



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

(Fase III)

INFORME 2022

Contenido

Estado y situación de BIOBADASER Fase III	3
<i>Novedades 2022 de la Fase III de BIOBADASER</i>	5
<i>Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2022 en BIOBADASER</i>	5
<i>Centros participantes</i>	6
<i>Listado de investigadores participantes en BIOBADASER fase III</i>	8
Monitorización	10
Farmacovigilancia	22
<i>Notificación acontecimientos adversos graves</i>	22
<i>Notificación de acontecimientos adversos no graves</i>	24
Otros	26
<i>Noticias</i>	26
<i>Colaboraciones internacionales</i>	26
Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos	27
<i>Tabla 4.- Características de los pacientes incluidos en BIOBADASER 3.0.</i>	27
<i>Tabla 5.- Descriptivo de los tratamientos.</i>	28
<i>Tabla 6.- Frecuencia de todos los acontecimientos adversos por grupos.</i>	30
<i>Tabla 7.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves o mortales.</i>	31
<i>Tabla 8.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos.</i>	33
<i>Tabla 9.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos graves.</i>	34
<i>Tabla 10.- Descriptivo de índices de actividad.</i>	35
ANEXO	36
<i>Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos por SOC comunicados a BIOBADASER Fase III.</i>	36
<i>Tabla II.- Relación de acontecimientos adversos de gravedad mortal registrados entre 13 de octubre de 2021 y 13 de octubre de 2022.</i>	37
<i>Publicaciones año 2022</i>	39

Estado y situación de BIOBADASER Fase III

Este es el séptimo 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 1.500 nuevos pacientes con respecto al informe previo.

Las visitas de seguimiento han sido las más afectadas en los tres 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 tres últimos años. A pesar de todo, la situación en este año 2022 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. En algunos casos se mantienen las visitas de seguimiento telefónicas, lo que dificulta la obtención de información acerca de determinados índices de actividad de la enfermedad.

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 a lo largo del año 2022 han sido el Hospital Universitario La Paz, y el Hospital Clínic de Barcelona, el cual ya había sido centro participante de 2015 a 2020.

En BIOBADASER se realizan diferentes actividades para asegurar la actividad de todos los centros en el proyecto. Por ello, se evaluarán aquellos centros con problemas de actividad (inclusión de nuevos pacientes, seguimiento de los ya incluidos) en el año en curso, y aquellos

que lleven reclutando un número de pacientes inferior a 20 durante un período superior a dos años consecutivos. Los centros identificados recibirán un aviso o se darán de baja, en función de la severidad de cada caso.

Este año se ha incorporado al proyecto un nuevo medicamento.

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 2023. 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, mantiene su participación en las redes de colaboración internacionales en las que participa BIOBADASER, junto con la Investigadora Principal del estudio.

El coordinador científico del proyecto se ha actualizado en 2022, siendo Dante Roger Culqui de enero a mayo, y Lucía Otero Varela, de mayo en adelante, tomando el relevo de Carlos Sánchez Piedra; Nuria Montero se mantiene como monitora del estudio, y también se incorpora Beatriz Ventosa como monitora, en sustitución de Jesús Tomas Sánchez; 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 2022 son Abbvie, BMS, Celltrion, Galápagos, Janssen, 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 2022 de la Fase III de BIOBADASER

Este año se ha decidido mantener la estructura del proyecto y del CRD electrónico. Se han seguido utilizando los apartados para completar variables relacionadas 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.

Tras dos años y medio incluyendo información de COVID-19 para el estudio COVIDSER, en noviembre de 2022 se decide poner fin a la recogida de datos, pues ya se han cumplido los objetivos del estudio.

Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2022 en BIOBADASER

Se han incluido en el CRD del estudio los siguientes tratamientos entre el 1 de diciembre de 2021 y el 15 de noviembre de 2022:

- Skyrizi.

El listado de fármacos disponibles en BIOBADASER se actualizará conforme nuevas terapias de interés (biológicas, biosimilares y sintéticas dirigidas) estén disponibles en España. A. fecha de este informe, el listado de fármacos 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
39	Skyrizi

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).

También en octubre de 2021, se decidió la salida del Hospital Virgen del Rocío y del Hospital San Jorge de Huesca, que fueron sustituidos por el Hospital La Paz (febrero 2022) y nuevamente, por el Hospital Clínic de Barcelona (reincorporado en abril 2022).

El listado actualizado de centros participantes y activos a fecha 15 de noviembre de 2022 es el siguiente:

Centros participantes

CENTROS
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Hospital General Carlos Haya (Hospital Regional Universitario de Málaga)
Hospital General Universitario de Valencia
Complejo Hospitalario Universitario de Granada (Hospital Universitario Virgen de las Nieves)
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
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Hospital General de Granollers
Hospital del Mar
Hospital Universitario de Burgos
Hospital Universitario Son Llatzer
Hospital Universitario de Basurto
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Hospital Universitario Doce de Octubre
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Hospital Universitario La Paz
Hospital Clínic de Barcelona

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 2022. Los investigadores principales de cada centro están destacados en *cursiva*.

- *Dolores Ruiz Montesinos*, Silvia Ricca, Maria del Carmen Vargas, José Javier Pérez (Hospital Universitario Virgen Macarena).
- *Antonio Mera*, Manuel Pombo, Eva Pérez-Pampín (Hospital Clínico Universitario de Santiago).
- *Francisco Javier Manero*, Chesús Beltrán, Jesús Marzo, Marta Medrano, Ángela Pecondón, Álvaro Lesta Arnan, Carmen Vázquez, Gerardo Ernesto Meriño Ibarra, Marilia Arce (Hospital Universitario Miguel Servet).
- *Carlos Rodríguez Lozano*, Yanira Pérez Vera, Antonio Naranjo, Soledad Ojeda, Félix Francisco Hernández, Juan Carlos Quevedo, Celia Erausquin, e Íñigo Rúa (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín).
- *Sara Manrique*, Blanca Panero, Marta Rojas, Antonio Fernández Nebro, Maria Victoria Irigoyen, Inmaculada Ureña, Natalia Mena, Laura Cano (Hospital General Carlos Haya).
- *Cristina Campos*, Javier Calvo, Isabel Balaguer Trull, Albert Saez (Hospital General Universitario de Valencia).
- *Rafael Cáliz Cáliz*, Teresa Vallejo, Cristina Membrive, Miguel Ángel Ferrer, Susana Quirosa, M^a Carmen Ramírez, Antonio Romero, M^a José Pérez, Emilio Justicia (Complejo Hospitalario Universitario de Granada).
- *Cesar Díaz Torné* (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- *Paloma Vela*, Rocío Caño, Silvia Gómez, Joaquim Esteve i Vives, Agustín Martínez, M^a de la Vega Jovaní, Mariano Andrés, Jenny de la Torre, M^a Consolación López, M^a Paz Martínez Vidal, M^a Luisa Peral, Irene Calabuig Sais, Alejandra Bermúdez (Hospital General Universitario de Alicante).
- *Raquel Martín Domenech*, Carlos Pérez Barba, Teresa Pedraz, Francisca Sivera, Paula Marcos, Nieves Martínez, Elena Becerra, Elisabet Marín (Hospital General Universitario de Elda).
- *Sagrario Bustabad*, Lorena Expósito, Alicia García Dorta (Hospital Universitario de Canarias).
- *Cristina Bohorquez*, Melchor Alvarez de Mon, Laura Barrio, Ana Sánchez Atrio, Ana Pérez Gómez, Atusa Morasat, Valentina Emperiale, Elena Rabadán, Lucía Ruíz (Hospital Universitario Príncipe de Asturias).

