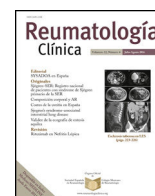




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Recomendaciones SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en pacientes con artritis reumatoide



Alejandro Balsa^{a,1}, Petra Díaz del Campo Fontecha^{b,*,1}, Lucía Silva Fernández^{c,1}, José Valencia Martín^{d,1}, Virginia Nistal Martínez^{e,1}, Fernando León Vázquez^{f,1}, M. Vanesa Hernández Hernández^{g,1}, Héctor Corominas^{h,1}, Rafael Cáliz Cáliz^{i,1}, José María Aguado García^{j,1}, Gloria Candelas Rodríguez^{k,2}, Nora Ibargoyen Roteta^{l,2}, Arturo Martí Carvajal^{m,2}, M. Nieves Plana Farras^{n,2}, Janet Puñal Riobóo^{o,2}, Hye Sang Park^{p,2}, Yolanda Triñanes Pego^{o,2} y Virginia Villaverde García^{q,2}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

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

^c Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^d Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Paciente, Madrid, España

^f Medicina de Familia, Centro de Salud San Juan de la Cruz, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

^g Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau & Hospital Dos de Maig, Barcelona, España

ⁱ Sección de Reumatología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^j Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre. CIBERINFEC, ISCIII. Departamento de Medicina, UCM, Madrid, España

^k Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^l Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba). BIOEF, Barakaldo, Bizkaia, España

^m Cátedra Rectoral de Medicina basada en la Evidencia, Universidad de Carabobo, Venezuela. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador

ⁿ Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^o Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^p Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^q Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de mayo de 2023

Aceptado el 6 de julio de 2023

On-line el 6 de octubre de 2023

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Biológicos

Inhibidores de las JAK

RESUMEN

Objetivo: Elaborar recomendaciones basadas en la evidencia disponible y el consenso de expertos, para la gestión del riesgo del tratamiento biológico y los inhibidores de las JAK en pacientes con artritis reumatoide.

Métodos: Se identificaron preguntas clínicas de investigación relevantes para el objetivo del documento. Estas preguntas fueron reformuladas en formato PICO (paciente, intervención, comparación, *outcome* o desenlace) por un panel de expertos, seleccionados en base a su experiencia en el área. Se realizó una revisión sistemática de la evidencia, graduándose de acuerdo a los criterios GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). A continuación, se formularon las recomendaciones específicas.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; anti-HBc, anticuerpo frente al antígeno del core del VHB; anti-HBs, anticuerpo específico dirigido contra el antígeno de superficie del VHB; anti-TNF, inhibidores del TNF o inhibidores del factor de necrosis tumoral; AR, artritis reumatoide; ECA, ensayo clínico aleatorizado; EMA, European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos); EP, embolia pulmonar; ETE, enfermedad tromboembólica; EtD, *evidence to decision*; EULAR, *European League Against Rheumatism*; FAME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAMEsc, FAME sintéticos convencionales; FAMEb, FAME biológicos; FAMEsd, FAME sintéticos dirigidos; FDA, *Food and Drug Administration*; GE, grupo elaborador; GRADE, *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HR, hazard ratio; HZ, herpes zoster; IC, intervalo de confianza; IP, investigador principal; LES, lupus eritematoso sistémico; MACE, eventos adversos cardiovasculares mayores; OR, odds ratio; PICO, Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o Resultado; PRAC, Comité Europeo de Farmacovigilancia; RS, revisión sistemática; SER, Sociedad Española de Reumatología; SIR, tasa de incidencia estandarizada; TB, terapia biológica; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombosis venosa profunda; UI, unidad de investigación; VHB, virus de la hepatitis B; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VPH, virus del papiloma humano.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: petra.diaz@ser.es (P. Díaz del Campo Fontecha).

¹ Grupo elaborador de las recomendaciones.

² Grupo de revisores de la evidencia.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.07.001>

