

# **Recomendaciones SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en pacientes con Artritis Reumatoide**

## Autoría

## 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.

**Resultados:** Se propusieron por el panel de expertos 6 preguntas PICO en base a su relevancia clínica y a la existencia de información reciente referentes al riesgo de aparición de infecciones graves, el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B, el riesgo de reactivación del virus varicela-zoster, el riesgo de aparición de cáncer de piel (melanoma y no melanoma) o hematológico, el riesgo de aparición de enfermedad tromboembólica y el riesgo de progresión del virus del papiloma humano.

Se formularon un total de 28 recomendaciones, estructuradas por pregunta, basadas en la evidencia encontrada y el consenso de los expertos.

**Conclusiones:** Se presentan las recomendaciones SER sobre la gestión del riesgo del tratamiento con terapias biológicas e inhibidores de las JAK en la artritis reumatoide.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, biológicos, inhibidores de las JAK, infecciones, herpes zoster, hepatitis B, cáncer de piel no melanoma, cáncer hematológico, virus del papiloma humano.

## Abstract

**Objective:** To present recommendations based on the available evidence and the consensus of experts, for risk management of biological treatment and JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis.

**Methods:** Clinical research questions relevant to the purpose of the document were identified. These questions were reformulated in PICO format (patient, intervention, comparison, outcome or outcome) by a panel of experts, selected based on their experience in the area. A systematic review of the evidence was carried out, grading according to the GRADE criteria (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Specific recommendations were then formulated.

**Results:** 6 PICO questions were proposed by the panel of experts based on their clinical relevance and the existence of recent information regarding the risk of occurrence of serious infections, the risk of reactivation of the hepatitis B virus, the risk of reactivation of the virus varicella-zoster, the risk of appearance of skin (melanoma and non-melanoma) or hematological cancer, the risk of appearance of thromboembolic disease and the risk of progression of the human papilloma virus.

A total of 28 recommendations were formulated, structured by question, based on the evidence found and the consensus of the experts.

**Conclusions:** The SER recommendations on risk management of treatment with biologic therapies and JAK inhibitors in rheumatoid arthritis are presented.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, biologics, JAK inhibitors, infections, herpes zoster, hepatitis B, non-melanoma skin cancer, hematologic cancer, human papillomavirus.

# Índice

1. Introducción
2. Preguntas clínicas de investigación
3. Objetivos
4. Metodología
5. Consideraciones previas
6. Gestión del riesgo
  - 6.1 Recomendaciones generales
  - 6.2 Riesgo de aparición de infecciones graves
  - 6.3 Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B
  - 6.4 Riesgo de reactivación del virus varicela-zoster
  - 6.5 Riesgo de aparición de cáncer de piel (melanoma y no melanoma) o hematológico
  - 6.6 Riesgo de aparición de enfermedad tromboembólica
  - 6.7 Riesgo de progresión del virus del papiloma humano
7. Aplicabilidad y utilidad
8. Resumen y conclusiones
9. Responsabilidades éticas, agradecimientos y Declaración de intereses
10. Anexos
  - 10.1 De la Evidencia a la Decisión (EtD) P1 infecciones graves
  - 10.2 De la Evidencia a la Decisión (EtD) P2 virus hepatitis B
  - 10.3 De la Evidencia a la Decisión (EtD) P3 virus varicela-zoster
  - 10.4 De la Evidencia a la Decisión (EtD) P4 cáncer piel o hematológico
  - 10.5 De la Evidencia a la Decisión (EtD) P5 enfermedad tromboembólica
  - 10.6 De la Evidencia a la Decisión (EtD) P6 virus papiloma humano
  - 10.7 Abreviaturas
11. Bibliografía

## 1. Introducción

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide (AR) son la desaparición de los signos y síntomas de la enfermedad, la prevención del daño articular, la normalización de la función física y la calidad de vida y la prevención de aparición de las comorbilidades y las consecuencias asociadas. Alcanzar estos objetivos es cada vez más frecuente, gracias, entre otras cosas, a que se dispone de número importante de opciones de tratamiento y a las estrategias de tratamiento que incluyen, el inicio del tratamiento precoz, el uso racional de los fármacos disponibles y el tratamiento hacia el objetivo o *treat to target*<sup>1</sup>.

Los tratamientos aprobados para la AR incluyen fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc), FAME biológicos (FAMEb) y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd)<sup>2</sup>. Cada uno de estos grupos, incluye fármacos con diversos modos de acción. Los FAMEb incluyen los fármacos dirigidos contra el TNF (inhibidores del TNF) como son los anticuerpos monoclonales, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab la proteína de fusión etanercept, los inhibidores del receptor de la IL-6 (IL-6Ri) como el tocilizumab y el sarilumab, el abatacept que es un inhibidor de la coestimulación y el rituximab que es un fármaco anti células B. Los inhibidores de la JAK (JAKi) son, hasta el momento, los únicos FAMEsd aprobados para tratar la AR y en Europa son 4, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib. A pesar de que su mecanismo de acción no es exactamente el mismo, estos fármacos han mostrado una notable superposición en eficacia y en muchos aspectos de seguridad. Aunque cada grupo farmacológico tiene un perfil de eficacia y seguridad característico, algunos aspectos de la seguridad pueden diferir y, por lo tanto, influir en las decisiones de tratamiento en la práctica clínica<sup>3</sup>.

La seguridad es un componente clave del programa de desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, los ensayos clínicos sobre todo están diseñados para evaluar la eficacia. Su seguimiento por un tiempo limitado y la inclusión de un número no muy elevado de pacientes y en general con una enfermedad con pocos factores de riesgo y comorbilidades, limitan su capacidad para estudiar la seguridad de manera precisa. Estos problemas, entre otros, llevaron al desarrollo de registros de tratamientos que tanta información han proporcionado a la reumatología<sup>4</sup>. Con muy poca frecuencia se han diseñado ensayos clínicos cuyo objetivo principal es la valoración de la seguridad, y en su mayoría se han realizado a petición de agencias reguladoras ante la posibilidad o los indicios de desarrollo de eventos potencialmente graves, y que proporcionan información sobre aspectos específicos de seguridad de ciertos medicamentos con el nivel más alto de evidencia<sup>5,6</sup>. En ausencia de ensayos clínicos diseñados para evaluar la seguridad, los estudios observacionales derivados de los datos de práctica clínica

en los que los medicamentos se comparan directamente en pacientes no seleccionados durante un período de tiempo prolongado, se han utilizado para estudiar de una manera más precisa la seguridad a largo plazo de los tratamientos.

