



# **REGISTRO ESPAÑOL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS**

**(Fase III)**

**INFORME 2021**

## Contenido

Contenido .....	2
Estado y situación de BIOBADASER Fase III .....	3
<i>Novedades 2021 de la Fase III de BIOBADASER.....</i>	5
<i>Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2021 en BIOBADASER.....</i>	5
<i>Centros participantes .....</i>	6
<i>Listado de investigadores participantes en BIOBADASER fase III.....</i>	7
Monitorización .....	10
Farmacovigilancia .....	23
<i>Notificación acontecimientos adversos graves .....</i>	23
<i>Notificación de acontecimientos adversos no graves .....</i>	25
Otros .....	26
<i>Noticias.....</i>	26
<i>Colaboraciones internacionales .....</i>	26
Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos .....	28
<i>Tabla 4.- Características de los pacientes incluidos en BIOBADASER 3.0. ....</i>	28
<i>Tabla 5.- Descriptivo de los tratamientos.....</i>	29
<i>Tabla 6.- Frecuencia de todos los acontecimientos adversos por grupos.....</i>	31
<i>Tabla 7.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves o mortales. ....</i>	33
<i>Tabla 8.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos. ....</i>	35
<i>Tabla 9.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos graves. ....</i>	36
<i>Tabla 10.- Descriptivo de índices de actividad.....</i>	37
ANEXO .....	38
<i>Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos por SOC comunicados a BIOBADASER Fase III.....</i>	38
<i>Tabla II.- Relación de acontecimientos adversos de gravedad mortal registrados entre 14 de octubre de 2020 y 13 de octubre de 2021.....</i>	39
<i>Publicaciones año 2021 .....</i>	41

## **Estado y situación de BIOBADASER Fase III**

---

Este es el sexto informe de la Fase III de BIOBADASER (esta fase del registro arrancó el 17 de diciembre de 2015). No se han producido modificaciones con respecto a los criterios de inclusión de pacientes. El proyecto sigue siendo un registro abierto a la entrada y reclutamiento de nuevos pacientes.

### *El impacto de la pandemia*

La irrupción de la pandemia por COVID-19 apenas ha afectado en el reclutamiento de nuevos pacientes. En cuanto a las cifras concretas, a pesar de la pandemia, el ritmo de inclusión de nuevos pacientes se ha mantenido en cifras similares, o incluso superiores a los años previos. De hecho, se han incluido más de 1.600 nuevos pacientes con respecto al informe previo.

Las visitas de seguimiento han sido las más afectadas en los dos últimos años. En muchos centros, los investigadores han informado de los problemas para realizar visitas presenciales de seguimiento a los pacientes fruto de las indicaciones en materia de Salud Pública realizadas y del funcionamiento propio de los Servicios de Reumatología durante estos dos últimos años. A pesar de todo, la situación en este año 2021 ha mejorado y se han recuperado visitas de seguimiento de pacientes que no pudieron acudir el año pasado por la pandemia. En este sentido, se considera cumplido el objetivo que nos marcamos cuando se produjo la pandemia: Intentar mantener el número de pacientes en seguimiento activo en el registro, siendo flexibles mientras duraran las restricciones para el acceso a las consultas externas de los Servicios de Reumatología participantes. La situación, en este sentido, ha vuelto a la normalidad en casi todos los centros participantes y ningún centro informa en el momento de la elaboración de este informe de problemas sistemáticos a la hora de poder concertar visitas de seguimientos con sus pacientes.

Actividades del proyecto como la reunión anual de investigadores y la monitorización in-situ se han recuperado a lo largo de este año.

### *Cambios en los centros de BIOBADASER*

En el momento de la redacción de este informe, participan activamente en el estudio 28 centros. Los últimos centros incluidos en BIOBADASER han sido el Hospital de Ourense y el Hospital Doce de Octubre a lo largo del año 2020.

En el presente año se han realizado diferentes actividades para asegurar la actividad de todos los centros en el proyecto. Se han identificado situaciones concretas en hospitales como el Hospital Virgen del Rocío y Hospital San Jorge de Huesca. La Comisión de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología, en su reunión de octubre de 2021, decidió la salida de estos dos centros ante un problema de actividad (inclusión de nuevos pacientes, seguimiento de

los ya incluidos). Próximamente se abrirá el plazo para la entrada de nuevos centros participantes.

Este año se han incorporado al proyecto nuevos biosimilares y otras moléculas consideradas de interés.

#### *Investigador principal y Comité Científico*

La Dra. Isabel Castrejón fue nombrada Investigadora Principal (IP) del estudio BIOBADASER en noviembre de 2020. La renovación del Comité Científico queda pendiente para el año 2022. A la espera de estos cambios, la composición actual del Comité Científico es la siguiente:

- Javier Manero, Hospital Universitario Miguel Servet.
- Rosa Roselló, Hospital de San Jorge.
- César Hernández García, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
- Dolores Montero Corominas, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

El Dr. Manuel Pombo, médico reumatólogo del Hospital de Santiago, ha dejado de participar como colaborador externo desde junio de este año 2021.

El coordinador científico del proyecto en 2021 ha seguido siendo Carlos Alberto Sánchez Piedra; Nuria Montero y Jesús Tomas Sánchez Costa se mantienen como monitores del estudio; y, Fernando Sánchez Alonso continúa como estadístico de BIOBADASER.

Por su parte la AEMPS ha mantenido su apoyo financiero y como promotor para BIOBADASER.

Los laboratorios que patrocinan BIOBADASER a diciembre de 2021 son Abbvie, BMS, Celltrion, Galápagos, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Regeneron, Samsung Bioepis y UCB.

#### *Cambio del CEI de referencia*

El estudio cuenta con el dictamen favorable como CEI de referencia del Hospital Clinic de Barcelona. En julio de 2020 se procedió al cambio de CEI de referencia, comunicando en primer lugar al Hospital Clinic de Barcelona esta petición (debido a que el centro había dejado de participar en el estudio) y, a continuación, se comunicó al CEI del Hospital Universitario de Canarias que se solicitaba que fuera nuevo CEI de referencia del estudio, algo que quedó aceptado y así consta en los archivos del estudio.

## **Novedades 2021 de la Fase III de BIOBADASER**

Este año se ha decidido mantener la estructura del proyecto y del CRD electrónico. Se han incluido nuevos apartados para completar variables relacionados con dos sub-estudios:

- COVIDSER study: COVID-19 en pacientes con enfermedad reumática.
- Drug utilisation study of upadacitinib (Rinvoq™) in Europe to evaluate the effectiveness of additional risk minimisation measures.

## **Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2021 en BIOBADASER**

Se han incluido en el CRD del estudio los siguientes tratamientos entre el 1 de diciembre de 2020 y el 15 de noviembre de 2021:

- Tremfya.
- Jyseleca.
- Ruxience.

El listado completo de fármacos disponibles en BIOBADASER a fecha de este informe es el siguiente:

- 1 Enbrel
- 2 Remicade
- 3 Humira
- 4 Kineret
- 5 Mabthera
- 6 Orencia
- 7 Roactemra
- 8 Ocrevus
- 9 Simponi
- 10 Cimzia
- 11 Ilaris
- 12 Benlysta
- 13 Stelara
- 14 Remsima
- 15 Inflectra
- 16 Prolia
- 17 Otezla
- 18 Cosentyx
- 19 Benepali
- 20 Flixabi
- 21 Truxima
- 22 Xeljanz
- 23 Olumiant
- 24 Erelzi
- 25 Kevzara
- 26 Rixathon

- 27 Riximyo
- 28 Taltz
- 29 Amgevita
- 30 Rinvoq
- 31 Hyrimoz
- 32 Imraldi
- 33 Hulio
- 34 Zessly
- 35 Idacio
- 36 Tremfya
- 37 Jyseleca
- 38 Ruxience

### **Centros participantes**

El 1 de septiembre 2016 se realizó una descarga de la base de datos con la que se realizó una valoración del número de pacientes incluidos en cada centro. Con estos datos y los informes de la monitorización online se seleccionaron los 20 centros más reclutadores.

En diciembre 2016 se comunicó a cada centro si continuaban o no en el estudio mediante una carta a los investigadores. El número de centros activos en el estudio se mantuvo estable durante el año 2017.

Durante el año 2018, BIOBADASER contaba con la participación de 20 centros activos hasta septiembre. A partir de este mes el número de centros en el estudio es de 28.

En el mes de septiembre de 2019 se dio de baja al centro Complejo Hospitalario de Jaén que participaba hasta la fecha en BIOBADASER. En diciembre del año 2019 se procedió a comunicar la baja del Hospital Clinic i Provincial y en enero de 2020 se comunicó la baja del Hospital La Princesa de Madrid por inactividad prolongada en el registro. La salida de estos tres centros se ha visto compensada por la entrada de los siguientes: Hospital Doce de Octubre (diciembre 2019), Hospital de Ourense (mayo 2020) y Hospital Gregorio Marañón (julio 2020).

El listado actualizado de centros participantes y activos a fecha 15 de noviembre de 2019 es el siguiente:

#### **Centros participantes**

<b>CENTROS</b>
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Gregorio Marañón
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín

Hospital General Carlos Haya
Hospital General San Jorge
Hospital General Universitario de Valencia
Hospital Ourense
Complejo Hospitalario Universitario de Granada
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital General Universitario de Alicante
Hospital General Universitario de Elda
Hospital Universitario de Canarias
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Hospital Universitario Reina Sofía
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Complejo Hospitalario de Salamanca
Hospital Universitario Doce de octubre
Hospital General de Granollers
Hospital del Mar
Hospital de Burgos
Hospital Son Llatzer
Hospital de Basurto
Hospital Puerta de Hierro
Hospital Virgen de la Arrixaca

### Listado de investigadores participantes en BIOBADASER fase III

A continuación, se facilita un listado de los investigadores de los centros activos y que han participado en el BIOBADASER durante el 2021.

- Dolores Ruiz Montesinos, Silvia Ricca, Maria del Carmen Vargas (Hospital Universitario Virgen Macarena).
- Manuel Pombo, Eva Pérez-Pampín (Hospital Clínico Universitario de Santiago).
- Francisco Javier Manero, Chesús Beltrán, Jesús Marzo, Marta Medrano, Ángela Pecondón, Álvaro Lesta Arnan, Carlos Vázquez, Erardo Meriño Ibarra (Hospital Universitario Miguel Servet).
- Javier García González, Patricia Lavilla, Manuela Castilla, Miriam Retuerto, Julio Sánchez Martín (Hospital Doce de Octubre).
- Carlos Rodríguez Lozano, Yanira Pérez Vera, Antonio Naranjo, Soledad Ojeda, Félix Francisco Hernández, Juan Carlos Quevedo, Celia Erausquin, Cristina Hernandez Santana y Íñigo Rúa (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín).

