



# BIOSIMILARES: EFEECTO NOCEBO



**Efecto nocebo**

**F. MUÑOZ**  
17/06/2019

# ESQUEMA

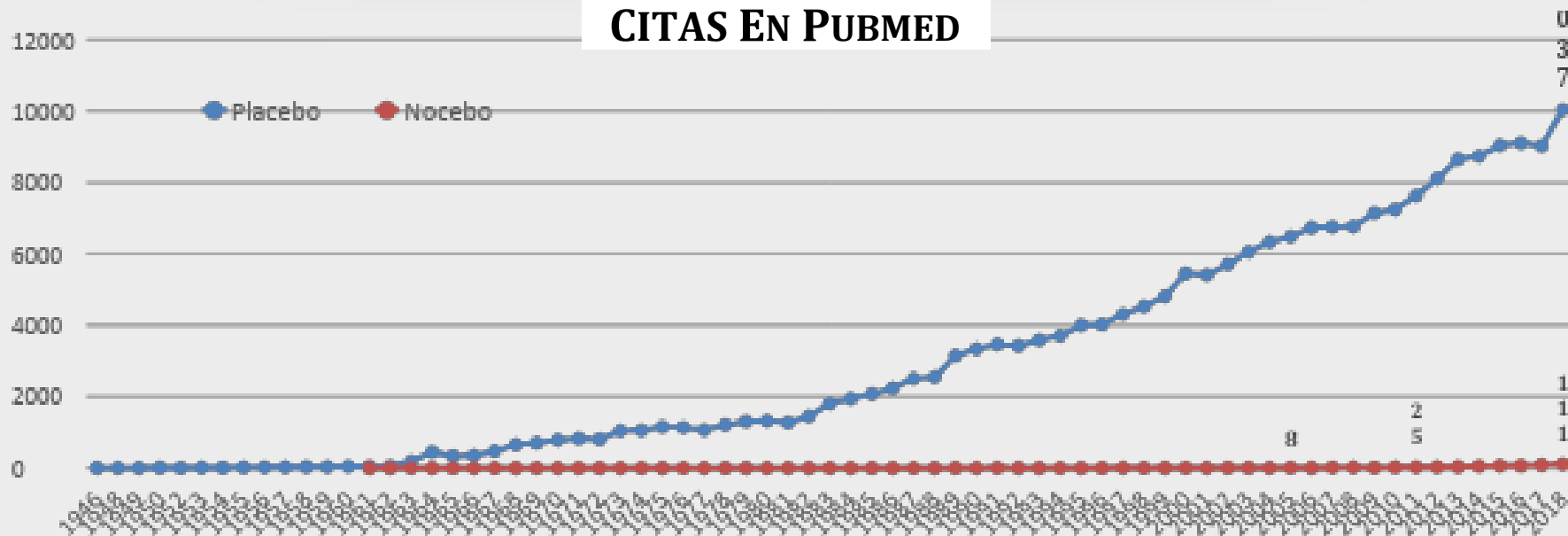
- ¿Qué es el efecto nocebo?
- ¿Existe realmente?
- Bases fisiopatológicas
- Factores condicionantes
- ¿Por qué es relevante?
- Caso particular de los biosimilares
- ¿Cómo evitarlo?
- Conclusiones



# “EFEECTO NOCEBO”

*“Empeoramiento de los síntomas o signos de una enfermedad por la expectativa, consciente o no, de efectos negativos de una medida terapéutica.”*

CITAS EN PUBMED



# ¿EXISTE REALMENTE? *ALGUNOS EJEMPLOS...*

## ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS VS ISRS

### METANÁLISIS DE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL GRUPO PLACEBO

Symptoms	Unsystematic assessment <sup>a</sup>		Systematic assessment <sup>b</sup>		k <sub>total</sub>	OR (95% CI) <sup>c</sup>
	N (k)	n (%)	N (k)	n (%)		
Fatigue	2303 (19)	108 (4.7)	265 (8)	47 (17.7)	27	<b>4.4 (3.0, 6.3)</b>
Tremor	2622 (22)	55 (2.1)	324 (12)	26 (8.0)	34	<b>4.1 (2.5, 6.6)</b>
Increased appetite/weight gain	420 (6)	16 (3.8)	188 (5)	19 (10.1)	11	<b>2.8 (1.4, 5.6)</b>
Weight loss	2376 (25)	61 (2.6)	306 (10)	20 (6.5)	35	<b>2.7 (1.6, 4.5)</b>
Dizziness	4044 (34)	284 (7.0)	856 (18)	129 (15.1)	52	<b>2.4 (1.9, 2.9)</b>
Sexual problems	5106 (42)	112 (2.2)	741 (10)	33 (4.5)	52	<b>2.1 (1.4, 3.1)</b>
Sweating	2981 (25)	180 (6.0)	740 (12)	87 (11.8)	37	<b>2.1 (1.6, 2.7)</b>
Nervousness	2608 (28)	178 (6.8)	296 (11)	37 (12.5)	39	<b>2.0 (1.3, 2.8)</b>
Insomnia	6755 (56)	739 (10.9)	796 (16)	124 (15.6)	72	<b>1.5 (1.2, 1.9)</b>
Diarrhoea	5249 (43)	413 (7.9)	685 (9)	76 (11.1)	52	<b>1.5 (1.1, 1.9)</b>
Abdominal pain	2483 (25)	210 (8.5)	378 (11)	46 (12.2)	36	<b>1.5 (1.1, 2.1)</b>
Nausea	8168 (75)	884 (10.8)	864 (19)	112 (13.0)	94	1.2 (1.0, 1.5)
Headache	4700 (49)	1034 (22.0)	574 (14)	121 (21.1)	63	1.0 (0.8, 1.2)

a Spontaneous and 'regular' reports.

b Systematic assessment: checklists.

c Adverse effect risk in systematic vs unsystematic assessed placebo groups; bold denotes  $p < 0.05$ .

**k**= number of placebo groups reporting the symptom; **N**= total sample size in the placebo group; **n**= number of patients in the placebo group reporting the symptom; **OR**= odds ratio.

# ¿EXISTE REALMENTE? ALGUNOS EJEMPLOS...

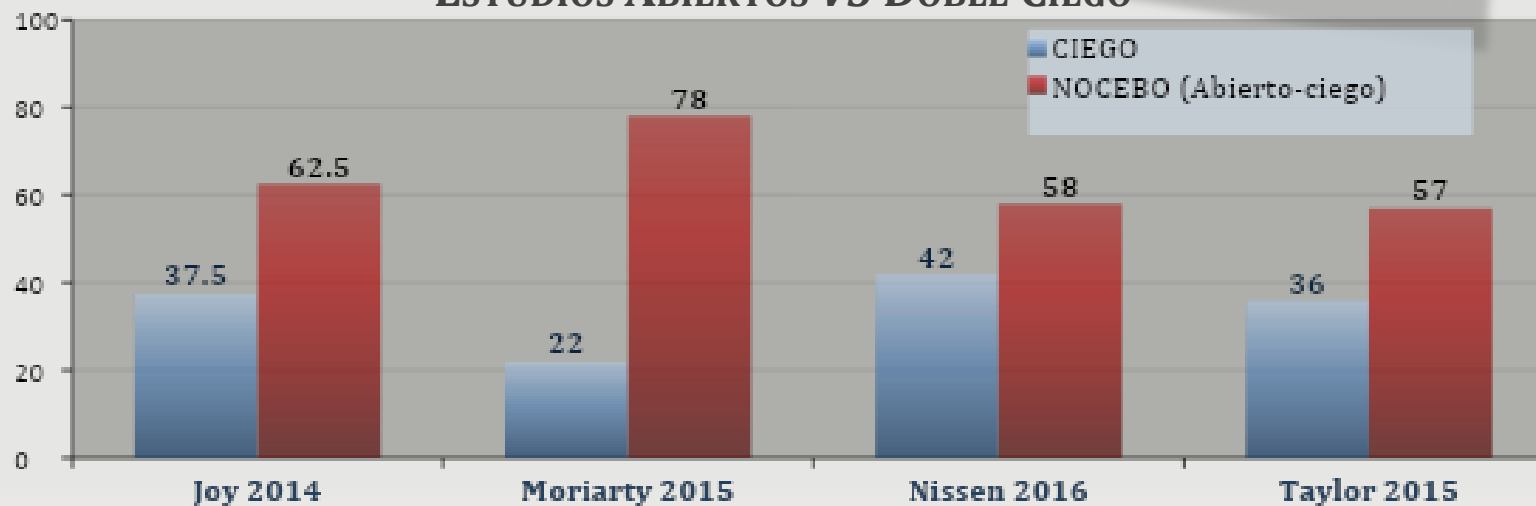
## ESTATINAS

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE RETIRADA POR EFECTOS ADVERSOS**

Trial*	Drug, dose (mg)	Duration (y) <sup>†</sup>	Patient type	Age (y) <sup>†</sup>	% Female	Discontinuation due to AEs (%)	
						Statin	Placebo
4S	4444 S 20-40	5.4	CHD				
HPS	20,536 S 40	4.9	Mixed <sup>‡</sup>	59	19	5.7	5.7
ALERT	2102 F 40-80	5.1	Renal transplant	64	25	4.8	5.1
4D	1255 A 20	4.0	Diabetes on dialysis	50	34	14.8	16.3
SPARCL	4731 A 80	4.9	Stroke/TIA <sup>§</sup>	66	46	11.8	8.2
CORONA	5011 R 10	2.7	Heart failure	63	40	17.5	14.5
GISSI-HF	4574 R 10	3.9	Heart failure	73	24	9.6	12.1
AURORA	2776 R 10	3.8	Hemodialysis	68	23	4.6	4.0
<b>Total</b>	<b>45,429</b>			64	38	14.9 <sup>†</sup>	16.8 <sup>†</sup>
						<b>8.0</b>	<b>8.1</b>

A. atorvastatin; CHD, coronary heart disease; F, fluvastatin; HPS, Heart Protection Study; R, rosuvastatin; S, simvastatin; TIA, transient ischemic attack.

