



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

(Fase III)

INFORME DICIEMBRE 2023

Contenido

Estado y situación de BIOBADASER Fase III	3
<i>Novedades 2023 de la Fase III de BIOBADASER</i>	5
<i>Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2023 en BIOBADASER</i>	6
<i>Centros participantes</i>	7
<i>Listado de investigadores participantes en BIOBADASER Fase III</i>	8
Monitorización	11
Farmacovigilancia	24
<i>Notificación acontecimientos adversos graves</i>	24
<i>Notificación de acontecimientos adversos no graves</i>	25
Otros	27
<i>Noticias</i>	27
<i>Colaboraciones internacionales</i>	27
<i>Publicaciones en 2023</i>	27
Descripción del registro con todas las terapias dirigidas	30
<i>Tabla 4.- Características de los pacientes incluidos en BIOBADASER Fase III.</i>	30
<i>Tabla 5.- Descriptivo de los tratamientos.</i>	31
<i>Tabla 6.- Frecuencia de todos los acontecimientos adversos por grupos.</i>	33
<i>Tabla 7.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves o mortales.</i>	35
<i>Tabla 8.- Densidad de incidencia de los acontecimientos adversos.</i>	36
<i>Tabla 9.- Densidad de incidencia de acontecimientos adversos graves o mortales.</i>	37
<i>Tabla 10.- Descriptivo de índices de actividad.</i>	38
ANEXO	39
<i>Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos por SOC comunicados a BIOBADASER Fase III.</i>	39
<i>Tabla II.- Relación de acontecimientos adversos mortales registrados entre 13 de octubre de 2022 y 23 de octubre de 2023.</i>	40

Estado y situación de BIOBADASER Fase III

Este es el octavo 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 2023 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 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 2023 han sido el Hospital Clínico Universitario de Valencia, y el Hospital Universitario de Torrecárdenas.

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 han incorporado al proyecto cuatro nuevos medicamentos.

Responsables científicos y financiación

La Dra. Isabel Castrejón fue nombrada Investigadora Principal (IP) del estudio BIOBADASER en noviembre de 2020.

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.

La coordinadora científica del proyecto continúa siendo Lucía Otero Varela, y también se mantiene Beatriz Ventosa como monitora; Fernando Sánchez Alonso continúa como estadístico de BIOBADASER.

Por su parte la AEMPS ha cesado su apoyo financiero para BIOBADASER, pero continúa siendo promotor del estudio, el cual se sigue considerado de tipo EPA-AS (estudio post-autorización promovido por autoridades sanitarias).

Los laboratorios que patrocinan BIOBADASER a diciembre de 2023 son Abbvie, BMS, Celltrion, Galápagos, Janssen, Pfizer, Sanofi, 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 2023 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 el sub-estudio:

- Drug utilisation study of upadacitinib (Rinvoq™) in Europe to evaluate the effectiveness of additional risk minimisation measures.

En noviembre de 2022 se decidió poner fin a la recogida de datos acerca de COVID-19 para el estudio COVIDSER, por haber cumplido los objetivos del estudio.

En diciembre 2022, se aprobó una **enmienda del protocolo de Biobadaser** [versión 11.0], con el fin de:

- Adaptar el título del proyecto para englobar todos los fármacos sujetos a estudio bajo el nombre de “terapias dirigidas”: biológicos, biosimilares y los sintéticos dirigidos.
- Actualizar la información del protocolo y la legislación vigente aplicable, así como la hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP-CI).
- Incluir nuevas variables de analíticas que nos permitan caracterizar los factores de riesgo de los pacientes y su posible asociación con los acontecimientos adversos producidos.
- Recoger datos de PROMs (Patient-Reported Outcome Measures) para conocer mejor la situación de los pacientes y la evolución de su enfermedad.

Además, este año, con el propósito de seguir mejorando la recogida de datos y el análisis de los mismos, hay dos actualizaciones con respecto a informes previos:

- **Ciclos de Rituximab.** Dada la pauta de este fármaco en ciclos de tratamiento, de ahora en adelante, aquellos tratamientos de Rituximab con más de 18 meses de separación entre dosis se tratarán como ciclos (líneas) distintos. Consecuentemente, el número de ciclos de estos fármacos puede haberse incrementado con respecto al informe anterior.
- **Codificación MedDRA.** Los acontecimientos adversos (AA) se registran utilizando la codificación MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), que agrupa cada AA en uno o más grupos de sistemas, órganos y clases (SOC). Este año se ha actualizado a la versión más reciente de MedDRA (versión 26.1), y adicionalmente, se han clasificado los AA en función del SOC *primario* (principal), ya que solamente se puede asignar un SOC a cada AA para elaborar las tablas de incidencias. Esta reclasificación implica que la distribución de AA por grupos SOC en este informe puede variar con respecto a informes anteriores, es decir, es posible que en alguna de las categorías aumente la frecuencia de AA y en otras disminuya.

Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2023 en BIOBADASER

Se han incluido en el CRD del estudio los siguientes tratamientos entre el 1 de noviembre de 2022 y el 1 de noviembre de 2023:

- Yuflyma
- Bimzelx
- Saphnelo
- Ilumetri

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
40	Yuflyma
41	Bimzelx
42	Saphnelo
43	Ilumetri

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). En enero de 2023 se comunicó la baja del Hospital Universitario de Basurto y del Complejo Hospitalario Universitario de Granada (Hospital Universitario Virgen de las Nieves), por baja actividad, y fueron sustituidos por el Hospital Clínico Universitario de Valencia y el Hospital Universitario de Torrecárdenas.

El listado actualizado de centros participantes y activos a fecha de 1 de noviembre de 2023 es el siguiente:

Centros participantes
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Hospital Regional Universitario de Málaga (Hospital General Carlos Haya)
Hospital General Universitario de Valencia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital General Universitario Dr. Balmis (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 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
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Hospital Universitario de Torrecárdenas

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 2023. Los investigadores principales de cada centro están destacados en *cursiva*.