- Sara Manrique, Blanca Panero Marta Rojas Gimenez, Antonio Fernández Nebro, María Victoria Irigoyen, Inmaculada Ureña (Hospital General Carlos Haya).
- Rosa Roselló Pardo, Blanca Garcia Magallón (Hospital General San Jorge).
- Cristina Campos, Javier Calvo, Isabel Balaguer Trull (Hospital General Universitario de Valencia).
- Isabel Castrejón, Alejandro Santoyo Contreras, José María Álvaro-Gracia (Hospital Universitario Gregorio Marañón).
- Rafael Cáliz Cáliz, Teresa Vallejo, Cristina Membrive (Complejo Hospitalario Universitario de Granada).
- Cesar Díaz Torné, Ana Milena Millan Arciniegas, José María de Llobet (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Paloma Vela, Rocío Caño, Silvia Gómez (Hospital General Universitario de Alicante).
- Raquel Martín Domenech, Francisca Sivera, Cristina Fernández Carballido, Carlos Pérez Barba, Paula Marcos (Hospital General Universitario de Elda).
- Sagrario Bustabad, Lorena Expósito, Alicia García Dorta, Vanesa Hernández y Esmeralda Delgado (Hospital Universitario de Canarias).
- Melchor Alvarez de Mon, Ana Turrión, Laura Barrio, Cristina Bohorquez, Ana Sánchez Atrio, Ana Pérez Gómez, Atusa Morasat (Hospital Universitario Príncipe de Asturias).
- Eduardo Collantes, Montserrat Romero Gómez, Rafaela Ortega, Jerusalem Calvo, Pilar Font, Desiré Ruiz (Hospital Universitario Reina Sofía).
- Lourdes Mateo, Susana Holgado, Melania Martínez Morillo, Agueda Prior (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol).
- Elena Alonso Blanco, Juan Povedano, Esteban Rubio (Hospital Universitario Virgen del Rocío).
- Jesús Carlos Fernández López, Mercedes Freire (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña).
- Olga Martínez, Cristina Hidalgo, Alba Quesada Moreno, Carlos Montilla, Jose Hernández Madrid (Complejo Hospitalario de Salamanca).
- Diana Sueiro (Hospital de Ourense).
- Noemí Busquets, Hospital General de Granollers), Clara Sánchez Avilés
- Carolina Pérez García (Hospital del Mar).
- María Colazo Burlato, José Luis Alonso Valdivielso, Javier Alegre, Jose Andrés Lorenzo Martín, Bonifacio Álvarez Lario (Hospital de Burgos).



- Inmaculada Ros, Amparo Heliadora Blanco, Catalina Melia Mesquida (Hospital de Son Llatzer).
- Juan María Blanco Madrigal, María Luz García Vivar (Hospital Universitario de Basurto).
- José Campos Esteban (Hospital Puerta de Hierro).
- Manuel José Moreno Ramos, Ana Castillo (Hospital Virgen de la Arrixaca).

## Monitorización

---

En la monitorización del 2021 han participado 28 centros (7 centros de la fase 2, 12 centros al inicio de la fase 3, 6 nuevas incorporaciones en 2018 y 3 que se han incorporado a mediados de 2020).

Este año debido a la pandemia de COVID-19 la monitorización de BIOBADASER ha continuado con las modificaciones que se implementaron el año pasado, de manera que se pudieran realizar los dos procesos de monitorización:

**Monitorización insitu:** En 27 de los 28 centros activos. En uno de los centros (Comp. Hosp. De Ourense), la IP del centro no consiguió concertar una fecha con los monitores para realizar la visita de monitorización.

**Monitorización online:** Pacientes incluidos desde mayo 2020 hasta mayo 2021.

Este año se mantuvo el cambio en el orden de la monitorización, manteniendo primero la monitorización online para realizar el último semestre del año la monitorización insitu limitada por las restricciones de movimiento impuestas por la pandemia de COVID-19.

La monitorización online se realizó entre mayo y junio 2021, con lo que el periodo de monitorización de datos de los pacientes fue desde mayo 2020 hasta mayo 2021.

La monitorización insitu se inició en la última semana de agosto y se ha desarrollado hasta la primera semana de noviembre.

## Monitorización online

### Objetivos

Los objetivos de la monitorización online son:

- Revisar los datos de todos pacientes, tratamientos, revisiones y acontecimientos adversos (AA) que hayan sido incluidos por cada centro en la plataforma en el periodo que comprende desde mayo 2020 hasta mayo 2021.
- Localizar los datos erróneos, contradictorios o problemáticos mediante la revisión de la información recogida en la plataforma. Estas incidencias detectadas en la monitorización se recogen en un documento Excel que se envía a cada centro para su resolución por parte de los investigadores.
- Reducir el número de datos sin responder (*missing*) en los pacientes, solicitando la cumplimentación a los investigadores.

## Proceso de la monitorización online

Para la realización de la monitorización online se establecieron las siguientes medidas y plazos temporales:

- En la monitorización de este periodo se han revisado todos los pacientes que fueran nueva inclusión desde mayo 2020 hasta la fecha de realización la descarga de datos del volcado en mayo 2021.
- También se revisaron los nuevos tratamientos y revisiones que se hayan incluido entre mayo 2020 y mayo 2021 en pacientes que hubiesen sido introducidos con anterioridad a este periodo.
- Se revisan todos los AA incluidos en el periodo que va desde mayo 2020 a mayo 2021.
- Durante el mes de abril de 2021 se realizó la revisión de los archivos de sintaxis de SPSS de manera que se confirmaron las incidencias que se iban a solicitar y en algunos casos se incluyeron algunas nuevas incidencias que se detectaron a lo largo del año. A continuación, se especifican algunos puntos de interés sobre la monitorización online:
  - Pacientes que hayan sido incluidos dentro del periodo de reclutamiento establecido (inicio de tratamiento biológico a partir del 17 de diciembre 2013) al inicio de la fase 3.
  - Los pacientes deben tener al menos un tratamiento biológico.
  - La recogida de AA y cumplimentación del algoritmo de Naranjo solo en AA graves.
  - Que se hayan realizado y cumplimentado las visitas de seguimiento anuales, de manera que los todos los pacientes tengan al menos un dato al año sobre su estado.
  - La recogida de índices de actividad en los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y lupus.
  - Revisar que los índices autocalculados de la plataforma coinciden con los datos recogidos por los investigadores.
  - Comprobar que el índice de Charlson, comorbilidades de los pacientes y las fechas de diagnóstico se han cumplimentado.
  - La recogida de datos de peso y talla en el momento de inclusión del paciente (inicio del tratamiento biológico por el cual el paciente entra en el estudio).
  - Inclusión del peso en todas las visitas de revisión anuales.

- Revisar la correcta recogida de dosis y periodicidad de los tratamientos biológicos.
- Confirmar la recogida de tratamientos concomitantes de los fármacos biológicos.
- Se han monitorizado online un total 1569 pacientes de nueva inclusión.
- Se han monitorizado online un total de 6612 pacientes con nuevos tratamientos, revisiones y/o acontecimientos adversos.
- En total se han revisado 12915 líneas de datos en la base global de SPSS que se usó para la monitorización online.
- En la **tabla 1** se señala el número de pacientes que se monitorizan online en cada centro y el número de líneas de la base de datos que se generan en el archivo de SPSS y que se han de revisar. La última columna de la tabla es el número de líneas de SPSS que se generan por cada paciente que hay que monitorizar en el centro. Esto es un indicador indirecto que nos puede permitir evaluar el número de posibles errores e incidencias que se generan por paciente.
- Las incidencias de cada centro se recogieron en un archivo Excel que se envió a cada centro el 26 de junio para que las pudieran resolver y enviar las respuestas antes del 26 de julio.

**Tabla 1.** Número de pacientes y líneas de SPSS que se monitorizaron online en cada centro.

Centro	Nº Pacientes a revisar	% pacientes para revisar por centro	Nº líneas de SSPS a revisar por centro	% líneas por centro	Líneas SPSS generadas por paciente a revisar
Complejo Hosp. Univ. de A Coruña	267	4,04%	509	3,9%	1,91
Hospital 12 de octubre	214	3,24%	243	1,9%	1,14
Hospital Clínico Univ. de Santiago	256	3,87%	431	3,3%	1,68
Hospital de Basurto	61	0,92%	163	1,3%	2,67
Hospital de Burgos	166	2,51%	275	2,1%	1,66
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín	352	5,32%	562	4,4%	1,60
Hospital de Granollers	86	1,30%	185	1,4%	2,15
Hospital de la Arrixaca	140	2,12%	215	1,7%	1,54
Hospital de Ourense	36	0,54%	42	0,3%	1,17
Hospital de Salamanca	126	1,91%	223	1,7%	1,77
Hospital de Santa Creu i San Pau	239	3,61%	458	3,5%	1,92
Hospital del Mar	139	2,10%	232	1,8%	1,67
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	65	0,98%	75	0,6%	1,15
Hospital Germans Trias i Pujol	159	2,40%	495	3,8%	3,11
Hospital Gral. Carlos Haya	367	5,55%	936	7,2%	2,55
Hospital Gral. De Elda	202	3,06%	596	4,6%	2,95
Hospital Gral. De Valencia	325	4,92%	480	3,7%	1,48
Hospital Gral. San Jorge	603	9,12%	1147	8,9%	1,90
Hospital Gral. Univ. de Alicante	561	8,48%	1638	12,7%	2,92
Hospital Príncipe de Asturias	291	4,40%	499	3,9%	1,71
Hospital Puerta del Hierro	68	1,03%	98	0,8%	1,44
Hospital Son Llatzer	199	3,01%	423	3,3%	2,13
Hospital Univ. de Canarias	375	5,67%	653	5,1%	1,74
Hospital Univ. Miguel Servet	623	9,42%	977	7,6%	1,57
Hospital Univ. Reina Sofia	291	4,40%	568	4,4%	1,95
Hospital Univ. Virgen Macarena	253	3,83%	467	3,6%	1,85
Hospital Virgen de las Nieves	136	2,06%	309	2,4%	2,27
Hospital Virgen del Rocio	12	0,18%	16	0,1%	1,33
<b>Total</b>	<b>6612</b>	<b>100,00%</b>	<b>12915</b>	<b>100,0</b>	<b>66,12</b>

Tras revisar los resultados de la monitorización online se considera que hay que seguir trabajando en varios puntos de interés:

- **Datos sin responder o missing:** Este tipo de incidencia es recurrente en BIOBADASER, ya que, en la recogida de peso, factor reumatoide, antiCCP, ANA y HLA-B27 siguen apareciendo missing, especialmente en las visitas de seguimiento. La recogida de los datos de comorbilidades e índice de Charlson ha mejorado, aunque este año se ha hecho especial hincapié en la recogida de las fechas de diagnóstico de las comorbilidades del paciente.
- En cuanto a los **acontecimientos adversos:** Con respecto al año pasado ha disminuido el número de AA que no tenían respondido la sección de tratamientos concomitantes.