- *Jerusalem Calvo, Eduardo Collantes* (hasta mayo 2022), Montserrat Romero Gómez, Rafaela Ortega, Pilar Font, Desiré Ruiz, María Lourdes Ladehesa (Hospital Universitario Reina Sofía).
- *Lourdes Mateo, Susana Holgado, Melania Martínez Morillo, Agueda Prior* (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol).
- *Jesús Carlos Fernández López, Mercedes Freire, Francisco Javier de Toro* (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña).
- *Olga Martínez, Cristina Hidalgo, Alba Quesada Moreno, Carlos Montilla, Jose Hernández Madrid, Lucía Barrial* (Hospital Clínico Universitario de Salamanca).
- *Noemí Busquets, Xavier Surís, Andrea Mireya, Judit Font, Jordi Camins, Julia Guri* (Hospital General de Granollers),
- *Carolina Pérez García, Jordi Monfort Faure, Emma Beltrán* (Hospital del Mar).
- *María Colazo Burlato, José Luis Alonso Valdivielso, Javier Alegre, Jose Andrés Lorenzo Martín, Bonifacio Álvarez Lario* (Hospital Universitario de Burgos).
- *Inmaculada Ros, Antonio Juan, Aina Darder* (Hospital Universitario de Son Llatzer).
- *Juan María Blanco Madrigal, María Luz García Vivar* (Hospital Universitario de Basurto).
- *Blanca García Magallón, José Campos Esteban* (hasta octubre 2022), José Luis Andréu, Pablo Navarro, Marina Pavía, Mari Machattou, Carolina Merino, Mónica Fernández, Jesús Sanz, Luis Fernández de Villa (Hospital Universitario Puerta de Hierro).
- *Manuel José Moreno, Carlos Marras, Ana Castillo* (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca).
- *Javier García, Manuela Castilla, Miriam Retuerto, Azucena Sanz, Isabel Hernández, Julio Sánchez, Eugenia Enríquez, Sheila Melchor, M^a Esther Rodríguez Almaraz, Natalia Molina* (Hospital Universitario Doce de Octubre).
- *Diana Sueiro* (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense).
- *José María Álvaro-Gracia, Isabel Castrejón, Alejandro Santoyo Contreras, Pablo Rodríguez Merlos, Teresa Schiaffino* (Hospital General Universitario Gregorio Marañón).
- *Chamaida Plasencia, Diana Peiteado, Elisa Fernández, Irene Monjo, Laura Nuño, Marta Novella, Alejandro Villalba* (Hospital Universitario La Paz).
- *José Alfredo Gómez Puerta, Juan Camilo Sarmiento, Rosa Morla, Nuria Sapena* (enfermera) (Hospital Clínic de Barcelona).

Monitorización

En la monitorización del 2022 han participado 28 centros (6 centros que permanecen en el estudio desde la fase 2, 11 centros que se incorporaron al inicio de la fase 3, 6 centros que se incorporaron en 2018, 3 que lo hicieron en 2020 y 2 que se han incorporado en el primer semestre de 2022).

La monitorización de BIOBADASER consta de dos procesos de monitorización, uno presencial que se denomina “Monitorización *in situ*” en los 28 centros participantes y una monitorización a distancia denominada “Monitorización *online*” la cual también se realiza en los 28 centros participantes, pero se monitorizan un número determinado de pacientes que cumplen unas características concretas.

Este año se mantuvo el orden de la monitorización de 2021, realizándose primero la monitorización online y, posteriormente, en el último semestre del año la monitorización insitu.

La monitorización online se realizó entre junio y julio de 2022, con lo que el periodo de monitorización de datos de los pacientes fue desde mayo 2021 hasta mayo 2022.

La monitorización insitu se inició la primera semana de septiembre 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 2021 hasta mayo 2022.
- 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

La monitorización online se lleva a cabo con el programa estadístico SPSS y una sintáxis que se elabora ad hoc para este proceso. Para su realización 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 2021 hasta la fecha de realización la descarga de datos del volcado en mayo 2022.
- También se revisaron los nuevos tratamientos y revisiones que se hayan incluido entre mayo 2021 y mayo 2022 en pacientes que hubiesen sido introducidos con anterioridad a este periodo.
- Se revisan todos los AA incluidos en el periodo que va desde mayo 2021 a mayo 2022.
- Durante el mes de mayo 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.

De acuerdo a los criterios temporales expuestos, a continuación se detallan algunos de los resultados obtenidos en la monitorización

- Se han monitorizado online un total 1717 pacientes de nueva inclusión.
- Se han monitorizado online un total de 7775 pacientes con nuevos tratamientos, revisiones y/o acontecimientos adversos.
- En total se han revisado 16824 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 7 de julio con la finalidad de que las revisasen y modificasen los que correspondiese.

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 Granada	121	1,56%	271	1,61%	2,24
Complejo Hosp. Univ. de A Coruña	258	3,32%	559	3,32%	2,17
Hosp. Basurto	42	0,54%	103	0,61%	2,45
Hosp. De Salamanca	182	2,34%	421	2,50%	2,31
Hosp. De Santa Creu I Sant Pau	190	2,44%	348	2,07%	1,83
Hosp. Germans Trias I Pujol	180	2,32%	615	3,66%	3,42
Hosp. Gral. de Elda	351	4,51%	2248	13,36%	6,40
Hosp. Gral. Univ. de Alicante	564	7,25%	1447	8,60%	2,57
Hosp. Gral. Univ. de Valencia	518	6,66%	993	5,90%	1,92
Hosp. Príncipe de Asturias	387	4,98%	767	4,56%	1,98
Hosp. Son Llatzer	247	3,18%	428	2,54%	1,73
Hosp. Univ. de Canarias	466	5,99%	813	4,83%	1,74
Hosp. Univ. Miguel Servet	652	8,39%	1074	6,38%	1,65
Hosp. Univ. Reina Sofía	366	4,71%	621	3,69%	1,70
Hosp. Univ. 12 de Octubre	361	4,64%	701	4,17%	1,94
Hosp. Clínico Univ. de Santiago	268	3,45%	512	3,04%	1,91
Hosp. de Burgos	189	2,43%	398	2,37%	2,11
Hosp. de Gran Canaria Dr. Negrin	533	6,86%	1025	6,09%	1,92
Hosp. de Granollers	133	1,71%	323	1,92%	2,43
Hosp. Virgen de la Arrixaca	258	3,32%	462	2,75%	1,79
Hosp. de Ourense	67	0,86%	174	1,03%	2,60
Hosp. del Mar	164	2,11%	335	1,99%	2,04
Hospital General Carlos Haya	393	5,05%	794	4,72%	2,02
Hospital General San Jorge	374	4,81%	596	3,54%	1,59
Hosp. Gral. Univ. Gregorio Marañón	140	1,80%	232	1,38%	1,66
Hosp. Univ. Puerta De Hierro	76	0,98%	117	0,70%	1,54
Hosp. Univ. Virgen Macarena	286	3,68%	438	2,60%	1,53
Total general	7775	100,00%	16824	100,00%	60,19

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.
- **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:** La falta de estos datos sigue siendo una incidencia que se repite en un elevado número de centros y/o pacientes. 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, un total de 28 centros.**

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 primera semana de septiembre 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 el inicio del proceso 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 en función de su área geográfica.

