LIMA, PERÚ www.biosimilars-course.com