- **Índices de actividad (DAS28, BASDAI, SLEDAI):** Este año se han vuelto a enviar a los centros incidencias de pacientes en los que faltan índices de actividad al inicio del primer tratamiento y, especialmente, en las revisiones.
- **Talla y peso:** Sigue siendo una incidencia en un elevado número la falta de datos de peso y talla. Se continúa pidiendo a los investigadores que hagan un esfuerzo para recoger estos datos tanto a la inclusión de los pacientes en el estudio como en las visitas posteriores.

### **Monitorización insitu**

La monitorización insitu de este año **se realizó en todos los centros activos, menos en el Complejo Hospitalario de Ourense debido a que la IP del centro no pudo facilitar una fecha para la visita debido a que se encontraba de baja (un total de 27 de los 28 participantes).**

A continuación, se detallan los objetivos de esta monitorización, la duración y qué proceso se siguió en su realización:

### **Objetivos**

Los objetivos de la monitorización insitu son los siguientes:

- Comprobar que se ha realizado la correcta recogida de los consentimientos informados (CI) de los pacientes que son incluidos en la fase 3. En esta ocasión se revisaron los CI de 20 pacientes por centro.
- Revisar los documentos fuente de los cuales los investigadores obtienen la información con la que cumplimentan la plataforma del BIOBADASER y de esta manera confirmar si existen discrepancias entre los documentos fuente y los datos incluidos en plataforma.
- Revisar el archivo del Investigador de cada centro con el fin de confirmar si toda la documentación está completa y actualizada y, en su caso, incluir los documentos que falten y dejar el archivo actualizado.

### **Duración de la Monitorización insitu**

Este año la monitorización insitu comenzó la última semana de agosto y se extendió hasta la primera semana de noviembre.

### **Contacto con los centros y selección de pacientes para la monitorización**

Una vez decidido el plazo de monitorización insitu, se comunicó a los centros de forma que pudiesen comentar sus preferencias en cuanto a las fechas y pudiesen ser tenidas en cuenta.

Para el proceso de citación de las visitas insitu se dividió a los centros para monitorizar en grupos de 4 o 5 centros.

A cada uno de estos grupos se les enviaron posibles fechas dentro de periodos de dos semanas, de manera que los investigadores pudieran elegir los mejores días para ellos para la visita del monitor.

Una vez cerrada la fecha de la visita, en función de las necesidades del centro y la disponibilidad de las historias, se les envió entre 15 y 4 días antes de la monitorización un listado con los códigos de los pacientes que se iban a revisar. En el momento de enviar el listado de códigos se cierra el acceso a esos pacientes, pero no el acceso a la plataforma, de manera que puedan seguir trabajando en el estudio con el resto de pacientes.

Este año, al plantear el proceso de monitorización insitu se realizó una modificación en la solicitud del número de pacientes que se iban a monitorizar. En la monitorización de anteriores años (2017, 2018, 2019) se solicitaban 15 pacientes para monitorizar su historia clínica y documentos fuente, pero debido a que el número de datos (revisiones, nuevos tratamientos, acontecimientos adversos) que hay que revisar de cada paciente va aumentando al elevarse el tiempo de seguimiento, en la última monitorización de 2019 solo se pudieron revisar una mediana de 10 pacientes, y por tanto, con el fin de no hacer que los investigadores prepararan pacientes que luego no daba tiempo a revisar, se determinó que solo se pedirían 10 pacientes este año para la monitorización completa y se pedirían otros 10 pacientes adicionales para la revisión del CI. El método de selección de los pacientes se mantuvo igual que en anteriores monitorizaciones; se realizó una descarga de la base de datos de cada centro para seleccionar 20 pacientes. 10 de esos pacientes se monitorizaron al completo la historia clínica, documentos fuente y su consentimiento informado (CI) y en los otros 10 pacientes solo la correcta cumplimentación del CI.

Consideraciones sobre la monitorización insitu:

- No se tienen en cuenta incidencias que sucedan en los tres meses previos a la monitorización insitu en ese centro. Se recogieron estas incidencias para su corrección, pero no fueron consideradas errores en la monitorización.
- Se revisaron pacientes y visitas que hayan sido incluidas a partir del 17 de diciembre de 2015.
- En la selección de los 10 pacientes que se monitorizaron al completo se continuó aplicando un filtro, de manera que un 40% de los pacientes fueran pacientes con artritis reumatoide (AR) (4 pacientes) y el 60% restante con cualquier patología (6 pacientes). Este filtro pretende ajustar el porcentaje del total de pacientes con AR que hay en

BIOBADASER, (un 40% aproximadamente de los pacientes incluidos en la plataforma son AR).

### Procedimiento monitorización insitu

- **Consentimiento informado:** Se solicitaron a cada investigador los 20 CI de los pacientes seleccionados.
- **Archivo del estudio:** Se revisó y actualizó el archivo del investigador en cada centro, confirmando que tuvieran toda la documentación del estudio y cuál era el equipo investigador mediante la firma de los compromisos que pudieran faltar y la delegación de responsabilidades completada y firmada.
- Se solicitaron a los investigadores los **documentos fuente:**
  - Historia clínica: en su mayoría en formato electrónico, aunque algunos pacientes incluidos a principios de la fase 3 también tenían información en historia en papel.
  - Bases de datos de los propios servicios, tanto de pacientes como de tratamiento biológicos.
  - Notas de enfermería.
  - Anotaciones y cuadernos de recogida de datos en papel propios del servicio firmados y fechados por los investigadores del estudio.
- Revisión **sección de “Paciente”** del CRD:
  - En pacientes de nueva inclusión se puso especial interés en monitorizar datos clínicos como índices de actividad calculados o en las variables individuales que se usan para su cálculo, la fecha de diagnóstico de cada patología, las variables del índice de Charlson y tratamientos biológicos anteriores.
  - Los datos de peso y talla fueron revisados de manera que se confirmasen o en caso de ausencia intentasen cumplimentarse.
  - Revisar que se vaya recogiendo en todos los pacientes el nuevo dato de raza que ha sido incluido en el año 2020.
  - Se revisaron los pacientes sin biológico previo (naïve) para confirmar que no han recibido terapia previa.
  - En caso de que los pacientes que fueron perdida o no continúen en seguimiento se solicitó a los investigadores que cumplimenten la información en la plataforma.
  - Confirmar en caso de que el paciente hubiera fallecido, la causa de exitus haya sido recogida como AA en la plataforma.



- Revisión **sección de “Tratamientos”** del CRD:
  - En los pacientes de nueva inclusión se revisó la recogida de los índices de actividad en caso de que la patología del paciente lo requiera.
  - Que todos los tratamientos fueron incluidos y se confirmó que los pacientes que aparecen como monoterapia no llevaron ningún tratamiento concomitante.
  - Con respecto a la monoterapia se revisó que en caso de llevar solo corticoides y ningún otro FAME estuviera o fuese marcada la opción monoterapia.
  - En los cambios de tratamiento se revisó la recogida del motivo de la finalización del tratamiento, tanto en el CRD como en historia clínica, y en caso de que el motivo fuera un AA, que este haya sido recogido en la sección de acontecimientos adversos
  - En los pacientes se monitorizó que todos los tratamientos que haya llevado el paciente desde el 17 de diciembre 2015 estén incluidos en la plataforma y se puso especial cuidado en los cambios de dosis (optimizaciones del tratamiento) por si en las revisiones anuales no se hubiera recogido la última modificación de dosis.
  - Se intentó confirmar que las dosis y periodicidades recogidas encajen con el tratamiento biológico incluido en la plataforma.
  - Se revisaron también que se hubiera recogido un peso en cada revisión anual o cambio de tratamiento.
  - Se insistió a todos los centros en la importancia de hacer las revisiones anuales.
- Revisión **sección de “Acontecimientos adversos”** del CRD:
  - Se continúa haciendo hincapié en que se recojan todos los acontecimientos adversos que se hayan producido desde la inclusión del paciente en el estudio, inicio del biológico por el que se incluye el paciente en BIOBADASER.
  - En las finalizaciones de tratamiento o posibles exitus producidos por un AA se vigiló que se hubiera recogido el AA.
  - Se controló la recogida completa de todos los tratamientos concomitantes a la aparición del AA.
  - Acontecimientos adversos graves y no graves que tengan cumplimentado el algoritmo de Naranjo.

### **Definición de incidencias leves/graves y desviaciones menores/mayores de protocolo**

Con el fin valorar la calidad de los datos de cada centro antes de la monitorización insitu se redactó y envió a todos los investigadores el documento **“Plan de monitorización insitu 2021”**

donde se describieron las definiciones de lo que se iba a considerar una desviación menor o mayor del protocolo y qué se consideraría como incidencia leve o grave.

Para la evaluación de cada centro se recogieron el número de incidencias leves, incidencias graves y se calculó el número de pacientes que tienen al menos una incidencia leve o una grave. Con este número de pacientes con al menos una incidencia se calculó el “% de incidencias leves” y el “% de incidencias graves”, que se realizó dividiendo el número de pacientes con al menos una incidencia (leve o grave) partido por el número de pacientes en los que ha sido monitorizada su historia clínica y documentos fuente.

Para el cálculo del “% de desviaciones menores” y del “% de desviaciones mayores” se divide el número de pacientes con al menos una desviación (menor o mayor) por el número de pacientes que se solicitaron a los centros en el listado de la monitorización; en todos los centros se revisa el archivo del investigador.

Mediante estos porcentajes podremos valorar la calidad de los datos de cada centro y comparar cada centro con la media de todos los centros y con sus resultados de años anteriores.

#### **Desviaciones menores:**

- Una historia sin localizar (Si es de algún paciente fallecido no se contará como desviación). Más de 2 historias sin localizar se considerará como desviación mayor.
- Falta firma de médico o paciente en CI (una de las dos firmas).
- CI cumplimentado por el médico y no por el paciente.
- Ausencia de fecha del médico o del paciente en CI (una de las dos fechas).
- Centro sin compromiso de investigador fechado y firmado de algún miembro del equipo investigador. En las siguientes visitas si hubiera incluido algún nuevo investigador y no existiera compromiso, se considerará desviación mayor de protocolo.
- Ausencia de documento de delegación de responsabilidades. La no actualización del documento en sucesivas visitas se considerará grave.
- La ausencia de otros documentos principales del estudio como, por ejemplo: protocolo, aprobaciones CEIC.

