



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

**(Fase III)**

**INFORME DICIEMBRE 2019**

## Contenido

Contenido .....	2
Estado y situación de BIOBADASER Fase III .....	3
Novedades 2019 de la Fase III de BIOBADASER .....	5
Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2018 en BIOBADASER .....	5
Centros participantes .....	8
Listado de investigadores participantes en BIOBADASER fase III.....	10
Monitorización .....	12
<i>Tabla 1. Datos globales por centro del incidencias y desviaciones.</i> .....	21
<i>Tabla 2. Resultados globales de la monitorización insitu 2017, 2018 y 2019.</i> .....	22
<i>Farmacovigilancia: Notificación acontecimientos adversos graves</i> .....	23
<i>Tabla 3. Notificación de acontecimientos y reacciones adversas graves por centro.</i> .....	24
Otros.....	25
Noticias .....	25
Colaboraciones internacionales.....	25
Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos .....	26
<i>Tabla 4.- Características de los pacientes incluidos en BIOBADASER 3.0.</i> .....	26
<i>Tabla 5.- Descriptivo de los tratamientos.</i> .....	27
<i>Tabla 6.- Frecuencia de todos los acontecimientos adversos por grupos.</i> .....	29
<i>Tabla 7.- Frecuencia de los acontecimientos adversos graves.</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 mortales</i> .....	36
<i>Tabla II.- Relación de acontecimientos adversos de gravedad mortal registrados en 2019.</i> .....	39

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

---

Cuarto año de Fase III de BIOBADASER. El reclutamiento de nuevos pacientes ha permanecido abierto a lo largo de todo el año y se ha incrementado de manera sólida el número de pacientes que forman parte del estudio. En el momento de la redacción de este informe, participan activamente 27 centros en el estudio. El Hospital de Jaén ha confirmado su renuncia a seguir participando en el estudio y se ha contactado con el primer centro en la lista de reserva, el Hospital 12 de octubre que ha confirmado su interés en reincorporarse a BIOBADASER. Próximamente, se iniciarán los trámites administrativos para la inclusión del Hospital 12 de octubre en sustitución del Hospital de Jaén lo que permitirá mantener el número de centros activos en 28. En total, han incluido algún paciente nuevo durante este año 27 de los 28 centros (todos, excepto el Hospital de Granada). La media de nuevos pacientes incluidos durante el último año es de más de 20 pacientes por centro.

El investigador principal del Hospital de Granada fue contactado para conocer la situación de su centro y su participación en el estudio BIOBADASER. El investigador ha confirmado que, tras la baja de la persona responsable de la entrada de datos en el estudio, el proyecto había quedado aparcado. Se han reiniciado los trabajos y se ha llevado una reunión de formación con la nueva persona al cargo del estudio en el Hospital Virgen de las Nieves.

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

Este año se ha reforzado el contacto y seguimiento de la actividad de los centros participantes. Todos los centros se encuentran en estos momentos activos, a la espera de la incorporación del Hospital 12 de octubre. La comunicación con los centros ha consistido en el envío mensual de un boletín de seguimiento con información sobre el estado del proyecto y resolución de dudas frecuentes. Así mismo, se han llevado a cabo teleconferencias con los centros que mostraban niveles de participación más bajos.

La reunión anual de investigadores del año pasado se celebró en Madrid y contó con la presencia de más de 40 investigadores de toda España. La reunión de investigadores de este año se llevará a cabo los días 17 y 18 de enero de 2020 en Málaga. Se ha invitado a todos los investigadores participantes en el estudio a participar en este encuentro en el que se volverá a repasar la situación del estudio y se informará sobre futuros proyectos vinculados a BIOBADASER que se van a plantear en los próximos meses.

El investigador principal del estudio continúa siendo el Dr. Juan Jesús Gómez-Reino, y el Comité Científico del proyecto ha sufrido un cambio. La composición actualizada 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.

Continúa colaborando como asesor externo, el Dr. Manuel Pombo, médico reumatólogo del Hospital de Santiago.

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

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

Los laboratorios que patrocinan BIOBADASER a diciembre de 2019 son BMS, Celltrion, Gilead, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis y UCB.

El estudio cuenta con el dictamen favorable del CEI de referencia del Hospital Clinic de Barcelona.

## **Novedades 2019 de la Fase III de BIOBADASER**

---

Este año se ha decidido mantener la estructura del proyecto y del CRD electrónico. El pasado año se eliminó la restricción que impedía incluir pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y que estuvieran en tratamiento con Enbrel, Humira o Remicade.

Este año se han continuado comunicando reacciones adversas graves a través de la nueva plataforma NotificaRAM. Para establecer la relación causal entre un acontecimiento adverso y el fármaco de interés de BIOBADASER se ha introducido una pregunta: “De acuerdo con su criterio médico, ¿considera posiblemente relacionado el tratamiento biológico, biosimilar o la pequeña molécula objeto de estudio con el acontecimiento adverso que notifica?”. Esta pregunta, con opciones de respuesta “Sí” o “No”, sirve como doble comprobación para establecer causalidad, junto con el resultado del algoritmo de Naranjo.

Otra variable que se ha modificado este año es la que hace referencia a los FAMEs concomitantes. Este año se ha incorporado la opción “monoterapia”.

## **Nuevos tratamientos incluidos durante el año 2018 en BIOBADASER**

---

Se han incluido en el CRD del estudio los siguientes tratamientos entre el 1 de diciembre de 2018 y el 15 de noviembre de 2019:

- Amgevita.
- Upadacitinib.
- Hyrimoz.
- Imraldi.
- Hulio.
- Zessly.

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

- Enbrel
- Remicade
- Humira
- Kineret
- Mabthera

- Orencia
- Roactemra
- Ocrevus
- Simponi
- Cimzia
- Ilaris
- Benlysta
- Stelara
- Remsima
- Inflectra
- Prolia
- Otezla
- Cosentyx
- Benepali
- Flixabi
- Truxima
- Xeljanz
- Olumiant
- Erelzi
- Kevzara
- Rixathon
- Riximyo
- Taltz
- Amgevita
- Upadacitinib

- Hyrimoz
- Imraldi
- Hulio
- Zessly

## 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 ha contado 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 ha dado de baja al centro Complejo Hospitalario de Jaén que participaba hasta la fecha en BIOBADASER. Se ha contactado par su sustitución con el Hospital Doce de octubre con el que se han iniciado los trámites administrativos a fecha de octubre de 2019 para su entrada en el estudio.

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

### Centros participantes

CENTROS
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Clínic I Provincial
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín
Hospital General Carlos Haya
Hospital General San Jorge
Hospital General Universitario de Valencia
Hospital Universitario de La Princesa
Complejo Hospitalario Universitario de Granada
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital General Universitario de Alicante
Hospital General Universitario de Elda
Hospital Universitario de Canarias
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Hospital Universitario Reina Sofía
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Hospital Universitario Virgen del Rocío



Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Complejo Hospitalario de Salamanca
Hospital Universitario Doce de octubre
Hospital General de Granollers
Hospital del Mar
Hospital de Burgos
Hospital Son Llatzer
Hospital de Basurto
Hospital Puerta de Hierro
Hospital Virgen de la Arrixaca

## Listado de investigadores participantes en BIOBADASER fase III

---

A continuación, se facilita un listado de los investigadores de los centros activos y que han participado en el BIOBADASER durante el 2018.