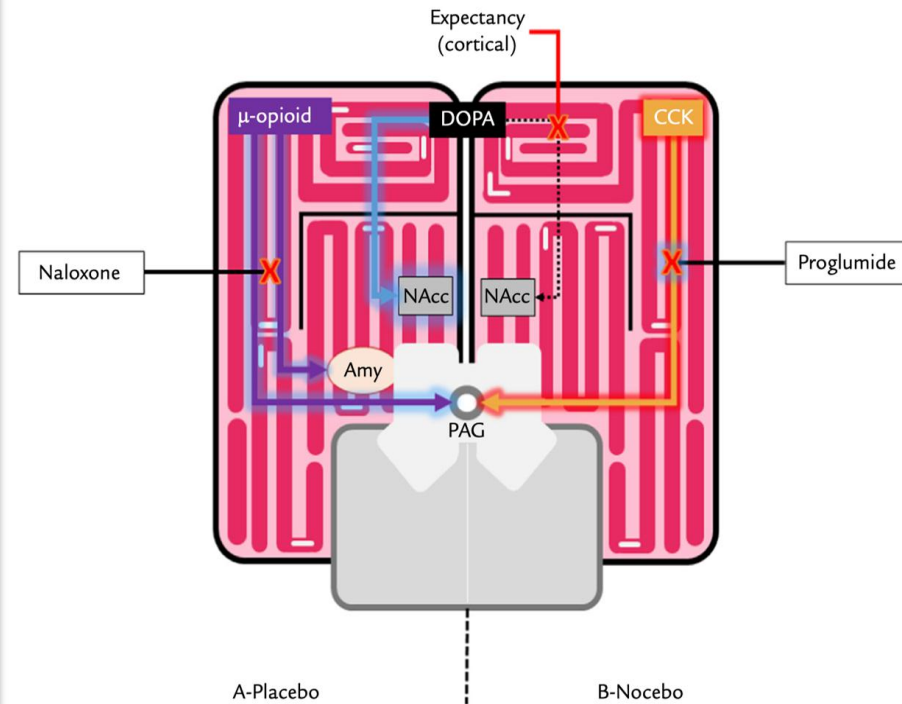
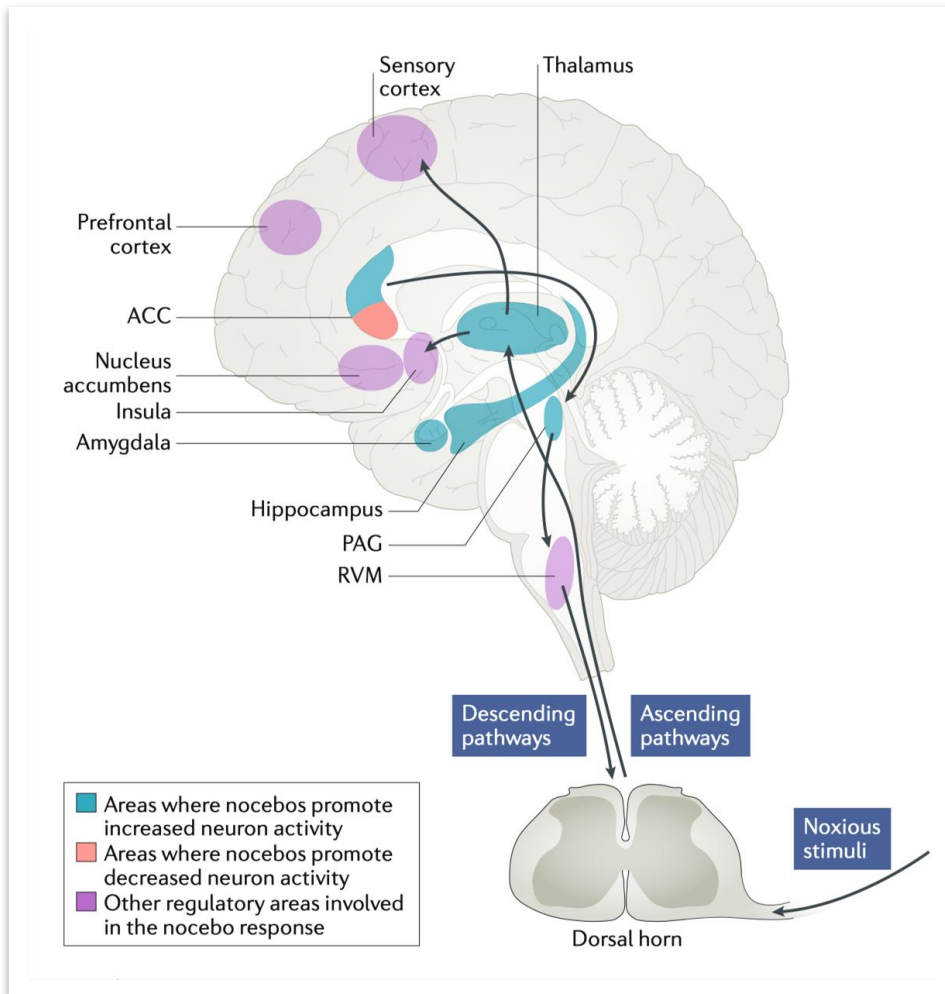
### ESTUDIOS ABIERTOS VS DOBLE CIEGO



# BASES FISIOPATOLÓGICAS



# BASES FISIOPATOLÓGICAS



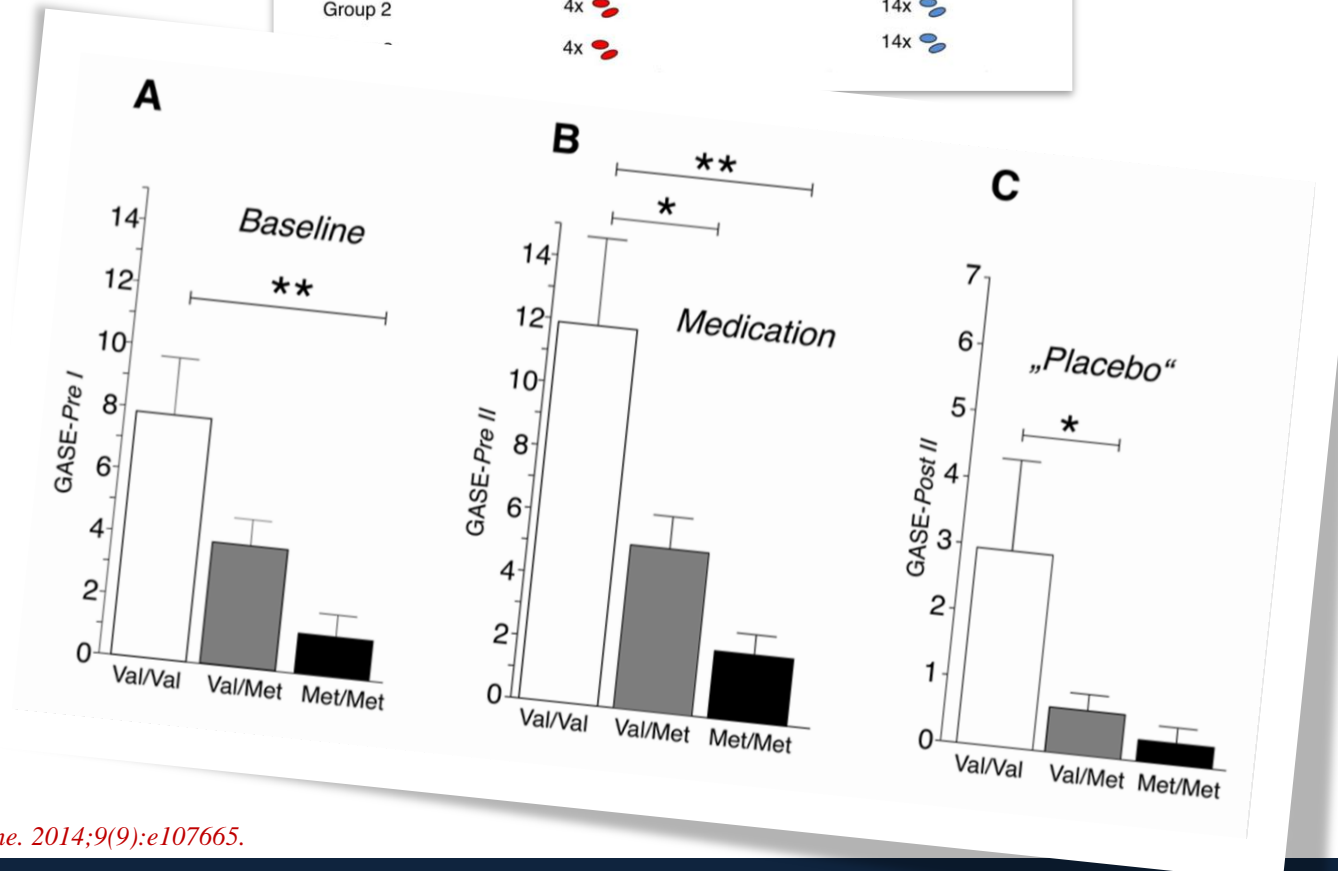
# BASES FISIOPATOLÓGICAS

## GENÉTICAMENTE CONDICIONADO

Polimerfina Catechol O-Methyltransferase Val158Met

● CsA (2.5mg/kg)   
 ● CsA (0.25mg/kg)   
 ○ Placebo

	3 days 8 am 6pm	5 days	8 days 8 am 6pm
Group 1	4x <span style="color: red;">●</span>		14x ○
Group 2	4x <span style="color: red;">●</span>		14x <span style="color: blue;">●</span>
-	4x <span style="color: red;">●</span>		14x <span style="color: blue;">●</span>