#### **Desviaciones mayores:**

- Paciente sin CI firmado.
- La ausencia de CI firmados por pacientes en el archivo del estudio.
- No tener un listado o método para la identificación de pacientes.

#### **Incidencias leves:**

- Comorbilidades no introducidas.
- Pruebas diagnósticas tuberculosis ausentes.
- Carencia de algún dato para calcular el índice de actividad.
- Errores tipográficos: Fecha de nacimiento mal indicada, fecha de diagnóstico, fecha de inicio y/o final de tratamiento o medicación errónea.
- Ausencia de medicación concomitante en AA
- AA no grave no comunicado.

**Incidencias graves:**

- Inicio de tratamiento biológico no comunicado.
- Interrupción de tratamiento biológico no comunicado.
- Cambio de tratamiento biológico no comunicado.
- Paciente sin identificar (hay código de identificación, pero no se puede relacionar con ningún nombre y apellido).
- AA grave no comunicado.
- AA grave sin cumplimentar Algoritmo de Naranjo.
- Fallecido no registrado.

En la **tabla 2a** se recogen los resultados de la monitorización insitu del año 2021.

En la **tabla 2b** se recogen las medias y medianas de incidencias en los años 2018, 2019 y 2021.

En el año 2020 no se pudo realizar monitorización insitu debido a la pandemia de COVID-19.

Este año se han revisado 10 pacientes en todos los centros, excepto en el Hospital Virgen del Rocio, donde la nuevo IP del centro solo había incluido 7 pacientes, el resto eran de anteriores IPs y no se tenían la información accesible.

En cuanto a la calidad de los datos podríamos indicar que, como se ve en la tabla 3, se puede observar que la media y/o mediana de incidencias leves ha aumentado casi 9 puntos con respecto a la última monitorización insitu de 2019; si se analizan estas incidencias leves la mayoría son acontecimientos adversos no recogidos y datos incluidos en el documento fuente y que se quedan sin incluir en la plataforma electrónica; por último, también hay un pequeño repunte de errores menores al transcribir los datos de los documentos fuentes al CRD electrónico.

En cuanto a las incidencias graves, no hay un aumento de las mismas, manteniéndose en los niveles de anteriores años. Destacan sobre todo interrupciones de tratamientos sin comunicar y algunos acontecimientos adversos graves sin recoger.

Podríamos concluir que los centros, en general, han empeorado levemente sus resultados. Esto puede deberse a problemas de carga de trabajo y de tiempo para dedicar al estudio debido a la pandemia de COVID-19 que podrían haber dificultado la recogida de datos. También se considera que la ausencia de monitorización insitu el año pasado ha podido influir en una relajación en la calidad de la recogida de los datos.

En cuanto a las desviaciones del estudio se ve que se mantiene en los niveles que había en 2019 y por tanto no se ha conseguido alcanzar niveles como los de 2018. La desviación principal es debido a errores en la recogida de los consentimientos informados (CI). En algunos centros no están cumpliendo correctamente con el procedimiento de recogida del CI al no dejar que el paciente cumplimente el documento completamente, de manera que el paciente rellene todo el CI y el médico responsable solo firme en su parte del CI.

Centro	Nº Pacientes requeridos (Hª clínica + solo CI)	Nº pacientes monitorizada Hª clínica	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	% Incidencias Leves	% Incidencias graves	Pacientes sin incidencias	Desviación menor	Desviación mayor	Pacientes desviación menor	Pacientes desviación mayor	% Desviación menor	% Desviación mayor
Hosp. 12 de Octubre	20	10	33	1	10	1	100%	10%	0	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Carlos Haya	20	10	22	2	8	2	80%	20%	2	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. De Basurto	20	10	60	0	8	0	80%	0%	2	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. De Burgos	20	10	21	1	10	1	100%	10%	0	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. De Elda	20	10	62	1	9	1	90%	10%	1	1	0	1	0	5%	0%
Hosp. De Granollers	20	10	24	0	9	0	90%	0%	1	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Del Mar	20	10	30	2	9	2	90%	20%	1	20	0	20	0	100%	0%
Hosp. Dr. Negrín	20	10	40	0	10	0	100%	0%	0	3	1	3	1	15%	5%
Hosp. Germans Trias i Pujol	20	10	39	0	9	0	90%	0%	1	4	0	4	0	20%	0%
Hosp. Gral. De Alicante	20	10	25	0	9	0	90%	0%	1	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Gral. De Valencia	20	10	17	1	8	1	80%	10%	2	3	0	3	0	15%	0%
Hosp. Miguel Servet	20	10	22	0	8	0	80%	0%	2	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Príncipe de Asturias	20	10	46	2	9	2	90%	20%	1	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Puerta de Hierro	20	10	36	2	10	2	100%	20%	0	6	2	6	0	30%	0%
Hosp. Reina Sofia	20	10	33	0	10	0	100%	0%	0	3	2	3	2	15%	10%
Hosp. San Jorge	20	10	43	1	10	1	100%	10%	0	4	0	4	0	20%	0%
Hosp. Santa Creu i San Pau	20	10	19	2	9	1	90%	10%	1	2	2	2	2	10%	10%
Hosp. Son Llatzer	20	10	21	5	9	4	90%	40%	1	3	3	3	3	15%	15%
Hosp. Univ. Canarias	20	10	28	1	8	1	80%	10%	2	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Univ. De A Coruña	20	10	39	0	10	0	100%	0%	0	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Univ. Gregorio Marañón	20	10	49	1	10	1	100%	10%	0	13	0	13	0	65%	0%
Hosp. Univ. Salamanca	20	10	77	2	10	2	100%	20%	0	1	0	1	0	5%	0%
Hosp. Univ. Santiago	20	10	53	0	9	0	90%	0%	1	2	0	2	0	10%	0%
Hosp. Virgen de las Nieves	20	10	72	2	10	2	100%	20%	0	6	1	6	1	30%	5%
Hosp. Virgen del Rocío	20*	7	16	0	7	0	100%	0%	0	0	6	0	6	0%	30%
Hosp. Virgen Macarena	20	10	29	0	9	0	90%	0%	1	0	0	0	0	0%	0%
Hospital Virgen de la Arrixaca	20	10	52	2	9	2	90%	20%	1	0	0	0	0	0%	0%
Comp. Hosp. de Ourense	20**														

**Tabla 2a.** Datos globales por centro de incidencias y desviaciones.

\*Se solicitaron 10 pacientes, pero el nuevo IP solo había incluido 7 pacientes; el resto eran de anteriores IPs y no se tenía la información accesible. \*\*No se realizó monitorización. La IP no ha podido cerrar una fecha para la visita

Resultados globales 2021	Nº pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor	Pacientes desviación menor	Pacientes desviación mayor
<b>Media</b>	9,9	37,33	1,04	9,11	0,96	2,63	0,63	2,63	0,56
<b>Mediana</b>	10	33	1	9	1	1	0	1	0
Resultados globales 2019	Nº pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor	Pacientes desviación menor	Pacientes desviación mayor
<b>Media</b>	10,43	28,39	1,82	9	1,43	2,79	0,36	2,79	0,36
<b>Mediana</b>	10	24,5	2	9	1	1	0	1	0
Resultados globales 2018	Nº pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor	Pacientes desviación menor	Pacientes desviación mayor
<b>Media</b>	11,45	36,05	1,7	10,55	1,4	1	0,55	1,05	0,6
<b>Mediana</b>	11	35	1	10,5	1	0,5	0	1	0

**Tabla 2b.** Resultados globales de la monitorización insitu 2018, 2019 y 2021. En 2020 no se pudo realizar visita de monitorización insitu.

## Aspectos relacionados con la monitorización

### Archivo del investigador

A todos los centros al inicio del estudio se les envió toda la documentación fundamental del estudio (*Archivo de Investigador*). Este archivo contenía la siguiente documentación:

- Aprobación del CEIC de Referencia (CEIm Hosp. Clinic).
- Aprobación del CEIC de cada centro.
- Documento AEMPS clasificando el estudio.
- Documento AEMPS autorizando el estudio.
- Protocolo última versión.
- HIP y CI última versión.
- Manual de investigador última versión.
- Algoritmo de selección e inclusión de pacientes.
- Contrato y/o documento de conformidad del centro.
- Compromiso del Investigador Principal y equipo investigador.
- Delegación de responsabilidades.
- Hoja de control de visitas monitorización.
- Informes de visitas monitorización insitu.
- Consentimientos firmados por pacientes.
- Manual de Monitorización insitu última versión.

En las visitas de monitorización insitu de este año se han vuelto a revisar los archivos de los centros para confirmar que toda la documentación está recogida y actualizada.

Este año se actualizó en todos los centros el cambio de CEIm de referencia, ya que se cambió el del Hospital Clinic i Provincial de Barcelona por el Hosp. Univ. de Canarias.

También se actualizó en todos los centros el plan de monitorización.

Se confirmaron los equipos investigadores, ya que se han producido algunos cambios a lo largo de estos dos años desde la última monitorización insitu. En caso de alguna nueva incorporación se firmaron nuevos compromisos del investigador y se actualizaron los documentos de Delegación de Responsabilidad.

Se volvió a insistir a los IPs del estudio de su responsabilidad a la hora de mantener el archivo del estudio y comunicar al promotor cualquier modificación en el equipo investigador.

### **Consentimiento Informado**

Respecto a los consentimientos informados, continúan recogándose en su mayoría en los centros, aunque como se ha comentado hay algunos centros donde se siguen cometiendo algunos errores como:

- Consentimientos informados que no se cumplimentan completamente por el paciente, de manera que algún dato como fecha, localidad es incluido por investigador.
- Consentimientos informados que se quedan en el archivo del centro deben ir también firmados por los investigadores; no es suficiente con que estén firmados por los pacientes.
- Algunos pacientes no reciben la copia de su CI, de manera que quedan en el centro las dos copias.

### **Farmacovigilancia**

---

#### **Notificación acontecimientos adversos graves**

En la **tabla 3a** se recoge el número de acontecimientos adversos graves (AAG) que se han comunicado en cada centro desde el 1 de noviembre de 2020 hasta el 31 de octubre de 2021 (ambos incluidos).