- Dolores Ruiz Montesinos, Silvia Ricca (Hospital Universitario Virgen Macarena).
- Manuel Pombo (Hospital Clínico Universitario de Santiago).
- Francisco Javier Manero, Chesús Beltrán, Jesús Marzo, Marta Medrano, Ángela Pecondón, Álvaro Lesta Arnan, Carlos Vázquez, Erardo Meriño Ibarra (Hospital Universitario Miguel Servet).
- Sebastián C. Rodríguez-García, Raimon Sanmartí (Hospital Clínic I Provincial).
- Carlos Rodríguez Lozano, Yanira Pérez Vera, Antonio Naranjo, Soledad Ojeda, Félix Francisco Hernández, Juan Carlos Quevedo, Celia Erausquin, Cristina Hernandez Santana y Íñigo Rúa (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín).
- Sara Manrique, Marta Rojas Gimenez, Antonio Fernández Nebro, Maria Victoria Irigoyen, Inmaculada Ureña (Hospital General Carlos Haya).
- Rosa Roselló Pardo, Blanca Garcia Magallón (Hospital General San Jorge).
- Cristina Campos, Javier Calvo, Isabel Balaguer Trull (Hospital General Universitario de Valencia).
- Ana Ortiz (Hospital Universitario de La Princesa).
- Rafael Cáliz Cáliz (Complejo Hospitalario Universitario de Granada).
- Cesar Díaz Torné, Ana Milena Millan Arciniegas, José María de Llobet (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Paloma Vela, Rocío Caño, Silvia Gómez (Hospital General Universitario de Alicante).
- Raquel Martín Domenech, Francisca Sivera, Cristina Fernández Carballido, Carlos Pérez Barba (Hospital General Universitario de Elda).
- Sagrario Bustabad, Lorena Expósito (Hospital Universitario de Canarias).
- Eduardo Cuende Quintana, Melchor Alvarez de Mon, Ana Turrión, Laura Barrio, Cristina Bohorquez, Ana Sánchez Atrio, Ana Pérez Gómez, Atusa Morasat (Hospital Universitario Príncipe de Asturias).
- María del Carmen Castro Villegas, Eduardo Collantes, Montserrat Romero Gómez, Rafaela Ortega, Jerusalem Calvo, Pilar Font, Desiré Ruiz (Hospital Universitario Reina Sofía).

- Lourdes Mateo, Susana Holgado, Melania Martínez Morillo, Agueda Prior (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol).
- Raúl Menor, Juan Povedano, Esteban Rubio (Hospital Universitario Virgen del Rocío).
- Jesús Carlos Fernández López, Mercedes Freire, Francisco Javier de Toro (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña).
- Javier del Pino, Olga Martínez, Cristina Hidalgo, Alba Quesada Moreno, Carlos Montilla, Jose Hernández Madrid (Complejo Hospitalario de Salamanca).
- Javier García González, Patricia Lavilla Villar, Miriam Retuerto Guerrero (Complejo Hospitalario de Jaén).
- Xavier Surís Armangué, Noemí Busquets, María Pascual Pastor (Hospital General de Granollers).
- Carolina Pérez García (Hospital del Mar).
- María Colazo Burlato, José Luis Alonso Valdivielso (Hospital de Burgos).
- Inmaculada Ros, Catalina Melia Mesquida (Hospital de Son Llatzer).
- Juan María Blanco Madrigal, María Luz García Vivar (Hospital Universitario de Basurto).
- José Campos Esteban (Hospital Puerta de Hierro).
- Manuel José Moreno Ramos, Lola Beteta Fernández (Hospital Virgen de la Arrixaca).

## Monitorización

---

En la monitorización del 2019 han participado 28 centros (9 centros de la fase 2, 11 centros al inicio de la fase 3 y 8 nuevas incorporaciones en 2018).

La monitorización de BIOBADASER este año se ha vuelto a dividir en dos procesos:

1. Monitorización insitu: De todos los centros activos.
2. Monitorización online: Pacientes incluidos desde septiembre 2018 hasta julio 2019.

A continuación, se detalla el proceso de realización de ambas monitorizaciones.

### Monitorización online

#### Objetivos

Los objetivos de la monitorización online son:

- Revisar los datos de todos pacientes, tratamientos, revisiones o acontecimientos adversos (AA) que hayan sido incluidos por cada centro en la plataforma en el periodo que comprende desde septiembre 2018 hasta julio 2019.
- Localizar los datos erróneos, contradictorios o problemáticos mediante la revisión de la información recogida en la plataforma. Estas incidencias detectadas en la monitorización se recogen en un documento Excel que se envía a cada centro para su resolución por parte de los investigadores.
- Reducir el número de datos sin responder (*missing*) en los pacientes, solicitando la cumplimentación a los investigadores.

#### Proceso de la monitorización online

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

- En la monitorización de este periodo se han revisado todos los pacientes que fueran nueva inclusión desde septiembre 2018 hasta la fecha de realización del volcado en julio 2019.
- También se revisaron los nuevos tratamientos y revisiones que se hayan incluido entre septiembre 2018 y julio 2019 en pacientes que hubiesen sido incluidos anteriormente a este periodo.
- Se revisan todos los AA incluidos en el periodo septiembre 2018-julio 2019.

- Durante el mes de junio se realizó la revisión de los archivos de sintaxis de SPSS para revisar, confirmar las incidencias que se van a solicitar e incluir nuevas incidencias que se hayan detectado a lo largo del año de recogida de datos. A continuación, se especifica un listado con los puntos de interés de la monitorización:
  - 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, incluidos en los AA no graves.
  - Realizar y cumplimentar 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.
  - Cumplimentar índice de Charlson, comorbilidades de los pacientes y las fechas de diagnóstico de estas.
  - 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, especialmente con los Anti-TNF.
- Se han monitorizado online un total 1519 pacientes de nueva inclusión.
- Se han monitorizado online un total de 4600 pacientes con nuevos tratamientos, revisiones y/o acontecimientos adversos.
- En total se han revisado 11820 líneas de datos en la base global de SPSS que se usó para la monitorización online.

- Las incidencias de cada centro se recogieron en un archivo Excel que se enviaron a cada centro antes del 18 de septiembre para que las pudieran resolver y enviar las respuestas antes del 18 de octubre.

En este cuarto año de BIOBADASER fase 3, la recogida de los datos y la calidad de los mismos continúa mejorando, puesto que se han enviado un menor número de incidencias a los centros.

Se debe seguir trabajando en varios puntos:

- **Datos sin responder o missing:** Este tipo de incidencia es recurrente en BIOBADASER, ya que, en la recogida de factor reumatoide, antiCCP, ANA y HLA-B27 siguen apareciendo missing especialmente en las visitas de seguimiento. La recogida de los datos de comorbilidades e índice de Charlson ha mejorado, aunque este año se ha hecho especial hincapié en la recogida de las fechas de diagnóstico de las comorbilidades del paciente.
- En cuanto a los **acontecimientos adversos:** Con respecto al año pasado disminuyeron el número de AA que no tenían respondido la sección de tratamientos concomitantes. Sí que se sigue solicitando que se haga un esfuerzo para cumplimentar el algoritmo de naranjo cumplimentado para todos los AA, no solo los graves.
- **Índices de actividad (DAS28, BASDAI, SLEDAI):** Este año se han vuelto a enviar a los centros incidencias de pacientes en los que faltan índices de actividad al inicio del primer tratamiento y especialmente en las revisiones.
- **Talla y peso:** Sigue siendo una incidencia en un elevado número la falta de datos de peso y talla. Se continúa pidiendo a los investigadores que hagan un esfuerzo para recoger estos datos tanto a la inclusión de los pacientes en el estudio como en las visitas posteriores.

## **Monitorización insitu**

La monitorización insitu de este año se realizó en todos los centros activos (un total de 28). A continuación, se detallan los objetivos de esta monitorización, la duración y que 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. Se revisan los CI de los pacientes seleccionados para la monitorización.
- 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 fuentes 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 el caso incluir los documentos que falten y dejar el archivo actualizado.

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

Este año la monitorización insitu comenzó la última semana de abril y se extendió hasta la segunda semana de julio.

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

Este año se dividieron los centros en 2 grupos de 14 centros y a su vez se separaron en otros grupos de 4 o 5 centros.