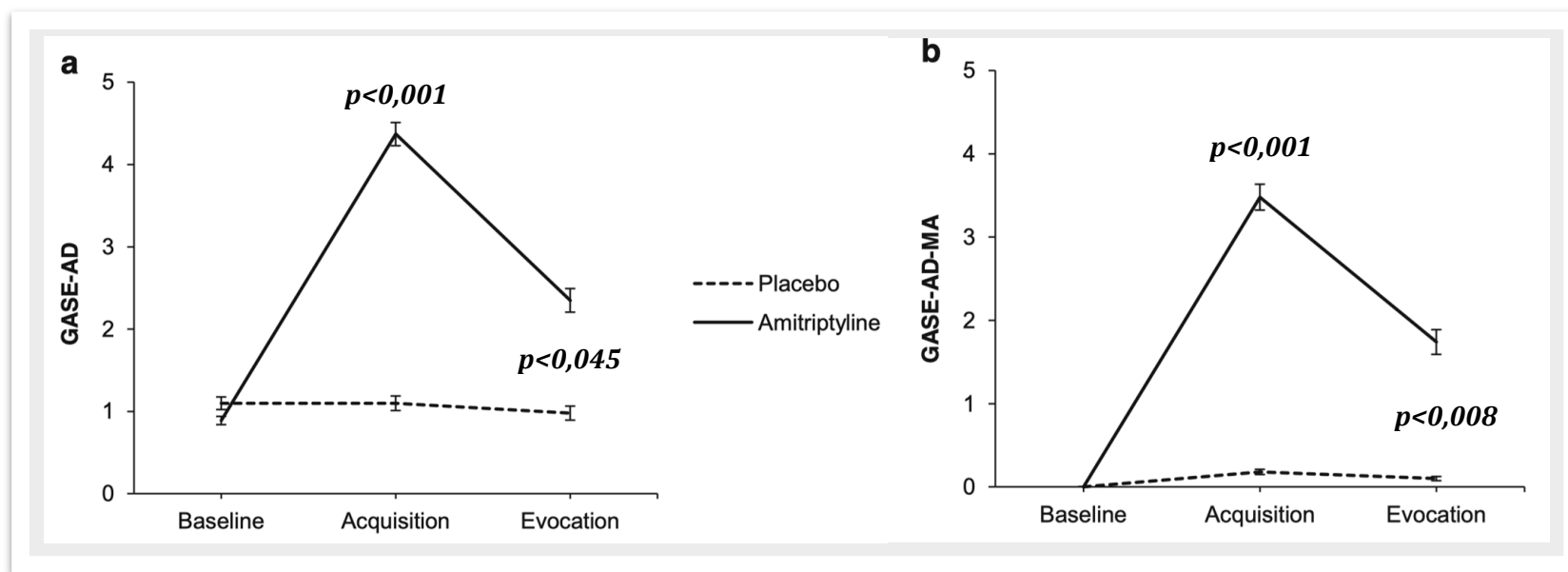
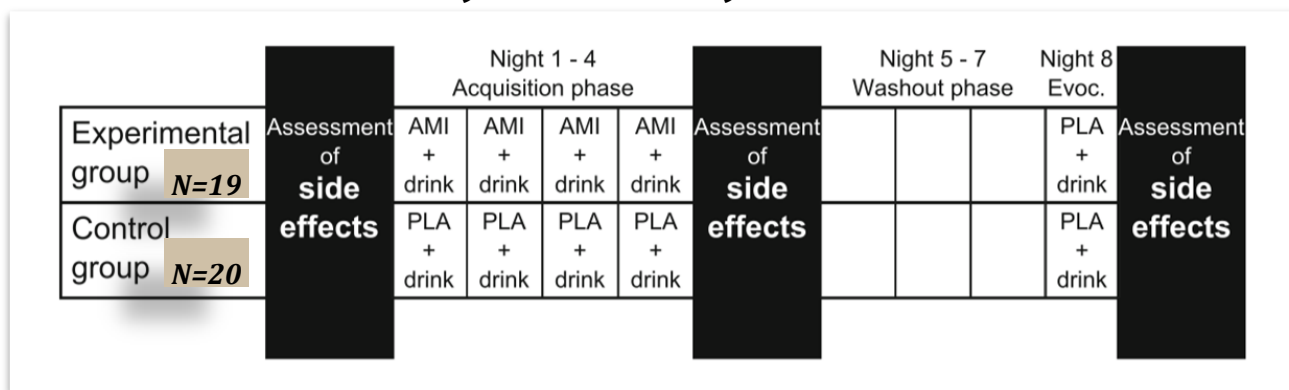


# FACTORES PREDISPONENTES



# FACTORES PREDISPONENTES

## APRENDIZAJE Y REFLEJO CONDICIONADO



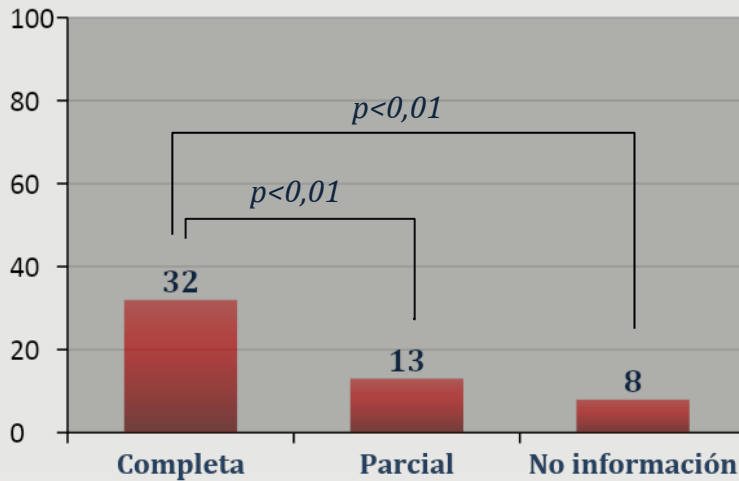
# FACTORES PREDISPONENTES

## INFORMACIÓN PROPORCIONADA

HTA



### DISFUNCIÓN ERÉCTIL



### 2ª FASE: DISFUNCIÓN ERÉCTIL

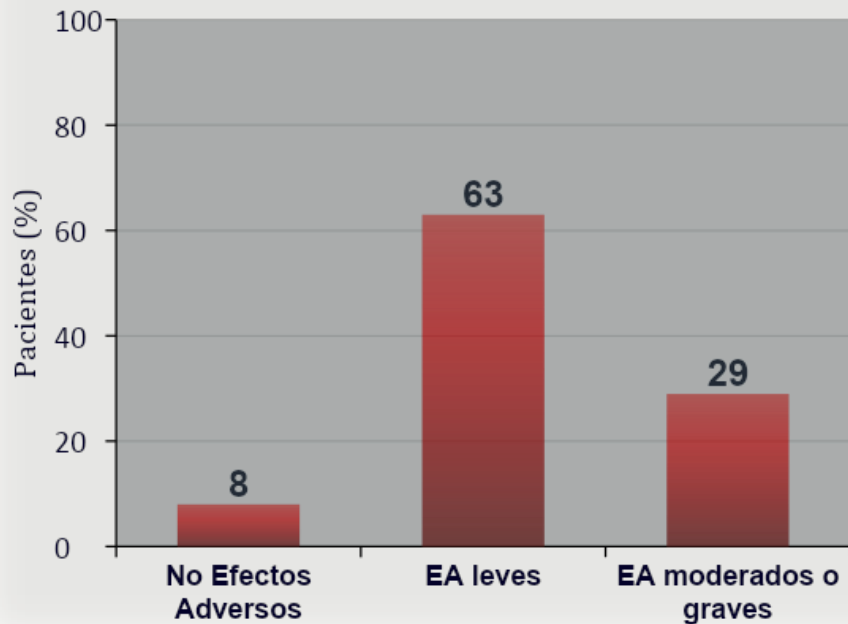
Group 1 (n = 12; 32%)		Group 2 (n = 5; 13%)		Group 3 (n = 3; 8%)	
tadalafil	placebo	tadalafil	placebo	tadalafil	placebo
20.7 ± 3.8	21.1 ± 3.4	21.7 ± 4.9	22.2 ± 3.0	21.7 ± 3.5	22.0 ± 5.2

# FACTORES PREDISPONENTES

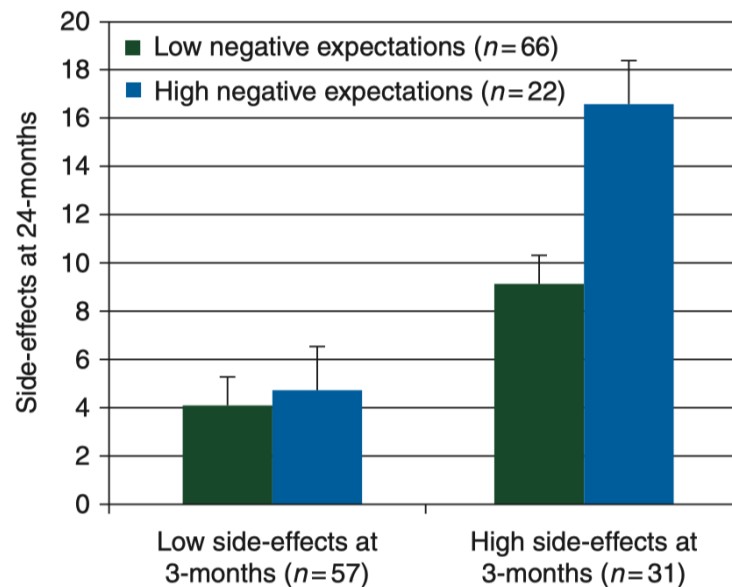
## EXPECTATIVAS



### EXPECTATIVAS DE EFECTOS ADVERSOS ANTES DEL T<sup>TO</sup>



### EFFECTOS ADVERSOS



# FACTORES PREDISONENTES

## SENSIBILIDAD PERCIBIDA A LOS FÁRMACOS

- N=203 voluntarios -> fármaco de EA conocidos y de libre prescripción.
- Evaluación previa: ansiedad, sensibilidad percibida, somatización, creencias, preocupaciones, optimismo.