A cada uno de estos grupos se les enviaron posibles fechas dentro de periodos de dos semanas, de manera que los investigadores pudiesen 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 1 días antes de la monitorización un listado con los códigos de los pacientes que se iban a revisar. Una vez enviado 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.

En la monitorización *in situ* de años anteriores (2017, 2018, 2019) se requería a cada centro un total de 15 pacientes para monitorizar su consentimiento informado, historia clínica y todos sus documentos fuente; sin embargo, debido al aumento de datos y revisiones que se produce cada año, y teniendo en cuenta que en la monitorización de 2019 se monitorizó una mediana de 10 pacientes por centro, se decidió disminuir el número de pacientes que en los que se monitorizarían todos los datos, y solo se solicitarían 10 pacientes para su monitorización completa; sin embargo, y con el fin de asegurar la inclusión voluntaria de los pacientes en el registro se pidieron 10 consentimientos informados adicionales. Siendo así un total de 20 pacientes revisados por centro, 10 de los cuales se monitorizaron de forma completa y otros 10 en los que se revisó únicamente el consentimiento informado. 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 estos 20 pacientes.

Consideraciones sobre la monitorización *in situ*:

- No se tienen en cuenta incidencias que sucedan en los tres meses previos a la monitorización *in situ* 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 *in situ*

- **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.
 - Se revisó que el registro del dato de raza que ya fue 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 pérdida o no continúen en seguimiento se solicitó a los investigadores que cumplimenten la información en la plataforma.
 - Para los pacientes que fueron baja por exitus, se confirmó el fallecimiento, la causa y que hubiese sido recogida como acontecimiento adverso 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.
 - Se revisó toda la medicación concomitante y que estuviese registrada como tal y que los pacientes en los que se hubiese marcado la opción de “monoterapia” no llevasen ningún tratamiento concomitante de los registrados en BIOBADASER a excepción de los corticoides.
 - Con respecto a la monoterapia, se revisó que los pacientes que estaban en tratamiento con un biológico y glucocorticoides a la vez hubiesen registrado la opción de monoterapia en el CRD.

- 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 hubiese sido recogido en la sección de acontecimientos adversos.
- En los pacientes se monitorizó que todos los tratamientos que llevasen los pacientes desde el 17 de diciembre 2015 estuviesen 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 fuesen correctas.
- Se revisó 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.
 - Se comprobó que los acontecimientos adversos graves tuviesen 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 2022”** 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 y que se presentan a continuación:

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 de firma del paciente en CI.
- 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.

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 **porcentaje de incidencias leves** y el **porcentaje de incidencias graves**, tal y como se presenta en la tabla 2a, 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 **porcentaje de desviaciones menores** y del **porcentaje 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 como se detalla en la **tabla 2a**.

En la **tabla 2b** se recogen las medias y medianas de incidencias en los años 2018, 2019, 2021 y 2022. En 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 General de Elda, donde se monitorizaron 8 de los 10 pacientes requeridos por falta de tiempo.

En cuanto a la calidad de los datos podríamos indicar que, como se ve en la tabla 2a, solo cuatro de los 28 centros llegaron a tener 3 incidencias graves siendo 3 el máximo número de incidencias graves acumuladas por centro. Además, 10 de los 28 centros no tuvieron ninguna incidencia grave. Como también se describe en esta misma tabla, más de la mitad de los centros tienen al menos un paciente sin ninguna incidencia.

Si se comparan estos datos con los de años anteriores (tabla 2b) se puede ver que la media de incidencias graves es ligeramente superior a la del año 2021, pero no se diferencia se mantiene por debajo de 2. En cuanto a las incidencias leves, sí se ha observado un aumento con respecto a años anteriores lo que puede estar relacionado con el aumento del número de pacientes por centro, que puede conllevar una dificultad a la hora de incluir los datos. Destaca también la disminución de desviaciones mayores con respecto a los años 2018, 2019 y 2021.

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.

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

CENTRO	Pacientes requeridos (Hª clínica + CI), N	Pacientes monitorizados (Hª clínica), N	Incidencias Leves, N	Incidencias graves, N	Pacientes con incidencias leves, N (%)	Pacientes con incidencias graves, N (%)	Pacientes sin incidencias, N (%)	Desviación Menor, N	Desviación mayor, N	Pacientes con desviación menor, N (%)	Pacientes con desviación mayor, N (%)	Pacientes sin desviaciones, N (%)
Complejo Hosp. Univ. de A Coruña	20	10	58	3	9 (90)	2 (20)	1 (10)	1	0	1 (10)	0 (0)	9 (90)
Hosp. Clinic de Barcelona	20	10	22		9 (90)	0 (0)	1 (10)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Basurto	20	10	53	1	9 (90)	1 (10)	1 (10)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. de Burgos	20	10	34	1	9 (90)	1 (10)	1 (10)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. de Salamanca	20	10	89	3	10 (100)	3 (30)	0 (0)	0	3	0 (0)	3 (30)	7 (70)
Hosp. del Mar	20	10	74	3	10 (100)	2 (20)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. de Gran Canaria Dr. Negrin	20	10	70	1	9 (90)	1 (10)	1 (10)	1	1	1 (10)	1 (10)	8 (80)
Hosp. Germans Trias I Pujol	20	10	73		8 (80)	0 (0)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Gral. de Elda	20	8	62		6 (75)	0 (0)	2 (25)	0	1	0 (0)	1 (10)	9 (90)
Hosp. Univ. Miguel Servet	20	10	39		8 (80)	0 (0)	2 (20)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. de Ourense	20	10	31		9 (90)	0 (0)	1 (10)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Príncipe de Asturias	20	10	62	1	9 (90)	1 (10)	1 (10)	1	0	1 (10)	0 (0)	9 (90)
Hosp. Univ. Puerta de Hierro	20	10	79	1	10 (100)	1 (10)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Univ. Reina Sofía	20	10	96		9 (90)	0 (0)	1 (10)	1	0	1 (10)	0 (0)	9 (90)
Hosp. de Santa Creu I Sant Pau	20	10	50		8 (80)	0 (0)	2 (20)	3	1	3 (30)	1 (10)	6 (60)
Hosp. Son Llatzer	20	10	25	1	10 (100)	1 (10)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Univ. 12 de Octubre	20	10	39	2	9 (90)	2 (20)	1 (10)	0	1	0 (0)	1 (10)	9 (90)
Hosp. Gral. Univ. de Alicante	20	10	30	1	9 (90)	1 (10)	1 (10)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Univ. de Canarias	20	10	32	1	9 (90)	1 (10)	1 (10)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Univ. de la Paz	20	10	26		9 (90)	0 (0)	1 (10)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Clínico Univ. de Santiago	20	10	62	1	10 (100)	1 (10)	0 (0)	4	0	4 (40)	0 (0)	6 (60)
Hosp. Gral. Univ. de Valencia	20	10	28	2	7 (70)	1 (10)	3 (30)	1	0	1 (10)	0 (0)	9 (90)
Hosp. Virgen de la Arrixaca	20	10	50	3	10 (100)	3 (30)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Univ. Virgen Macarena	20	10	48	1	10 (100)	1 (10)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Complejo Hosp. Univ. de Granada	20	10	116	2	10 (100)	2 (20)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. de Granollers	20	10	79		9 (90)	0 (0)	1 (10)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hosp. Gral. Univ. Gregorio Marañón	20	10	72	1	10 (100)	1 (10)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)
Hospital General Carlos Haya	20	10	56		9 (90)	0 (0)	1 (10)	0	0	0 (0)	0 (0)	10 (100)

Tabla 2b. Resultados globales de la monitorización insitu 2018, 2019, 2021 y 2022. En 2020 no se pudo realizar visita de monitorización insitu.

