



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Objetivos y metodología de la fase III de BIOBADASER



Carlos Sanchez-Piedra^{a,*}, M. Victoria Hernández Miguel^b, Javier Manero^c, Rosa Roselló^d, Jesús Tomás Sánchez-Costa^a, Carlos Rodríguez-Lozano^e, Cristina Campos^f, Eduardo Cuende^g, Jesús Carlos Fernández-Lopez^h, Sagrario Bustabadⁱ, Raquel Martín Domenech^j, Eva Pérez-Pampín^k, Javier del Pino-Montes^l, Ana Milena Millan-Arciniegas^m, Federico Díaz-González^a y Juan Jesús Gómez-Reino^k, en representación del Grupo de trabajo BIOBADASER Fase III[◇]

^a Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^b Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^c Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^d Hospital General San Jorge, Huesca, España

^e Hospital Universitario Dr. Negrín, Canarias, España

^f Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^g Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^h Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

ⁱ Hospital Universitario de Canarias, Canarias, España

^j Hospital General Universitario de Elda, Alicante, España

^k Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago, A Coruña, España

^l Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^m Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2017

Aceptado el 7 de agosto de 2017

On-line el 19 de septiembre de 2017

Palabras clave:

Real World Data

Seguridad

Acontecimientos adversos

Metodología

Artritis reumatoide

Terapia biológica

R E S U M E N

Objetivo: Describir los objetivos, la metodología y los resultados del primer año de la nueva versión del registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas y fármacos sintéticos con diana identificable en enfermedades reumáticas (BIOBADASER III).

Metodología: Registro prospectivo multicéntrico de pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas en tratamiento con terapia biológica o fármacos sintéticos con diana identificable y atendidos en servicios de Reumatología en España. El objetivo principal de BIOBADASER Fase III es la recogida y análisis de acontecimientos adversos al que se ha añadido como objetivo secundario la evaluación de la efectividad mediante la recogida de índices de actividad. Los pacientes que entran en el registro son evaluados al menos una vez cada año y cada vez que presenten un acontecimiento adverso o se produzcan modificaciones en el tratamiento. La recogida de datos de la fase III se inició el 17 de diciembre del 2015.

Resultados: Durante el primer año han participado 35 centros. El número de pacientes incluidos en esta nueva fase en diciembre del 2016 era de 2.664. La edad media era de 53,7 años, con una mediana de duración de la enfermedad hasta el inicio de tratamiento de 8,1 años. Un 40,4% de los pacientes estaban diagnosticados de artritis reumatoide. Los acontecimientos adversos más frecuentes eran las infecciones e infestaciones.

Conclusiones: La fase III de BIOBADASER se ha puesto en marcha para responder a un entorno farmacológico cambiante con la aparición de los biosimilares y las pequeñas moléculas en el tratamiento de la patología reumática. Esta nueva etapa se adapta a los cambios normativos en la comunicación de acontecimientos adversos y amplía la información recogida incluyendo los índices de actividad.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.sanchez@ser.es (C. Sanchez-Piedra).

◇ Los nombres de los componentes de los centros e investigadores participantes en la fase III de BIOBADASER están relacionados en el [anexo 1](#).

Keywords:

Real World Data

Safety

Adverse events

Methods

Rheumatoid arthritis

Biological therapy

Objectives and methodology of BIOBADASER phase III**A B S T R A C T**

Objective: Describe the objectives, methods and results of the first year of the new version of the Spanish registry of adverse events involving biological therapies and synthetic drugs with an identifiable target in rheumatic diseases (BIOBADASER III).

Methodology: Multicenter prospective registry of patients with rheumatic inflammatory diseases being treated with biological drugs or synthetic drugs with an identifiable target in rheumatology departments in Spain. The main objective of BIOBADASER Phase III is the registry and analysis of adverse events; moreover, a secondary objective was added consisting of assessing the effectiveness by means of the registry of activity indexes. Patients in the registry are evaluated at least once every year and whenever they experience an adverse event or a change in treatment. The collection of data for phase III began on 17 December 2015.

Results: During the first year, 35 centers participated. The number of patients included in this new phase in December 2016 was 2,664. The mean age was 53.7 years and the median duration of treatment was 8.1 years. In all, 40.4% of the patients were diagnosed with rheumatoid arthritis. The most frequent adverse events were infections and infestations.