A estos grupos de centros se les enviaron posibles fechas dentro de periodos de dos semanas, de manera que pudieron 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 le envió entre 15 y 4 días antes de la monitorización un listado con los códigos de los pacientes que se iban a revisar. En el momento de enviar el listado de códigos se cerró el acceso a la plataforma del centro.

Este año, al plantear el proceso de monitorización insitu se ha mantenido el número de pacientes que se envían a monitorizar. Por lo tanto, se ha vuelto a enviar un listado con un total de 15 pacientes.

Para la selección de los pacientes se realiza una descarga de la base de datos de cada centro y se seleccionaron de manera aleatoria 15 pacientes.

Algunas consideraciones sobre la monitorización insitu:

- No se tuvieron en cuenta incidencias que sucedieran en los tres meses anteriores al inicio monitorización insitu en ese centro. Se recogieron estas incidencias para su corrección, pero no fueron consideradas errores en la monitorización.
- Se revisaron pacientes y visitas que hayan sido incluidas a partir del 17 de diciembre de 2013.
- En la selección de los 15 pacientes que se iban a monitorizar se continuó aplicando un filtro, de manera que un 40% de los pacientes fueran pacientes con artritis reumatoide (AR) (6 pacientes) y el 60% restante con cualquier patología (9 pacientes). Este filtro pretende ajustar el porcentaje del total de pacientes con AR que hay en BIOBADASER, (un 40% aproximadamente de los pacientes incluidos en la plataforma son AR).

#### Procedimiento monitorización insitu

- **Consentimiento informado:** Se solicitaron a cada investigador los 15 CI de los pacientes seleccionados.
- **Archivo del estudio:** Se revisaron y actualizaron 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.
- Revisión **sección de “Paciente”** del CRD:
  - En los pacientes de nueva inclusión se puso especial interés en monitorizar los datos clínicos como los índices de actividad, así como 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.
  - Se revisaron los pacientes sin biológico previo (naïve) para confirmar que no han recibido terapia previa.
  - En caso de que los pacientes que fueron perdida o no continúen en seguimiento se solicitó a los investigadores que cumplimenten la información en la plataforma.
- Revisión **sección de “Tratamientos”** del CRD:



- En los pacientes de nueva inclusión se revisaron la recogida de los índices de actividad en caso de que la patología del paciente lo requiera.
- Que todos los tratamientos fueron incluidos y se confirmó que los pacientes que aparecen como monoterapia no llevaron ningún tratamiento concomitante.
- En los cambios de tratamiento se revisó la inclusión de los motivos de la finalización del tratamiento, tanto en el CRD como en Hª clínica, y en caso de que el motivo fuera un AA, que este haya sido recogido.
- En los pacientes se monitorizó que todos los tratamientos que haya llevado el paciente desde el 17 de diciembre 2013 estén incluidos en la plataforma y se puso especial cuidado en los cambios de dosis (optimizaciones o intensificaciones del tratamiento) por si en las revisiones anuales no se hubiera recogido la última modificación de dosis.
- Se intentó confirmar que las dosis y periodicidades recogidas encajen con el tratamiento biológico incluido en la plataforma.
- Se insistió a todos los centros en la importancia de hacer las revisiones anuales.
- Revisión **sección de “Acontecimientos adversos”** del CRD:
  - Se hizo hincapié en la recogida de todos los acontecimientos adversos que se hayan producido desde la inclusión del paciente en el estudio de manera que estén todos recogidos en el CRD, sin excepción.
  - En las finalizaciones de tratamiento por un acontecimiento adverso se vigiló que se hubiera recogido el AA que produjo la finalización del tratamiento.
  - En caso de AA se controló que estén recogidos todos los tratamientos concomitantes para tratar el AA.
  - Acontecimientos adversos graves y no graves que tengan cumplimentado el algoritmo de Naranjo.

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

Con el fin valorar la calidad de los datos de cada centro antes de la monitorización insitu se redactó y envió a todos los investigadores el documento “**Plan de monitorización insitu 2019**” donde se describieron las definiciones de lo que se iba a considerar una desviación menor o mayor del protocolo y que se consideraría como incidencia leve o grave.

Para la evaluación de cada centro se recogieron el número de incidencias leves, incidencias graves y se calculó el número de pacientes que tienen al menos una incidencia leve o una grave. Con este número de pacientes con al menos una incidencia se calculó el “**% de incidencias leves**” y el “**% de incidencias graves**”, que se realizó dividiendo el número de pacientes con al

menos una incidencia (leve o grave) partido del número de pacientes que ha sido monitorizada su historia clínica.

Para el cálculo del “% de desviaciones menores” y del “% de desviaciones mayores” se divide el número de pacientes con al menos una desviación (menor o mayor) por el número de pacientes que se solicitaron en el listado de la monitorización, ya que, aunque no dé tiempo a revisar la historia clínica del paciente, sí que en todos los pacientes del listado para monitorizar se revisa el consentimiento informado y en todos los centros se revisa el archivo del investigador.

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

**Desviaciones menores:**

- Una o dos historias sin localizar (Si es de algún paciente fallecido no se contará como desviación menor). Más de 3 historias sin localizar se considera como desviación grave.
- Falta firma de médico o paciente en consentimiento informado (una de las dos firmas).
- CI cumplimentado por el médico y no por el paciente.
- Ausencia de fecha del médico o del paciente en consentimiento informado (una de las dos fechas).

**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 acontecimientos adversos ya registrados.
- Acontecimiento adverso no grave no comunicado.

**Desviaciones mayores:**

- Paciente sin consentimiento informado firmado.
- Centro sin compromiso de investigador fechado y firmado. 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)

- No tener un listado o método para la identificación de pacientes.
- La ausencia de otros documentos principales del estudio como, por ejemplo: protocolo, aprobaciones CEIC, CIs firmados por pacientes.

**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)
- Acontecimiento adverso grave no comunicado.
- Acontecimiento adverso grave sin cumplimentar Algoritmo de Naranjo.
- Fallecido no registrado.

En la **tabla 1.** se recogen los resultados de la monitorización insitu del año 2019.

En la **tabla 2.** se recogen las medias y medianas de incidencias en los años 2017, 2018 y 2019.

Este año se han revisado una mediana de 10 pacientes en cada centro, un paciente menos que en 2018. Esto se debe a que el número de datos que hay que revisar en cada paciente ha aumentado al tener más tiempo de seguimiento y por tanto más tratamientos, revisiones, acontecimientos.

En cuanto a la calidad de los datos. En la tabla 2 se puede ver que la media y mediana del número de incidencias leves se ha reducido. Las incidencias leves más comunes son la ausencia de datos como peso, índice de actividad o algún dato de comorbilidad o tratamiento concomitante. Los errores de transcripción de datos o tipográfico son muy escasos. En cuanto al aumento de la de incidencias graves se debe sobre todo a fallos en la comunicación de tratamientos (inicios, finalización) más que a la ausencia de acontecimientos adversos graves sin comunicar.

Podríamos concluir que en general los centros se están recogiendo un poco mejor los datos, aunque en algunos centros en esta monitorización han disparado sus incidencias leves en parte a cambios en los documentos fuentes o en otros centros a un seguimiento menos estricto del estudio y por tanto de la recogida de datos. Estos centros han sido informados y se intentarán establecer medidas de control y mejora.

En cuanto a las desviaciones del estudio sí que hay un aumento importante en las menores. Esto es debido en gran parte a los centros y la manera de recoger los consentimientos informados (CI), donde no están cumpliendo correctamente con el procedimiento de recogida del

CI al no dejar que el paciente cumplimente el documento completamente, solo teniendo que firmar el médico.