El objetivo del presente documento es el de elaborar recomendaciones que sean útiles a los reumatólogos y otros especialistas, sobre la gestión del riesgo de los tratamientos utilizados en la artritis reumatoide. Estas recomendaciones servirán para minimizar el riesgo derivado de la prescripción de los tratamientos y se basan en la revisión sistemática de la literatura (SLR) con el objeto de actualizar la evidencia sobre la seguridad de los FAMEsc, FAMEb y FAMEsd.

## 2. Objetivos

- Elaborar recomendaciones, basadas en la mejor evidencia científica disponible y el consenso de expertos en la toma de decisiones terapéuticas para minimizar el riesgo asociado con el tratamiento de pacientes con AR.
- El propósito final es mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con esta patología.

## 3. Preguntas clínicas de investigación

Estas recomendaciones se refieren a seis cuestiones clínicas, formuladas en forma de preguntas clínicas de investigación:

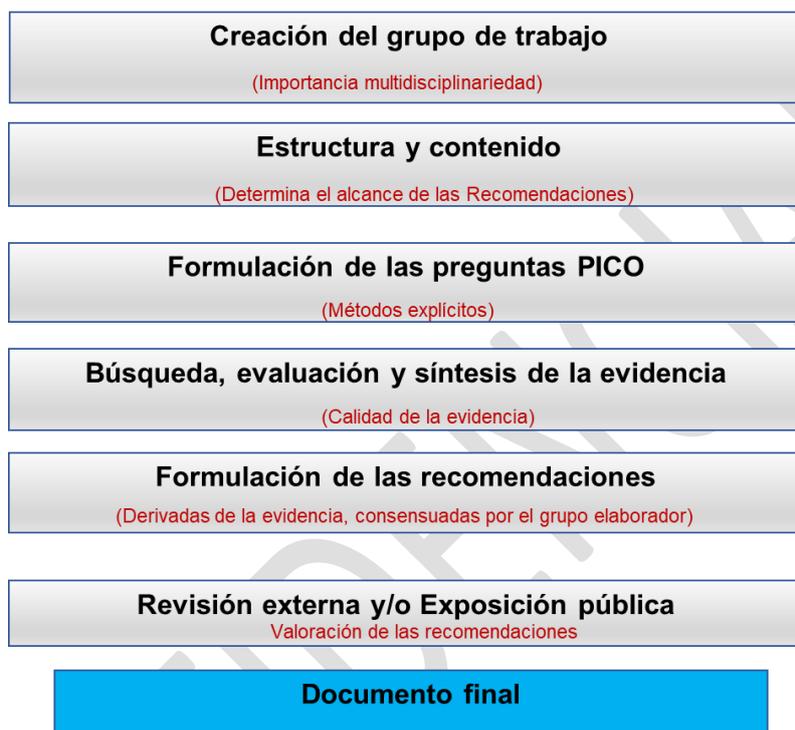
1. En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de aparición de infecciones graves de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?
2. En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?
3. En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de reactivación del virus varicela-zoster de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?
4. En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de aparición de cáncer de piel (melanoma y no melanoma) o hematológico de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?
5. En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de aparición de enfermedad tromboembólica de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?
6. En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de progresión del virus del papiloma humano (VPH) de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?

## 4. Metodología

### Diseño

Se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a su experiencia clínica y la evidencia científica.

### Fases del proceso



1. *Creación del grupo de trabajo.* Se constituyó un grupo de trabajo interdisciplinar formado por cinco reumatólogos miembros de la SER, un médico de familia, un infectólogo, un preventivista y una paciente con AR. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por uno de los reumatólogos, como investigador principal (IP) y una especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación (UI) de la SER.

2. *Identificación de las áreas claves.* Todos los miembros del grupo de trabajo participaron para estructurar el documento y establecer los contenidos y aspectos claves. Primero se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más impacto para ofrecer información sobre la gestión del riesgo de los tratamientos para AR. Después se fijaron cuáles de ellas precisaban responderse mediante formulación de pregunta PICO (Paciente, Intervención, Comparación, “Outcome” o resultado). Se definió además la metodología a seguir en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

3. *Búsqueda bibliográfica.* Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Pubmed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online). Las búsquedas se cerraron con fechas de septiembre de 2021. Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias y pósteres y resúmenes de congresos que consideraron de interés los revisores y expertos.

4. *Análisis y síntesis de la evidencia científica.* Varios reumatólogos, del grupo de revisores de la evidencia de la SER, junto a expertos revisores externos se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible. La evaluación de la calidad de la evidencia para la seguridad clínica se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*<sup>7</sup>.

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a cómo de relevantes son estos para tomar una decisión. Los desenlaces se clasifican como críticos o clave; importantes, pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión. Esta clasificación de los desenlaces fue realizada mediante votación por el panel de expertos responsables del presente documento (grupo elaborador).

Para la determinación de la calidad de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, el sistema GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analizó la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada desenlace crítico o importante fue clasificada y definida como alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada ⊕⊕⊕⊖ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja ⊕⊕⊖⊖ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕⊖⊖⊖ (cualquier resultado estimado es muy dudoso).

Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE <sup>7</sup>			
Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitación en la calidad (diseño):</li> <li>Importante (-1)</li> <li>Muy importante (-2)</li> </ul>	Asociación: <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia científica de una fuerte asociación (RR&gt;2 o &lt;0,5 basado en</li> </ul>

Moderada ⊕⊕⊕⊖	--	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inconsistencia: importante (-1)</li> <li>• Evidencia directa: Muy importante (-2)</li> </ul>	estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)
Baja ⊕⊕⊖⊖	Estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR&gt;5 o &lt;0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2)</li> <li>• Gradiente dosis-respuesta (+1)</li> </ul>	podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Muy baja ⊕⊖⊖⊖		Otros tipos de diseño	
<p>* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.</p> <p>** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.</p> <p>ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo;</p>			

5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica, el grupo de expertos elaborador procedieron a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. En el caso de la evidencia cuantitativa esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Para ello se han usado Marcos de trabajo que asisten en el proceso de pasar de la evidencia a las recomendaciones (Evidence to Decision: EtD), en los que se evalúa: 1) la calidad o certeza de la evidencia científica identificada; 2) los valores y preferencias de los pacientes; 3) el balance entre efectos deseables e indeseables de las intervenciones; 4) aspectos como la equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de las mismas, y 5) otras consideraciones.