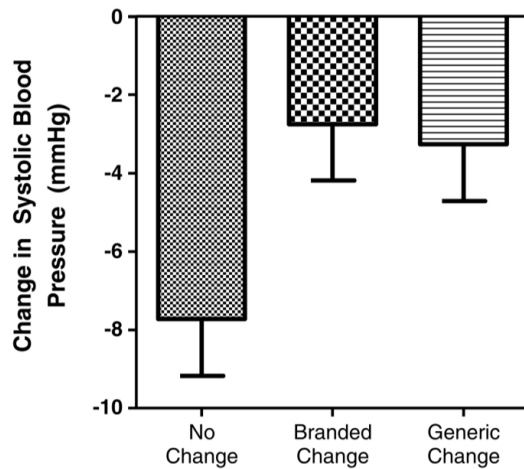
Variable	No (%) or Mean (SD)	Symptom attribution		Number of attributed symptoms	
		Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR <sup>a</sup> (95% CI)
Somatization	4.18 (3.25)				
Somatosensory amplification	23.52 (6.16)	1.04 (0.98-1.09)	1.05 (0.99-1.11)	1.03 (0.99-1.07)	1.02 (0.99-1.07)
Symptoms		1.02 (0.99-1.04)	1.03 (1.00-1.06)	0.99 (0.98-1.01)	0.99 (0.97-1.01)
Number of symptoms in previous 24 hrs	2.60 (2.70)	1.06 (0.99-1.13)	1.07 (1.00-1.15)	1.05 (1.01-1.10)	1.04 (1.00-1.09)
Severity of symptoms in previous 24 hrs	2.95 (3.29)	1.04 (0.98-1.09)	1.05 (0.99-1.11)	1.05 (1.01-1.08)	1.04 (1.00-1.08)
<b>Expected likelihood of symptoms</b>	5.42 (6.03)	<b>1.06 (1.03-1.10)</b>	<b>1.06 (1.02-1.09)</b>	<b>1.03 (1.01-1.05)</b>	<b>1.03 (1.01-1.05)</b>
Medicine-related beliefs					
Modern health worries	25.82 (20.37)	1.01 (1.00-1.02)	1.02 (1.01-1.03)	1.01 (1.00-1.01)	1.01 (1.00-1.01)
BMQ overuse	10.91 (3.28)	1.01 (0.96-1.07)	1.03 (0.97-1.09)	1.02 (0.98-1.06)	1.01 (0.98-1.05)
BMQ harm	7.94 (2.68)	1.06 (0.99-1.07)	1.10 (1.02-1.08)	1.01 (0.97-1.05)	1.00 (0.95-1.05)
<b>Perceived sensitivity to medicines</b>	7.26 (2.81)	<b>1.07 (1.00-1.14)</b>	<b>1.09 (1.02-1.17)</b>	1.01 (0.97-1.04)	0.99 (0.96-1.03)
Trust in medicine development	20% 11.72 (2.10)	0.92 (0.85-1.00)	0.91 (0.83-0.99)	0.96 (0.91-1.01)	0.97 (0.92-1.02)
<b>Trust in pharmaceutical companies</b>	5.42 (1.63)	<b>0.87 (0.78-0.98)</b>	<b>0.88 (0.79-0.98)</b>	<b>0.92 (0.85-1.00)</b>	0.93 (0.86-1.01)

# FACTORES PREDISPONENTES

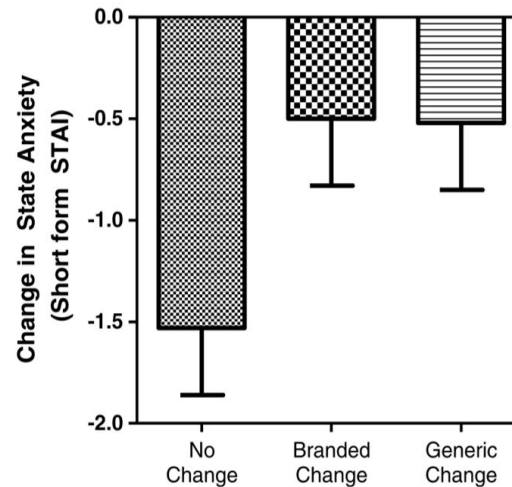
## CONFIANZA



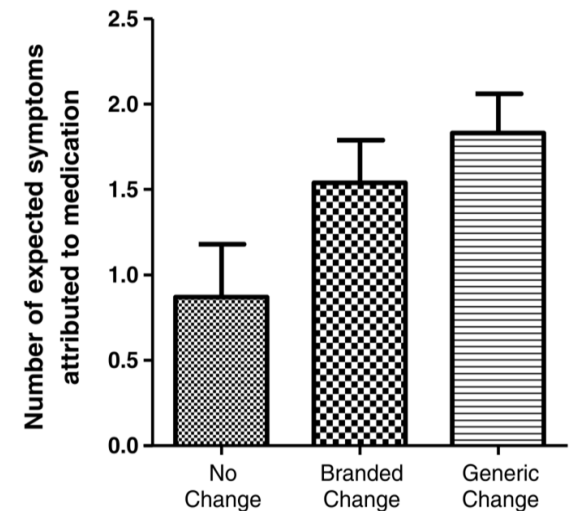
### PRESIÓN ARTERIAL



### ANSIEDAD



### EFECTOS ADVERSOS



# ¿QUÉ RELEVANCIA TIENE?

**CLÍNICAS**



**BIOÉTICAS**



**INVESTIGACIÓN**



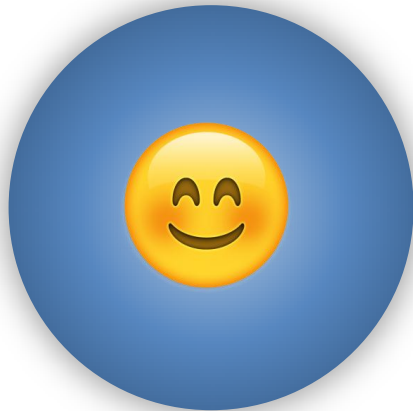
**ECONÓMICAS**



# ¿QUÉ RELEVANCIA TIENE?

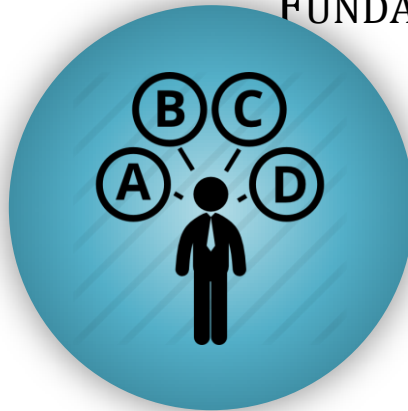


## BIOÉTICA: PRINCIPIOS FUNDAMENTALES



### BENEFICENCIA

*Obrar en función del mayor beneficio posible para el paciente*



### AUTONOMÍA

*Respetar los valores y decisiones personales de cada uno*



*Primum non nocere*

### NO MELEFICENCIA

*Formulación negativa de la beneficencia: "primum non nocere"*



### JUSTICIA

*Dar a cada uno lo que necesita y no exigir más de lo que puede*



**Artículo 2 Ley 41/2002 de 14 de noviembre**  
*"El paciente decide libremente luego de ser informado adecuadamente entre las opciones clínicas disponibles"*

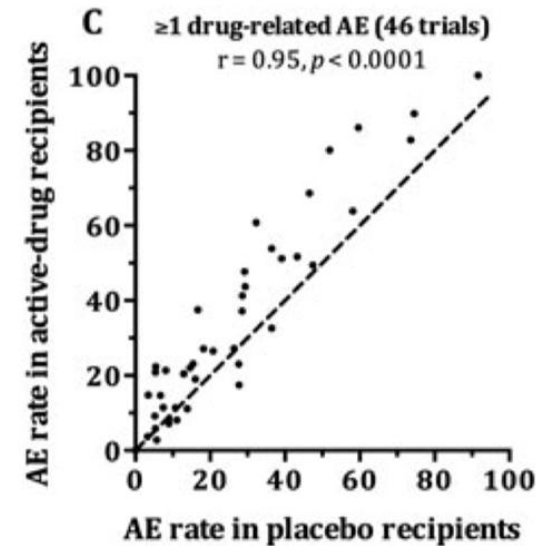
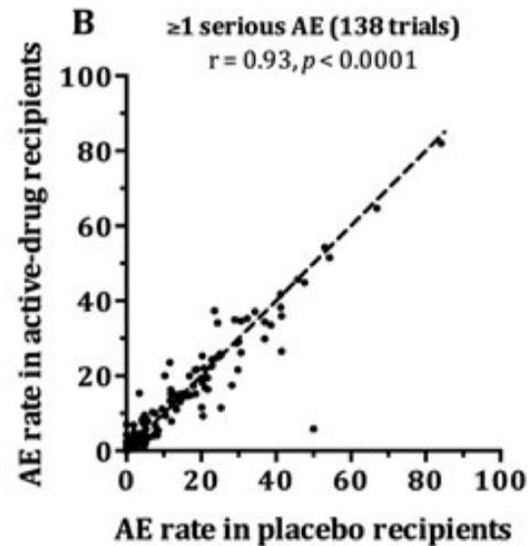
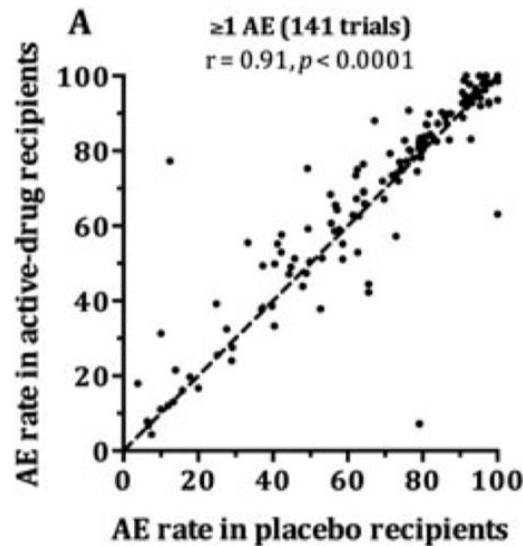




# ¿QUÉ RELEVANCIA TIENE?

## INVESTIGACIÓN: RUIDO DE FONDO

- **Nº estudios: 231** publicados entre 2006 y 2012
- *Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Journal of the American Medical Association (JAMA), Lancet y New England Journal of Medicine.*



### EFFECTOS ADVERSOS INESPECÍFICOS (FÁRMACO)

- 96,8% de todos los EA
- 100% de los EA serios
- 78% relacionados con el fármaco