1699-258X/© 2023 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

111. Chung WS, Peng CL, Lin CL, Chang YJ, Chen YF, Chiang JY, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: A nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1774–80.
112. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, Cea-Soriano L, Aviña-Zubieta JA, Zhang Y. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: A UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1182–7.
113. Petitpain N, Gambier N, Wahl D, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Gillet P. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: A study of 85 spontaneous reports in the period 2000–2006. *Biomed Mater Eng.* 2009;19:355–64.
114. Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: A nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:169–75.
115. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM 3rd, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and safety of tofacitinib baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:1404–19.
116. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1048–54.
117. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Zhang Z. Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11, 1759720X19895492.
118. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, Irazoque-Palazuelos F, Korkosz M, Diehl A, et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): A randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e23–34.
119. Rubbert-Roth A, Enejoja J, Pangan A, Xavier R, Haraoui B, Rischmueller M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib versus abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and prior inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-CHOICE): A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79 Suppl 1:1015–6.
120. Davies R, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1831–4.
121. Kim SC, Solomon DH, Liu J, Franklin JM, Glynn RJ, Schneeweiss S. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: Initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med.* 2015;128:539.e7–e17.
122. Liang H, Danwada R, Guo D, Curtis JR, Kilpatrick RD, Hendrickson B, et al. Incidence of inpatient venous thromboembolism in treated patients with rheumatoid arthritis and the association with switching biologic or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the real-world setting. *RMD Open.* 2019;5:e001013.
123. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Tsai WC, al-Maini MH, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS One.* 2017;12:e0175207.
124. Schiff MH, Kremer JM, Jhreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R141.
125. Winthrop KL, Saag K, Cascino MD, Pei J, John A, Jhreis A, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: Analysis from the SUNSTONE registry. *Arthritis Care Res.* 2018;71:993–1003.
126. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: A comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open.* 2020;6:e001395.
127. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61:121–30.
128. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1400–13.
129. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Mysler E, Greenwald M, Wang C, Chen A-S, et al. The risk of venous thromboembolic events in patients with RA aged \geq 50 years with \geq 1 cardiovascular risk factor: Results from a phase 3b/4 randomized safety study of tofacitinib vs TNF inhibitors. *ACR Convergence.* 2021. Abstract Number: 1941.
130. Conaghan PG, Mysler E, Tanaka Y, da Silva-Tillmann B, Shaw T, Liu J, et al. Upadacitinib in rheumatoid arthritis: A benefit-risk assessment across a phase III program. *Drug Saf.* 2021;44:515–30.
131. Fitton J, Melville AR, Emery P, Nam JL, Buch MH. Real-world single centre use of JAK inhibitors across the rheumatoid arthritis pathway. *Rheumatology (Oxford).* 2020;60:4048–54.
132. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Burmester G, Brinker D, Rooney TP, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: An updated integrated safety analysis. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e347–57.
133. Weitz JI, Szekanezc Z, Charles-Schoeman C, Vranic I, Sahin B, Paciga SA, et al. Biomarkers to predict risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib or tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open.* 2022;8:e002571.
134. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:14–26.
135. Waisberg MG, Ribeiro AC, Candido WM, Medeiros PB, Matsuzaki CN, Beldi MC, et al. Human papillomavirus and chlamydia trachomatis infections in rheumatoid arthritis under anti-TNF therapy: An observational study. *Rheumatol Int.* 2015;35:459–63.
136. Chadwick L, Kearsley-Fleet L, Brown N, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, et al. Cervical screening uptake and rates of cervical dysplasia in the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:559–67.
137. Cordtz R, Mellekjær L, Glinthorpe B, Hetland ML, Madsen OR, Jensen Hansen IM, et al. Risk of virus-associated cancer in female arthritis patients treated with biological DMARDs – a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1017–22.
138. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Karlson EW, Katz JN, Feldman S, et al. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in rheumatoid arthritis: A cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2106–13.
139. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63:609–21.
140. Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L, Kelman A, Porter-Brown B, Pulley J, et al. Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *RMD Open.* 2016;2:e000213.
141. Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1272–8.
142. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. [Immunitisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2019 recommendations]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;90:56.e1–e9.
143. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en población adulta. 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf
144. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.
145. Linertová R, Guirado Fuentes C, Toledo Chávarri A, Vallejo Torres L, García Pérez L, Delgado Rodríguez J, et al. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Vacuna frente al VPH en varones adolescentes: coste-efectividad e impacto presupuestario. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 2020. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=ae214932-0e76-11ed-938f-cf749240eae9&idCarpeta=993a9b1d-7aed-11e4-a62a-758e414b4260>
146. Grupo de trabajo de Vacunación frente a VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. 2020; Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones_vacunacion_VPHVarones.pdf
147. US Food and Drug Administration. Xeljanz XR (tofacitinib): Drug safety communication—initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine. 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinibdrug-safety-communication-initial-safety-trial-results-find-increased-risk-of-serious-heart-related-problems-and-cancer-with-arthritis-and-ulcerative-colitis-medicine>
148. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders | European Medicines Agency (europa.eu). 2022; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>
149. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: The theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:301–4.
150. Nash P. JAK inhibitors: New indication and emerging safety data in 2022. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19:72–3.
151. Salinas CA, Louder A, Polinski J, Zhang TC, Bower H, Phillips S, et al. Evaluation of VTE MACE, and serious infections among patients with RA treated with baricitinib compared to TNFi: A multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases. *Rheumatol Ther.* 2023;10:201–23.
152. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: Results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:798–804.