La graduación de la fuerza y dirección de las recomendaciones se realizó también con el sistema GRADE.

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE <sup>7</sup>			
Recomendación	Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Débil o Condicional	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el/la médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Además, en ocasiones el GE considera que existe algún aspecto importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, evidencia científica de calidad que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos o *recomendaciones de buena práctica clínica (BPC)*.

*6. Revisión externa.* Finalizada la fase anterior se elaboró un borrador final del documento, que fue enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre AR, para realizar una revisión externa independiente. El objetivo final fue aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones.

*7. Exposición pública.* El borrador de este documento de Recomendaciones SER fue sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes), con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones.

#### *Estructura*

El documento recoge todas las recomendaciones formuladas por el GE, subdivididas en diferentes áreas.

## 5. Consideraciones previas

La gestión del riesgo en el uso de medicamentos es una parte muy importante de la farmacovigilancia. Ésta la podemos definir a su vez como la actividad de salud pública que tiene por objetivos la identificación, la cuantificación, la evaluación y la prevención de los riesgos de los medicamentos una vez comercializados<sup>8</sup>.

A pesar de los beneficios innegables de los tratamientos inmunosupresores, no hay que olvidar que inevitablemente pueden producir efectos secundarios que en algunas ocasiones impiden o dificultan su uso en algunos pacientes. Los efectos secundarios que pueden aparecer en un paciente con AR relacionados con los tratamientos son muy diversos. Algunos son considerados como leves y autolimitados, pero otros son importantes ya que existe una evidencia de la asociación con el medicamento y son potencialmente graves.

En la AR periódicamente se incorporan nuevos fármacos y aparecen nuevas descripciones de seguridad derivadas de su uso cada vez en más pacientes y durante más tiempo por lo que es necesario revisar y actualizar los datos de seguridad que se han ido reportando de manera periódica. En este trabajo y debido a que por motivos de extensión no era posible una revisión de la gestión del riesgo global de todos los tratamientos el panel elaborador ha escogido la que se consideran más relevantes y en los que ha habido informaciones recientes que deban ser consideradas.

## Resultados

El total de recomendaciones formuladas para la gestión del riesgo del tratamiento con FAMEb y FAMEsd es de 28; ver Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones SER sobre gestión de riesgo del tratamiento con FAMEb y FAMEsd en AR

Recomendaciones	
Recomendaciones generales	
<b>Recomendación 1:</b> Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, se recomienda el cribado de infecciones, incluyendo tuberculosis; VIH; Hepatitis B y C, y episodios previos de herpes zóster.	Buena práctica clínica
<b>Recomendación 2:</b> Se debería valorar la inmunidad del paciente frente a infecciones por Hepatitis B, Sarampión, Rubeola, Parotiditis o Varicela antes de cualquier tratamiento inmunosupresor y adaptar un calendario específico de vacunación acorde a la situación del paciente, la patología y el tratamiento previsto.	Buena práctica clínica
<b>Recomendación 3:</b> De no ser posible la inmunización activa, se indicarán otras recomendaciones de prevención primaria (estudio e inmunización de convivientes, evitar la exposición potencial) y medidas de prevención secundaria (profilaxis post-exposición con inmunoglobulinas; tratamiento antiviral precoz ante la reactivación del herpes zóster).	Buena práctica clínica
Riesgo Infecciones graves	

<p><b>Recomendación 4:</b> En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético dirigido, se recomienda hacer una evaluación holística previa del riesgo de infección considerando factores como la edad, el tratamiento concomitante y la existencia de comorbilidades y la administración de vacunas para estimar correctamente los potenciales factores de riesgo de infección grave.</p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 5:</b> En pacientes con artritis reumatoide sin factores de riesgo de infección se podrían utilizar los FAMEb o FAMEsd de manera segura.</p>	Débil a favor
<p><b>Recomendación 6:</b> En pacientes con AR de edad &gt;50 años y con comorbilidad pulmonar, antecedentes de tabaquismo, tratamiento con opioides o dosis acumulada de esteroides significativa se sugiere iniciar siempre el tratamiento con un anti-TNF, al ser más seguro que los inhibidores de las JAK*.</p> <p><i>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de infección grave parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas.</i></p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 7:</b> En pacientes con artritis reumatoide que presenten factores de riesgo de aparición de infección grave, en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos, se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo.</p>	Buena práctica clínica
Riesgo Hepatitis B	
<p><b>Recomendación 8:</b> En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintéticos dirigidos se recomienda pedir su status serológico del estado de la hepatitis B mediante la determinación de HBsAg y anti-HBc.</p>	Buena práctica clínica

<p><b>Recomendación 9:</b> En caso de HBsAg positivo, los pacientes deben ser remitidos al especialista para la evaluación y diagnóstico de la fase de infección por VHB en la que se encuentran. En caso de HBsAg negativo y anti-HBc positivo se debe completar el estudio con la determinación de ADN-VHB y, si este es detectable, los pacientes deben manejarse como el grupo de HBsAg positivo.</p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 10:</b> En pacientes con AR con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB se sugiere utilizar anti-TNF alfa, inhibidores de IL-6R o inhibidores de las JAK.</p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 11:</b> En pacientes con AR con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB se sugiere evitar rituximab y, aunque la evidencia disponible es insuficiente, el grupo elaborador sugiere evitar también abatacept si no se quiere dar profilaxis.</p>	Débil en contra
<p><b>Recomendación 12:</b> En aquellos pacientes con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB, en los que se considere necesario el tratamiento con rituximab o abatacept, el grupo elaborador sugiere la utilización de profilaxis de reactivación del VHB.</p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 13:</b> En pacientes con AR con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB tratados con FAME biológicos o sintéticos dirigidos, en los que no se haya dado profilaxis para la reactivación viral, es necesario monitorizar las enzimas hepáticas cada 3 meses.</p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 14:</b> En pacientes con hepatitis crónica por VHB se recomienda valorar el inicio de profilaxis de reactivación (junto con hepatólogo) antes de iniciar el tratamiento.</p>	Buena práctica clínica