Conclusions: BIOBADASER Phase III has been launched to adapt to a changing pharmacological environment, with the introduction of biosimilars and small molecules in the treatment of rheumatic diseases. This new stage is adapted to the changes in the reporting of adverse events and now includes information related to activity scores.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades reumáticas inflamatorias afectan a más del 10% de la población general^{1,2}. Según datos del último informe anual de la fase II del Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER II), los diagnósticos de artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs) y espondilitis anquilosante (EA) son los más prevalentes entre los pacientes con enfermedades reumáticas incluidos en el registro. Según datos de diciembre del 2015, el 50,5% de los pacientes incluidos en dicho registro estaban diagnosticados de AR; el 16,6% de EA, y el 15,9% de APs³.

En España hay 14 fármacos con indicación aprobada para el tratamiento de enfermedades reumáticas: 5 inhibidores innovadores del factor de necrosis tumoral (TNF)- α : infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab; una proteína recombinante antagonista del receptor de la interleucina (IL) 1: anakinra; una proteína de fusión moduladora de la activación de células T: abatacept; un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL 6: tocilizumab; un anticuerpo monoclonal contra el CD20: rituximab; un anticuerpo monoclonal contra la IL-1 β : canakinumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor activador de los linfocitos B (BAFF): belimumab; un anticuerpo monoclonal IgG1 κ anti-IL-12/23: ustekinumab; un anticuerpo anti-IL-17A: secukinumab, y un anticuerpo monoclonal que actúa como un inhibidor del ligando RANK (RANKL): denosumab. Existe información sobre la seguridad y la eficacia procedente de ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado muchos de estos fármacos a corto plazo⁴⁻⁸. Sin embargo, el seguimiento de estos tratamientos a largo plazo y la información sobre seguridad y eficacia en práctica clínica son todavía limitados⁹, especialmente en los fármacos que llevan menos tiempo en el mercado. Desde febrero del año 2015 está disponible el CT-P13 (Celltrion), un biosimilar de infliximab distribuido en nuestro país con 2 nombres comerciales^{10,11}, y desde finales del 2016 un segundo biosimilar de infliximab, el SB2 (desarrollado por Samsung Bioepis) y otro de etanercept, el SB4 (Samsung Bioepis), están también disponibles con las mismas indicaciones que su molécula innovadora^{12,13}. Próximamente, estarán disponibles para el manejo de la AR 2 compuestos orales

inhibidores de las janus cinasas (JAK), tofacitinib y baricitinib, que se unirán a un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, apremilast (ya disponible), con indicación en APs, y que constituyen un nuevo grupo de fármacos sintéticos con diana identificable.

BIOBADASER inició su actividad en el año 2000 y tuvo continuidad con la fase II en el año 2006¹⁴. Este proyecto fijó sus objetivos en la recogida de información sobre seguridad y acontecimientos adversos en pacientes que iniciaban terapia biológica. En diferentes países europeos, latinoamericanos y en Estados Unidos existen otros registros similares de pacientes en tratamiento con terapia biológica¹⁵. La aparición de fármacos biosimilares y de fármacos sintéticos con diana identificable, así como la necesidad expresada por las agencias reguladoras de conocer datos directos de la efectividad y seguridad de estos agentes en práctica clínica diaria, junto con los cambios en la regulación y normativa de farmacovigilancia, han justificado el lanzamiento de la fase III del BIOBADASER.

BIOBADASER ha contribuido a establecer la relación entre terapia anti-TNF y la reactivación de tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumáticas¹⁶⁻¹⁸. Estos trabajos han permitido mejorar la seguridad en la utilización de este tipo de tratamientos.

La Sociedad Española de Reumatología (SER), en colaboración con la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y apoyada por el esfuerzo financiero de la industria farmacéutica, ha continuado impulsando BIOBADASER con la puesta en marcha de la fase III del proyecto. En este trabajo se describen los objetivos, el diseño y la metodología de BIOBADASER III, los resultados alcanzados en el primer año, así como las fortalezas y las debilidades del estudio.

Metodología

BIOBADASER es un registro prospectivo de seguimiento de pacientes con enfermedades reumáticas que inician tratamiento con fármacos biológicos, biosimilares y moléculas sintéticas con diana identificable.

Objetivos de BIOBADASER Fase III

Los objetivos de la fase III son los siguientes:

- Identificar acontecimientos adversos relevantes que aparezcan durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas y medicamentos sintéticos con diana identificable y estimar su frecuencia de aparición.
- Identificar efectos adversos inesperados.
- Identificar acontecimientos adversos relevantes que aparezcan tras la suspensión del tratamiento.
- Evaluar, en condiciones no experimentales, el tiempo transcurrido hasta la suspensión de terapias biológicas en pacientes con patología reumática, así como los motivos que llevan a dicha interrupción: efecto secundario, pérdida de efectividad, remisión o muerte.
- Evaluar la efectividad en práctica clínica de los tratamientos incluidos en el registro.