Resultados globales 2022	Nº Pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias Leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor	Pacientes desviación menor	Pacientes desviación mayor
<i>Media</i>	9,93	55,54	1,61	9,04	0,93	0,43	0,25	0,43	0,25
<i>Mediana</i>	10	54,5	1	9	1	0	0	0	0

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
<i>Media</i>	9,9	37,33	1,04	9,11	0,96	2,63	0,63	2,63	0,56
<i>Mediana</i>	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
<i>Media</i>	10,43	28,39	1,82	9	1,43	2,79	0,36	2,79	0,36
<i>Mediana</i>	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
<i>Media</i>	11,45	36,05	1,7	10,55	1,4	1	0,55	1,05	0,6
<i>Mediana</i>	11	35	1	10,5	1	0,5	0	1	0

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 *in situ*. 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 recogiendo 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 2021 hasta el 31 de octubre de 2022 (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 867 acontecimientos adversos graves, de los cuales 226 han sido reacciones adversas graves notificadas a la AEMPS y 641 acontecimientos adversos graves. La mediana del total de AAG comunicados por centro en BIOBADASER entre noviembre 2021 y octubre de 2022 ha sido de 17. La mediana de RAG ha sido de 3 y la de AAG no relacionados ha sido de 12.

Tabla 3a. Acontecimientos adversos graves comunicados en cada centro desde el 1 de noviembre de 2021 hasta el 31 de octubre de 2022.

Centro	Reacción adversa grave (RAG)	Acontecimiento adverso grave (AAG)	Total Acontecimientos graves comunicados 1 de noviembre 2021 – 31 de octubre 2022
Complejo Hosp. Univ. de A Coruña	0	31	31
Hosp. Basurto	2	13	15
Hosp. de Salamanca	3	8	11
Hosp. de Santa Creu i Sant Pau	11	23	34
Hosp. Germans Trias i Pujol	21	36	57
Hosp. Gral. de Elda	16	102	118
Hosp. Gral. Univ. de Alicante	1	104	105
Hosp. Gral. Univ. de Valencia	1	91	92
Hosp. Príncipe de Asturias	15	9	24
Hosp. Son Llatzer	1	1	2
Hosp. Univ. de Canarias	8	10	18
Hosp. Univ. Miguel Servet	109	14	123
Hosp. Univ. Reina Sofía	9	8	17
Hospital 12 de Octubre	6	24	30
Hospital Clínico Universitario de Santiago	0	11	11

Centro	Reacción adversa grave (RAG)	Acontecimiento adverso grave (AAG)	Total Acontecimientos graves comunicados 1 de noviembre 2021 – 31 de octubre 2022
Hospital de Burgos	3	12	15
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín	13	82	95
Hospital de Granollers	0	12	12
Hospital de La Arrixaca	1	4	5
Hospital de Ourense	0	9	9
Hospital General Carlos Haya	2	19	21
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	3	1	4
Hospital Puerta de Hierro	0	3	3
Hospital Universitario Virgen Macarena	1	12	13
Hospital Virgen de Las Nieves	0	2	2
Total	226	641	867
Complejo Hosp. Univ. de A Coruña	0	31	31
Hosp. Basurto	2	13	15
Total	226	641	867

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 2021 hasta el 31 de octubre de 2022 (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 5445 acontecimientos adversos, 1264 de las cuales son reacciones adversas no graves y 4181 son acontecimientos adversos no graves.

Tabla 3b. Acontecimientos adversos no graves que se han comunicado en cada centro desde el 1 de noviembre de 2021 hasta el 31 de octubre de 2022

Centro	Reacción adversa (RA)	Acontecimiento adverso (AA)	Total Acontecimientos no graves comunicados 1 de noviembre 2021 – 31 de octubre 2022
Complejo Hosp. Univ. de A Coruña	5	205	210
Hosp. Basurto	25	68	93
Hosp. de Salamanca	24	65	89
Hosp. de Santa Creu i Sant Pau	50	30	80
Hosp. Germans Trias i Pujol	47	190	237
Hosp. Gral. de Elda	334	1418	1752

Centro	Reacción adversa (RA)	Acontecimiento adverso (AA)	Total Acontecimientos no graves comunicados 1 de noviembre 2021 – 31 de octubre 2022
Hosp. Gral. Univ. de Alicante	11	787	798
Hosp. Gral. Univ. de Valencia	88	133	221
Hosp. Príncipe de Asturias	92	101	193
Hosp. Son Llatzer	6	12	18
Hosp. Univ. de Canarias	76	78	154
Hosp. Univ. Miguel Servet	77	19	96
Hosp. Univ. Reina Sofía	21	38	59
Hosp. Virgen del Rocío	0	1	1
Hospital 12 de Octubre	57	128	185
Hospital Clínico Universitario de Santiago	41	85	126
Hospital de Burgos	55	43	98
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín	16	88	104
Hospital de Granollers	14	114	128
Hospital de La Arrixaca	6	73	79
Hospital de Ourense	17	97	114
Hospital del Mar	0	5	5
Hospital General Carlos Haya	134	197	331
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	31	19	50
Hospital Puerta de Hierro	11	38	49
Hospital Universitario Virgen Macarena	24	134	158
Hospital Virgen de Las Nieves	2	15	17
Total	1264	4181	5445

Otros

Noticias

A lo largo del año se han llevado a cabo boletines de seguimiento bianuales 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 coordinado desde Dinamarca en el que participan registros europeos con interés en el área de las espondiloartropatías.
- JAK-POT (antiguo TOCERRA). Colaboración internacional de registros de pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores de las Janus Kinasas (JAK).
- [ORCHESTRA](#) (Connecting European Cohorts to Increase Common and Effective Response to SARS-CoV-2 Pandemic). Proyecto de investigación e innovación dentro del programa marco Horizonte 2020 de la Comisión Europea, coordinado desde la Università degli studi di Verona (Italia), con una red de 37 colaboradores de 15 países distintos.