- *Dolores Ruiz*, Silvia Ricca, Maria del Carmen Vargas, José Javier Pérez, Dolores Mendoza (Hospital Univ. Virgen Macarena).
- *Antonio Mera*, Manuel Pombo, Eva Pérez-Pampín (Hospital Clínico Univ. de Santiago).
- *Francisco Javier Manero*, Chesús Beltrán, Marta Medrano, Ángela Pecondón, Álvaro Lesta Arnan, Carmen Vázquez, Marilia Arce, Marina Soledad Moreno (Hospital Univ. Miguel Servet).
- *Antonio Naranjo*, *Carlos Rodríguez Lozano* (hasta septiembre 2023), Yanira Pérez Vera, Soledad Ojeda, Félix Francisco Hernández, Juan Carlos Quevedo, Celia Erausquin, Íñigo Rúa, Francisco Jesús Rubiño, Cristina del Pino, Paola del Coromoto (Hospital Univ. de Gran Canaria Dr. Negrín).
- *Sara Manrique*, Antonio Fernández Nebro, Laura Cano, Maria Victoria Irigoyen, Inmaculada Ureña, Natalia Mena (Hospital Regional Univ. de Málaga).
- *Cristina Campos*, Isabel Balaguer Trull, Albert Saez (Hospital General Univ. de Valencia).
- *Cesar Díaz* (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- *Paloma Vela*, Rocío Caño, Silvia Gómez, Irene Calabuig, Joaquim Esteve i Vives, Agustín Martínez, M^a de la Vega Jovaní, Mariano Andrés, Alejandra Bermúdez, M^a Carmen López, Pilar Bernabeu, Cristina Rodríguez, Elisabet Perea (Hospital General Univ. Dr. Balmis).
- *Raquel Martín Domenech*, Carlos Pérez Barba, Teresa Pedraz, Francisca Sivera, Paula Marcos, Nieves Martínez, Elena Becerra, Juan Miguel López (Hospital General Univ. de Elda).
- *Sagrario Bustabad*, Lorena Expósito, Alicia García Dorta (Hospital Univ. de Canarias).
- *Cristina Bohorquez*, Ana Pérez, Atusa Morasat, Elena Rabadán, Lucía Ruíz, Adrián Abassi, Lorena Montaña, Marta Ramírez, M^a Antonia San Andrés (Hospital Univ. Príncipe de Asturias).
- *Jerusalem Calvo*, Montserrat Romero, Rafaela Ortega, Pilar Font, Desiré Ruiz, María Lourdes, M^a Carmen Abalos, Clementina López, M^a Ángeles Puche (Hospital Univ. Reina Sofía).
- *Lourdes Mateo*, Susana Holgado, Melania Martínez Morillo, Agueda Prior, Rodrigo Durán (Hospital Univ. Germans Trias i Pujol).
- *Jesús Carlos Fernández López*, *Mercedes Freire* (Complejo Univ. Universitario A Coruña).
- *Olga Martínez*, Cristina Hidalgo, Alba Quesada, Carlos Montilla, Jose Hernández Madrid, Ana Turrión, Susana Gómez, Belén Miguel (Hospital Clínico Univ. de Salamanca).
- *Noemí Busquets*, Vera Ortiz, Andrea Mireya, Jordi Camins, Julia Guri (Hospital General de Granollers).

- *Carolina Pérez*, Jordi Monfort Faure, Emma Beltrán, María Lee Alcober (Hospital del Mar).
- *María Colazo*, José Luis Alonso, Jose Andrés Lorenzo, Bonifacio Álvarez (Hospital Univ. de Burgos).
- *Inmaculada Ros*, Antonio Juan, Mónica Ibáñez, Samuel Hernández, Regina Faré, Lian M^a López, Catalina Melia (Hospital Univ. de Son Llatzer).
- *Blanca García*, José Campos, José Luis Andréu, Pablo Navarro, Marina Pavía, Mari Machattou, Carolina Merino, Mónica Fernández, Carmen Barbadillo, Jesús Sanz, Luis Fernández, Carlota Navarro, María Alonso (Hospital Univ. Puerta de Hierro).
- *Manuel José Moreno*, Carlos Marras, Ana Castillo, Luis Linares, Nuria Lozano, Manuel Castaño, Francisco Martínez, Begoña Cascales, Pilar Navarro, Javier Martínez, Pablo Mesa, Juan Moreno, Antonio Valcárcel (Hospital Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca).
- *Javier García*, Azucena Sanz, Isabel Hernández, Eugenia Enríquez, Sheila Melchor, Natalia Molina (Hospital Univ. Doce de Octubre).
- *Diana Sueiro* (Complejo Hospitalario Univ. de Ourense).
- *José María Álvaro-Gracia*, Isabel Castrejón, Pablo Rodríguez Merlos, Teresa Schiaffino (Hospital General Univ. Gregorio Marañón).
- *Chamaida Plasencia*, Darío Aguilar, Diana Peiteado, Elisa Fernández, Irene Monjo, Laura Nuño, Marta Novella, Alejandro Villalba (Hospital Univ. La Paz).
- *José Alfredo Gómez*, Juan Camilo Sarmiento, Beatriz Frade, Nuria Sapena (Hospital Clínic de Barcelona).
- *Pilar Trenor*, Diego Bedoya, José Mallent (Hospital Clínico Univ. de Valencia).
- *Concepción Castillo*, Ángel Almansa, M^a Mar Muñoz (Hospital Univ. de Torrecárdenas).

Monitorización

En la monitorización del 2023 han participado 26 centros (6 centros que permanecen en el estudio desde la fase 2, 9 centros que se incorporaron al inicio de la fase III, 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 centros participantes y una monitorización centralizada denominada “Monitorización *online*” la cual también se realiza en todos los centros participantes.

Este año se invirtió el orden de la monitorización, retomando el orden habitual anterior a la pandemia: primero la monitorización *in situ* y, posteriormente, en el último semestre del año la monitorización *online*.

La monitorización *online* se realizó en agosto de 2023, con lo que el periodo de monitorización de datos de los pacientes fue desde junio 2022 hasta agosto 2023.

La monitorización *in situ* se inició la segunda semana de abril y se ha desarrollado hasta la tercera semana de julio.

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 junio 2022 hasta agosto 2023.
- 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 junio 2022 hasta la fecha de realización la descarga de datos del volcado, el 1 de agosto de 2023.
- También se revisaron los nuevos tratamientos y revisiones que se hayan incluido entre junio 2022 y agosto 2023 en pacientes que hubiesen sido introducidos con anterioridad a este periodo.
- Se revisan todos los AA incluidos en el periodo que va desde junio 2022 a agosto 2023.
- Durante el mes de julio 2023 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 dirigido a partir del 17 de diciembre 2013) al inicio de la fase III.
 - Los pacientes deben tener al menos un tratamiento dirigido.
 - La recogida de AA y correcta clasificación en graves y no graves.
 - Que se hayan realizado y cumplimentado las visitas de seguimiento anuales, de manera que 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 dirigidos.
 - Confirmar la recogida de tratamientos concomitantes de los fármacos dirigidos.

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

- Se ha monitorizado un total de:
 - 1820 pacientes de nueva inclusión
 - 8446 revisiones
 - 7022 acontecimientos adversos
 - 6472 tratamientos
- En total se han revisado 20453 líneas de datos y 8416 pacientes 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 20 de septiembre para su revisión y actualización de la plataforma.

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. de Salamanca	184	2,19%	425	2,08%	2,31
Complejo Hosp. Univ. A Coruña	293	3,48%	644	3,15%	2,20
Hosp. 12 de octubre	542	6,44%	1077	5,27%	1,99
Hosp. Clínic de Barcelona	97	1,15%	131	0,64%	1,35
Hosp. Clínic Univ. de Santiago	322	3,83%	642	3,14%	1,99
Hosp. de Burgos	211	2,51%	414	2,02%	1,96
Hosp. de Gran Canaria Dr. Negrín	511	6,07%	942	4,61%	1,84
Hosp. de Granollers	127	1,51%	318	1,55%	2,50
Hosp. de la Arrixaca	228	2,71%	372	1,82%	1,63
Hosp. de la Santa Creu i Sant Pau	259	3,08%	628	3,07%	2,42
Hosp. de Ourense	84	1,00%	301	1,47%	3,58
Hosp. del Mar	277	3,29%	827	4,04%	2,99
Hosp. General Univ. de Alicante	803	9,54%	2605	12,74%	3,24
Hosp. General Univ. de Elda	408	4,85%	2176	10,64%	5,33
Hosp. General Univ. de Valencia	229	2,72%	420	2,05%	1,83
Hosp. La Paz	63	0,75%	84	0,41%	1,33
Hosp. Puerta de Hierro	107	1,27%	264	1,29%	2,47
Hosp. Regional de Málaga	507	6,02%	1575	7,70%	3,11
Hosp. Son Llàtzer	283	3,36%	570	2,79%	2,01
Hosp. Univ. de Canarias	570	6,77%	1188	5,81%	2,08
Hosp. Univ. Germans Trias i Pujol	194	2,30%	558	2,73%	2,88
Hosp. Univ. Gregorio Marañón	173	2,06%	356	1,74%	2,06
Hosp. Univ. Miguel Servet	674	8,01%	1119	5,47%	1,66
Hosp. Univ. Príncipe de Asturias	457	5,43%	1034	5,06%	2,26
Hosp. Univ. Reina Sofía	432	5,13%	939	4,59%	2,17
Hosp. Univ. Virgen Macarena	381	4,53%	844	4,13%	2,22
Total	8416	100,00%	20453	100,00%	61,44

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 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.
- **Revisiones anuales:** Sigue habiendo un elevado número de revisiones faltantes, sin embargo, estas se recuperan al enviar la monitorización a los centros.
- **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 26 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 III. 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 in situ comenzó la segunda semana de abril y se extendió hasta la segunda semana de julio.