Centro	Nº Pacientes requeridos	Nº pacientes monitorizados	Incidencias Leves	Incidencias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	% Incidencias Leves	% Incidencias graves	Pacientes sin incidencias	Desviación menor	Desviación mayor	Pacientes desviación menor	Pacientes desviación mayor	% Desviación menor	% Desviación mayor
Compl. Hosp. De Jaén	15	11	20	1	9	1	82%	9%	2	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Carlos Haya	15	11	32	0	10	0	91%	0%	1	1	0	1	0	7%	0%
Hosp. Clinic i Provincial	15	9	24	2	8	2	89%	22%	1	0	3	0	3	0%	20%
Hosp. De Basurto	15	11	24	2	10	2	91%	18%	0	7	1	7	1	47%	7%
Hosp. De Burgos	15	11	17	0	10	0	91%	0%	1	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. De Elda	15	10	82	3	10	3	100%	30%	0	4	0	4	0	27%	0%
Hosp. De Granollers	15	10	13	0	9	0	90%	0%	1	5	0	5	0	33%	0%
Hosp. Del Mar	15	11	25	0	11	0	100%	0%	0	12	1	12	1	80%	7%
Hosp. Dr. Negrín	15	11	36	1	10	0	91%	0%	1	0	1	0	1	0%	7%
Hosp. Germans Trias i Pujol	15	12	23	4	8	2	67%	17%	4	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Gral. De Alicante	15	10	44	2	9	2	90%	20%	1	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Gral. De Valencia	15	12	12	0	7	0	58%	0%	5	1	0	1	0	7%	0%
Hosp. La Princesa	15	11	29	2	11	1	100%	9%	0	8	1	8	1	53%	7%
Hosp. Miguel Servet	15	11	16	1	8	1	73%	9%	3	3	0	3	0	20%	0%
Hosp. Príncipe de Asturias	15	10	21	2	9	2	90%	20%	1	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Puerta de Hierro	15	13	15	2	9	1	69%	8%	4	1	0	1	0	7%	0%
Hosp. Reina Sofia	15	11	18	2	8	1	73%	9%	3	13	0	13	0	87%	0%
Hosp. San Jorge	15	9	39	1	8	1	89%	11%	1	1	0	1	0	7%	0%
Hosp. Santa Creu i San Pau	15	10	20	2	7	2	70%	20%	3	1	0	1	0	7%	0%
Hosp. Son Llatzer	15	10	39	5	9	4	90%	40%	1	6	0	6	0	40%	0%
Hosp. Univ. Canarias	15	10	40	1	10	1	100%	10%	0	7	0	7	0	47%	0%
Hosp. Univ. De A Coruña	15	10	39	1	10	1	100%	10%	1	0	0	0	0	0%	0%
Hosp. Univ. Salamanca	15	10	50	4	8	3	80%	30%	1	2	0	2	0	13%	0%
Hosp. Univ. Santiago	15	11	13	2	8	2	73%	18%	3	1	0	1	0	7%	0%
Hosp. Virgen de las Nieves	15	9	30	6	9	3	100%	33%	0	1	0	1	0	7%	0%
Hosp. Virgen del Rocio	15	8	27	3	8	3	100%	38%	0	0	3	0	3	0%	20%
Hosp. Virgen Macarena	15	10	22	0	10	0	100%	0%	0	0	0	0	0	0%	0%
Hospital Virgen de la Arrixaca	15	10	25	2	9	2	90%	20%	1	4	0	4	0	27%	0%

**Tabla 1. Datos globales por centro del incidencias y desviaciones.**

**Tabla 2. Resultados globales de la monitorización insitu 2017, 2018 y 2019.**

Resultados globales 2019	Nº pacientes monitorizados	Incidenias Leves	Incidenias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor	Pacientes desviación menor	Pacientes desviación mayor
<b>Media</b>	10,43	28,39	1,82	9	1,43	2,79	0,36	2,79	0,36
<b>Mediana</b>	10	24,5	2	9	1	1	0	1	0
Resultados globales 2018	Nº pacientes monitorizados	Incidenias Leves	Incidenias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor	Pacientes desviación menor	Pacientes desviación mayor
<b>Media</b>	11,45	36,05	1,7	10,55	1,4	1	0,55	1,05	0,6
<b>Mediana</b>	11	35	1	10,5	1	0,5	0	1	0
Resultados globales 2017	Nº pacientes monitorizados	Incidenias Leves	Incidenias graves	Pacientes incidencias leves	Pacientes incidencias graves	Desviación menor	Desviación mayor	Pacientes desviación menor	Pacientes desviación mayor
<b>Media</b>	12,1	43,3	1,65	11,2	1,2	2,1	0,9	2,05	0,9
<b>Mediana</b>	11	41,5	1	11	1	1	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 contiene 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 vuelven a revisar los archivos de los centros de manera que podamos confirmar que toda la documentación esta recogida y actualizada. En los centros que lo precisaron se actualizaron algunos documentos como el plan de monitorización o la nueva versión del manual del Investigador. Se confirmaron los equipos investigadores, ya que se han producido algunos cambios a lo largo de este año. 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, están recogiendo en general de manera correcta los centros, pero a continuación, se comentan algunos de los errores que aparecieron y que son más comunes:

- Los consentimientos informados deben ser cumplimentados por los pacientes completamente. El investigador solo debe firmar en la parte que le corresponde.
- Los 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.

### **Farmacovigilancia: Notificación acontecimientos adversos graves**

En la **tabla 3** se recoge el número de acontecimientos adversos graves (AAG) que se han comunicado en cada centro desde noviembre de 2018 hasta noviembre de 2019.

En la tabla se clasifican el total de los AAG en dos tipos, las reacciones adversas graves (RAG) (algoritmo de Naranjo mayor de 0 o aquellos en los que el investigador ha establecido una relación causal entre el fármaco y el acontecimiento adverso), que se han notificado al sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, y los AAG, que son efectos que aparecen durante el tratamiento biológico, pero en los que el algoritmo de Naranjo es menor o igual a 0 o 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.

La mediana del total de AAG comunicados en BIOBADASER entre noviembre 2018 y noviembre 2019 ha sido de 19. La mediana de RAG ha sido de 5,5 y la de AAG no relacionados ha sido de 4,5.

**Tabla 3. Notificación de acontecimientos y reacciones adversas graves por centro.**

Centro	Acontecimiento adverso grave	Reacción adversa grave	Total Acontecimientos graves comunicados noviembre 2018 - noviembre 2019
Compl. Hosp. De Jaén	0	0	0
Hosp. Carlos Haya	17	4	21
Hosp. Clinic i Provincial	1	19	20
Hosp. De Basurto	7	7	14
Hosp. De Burgos	3	3	6
Hosp. De Elda	17	12	29
Hosp. De Granollers	1	0	1
Hosp. Del Mar	1	0	1
Hosp. Dr. Negrín	13	43	56
Hosp. Germans Trias i Pujol	21	37	58
Hosp. Gral. De Alicante	5	22	27
Hosp. Gral. De Valencia	3	18	21
Hosp. La Princesa	0	0	0
Hosp. Miguel Servet	20	12	32
Hosp. Príncipe de Asturias	16	8	24
Hosp. Puerta de Hierro	0	0	0
Hosp. Reina	6	13	19
Hosp. San Jorge	80	25	105
Hosp. Santa Creu i San Pau	21	6	27
Hosp. Son Llatzer	18	9	27
Hosp. Univ. Canarias	4	9	13
Compl. Hosp. Univ. De A Coruña	4	15	19
Hosp. Univ. Salamanca	7	4	11
Hosp. Univ. Santiago	9	18	27
Hosp. Virgen de las Nieves	4	0	4
Hosp. Virgen del Rocío	0	0	0
Hosp. Virgen Macarena	7	3	10
Hosp. Virgen de la Arrixaca	0	0	0

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



## **Otros**

### **Noticias**

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

### **Colaboraciones internacionales**

Colaboraciones internacionales en las que participa BIOBADASER:

- Grupo BIOBADAMÉRICA. Este año se ha llevado a cabo una reunión de formación con investigadores latinoamericanos con motivo de la celebración de EULAR en Madrid.
- Foreum-OMOP. Grupo de trabajo liderado por el Dr. Daniel Prieto Alhambra, profesor de Oxford.
- Eurospa. Proyecto colaborativo coordinador desde Dinamarca en el que participan registros europeos con interés en el área de las espondiloartropatías.
- JAK-POT (antiguo TOCERRA).