# ¿QUÉ RELEVANCIA TIENE?

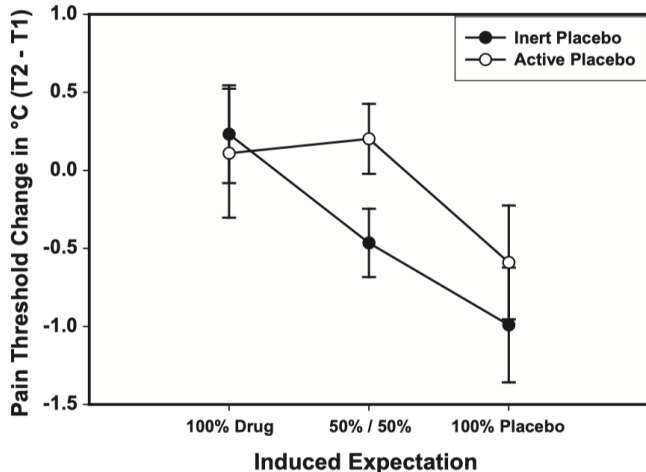
## INVESTIGACIÓN:

“EL EFECTO NOCEBO PUEDE AUMENTAR EL EFECTO

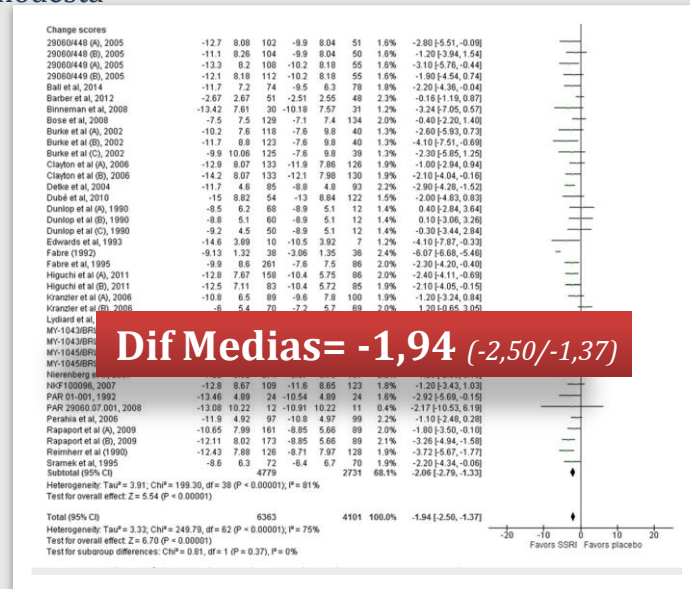
### PLACEBO EN EL CASO DE LOS ANTIDEPRESIVOS...

#### NO TODOS LOS PLACEBOS SON IGUALES

- N=141 voluntarios, aleatorizado
- Placebo inerte vs activo (*capsaicina*)
- 3 expectativas: 100% placebo activo, 50%, 100% placebo inerte



- La eficacia de estos fármacos con respecto a placebo es modesta

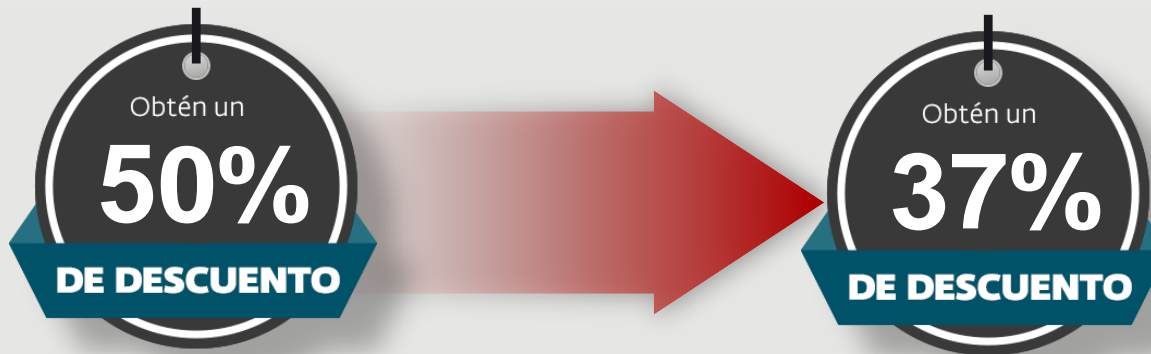


- Las diferencias son menores si se consideran placebos activos.
- Se cuestiona si son verdaderos placebos, al reconocer el paciente los EA aumentan las expectativas.



# ¿QUÉ RELEVANCIA TIENE?

## ECONÓMICAS





# “EFEECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES



## RETIRADAS DE LOS ESTUDIOS

### SWITCH IFX: ESTUDIOS ABIERTOS FRENTE A ENSAYOS CLÍNICOS

	Open-Label Studies		Double-Blinded Studies	
	Median (Range) %	Number of Studies Reporting Outcome	Median (Range) %	Number of Studies Reporting Outcome
ADA development	12.65 (2.3-65.9)	14	13.10 (12.4-13.8)	2
Infusion reaction	2.85 (0.0-12.1)	14	2.00 (2.0-2.0)	1
				2
				2
				1

ADA = antidrug antibody; ADE = adverse drug event.

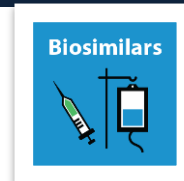
### SWITCH ETANERCEPT: ESTUDIOS ABIERTOS FRENTE A ENSAYOS

#### CLÍNICOS

Author (Year)	Injection Site Reaction n/N (%)	ADA Development n/N (%)	Discontinuation, Any n/N (%)	Discontinuation, ADE n/N (%)	Discontinuation, Lack of Efficacy n/N (%)
<b>Double-blinded studies</b>					
Griffiths et al. (2017) <sup>a,48</sup>	–	0/100 <sup>b</sup> (0.0) 1/96 (1.0) <sup>c</sup>			2/100 (2.0) <sup>b</sup> –
Gerdes et al. (2017) <sup>49</sup>	72/196 (36.7)	0/196 (0.0)			–
<b>Open-label studies</b>					
Emery et al. (2017) <sup>50</sup>	0/119 (0.0)	1/119 (0.8)			–



# “EFECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES



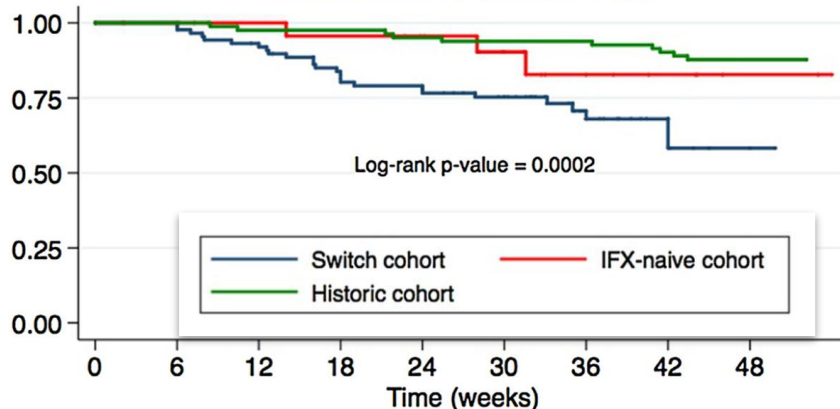
## RETIRADAS DE LOS ESTUDIOS



- N=100 AR y EA se propone switch (89% aceptación).
- Información por su médico con posibilidad de re-switch o switch back