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 monitorizarán 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 III también tenían información en historia en papel.
- Bases de datos de los propios servicios, tanto de pacientes como de tratamiento dirigido.
- 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 llevaran 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.

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 in situ BIOBADASER**” 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.
- 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 desde el año 2017 hasta el 2023. 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 de Ourense, donde se monitorizaron 9 de los 10 pacientes requeridos, por error de inclusión.

En cuanto a la calidad de los datos podríamos indicar que, como se ve en la tabla 2a, solo uno de los 26 centros ha tenido 2 incidencias graves, siendo 2 el máximo número de incidencias graves acumuladas por centro. Además, 17 de los 26 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. En cuanto a las incidencias leves, podríamos concluir que en general, la recogida de datos ha mejorado.

El número de desviaciones menores se sigue manteniendo a lo largo de los años. La desviación principal es debido a errores en la recogida de los consentimientos informados (CI) y la no actualización del documento de delegación de responsabilidades en visitas sucesivas, además de la ausencia de compromisos del investigador en el archivo del estudio. 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, N	Pacientes monitorizados, N	Incidencias leves, N	Incidencias graves, N	Paciente con incidencias leves, N (%)	Paciente con incidencias graves, N (%)	Paciente sin incidencias, N (%)	Desviación menor, N	Desviación mayor, N
Hosp. Gregorio Marañón	20	10	30	1	8 (80)	1 (10)	2 (20)	1	0
Hosp. Granollers	20	10	42	0	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0	0
Hosp. Virgen de la Arrixaca	20	10	27	1	9 (90)	1 (10)	0 (0)	0	1
Hosp. De Salamanca	20	10	60	0	10 (100)	0 (0)	0 (0)	1	1
Hosp. Ourense	20	9	27	1	9 (90)	1 (10)	0 (0)	1	0
Hosp. Príncipe de Asturias	20	10	10	1	6 (60)	1 (10)	4 (40)	1	0
Complejo Hosp. Univ. A Coruña	20	10	17	0	7 (70)	0 (0)	3 (30)	0	0
Hosp. Puerta de Hierro	20	10	30	2	9 (90)	1 (10)	1 (10)	3	1
Hosp. Del Mar	20	10	21	0	9 (90)	0 (0)	1 (10)	1	1
Hosp. La Paz	20	10	24	0	8 (80)	0 (0)	2 (20)	2	0
Hosp. General Univ. de Valencia	20	10	18	0	6 (60)	0 (0)	4 (40)	3	0
Hosp. Gral. De Alicante	20	10	9	0	7 (70)	0 (0)	3 (30)	1	0
Hosp. De Elda	20	10	27	0	9 (90)	0 (0)	1 (10)	0	0
Hosp. De Burgos	20	10	30	0	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0	0
Hosp. 12 de octubre	20	10	18	0	8 (80)	0 (0)	2 (20)	0	0
Hosp. Germans Trias i Pujol	20	10	24	0	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0	0
Hosp. de la Santa Creu i Sant Pau	20	10	25	1	10 (100)	1 (10)	0 (0)	0	0
Hosp. Clínic de Barcelona	20	10	9	1	7 (70)	1 (10)	4 (40)	0	0
Hosp. Clínic Univ. de Santiago	20	10	34	0	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0	0
Hosp. Univ. Virgen Macarena	20	10	32	0	10 (100)	0 (0)	0 (0)	2	0
Hosp. Son Llàtzer	20	10	24	0	8 (80)	0 (0)	2 (20)	1	0
Hosp. Univ. Reina Sofia	20	10	50	0	9 (90)	0 (0)	1 (10)	2	2
Hosp. Miguel Servet	20	10	20	0	7 (70)	0 (0)	3 (30)	1	0
Hosp. Dr. Negrín	20	10	27	1	9 (90)	1 (10)	1 (10)	0	0
Hosp. Univ. Canarias	20	10	25	0	7 (70)	0 (0)	3 (30)	3	1
Hosp. Carlos Haya	20	10	45	1	10 (100)	1 (10)	0 (0)	1	0

Tabla 2b. Resultados globales de la monitorización insitu desde el 2017 hasta el 2023. En 2020 no se pudo realizar visita de monitorización insitu.

Resultados globales 2023	Nº Pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias Leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor
<i>Media</i>	9,96	27,12	1,11	8,54	1	0,92	0,27
<i>Mediana</i>	10	26	1	9	1	1	0

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

Resultados globales 2021	Nº Pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias Leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor
<i>Media</i>	9,9	37,33	1,04	9,11	0,96	2,63	0,63
<i>Mediana</i>	10	33	1	9	1	1	0

Resultados globales 2019	Nº Pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias Leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor
<i>Media</i>	10,43	28,39	1,82	9	1,43	2,79	0,36
<i>Mediana</i>	10	24,5	2	9	1	1	0

Resultados globales 2018	Nº Pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias Leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor
<i>Media</i>	11,45	36,05	1,7	10,55	1,4	1	0,55
<i>Mediana</i>	11	35	1	10,5	1	0,5	0

Resultados globales 2017	Nº Pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias Leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor
<i>Media</i>	12,1	43,3	1,65	11,2	1,2	2,1	0,9
<i>Mediana</i>	11	41,5	1	11	1	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.

En el año 2020 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 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 2022 hasta el 22 de octubre de 2023 (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 786 acontecimientos adversos graves, de los cuales 136 han sido reacciones adversas graves notificadas a la AEMPS y 650 acontecimientos adversos graves. La mediana del total de AAG comunicados por centro en BIOBADASER entre noviembre 2022 y octubre de 2023 ha sido de 23. La mediana de RAG ha sido de 2 y la de AAG no relacionados ha sido de 17.

Tabla 3a. Acontecimientos adversos graves comunicados en cada centro desde el 1 de noviembre de 2022 hasta el 22 de octubre de 2023.