Para que un acontecimiento haya sido considerado grave debe cumplir los siguientes criterios:

- Haya producido la muerte del paciente
- Haya amenazado la vida del sujeto
- Haya sido la causa de la hospitalización del sujeto o la prolongación de ésta
- Haya producido una invalidez o incapacidad permanente
- Haya dado lugar a una anomalía o malformación congénita

- No haya producido nada de lo anterior, pero el investigador considere que es grave

En la tabla se clasifican el total de los AAG en dos tipos: las reacciones adversas graves (RAG) que son aquellas en las que el investigador ha establecido una relación causal entre el fármaco y el acontecimiento adverso y que se han notificado al sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, y los AAG, que son eventos que aparecen durante el tratamiento biológico, pero en los que el investigador no ha establecido una relación causal entre el acontecimiento y el tratamiento biológico. Estos últimos se recogen en BIOBADASER, pero no son comunicados.

Se han comunicado un total de 690 acontecimientos adversos graves, de los cuales 175 han sido reacciones adversas graves notificadas a la AEMPS y 515 acontecimientos adversos graves. La mediana del total de AAG comunicados por centro en BIOBADASER entre noviembre 2020 y octubre de 2021 ha sido de 13. La mediana de RAG ha sido de 3 y la de AAG no relacionados ha sido de 10.

**Tabla 3a.** Acontecimientos adversos graves comunicados en cada centro desde el 1 de noviembre de 2020 hasta el 31 de octubre de 2021.

Centro	Reacción adversa grave (RAG)	Acontecimiento adverso grave (AAG)	Total Acontecimientos graves comunicados 1 de noviembre 2020 – 31 de octubre 2021
Compl Hosp. Univ. de A Coruña	0	9	9
Hosp. 12 de Octubre	2	10	12
Hosp. Clínico Univ. De Santiago	2	11	13
Hosp. de Basurto	0	13	13
Hosp. De Burgos	5	11	16
Hosp. de Gran Canaria Dr Negrín	13	61	74
Hosp. De Granollers	2	4	6
Hosp. de la Santa Creu i Sant Pau	6	24	30
Hosp. de Salamanca	9	8	17
Hosp. Del Mar	4	11	15
Hosp. General Carlos Haya	4	8	12
Hosp. General San Jorge	14	73	87
Hosp. General Univ. De Alicante	1	87	88
Hosp. General Univ. De Valencia	5	28	33
Hosp. Germans Trias i Pujol	19	58	77
Hosp. Gral de Elda	10	30	40
Hosp. Gregorio Marañón	1	1	2
Hosp. Miguel Servet	59	15	74
Hosp. Ourense	0	1	1
Hosp. Príncipe de Asturias	7	7	14



Centro	Reacción adversa grave (RAG)	Acontecimiento adverso grave (AAG)	Total Acontecimientos graves comunicados 1 de noviembre 2020 – 31 de octubre 2021
Hosp. Puerta del Hierro	0	1	1
Hosp. Reina Sofía	4	10	14
Hosp. Son Llátzer	0	11	11
Hosp. Univ. de Canarias	2	7	9
Hosp. Univ. Virgen de las Nieves	0	5	5
Hosp. Univ. Virgen Macarena	3	10	13
Hosp. Virgen de la Arrixaca	3	1	4
Hosp. Virgen del Rocío	0	0	0

En amarillo se marcan los centros que no han comunicados ningún AAG y/o RAG.

### Notificación de acontecimientos adversos no graves

En la **tabla 3b** se recogen los acontecimientos adversos no graves que se han comunicado en cada centro desde el 1 de noviembre de 2020 hasta el 31 de octubre de 2021 (ambos incluidos).

De la misma manera que en el caso de los acontecimientos adversos graves, los acontecimientos adversos no graves se han clasificado en reacciones adversas no graves en las que el investigador ha establecido una relación causal entre el acontecimiento y el fármaco del estudio y en acontecimientos adversos no graves en aquellos en los que el investigador establece que no hay una relación causal entre el fármaco y el acontecimiento adverso.

Se han notificado un total de 3138 acontecimientos adversos, 932 de las cuales son reacciones adversas no graves y 2206 son acontecimientos adversos no graves.

**Tabla 3b.** Acontecimientos adversos no graves que se han comunicado en cada centro desde el 1 de noviembre de 2020 hasta el 31 de octubre de 2021

Centro	Reacción adversa (RA)	Acontecimiento adverso (AA)	Total Acontecimientos no graves comunicados 1 de noviembre 2020 – 31 de octubre 2021
Compl Hosp. Univ. de A Coruña	3	95	98
Hosp. 12 de Octubre	14	13	27
Hosp. Clínico Univ. De Santiago	21	46	67
Hosp. de Basurto	7	34	41
Hosp. De Burgos	20	34	54
Hosp. de Gran Canaria Dr Negrín	27	33	60
Hosp. De Granollers	5	53	58
Hosp. de la Santa Creu i Sant Pau	30	20	50
Hosp. de Salamanca	41	44	85
Hosp. Del Mar	10	98	108

Centro	Reacción adversa (RA)	Acontecimiento adverso (AA)	Total Acontecimientos no graves comunicados 1 de noviembre 2020 – 31 de octubre 2021
Hosp. General Carlos Haya	209	136	345
Hosp. General San Jorge	35	81	116
Hosp. General Univ. De Alicante	11	650	661
Hosp. General Univ. De Valencia	62	85	147
Hosp. Germans Trias i Pujol	63	169	232
Hosp. Gral de Elda	117	219	336
Hosp. Gregorio Marañón	1	1	2
Hosp. Miguel Servet	75	32	107
Hosp. Ourense	3	26	29
Hosp. Príncipe de Asturias	75	54	129
Hosp. Puerta del Hierro	4	3	7
Hosp. Reina Sofía	24	64	88
Hosp. Son Llàtzer	10	57	67
Hosp. Univ. de Canarias	22	73	95
Hosp. Univ. Virgen de las Nieves	6	14	20
Hosp. Univ. Virgen Macarena	35	71	106
Hosp. Virgen de la Arrixaca	2	1	3
Hosp. Virgen del Rocío	0	0	0

En amarillo se marcan los centros que no han comunicados ningún AA y/o RA.

## Otros

### Noticias

A lo largo del año se han llevado a cabo boletines de seguimiento mensuales para informar sobre el estudio a los investigadores.

### Colaboraciones internacionales

Colaboraciones internacionales en las que participa BIOBADASER:

- Grupo BIOBADAMÉRICA. Cuenta con la participación activa de Argentina, Brasil, Colombia, México, Paraguay y Uruguay
- Foreum-OMOP. Grupo de trabajo liderado por el Dr. Daniel Prieto Alhambra, profesor de Oxford.
- Eurospa. Proyecto colaborativo coordinador desde Dinamarca en el que participan registros europeos con interés en el área de las espondiloartropatías.

- JAK-POT (antiguo TOCERRA).

## Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

Los resultados del presente informe anual se refieren a los datos descargados el día 13 de octubre de 2021 (la anterior descarga para un informe anual se realizó el 14 de octubre de 2020). Desde el último informe anual se han registrado 1.644 nuevos participantes (+22,0% de crecimiento interanual). En la **tabla 4** se muestra la descripción de los participantes en el estudio. El perfil del paciente que está incluido en BIOBADASER es el de una mujer (62,7%), con una edad media actual de 55,5 años y que tiene una duración mediana de la enfermedad al inicio del tratamiento de 7,3 años (rango intercuartílico [2,7-14,2] años). Estos valores se han mantenido estables con respecto a los últimos informes anuales del proyecto.

**Tabla 4.- Características de los pacientes incluidos en BIOBADASER 3.0.**

Todos los biológicos			
Número de pacientes (%)	9129		
Mujer (%)	5723 (62.7)		
Edad media actual (DE)	55.5 (15.0)		
Edad media al inicio del tratamiento (DE)	51.4 (14.7)		
Duración mediana (P <sub>50</sub> ) de la enfermedad al inicio del tratamiento [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]	7.3 [2.7-14.2]		
Diagnósticos	n (%)		n (%)
Artritis Reumatoide	3558 (38.97)	Artritis Reactiva	26 (0.28)
Artritis o SpA Psoriásica	1851 (20.28)	Enfermedad de Still	24 (0.26)
EA	1540 (16.87)	Síndromes autoinflamatorios	20 (0.22)
Espondiloartropatía Indiferenciada	473 (5.18)	Esclerodermia	17 (0.19)
Artritis Idiopática Juvenil	251 (2.75)	Artropatía por Pirofosfato	17 (0.19)
Osteoporosis	205 (2.25)	Orbitopatía	13 (0.14)
Espondiloartritis Axial No Radiográfica	191 (2.09)	EA Juvenil	11 (0.12)
Lupus Eritematoso Sistémico	154 (1.69)	Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo	11 (0.12)
Vasculitis	121 (1.33)	Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	10 (0.11)
Artritis Enteropática	120 (1.31)	Polimialgia Reumática	9 (0.10)
Poliartritis Crónica Seronegativa	119 (1.30)	Sarcoidosis	8 (0.09)
Uveítis Sin Enfermedad Reumática	95 (1.04)	Psoriasis	5 (0.05)
Oligoartritis Crónica Seronegativa	63 (0.69)	Policondritis Recidivante	4 (0.04)
Síndrome de Sjögren Primario	52 (0.57)	Miopatía Inflamatoria	4 (0.04)
Enfermedad de Behçet	47 (0.51)	Síndrome IgG4	3 (0.03)

Overlap	42 (0.46)	Fascitis Eosinofílica	2 (0.02)
Síndrome Sapho	29 (0.32)	Síndrome Antifosfolípido Primario	2 (0.02)
Polimiositis / Dermatomiositis	27 (0.30)	Pioderma Gangrenoso*	1 (0.01)

Abreviaturas: DE, desviación estándar; SpA, espondiloartritis; EA, espondilitis anquilosante

\*Además del pioderma gangrenoso, cuatro patologías presentaron una frecuencia de 1 (0.01): síndrome de Felty, hidrosadenitis recidivante, amiloidosis y monoartritis.

El diagnóstico más frecuente es el de artritis reumatoide (39,0%), seguido de artritis psoriásica (20,3%) y espondilitis anquilosante (16,9%).

En la **tabla 5** aparece la descripción de los ciclos de tratamientos utilizados desde el inicio de BIOBADASER. La información aparece según línea de tratamiento (si el tratamiento se ha utilizado como primera opción terapéutica, o si se ha utilizado como segunda opción o posteriores, es decir, que el paciente haya tenido al menos un tratamiento biológico previo y éste ha sido suspendido).