Selección de centros

En el primer año de fase III han participado 35 centros. La selección de estos centros se hizo mediante una convocatoria pública anunciada a través de los medios habituales a disposición de los socios de la SER. Todos los investigadores interesados en participar en el proyecto tuvieron que rellenar un documento con los datos del centro y comprometiéndose a la participación en el estudio. A priori, no se fijó un número mínimo de pacientes en tratamiento con terapia biológica para la selección de los centros. La selección final fue realizada por el Comité Científico de BIOBADASER sobre la base del número de pacientes con tratamiento biológico seguidos en la consulta de Reumatología de los hospitales interesados hasta completar los 35 centros que han tomado parte en el estudio el primer año.

Selección de pacientes

La población accesible del estudio fueron aquellos pacientes en tratamiento con fármacos biológicos o medicamentos sintéticos con diana identificable para cualquier enfermedad reumatológica dentro de ficha técnica o en uso compasivo, atendidos en los servicios de Reumatología de los centros que participaron en la fase III y que dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

El reclutamiento del estudio para la entrada de nuevos pacientes permanece abierto de manera indefinida.

Criterios de selección

Para la participación en el estudio se selecciona a pacientes con cualquier enfermedad reumática siempre que cumplan con los criterios que se recogen en la [tabla 1](#). El paciente debe cumplir alguno de los 3 primeros supuestos y firmar el consentimiento informado para entrar en el estudio.

Para favorecer el reclutamiento de nuevos pacientes participantes en el estudio, se aceptó que los pacientes pudieran haber iniciado terapia biológica en los 2 años previos al inicio de BIOBADASER Fase III. La información de los 2 años previos se recogió a partir de historia clínica.

Los pacientes que habían participado en la fase II del estudio pueden continuar participando en la fase III de BIOBADASER una vez firmado el nuevo consentimiento informado.

Recogida de datos

La información registrada en BIOBADASER procede de la historia clínica y de las visitas del paciente a la consulta de Reumatología. La información se recoge: 1) de manera basal; 2) cuando haya un efecto adverso o un cambio en el tratamiento (terapia biológica o con moléculas sintéticas con diana identificable), por cualquier

Tabla 1

Criterios de selección de pacientes para participar en BIOBADASER Fase III

Criterios de selección
Pacientes con AR que comiencen tratamiento (o se encuentren en tratamiento) con terapia biológica (excepto infliximab, etanercept y adalimumab) o biosimilar en los centros participantes, a partir del inicio de la tercera fase
Pacientes con cualquier otro diagnóstico que comiencen tratamiento (o se encuentren en tratamiento) con terapia biológica o biosimilar en los centros participantes, a partir del inicio de la tercera fase
Pacientes que se encuentren en tratamiento con terapias biológicas o lo hayan suspendido, por cualquier causa, siempre y cuando no haya transcurrido más de un año desde que recibieron por última vez el tratamiento y se disponga de todos los datos necesarios para el registro (del paciente, del tratamiento y de los acontecimientos adversos)
Pacientes que autoricen la recogida prospectiva de datos según fórmula indicada en consentimiento informado

El paciente debe cumplir uno de los 3 primeros criterios y, de manera obligatoria, el cuarto criterio.

motivo en este periodo de tiempo, y 3) al menos una vez al año (visita de seguimiento). También se registran los datos en caso de fallecimiento por cualquier motivo y en caso de discontinuación del tratamiento por remisión u otras causas.

El registro y el almacenamiento de los datos se realizan en formato electrónico, mediante una aplicación informática diseñada ad hoc. Se ha redactado un manual de instrucciones para explicar su funcionamiento a los investigadores. La aplicación informática contiene filtros, rangos, menús y diálogos de ayuda para mejorar la fiabilidad de los datos.

De forma anual, se lleva a cabo monitorización online de los datos registrados entre los meses de septiembre y noviembre de cada año. Esta monitorización tiene como objetivo depurar las inconsistencias y los posibles errores en la recogida de la información. A partir del segundo año, además de la monitorización online continua, se realizará una monitorización anual in situ en la que se visitarán todos los centros participantes en BIOBADASER Fase III y se seleccionará de manera aleatoria a 20 pacientes de cada centro a los que se monitorizan sus historias clínicas.