Centro	Reacción adversa grave (RAG)	Acontecimiento adverso grave (AAG)	Acontecimientos graves comunicados 01-nov-22 al 22-oct-23
Complejo Hosp. Univ. A Coruña	0	23	23
Complejo Hosp. Univ. Salamanca	3	4	7
Hosp. 12 de octubre	5	29	34
Hosp. Clínic de Barcelona	2	3	5
Hosp. Clínico Univ. de Santiago	2	15	17
Hosp. de Burgos	9	12	21
Hosp. de Granollers	0	6	6

Centro	Reacción adversa grave (RAG)	Acontecimiento adverso grave (AAG)	Acontecimientos graves comunicados 01-nov-22 al 22-oct-23
Hosp. de la Arrixaca	1	6	7
Hosp. de la Santa Creu i Sant Pau	10	16	26
Hosp. de Ourense	2	21	23
Hosp. del Mar	2	64	66
Hosp. General de Elda	4	53	57
Hosp. General Univ. Dr. Balmis (Alicante)	2	135	137
Hosp. General Univ. de Valencia	5	20	25
Hosp. General Univ. Gregorio Marañón	2	17	19
Hosp. Germans Trias i Pujol	11	33	44
Hosp. Gran Canaria Dr. Negrín	15	58	73
Hosp. La Paz	0	1	1
Hosp. Puerta de Hierro	1	10	11
Hosp. Regional de Málaga (Carlos Haya)	6	26	32
Hosp. Son Llàtzer	2	14	16
Hosp. Univ. de Canarias	9	21	30
Hosp. Univ. Miguel Servet	23	12	35
Hosp. Univ. Príncipe de Asturias	14	15	29
Hosp. Univ. Reina Sofía	6	17	23
Hosp. Univ. Virgen de la Macarena	0	19	19
Total	136	650	786

*En amarillo, centros que no han comunicado ninguna 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 2022 hasta el 22 de octubre de 2023 (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 4968 acontecimientos adversos, 1214 de las cuales son reacciones adversas no graves y 3754 son acontecimientos adversos no graves.

Tabla 3b. Acontecimientos adversos no graves que se han comunicado en cada centro desde el 1 de noviembre de 2022 hasta el 22 de octubre de 2023

Centro	Reacción adversa (RA)	Acontecimiento adverso (AA)	Acontecimientos no graves comunicados 01-nov-22 al 22-oct-23
Complejo Hosp. Univ. A Coruña	2	184	186
Complejo Hosp. Univ. Salamanca	47	78	125
Hosp. 12 de octubre	37	59	96
Hosp. Clínic de Barcelona	28	11	39
Hosp. Clínico Univ. de Santiago	49	105	154
Hosp. de Burgos	29	36	65
Hosp. de Granollers	7	63	70
Hosp. de la Arrixaca	8	53	61
Hosp. de la Santa Creu i Sant Pau	35	11	46
Hosp. de Ourense	7	141	148
Hosp. del Mar	11	210	221
Hosp. General de Elda	130	843	973
Hosp. General Univ. de Alicante	14	559	573
Hosp. General Univ. de Valencia	43	65	108
Hosp. General Univ. Gregorio Marañón	13	74	87
Hosp. Germans Trias i Pujol	62	121	183
Hosp. Gran Canaria Dr. Negrín	27	106	133
Hosp. La Paz	22	43	65
Hosp. Puerta de Hierro	12	62	74
Hosp. Regional de Málaga (Carlos Haya)	102	192	294
Hosp. Son Llàtzer	10	86	96
Hosp. Univ. de Canarias	66	174	240
Hosp. Univ. Miguel Servet	121	30	151
Hosp. Univ. Príncipe de Asturias	260	179	439
Hosp. Univ. Reina Sofía	54	131	185
Hosp. Univ. Virgen de la Macarena	18	138	156
Total	1214	3754	4968

Otros

Noticias

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

Este año, Biobadaser ha estado presente en diferentes congresos a nivel nacional e internacional:

- Congreso Nacional de la SER 2023 (Sevilla): 1 comunicación oral y 5 póster.
- EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2023 (Milán): 1 comunicación oral, 4 póster, y 2 abstract.
- ACR American College of Rheumatology Convergence 2023 (San Diego): 9 póster y 1 abstract.

El listado de comunicaciones está disponible en <https://biobadaser.ser.es/congresos.aspx>

Colaboraciones internacionales

Colaboraciones internacionales en las que participa BIOBADASER:

- Grupo BIOBADAMÉRICA. Cuenta con la participación activa de Argentina, Brasil, Colombia, México, Paraguay y Uruguay.
- [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.

Publicaciones en 2023

1. Fernández-Carballido C, Sanchez-Piedra C, Valls R, 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*. 2023;75(1):115-24. <https://doi.org/10.1002/acr.25048>

2. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, 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*. 2023;82(2):175-81. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-222835>
3. Pombo-Suárez M, Seoane-Mato D, Díaz-González F, 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*. 2023;21(1):189-197. <https://doi.org/10.1002/msc.1684>
4. Membrive-Jiménez C, Sánchez-Piedra C, Martínez-González O, et al. Safety and effectiveness of bDMARDs during pregnancy in patients with rheumatic diseases: Real-world data from the BIOBADASER registry. *Reumatología clínica*. 2023;19(9):500-506. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.02.003>
5. Valero M, Sánchez-Piedra C, Freire M, et al. Factors associated with discontinuation of biologics in patients with inflammatory arthritis in remission: data from the BIOBADASER registry. *Arthritis research & therapy*. 2023;25(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03045-3>
6. Pombo-Suárez M, Seoane-Mato D, Díaz-González F, et al. Four-years retention rate of golimumab administered after discontinuation of non-TNF inhibitors in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Advances in rheumatology* (London, England). 2023;63(1):25. <https://doi.org/10.1186/s42358-023-00296-1>
7. Dominique A, Hetland ML, Finckh A, et al. Safety outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept: results from a multinational surveillance study across seven European registries. *Arthritis research & therapy*. 2023;25(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03067-x>
8. Exposito L, Sánchez-Piedra C, Vela-Casasempere P, et al. Real-world persistence of initial targeted therapy strategy in monotherapy versus combination therapy in patients with chronic inflammatory arthritis. *European journal of clinical investigation*. 2023:e14095. <https://doi.org/10.1111/eci.14095>

9. Linde L, Ørnbjerg LM, Rasmussen SH, Love TJ, Loft AG, Závada J, et al. Commonalities and differences in set-up and data collection across European spondyloarthritis registries—results from the EuroSpA collaboration. *Arthritis research & therapy*. 2023;25(1):205. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03184-7>
10. Linde L, Ørnbjerg LM, Brahe CH, Wallman JK, Di Giuseppe D, Závada J, et al. Second and third TNF inhibitors in European patients with axial spondyloarthritis: Effectiveness and impact of the reason for switching. *Rheumatology*. 2023:Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead494>
11. Hellamand P, van de Sande MGH, Ørnbjerg LM, Klausch T, Eklund KK, Relas H, et al. Sex differences in the effectiveness of first-line tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis; results from the EuroSpA Research Collaboration Network. *Arthritis & Rheumatology*. 2023:Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1002/art.42758>

Todas las publicaciones de Biobadaser se actualizan en la página web del registro: <https://biobadaser.ser.es/publicaciones.aspx>

Descripción del registro con todas las terapias dirigidas

Los resultados del presente informe anual se refieren a los datos descargados el día 23 de octubre de 2023 (la anterior descarga para el informe anual se realizó el 13 de octubre de 2022). Desde el último informe anual se han registrado 1738 nuevos participantes (+16,3% 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 (63,2%), con una edad media actual de 56,4 años y que tiene una duración mediana de la enfermedad al inicio del tratamiento de 7,1 años (rango intercuartílico [2,5-14,0] 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 Fase III.