Riesgo Varicela-zóster	
<b>Recomendación 15:</b> En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido se recomienda hacer una evaluación del riesgo de reactivación de infección por herpes zoster como son: la edad, el estado de vacunación, el tratamiento concomitante con esteroides y su dosis, la presencia de otras comorbilidades y los antecedentes de infección previa.	Buena práctica clínica
<b>Recomendación 16:</b> En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos modificadores, ya sea clásicos, biológicos o sintéticos dirigidos, se recomienda evitar la administración de la vacuna con virus atenuados por el riesgo de infección zóster asociado a la inmunosupresión.	Buena práctica clínica
<b>Recomendación 17:</b> En pacientes con artritis reumatoide que van a iniciar tratamiento con FAME biológico se recomienda valorar la necesidad de vacunación según el tratamiento indicado y la presencia de otros factores de riesgo descritos anteriormente.	Buena práctica clínica
<b>Recomendación 18:</b> En pacientes con artritis reumatoide que van a iniciar tratamiento con FAME sintéticos dirigidos se recomienda la vacunación con vacuna recombinante frente a herpes zóster.	Buena práctica clínica
Riesgo Cáncer de piel o hematológico	
<b>Recomendación 19:</b> En pacientes con artritis reumatoide que vayan a empezar un tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se deben tener en cuenta los antecedentes de cáncer.	Buena práctica clínica

<p><b>Recomendación 20:</b> En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer de piel no melanoma, que necesiten tratamiento con FAMEb o FAMEsd se recomienda un seguimiento dermatológico periódico para detectar recidivas (Recomendación de BPC).</p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 21:</b> En pacientes con artritis reumatoide y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAMEsd, se recomienda una revisión dermatológica periódica*.</p> <p><i>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE y de la Agencia Española del Medicamento.</i></p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 22:</b> En pacientes con AR y antecedentes de cáncer hematológico/linfoma que requieren terapia biológica, se recomienda usar preferentemente rituximab.</p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 23:</b> No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de anti-TNF o FAMEsd en pacientes con antecedentes de cáncer hematológico.</p>	Buena práctica clínica
Riesgo Enfermedad tromboembólica	
<p><b>Recomendación 24:</b> En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con terapia biológica o dirigida se recomienda hacer una evaluación previa para estimar la presencia de factores de riesgo de enfermedad tromboembólica.</p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 25:</b> En pacientes con artritis reumatoide sin factores de riesgo de enfermedad tromboembólica, se podrían utilizar, indistintamente, los FAMEb y FAMEsd.</p>	Débil a favor

<p><b>Recomendación 26:</b> En pacientes con artritis reumatoide con factores de riesgo relevantes de enfermedad tromboembólica, se sugiere evitar los FAME sintéticos dirigidos*.</p> <p><i>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ETE parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas.</i></p>	Buena práctica clínica
<p><b>Recomendación 27:</b> En pacientes con artritis reumatoide que presenten factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo.</p> <p><i>* No existe evidencia suficiente para añadir anticoagulación profiláctica en estos casos, salvo que esté indicada por la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular.</i></p>	Débil a favor
Riesgo Papiloma humano	
<p><b>Recomendación 28:</b> En pacientes con artritis reumatoide se deben seguir las recomendaciones de vacunación del VPH indicadas en población general, esto es:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se recomienda vacunación universal para niñas idealmente a los 12 años de edad.</li> <li>2. Se recomienda vacunación en pacientes mayores de edad con tratamiento excisional de cérvix y/o síndrome de WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis), así como en menores de 26 años en situación de prostitución, infección por VIH y hombres que practican sexo con hombres</li> </ol>	Buena práctica clínica

**Recomendación 29:** En mujeres con artritis reumatoide se recomienda realizar las revisiones ginecológicas habituales y en caso de detectarse infección por VPH extremar las precauciones, aunque no existe evidencia de que ningún tratamiento sea mejor que otro.

Buena práctica  
clínica

CONFIDENCIAL

## 6. Gestión del riesgo

A continuación, se describen los resultados para cada una de las preguntas. En el anexo 10 se muestra el proceso seguido por el grupo elaborador (GE) para llegar de la evidencia a las recomendaciones, incluyendo las tablas de evidencia y los juicios adoptados por el GE.

### 6.1 Recomendaciones generales

**Recomendación 1:** Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, se recomienda el cribado de infecciones, incluyendo tuberculosis; VIH; Hepatitis B y C, y episodios previos de herpes zóster ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 2:** Se debería valorar la inmunidad del paciente frente a infecciones por Hepatitis B, Sarampión, Rubeola, Parotiditis o Varicela antes de cualquier tratamiento inmunosupresor y adaptar un calendario específico de vacunación acorde a la situación del paciente, la patología y el tratamiento previsto ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 3:** De no ser posible la inmunización activa, se indicarán otras recomendaciones de prevención primaria (estudio e inmunización de convivientes, evitar la exposición potencial) y medidas de prevención secundaria (profilaxis post-exposición con inmunoglobulinas; tratamiento antiviral precoz ante la reactivación del herpes zóster) ([Recomendación de BPC](#)).

### Justificación

El uso de tratamientos inmunosupresores en pacientes reumatológicos justifica que se realice previamente una valoración integral de la situación inmunológica para detectar precozmente infecciones no diagnosticadas y prevenir enfermedades inmunoprevenibles, que en estos pacientes presentan un mayor riesgo de morbi-mortalidad<sup>9, 10</sup>.

En primer lugar, debe descartarse cualquier infección presente, que pueda descompensarse una vez iniciada la terapia inmunosupresora, incluyendo infecciones latentes o silentes, como la infección tuberculosa latente o las hepatitis virales crónicas<sup>9, 11</sup>.