Variables

En la visita basal se recogen la fecha de inclusión en el registro y las variables sociodemográficas, como sexo y fecha de nacimiento. Además, en esta visita se recogen las siguientes variables clínicas: diagnóstico y fecha de diagnóstico, peso y talla en el momento de la inclusión del paciente en el estudio, número de articulaciones inflamadas y dolorosas, escala analógico-visual de la actividad de la enfermedad por el paciente, valores analíticos (VSG, PCR, factor reumatoide, anti-CCP, HLB27 y anticuerpos antinucleares). Los índices de actividad que se recogen son el DAS28 para pacientes diagnosticados de AR y APs, BASDAI y ASDAS-PCR en el caso de EA, y SLEDAI para pacientes diagnosticados de LES. Esta información se recoge al inicio de cada nuevo tratamiento y en las revisiones anuales. Las comorbilidades del paciente se recogen en la visita basal a través de los componentes del índice de Charlson¹⁹. En caso de que el paciente haya recibido anteriormente otros fármacos biológicos, se recogen también las fechas de inicio y fin de estos tratamientos.

A partir de la entrada del paciente en la fase III de BIOBADASER, se recoge la fecha de inicio y fin, así como el motivo de suspensión de tratamiento. En esta fase III se recogen también la dosis, la periodicidad y la vía de administración del tratamiento biológico, o del sintético con diana identificable. Para evitar problemas de trazabilidad entre innovadores y biosimilares, todos los fármacos se recogen con nombre comercial. También se recoge información relacionada con cribado de tuberculosis (historia previa, probabilidad de contactos, vacunación BCG, realización de pruebas diagnósticas,

Tabla 2
Características sociodemográficas y diagnósticos registrados en BIOBADASER Fase III

Número de pacientes	2.664
Mujer (%)	1.621 (60,9)
Edad media actual (DE)	53,7 (14,4)
Edad media al inicio del tratamiento (DE)	50,1 (13,9)
Duración mediana (P ₂₅ -P ₇₅) de la enfermedad al inicio del tratamiento (P ₂₅ -P ₇₅)	8,1 (3,3-14,9)
Diagnósticos (n [%])	
Artritis reumatoide	1.077 (40,4)
Espondilitis anquilosante	552 (20,7)
Artritis o SpA psoriásica	522 (19,6)
Espondiloartropatía indiferenciada	140 (5,3)
Artritis idiopática juvenil	74 (2,8)
Lupus eritematoso sistémico	46 (1,7)
Artritis enteropática	41 (1,5)
Poliartritis crónica seronegativa	34 (1,3)
Uveítis sin enfermedad reumática	24 (0,9)
Osteoporosis	23 (0,9)
Espondilitis anquilosante axial no radiográfica	19 (0,7)
Oligoartritis crónica seronegativa	18 (0,7)
Vasculitis	15 (0,6)
Síndrome SAPHO	11 (0,4)
Overlap	10 (0,4)
Enfermedad de Behçet	8 (0,3)
Enfermedad de Still	7 (0,3)
Artritis reactiva	7 (0,3)
Síndrome Sjögren primario	6 (0,2)
Espondiloartropatía juvenil indiferenciada	6 (0,2)
EA juvenil	6 (0,2)
Polimiositis/dermatomiositis	5 (0,2)
Esclerodermia	3 (0,1)
Polimialgia reumática	3 (0,1)
Sarcoidosis	2 (0,1)
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	2 (0,1)
Síndromes autoinflamatorios	2 (0,1)
Policondritis recidivante	1 (0,0)
Total	2.664 (100,0)

quimioprofilaxis), vacunas y pruebas diagnósticas para esta enfermedad, además de tratamientos concomitantes no biológicos. Estas variables deben completarse en cada cambio de tratamiento biológico.

La variable de acontecimiento adverso se recoge de 2 formas, mediante una pregunta abierta y por un término basado en la nomenclatura del Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA). En esta fase III de BIOBADASER se llevó a cabo la actualización de MedDRA a la versión 19.0. En el caso de los acontecimientos adversos, también se recoge el lote del producto en cumplimiento de la normativa de farmacovigilancia (Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano). En esta nueva etapa se recoge el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad del acontecimiento adverso con la terapia biológica²⁰.

Resultados

El número de pacientes incluidos en el registro BIOBADASER Fase III en el primer año de reclutamiento es de 2.664. De estos pacientes, 1.070 procedían de la fase II del registro (40,2% de los pacientes), mientras que 1.594 pacientes (59,8%) entraban por primera vez en el estudio. La [tabla 2](#) muestra las características sociodemográficas y los diagnósticos de los pacientes incluidos en el primer año de registro. El registro está compuesto principalmente por mujeres de edad media superior a los 50 años y con una mediana de evolución de la enfermedad de 8,1 años y un rango intercuartílico de 11,5 años, antes de comenzar con alguno de los tratamientos incluidos en el estudio.