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 2022 (la anterior descarga para un informe anual se realizó el 13 de octubre de 2021). Desde el último informe anual se han registrado 1.530 nuevos participantes (+16,7% 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 (62,8%), con una edad media actual de 56,0 años y que tiene una duración mediana de la enfermedad al inicio del tratamiento de 7,2 años (rango intercuartílico [2,7-14,1] 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 (%)	10659		
Mujer (%)	6698 (62.8)		
Edad media actual (DE)	56.0 (14.9)		
Edad media al inicio del tratamiento (DE)	50.8 (14.6)		
Duración mediana (P ₅₀) de la enfermedad al inicio del tratamiento [P ₂₅ -P ₇₅]	7.2 [2.7-14.1]		
Diagnósticos	n (%)		n (%)
Artritis Reumatoide	4198 (39.38)	Artropatía por pirofosfato	24 (0.23)
Artritis o Spa Psoriasica	2154 (20.21)	Esclerodermia	23 (0.22)
Espondilitis Anquilosante	1733 (16.26)	Orbitopatía	22 (0.21)
Espondiloartropatía Indiferenciada	567 (5.32)	EA Juvenil	13 (0.12)
Artritis Idiopática Juvenil	267 (2.50)	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	13 (0.12)
Espondilitis anquilosante axial no radi	257 (2.41)	Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	11 (0.10)
Osteoporosis	213 (2.00)	Sarcoidosis	10 (0.09)
Lupus Eritematoso Sistémico	186 (1.75)	Polimialgia reumática	10 (0.09)
Vasculitis	148 (1.39)	Policondritis Recidivante	7 (0.07)
Poliartritis Crónica Seronegativa	141 (1.32)	Psoriasis	7 (0.07)
Artritis Enteropática	127 (1.19)	Síndrome IgG4	4 (0.04)
Uveítis sin Enfermedad Reumática	126 (1.18)	Miopatía inflamatoria	4 (0.04)
Oligoartritis Crónica Seronegativa	81 (0.76)	Monoartritis	4 (0.04)
Sjögren 1º	58 (0.54)	Fascitis Eosinofílica	3 (0.03)
Enfer. Behcet	57 (0.53)	Síndrome antifosfolípido primario	2 (0.02)
Overlap	42 (0.39)	Pioderma Gangrenoso	1 (0.01)
Síndrome Sapho	32 (0.30)	Síndrome de Felty	1 (0.01)
Polimiositis / Dermatomiositis	28 (0.26)	Hidrosadenitis Recidivante	1 (0.01)
Artritis Reactiva	28 (0.26)	Amiloidosis	1 (0.01)
Enfermedad de Still	27 (0.25)	Gota	1 (0.01)
Síndromes autoinflamatorios	27 (0.25)		
Total			10659

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

El diagnóstico más frecuente es el de artritis reumatoide (39,4%), seguido de artritis psoriásica (20,2%) y espondilitis anquilosante (16,3%).

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 1ª opción		Biológico de 2ª opción o posterior		Todos n (%)
	n (%)	Δ	n (%)	Δ	
Humira	961 (12.4)	-1,77	936 (8.4)	-1,38	1897 (10.0)
Enbrel	706 (9.1)	-1,45	747 (6.7)	-1,08	1453 (7.7)
Hyrimoz	987 (12.7)	3,22	461 (4.1)	0,81	1448 (7.7)
Roactemra	318 (4.1)	-0,1	1001 (9.0)	-0,58	1319 (7.0)
Simponi	398 (5.1)	-0,59	884 (7.9)	-0,69	1282 (6.8)
Cosentyx	275 (3.5)	-0,01	891 (8.0)	0,12	1166 (6.2)
Orencia	235 (3.0)	0,18	787 (7.1)	-0,32	1022 (5.4)
Cimzia	323 (4.2)	-0,3	586 (5.3)	-0,11	909 (4.8)
Benepali	433 (5.6)	-0,38	403 (3.6)	0,12	836 (4.4)
Remicade	488 (6.3)	-1,04	282 (2.5)	-0,41	770 (4.1)
Amgevita	471 (6.1)	1,07	287 (2.6)	0,39	758 (4.0)
Olumiant	197 (2.5)	0,21	503 (4.5)	0,11	700 (3.7)
Xeljanz	120 (1.6)	-0,11	495 (4.5)	-0,35	615 (3.3)
Erelzi	353 (4.6)	0,24	222 (2.0)	0,28	575 (3.0)
Mabthera	156 (2.0)	-0,31	305 (2.7)	-0,46	461 (2.4)
Inflectra	136 (1.8)	-0,25	265 (2.4)	-0,26	401 (2.1)
Kevzara	62 (0.8)	0,06	317 (2.9)	0,48	379 (2.0)
Stelara	57 (0.7)	0,01	310 (2.8)	-0,24	367 (1.9)
Rinvoq	48 (0.6)	0,36	301 (2.7)	1,81	349 (1.9)
Truxima	105 (1.4)	-0,02	178 (1.6)	0,01	283 (1.5)
Taltz	16 (0.2)	0,09	262 (2.4)	0,6	278 (1.5)
Imraldi	191 (2.5)	0,23	64 (0.6)	-0,01	255 (1.4)
Otezla	140 (1.8)	-0,13	92 (0.8)	-0,03	232 (1.2)
Prolia	206 (2.7)	-0,33	18 (0.2)	-0,01	224 (1.2)
Remsima	63 (0.8)	-0,08	142 (1.3)	-0,08	205 (1.1)
Benlysta	118 (1.5)	0,12	67 (0.6)	-0,01	185 (1.0)
Rixathon	29 (0.4)	0,01	129 (1.2)	0,15	158 (0.8)
Idacio	94 (1.2)	0,82	56 (0.5)	0,32	150 (0.8)
Kineret	57 (0.7)	0,08	30 (0.3)	0,02	87 (0.5)
Tremfya	2 (0.0)	0,03	43 (0.4)	0,29	45 (0.2)
Jyseleca	7 (0.1)	0,09	24 (0.2)	0,22	31 (0.2)

Zessly	3 (0.0)	0,04	25 (0.2)	0,2	28 (0.2)
Ilaris	2 (0.0)	0	9 (0.1)	-0,02	11 (0.1)
Flixabi	0 (0.0)	0	5 (0.0)	0,04	5 (0.0)
Riximyo	0 (0.0)	0	2 (0.0)	0,01	2 (0.0)
Hulio	2 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (0.0)
Ocrevus	1 (0.0)	-0,01	0 (0.0)	0	1 (0.0)
Ruxience	1 (0.0)	-0,01	0 (0.0)	0	1 (0.0)
Motivos de suspensión	n (%)		n (%)		n (%)
Ineficacia o Pérdida de eficacia	1692 (45.8)		3429 (55.0)		5121 (51.6)
Acontecimiento Adversos	904 (24.5)		1274 (20.4)		2178 (21.9)
Embarazo o Deseo Gestacional	95 (2.6)		106 (1.7)		201 (2.0)
Pérdida de Paciente	87 (2.4)		75 (1.2)		164 (1.6)
Remisión	116 (3.1)		88 (1.4)		204 (2.1)
Cambio por razones no médicas	95 (2.6)		136 (2.2)		231 (2.3)
Otros	598 (16.2)		942 (15.1)		1540 (15.5)
Desconocido	106 (2.9)		184 (3.0)		290 (2.9)
Total suspensiones	3693 (100.0)		6234 (100.0)		9927 (100.0)

Δ Variación en el porcentaje con respecto a los datos del informe de 2021 (el signo – indica disminuciones con respecto al 2021 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 Hyrimoz (12.7% vs 9,5% en el año 2021) y Humira (12,4% vs 14,2% en el año 2021). Como segunda opción y posteriores, el fármaco más empleado pasa a ser Roactemra (9,0% vs 9,6% del informe del año pasado), mientras que Humira se convierte en el segundo fármaco más utilizado (8,4% vs 9,8% en el pasado informe).