Tanto la propia patología autoinmune como los tratamientos empleados para su control incrementan la vulnerabilidad ante enfermedades inmunoprevenibles. Verificar serológicamente la protección existente y adaptar un calendario específico de vacunación antes de iniciar la terapia permite maximizar los beneficios y reducir los riesgos potenciales asociados a este tipo de tratamientos<sup>12, 13</sup>.

Por último, el paciente que ya ha iniciado una terapia inmunosupresora también puede beneficiarse de medidas preventivas, tanto directas (inmunización con vacunas inactivadas, evitar la exposición a pacientes infectados, inmunoprofilaxis pasiva post-exposición, tratamiento antiviral precoz) como indirectas (estudio e inmunización de convivientes)<sup>12-15</sup>.

Desde el punto de vista de Medicina Preventiva y Salud Pública, en todo paciente que requiera terapia inmunosupresora deben implementarse las siguientes recomendaciones:

### ***6.2 En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de aparición de infecciones graves de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?***

Los pacientes con artritis reumatoide reciben tratamiento con FAMEsc, FAMEb, o FAMEsd con el objetivo de conseguir la remisión clínica o en su defecto una enfermedad de baja carga inflamatoria. Durante el curso del tratamiento, se tiene en consideración los parámetros de eficacia y seguridad. Existe cierta evidencia obtenida de que, el uso de FAMEb y FAMEsd está asociado a un incremento de las tasas de infección comparado con FAMEsc y/o placebo. Los datos provienen tanto de ECA como de datos de vida real post comercialización. En ocasiones, en estos estudios de vida real, no se recogen las comorbilidades existentes o fármacos concomitantes (glucocorticoides entre otros) de estos pacientes que, sin duda influyen en una mayor o menor tasa de infecciones. La mayor susceptibilidad a las infecciones en pacientes con AR se ha atribuido a la fisiopatología de la enfermedad, las comorbilidades asociadas, factores relacionados con el estilo de vida como el tabaquismo y la obesidad y el uso de fármacos como los glucocorticoides y los inmunomoduladores<sup>16</sup>.

Los pacientes con AR tratados con terapia biológica (FAMEb) a dosis estándar (con o sin FAMEsc), presentan una mayor incidencia de infecciones graves en comparación con los tratados con fármacos modificadores de la enfermedad clásicos únicamente (FAMEsc) (OR 1,31; IC95% 1,09 a 1,58). Por tanto, es aconsejable un cribado previo al inicio, una indicación que valore de manera individualizada cada caso, y una monitorización frecuente de los parámetros clínicos y biológicos<sup>17</sup>.

Por lo que respecta a los FAMEsd, los datos muestran que la seguridad a corto y largo plazo de los inhibidores de las JAK era comparable a la de los FAMEb. Como agentes inmunosupresores potentes, las tasas de incidencia de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, son comparables con las de los FAMEb, con la excepción de la tasa de infecciones por herpes zoster, que es ligeramente superior para los inhibidores de las JAK. Los análisis de los ECA posteriores de tofacitinib, baricitinib y upadacitinib han sugerido un posible patrón de riesgo

de infección dependiente de la dosis<sup>18</sup>. Así pues, en el contexto actual, está demostrado que los JAKi son claramente superiores en eficacia respecto a placebo en la mejora de signos, síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con AR a corto plazo. Sin embargo, los análisis de seguridad han demostrado que el riesgo de presentar efectos adversos e infecciones es levemente superior con los cuatro FAMEsd: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib, especialmente en lo que se refiere a la reactivación de herpes zoster<sup>19</sup>.

La percepción de seguridad ha cambiado después de la publicación de los resultados del estudio de seguridad post comercialización ORAL Surveillance. Debido a posibles problemas de seguridad observados con tofacitinib, la FDA ordenó este estudio, que compara tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día con los anti-TNF en pacientes con AR activa y respuesta insuficiente al metotrexato. Para investigar los desenlaces de interés, el estudio incluyó a pacientes con  $\geq 50$  años de edad y que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular. Los dos objetivos principales fueron los eventos cardíacos adversos mayores y neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma. Otros eventos cardiovasculares, incluidos tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar e infecciones, se incluyeron como objetivos secundarios. El estudio se diseñó como una comparación de no inferioridad con el margen de no inferioridad establecido como el límite superior del IC del 95 % en  $< 1,8$  para la comparación primaria entre las 2 dosis combinadas de tofacitinib frente a los anti-TNF<sup>6</sup>.

El estudio no logró alcanzar su objetivo principal, es decir, el tofacitinib no demostró la no inferioridad frente a los anti-TNF para los MACE y las neoplasias malignas. El límite superior para ambos cruzó el margen de 1,8. Además, hubo un aumento en la incidencia de tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con tofacitinib, observado principalmente en el grupo de 10 mg<sup>20</sup>. El riesgo de infección también aumentó con ambas dosis de tofacitinib frente a los inhibidores del TNF, sobre todo el herpes zóster<sup>21</sup>.

Más recientemente, el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC), ha emitido una recomendación basada en estos resultados para minimizar los riesgos en pacientes con enfermedades inflamatorias y uso de FAMEsd. Estos riesgos se consideran efectos de clase para todos los FAMEsd indicados en enfermedades inflamatorias. En caso de tratar algún paciente con alguno de los factores de riesgo mencionados, por no disponer de otra alternativa terapéutica, se deberá reducir la dosis<sup>22</sup>.

Una de las medidas más efectivas para minimizar riesgos manteniendo la eficacia, ha sido la optimización de la dosis de fármacos, una vez conseguido el objetivo terapéutico y guiados por el estado clínico, serológico/biológico, o por métodos de imagen. La optimización garantiza una dosis óptima de fármaco, con una reducción de posibles efectos adversos atribuidos a éste. Sin embargo, la evidencia de su balance beneficio / riesgo debería ser mejor evaluada. Además, la

observación de que los pacientes de edad avanzada frágiles presentan tasas de infección más elevada que los pacientes de menor edad ha incrementado las medidas de precaución en esta población<sup>23-25</sup>.

De este modo, existe una necesidad clara de analizar la evidencia disponible sobre el riesgo de aparición de infecciones graves asociadas al uso de los fármacos biológicos y sintéticos dirigidos utilizados con estos pacientes.