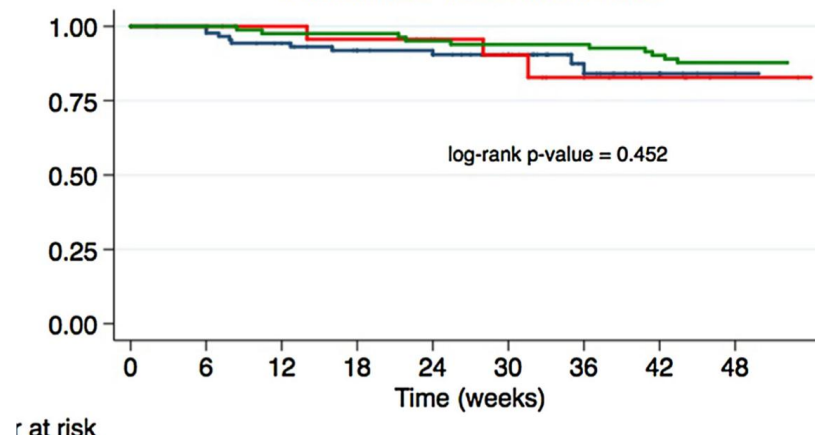
### SERIE GLOBAL

Infliximab retention rate



### ACTIVIDAD OBJETIVA

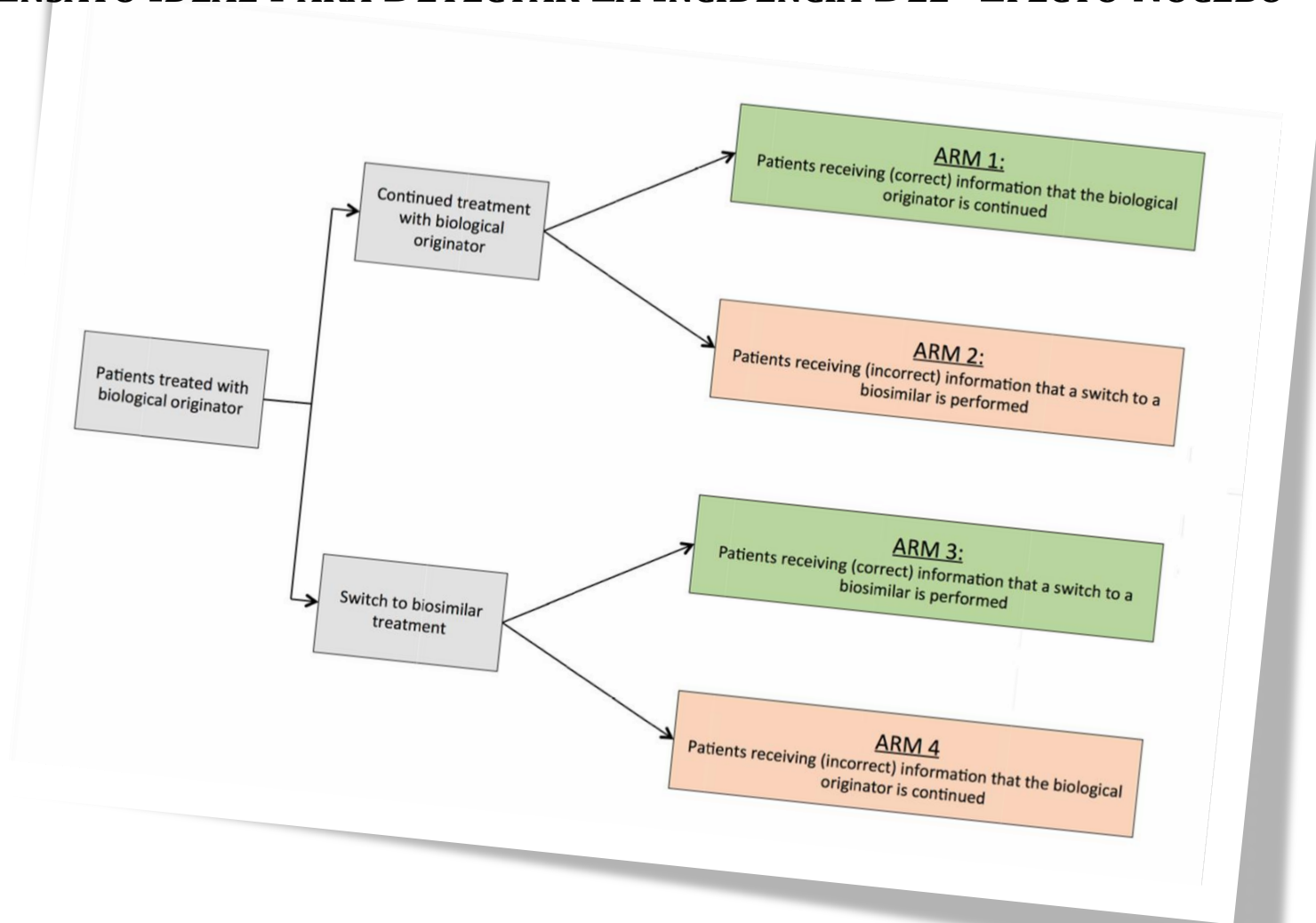
Infliximab retention rate





# “EFEECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

## ENSAYO IDEAL PARA DETECTAR LA INCIDENCIA DEL “EFEECTO NOCEBO”

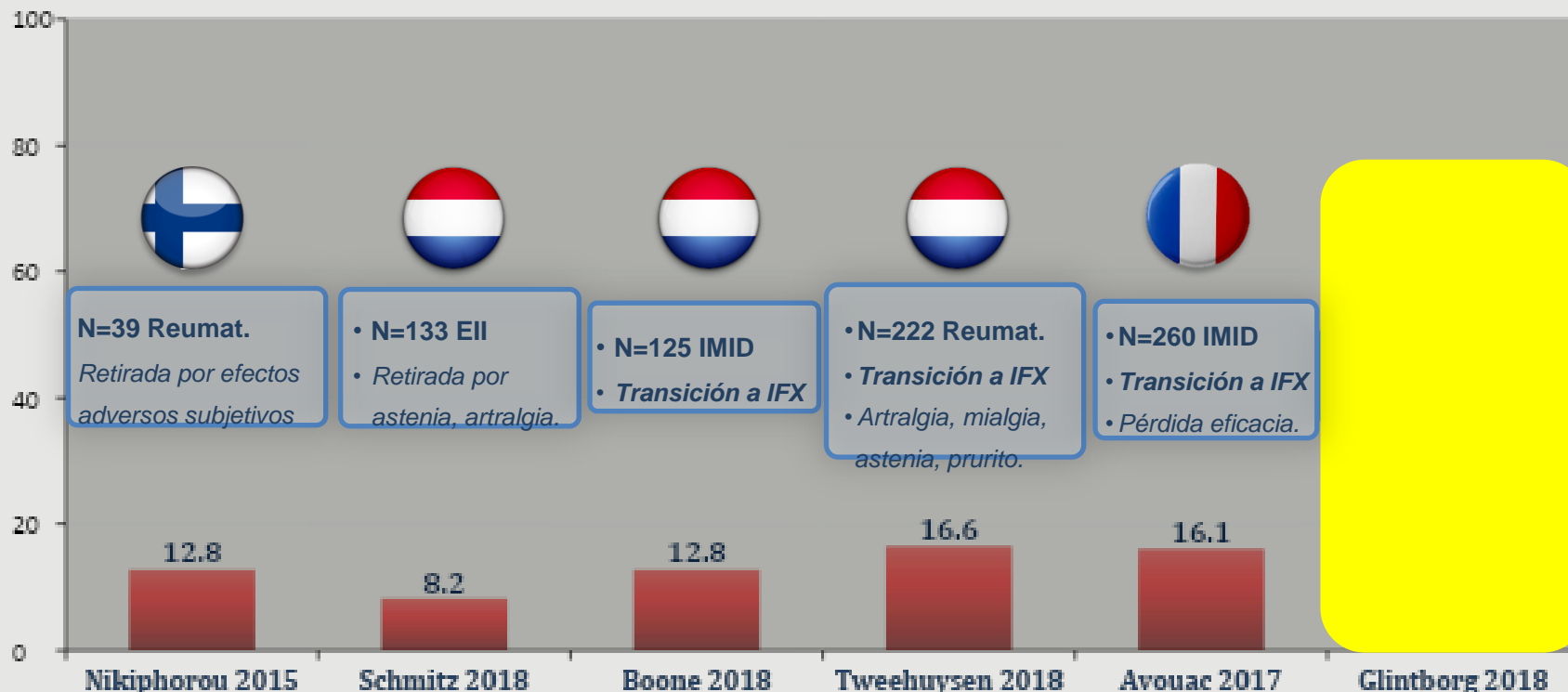




# “EFEECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

## RETIRADA POR “EFEECTO NOCEBO” (%)

SWITCH INFLIXIMAB (CT-P13)



Avouac, J et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018; 47:741-748.

Boone, N. W et al. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2018.

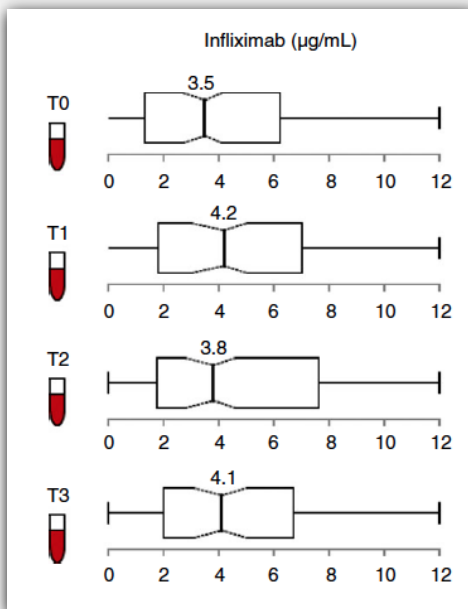
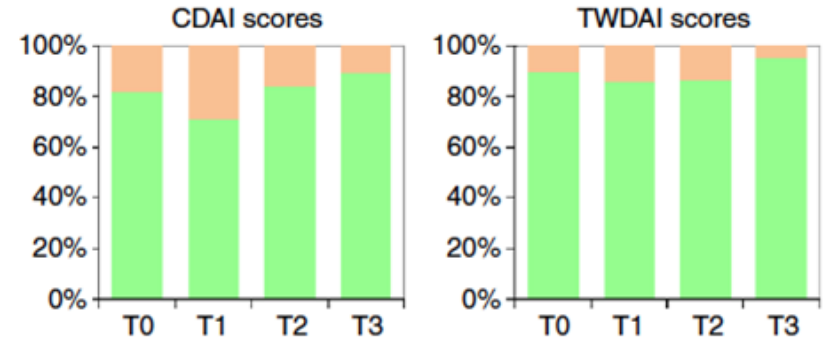
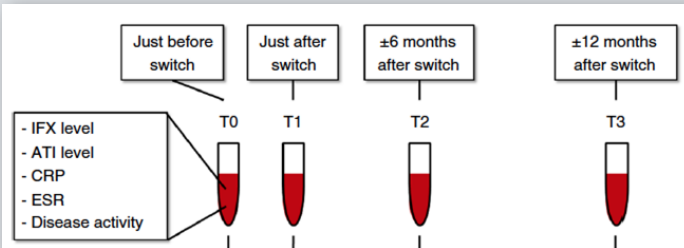
Nikiphorou, E et al. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2015; 15:1677-1683.

Schmitz, E. M. H et al. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2018; 47:356-363.

Tweehuysen, L et al. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70:60-68.