La categoría “otros” como motivo de discontinuación se refiere, fundamentalmente, a ciclos de Rituximab. 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 (51,6%), seguida de los acontecimientos adversos (21,9%). Se han registrado un total de 231 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 5471 acontecimientos adversos.

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

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	6801	27,04
Trastornos gastrointestinales	3214	12,78
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1292	5,14
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	1197	4,76
Trastornos oculares	1076	4,28
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1066	4,24
Trastornos del sistema nervioso	994	3,95
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	902	3,59
Procedimientos médicos y quirúrgicos	888	3,53
Trastornos cardiacos	874	3,48
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	867	3,45
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	822	3,27
Trastornos del sistema inmunológico	738	2,93
Exploraciones complementarias	603	2,40
Trastornos del oído y del laberinto	522	2,08
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	502	2,00
Trastornos renales y urinarios	462	1,84
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	458	1,82
Trastornos vasculares	443	1,76
Trastornos hepatobiliares	366	1,46
Trastornos psiquiátricos	328	1,30
Trastornos endocrinos	267	1,06
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	201	0,80
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	189	0,75
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	50	0,20
Circunstancias sociales	24	0,10
Problemas relativos a productos	4	0,02
Total	25150	100,00

Al valorar la gravedad de los acontecimientos adversos registrados, un 85,94% (21615) han sido considerados como acontecimientos no graves (-0,05 puntos porcentuales con respecto al informe anual previo) y un 14,05% (3535) 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 544 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 trastornos gastrointestinales y de los procedimientos médicos y quirúrgicos. 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 3535 acontecimientos graves desde el inicio de la fase III del estudio, 171 han sido mortales (4,84%). Estos acontecimientos mortales se corresponden a los siguientes grupos de órganos y sistemas: Infecciones e infestaciones (49 casos); neoplasias (23); trastornos cardíacos (21); trastornos generales y alteraciones en el lugar de administraciones (16); trastornos del sistema nervioso (14); trastornos gastrointestinales (13); lesiones traumáticas; intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos (9); trastornos del metabolismo y de la nutrición (9); trastornos vasculares (4); trastornos de la sangre y del sistema linfático (3); trastornos renales y urinarios (3); trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (3); exploraciones complementarias (1); procedimientos médicos y quirúrgicos (1); trastornos del sistema inmunológico (1), y trastornos hepato biliares (1).

En el último año se han comunicado 736 nuevos acontecimientos adversos graves no mortales y 42 nuevas muertes (en el informe de 2021, 567 y 39, respectivamente). 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	1142	32,31
Trastornos gastrointestinales	320	9,05
Procedimientos médicos y quirúrgicos	309	8,74
Trastornos cardíacos	242	6,85
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	228	6,45
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	194	5,49
Trastornos del sistema nervioso	162	4,58
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	104	2,94
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	94	2,66

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	91	2,57
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	87	2,46
Trastornos hepatobiliares	75	2,12
Trastornos renales y urinarios	72	2,04
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	62	1,75
Trastornos del sistema inmunológico	60	1,70
Trastornos vasculares	51	1,44
Trastornos oculares	47	1,33
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	41	1,16
Trastornos psiquiátricos	41	1,16
Trastornos endocrinos	35	0,99
Exploraciones complementarias	23	0,65
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	20	0,57
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	19	0,54
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	6	0,17
Circunstancias sociales	4	0,11
Trastornos del oído y del laberinto	4	0,11
Problemas relativos a productos	2	0,06
Total	3535	100,00

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 532,2 (IC al 95% 525.7-538.9) acontecimientos adversos por cada 1.000 pacientes-año (en 2021: 510 (502,9-517,1) por cada 1.000 pacientes-año). La tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves es 74.8 (72.4-77.3) y la de acontecimientos adversos mortales, 3.6 (3.1-4.2) (en 2021: 71,4 (68,8-74,2) y 3,3 (2,8-4), respectivamente). Estas cifras son, por tanto, similares a las observadas en 2021, 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 143.9 eventos por cada 1.000 pacientes-año (en 2021: 138,3).

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

Incidenias (IC _{95%}) x1.000 pacientes-año	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Total acontecimientos adversos	464.1 (455.3-473.1)	594.5 (584.9-604.2)	532.2 (525.7-538.9)
Graves	60.4 (57.3-63.7)	88 (84.4-91.8)	74.8 (72.4-77.3)
Mortales	3.1 (2.5-4)	4.1 (3.3-4.9)	3.6 (3.1-4.2)
Por clase sistémica orgánica			
Infecciones e infestaciones	123.3 (118.8-128)	162.7 (157.8-167.9)	143.9 (140.6-147.4)
Trastornos gastrointestinales	58.9 (55.8-62.2)	76.4 (73-79.9)	68 (65.7-70.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	24.1 (22.2-26.2)	30.3 (28.2-32.5)	27.3 (25.9-28.9)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéut	20.7 (18.9-22.7)	29.5 (27.5-31.8)	25.3 (23.9-26.8)
Trastornos oculares	18.6 (16.9-20.4)	26.6 (24.7-28.7)	22.8 (21.5-24.2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	19.4 (17.7-21.3)	25.4 (23.5-27.5)	22.6 (21.2-24)
Trastornos del sistema nervioso	18.5 (16.8-20.4)	23.3 (21.5-25.3)	21 (19.8-22.4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	16.4 (14.8-18.2)	21.5 (19.8-23.5)	19.1 (17.9-20.4)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	14.3 (12.8-15.9)	22.9 (21.1-24.9)	18.8 (17.6-20.1)
Trastornos cardiacos	14.9 (13.4-16.6)	21.8 (20-23.7)	18.5 (17.3-19.8)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	14.4 (12.9-16)	22 (20.2-23.9)	18.3 (17.2-19.6)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	15.9 (14.3-17.6)	18.8 (17.1-20.5)	17.4 (16.2-18.6)
Trastornos del sistema inmunológico	14.4 (13-16.1)	16.7 (15.2-18.4)	15.6 (14.5-16.8)
Exploraciones complementarias	13.7 (12.3-15.4)	11.9 (10.6-13.3)	12.8 (11.8-13.8)
Trastornos del oído y del laberinto	9.4 (8.2-10.7)	12.6 (11.3-14.1)	11 (10.1-12)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	10.3 (9.1-11.7)	10.9 (9.7-12.3)	10.6 (9.7-11.6)
Trastornos renales y urinarios	9.6 (8.4-10.9)	10 (8.8-11.3)	9.8 (8.9-10.7)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	11.3 (10-12.8)	8.2 (7.1-9.4)	9.7 (8.8-10.6)
Trastornos vasculares	8.9 (7.8-10.2)	9.8 (8.6-11.1)	9.4 (8.5-10.3)
Trastornos hepatobiliares	6.9 (5.9-8.1)	8.5 (7.4-9.7)	7.7 (7-8.6)
Trastornos psiquiátricos	6.2 (5.3-7.4)	7.6 (6.6-8.7)	6.9 (6.2-7.7)
Trastornos endocrinos	4.4 (3.6-5.3)	6.8 (5.8-7.9)	5.7 (5-6.4)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	4 (3.2-4.9)	4.5 (3.7-5.4)	4.3 (3.7-4.9)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3.8 (3-4.7)	4.2 (3.5-5.1)	4 (3.5-4.6)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1.2 (0.9-1.8)	0.9 (0.6-1.4)	1.1 (0.8-1.4)
Circunstancias sociales	0.4 (0.2-0.8)	0.6 (0.4-1)	0.5 (0.3-0.8)

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 24,2 (en 2021: 20,9); los trastornos gastrointestinales, de 6,8 (en 2021: 6,7); los procedimientos médicos y quirúrgicos, de 6,5 casos por cada 1.000 pacientes-año (en 2021: 6,9), y las neoplasias, de 4,8 por cada 1.000 pacientes-año (en 2021: 4,6). La tasa de incidencia de trastornos cardíacos graves es la misma que en el informe de 2021 (5,1 casos por cada 1.000 pacientes-año).