## Descripción del registro con todos los tratamientos biológicos

Los resultados del presente informe anual se refieren a los datos descargados el día 11 de octubre de 2019 (la anterior descarga para un informe anual se realizó el 11 de octubre de 2018). En el momento de la descarga el número de centros participantes era de 28. Desde el último informe anual se han registrado más de 1.500 nuevos participantes en el estudio. 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 (61,9%), con una edad media actual cercana a los 55 años y que tiene una duración de la enfermedad al inicio del tratamiento de más de siete años.

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

Todos los biológicos			
Número de pacientes (%)		6096	
Mujer (%)		3775 (61,9)	
Edad media actual (DE)		54,8 (14,9)	
Edad media al inicio del tratamiento (DE)		50,2 (14,6)	
Duración mediana (P <sub>50</sub> ) de la enfermedad al inicio del tratamiento [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]		7,5 [2,9-14,3]	
Diagnósticos	n (%)		n (%)
Artritis Reumatoide	2381 (39,1)	Síndrome Sapho	18 (0,3)
Artritis o Spa Psoriasica	1250 (20,5)	Artritis Reactiva	18 (0,3)
Espondilitis Anquilosante	1121 (18,4)	Enfermedad de Still	16 (0,3)
Espondiloartropatía Indiferenciada	301 (4,9)	Síndromes autoinflamatorios	13 (0,2)
Artritis Idiopática Juvenil	168 (2,8)	Esclerodermia	12 (0,2)
Osteoporosis	126 (2,1)	EA Juvenil	8 (0,1)
Lupus Eritematoso Sistémico	99 (1,6)	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	8 (0,1)
Artritis Enteropática	94 (1,5)	Espondiloartropatía Juvenil Indiferenciada	7 (0,1)
Espondilitis anquilosante axial no radiológica	83 (1,4)	Artropatía por pirofosfato	6 (0,1)
Poliartritis Crónica Seronegativa	77 (1,3)	Sarcoidosis	5 (0,1)
Uveítis sin Enfermedad Reumática	62 (1,0)	Polimialgia reumática	5 (0,1)
Vasculitis	57 (0,9)	Psoriasis	3 (0,1)
Oligoartritis Crónica Seronegativa	44 (0,7)	Policondritis Recidivante	2 (0,0)
Overlap	33 (0,5)	Síndrome de Felty	1 (0,0)
Ssjögren 1º	28 (0,5)	Ífascitis Eosinofílica	1 (0,0)
Enfer, Behcet	28 (0,5)	Síndrome antifosfolípido primario	1 (0,0)
Polimiositis / Dermatomiositis	19 (0,3)	Síndrome IgG4	1 (0,0)
Total		6096 pacientes	

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

El diagnóstico más frecuente es el de artritis reumatoide (39,1%), seguido de artritis psoriásica (20,5%) y espondilitis anquilosante (18,4%). Durante el último año, ha aumentado el porcentaje de pacientes en el estudio de datos con diagnóstico de artritis reumatoide y artritis psoriásica.

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). Este año se ha corregido la información que se venía ofreciendo sobre Mabthera (y otros biosimilares de Rituximab). Hasta la fecha de este informe, se ofrecía información por ciclos para este tratamiento. A partir de este informe se considerarán ciclos consecutivos como pacientes en tratamiento con fármacos con Rituximab. De esta manera, pacientes en tratamiento con alguna de los fármacos con Rituximab, en los que no se haya interrumpido este (y figure un tratamiento biológico posterior diferente), no se considerarán un tratamiento diferente.

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

Fármaco	Biológico de primera opción n (%)	Biológico de 2ª opción o posterior n (%)	Todos n (%)
Humira	876 (19,9)	835 (13,8)	1711 (16,3)
Enbrel	673 (15,3)	671 (11,1)	1344 (12,8)
Simponi	329 (7,5)	579 (9,6)	908 (8,7)
Roactemra	196 (4,4)	664 (11,0)	860 (8,2)
Remicade	473 (10,7)	261 (4,3)	734 (7,0)
Orencia	114 (2,6)	513 (8,5)	627 (6,0)
Cosentyx	148 (3,4)	428 (7,1)	576 (5,5)
Cimzia	210 (4,8)	347 (5,7)	557 (5,3)
Mabthera	140 (3,2)	288 (4,8)	428 (4,1)
Benepali	269 (6,1)	151 (2,5)	420 (4,0)
Inflectra	119 (2,7)	193 (3,2)	312 (3,0)
Xeljanz	58 (1,3)	228 (3,8)	286 (2,7)
Olumiant	62 (1,4)	174 (2,9)	236 (2,3)
Erelzi	160 (3,6)	68 (1,1)	228 (2,2)
Stellara	33 (0,8)	185 (3,1)	218 (2,1)
Otezla	84 (1,9)	58 (1,0)	142 (1,4)
Prolia	120 (2,7)	11 (0,2)	131 (1,3)
Remsima	45 (1,0)	74 (1,2)	119 (1,1)
Truxima	55 (1,3)	63 (1,0)	118 (1,1)
Amgevita	47 (1,1)	60 (1,0)	107 (1,0)

Hyrimoz	64 (1,5)	43 (0,7)	107 (1,0)
Bemlysta	57 (1,3)	33 (0,5)	90 (0,9)
Kevzara	17 (0,4)	51 (0,8)	68 (0,7)
Imraldi	29 (0,7)	19 (0,3)	48 (0,5)
Kineret	24 (0,5)	16 (0,3)	40 (0,4)
Taltz	2 (0,1)	25 (0,4)	27 (0,3)
Rixathon	4 (0,1)	15 (0,3)	19 (0,2)
Illaris	2 (0,1)	6 (0,1)	8 (0,1)
Ciclos de Tratamientos			
Motivos de suspensión	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Ineficacia o Pérdida	905 (44,7)	1692 (52,7)	2597 (49,6)
Acontecimiento Adversos	529 (26,2)	673 (21,0)	1202 (23,0)
Embarazo o Deseo Gestacional	60 (3,0)	70 (2,2)	130 (2,5)
Pérdida de Paciente	32 (1,6)	36 (1,1)	68 (1,3)
Remisión	68 (3,4)	61 (1,9)	129 (2,5)
Cambio por razones no médicas	28 (1,4)	52 (1,6)	80 (1,5)
Otros	283 (14,0)	435 (13,6)	718 (13,7)
Desconocido	118 (5,8)	191 (6,0)	309 (5,9)
Total suspensiones	2023 (100,0)	3210 (100,0)	5233 (100,0)

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

Los fármacos más utilizados como primera opción son Humira (19,9% vs 21,8% en el año 2018) y Enbrel (15,3% vs 18,2% en el pasado informe). Ha habido un descenso en la utilización de los AntiTNF tradicionales como fármacos de primera línea en BIOBADASER. Como segunda opción y posteriores el más empleado sigue siendo Humira (13,8% vs 12,5% del informe del año pasado). Se ha producido una caída significativa en los datos de Mabthera (24,7% el año pasado), debido al nuevo criterio para analizar los tratamientos con este fármaco (hasta la fecha se computaban ciclos de tratamiento). Este descenso general en la utilización de Mabthera explica el incremento en la utilización de otros tratamientos como segunda línea o posteriores. En este último año se ha registrado un incremento relevante en el registro de biosimilares e inhibidores de JAK kinasas en el estudio.