# “EFECTO NOCEBO”: NIVELES E ÍNDICES

- N=133 prospectivo
- Switch ofrecido con 100% de aceptación



Reason drop-out	n (%)	Probably switch-related	Possibly related	Not switch-related
Higher disease activity	12 (9.0%)	8	4	0
Adverse events	15 (9.8%)	—	8	2
-infusion reaction	—	—	—	—
-delayed allergic response	—	1	—	—
-general malaise/tired	—	1	—	—
-arthralgia	—	—	—	—
-skin problems	—	—	—	—
Antibodies to infliximab	—	—	—	—
In remission	2 (1.5%)	—	—	—
Other	5 (3.8%)	—	—	2
	3 (2.3%)	—	—	5
				3



# “EFEECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

## MOTIVOS DE RETIRADA

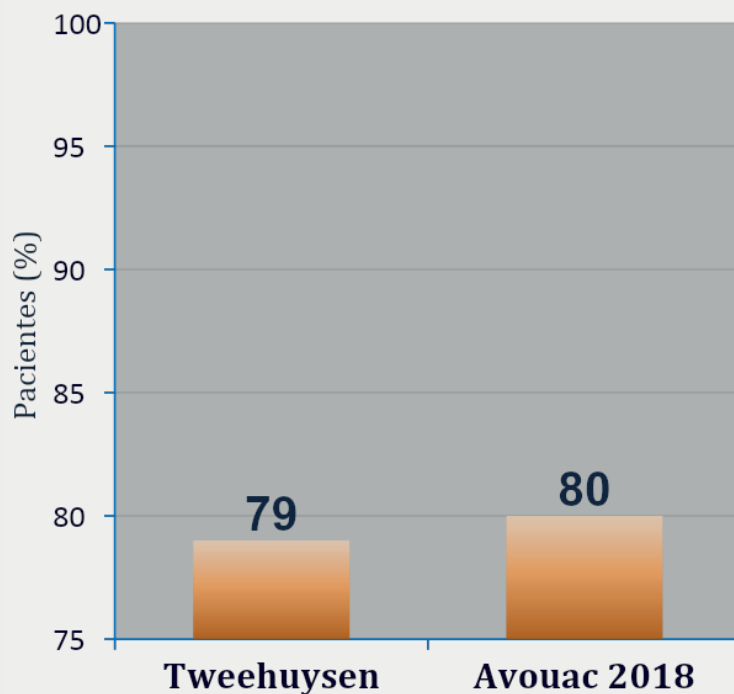
	Schmitz 2018	Avouac 2017	Boone 2018	Tweehuysen 2018
<i>Fatiga / Malestar general</i>	✓		✓	✓
<i>Artralgias</i>	✓			✓
<i>Lesiones cutáneas</i>	✓			✓
<i>Cefalea</i>			✓	✓
<i>Prurito</i>				✓
<i>Depresión</i>				✓
<i>Síntomas digestivos</i>				✓
<i>Reacción infusional</i>	✓	✓	✓	✓
<i>Percepción menor eficacia*</i>	✓	✓	✓	

\* Con niveles y marcadores biológicos sin diferencias antes-después del switch

# “EFECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

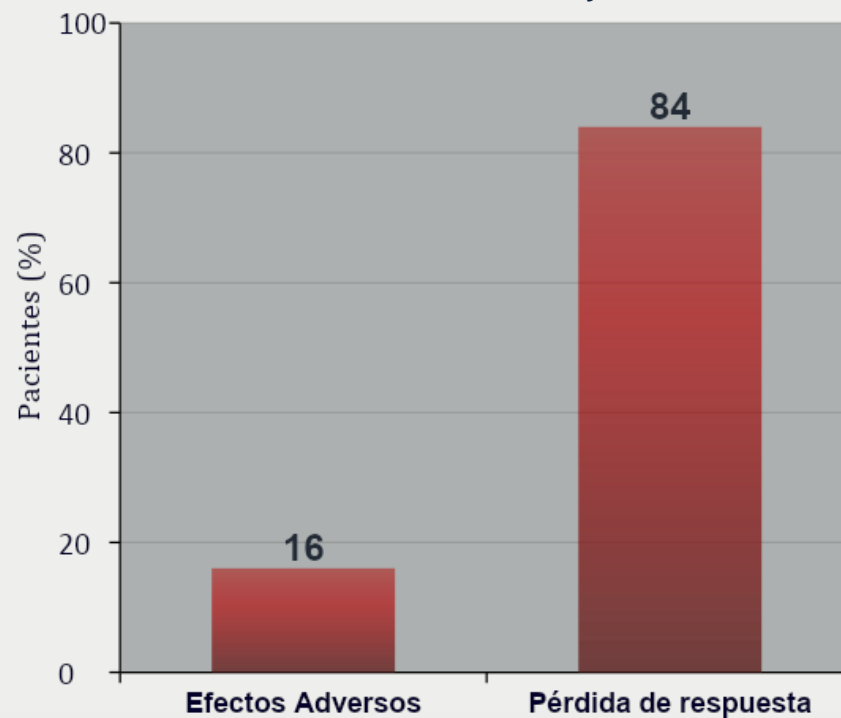
## REINTRODUCCIÓN DEL INNOVADOR: “SWITCH BACK”

### TASA DE SWITCH BACK



### MOTIVOS DEL SWITCH BACK

BIO-SWITCH study



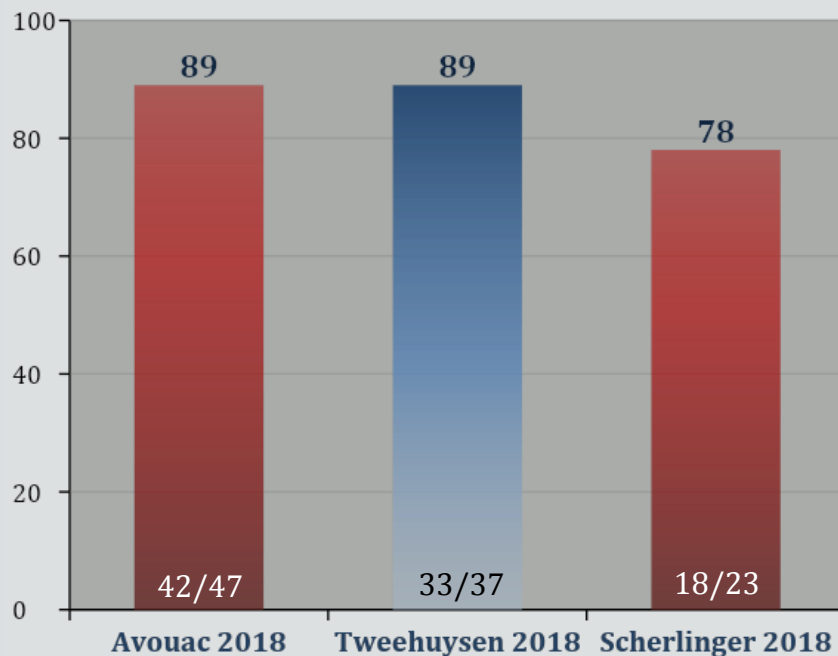
**Tweehuysen, L et al.** *Arthritis Rheumatol* 2018; 70:60-68

**Avouac, J et al.** *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018; 47:741-748..

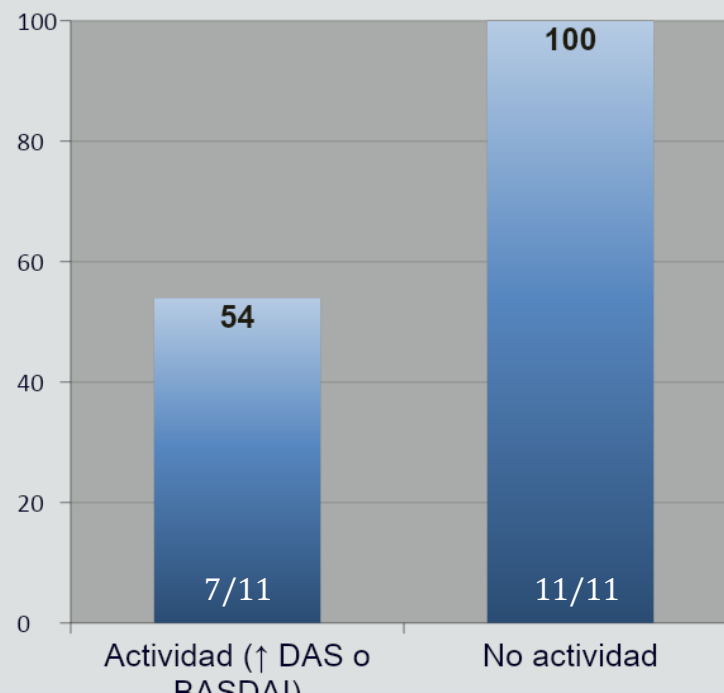
# “EFECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

## REINTRODUCCIÓN DEL INNOVADOR: “SWITCH BACK”

EFICACIA



EFICACIA Y ACTIVIDAD CLÍNICA



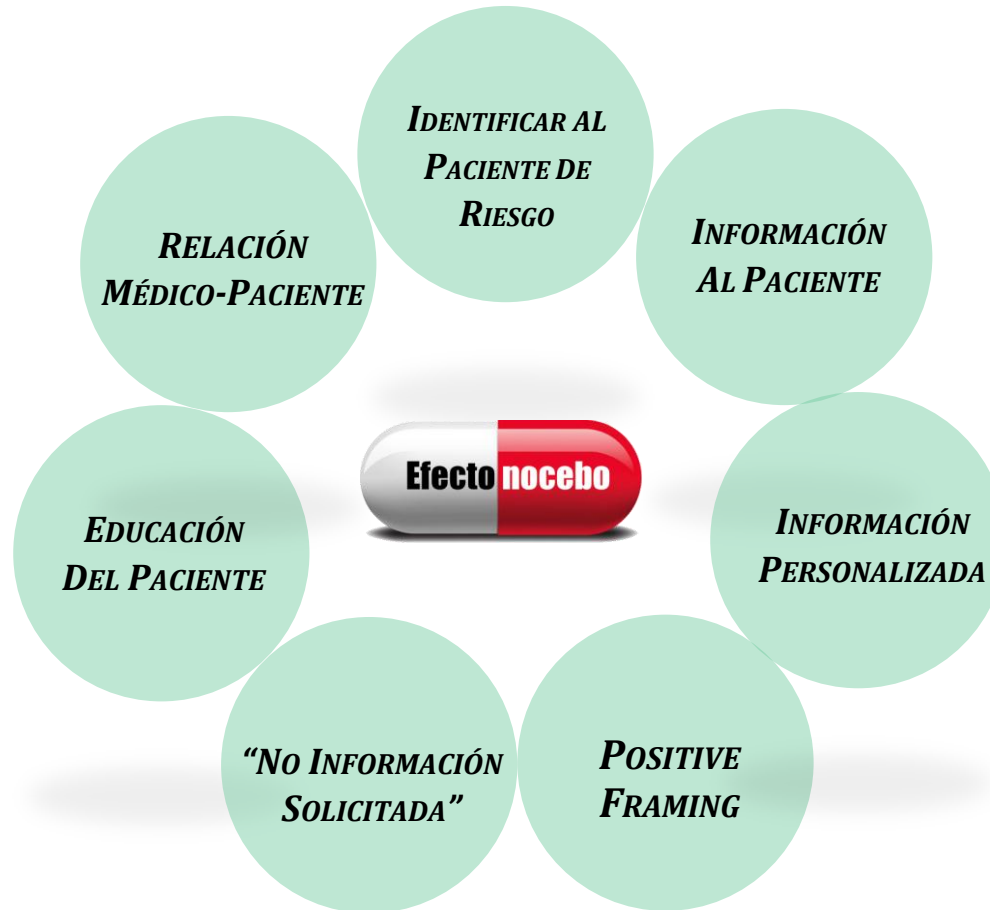
Tweehuysen, L et al. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70:60-68

Avouac, J et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018; 47:741-748.