**Tabla 5.- Descriptivo de los tratamientos.**

Fármaco	Biológico de primera opción		Biológico de 2ª opción o posterior		Todos
	n (%)	Δ	n (%)	Δ	n (%)
Humira	940 (14.2)	-2,4	912 (9.8)	-1,9	1852 (11.6)
Enbrel	701 (10.6)	-2,1	726 (7.8)	-1,5	1427 (8.9)
Simponi	380 (5.7)	-0,8	804 (8.6)	-0,3	1184 (7.4)
Roactemra	279 (4.2)	0	892 (9.6)	-0,7	1171 (7.3)
Cosentyx	236 (3.6)	-0,2	734 (7.9)	+0,7	970 (6.1)
Hyrimoz	631 (9.5)	+4,2	310 (3.3)	+1	941 (5.9)
Orencia	189 (2.9)	+0,2	689 (7.4)	-0,6	878 (5.5)
Cimzia	296 (4.5)	0	500 (5.4)	0	796 (5.0)
Remicade	487 (7.3)	-1,5	274 (2.9)	-0,6	761 (4.8)
Benepali	396 (6.0)	-0,3	326 (3.5)	+0,3	722 (4.5)
Olumiant	155 (2.3)	+0,4	411 (4.4)	+0,5	566 (3.6)
Xeljanz	110 (1.7)	0	447 (4.8)	+0,1	557 (3.5)
Amgevita	332 (5.0)	+2,2	204 (2.2)	+0,7	536 (3.4)
Mabthera	154 (2.3)	-0,3	298 (3.2)	-0,6	452 (2.8)
Erelzi	286 (4.3)	+0,5	159 (1.7)	+0,2	445 (2.8)
Inflectra	133 (2.0)	-0,3	246 (2.6)	-0,2	379 (2.4)
Stellara	48 (0.7)	-0,1	282 (3.0)	-0,1	330 (2.1)
Kevzara	49 (0.7)	0	221 (2.4)	+0,5	270 (1.7)

Truxima	91 (1.4)	+0,1	148 (1.6)	+0,2	239 (1.5)
Prolia	198 (3.0)	-0,4	16 (0.2)	0	214 (1.3)
Otezla	128 (1.9)	-0,2	80 (0.9)	0	208 (1.3)
Imraldi	148 (2.2)	+0,3	54 (0.6)	+0,1	202 (1.3)
Remsina	59 (0.9)	0	127 (1.4)	+0,1	186 (1.2)
Taltz	8 (0.1)	0	163 (1.8)	+0,6	171 (1.1)
Benlysta	93 (1.4)	+0,1	57 (0.6)	0	150 (0.9)
Rixathon	24 (0.4)	+0,1	94 (1.0)	+0,3	118 (0.7)
Rinvoq	17 (0.3)	+0,3	83 (0.9)	+0,9	100 (0.6)
Kineret	43 (0.7)	+0,1	23 (0.3)	+0,1	66 (0.4)
Idacio	26 (0.4)	+0,3	17 (0.2)	+0,2	43 (0.3)
Illaris	2 (0.0)	0	9 (0.1)	0	11 (0.1)
Tremfya	0 (0.0)	0	9 (0.1)	+0,1	9 (0.1)
Hulio	2 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (0.0)
Zessly	0 (0.0)	0	2 (0.0)	0	2 (0.0)
Ocrelizumab	1 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.0)
Riximyo	0 (0.0)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Ruxience	1 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.0)
<b>Motivos de suspensión</b>		<b>n (%)</b>		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Ineficacia o Pérdida de eficacia		1398 (45.3)		2738 (53.6)	4136 (50.5)
Acontecimiento Adversos		773 (25.0)		1077 (21.1)	1850 (22.6)
Embarazo o Deseo Gestacional		83 (2.7)		95 (1.9)	178 (2.2)
Pérdida de Paciente		63 (2.0)		61 (1.2)	124 (1.5)
Remisión		92 (3.0)		81 (1.6)	173 (2.1)
Cambio por razones no médicas		58 (1.9)		117 (2.3)	175 (2.1)
Otros		506 (16.4)		767 (15.0)	1273 (15.5)
Desconocido		115 (3.7)		171 (3.4)	286 (3.5)
<b>Total suspensiones</b>		<b>3088 (100.0)</b>		<b>5107 (100.0)</b>	<b>8195 (100.0)</b>

Δ Variación en el porcentaje con respecto al del informe de 2020 (el signo - indica disminuciones con respecto al 2020 y el signo + indica incrementos).

\*Esta tabla incluye información de ciclos de tratamientos. La información no se refiere a pacientes individuales, sino a tratamientos utilizados y registrados en el estudio (un paciente puede haber utilizado varios tratamientos).

Los fármacos más utilizados como primera opción son Humira (14,2% vs 16,6% en el año 2020) y Enbrel (10,6% vs 12,7% en el año 2020). Como segunda opción y posteriores el más empleado sigue siendo Humira (9,8% vs 11,7% del informe del año pasado). El segundo

fármaco más utilizado para esta segunda línea o posterior fue Roactemra (9,6% vs 10,3% en el pasado informe).

La categoría “otros” como motivo de discontinuación se refiere, fundamentalmente, a ciclos de Mabthera. Debido a la pauta de este biológico, se recogen ciclos de tratamiento y el motivo de suspensión que se registra en estos casos es “otros”. En el año 2017 se añadió la categoría “cambio por razones no médicas” que hace referencia a cambios de tratamiento que no responden a criterios médicos y que habitualmente son obligados por las propias gerencias de los centros hospitalarios. La principal razón que motiva las discontinuaciones sigue siendo la ineficacia o pérdida de eficacia (50,5%), seguida de los acontecimientos adversos (22,6% de los cambios totales). Se han registrado un total de 175 cambios de tratamiento por “razones no médicas” desde el año 2017. Estos porcentajes se mantienen estables con respecto a informes previos.

En la **tabla 6** se muestran la frecuencia y porcentajes de los diferentes acontecimientos adversos registrados por grandes grupos de órganos y sistemas (medDRA). Los más frecuentes son las infecciones e infestaciones, que suponen el 27,1% de todos los acontecimientos adversos registrados, tal como ha venido sucediendo en informes previos, seguido de los trastornos gastrointestinales y de los trastornos generales y las alteraciones en el lugar de la administración. La frecuencia relativa de estos acontecimientos adversos no ha sufrido cambios con respecto a informes anteriores. Desde el informe previo, se han registrado en total 3518 acontecimientos adversos.

**Tabla 6.- Frecuencia de todos los acontecimientos adversos por grupos.**

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	5337	27,12
Trastornos gastrointestinales	2434	12,37
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1068	5,43
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	909	4,62
Trastornos oculares	848	4,31
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	847	4,30
Trastornos del sistema nervioso	791	4,02
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	730	3,71
Procedimientos médicos y quirúrgicos	697	3,54
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	648	3,29
Trastornos cardíacos	647	3,29
Trastornos del sistema inmunológico	624	3,17

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	594	3,02
Exploraciones complementarias	459	2,33
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	435	2,21
Trastornos del oído y del laberinto	391	1,99
Trastornos renales y urinarios	369	1,88
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	362	1,84
Trastornos vasculares	358	1,82
Trastornos hepatobiliares	296	1,50
Trastornos psiquiátricos	248	1,26
Trastornos endocrinos	215	1,09
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	164	0,83
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	144	0,73
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	45	0,23
Circunstancias sociales	18	0,09
Problemas relativos a productos	1	0,01
<b>Total</b>	<b>19679</b>	<b>100,00</b>

Al valorar la gravedad de los acontecimientos adversos registrados, un 85,99% (16922) han sido considerados como acontecimientos no graves (-0,7 puntos porcentuales con respecto al informe anual previo) y un 14,01% (2757) se han notificado como graves o mortales. Entre los acontecimientos adversos graves o mortales que se han comunicado durante el último año, se han registrado 469 acontecimientos con un algoritmo de Naranjo superior a cero, lo que indica algún grado de posible asociación del acontecimiento con la medicación de interés en BIOBADASER.

La frecuencia de los acontecimientos adversos graves o mortales registrados se recoge en la **tabla 7**. Los más frecuentes siguen siendo las infecciones e infestaciones, seguido de los procedimientos médicos y quirúrgicos y de los trastornos gastrointestinales. Esta clasificación y las frecuencias de presentación de los principales grupos de acontecimientos adversos se mantienen estable con respecto a los últimos informes, con ligeras modificaciones.

De los 2757 acontecimientos graves desde el inicio de la fase III del estudio, 129 han sido mortales (4,68%). Estos acontecimientos mortales se corresponden a los siguientes grupos de órganos y sistemas: Infecciones e infestaciones (36 casos); trastornos cardíacos (17); neoplasias (14); trastornos del sistema nervioso (13); trastornos gastrointestinales (13); trastornos generales y alteraciones en el lugar de administraciones (9); trastornos del metabolismo y de la nutrición (9); lesiones traumáticas; intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos (5); trastornos de la sangre y del sistema linfático (3); trastornos renales y urinarios (3); trastornos



respiratorios, torácicos y mediastínicos (2); trastornos vasculares (2); trastornos del sistema inmunológico (1); exploraciones complementarias (1), y trastornos hepatobiliares (1).

En el último año se han comunicado 567 nuevos acontecimientos adversos graves no mortales y 39 nuevas muertes (en el informe de 2020, 574 y 31, respectivamente). 11 de las 39 muertes (28,21%) fueron debidas a COVID. En el anexo, se muestra una tabla con las muertes comunicadas en BIOBADASER Fase III.

**Tabla 7.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves o mortales.**

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	805	29,20
Procedimientos médicos y quirúrgicos	267	9,68
Trastornos gastrointestinales	258	9,36
Trastornos cardiacos	196	7,11
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	176	6,38
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	161	5,84
Trastornos del sistema nervioso	127	4,61
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	89	3,23
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	77	2,79
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	74	2,68
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	71	2,58
Trastornos hepatobiliares	63	2,29
Trastornos renales y urinarios	61	2,21
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	54	1,96
Trastornos del sistema inmunológico	49	1,78
Trastornos vasculares	41	1,49
Trastornos oculares	35	1,27
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	34	1,23
Trastornos psiquiátricos	30	1,09
Trastornos endocrinos	27	0,98
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	19	0,69
Exploraciones complementarias	18	0,65
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	16	0,58
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	4	0,15
Trastornos del oído y del laberinto	3	0,11
Circunstancias sociales	2	0,07
<b>Total</b>	<b>2757</b>	<b>100,00</b>

En la **tabla 8** se presenta la densidad de incidencia de todos los acontecimientos adversos, organizados por grupos de órganos y sistemas. La densidad de incidencia total es de 510 (IC al 95% 502,9-517,1) acontecimientos adversos por cada 1.000 pacientes-año (en 2020: 516,8 (508,9-524,9) por cada 1.000 pacientes-año). La tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves es 71,4 (68,8-74,2) y la de acontecimientos adversos mortales, 3,3 (2,8-4) (en 2020: 68,8 (65,9-71,8) y 2,8 (2,3-3,5), respectivamente). Estas cifras son, por tanto, similares a las observadas en 2020, año en que se interrumpió una tendencia al incremento en las tasas de incidencia de manera generalizada en los últimos años. La justificación a este cambio de tendencia podría ser debido a varias razones. Entre estos motivos, podría encontrarse un descenso en la comunicación de acontecimientos adversos debido a la falta de visitas de seguimiento presenciales en muchos Servicios de Reumatología debido a la pandemia por COVID-19. Otro posible motivo pueda estar en una tendencia a estabilizar estas tasas de incidencia después de varios años de incremento.