## **Recomendaciones**

### Recomendación 4

En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o con FAME sintético dirigido, se recomienda hacer una evaluación holística previa del riesgo de infección considerando factores como la edad, el tratamiento concomitante y la existencia de comorbilidades y la administración de vacunas para estimar correctamente los potenciales factores de riesgo de infección grave ([Recomendación de BPC](#)).

### Recomendación 5

En pacientes con artritis reumatoide sin factores de riesgo de infección se podrían utilizar los FAMEb o FAMEsd de manera segura ([Recomendación débil a favor](#)).

### Recomendación 6

En pacientes con AR de edad >50 años y con comorbilidad pulmonar, antecedentes de tabaquismo, tratamiento con opioides o dosis acumulada de esteroides significativa se sugiere iniciar siempre el tratamiento con un anti-TNF, al ser más seguro que los inhibidores de las JAK\* ([Recomendación de BPC](#)).

*\*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ETE parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas.*

### Recomendación 7

En pacientes con artritis reumatoide que presenten factores de riesgo de aparición de infección grave, en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos, se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo ([Recomendación de BPC](#)).

### Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de subgrupo

- El subgrupo de pacientes de mayor edad es un subgrupo especial por su comorbilidad, porque independientemente de su AR de base, estos pacientes ya presentan tasas de infecciones más elevadas. Es aquí donde el análisis pormenorizado de su estado de salud es clave antes de iniciar un FAMEb o FAMEsd. En estos pacientes la optimización del tratamiento es una estrategia clave y de alto valor.
- Monitorización y evaluación
  - El cribado previo al inicio del tratamiento FAMEsd se debe acompañar de una monitorización periódica clínico-biológica durante el curso del tratamiento debido a los cambios existentes en la susceptibilidad a la infección.
- Prioridades de investigación
  - El grupo elaborador considera imprescindible la promoción de revisiones sistemáticas y meta-análisis estructurados que den respuesta a la pregunta de investigación planteada. Los datos actuales que confirman una mayor tasa de infección según el escenario comparado, no son lo suficientemente robustos para una conclusión definitiva.
  - Sería necesario el análisis de estudios en vida real y la realización de nuevos meta-análisis y revisiones sistemáticas ajustados al tiempo de evolución de la enfermedad, factores asociados al tratamiento, comorbilidad y tiempo de exposición a la terapia biológica. También son necesarios estudios observacionales post comercialización que son los que aportan más datos sobre los pacientes de edad y ofrecen datos de vida real sobre optimización del tratamiento.

## **Justificación**

El grupo elaborador ha analizado los datos disponibles de los estudios sobre riesgo de aparición de infecciones con los distintos FAMEb/sd. Se han incluido un total de 16 artículos que comprenden 10 RS/MA, 4 ECA y dos estudios observacionales.

La base de la formulación de las recomendaciones sobre FAMEb ha tenido en cuenta la gran variabilidad de resultados evaluados y la heterogeneidad de la calidad de los estudios. Como es complejo generalizar y sacar conclusiones como grupo de terapia biológica, se incide por encima de todo en un buen cribaje previo al inicio de la TB y a una evaluación global del paciente. En el caso de los FAMEsd, la justificación del grupo elaborador se basa en que los datos que avalan

las diferencias encontradas entre las diferentes comparaciones de FAMEsd presentan una calidad baja o muy baja con una excepción. De este modo, es difícil sacar conclusiones robustas. El grupo elaborador considera que los estudios identificados son consistentes cuando sugieren un incremento de infecciones graves en pacientes tratados con FAMEb anti-TNF comparados con placebo o FAMEsc. Algo que no sucede en la comparación de los tratamientos combinados de FAMEb anti-TNF + FAMEb no anti-TNF. Por lo que respecta a los FAMEsd, el grupo elaborador considera que la evidencia identificada no es consistente y por tanto muestra variabilidad en cuanto a las infecciones graves atribuibles a este grupo de fármacos.

Por último, la evidencia identificada, aunque provienen de estudios de baja calidad, no confirma el hecho de que el uso de FAMEb y FAMEsd esté relacionado con una tasa elevada de infección grave. El grupo elaborador considera que estos datos sugieren que la infección no solo depende del fármaco o la edad, sino también de la presencia de otras comorbilidades o el uso de fármacos concomitantes como los glucocorticoides. Así, la recomendación ha tenido en cuenta la gran variabilidad de resultados evaluados y la heterogeneidad de la calidad de los estudios; y como es complejo generalizar y sacar conclusiones como grupo de terapia biológica, se incide por encima de todo en un buen cribaje previo al inicio de la TB y a una evaluación global del paciente.

## Justificación detallada

### FAMEb

#### *FAMEb combinados vs monoterapia*

Se ha identificado un metaanálisis (n=5852) que evalúa la seguridad de la combinación de MTX y FAMEb frente a un FAMEb en monoterapia. Los resultados mostraron un RR de 1,15 (IC 95% 0,85 a 1,56)<sup>26</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja debido a la incertidumbre en la calidad de los estudios incluidos y el tamaño muestral de los mismos.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de infección grave de un FAMEb + MTX frente al de un FAMEb en monoterapia es similar.

### Anti-TNF

Se ha identificado un metaanálisis (n=14.629) que evalúa los efectos secundarios de los anti-TNF comparados con placebo y/o FAME tradicionales. Los resultados mostraron una OR de 1,42 (IC 95% 1,13 a 1,78)<sup>27</sup>. La calidad de la evidencia se ha considerado alta.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el incremento en el riesgo de infección grave de un anti-TNF comparado con el tratamiento con placebo y/o FAMEsc es solo moderado (resultados hasta las 156 semanas). Específicamente, los pacientes que tomaban ADA, CZP e IFX tenían un aumento significativo en el riesgo de infección grave. ETN fue el único con una estimación puntual protectora ya que reduce el riesgo comparado con los demás anti-TNF.

#### No anti-TNF

##### *Rituximab*

Se ha identificado un metaanálisis que evalúa el riesgo de infección de RTX<sup>28</sup>. Cuando se compara frente a placebo (n=940) los resultados muestran una OR de 1,06 (IC 95% 0,36 a 3,07). En la comparación de RTX solo o combinado con FAME tradicionales vs. placebo o FAME tradicionales (n=8267) la OR es de 1,12 (IC 95% 0,88 a 1,41). Y al compararlo combinado con MTX (n=1927) o frente a anti-TNF (n=5110) la OR fue de 0,69 (IC 95% 0,39 a 1,29) o de 1,25 (IC 95% 0,96 a 1,63), respectivamente.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja debido a la imprecisión asociada al pequeño tamaño de muestra y al amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de infección grave de RTX frente al del FAMEsc o anti-TNF es similar.