Todas las terapias			
Número de pacientes, n	12397		
Mujer, n (%)	7836 (63.2)		
Edad actual, media (DE)	56.4 (14.9)		
Edad al inicio del tratamiento, media (DE)	51.0 (14.5)		
Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento, mediana [RIQ]	7.1 [2.5-14.0]		
Diagnósticos	n (%)		n (%)
Artritis Reumatoide	4906 (39.57)	Esclerodermia	30 (0.24)
Artritis o EspA Psoriásica	2498 (20.15)	Orbitopatía	29 (0.23)
Espondilitis Anquilosante	1962 (15.83)	Artropatía por pirofosfato	27 (0.22)
Espondiloartropatía Indiferenciada	690 (5.57)	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	16 (0.13)
EspA axial no radiográfica	335 (2.70)	Sarcoidosis	15 (0.12)
Artritis Idiopática Juvenil	306 (2.47)	EA Juvenil	14 (0.11)
Lupus Eritematoso Sistémico	235 (1.90)	Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	12 (0.10)
Osteoporosis	213 (1.72)	Polimialgia reumática	12 (0.10)
Vasculitis	178 (1.44)	Psoriasis	8 (0.06)
Poliartritis Crónica Seronegativa	163 (1.31)	Policondritis Recidivante	7 (0.06)
Uveitis sin Enfermedad Reumática	148 (1.19)	Miopatía inflamatoria	6 (0.05)
Artritis Enteropática	132 (1.06)	Monoartritis	6 (0.05)
Oligoartritis Crónica Seronegativa	91 (0.73)	Síndrome IgG4	4 (0.03)
Enfer. Behcet	64 (0.52)	Fascitis Eosinofílica	3 (0.02)
Sjögren 1º	63 (0.51)	Hidrosadenitis Recidivante	2 (0.02)
Overlap	49 (0.40)	Síndrome antifosfolípido primario	2 (0.02)
Síndrome Sapho	39 (0.31)	Gota	2 (0.02)
Artritis Reactiva	34 (0.27)	Pioderma Gangrenoso	1 (0.01)
Polimiositis / Dermatomiositis	32 (0.26)	Síndrome de Felty	1 (0.01)
Síndromes autoinflamatorios	31 (0.25)	Amiloidosis	1 (0.01)
Enfermedad de Still	30 (0.24)		
Total			12397

Abreviaturas: DE, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; EspA, espondiloartritis; EA, espondilitis anquilosante.

El diagnóstico más frecuente es el de artritis reumatoide (39,6%), seguido de artritis psoriásica (20,2%) y espondilitis anquilosante (15,8%).

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	Terapia de 1ª opción, n (%)	Terapia de 2ª opción o posterior, n (%)	Todos, n (%)	Δ (%)
Hyrimoz	1356 (14.9)	620 (4.7)	1976 (8.8)	36,5
Humira	986 (10.9)	949 (7.2)	1935 (8.7)	2,0
Roactemra	363 (4.0)	1124 (8.5)	1487 (6.7)	12,7
Enbrel	711 (7.8)	756 (5.7)	1467 (6.6)	1,0
Simponi	417 (4.6)	965 (7.3)	1382 (6.2)	7,8
Cosentyx	329 (3.6)	1040 (7.8)	1369 (6.1)	17,4
Orencia	286 (3.2)	881 (6.6)	1167 (5.2)	14,2
Amgevita	717 (7.9)	392 (3.0)	1109 (5.0)	46,3
Cimzia	350 (3.9)	680 (5.1)	1030 (4.6)	13,3
Benepali	492 (5.4)	519 (3.9)	1011 (4.5)	20,8
Olumiant	226 (2.5)	561 (4.2)	787 (3.5)	12,6
Remicade	491 (5.4)	287 (2.2)	778 (3.5)	1,0
Erelzi	431 (4.8)	312 (2.4)	743 (3.3)	29,2
Xeljanz	124 (1.4)	523 (3.9)	647 (2.9)	5,2
Rinvoq	73 (0.8)	528 (4.0)	601 (2.7)	72,2
Mabthera*	156 (1.7)	425 (3.2)	581 (2.6)	26,0
Kevzara	70 (0.8)	379 (2.9)	449 (2.0)	18,5
Inflectra	137 (1.5)	278 (2.1)	415 (1.9)	3,5
Taltz	21 (0.2)	378 (2.9)	399 (1.8)	43,5
Stelara	59 (0.7)	331 (2.5)	390 (1.7)	6,5
Truxima*	120 (1.3)	212 (1.6)	332 (1.5)	17,3
Imraldi	223 (2.5)	84 (0.6)	307 (1.4)	20,4
Idacio	169 (1.9)	122 (0.9)	291 (1.3)	94,0
Otezla	156 (1.7)	105 (0.8)	261 (1.2)	12,5
Benlysta	157 (1.7)	83 (0.6)	240 (1.1)	29,7
Rixathon*	41 (0.5)	189 (1.4)	230 (1.0)	45,6
Prolia	205 (2.3)	19 (0.1)	224 (1.0)	0,0
Remsima	64 (0.7)	154 (1.2)	218 (1.0)	6,3
Tremfya	7 (0.1)	129 (1.0)	136 (0.6)	202,2
Jyseleca	20 (0.2)	102 (0.8)	122 (0.6)	293,5
Kineret	66 (0.7)	33 (0.3)	99 (0.4)	13,8
Zessly	4 (0.0)	42 (0.3)	46 (0.2)	64,3
Yuflyma	30 (0.3)	13 (0.1)	43 (0.2)	-

Skyrizi	0 (0.0)	26 (0.2)	26 (0.1)	1200,0
Bimzelx	12 (0.1)	2 (0.0)	14 (0.1)	-
Ilaris	3 (0.0)	10 (0.1)	13 (0.1)	18,2
Flixabi	1 (0.0)	9 (0.1)	10 (0.0)	100,0
Saphnelo	0 (0.0)	5 (0.0)	5 (0.0)	-
Ruxience*	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)	400,0
Riximyo*	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)	50,0
Hulio	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0,0
Ocrevus	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0,0
Ilumetri	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	-
Total líneas de tratamiento	9078 (100.0)	13274 (100.0)	22352 (100.0)	18,3
Motivos de suspensión	n (%)	n (%)	n (%)	
Ineficacia o Pérdida de eficacia	2000 (45.0)	4117 (53.4)	6117 (50.3)	
Acontecimiento Adversos	1038 (23.4)	1511 (19.6)	2549 (21.0)	
Embarazo o Deseo Gestacional	106 (2.4)	126 (1.6)	232 (1.9)	
Pérdida de Paciente	99 (2.2)	99 (1.3)	198 (1.6)	
Remisión	133 (3.0)	97 (1.3)	230 (1.9)	
Cambio por razones no médicas	128 (2.9)	180 (2.3)	308 (2.5)	
Otros	826 (18.6)	1383 (17.9)	2209 (18.2)	
Desconocido	111 (2.5)	203 (2.6)	314 (2.6)	
Total suspensiones de tratamiento	4441 (100.0)	7716 (100.0)	12157 (100.0)	

Δ Variación interanual de tratamientos con respecto a los datos del informe de 2022, calculada como $n_{2023} - n_{2022}/n_{2022}$ y por tanto expresada como crecimiento porcentual. Los fármacos con marcados con “-” se han introducido este año y no constaban en el informe anterior, por lo que no es posible calcular el crecimiento interanual.

Nota: 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).

* Este año, aquellos tratamientos de Rituximab con más de 18 meses de separación entre dosis se trataron como ciclos (líneas) distintos, por lo que la frecuencia de los ciclos de estos fármacos puede haberse incrementado con respecto al informe anterior.

Los fármacos más utilizados como primera opción son Hyrimoz (14.9% vs 12.7% en el año 2022) y Humira (10,9% vs 12,4% en el año 2022). Como segunda opción y posteriores, el fármaco más empleado continúa siendo Roactemra (8.5% vs 9.0% del informe del año pasado), mientras que Humira es el segundo fármaco más utilizado (7.2% vs 8,4% en el pasado informe). Los fármacos con mayor crecimiento interanual son Skyrizi (1200%) y Ruxience (400%), así como Jyseleca (293.5%) y Tremfya (202.2%).