Las infecciones e infestaciones son nuevamente el grupo de acontecimientos adversos que presenta una tasa de incidencia más elevada tanto en biológicos utilizados como primera opción como en otras líneas de tratamiento, siendo su tasa total de 138,3 eventos por cada 1.000 pacientes-año (en 2020: 142,5).

**Tabla 8.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos.**

Incidenias (IC <sub>95%</sub> ) x1.000 pacientes-año	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Total acontecimientos adversos	442.7 (433.3-452.3)	573.6 (563.2-584.2)	510 (502.9-517.1)
Graves	57.2 (53.9-60.7)	84.9 (81-89.1)	71.4 (68.8-74.2)
Mortales	3 (2.3-3.9)	3.7 (2.9-4.6)	3.3 (2.8-4)
<b>Por clase sistémica orgánica</b>			
Infecciones e infestaciones	118.4 (113.5-123.4)	157.2 (151.8-162.8)	138.3 (134.7-142.1)
Trastornos gastrointestinales	54 (50.7-57.4)	71.7 (68.1-75.5)	63.1 (60.6-65.6)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	23.8 (21.7-26.1)	31.3 (28.9-33.9)	27.7 (26.1-29.4)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	18.7 (16.8-20.7)	28.2 (25.9-30.6)	23.6 (22.1-25.1)
Trastornos oculares	17.8 (16-19.8)	25.9 (23.8-28.3)	22 (20.5-23.5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	20 (18.1-22.1)	23.8 (21.8-26.1)	22 (20.5-23.5)
Trastornos del sistema nervioso	18.2 (16.4-20.3)	22.6 (20.6-24.8)	20.5 (19.1-22)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	16 (14.3-18)	21.6 (19.7-23.8)	18.9 (17.6-20.3)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	13.6 (12-15.4)	22.3 (20.3-24.5)	18.1 (16.8-19.5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	12.8 (11.3-14.6)	20.5 (18.6-22.6)	16.8 (15.5-18.1)
Trastornos cardíacos	13.5 (12-15.3)	19.8 (18-21.9)	16.8 (15.5-18.1)
Trastornos del sistema inmunológico	14.6 (13-16.4)	17.7 (15.9-19.6)	16.2 (15-17.5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	13.5 (12-15.3)	17.1 (15.4-19.1)	15.4 (14.2-16.7)
Exploraciones complementarias	13 (11.5-14.7)	10.8 (9.5-12.4)	11.9 (10.9-13)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	11 (9.6-12.6)	11.5 (10.1-13.1)	11.3 (10.3-12.4)
Trastornos del oído y del laberinto	8.7 (7.5-10.1)	11.5 (10.1-13.1)	10.1 (9.2-11.2)
Trastornos renales y urinarios	9.5 (8.2-11)	9.6 (8.3-11)	9.6 (8.6-10.6)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	10.7 (9.3-12.3)	8.1 (7-9.5)	9.4 (8.5-10.4)
Trastornos vasculares	9.2 (7.9-10.6)	9.4 (8.1-10.8)	9.3 (8.4-10.3)
Trastornos hepatobiliares	6.7 (5.6-7.9)	8.6 (7.4-10)	7.7 (6.8-8.6)
Trastornos psiquiátricos	5.7 (4.7-6.8)	7.2 (6.1-8.4)	6.4 (5.7-7.3)
Trastornos endocrinos	4.3 (3.4-5.3)	6.8 (5.8-8.1)	5.6 (4.9-6.4)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	4.1 (3.2-5.1)	4.4 (3.6-5.5)	4.3 (3.6-5)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3.3 (2.6-4.2)	4.1 (3.3-5.1)	3.7 (3.2-4.4)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1.3 (0.9-2)	1 (0.7-1.6)	1.2 (0.9-1.6)
Circunstancias sociales	0.4 (0.2-0.8)	0.6 (0.3-1)	0.5 (0.3-0.7)

La incidencia de aquellos acontecimientos adversos que los investigadores han considerado como graves, aparecen reflejados en la **tabla 9**. Las infecciones e infestaciones graves presentan una tasa de incidencia de 20,9 (en 2020: 19,3); los procedimientos médicos y quirúrgicos, de 6,9 casos por cada 1.000 pacientes-año (en 2020: 7,0); los trastornos cardíacos, de 5,1 (en 2020: 4,9), y las neoplasias, de 4,6 por cada 1.000 pacientes-año (en 2020: 4,2). La tasa de incidencia de trastornos gastrointestinales graves es la misma que en el informe de 2020 (6,7 casos por cada 1.000 pacientes-año).

**Tabla 9.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos graves.**

Incidenias (IC <sub>95%</sub> ) x1.000 pacientes-año	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Infecciones e infestaciones	16.8 (15.1-18.8)	24.7 (22.6-26.9)	20.9 (19.5-22.4)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	4.3 (3.4-5.3)	9.4 (8.2-10.9)	6.9 (6.1-7.8)
Trastornos gastrointestinales	4.9 (4-6)	8.4 (7.2-9.7)	6.7 (5.9-7.6)
Trastornos cardiacos	3.8 (3-4.8)	6.3 (5.2-7.5)	5.1 (4.4-5.8)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	5.3 (4.4-6.5)	3.8 (3.1-4.8)	4.6 (3.9-5.3)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3.2 (2.5-4.1)	5.1 (4.2-6.2)	4.2 (3.6-4.9)
Trastornos del sistema nervioso	3 (2.3-3.9)	3.5 (2.8-4.5)	3.3 (2.8-3.9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1.3 (0.9-2)	3.2 (2.5-4.1)	2.3 (1.9-2.8)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2 (1.5-2.8)	2 (1.4-2.7)	2 (1.6-2.5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1.4 (1-2.1)	2.4 (1.8-3.2)	1.9 (1.5-2.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1.2 (0.8-1.8)	2.4 (1.8-3.2)	1.8 (1.5-2.3)
Trastornos hepatobiliares	1.1 (0.7-1.7)	2.2 (1.6-2.9)	1.6 (1.3-2.1)
Trastornos renales y urinarios	1.4 (0.9-2)	1.8 (1.3-2.5)	1.6 (1.2-2)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1.1 (0.7-1.7)	1.7 (1.2-2.3)	1.4 (1.1-1.8)
Trastornos del sistema inmunológico	0.7 (0.4-1.2)	1.8 (1.3-2.5)	1.3 (1-1.7)
Trastornos vasculares	1 (0.6-1.6)	1.1 (0.7-1.7)	1.1 (0.8-1.4)
Trastornos oculares	0.8 (0.5-1.3)	1 (0.7-1.6)	0.9 (0.7-1.3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	0.9 (0.6-1.5)	0.9 (0.5-1.4)	0.9 (0.6-1.2)
Trastornos psiquiátricos	1 (0.6-1.5)	0.6 (0.3-1.1)	0.8 (0.5-1.1)
Trastornos endocrinos	0.5 (0.3-1)	0.9 (0.5-1.4)	0.7 (0.5-1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	0.4 (0.2-0.9)	0.6 (0.3-1)	0.5 (0.3-0.8)
Exploraciones complementarias	0.3 (0.1-0.6)	0.7 (0.4-1.1)	0.5 (0.3-0.7)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	0.3 (0.1-0.7)	0.5 (0.3-0.9)	0.4 (0.3-0.7)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0.1 (0-0.4)	0.1 (0-0.4)	0.1 (0-0.3)
Trastornos del oído y del laberinto	0.1 (0-0.4)	0.1 (0-0.4)	0.1 (0-0.2)

Circunstancias sociales	0.1 (0-0.4)	0.1 (0-0.4)	0.1 (0-0.2)
-------------------------	-------------	-------------	-------------

La siguiente tabla incluye información sobre datos de actividad en el momento de inicio de la toma del tratamiento, así como en los seguimientos posteriores. Esta información se ofrece por línea de tratamiento y en total. En la Fase III de BIOBADASER se recogen también los componentes del índice DAS28. En la tabla se pueden encontrar los valores del número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, valoración global por el paciente de su estado de salud (escala visual analógica) y velocidad de sedimentación. Se observa una disminución en los índices de actividad entre la visita inicial y las posteriores.

**Tabla 10.- Descriptivo de índices de actividad.**

Índice	Biológico de 1ª opción			Biológico de 2ª opción o posterior			Total		
	Inicio	1 año	2 o más	Inicio	1 año	2 o más	Inicio	1 año	2 o más
DAS28-VSG (AR)	4.7 (1.3)	2.8 (1.3)	2.7 (1.1)	4.5 (1.6)	3.1 (1.4)	2.9 (1.3)	4.6 (1.5)	3.0 (1.3)	2.8 (1.2)
DAS28-PCR (AR)	3.4 (1.1)	2.0 (0.8)	1.7 (0.7)	3.3 (1.2)	2.1 (1.0)	2.0 (0.9)	3.3 (1.1)	2.1 (0.9)	1.9 (0.8)
DAS28-VSG (Aps)	4.0 (1.4)	2.4 (1.3)	2.3 (1.1)	4.1 (1.5)	2.8 (1.3)	2.5 (1.2)	4.0 (1.4)	2.6 (1.3)	2.4 (1.1)
DAS28-PCR (Aps)	3.0 (1.0)	1.8 (0.7)	1.6 (0.6)	2.9 (1.1)	2.0 (0.9)	1.7 (0.8)	3.0 (1.1)	1.9 (0.8)	1.7 (0.7)
Número de articulaciones dolorosas	6.1 (5.8)	1.6 (3.0)	0.9 (2.3)	6.1 (6.2)	1.6 (3.0)	0.9 (2.3)	6.1 (6.1)	2.0 (3.7)	1.3 (3.0)
Número de articulaciones tumefactas	4.0 (4.3)	0.7 (1.8)	0.5 (1.5)	4.0 (4.7)	0.7 (1.8)	0.5 (1.5)	4.0 (4.6)	1.0 (2.2)	0.6 (1.8)
Escala visual analógica valoración global por el paciente	6.0 (2.2)	3.3 (2.5)	3.1 (2.3)	5.9 (2.5)	3.3 (2.4)	3.1 (2.3)	5.9 (2.4)	3.7 (2.5)	3.5 (2.4)
Velocidad de sedimentación (VSG)	26.4 (22.4)	18.2 (30.1)	19.3 (17.6)	27.1 (24.5)	18.2 (30.1)	19.3 (17.6)	26.8 (23.8)	19.7 (24.1)	19.2 (20.1)
BASDAI	5.3 (2.3)	3.2 (2.3)	2.8 (2.1)	5.2 (2.6)	3.8 (2.6)	3.4 (2.5)	5.3 (2.5)	3.5 (2.5)	3.1 (2.3)
ASDAS-PCR	3.3 (1.2)	1.9 (1.0)	1.9 (1.0)	3.2 (1.3)	2.2 (1.1)	2.1 (1.1)	3.2 (1.3)	2.1 (1.9)	2.0 (1.0)
SLEDAI	7.6 (4.1)	3.8 (3.3)	3.0 (3.0)	5.7 (5.8)	2.5 (2.7)	2.3 (2.1)	6.9 (4.9)	3.3 (3.1)	2.9 (2.8)