##### *Abatacept vs. FAMEb o FAMEsd*

Se ha identificado un estudio observacional (n=92.017) que evalúa los efectos de ABA comparados con otros FAMEb o FAMEsd (IFX, ETN, ADA, CZP, GOL, TCZ, RTX, TOFA y ANAK)<sup>29</sup>. Los resultados mostraron una OR de HR 0,96 ((IC 95% 0,84 a 1,09).

La calidad de la evidencia se ha considerado moderada al tratarse de una base administrativa, por el riesgo de sesgo asociado a este tipo de estudios.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de infección grave de abatacept frente al de otro FAMEb o un FAMEsd es similar.

##### *Tocilizumab*

Se han identificado cuatro estudios que evalúan el riesgo de infección de TCZ. Cuando se compara frente a placebo (ECA, n=614) o frente a MTX (ECA, n=572) los resultados muestran un RR de 6,01 (IC 95% 0,79 a 45,94)<sup>30</sup> o de 1,97 (IC 95% 0,36 a 10,68)<sup>31</sup>. Al comparar frente a RTX (ensayo abierto, n=517) o frente a otros FAMEb (estudio observacional, n=49.183) se muestran una HR de RR 0,72 (IC 95% 0,1 a 5,28)<sup>32</sup> o de 1,05 (IC 95% 0,95 a 1,16)<sup>33</sup>, respectivamente.

La calidad de la evidencia en tres de los estudios se ha considerado baja debido a que no se aporta información sobre la aleatorización, el tamaño muestral o la amplitud del intervalo de confianza. En el caso de la comparación frente a otros FAMEb, se ha considerado moderada a pesar de que se trata de un estudio observacional, teniendo en cuenta su tamaño muestral y duración.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de infección grave de TCZ es similar y la diferencia de riesgo, al compararlo con RTX u otros FAMEb, es pequeña.

#### *Sarilumab vs. Adalimumab*

Se ha identificado un ECA que evalúa la seguridad de sarilumab frente a ADA (n=369). Los resultados muestran un RR de 1,01 (IC 95% 0,14 a 7,06)<sup>34</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado moderada debido a la imprecisión asociada al pequeño tamaño de muestra y al amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de infección grave de sarilumab frente al de ADA es similar. Como consideración adicional la valoración del estudio ADACTA (TCZ monoterapia vs ADA monoterapia), corroboran esta apreciación.

#### FAME sintéticos dirigidos

##### *FAMEsd vs. placebo*

Se ha identificado un metaanálisis que evalúa la seguridad de los FAMEsd comparados con placebo (n=6475). Los resultados muestran un RR de 1,46 (IC 95% 0,98 a 2,18)<sup>35</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja debido a los problemas metodológicos de los estudios que incluye el metaanálisis: falta de ocultamiento de la secuencia de aleatorización o de información sobre la aleatorización, la imprecisión asociada al pequeño tamaño de muestra y al amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En la comparación de los efectos indeseables el grupo elaborador considera que, teniendo en cuenta la baja calidad de la evidencia y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio, el riesgo de infección grave de un FAMEsd es superior.

### *Baricitinib/ tofacitinib/ upadacitinib vs. placebo con/sin FAMEsc*

Se han identificado dos metaanálisis que evalúan la seguridad de baricitinib (2 y 4 mg), tofacitinib (1 a 15 mg o 5 mg BID) o upadacitinib (15 a 30 mg o 3 a 18 mg BID) frente a placebo<sup>35, 36</sup>, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos. En el anexo 10.1 se muestran los resultados detallados según el FAMEsd que se compara.

La calidad global de la evidencia se ha considerado baja debido a los problemas metodológicos de los estudios que incluyen los metaanálisis: uso de una escala desactualizada para la evaluación del riesgo de sesgo, la imprecisión asociada al pequeño tamaño de muestra y al amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En la comparación de los efectos indeseables el grupo elaborador considera que, teniendo en cuenta la baja calidad de la evidencia y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio, el riesgo de infección grave de BARI, TOFA o UPA es superior.

### *Tofacitinib vs Adalimumab*

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro (n=42614)<sup>37</sup> que evalúa la seguridad de TOFA frente a ADA. Los resultados muestran un HR de 1,06 (IC 95% 0,87 a 1,29).

La calidad de la evidencia se ha considerado moderada. El grupo elaborador considera que el riesgo de infección grave de tofacitinib comparado al de adalimumab es similar en la población de AR general.

### Consideraciones adicionales:

En el estudio ORAL Surveillance se evidenció un aumento de la tasa de incidencia de infecciones, graves y no graves, con tofacitinib versus anti-TNF que era dependiente de la dosis. Para las infecciones graves, los IC del 95 % para los HR incluyeron el 1 para tofacitinib 5 mg dos veces al día frente a los anti-TNF. El aumento de la tasa de incidencia de todas las infecciones y las infecciones graves con tofacitinib 10 mg dos veces al día (dosis no recomendada en la AR) frente a anti-TNF fueron mayores en pacientes  $\geq 65$  años que en pacientes de 50- $<65$  años. Como factores de riesgo independiente de infección en pacientes tratados con Tofacitinib aparecieron la edad  $>50$  años, la comorbilidad pulmonar, antecedentes de tabaquismo, el tratamiento con opioides y la dosis acumulada de esteroides<sup>21</sup>.

### *Filgotinib vs. placebo con/sin FAMEsc*

Se ha identificado un metaanálisis que evalúa los efectos secundarios de filgotinib frente a placebo (n=731). Los resultados muestran un RR de 0,71 (IC 95% 0,14 a 3,67); 0,97 (IC 95% 0,26

a 3,66) y 0,24 (IC 95% 0,01 a 3,7), dependiendo del seguimiento que varía entre las 12, 24 y 52 semanas<sup>36</sup>.