En los motivos de discontinuación, la categoría “otros” 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 (50,3%), seguida de los acontecimientos adversos (21,0%). Se han registrado un total de 308 cambios de tratamiento por “razones no médicas” desde el año 2017. Estos porcentajes se mantienen estables con respecto a informes previos, a excepción de “otros” que ha aumentado ligeramente debido al incremento en los ciclos de Rituximab.

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 35,8% de todos los acontecimientos adversos registrados, tal como ha venido sucediendo en informes previos, seguido de los trastornos gastrointestinales y de los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. La frecuencia relativa de estos acontecimientos adversos ha variado muy levemente con respecto a informes anteriores debido a la nueva reclasificación de los acontecimientos adversos por sistema, órgano y clase (SOC) primario. Desde el informe previo, se han registrado en total 5392 acontecimientos adversos nuevos.

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

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	10933	35,80
Trastornos gastrointestinales	2138	7,00
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1949	6,38
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1494	4,89
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1465	4,80
Trastornos del sistema nervioso	1401	4,59
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1393	4,56
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1246	4,08
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1061	3,47
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	845	2,77
Trastornos oculares	839	2,75
Exploraciones complementarias	742	2,43
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	729	2,39
Trastornos renales y urinarios	598	1,96
Trastornos vasculares	589	1,93
Trastornos cardíacos	521	1,71
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	504	1,65
Trastornos psiquiátricos	447	1,46
Trastornos hepatobiliares	406	1,33
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	359	1,18
Trastornos del oído y del laberinto	302	0,99

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	252	0,83
Trastornos endocrinos	127	0,42
Trastornos del sistema inmunológico	100	0,33
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	64	0,21
Circunstancias sociales	32	0,10
Problemas relativos a productos	6	0,02
Total	30542	100,00

Nota: La distribución de AA por SOC puede haber variado con respecto al informe anterior debido a la reclasificación de los códigos MedDRA en función del grupo SOC primario (cuando hay más de un SOC posible asociado a un AA).

Al valorar la gravedad de los acontecimientos adversos registrados, un 85,96% (n=26253) han sido considerados como acontecimientos no graves (+0,01 puntos porcentuales con respecto al informe anual previo) y un 14,04% (4289) se han notificado como graves o mortales. Entre los acontecimientos adversos graves o mortales que se han comunicado durante el último año (n=754), se han registrado 133 acontecimientos con posible causalidad entre el acontecimiento y 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, en segundo lugar las neoplasias benignas, malignas y no especificadas, y en tercer lugar los procedimientos médicos y quirúrgicos. Este año la clasificación y las frecuencias de presentación de los principales grupos de acontecimientos adversos ha sufrido ligeras modificaciones con respecto a los últimos informes, debido nueva reclasificación de los acontecimientos adversos por SOC primario.

De los 4289 acontecimientos graves reportados, 219 han sido mortales (5,1%). Estos acontecimientos mortales se corresponden a los siguientes grupos de órganos y sistemas: Infecciones e infestaciones (69 casos); neoplasias (47); trastornos generales y alteraciones en el lugar de administraciones (22); trastornos cardíacos (20); trastornos del sistema nervioso (15); trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (12); lesiones traumáticas; intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (8); trastornos vasculares (7); trastornos gastrointestinales (6); trastornos renales y urinarios (3); procedimientos médicos y quirúrgicos (2); trastornos del metabolismo y de la nutrición (2); trastornos psiquiátricos (2); exploraciones complementarias (1); trastornos congénitos, familiares y genéticos (1), trastornos de la sangre y del sistema linfático (1), y trastornos hepatobiliares (1).

En el último año se han comunicado 706 nuevos acontecimientos adversos graves no mortales y 48 nuevas muertes (en el informe de 2022, 736 y 42, 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	1493	34,81
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	400	9,33
Procedimientos médicos y quirúrgicos	395	9,21
Trastornos cardiacos	258	6,02
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	236	5,50
Trastornos gastrointestinales	226	5,27
Trastornos del sistema nervioso	217	5,06
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	179	4,17
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	128	2,98
Trastornos renales y urinarios	98	2,28
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	86	2,01
Trastornos vasculares	78	1,82
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	75	1,75
Trastornos hepatobiliares	75	1,75
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	58	1,35
Trastornos psiquiátricos	54	1,26
Trastornos oculares	48	1,12
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	37	0,86
Exploraciones complementarias	33	0,77
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	30	0,70
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	30	0,70
Trastornos del sistema inmunológico	19	0,44
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	11	0,26
Trastornos endocrinos	11	0,26
Circunstancias sociales	7	0,16
Trastornos del oído y del laberinto	4	0,09
Problemas relativos a productos	3	0,07
Total	4289	100,00

Nota: La distribución de AA por SOC puede haber variado con respecto al informe anterior debido a la reclasificación de los códigos MedDRA en función del grupo SOC primario (cuando hay más de un SOC posible asociado a un AA).

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 573,3 (IC al 95% 566,9-579,8) acontecimientos adversos por cada 1.000 pacientes-año (en 2022: 532,2 (525,7-538,9) por cada 1.000 pacientes-año). La tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves es 80,5 (78,1-83,0) y la de acontecimientos adversos mortales, 4,1 (3,6-4,7) (en 2022: 74,8 (72,4-77,3) y 3,6 (3,1-4,2), respectivamente). Estas cifras son, por tanto, similares a las observadas en 2022, aunque se observa un pequeño aumento. La justificación a este incremento podría ser debido a varias razones. Entre estos motivos, podría encontrarse una mejora en la comunicación de acontecimientos adversos por parte de los Servicios de Reumatología

participantes. En cualquier caso, parece observarse una tendencia a estabilizar estas tasas de incidencia después de los incrementos de años previos.

Las infecciones e infestaciones son nuevamente el grupo de acontecimientos adversos que presenta una tasa de incidencia más elevada tanto en fármacos utilizados como primera opción como en otras líneas de tratamiento, siendo su tasa total de 205,3 eventos por cada 1.000 pacientes-año (en 2022: 143,9).