El número total de tratamientos registrados en BIOBADASER es de 4.666. El 61,7% de los tratamientos registrados en el estudio

Tabla 3
Tratamientos registrados según procedencia de los pacientes

Variable	Pacientes fase II ^a N.º (%)	Pacientes fase III ^b N.º (%)	Total N.º (%)
Anti-TNF	2.248 (64,8)	632 (52,9)	2.888 (61,7)
Biosimilares	46 (1,3)	86 (7,2)	132 (2,8)
Otros grupos	1.177 (33,9)	477 (39,9)	1.654 (35,5)

^a Pacientes procedentes de fase II. Pacientes que fueron incluidos en el estudio en la fase II y que ahora han firmado consentimiento informado y se ha actualizado su información en fase III.

^b Pacientes nuevos, incluidos en el estudio por primera vez a partir del inicio de la fase III.

Tabla 4
Frecuencia de acontecimientos adversos comunicados a BIOBADASER Fase III

AA	N.º	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	598	21,2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	384	13,6
Trastornos vasculares	174	6,2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	172	6,1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	156	5,5
Procedimientos médicos y quirúrgicos	151	5,3
Exploraciones complementarias	126	4,5
Trastornos gastrointestinales	119	4,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	116	4,1
Trastornos del sistema nervioso	112	4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	100	3,5
Trastornos del sistema inmunológico	80	2,8
Trastornos renales y urinarios	68	2,4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	61	2,2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	55	1,9
Trastornos oculares	53	1,9
Trastornos cardiacos	46	1,6
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	45	1,6
Trastornos hepato biliares	44	1,6
Trastornos psiquiátricos	39	1,4
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	36	1,3
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	27	1
Trastornos del oído y del laberinto	27	1
Trastornos endocrinos	25	0,9
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	12	0,4
Circunstancias sociales	2	0,1
Total	2.828	100

AA: acontecimientos adversos.

corresponden a anti-TNF. En la [tabla 3](#) se muestra el número de ciclos administrados, por grupo de tratamiento, en todos los pacientes según su participación previa en la fase II del estudio.

La [tabla 4](#) muestra la frecuencia de acontecimientos adversos registrados en BIOBADASER Fase III. En total, se han comunicado 2.828 acontecimientos adversos, incluyendo la información de los pacientes que participaron en la fase II. Se han registrado 268,9 acontecimientos adversos por 1.000 pacientes-año ([tabla 4](#)). En total, se han comunicado 4 acontecimientos adversos cuyo desenlace ha sido la muerte del paciente. En total se registraron 268,9 acontecimientos adversos graves por 1.000 pacientes-año. Las infecciones e infestaciones fueron el grupo de acontecimientos adversos que presentaron una mayor incidencia ([tabla 5](#)).

Tabla 5
Tasas de incidencia de los grupos de acontecimientos adversos registrados en BIOBADASER

Incidencias (IC del 95%) × 1.000 pacientes-año	Biológico de 1.ª opción	Biológico de 2.ª opción o posterior	Total
<i>Total acontecimientos adversos</i>	226,1 (214,4-238,4)	326,5 (310,2-343,6)	268,9 (259,1-279,0)
<i>Graves</i>	40,6 (35,8-46,0)	66,0 (58,9-74,0)	51,4 (47,3-56,0)
<i>Mortales</i>	0,2 (0,0-1,2)	0,7 (0,2-2,1)	0,4 (0,1-1,0)
<i>Por clase sistémica orgánica</i>			
Infecciones e infestaciones	47,6 (42,4-53,4)	69,4 (62,1-77,5)	56,9 (52,5-61,6)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	32,5 (28,2-37,4)	41,9 (36,3-48,4)	36,5 (33,0-40,4)
Trastornos vasculares	13,8 (11,1-17,1)	20,3 (16,5-24,9)	16,5 (14,3-19,2)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	13,6 (10,9-16,9)	20,1 (16,3-24,7)	16,4 (14,1-19,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	11,8 (9,3-14,8)	19,0 (15,3-23,4)	14,8 (12,7-17,4)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	10,1 (7,9-13,0)	20,1 (16,3-24,7)	14,4 (12,2-16,8)
Exploraciones complementarias	12,1 (9,6-15,2)	11,8 (9,0-15,5)	12,0 (10,1-14,3)
Trastornos gastrointestinales	8,6 (6,6-11,3)	14,9 (11,8-19,0)	11,3 (9,5-13,5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9,1 (7,0-11,9)	13,6 (10,6-17,5)	11,0 (9,2-13,2)
Trastornos del sistema nervioso	8,9 (6,9-11,7)	12,9 (10,0-16,7)	10,6 (8,8-12,8)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	9,1 (7,0-11,9)	10,0 (7,5-13,4)	9,5 (7,8-11,6)
Trastornos del sistema inmunológico	7,0 (5,1-9,4)	8,5 (6,2-11,6)	7,6 (6,1-9,5)
Trastornos renales y urinarios	5,0 (3,5-7,1)	8,5 (6,2-11,6)	6,5 (5,1-8,2)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	4,6 (3,2-6,7)	7,4 (5,2-10,4)	5,8 (4,5-7,5)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5,0 (3,5-7,1)	5,6 (3,8-8,3)	5,2 (4,0-6,8)
Trastornos oculares	3,3 (2,1-5,1)	7,4 (5,2-10,4)	5,0 (3,8-6,6)
Trastornos cardiacos	4,8 (3,3-6,9)	3,8 (2,4-6,1)	4,4 (3,3-5,8)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	3,3 (2,1-5,1)	5,6 (3,8-8,3)	4,3 (3,2-5,7)
Trastornos hepatobiliares	2,5 (1,5-4,1)	6,5 (4,5-9,3)	4,2 (3,1-5,6)
Trastornos psiquiátricos	3,3 (2,1-5,1)	4,2 (2,7-6,6)	3,7 (2,7-5,1)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2,5 (1,5-4,1)	4,7 (3,1-7,2)	3,4 (2,5-4,7)
Trastornos del oído y del laberinto	2,8 (1,8-4,5)	2,2 (1,2-4,1)	2,6 (1,8-3,7)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1,8 (1,0-3,3)	3,6 (2,2-5,8)	2,6 (1,8-3,7)
Trastornos endocrinos	1,8 (1,0-3,3)	3,1 (1,8-5,3)	2,4 (1,6-3,5)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1,2 (0,6-2,4)	1,1 (0,5-2,7)	1,1 (0,6-2,0)
Circunstancias sociales	0,0 (-)	0,4 (0,1-1,8)	0,2 (0,0-0,8)