Scherlinger M et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2018.

# “EFECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

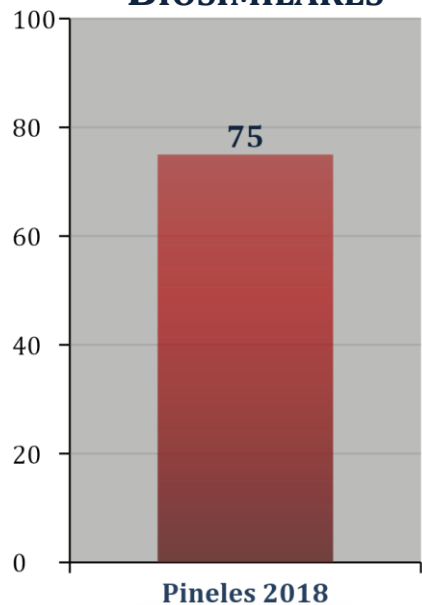
¿QUÉ PODEMOS HACER?



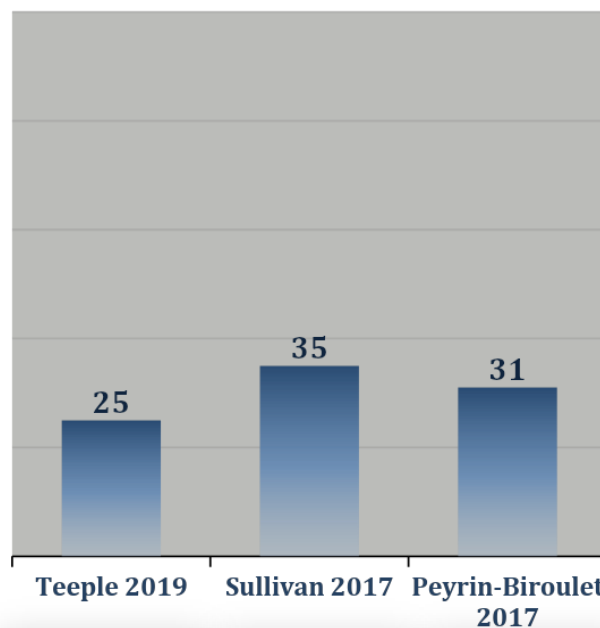
# “EFECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

## ¿CUÁLES SON LAS EXPECTATIVAS DE LOS PACIENTES?

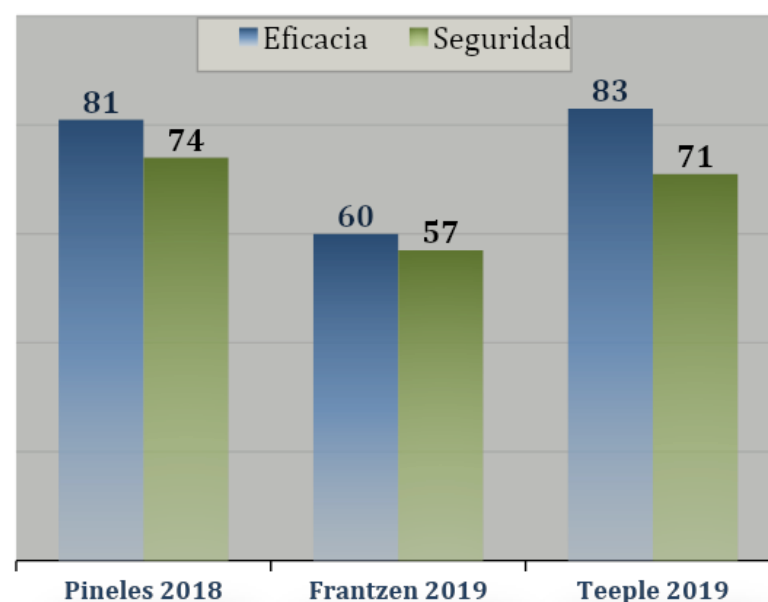
### DESCONOCIMIENTO BIOSIMILARES



### NINGUNA PREOCUPACIÓN



### PRINCIPALES PREOCUPACIONES



# “EFEECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

## ¿CÓMO IDENTIFICAR A LOS PACIENTES DE RIESGO?

*No hay una única herramienta para identificar a los pacientes de riesgo.*

- *Beliefs about Medication Questionnaire (BMQ-Specific)*
- *Perceived sensitivity to medicines (PSM) scale.*
- *Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS).*
- *Healing Encounters and Attitudes Lists (HEAL): factores psicosociales, expectativas, relación con el sistema sanitario, et...).*
- *Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)*
- *Illness Perception Questionnaire (IPQ)*

# “EFEECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

## ¿CÓMO INFORMAR?

- ***No información consentida***
- ***Consentimiento informado contextualizado***  
***En pacientes de riesgo menor información sobre efectos adversos***
- ***Marco positivo (positive framing)***
  - ***“95% de tolerancia en lugar de 5% de efectos adversos”***
  - ***Reduce 1/3 los síntomas atribuidos al fármaco en otras indicaciones***
- ***Informar sobre el efecto nocebo***
  - ***Más del 75% de los pacientes no creen en el efecto nocebo.***
  - ***Más fácil que obvien los efectos adversos inespecíficos.***

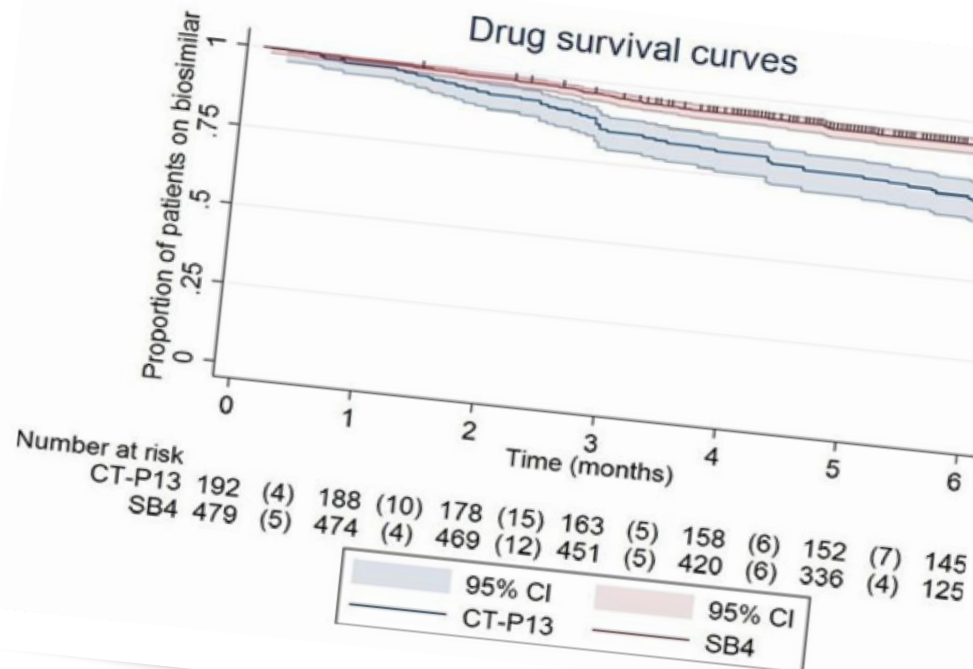
# “EFECTO NOCEBO”: BIOSIMILARES

## ¿Es EFICAZ INFORMAR?

- N=222 Remicade a C T-P13. *Información telefónica*
- N=643 Enbrel a SB4. • *Información por equipo nacional*
  - *Facilidad de acceso*
  - *Menor coste y reacciones locales*

Aceptación 88%

Aceptación 99%





# “EFEECTO NOCEBO”: CONSENSO

**Statement 1.** The nocebo effect is under-recognised in the era of biosimilars. The nocebo effect can occur when initiating a biosimilar, or when switching to a biosimilar.  
(92% acceptance rate, very low-quality evidence)

**Statement 3.** When using a biosimilar, caution is needed not to attribute every side effect directly to the treatment, because some side effects may be related to nocebo.  
(100% acceptance rate, very low-quality evidence)

**Statement 4.** The nocebo effect may negatively impact on the cost-savings of biosimilars.  
(92% acceptance rate, very low-quality evidence)

## Prevention and Management of the Nocebo Effect

**Statement 6.** Patient-health-care provider relationship is a key driver of acceptance of biosimilars, and limits the risk of negative bias and the nocebo effect.  
(100% acceptance rate, very low-quality evidence)

**Statement 7.** Lack of knowledge among patients about the effectiveness and safety of biosimilars contributes to the nocebo effect, and should therefore be minimised.  
(92% acceptance rate, very low-quality evidence)

**Statement 9.** Education about biosimilars should be tailored to the individual patient, taking into account their risk profile for the nocebo effect.  
(77% acceptance rate, very low-quality evidence)

**Statement 10.** Positive framing is recommended to reduce the nocebo effect.  
(100% acceptance rate, very low-quality evidence)

## CONCLUSIONES

- El **efecto nocebo** tras el switch a un biosimilar (*retirada por efectos adversos subjetivos o pérdida de respuesta sin datos objetivos que se rescata con el fármaco de referencia*) se sitúa alrededor del **12%**.
- Existen **factores predictivos** que nos permiten identificar a los pacientes de riesgo: escasa **confianza**, **efectos adversos previos**, **sensibilidad percibida** a los fármacos, **expectativas** negativas, etc.
- Se pueden tomar **medidas** para minimizar este efecto:
  - Información
  - Relación médico-paciente
  - Marco positivo



GRACIAS POR  
SU ATENCIÓN