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

Incidencias (IC _{95%}) x1.000 pacientes-año	Terapia de 1ª opción	Terapia de 2ª opción o posterior	Total
Total acontecimientos adversos	505.2 (496.6-514.0)	635.8 (626.5-645.3)	573.3 (566.9-579.8)
Graves	66.3 (63.3-69.6)	93.5 (90.0-97.2)	80.5 (78.1-83.0)
Mortales	3.8 (3.1-4.6)	4.4 (3.7-5.3)	4.1 (3.6-4.7)
Por clase sistémica orgánica			
Infecciones e infestaciones	178.9 (173.8-184.2)	229.4 (223.9-235.1)	205.3 (201.4-209.1)
Trastornos gastrointestinales	33.7 (31.5-36.0)	46.0 (43.5-48.6)	40.1 (38.4-41.8)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	33.8 (31.7-36.2)	39.1 (36.8-41.5)	36.6 (35.0-38.2)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	25.1 (23.2-27.1)	30.8 (28.8-32.9)	28.0 (26.7-29.5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	23.2 (21.4-25.2)	31.4 (29.4-33.6)	27.5 (26.1-28.9)
Trastornos del sistema nervioso	23.0 (21.2-24.9)	29.4 (27.4-31.4)	26.3 (25.0-27.7)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	22.5 (20.7-24.4)	29.5 (27.6-31.6)	26.1 (24.8-27.5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	19.2 (17.5-20.9)	27.3 (25.4-29.3)	23.4 (22.1-24.7)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	15.3 (13.8-16.9)	24.2 (22.4-26.1)	19.9 (18.8-21.2)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	14.2 (12.8-15.8)	17.3 (15.8-18.9)	15.8 (14.8-17.0)
Trastornos oculares	13.2 (11.9-14.7)	18.1 (16.6-19.7)	15.8 (14.7-16.9)
Exploraciones complementarias	14.3 (12.9-15.8)	13.6 (12.3-15.1)	13.9 (13.0-15.0)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	15.1 (13.7-16.7)	12.4 (11.1-13.8)	13.7 (12.7-14.7)
Trastornos renales y urinarios	10.5 (9.3-11.8)	11.9 (10.7-13.2)	11.2 (10.4-12.2)
Trastornos vasculares	10.2 (9.1-11.6)	11.8 (10.6-13.2)	11.1 (10.2-12.0)
Trastornos cardíacos	8.0 (7.0-9.2)	11.4 (10.2-12.7)	9.8 (9.0-10.7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	9.3 (8.1-10.5)	9.7 (8.6-10.9)	9.5 (8.7-10.3)
Trastornos psiquiátricos	7.4 (6.4-8.5)	9.3 (8.3-10.5)	8.4 (7.6-9.2)
Trastornos hepatobiliares	6.9 (6.0-8.0)	8.2 (7.2-9.4)	7.6 (6.9-8.4)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	6.4 (5.4-7.4)	7.1 (6.2-8.2)	6.7 (6.1-7.5)
Trastornos del oído y del laberinto	4.5 (3.7-5.4)	6.8 (5.9-7.8)	5.7 (5.1-6.3)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	4.9 (4.1-5.9)	4.5 (3.8-5.4)	4.7 (4.2-5.4)
Trastornos endocrinos	1.7 (1.3-2.3)	3.0 (2.4-3.7)	2.4 (2.0-2.8)
Trastornos del sistema inmunológico	2.1 (1.6-2.7)	1.7 (1.3-2.3)	1.9 (1.5-2.3)

Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1.4 (1.0-2.0)	1.0 (0.7-1.5)	1.2 (0.9-1.5)
Circunstancias sociales	0.4 (0.2-0.7)	0.8 (0.6-1.2)	0.6 (0.4-0.8)
Problemas relativos a productos	0.1 (0.0-0.3)	0.1 (0.1-0.4)	0.1 (0.1-0.3)

Nota: La distribución de AA por SOC puede haber variado con respecto al informe anterior debido a la reclasificación de los códigos MedDRA en función del grupo SOC primario (cuando hay más de un SOC posible asociado a un AA).

La incidencia de aquellos acontecimientos adversos que los investigadores han considerado como graves o mortales, aparecen reflejados en la **tabla 9**. Las infecciones e infestaciones graves presentan una tasa de incidencia de 28,0 (en 2022: 24,2); las neoplasias, de 7,5 por cada 1.000 pacientes-año (en 2022: 4,8), y los procedimientos médicos y quirúrgicos, de 7,4 casos por cada 1.000 pacientes-año (en 2022: 6,5). La tasa de incidencia de trastornos cardíacos graves es de 4,8 casos por cada 1.000 pacientes-año (en 2022: 5,1).

Tabla 9.- Densidad de incidencia de acontecimientos adversos graves o mortales.

Incidencias (IC _{95%}) x1.000 pacientes-año	Terapia de 1ª opción	Terapia de 2ª opción o posterior	Total
Infecciones e infestaciones	23.1 (21.3-25.0)	32.6 (30.5-34.8)	28.0 (26.6-29.5)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	7.8 (6.8-8.9)	7.3 (6.3-8.4)	7.5 (6.8-8.3)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	4.7 (3.9-5.6)	9.9 (8.8-11.1)	7.4 (6.7-8.2)
Trastornos cardíacos	3.6 (2.9-4.4)	6.0 (5.1-7.0)	4.8 (4.3-5.5)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3.8 (3.2-4.7)	5.0 (4.2-5.9)	4.4 (3.9-5.0)
Trastornos gastrointestinales	3.1 (2.5-3.9)	5.3 (4.5-6.2)	4.2 (3.7-4.8)
Trastornos del sistema nervioso	3.3 (2.7-4.1)	4.8 (4.0-5.6)	4.1 (3.6-4.7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2.7 (2.1-3.4)	4.0 (3.3-4.8)	3.4 (2.9-3.9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1.4 (1.0-1.9)	3.4 (2.7-4.1)	2.4 (2.0-2.9)
Trastornos renales y urinarios	1.6 (1.2-2.2)	2.0 (1.6-2.6)	1.8 (1.5-2.2)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1.5 (1.1-2.0)	1.8 (1.3-2.3)	1.6 (1.3-2.0)
Trastornos vasculares	1.5 (1.1-2.0)	1.5 (1.1-2.0)	1.5 (1.2-1.8)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1.3 (0.9-1.8)	1.5 (1.1-2.0)	1.4 (1.1-1.8)
Trastornos hepato biliares	1.0 (0.7-1.5)	1.8 (1.4-2.4)	1.4 (1.1-1.8)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1.1 (0.8-1.6)	1.0 (0.7-1.5)	1.1 (0.8-1.4)
Trastornos psiquiátricos	1.1 (0.7-1.5)	1.0 (0.7-1.4)	1.0 (0.8-1.3)
Trastornos oculares	0.6 (0.4-1.0)	1.2 (0.8-1.6)	0.9 (0.7-1.2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	0.7 (0.4-1.1)	0.7 (0.5-1.1)	0.7 (0.5-1.0)
Exploraciones complementarias	0.5 (0.3-0.9)	0.7 (0.4-1.1)	0.6 (0.4-0.9)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	0.5 (0.3-0.9)	0.6 (0.4-0.9)	0.6 (0.4-0.8)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	0.7 (0.5-1.2)	0.4 (0.2-0.7)	0.6 (0.4-0.8)
Trastornos del sistema inmunológico	0.3 (0.2-0.6)	0.4 (0.2-0.7)	0.4 (0.2-0.6)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0.2 (0.1-0.4)	0.2 (0.1-0.4)	0.2 (0.1-0.3)
Trastornos endocrinos	0.1 (0.0-0.3)	0.3 (0.2-0.6)	0.2 (0.1-0.3)

Circunstancias sociales	0.0 (0.0-0.3)	0.2 (0.1-0.5)	0.1 (0.1-0.3)
Trastornos del oído y del laberinto	0.1 (0.0-0.3)	0.1 (0.0-0.3)	0.1 (0.0-0.2)
Problemas relativos a productos	0.0 (0.0-0.3)	0.1 (0.0-0.3)	0.1 (0.0-0.2)

Nota: La distribución de AA por SOC puede haber variado con respecto al informe anterior debido a la reclasificación de los códigos MedDRA en función del grupo SOC primario (cuando hay más de un SOC posible asociado a un AA).