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

Discusión

La fase III del registro BIOBADASER ha actualizado el proyecto después de 10 años, incorporando en este registro datos de fármacos biosimilares y fármacos sintéticos con diana identificable, atendiendo a las nuevas exigencias en materia de la ley de protección de datos y la normativa de farmacovigilancia, e incorporando también datos de efectividad utilizando parámetros directos de evaluación de la actividad clínica. Todos estos cambios justifican ampliamente la necesidad de esta nueva etapa en el registro BIOBADASER [tabla 5](#).

A pesar de todas estas modificaciones, el objetivo principal de la fase III de BIOBADASER sigue siendo la recogida de información relacionada con la seguridad de estos tratamientos en pacientes con enfermedades reumáticas. El alcance limitado en tiempo y los estrictos criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en los ensayos clínicos sigue justificando la existencia de estudios prospectivos basados en la información recogida mediante registros independientes basados en datos de la práctica clínica habitual. Al tratarse de un registro prospectivo basado en práctica clínica, BIOBADASER permite la detección y el análisis de acontecimientos adversos con una baja incidencia, que

pueden observarse a largo plazo y en una población mayor de pacientes.

Esta nueva fase de BIOBADASER ha permitido reforzar el carácter prospectivo del estudio, siguiendo la tendencia de otros registros nacionales europeos y estadounidenses de biológicos que establecen visitas de seguimiento periódicas²¹. ARTIS, BSRBR, BRASS, CORRONA, RABBIT, SCQM y VARA son registros europeos y estadounidenses que recogen información de efectividad en la práctica clínica habitual. Uno de los principales cambios introducidos en esta nueva fase de BIOBADASER es el objetivo de evaluar la efectividad en práctica clínica. Hasta el inicio de esta nueva fase, BIOBADASER permitía evaluar la efectividad de manera indirecta mediante la variable subrogada de supervivencia del fármaco biológico. En esta nueva fase, además de la información sobre supervivencia del fármaco, se recogen índices de actividad clínica para AR (DAS28 VSG y DAS28 PCR), APs (DAS28 VSG y DAS28 PCR), EA (BASDAI, ASDAS-PCR) y LES (SLEDAI).

Desde su inicio, y sobre todo durante la fase II, BIOBADASER ha participado en proyectos colaborativos internacionales aportando datos junto con otros registros²²⁻²⁵. A nivel nacional, también se han llevado a cabo colaboraciones con registros de otras especialidades²⁶. En estos proyectos multiregistros, especialmente en proyectos colaborativos con otros países, se ha detectado una falta de armonización en las definiciones y de los parámetros recogidos entre las diferentes plataformas, lo que limita frecuentemente la potencia de estos trabajos de colaboración¹⁵. Se ha sugerido la necesidad de establecer definiciones estandarizadas y un conjunto de variables comunes para mejorar esta situación. En la nueva fase de BIOBADASER se han introducido nuevas variables y se ha mejorado la recogida de otras para favorecer los proyectos de colaboración con otras bases de datos. La recogida de las comorbilidades a través del índice de Charlson, la vía, la dosis y la periodicidad de administración de los fármacos biológicos y la dosis de glucocorticoides concomitantes son los cambios introducidos en este sentido.