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

Incidencias (IC _{95%}) x1.000 pacientes-año	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Infecciones e infestaciones	19.7 (18-21.6)	28.2 (26.2-30.4)	24.2 (22.8-25.6)
Trastornos gastrointestinales	4.9 (4-5.9)	8.5 (7.4-9.7)	6.8 (6.1-7.6)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	4.2 (3.4-5.1)	8.7 (7.6-10)	6.5 (5.8-7.3)
Trastornos cardíacos	3.9 (3.1-4.8)	6.3 (5.4-7.3)	5.1 (4.5-5.8)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	5.5 (4.6-6.5)	4.3 (3.5-5.1)	4.8 (4.2-5.5)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéut	3.1 (2.5-4)	5 (4.2-5.9)	4.1 (3.6-4.7)
Trastornos del sistema nervioso	3.1 (2.5-4)	3.7 (3-4.5)	3.4 (2.9-4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1.3 (0.9-1.8)	3 (2.4-3.8)	2.2 (1.8-2.7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2 (1.5-2.7)	1.9 (1.5-2.6)	2 (1.6-2.4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1.6 (1.2-2.2)	2.2 (1.7-2.9)	1.9 (1.6-2.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1.3 (0.9-1.8)	2.3 (1.8-3)	1.8 (1.5-2.3)
Trastornos hepatobiliares	1.1 (0.7-1.6)	2.1 (1.6-2.7)	1.6 (1.3-2)
Trastornos renales y urinarios	1.3 (0.9-1.9)	1.7 (1.3-2.3)	1.5 (1.2-1.9)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1.1 (0.7-1.6)	1.5 (1.1-2.1)	1.3 (1-1.7)
Trastornos del sistema inmunológico	0.8 (0.5-1.2)	1.7 (1.3-2.3)	1.3 (1-1.6)
Trastornos vasculares	1.1 (0.7-1.6)	1.1 (0.7-1.5)	1.1 (0.8-1.4)
Trastornos oculares	0.8 (0.5-1.2)	1.2 (0.8-1.7)	1 (0.7-1.3)
Trastornos psiquiátricos	1 (0.7-1.5)	0.7 (0.5-1.2)	0.9 (0.6-1.2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	0.8 (0.5-1.3)	0.9 (0.6-1.4)	0.9 (0.6-1.2)
Trastornos endocrinos	0.5 (0.3-0.9)	1 (0.7-1.5)	0.7 (0.5-1)
Exploraciones complementarias	0.4 (0.2-0.7)	0.6 (0.4-1)	0.5 (0.3-0.7)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.3-0.7)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.3-0.6)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0.1 (0-0.4)	0.1 (0-0.4)	0.1 (0.1-0.3)
Trastornos del oído y del laberinto	0.1 (0-0.4)	0.1 (0-0.3)	0.1 (0-0.2)
Circunstancias sociales	0 (0-0.3)	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 (1.2)	2.7 (1.1)	4.6 (1.6)	3.1 (1.3)	2.9 (1.2)	4.6 (1.5)	3.0 (1.3)	2.8 (1.2)
DAS28-PCR (AR)	3.4 (1.1)	1.9 (0.9)	1.8 (0.7)	3.2 (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)	4.1 (1.2)	2.4 (1.2)	2.3 (1.0)	4.1 (1.4)	2.8 (1.3)	2.5 (1.2)	4.1 (1.4)	2.7 (1.3)	2.4 (1.1)
DAS28-PCR (Aps)	3.0 (1.0)	1.8 (0.8)	1.6 (0.7)	2.9 (1.1)	2.0 (0.9)	1.8 (0.8)	3.0 (1.1)	1.9 (0.9)	1.7 (0.7)
Número de articulaciones dolorosas	6.1 (5.8)	1.6 (3.2)	1.0 (2.4)	6.2 (6.3)	2.2 (4.1)	1.7 (3.5)	6.2 (6.1)	2.0 (3.8)	1.4 (3.1)
Número de articulaciones tumefactas	4.0 (4.3)	0.7 (1.8)	0.5 (1.5)	3.9 (4.7)	1.1 (2.4)	0.8 (1.9)	4.0 (4.5)	1.0 (2.2)	0.6 (1.8)
Escala visual analógica valoración global por el paciente	6.0 (2.2)	3.3 (2.4)	3.1 (2.3)	5.9 (2.5)	3.9 (2.6)	3.7 (2.4)	6.0 (2.4)	3.7 (2.5)	3.5 (2.4)
Velocidad de sedimentación (VSG)	26.2 (22.8)	18.2 (28.5)	19.3 (17.8)	27.1 (24.6)	20.4 (19.6)	19.1 (23.0)	26.7 (24.0)	19.5 (23.5)	19.1 (20.8)
BASDAI	5.3 (2.4)	3.1 (2.4)	2.8 (2.2)	5.1 (2.7)	3.8 (2.6)	3.4 (2.5)	5.2 (2.6)	3.4 (2.6)	3.0 (2.3)
ASDAS-PCR	3.3 (1.2)	1.9 (1.1)	1.9 (1.0)	3.2 (1.3)	2.3 (1.1)	2.1 (1.1)	3.2 (1.3)	2.1 (1.1)	2.0 (1.0)
SLEDAI	7.3 (4.1)	3.7 (3.4)	2.8 (2.9)	5.4 (5.7)	2.4 (2.9)	1.8 (2.1)	6.7 (4.8)	3.2 (3.3)	2.5 (2.7)

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	6737	27,32
Trastornos gastrointestinales	3354	13,60
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1252	5,08
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1205	4,89
Trastornos oculares	1053	4,27
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1018	4,13
Trastornos del sistema nervioso	982	3,98
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	955	3,87
Trastornos cardiacos	888	3,60
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	885	3,59
Procedimientos médicos y quirúrgicos	868	3,52
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	776	3,15
Trastornos del sistema inmunológico	681	2,76
Trastornos del oído y del laberinto	541	2,19
Exploraciones complementarias	443	1,80
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	424	1,72
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	417	1,69
Trastornos renales y urinarios	407	1,65
Trastornos vasculares	395	1,60
Trastornos hepatobiliares	352	1,43
Trastornos psiquiátricos	326	1,32
Trastornos endocrinos	245	0,99
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	193	0,78
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	189	0,77
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	40	0,16
Circunstancias sociales	28	0,11
Problemas relativos a productos	5	0,02
Total	24659	100

Tabla II.- Relación de acontecimientos adversos de gravedad mortal registrados entre 13 de octubre de 2021 y 13 de octubre de 2022.