La categoría “otros” como motivo de discontinuación se refiere, fundamentalmente, a ciclos de Mabthera. Debido a la pauta de este biológico, se recogen ciclos de tratamiento y el motivo de suspensión que se registra en estos casos es “otros”. En el año 2017 se añadió la categoría “cambio por razones no médicas” que hace referencia a cambios de tratamiento que no responden a criterios médicos y que habitualmente son obligados por las propias gerencias de los centros hospitalarios. La principal razón que motiva las discontinuaciones es la ineficacia o

pérdida de eficacia (49,6%), seguida de los acontecimientos adversos (23,0% de los cambios totales). Se han registrado un total de 80 cambios de tratamiento por “razones no médicas” desde el año 2017.

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 28% de todos los acontecimientos adversos registrados como ha venido sucediendo en informes previos, seguido de los trastornos de los trastornos gastrointestinales y de los trastornos generales y las alteraciones en el lugar de la administración.

Se ha hecho una revisión de los términos SOC (agrupación de Meddra por órgano o sistema) que se utilizaba para este informe y esta depuración de la información puede explicar parte de las diferencias encontradas con respecto al informe del año 2018.

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

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	3311	28
Trastornos gastrointestinales	1380	11,67
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	623	5,27
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	493	4,17
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	489	4,14
Trastornos oculares	478	4,04
Procedimientos médicos y quirúrgicos	451	3,81
Trastornos del sistema nervioso	449	3,8
Trastornos del sistema inmunológico	410	3,47
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	404	3,42
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	387	3,27
Trastornos cardíacos	369	3,12
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	365	3,09
Exploraciones complementarias	357	3,02
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	297	2,51
Trastornos vasculares	232	1,96
Trastornos renales y urinarios	229	1,94
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	220	1,86
Trastornos del oído y del laberinto	203	1,72
Trastornos hepatobiliares	177	1,5
Trastornos endocrinos	147	1,24
Trastornos psiquiátricos	137	1,16
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	96	0,81

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	78	0,66
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	31	0,26
Circunstancias sociales	9	0,08
Problemas relativos a productos	1	0,01
Total	11823	100

Al valorar la gravedad de los acontecimientos adversos registrados, un 86,46% (10.223) han sido considerados como acontecimientos “no graves”, un 13,07% (1546) se han notificado como “graves” y el 0,47% (54) han sido “mortales”. Este año se han comunicado veintidos nuevas muertes en el registro. Entre los acontecimientos adversos graves y mortales que se han comunicado, se han registrado 673 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 y mortales registrados se recoge en la **tabla 7**. Se han comunicado un total de 1.546 acontecimientos graves (no mortales) desde el inicio de la fase III del estudio. En el último año se han comunicado 426 nuevos acontecimientos adversos graves.

Los más frecuentes siguen siendo las infecciones e infestaciones, seguido de los procedimientos médicos y quirúrgicos y de los trastornos gastrointestinales que desbancan a las lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos que ocupaban este puesto en el último informe.

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

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	441	27,56
Procedimientos médicos y quirúrgicos	171	10,69
Trastornos gastrointestinales	151	9,44
Trastornos cardíacos	117	7,31
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	103	6,44
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	94	5,88
Trastornos del sistema nervioso	75	4,69
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	57	3,56
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	56	3,5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	44	2,75
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	40	2,5
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	30	1,88
Trastornos del sistema inmunológico	30	1,88
Trastornos hepatobiliares	28	1,75
Trastornos renales y urinarios	28	1,75
Trastornos oculares	27	1,69
Trastornos vasculares	24	1,5
Trastornos endocrinos	20	1,25
Trastornos psiquiátricos	17	1,06
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	14	0,88
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	13	0,81
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	9	0,56
Exploraciones complementarias	7	0,44
Trastornos del oído y del laberinto	2	0,13
Circunstancias sociales	1	0,06
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0,06
Total	1600	100

El número de acontecimientos adversos mortales ha sido veintidos a lo largo del último año. El número total de acontecimientos adversos cuyo desenlace ha sido el fallecimiento del paciente es de 54. Estos acontecimientos se corresponden a los siguientes grupos de órganos y sistemas: neoplasias (15 casos), infecciones e infestaciones (10), trastornos del sistema nervioso (8), trastornos cardíacos (6), trastornos del metabolismo y de la nutrición (3), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administraciones (3), lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos (1), trastornos de la sangre y del sistema linfático (1), trastornos gastrointestinales (1), trastornos del sistema inmunológico (1),

procedimientos médicos y quirúrgicos (1), trastornos respiratorios (1), exploraciones complementarias (1), trastornos renales y urinarios (1) y trastornos vasculares (1).

En el anexo, se muestra una tabla con las muertes comunicadas en BIOBADASER Fase III.

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 550,9 (537,0-563,4) acontecimientos adversos por cada 1.000 pacientes-año (los datos del año 2018: 501,9 eventos adversos por cada 1.000 pacientes-año), siendo la tasa de incidencia de acontecimientos adversos graves 81,3 (76,4-86,6) y de 2,5 (1,7-3,5), la tasa de acontecimientos adversos mortales por cada 1.000 pacientes-año.

Desde el inicio de la Fase III de BIOBADASER se ha venido registrando un incremento en las tasas de incidencia de acontecimientos adversos generales, graves y mortales. Una posible explicación a estos datos se encuentra en el esfuerzo realizado en la monitorización in-situ para intentar conseguir que se comuniquen todos los acontecimientos adversos. Así mismo, este año se ha modificado la memoria económica de los centros participantes y se ha incluido un elemento corrector en las aportaciones económicas que reciben los investigadores, que ahora están sujetas también a que no se deje de comunicar ningún acontecimiento adverso. Finalmente, a lo largo de este año también se han hecho análisis intermedios para detectar centros con un número de acontecimientos adversos comunicados por paciente que estuviera alejado de la media.

Las infecciones e infestaciones son 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 154,3 eventos por cada 1.000 pacientes-año.



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

Incidenias (IC <sub>95%</sub> ) x1.000 pacientes-año	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
Total acontecimientos adversos	477,7 (469,2-486,4)	407,6 (396,6-418,9)	550,0 (537,0-563,4)
Graves	64,6 (61,6-67,9)	48,5 (44,8-52,5)	81,3 (76,4-86,6)
Mortales	2,2 (1,7-2,8)	1,9 (1,3-2,8)	2,5 (1,7-3,5)
<b>Por clase sistémica orgánica</b>			
Infecciones e infestaciones	133,8 (129,3-138,4)	113,9 (108,1-119,9)	154,3 (147,5-161,4)
Trastornos gastrointestinales	55,8 (52,9-58,8)	46,2 (42,6-50,2)	65,6 (61,2-70,3)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	25,2 (23,3-27,2)	21,9 (19,4-24,6)	28,6 (25,7-31,7)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéut	19,9 (18,2-21,8)	15,3 (13,3-17,6)	24,7 (22,1-27,7)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	19,8 (18,1-21,6)	17,8 (15,6-20,3)	21,7 (19,3-24,5)
Trastornos oculares	19,3 (17,7-21,1)	15,0 (13,0-17,3)	23,8 (21,2-26,7)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	18,2 (16,6-20,0)	12,7 (10,9-14,9)	23,9 (21,3-26,8)
Trastornos del sistema nervioso	18,1 (16,5-19,9)	16,4 (14,3-18,8)	19,9 (17,6-22,6)
Trastornos del sistema inmunológico	16,6 (15,0-18,2)	14,7 (12,7-17,0)	18,5 (16,2-21,0)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	16,3 (14,8-18,0)	14,2 (12,2-16,4)	18,5 (16,3-21,1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	15,6 (14,2-17,3)	11,1 (9,4-13,1)	20,4 (18,0-23,1)
Trastornos cardíacos	14,9 (13,5-16,5)	11,4 (9,7-13,4)	18,5 (16,3-21,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	14,7 (13,3-16,3)	11,5 (9,8-13,6)	18,1 (15,8-20,6)
Exploraciones complementarias	14,4 (13,0-16,0)	16,0 (13,9-18,4)	12,8 (10,9-15,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	12,0 (10,7-13,4)	11,5 (9,7-13,5)	12,6 (10,7-14,7)
Trastornos vasculares	9,4 (8,2-10,7)	9,1 (7,6-10,9)	9,7 (8,1-11,6)
Trastornos renales y urinarios	9,3 (8,1-10,5)	9,6 (8,0-11,4)	8,9 (7,4-10,8)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	8,9 (7,8-10,1)	9,9 (8,3-11,9)	7,8 (6,4-9,5)
Trastornos del oído y del laberinto	8,2 (7,1-9,4)	6,5 (5,3-8,1)	9,9 (8,3-11,9)
Trastornos hepatobiliares	7,2 (6,2-8,3)	6,3 (5,0-7,8)	8,0 (6,6-9,8)
Trastornos endocrinos	5,9 (5,1-7,0)	4,5 (3,5-5,9)	7,4 (6,0-9,1)
Trastornos psiquiátricos	5,5 (4,7-6,5)	4,5 (3,5-5,9)	6,6 (5,3-8,2)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	3,9 (3,2-4,7)	3,1 (2,3-4,2)	4,7 (3,6-6,1)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3,2 (2,5-3,9)	2,8 (2,0-3,9)	3,5 (2,6-4,8)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1,3 (0,9-1,8)	1,4 (0,9-2,3)	1,1 (0,6-1,8)
Circunstancias sociales	0,4 (0,2-0,7)	0,2 (0,1-0,7)	0,5 (0,2-1,1)