Con la intención de mejorar la cooperación entre registros, desde la SER se ha reforzado el proyecto BIOBADAMÉRICA, un proyecto de colaboración con las sociedades científicas de Reumatología de países de Latinoamérica que utilizan la misma plataforma y diseño metodológico del BIOBADASER Fase III^{27,28}. Recientemente, se ha puesto en marcha la fase III del estudio en los registros de México, Argentina, Uruguay, Paraguay y Colombia.

Una de las principales fortalezas de BIOBADASER sigue siendo su capacidad de reclutamiento y recogida de información. En el primer año de la nueva fase III se han sumado 1.594 nuevos pacientes al estudio²⁹. La participación de 35 centros de toda España ha garantizado una muestra amplia de la realidad del manejo de los fármacos biológicos. El número de pacientes incluidos en el estudio se espera que siga aumentando en el futuro.

Conclusiones

BIOBADASER se ha convertido en un referente internacional en la generación de información sobre seguridad en la utilización de la terapia biológica en enfermedades reumáticas. La fase III del proyecto incorpora como objetivo la valoración de la efectividad y refuerza el carácter prospectivo del registro. BIOBADASER Fase III cumple con la nueva normativa en materia de farmacovigilancia y comunicación de acontecimientos adversos e incluye los nuevos biosimilares y sintéticos con diana identificable con indicación en la patología reumática.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

BMS, Celgene, Hospira, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, y también cuenta con el apoyo y la financiación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Dolores Montero, miembro de la AEMPS y del Comité Científico del proyecto.

A Fernando Sánchez-Alonso, estadístico de la Unidad de Investigación de la SER.

Anexo 1. Centros e investigadores participantes en la fase III de BIOBADASER. Año 2016

Centro	Colaboradores
Hospital Universitario Vall d'Hebron	Sara Marsal Agustí Sellas Basilio Rodríguez Mireia Barceló Sandra Farietta
Hospital Universitario Virgen Macarena	Federico Navarro Dolores Ruiz M ^l del Carmen Vargas
Hospital Clínico Universitario de Santiago	Juan Jesús Gómez-Reino Eva Pérez-Pampín
Hospital Universitario Miguel Servet	Javier Manero Chesús Beltrán Jesús Marzo Marta Medrano Ángela Pecondón Álvaro Lesta Carlos Vazquez
Hospital Clínic de Barcelona	Nuria Guañabens M. Victoria Hernández Raimon Sanmartí José Inciarte Juan Cañete
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín	Carlos Rodríguez Antonio Naranjo Soledad Ojeda Félix Francisco Hernández Juan Carlos Quevedo Celia Erausquin Cristina Hernández Íñigo Rúa
Hospital General Carlos Haya	Antonio Fernández Sara Manrique Maria Victoria Irigoyen Inmaculada Ureña