## ANEXO

**Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos por SOC comunicados a BIOBADASER Fase III.**

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	5337	27,12
Trastornos gastrointestinales	2434	12,37
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1068	5,43
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	909	4,62
Trastornos oculares	848	4,31
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	847	4,30
Trastornos del sistema nervioso	791	4,02
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	730	3,71
Procedimientos médicos y quirúrgicos	697	3,54
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	648	3,29
Trastornos cardiacos	647	3,29
Trastornos del sistema inmunológico	624	3,17
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	594	3,02
Exploraciones complementarias	459	2,33
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	435	2,21
Trastornos del oído y del laberinto	391	1,99
Trastornos renales y urinarios	369	1,88
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	362	1,84
Trastornos vasculares	358	1,82
Trastornos hepatobiliares	296	1,50
Trastornos psiquiátricos	248	1,26
Trastornos endocrinos	215	1,09
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	164	0,83
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	144	0,73
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	45	0,23
Circunstancias sociales	18	0,09
Problemas relativos a productos	1	0,01
<b>Total</b>	<b>19679</b>	<b>100,00</b>

**Tabla II.- Relación de acontecimientos adversos de gravedad mortal registrados entre 14 de octubre de 2020 y 13 de octubre de 2021.**

Edad	diagnóstico	Medicamento	Fecha inicio	Fecha fin	Acontecimiento adverso	Órgano o sistema	Fecha inicio AA
65	Espondilitis Anquilosante	Benepali	25-mar-19	13-oct-21	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	07 Apr 21
59	Osteoporosis	Prolia	04-may-20	13-oct-21	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	15-sep-20
66	Artritis Reumatoide	Olumiant	29-may-20	10 Dec 20	Infección por Coronavirus	Infecciones e infestaciones	10 Dec 20
73	Artritis Reumatoide	Orencia	05-jun-20	13-oct-21	Infección por Coronavirus	Infecciones e infestaciones	27 Jan 21
46	Artritis o Spa Psoriasica	Hyrimoz	20 Dec 19	15-mar-21	Neumonía	Infecciones e infestaciones	06 Apr 21
63	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	Roactemra	05 Jan 20	27 Jan 21	Neumonía	Infecciones e infestaciones	28 Jan 21
61	Artritis Reumatoide	Roactemra	13-nov-15	13-oct-21	Parada cardiorrespiratoria	Trastornos cardiacos	12 Jan 20
72	Artritis o Spa Psoriasica	Humira	09-nov-06	25-mar-21	Infección del tracto respiratorio inferior	Infecciones e infestaciones	11-feb-21
69	Artritis Reumatoide	Roactemra	03-jun-20	20-mar-21	Infección del tracto respiratorio inferior	Infecciones e infestaciones	02-mar-21
74	Artritis Reumatoide	Orencia	10-jul-18	13-oct-21	Insuficiencia respiratoria	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	31-jul-21
62	Artritis Reumatoide	Mabthera	07 Aug 20	16 Aug 21	Insuficiencia respiratoria	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	27-jul-21
58	Artritis Reumatoide	Enbrel	25-jun-19	13-oct-21	Insuficiencia respiratoria aguda	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	15-jun-20
84	Osteoporosis	Prolia	22 Jan 20	26 Dec 20	Neumonía viral	Infecciones e infestaciones	23-oct-20
84	Artritis Reumatoide	Orencia	25-may-19	13-oct-21	Neumonía viral	Infecciones e infestaciones	14 Jan 21
76	Artritis Reumatoide	Truxima	30-jul-20	08 Aug 21	Neumonía viral	Infecciones e infestaciones	23-oct-20
85	Artritis Reumatoide	Xeljanz	17-may-18	05-jun-21	Estado confusional	Trastornos del sistema nervioso	03-jun-21
75	Artritis Reumatoide	Benepali	07-feb-19	12-sep-20	Estado confusional	Trastornos del sistema nervioso	16-nov-20
69	Artritis Reumatoide	Roactemra	17-jul-20	25-sep-20	Fallo renal	Trastornos renales y urinarios	07-sep-20
74	Espondilitis Anquilosante	Benepali	28-mar-19	13-oct-21	Fallo renal	Trastornos renales y urinarios	09 Jan 21
58	Artritis Reumatoide	Enbrel	25-jun-19	13-oct-21	Hemorragia intracraneal	Trastornos del sistema nervioso	15-jun-20
85	Artritis Reumatoide	Xeljanz	17-may-18	05-jun-21	Acidosis	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	03-jun-21

81	Vasculitis	Roactemra	20 Jan 20	14-oct-20	Acidosis metabólica	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	16-sep-20
77	Artritis Reumatoide	Orencia	30-nov-20	08-jul-21	Artritis séptica estafilocócica	Infecciones e infestaciones	02 Aug 21
73	Artritis Reumatoide	Orencia	27-nov-20	18-jul-21	Colangitis	Trastornos hepato biliares	01-sep-21
75	Artritis Reumatoide	Rixathon	23 Apr 21	27-jun-21	Cáncer metastásico colorrectal	Trastornos gastrointestinales	16-jul-21
81	Vasculitis	Roactemra	18-jul-19	28 Dec 20	Disnea	Trastornos cardiacos	04 Dec 20
78	Osteoporosis	Prolia	04-may-20	13-oct-21	Dolor en la zona inferior del abdomen	Trastornos gastrointestinales	28-may-21
58	Artritis Reumatoide	Enbrel	25-jun-19	13-oct-21	Emergencia por hipertensión	Trastornos vasculares	15-jun-20
80	Artritis Enteropática	Simponi	18 Dec 13	13-oct-21	Fibrilación auricular	Trastornos cardiacos	20-mar-21
77	Artritis Reumatoide	Roactemra	11-nov-19	13-jul-20	Fractura de cadera	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	24 Dec 20
69	Espondilitis Anquilosante	Humira	25-oct-06	08-nov-20	Glioblastoma	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	25-oct-20
78	Artritis Reumatoide	Humira	30 Jan 09	29 Jan 10	Glioma troncoencefálico	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	16-jun-20
81	Artritis Reumatoide	Orencia	17-oct-18	13-oct-21	Hematoma traumático	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	22 Apr 20
73	Artritis Reumatoide	Humira	10-jun-11	13-oct-21	Infección bacteriana del tracto respiratorio	Infecciones e infestaciones	23 Dec 20
77	Artritis Reumatoide	Orencia	30-nov-20	08-jul-21	Infección por Enterobacter	Infecciones e infestaciones	02 Aug 21
78	Artritis Reumatoide	Xeljanz	15-may-20	10 Apr 21	Insuficiencia cardiovascular	Trastornos cardiacos	18-jul-21
63	Ssjögren 1º	Truxima	05 Aug 19	10 Aug 20	Linfoma difuso de células B grandes	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	03-sep-20
56	Artritis Reumatoide	Roactemra	15-jun-20	03-nov-20	Obstrucción intestinal	Trastornos gastrointestinales	03 Dec 20
54	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	Truxima	09-jun-21	05-jun-22	Síndrome respiratorio agudo severo	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	14-jul-21

AA: acontecimiento adverso



**Publicaciones año 2021**

- Pombo-Suárez M, Sanchez-Piedra C, Ruiz-Montesino D, Diaz-Torne C, Jovaní V, Cea-Calvo L, Castrejón I. Retention of golimumab treatment following discontinuation of non-TNF inhibitors in patients with inflammatory rheumatic diseases: An analysis of the Spanish BIOBADASER registry. *Musculoskeletal Care*. 2021 Oct 19. doi: 10.1002/msc.1595. Epub ahead of print. PMID: 34668303.
- Sánchez-Piedra C, Sueiro-Delgado D, García-González J, Ros-Vilamajo I, Prior-Español A, Moreno-Ramos MJ, Garcia-Magallon B, Calvo-Gutiérrez J, Perez-Vera Y, Martín-Domenech R, Ruiz-Montesino D, Vela-Casasempere P, Expósito L, Sánchez-Alonso F, González-Davila E, Díaz-González F. Changes in the use patterns of bDMARDs in patients with rheumatic diseases over the past 13 years. *Sci Rep*. 2021 Jul 23;11(1):15051. doi: 10.1038/s41598-021-94504-x. PMID: 34302036; PMCID: PMC8302725.
- Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Glinborg B, Möller B, Ciurea A, Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Eklund K, Relas H, Gudbjornsson B, Love TJ, Jones GT, Codreanu C, Ionescu R, Nekvindova L, Závada J, Atas N, Yolbas S, Fagerli KM, Michelsen B, Rotar Ž, Tomšič M, Iannone F, Santos MJ, Avila-Ribeiro P, Ørnbjerg LM, Østergaard M, Jacobsson LT, Askling J, Nissen MJ. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov;80(11):1410-1418. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220097. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34083206; PMCID: PMC8522446.
- Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Garcia-Magallón B, Pérez-Gómez A, Manrique-Arija S, Martín-Doménech R, Colazo M, Campos C, Campos J, Del Pino-Montes J, Arteaga MJ, Cea-Calvo L, Díaz-González F, Gómez-Reino JJ. Factors associated with long-term retention of treatment with golimumab in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis: an analysis of the Spanish BIOBADASER registry. *Clin Rheumatol*. 2021 Oct;40(10):3979-3988. doi: 10.1007/s10067-021-05742-3. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33907904.

Madrid, diciembre 2021

Informe realizado por Daniel Seoane, Nuria Montero, Fernando Sánchez Alonso, Jesús T. Sánchez Costa y Carlos A. Sánchez Piedra, de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología.

**Contacto: [daniel.seoane@ser.es](mailto:daniel.seoane@ser.es)**

Firmado por José M<sup>a</sup> Álvaro-Gracias Álvaro, con DNI 50290191R, en Madrid, a 1 de diciembre de 2021