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 22,3 (19,8-25,1), este dato es ligeramente superior al registrado el año pasado (18,7 (16,9-20,8)). La tasa de infecciones graves se ha venido

incrementado desde el inicio de la Fase III de BIOBADASER. Los procedimientos médicos y quirúrgicos ocurren en 9.7 (8.1-11.6) casos por cada 1.000 pacientes-año, frente a los datos del año pasado: 6,7 (5,6-8,0) de cada 1.000 pacientes-año. La tasa de incidencia de las neoplasias es de 3.4 (2.5-4.7) por cada 1.000 pacientes-año.

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

Incidenias (IC <sub>95%</sub> ) x1.000 pacientes-año	Biológico de 1ª opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Total
<b>Por clase sistémica orgánica</b>			
Infecciones e infestaciones	17.8 (16.2-19.6)	13.5 (11.6-15.6)	22.3 (19.8-25.1)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	6.9 (5.9-8.0)	4.2 (3.2-5.5)	9.7 (8.1-11.6)
Trastornos gastrointestinales	6.1 (5.2-7.2)	4.2 (3.2-5.5)	8.0 (6.6-9.8)
Trastornos cardiacos	4.7 (3.9-5.7)	3.4 (2.5-4.6)	6.1 (4.8-7.6)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	4.2 (3.4-5.0)	4.9 (3.8-6.2)	3.4 (2.5-4.7)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3.8 (3.1-4.6)	2.6 (1.9-3.7)	5.0 (3.9-6.4)
Trastornos del sistema nervioso	3.0 (2.4-3.8)	2.7 (1.9-3.8)	3.4 (2.5-4.6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2.3 (1.8-3.0)	1.7 (1.1-2.6)	3.0 (2.1-4.1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2.3 (1.7-2.9)	2.1 (1.5-3.1)	2.4 (1.7-3.4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1.8 (1.3-2.4)	1.1 (0.7-1.9)	2.5 (1.7-3.5)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1.6 (1.2-2.2)	1.0 (0.5-1.7)	2.3 (1.6-3.3)
Trastornos del sistema inmunológico	1.2 (0.8-1.7)	0.5 (0.2-1.1)	2.0 (1.3-2.9)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1.2 (0.8-1.7)	0.8 (0.4-1.5)	1.6 (1.1-2.5)
Trastornos renales y urinarios	1.1 (0.8-1.6)	0.8 (0.4-1.5)	1.5 (0.9-2.3)
Trastornos hepatobiliares	1.1 (0.8-1.6)	0.6 (0.3-1.3)	1.6 (1.1-2.5)
Trastornos oculares	1.1 (0.7-1.6)	0.8 (0.4-1.5)	1.4 (0.9-2.2)
Trastornos vasculares	1.0 (0.6-1.4)	0.8 (0.4-1.5)	1.1 (0.7-1.9)
Trastornos endocrinos	0.8 (0.5-1.3)	0.6 (0.3-1.3)	1.0 (0.6-1.7)
Trastornos psiquiátricos	0.7 (0.4-1.1)	0.8 (0.4-1.5)	0.6 (0.3-1.2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	0.6 (0.3-1.0)	0.4 (0.2-1.0)	0.7 (0.4-1.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	0.5 (0.3-0.9)	0.3 (0.1-0.8)	0.7 (0.4-1.4)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	0.4 (0.2-0.7)	0.4 (0.2-1.0)	0.3 (0.1-0.9)
Exploraciones complementarias	0.3 (0.1-0.6)	0.1 (0.0-0.6)	0.5 (0.2-1.1)
Trastornos del oído y del laberinto	0.1 (0.0-0.3)	0.1 (0.0-0.6)	0.1 (0.0-0.6)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0.0 (0.0-0.3)	0.1 (0.0-0.6)	(-)
Circunstancias sociales	0.0 (0.0-0.3)	(-)	0.1 (0.0-0.6)

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, observándose de manera

constante una disminución en los índices de actividad. 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, escala visual analógica y velocidad de sedimentación.

**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
<b>DAS28-VSG (AR)</b>	4.7 (1.3)	3.1 (1.3)	2.8 (1.1)	4.6 (1.5)	3.3 (1.4)	3.0 (1.3)	4.7 (1.4)	3.2 (1.3)	2.9 (1.2)
<b>DAS28-PCR (AR)</b>	3.4 (1.0)	2.1 (0.9)	1.8 (0.7)	3.4 (1.2)	2.2 (1.0)	2.0 (0.8)	3.4 (1.1)	2.2 (0.9)	1.9 (0.8)
<b>DAS28-VSG (Aps)</b>	4.1 (1.4)	2.4 (1.2)	2.4 (1.1)	4.1 (1.5)	3.0 (1.3)	2.6 (1.2)	4.1 (1.4)	2.7 (1.3)	2.5 (1.1)
<b>DAS28-PCR (Aps)</b>	3.0 (1.0)	1.7 (0.7)	1.6 (0.6)	2.9 (1.1)	2.1 (0.9)	1.8 (0.8)	2.9 (1.1)	1.9 (0.8)	1.7 (0.7)
<b>Número de articulaciones dolorosas</b>	6.0 (5.6)	1.6 (3.1)	1.0 (2.2)	6.2 (6.1)	2.3 (3.9)	1.8 (3.4)	6.1 (6.0)	2.1 (3.7)	1.4 (3.0)
<b>Número de articulaciones tumefactas</b>	4.2 (4.5)	0.8 (1.9)	0.5 (1.6)	4.2 (4.8)	1.3 (2.6)	0.9 (2.2)	4.2 (4.7)	1.2 (2.4)	0.7 (1.9)
<b>Escala visual analógica del paciente</b>	5.8 (2.2)	3.5 (2.4)	3.2 (2.2)	5.9 (2.4)	4.0 (2.4)	3.8 (2.3)	5.9 (2.3)	3.8 (2.4)	3.5 (2.3)
<b>Velocidad de sedimentación (VSG)</b>	27.3 (23.0)	19.1 (17.9)	19.9 (17.8)	28.4 (25.3)	22.6 (20.9)	20.0 (19.2)	28.0 (24.4)	21.5 (20.0)	19.9 (18.6)
<b>BASDAI</b>	5.5 (2.1)	3.3 (2.2)	2.9 (2.0)	5.5 (2.5)	4.0 (2.4)	3.6 (2.4)	5.5 (2.3)	3.7 (2.4)	3.2 (2.2)
<b>ASDAS-PCR</b>	3.2 (1.2)	1.8 (0.9)	1.9 (1.0)	3.2 (1.5)	2.2 (1.4)	2.2 (1.1)	3.2 (1.4)	2.0 (1.2)	2.0 (1.0)
<b>SLEDAI</b>	7.4 (3.4)	4.5 (4.4)	3.4 (2.5)	4.5 (4.4)	1.9 (2.3)	3.4 (2.5)	6.4 (3.8)	3.5 (3.9)	3.4 (2.5)