Centro	Colaboradores	Centro	Colaboradores
Hospital General San Jorge	Rosa Roselló Blanca García	Hospital Universitario de Móstoles	Roberto Miguélez Cruz Fernandez
Hospital General Universitario de Valencia	Javier Calvo Cristina Campos	Hospital Clínico Universitario de Valladolid	Julio Medina María Dolores Sánchez Cristina Macía Villa Carmen Gonzalez
Hospital Universitario de La Princesa	Rosario García de Vicuña Ana Ortiz	Hospital Son Llätzer	Antonio Juan Mas Elide Toniolo Ana Paula Cacheda Inmaculada Ros Mónica Ibañez
Hospital Universitario 12 de Octubre	Isabel Mateo Esther Rodríguez Javier García	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Miguel Angel Gonzalez Victor Martinez Trinitario Pina Natalia Palmou Javier del Pino Laura Pérez Olga Martínez Cristina Hidalgo Alba Quesada Guadalupe Manzano Carlos Montilla Santiago Muñoz Oscar Illera
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Carlos González Francisco Javier López Larissa Valor Juan Carlos Nieto		
Complejo Hospitalario Universitario de Granada	Enrique Raya Irene Notario María José Soto Rafael Cáliz	Complejo Hospitalario de Salamanca	
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Cesar Díaz-Torne Ana Milena Millan Patricia Moya Ivan Castellví Ana Laiz	Hospital Universitario Infanta Sofía	
Hospital General Universitario de Alicante	Paloma Vela Rocío Caño		
Hospital General Universitario de Elda	Raquel Martín Francisca Sivera Cristina Fernández M. Paz Martínez		
Hospital Universitario de Canarias	Sagrario Bustabad Lorena Exposito Beatriz Tejera		
Hospital Universitario de Bellvitge	Joan Miquel Nolla María Aparicio Xavier Juanola Roura Jesús Rodríguez Moreno José Narvaéz García Pablo Valdazo		
Complejo Asistencial de Zamora	Ruth Lopez Gonzalez Eduardo Cuende Quintana		
Hospital Universitario Príncipe de Asturias	Ana Turrión Laura Barrio Cristina Bohorquez Ana Sanchez Atrio Ana Perez Gómez Atusa Movasat		
Hospital Universitario Puerta de Hierro	Juan Mulero Carmen Barbadillo		
Hospital Universitario Severo Ochoa	Ana Cruz Francisca Rey María Alcalde		
Hospital Universitario Reina Sofía	Eduardo Collantes María del Carmen Castro Montserrat Romero Rafaela Ortega Jerusalem Calvo Pilar Font Desiree Ruiz		
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Concepción Delgado Pilar del Río		
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol	Xavier Tena Lourdes Mateo Susana Holgado Melania Martínez		
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Juan Povedano Esteban Rubio Raul Menor		
Hospital Basurto	Francisco García Luz García Juan Blanco Eva Galindez		
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	Francisco Javier de Toro Mercedes Freire Jesús Carlos Fernández Vicente Cogolludo		
Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena	Juan Moreno Morales Fernando Rodríguez		

Bibliografía

- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:229.
- Episer E. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.
- Rheumatology SCobRUSSo. Annual report. Spanish Registry on adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2015.
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006;10:1-229, iii-iv, xi-xiii.
- Inman RD, Davis JC Jr, Hejide D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12.
- Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: A clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1568-75.
- Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20:1-222.
- Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1437-40.
- Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: Current and emerging paradigms of care. *Clin Ther.* 2011;33:679-707.
- Ficha técnica Remsima 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión; 2014 (consultado 24 Mar 2017). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf.
- Ficha técnica Inflectra 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión; 2014 (consultado 24 Mar 2017). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.
- Ficha técnica Flixabi 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión; 2016 (consultado 24 Mar 2017). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004020/WC500208356.pdf.
- Ficha técnica Benepali 50 mg solución inyectable en jeringa precargada; 2016 (consultado 24 Mar 2017). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf.
- Carmona L, Gomez-Reino J, Gonzalez-Gonzalez R, en representación del Grupo de Estudio B. [Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER): Report as of January 14, 2005]. *Reumatol Clin.* 2005;1:95-111.
- Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL, Carmona L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and US rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40, 2-14. e11.
- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation

- of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766–72.
17. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Ángel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Care Res.* 2007;57:756–61.
 18. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheumatol.* 2003;48:2122–7.
 19. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:1288–94.
 20. Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E. Naranjo ADR probability scale. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.
 21. Symmons D. Lessons for clinical practice from biologics registers. *Rheumatology.* 2011;50.
 22. Iannone F, Courvoisier DS, Gottenberg JE, Hernandez MV, Lie E, Canhão H, et al., Analysis from the pan-European registry collaboration for abatacept (PANABA). Body mass does not impact the clinical response to intravenous abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36:773–1779.
 23. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al., Data from the CERERRA collaboration. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:1.
 24. Gottenberg J, Courvoisier D, Hernandez M, Iannone F, Lie E, Canhão H, et al. Brief report: Association of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity with better effectiveness of abatacept: Results from the Pan-European Registry Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1346–52.
 25. Gabay C, Riek M, Hetland ML, Hauge E-M, Pavelka K, Tomšič M, et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1336–42.
 26. García-Doval I, Hernández MV, Vanaclocha F, Sellas A, de la Cueva P, Montero D, et al. Should tumour necrosis factor antagonist safety information be applied from patients with rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIOBADADERM cohorts. *Br J Dermatol.* 2017;176:146–9.
 27. Carmona L, de la Vega M, Ranza R, Casado G, Tittton D, Descalzo M, et al. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: Safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32 5 Suppl 85. S-163–S-167.
 28. De la Vega M, de Carvalho HMdS, Ríos LV, Robles MVG, Casado GC. The importance of rheumatology biologic registries in Latin America. *Rheumatol Int.* 2013;33:827–35.
 29. Gomez-Reino J. BIOBADASER. Informe anual 2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2017.