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, por lo que 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	Terapia de 1ª opción, media (DE)			Terapia de 2ª opción o posterior, media (DE)			Total, media (DE)		
	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)	4.5 (1.5)	3.1 (1.3)	2.9 (1.3)	4.6 (1.4)	3.0 (1.3)	2.8 (1.2)
DAS28-PCR (AR)	3.3 (1.1)	1.9 (0.8)	1.7 (0.7)	3.2 (1.2)	2.1 (1.0)	2.0 (0.9)	3.3 (1.2)	2.0 (0.9)	1.9 (0.8)
DAS28-VSG (APs)	4.1 (1.2)	2.4 (1.2)	2.3 (1.1)	4.1 (1.4)	2.9 (1.3)	2.6 (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 (2.5)	6.2 (6.3)	2.3 (4.2)	1.7 (3.6)	6.1 (6.1)	2.0 (3.8)	1.4 (3.2)
Número de articulaciones tumefactas	3.9 (4.2)	0.7 (1.8)	0.5 (1.5)	3.9 (4.2)	1.1 (2.5)	0.7 (1.9)	3.9 (4.5)	0.9 (2.2)	0.6 (1.8)
Escala visual analógica global (paciente)	6.0 (2.2)	3.3 (2.5)	3.1 (2.4)	6.0 (2.2)	3.8 (2.6)	3.7 (2.4)	5.9 (2.5)	3.6 (2.6)	3.4 (2.4)
Velocidad de sedimentación (VSG)	25.6 (22.3)	17.8 (27.1)	18.7 (17.7)	25.6 (22.3)	20.3 (19.5)	19.0 (22.1)	26.1 (23.7)	19.3 (22.8)	18.9 (20.3)
BASDAI	5.3 (2.4)	3.0 (2.4)	2.7 (2.2)	5.0 (2.8)	3.6 (2.7)	3.2 (2.5)	5.1 (2.6)	3.4 (2.6)	3.0 (2.4)
ASDAS-PCR	3.3 (1.2)	1.9 (1.1)	1.8 (1.0)	3.1 (1.4)	2.3 (1.1)	2.1 (1.1)	3.2 (1.3)	2.1 (1.1)	2.0 (1.0)
SLEDAI	7.5 (4.5)	3.4 (3.3)	2.9 (3.1)	5.5 (5.3)	2.4 (2.9)	1.8 (2.1)	6.7 (4.9)	3.0 (3.2)	2.5 (2.9)

Abreviatura: DE desviación estándar, AR artritis reumatoide, APs artritis psoriásica, VSG velocidad de sedimentación, PCR proteína C-reactiva.

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	10755	36,48
Trastornos gastrointestinales	2170	7,36
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1801	6,11
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1505	5,10
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1417	4,81
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1390	4,71
Trastornos del sistema nervioso	1342	4,55
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1209	4,10
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1027	3,48
Trastornos oculares	783	2,66
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	745	2,53
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	718	2,44
Exploraciones complementarias	557	1,89
Trastornos renales y urinarios	545	1,85
Trastornos cardiacos	529	1,79
Trastornos vasculares	519	1,76
Trastornos psiquiátricos	448	1,52
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	420	1,42
Trastornos hepatobiliares	389	1,32
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	353	1,20
Trastornos del oído y del laberinto	313	1,06
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	241	0,82
Trastornos endocrinos	110	0,37
Trastornos del sistema inmunológico	103	0,35
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	53	0,18
Circunstancias sociales	35	0,12
Problemas relativos a productos	6	0,02
Total	29483	100,00

* La distribución de AA por SOC puede haber variado con respecto al informe anterior debido a la reclasificación de los códigos MedDRA en función del SOC primario (cuando hay más de un SOC posible asociado a un AA).

** Los datos incluidos en esta tabla hacen referencia a los acontecimientos adversos notificados desde el inicio de la Fase III del estudio, por lo que puede variar con respecto al total informado en la tabla 6 de la descripción del registro, que incluye también los acontecimientos adversos reportados en la Fase II (previos al 17 de diciembre de 2015).

Tabla II.- Relación de acontecimientos adversos mortales registrados entre 13 de octubre de 2022 y 23 de octubre de 2023.

Diagnóstico	Edad al diagnóstico	Medicamento	Fecha inicio	Fecha fin	Acontecimiento adverso	Órgano o sistema	Fecha inicio AA
Artritis reumatoide	59	Benepali	29/04/2021	03/05/2021	Infección del tracto respiratorio	Infecciones e infestaciones	28/10/2022
Esclerodermia	36	RoActemra	30/03/2020	07/10/2022	Neumonía		26/10/2022
Artritis psoriásica	51	Orencia	22/07/2019	28/10/2021	Infección por Coronavirus		28/10/2021
Artritis psoriásica	61	Tremfya	28/09/2022	13/12/2022	Sepsis pulmonar		03/12/2022
Artritis reumatoide	53	Roactemra	01/04/2020	03/11/2022	Shock séptico		04/11/2022
Artritis reumatoide	55	Orencia	23/07/2018	06/02/2023	Infección del tracto respiratorio		06/02/2023
Artritis reumatoide	66	Olumiant	22/12/2020	12/05/2023	Infección del tracto urinario		12/05/2023
Artritis reumatoide	79	Erelzi	12/02/2020	11/03/2020	Infecciones micobacterianas del tracto respiratorio inferior atípicas		11/03/2020
Artritis reactiva	36	Otezla	28/06/2021	15/09/2021	Neumonía		15/11/2022
Artritis reumatoide	67	RoActemra	25/11/2021	09/08/2022	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	15/11/2022
Oligoartritis crónica seronegativa	68	Simponi	02/10/2014	12/05/2015	Muerte		14/07/2022
Artritis reumatoide	34	Orencia	18/12/2019	25/05/2020	Muerte		25/05/2020
Artritis reumatoide	58	Orencia	15/01/2020	19/02/2021	Muerte		05/03/2021
Artritis reumatoide	71	Orencia	06/07/2020	15/03/2023	Muerte		15/03/2023
Artritis reumatoide	47	Orencia	25/10/2021	14/09/2022	Muerte		14/09/2022
Artritis reumatoide	61	Erelzi	22/07/2019	08/06/2021	Mieloma de células plasmáticas		
Poliartritis crónica seronegativa	70	Simponi	25/05/2015	03/08/2019	Cáncer rectosigmoideo, estadio III	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	03/03/2023
Artritis reumatoide	47	Orencia	14/03/2019	13/04/2023	Carcinoma de células escamosas de pulmón		28/04/2023
Artritis reumatoide	48	Hyrimoz	09/07/2021	08/07/2023	Cáncer rectal		08/07/2023
Artritis reumatoide	64	Benepali	14/12/2020	08/02/2022	Infarto agudo de miocardio	Trastornos cardiacos	08/02/2022
Artritis reumatoide	14	Olumiant	31/05/2018	15/04/2019	Insuficiencia cardiaca		08/05/2019
Artritis reumatoide	55	Orencia	06/06/2019	30/04/2023	Diseción aórtica	Trastornos vasculares	30/04/2023
Overlap	53	Benepali	26/04/2019	26/06/2022	Isquemia gastrointestinal	Trastornos gastrointestinales	26/06/2022
Artritis reumatoide	77	Olumiant	07/01/2020	04/11/2021	Colangitis aguda	Trastornos hepato biliares	03/02/2023
Artritis reumatoide	55	Orencia	18/02/2020	19/07/2023	Embolia pulmonar	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	19/07/2023

AA: acontecimiento adverso

Madrid, 15 de diciembre 2023

Informe realizado y revisado por Lucía Otero, Beatriz Ventosa, y Fernando Sánchez Alonso, de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología. Informe aprobado por Lucía Otero como coordinadora científica de BIOBADASER el 15 de diciembre de 2023.

Contacto: lucia.otero@ser.es