## ANEXO

**Tabla I.- Frecuencia detallada de los acontecimientos adversos mortales**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	10
Infección del tracto respiratorio inferior	2 (20.0)
Neumonía	2 (20.0)
Exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas	1 (10.0)
Infección de herida	1 (10.0)
Infección del tracto respiratorio	1 (10.0)
Meningitis bacteriana	1 (10.0)
Neumonía bacteriana	1 (10.0)
Neumonía por Candida	1 (10.0)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	10 (100.0)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	3
Muerte	3 (100.0)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	3 (100.0)
<b>Exploraciones complementarias</b>	1
Exploraciones complementarias	1
Prueba del virus de la gripe A positiva	1
<b>Exploraciones complementarias</b>	1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	6
Adenocarcinoma de páncreas	3 (50.0)
Carcinoma pancreático metastásico	1 (16.7)
Isquemia intestinal	1 (16.7)
Neoplasia rectal	1 (16.7)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	6 (100.0)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	8
Ictus isquémico	2 (25.0)
Esclerosis lateral amiotrófica	1 (12.5)
Hematoma intracraneal	1 (12.5)
Hemorragia cerebral	1 (12.5)
Hemorragia intracraneal	1 (12.5)
Infarto cerebral	1 (12.5)
Presión intracraneal aumentada	1 (12.5)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	8 (100.0)

<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>1</b>
Neumotórax por procedimiento médico	1 (100.0)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>1 (1.0)</b>
 <b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>	<b>1</b>
Cirugía del colon	1 (100.0)
<b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>	<b>1 (1.0)</b>
 <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>1</b>
Neumonitis	1 (100.0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>1 (1.0)</b>
 <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>2</b>
Anemia macrocítica	1 (50.0)
Leucemia mieloide	1 (50.0)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>2 (100.0)</b>
 <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	<b>9</b>
Neoplasia pulmonar	2 (22.2)
Cáncer de vejiga	1 (11.1)
Glioma	1 (11.1)
Melanoma nodular	1 (11.1)
Neoplasia maligna de pulmón	1 (11.1)
Neoplasia maligna de tórax	1 (11.1)
Pólipo uterino	1 (11.1)
Síndrome de Trousseau	1 (11.1)
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	<b>9 (100.0)</b>
 <b>Trastornos vasculares</b>	<b>1</b>
Trombosis arterial	1 (100.0)
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>1 (1.0)</b>
 <b>Trastornos cardíacos</b>	<b>6</b>
Parada cardiorrespiratoria	3 (50.0)
Infarto agudo de miocardio	1 (16.7)
Insuficiencia cardíaca aguda	1 (16.7)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1 (16.7)
<b>Trastornos cardíacos</b>	<b>6 (100.0)</b>

<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>1</b>
Nefrosclerosis	1 (100.0)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>1 (1.0)</b>
 <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	 <b>3</b>
Insuficiencia respiratoria	1 (33.3)
Insuficiencia respiratoria aguda	1 (33.3)
Insuficiencia respiratoria crónica	1 (33.3)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>3 (100.0)</b>
 <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	 <b>1</b>
Enfermedad pulmonar intersticial	1 (100.0)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>1 (1.0)</b>

**Tabla II.- Relación de acontecimientos adversos de gravedad mortal registrados en 2019.**

Paciente	Edad	Diagnóstico	Fármaco	Fecha inicio	Fecha fin	Acontecimiento adverso	SOC	Fecha acontecimiento adverso
22173	78	Espondilitis Anquilosante	Inflectra	10-oct-17	17-sep-18	Adenocarcinoma de páncreas	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	05-sep-18
23119	86	Osteoporosis	Prolia	30-oct-18	11-oct-19	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	09-ene-19
21816	60	Artritis Reumatoide	Roactemra	27-dic-16	09-ene-19	Meningitis bacteriana	Infecciones e infestaciones	02-ene-19
19813	89	Artritis Reumatoide	Mabthera	29-sep-17	08-oct-18	Adenocarcinoma de páncreas	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	13-oct-18
21976	75	Artritis Reumatoide	Orencia	16-abr-18	06-feb-19	Prueba del virus de la gripe A positiva	Exploraciones complementarias	13-feb-19
22933	64	Artritis Reumatoide	Enbrel	05-ene-15	22-feb-19	Neoplasia pulmonar	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	16-ene-19
22666	77	Artritis Reumatoide	Orencia	10-jul-18	11-oct-19	Infección del tracto respiratorio	Infecciones e infestaciones	11-ene-19
22426	63	Artritis o Spa Psoriasica	Inflectra	26-feb-18	05-oct-18	Neoplasia pulmonar	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	15-sep-18
7690	75	Artritis Reumatoide	Mabthera	02-may-16	27 Apr 17	Infección del tracto respiratorio inferior	Infecciones e infestaciones	04-may-17
3384	77	Artritis Reumatoide	Orencia	15-jul-08	31-oct-18	Infección de herida	Infecciones e infestaciones	15-ene-19
20274	75	Espondilitis Anquilosante	Simponi	11-nov-13	11-oct-19	Muerte	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	17-Apr-19
21307	82	Osteoporosis	Prolia	19-abr-16	05-jul-19	Melanoma nodular	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	30-Aug-18

20844	85	Artritis Reumatoide	Roactemra	07-abr-17	16-dic-18	Cirugía del colon	Procedimientos médicos y quirúrgicos	20-mar-19
6974	68	Artritis Reumatoide	Remicade	13-oct-04	11-oct-19	Infarto agudo de miocardio	Trastornos cardiacos	17-ene-19
16213	78	Espondilitis Anquilosante	Simponi	10-may-16	22-oct-18	Neumonía bacteriana	Infecciones e infestaciones	25-nov-18
20750	76	Artritis Reumatoide	Roactemra	25-jul-16	11-mar-17	Ictus isquémico	Trastornos del sistema nervioso	29-abr-17
15797	50	Artritis Reumatoide	Orencia	17-may-18	31 Dec 18	Hemorragia cerebral	Trastornos del sistema nervioso	08-may-19
21906	66	Artritis Reumatoide	Truxima	01-feb-18	10-feb-19	Parada cardiorrespiratoria	Trastornos cardiacos	02-feb-19
22616	69	Artritis Reumatoide	Truxima	16-ene-18	25-ene-19	Insuficiencia cardiaca aguda	Trastornos cardiacos	25-abr-18
5196	93	Artritis Reumatoide	Simponi	25-feb-13	11-oct-19	Nefrosclerosis	Trastornos renales y urinarios	13-mar-19
3736	72	Artritis o Spa Psoriasica	Enbrel	09-may-03	27-oct-17	Parada cardiorrespiratoria	Trastornos cardiacos	24-oct-17
21681	88	Osteoporosis	Prolia	03-dic-14	06-may-19	Infección del tracto respiratorio inferior	Infecciones e infestaciones	13-mar-19



Madrid, diciembre 2019

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

**Contacto: [carlos.sanchez@ser.es](mailto:carlos.sanchez@ser.es)**