edad	diagnóstico	Medicamento	Fecha inicio	Fecha fin	Acontecimiento adverso	Órgano o sistema	Fecha inicio AA
64	Poliartritis crónica seronegativa	Remsima	30/09/2020	28/10/2020	Carcinoma de pulmón de tipo celular no especificado, estadio IV	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	25/07/2021
65	Artritis Reumatoide	Olumiant	28/03/2019	29/07/2021	Infección por Coronavirus	Infecciones e infestaciones	29/07/2021
70	Artritis Reumatoide	Benepali	23/03/2019	09/11/2021	Infarto agudo de miocardio	Trastornos cardiacos	09/11/2021
66	Artritis enteropática	Simponi	30/09/2019	16/08/2020	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	16/08/2020
80	Artritis Reumatoide	Actemra	13/07/2015	21/12/2021	Metástasis	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	21/12/2021
93	Artritis Reumatoide	Enbrel	06/11/2008	10/11/2021	Embolia pulmonar	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	25/11/2021
70	Artritis o spa psoriásica	Taltz	16/05/2019	31/10/2021	Parada cardiorrespiratoria	Trastornos cardiacos	31/10/2021
61	Esclerodermia	Truxima	19/08/2020	13/01/2022	Neumonía	Infecciones e infestaciones	13/01/2022
55	Artritis Reumatoide	Mabthera	11/08/2020	25/08/2020	Infección por Coronavirus	Infecciones e infestaciones	08/01/2022
71	Sjögren primario	Mabthera	11/03/2021	04/02/2022	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	04/02/2022
63	Artritis Reumatoide	Amgevita	01/02/2021	21/01/2022	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	21/01/2022
63	Artritis Reumatoide	Actemra	10/11/2016	28/01/2022	Infección por Coronavirus	Infecciones e infestaciones	28/01/2022
82	Artritis Reumatoide	Actemra	26/10/2015	28/04/2020	Infección viral del tracto respiratorio inferior	Infecciones e infestaciones	10/02/2022
72	Artritis Reumatoide	Mabthera	04/12/2018	05/12/2018	Neumonía viral	Infecciones e infestaciones	30/12/2021
70	Artritis Reumatoide	Orencia	22/03/2021	23/01/2022	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	23/01/2022
78	Artritis Reumatoide	Rixathon	13/04/2021	14/04/2021	Neumonía bacteriana	Infecciones e infestaciones	20/02/2022

88	Artritis Reumatoide	Orencia	22/12/2020	04/01/2021	Insuficiencia cardiaca crónica	Trastornos cardiacos	21/03/2022
65	Artritis Reumatoide	Rinvoq	14/04/2021	10/12/2021	Infección por Coronavirus	Infecciones e infestaciones	10/12/2021
43	Artritis o spa psoriásica	Actemra	28/05/2021	18/02/2022	Sepsis	Infecciones e infestaciones	18/02/2022
65	Osteoporosis	Prolia	25/07/2020	25/04/2022	Neoplasia pulmonar	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	25/04/2022
66	Artritis Reumatoide	Kevzara	17/06/2021	31/10/2021	Neumonía viral	Infecciones e infestaciones	28/12/2021
58	Artropatía por pirofosfato	Kineret	26/12/2019	13/07/2021	Disnea	Trastornos cardiacos	18/05/2022
70	Enfermedad de Still	Kineret	16/12/2016	05/07/2022	Infección por Coronavirus	Infecciones e infestaciones	05/07/2022
66	Artritis Reumatoide	Benepali	03/02/2021	08/06/2021	Progresión de neoplasia	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	08/06/2021
84	Osteoporosis	Prolia	06/04/2017	17/10/2021	Ictus isquémico	Trastornos del sistema nervioso	14/10/2021
84	Osteoporosis	Prolia	14/02/2017	14/05/2022	Neumonía estafilocócica	Infecciones e infestaciones	16/04/2022
78	Osteoporosis	Prolia	14/07/2017	13/07/2018	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	08/02/2022
73	Artritis Reumatoide	Olumiant	10/08/2021	07/08/2022	Sepsis	Infecciones e infestaciones	03/08/2022
59	Sjögren primario	Truxima	07/03/2022	21/03/2022	Infección por Coronavirus	Infecciones e infestaciones	18/07/2022
73	Artritis Reumatoide	Orencia	04/10/2021	05/01/2022	Cáncer de pulmón metastásico	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	05/01/2022
27	Sjögren primario	Truxima	05/04/2021	19/04/2021	Traumatismo craneoencefálico	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	11/12/2021

AA: acontecimiento adverso

Publicaciones año 2022

1. Christiansen SN, Ørnbjerg LM, Rasmussen SH, Loft AG, Askling J, Iannone F, et al. European bio-naïve spondyloarthritis patients initiating TNF inhibitor: time trends in baseline characteristics, treatment retention and response. *Rheumatology* (Oxford, England). 2022;61(9):3799-807. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab945>
2. Fernández-Carballido C, Sanchez-Piedra C, Valls R, Garg K, Sánchez-Alonso F, Artigas L, et al. Female gender and age are associated to unfavorable response to TNF α inhibitors in patients with axial Spondyloarthritis: results of statistical and artificial intelligence-based data analyses of a national multicentric prospective registry. *Arthritis care & research*. Epub 2022. <https://doi.org/10.1002/acr.25048>
3. Lauper K, Iudici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(10):1358-66. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222586>
4. Michelsen B, Georgiadis S, Di Giuseppe D, Loft AG, Nissen MJ, Iannone F, et al. Real-World Six- and Twelve-Month Drug Retention, Remission, and Response Rates of Secukinumab in 2,017 Patients With Psoriatic Arthritis in Thirteen European Countries. *Arthritis care & research*. 2022;74(7):1205-18. <https://doi.org/10.1002/acr.24560>
5. Moreno-Ramos MJ, Sanchez-Piedra C, Martínez-González O, Rodríguez-Lozano C, Pérez-García C, Freire M, et al. Real-World Effectiveness and Treatment Retention of Secukinumab in Patients with Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: A Descriptive Observational Analysis of the Spanish BIOBADASER Registry. *Rheumatology and therapy*. 2022;9:1031–1047. <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00446-9>
6. Nissen M, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Jacobsson L, Hetland ML, Ciurea A, et al. The impact of a csDMARD in combination with a TNF inhibitor on drug retention and clinical remission in axial spondylarthritis. *Rheumatology* (Oxford, England). 2022.;61(12:4741–4751. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac174>

7. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, Lauper K, Mongin D, Iannone F, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question - data from the JAK-pot collaboration of registries. *Annals of the rheumatic diseases*. Epub 2022. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-222835>
8. Pombo-Suárez M, Sanchez-Piedra C, Ruiz-Montesino D, Diaz-Torne C, Jovaní V, Cea-Calvo L, et al. 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*. 2022;20(2):403-7. <https://doi.org/10.1002/msc.1595>
9. Pombo-Suárez M, Seoane-Mato D, Díaz-González F, Cea-Calvo L, Sánchez-Alonso F, Sánchez-Jareño M, et al. Long-term retention of golimumab treatment in clinical practice in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Musculoskeletal care*. Epub 2022. <https://doi.org/10.1002/msc.1684>

Madrid, diciembre 2022

Informe realizado por Lucía Otero, Nuria Montero, Beatriz Ventosa, y Fernando Sánchez Alonso, de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología.

Contacto: lucia.otero@ser.es