La calidad global de la evidencia se ha considerado baja debido a los problemas metodológicos de los estudios que incluyen los metaanálisis: uso de una escala desactualizada para la evaluación del riesgo de sesgo, la imprecisión asociada al pequeño tamaño de muestra y al amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En la comparación de los efectos indeseables el grupo elaborador considera que, teniendo en cuenta la baja calidad de la evidencia y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio, el riesgo de infección grave de filgotinib es superior.

#### Optimización tratamiento vs. no optimización

Se ha identificado un metaanálisis que evalúa el impacto que podría tener la reducción gradual de las terapias biológicas (FAMEb y FAMEsd) frente a la continuación del régimen de tratamiento inicial (n=1838)<sup>38</sup>. Los resultados muestran una RR de 1,46 (IC 95% 0,98 a 2,18).

La calidad de la evidencia se ha considerado baja debido a que no hay reporte del riesgo de sesgo en los estudios incluidos y a la imprecisión asociada al pequeño tamaño de muestra y al amplio IC que cruza la línea de no efecto.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que la reducción del riesgo de infección grave en los pacientes que realizan optimización del tratamiento frente al de los que no, es baja.

#### Riesgo de infección grave por edad

Se ha identificado un metaanálisis que evaluó la eficacia/efectividad y seguridad de FAMEb y FAMEsd en personas mayores frente a personas jóvenes (n=16579)<sup>39</sup>. Los resultados muestran una RR de 1,92 (IC 95% 1,31 a 2,81).

La calidad de la evidencia se ha considerado baja debido a los problemas metodológicos de los estudios que incluye el metaanálisis: juicio de riesgo de sesgo y de inconsistencia.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que teniendo en cuenta los datos aportados por el estudio Oral Surveillance y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio, el riesgo de infección grave en el paciente frágil de edad avanzada tratado con FAMEsd es mayor al de personas jóvenes.

No se han podido identificar estudios que evalúen los desenlaces reportados por los pacientes. Sin embargo, el grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista incertidumbre o variabilidad importante en cuanto a cómo los pacientes valoran esos desenlaces. Se desconoce cuál es el coste de las infecciones graves en pacientes con artritis reumatoide tratados con FAMEsd o FAMEb porque no se han identificado estudios al respecto. No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto, pero probablemente los costes directos e indirectos sean superiores en caso de infección grave asociado al tratamiento FAMEb y FAMEsd.

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad que influyan en el riesgo de infecciones graves.

### ***6.3 En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B de los tratamientos con FAME biológicos o sintéticos dirigidos?***

La hepatitis B es una enfermedad inmunomediada producida por el virus de la hepatitis B (VHB). En ella se va a producir una respuesta citotóxica y humoral frente a los hepatocitos infectados que desencadena una citolisis y da lugar a la hepatitis. Por lo tanto, es muy importante el estado inmune del paciente que la padece ya que la respuesta frente al virus y la replicación viral depende de que sea competente.

La positividad del HBsAg durante más de 6 meses es el marcador de la infección crónica por el VHB. La hepatitis B crónica es un proceso dinámico, entre la replicación del virus y la respuesta inmunológica del huésped. Dado que es un virus no citopático, la lesión hepática se produce por la respuesta inmune y el incremento en el nivel de transaminasas, indica la presencia de inflamación (hepatitis)<sup>40</sup>.

Para identificar la infección por hepatitis B se debe determinar la presencia del anticuerpo frente al antígeno del core del VHB (anti-HBc) y el antígeno de superficie del VHB (HBsAg). En todos los pacientes con Ac anti-HBc positivo se debe determinar, además, si el HBsAg es negativo, el Ac anti-HBs (seroconversión anti-HBs). En los pacientes con hepatitis B crónica es importante la determinación del HBeAg y de su anticuerpo, anti-HBe, ya que las formas con HBeAg positivo o negativo tienen un comportamiento evolutivo diferente y su tratamiento puede ser distinto y cuantificar el ADN viral mediante PCR (marcador de replicación viral y único modo de detección de infecciones ocultas en pacientes con anti-HBc positivo y antígeno anti-HBs negativo).

En su historia natural se pueden diferenciar 4 fases de infección activa, no necesariamente secuenciales (tabla 1), y una fase de curación funcional.

1.- Fase de infección crónica HBeAg positivo (antes, de inmunotolerancia). Se caracteriza por la presencia de HBeAg, niveles muy elevados de ADN-VHB, valores normales de ALT, actividad necroinflamatoria leve o hígado normal en la biopsia hepática y progresión lenta o nula de la fibrosis. Esta fase es típica de gente joven (<40 años) que ha adquirido el virus por transmisión vertical, cuando el sistema inmune está aún inmaduro.

2.- Fase de hepatitis crónica o actividad inmune HBeAg positivo. Se caracteriza por la presencia de HBeAg, un descenso del nivel de ADN-VHB con respecto a los observados en la fase previa, unos valores de ALT elevados o fluctuantes y un aumento de la actividad histológica con progresión de la fibrosis.

3.- Fase de hepatitis crónica HBeAg negativo. En algunos pacientes con infección crónica por VHB la actividad inflamatoria persiste en ausencia de positividad del HBeAg. Este fenómeno se debe, en la mayoría de las ocasiones, a una infección por virus que presentan ciertas mutaciones del genoma que impiden que los hepatocitos infectados produzcan HBeAg. La hepatitis B crónica HBeAg negativo es muy frecuente en el área mediterránea y en Oriente, y constituye actualmente la forma más común de hepatitis B crónica en nuestro medio.

4.- Fase de infección crónica HBeAg negativo (antes, portador inactivo). Se define por tener HBeAg negativo y anti-HBe positivo, valores de ALT persistentemente normales con niveles bajos de ADN-VHB (en general, inferiores a 2.000 UI/ml). La cuantificación de nivel de HBsAg (qHBsAg) puede ser útil para diferenciar esta fase de los pacientes en zona gris (ALT normal o <1,5 veces el límite superior de la normalidad con ADN-VHB oscilante >20.000 UI/ml). Los niveles de qHBsAg inferiores a 1.000 UI/ml son altamente sugestivos de infección crónica HBeAg negativo. El pronóstico a largo plazo de los pacientes en esta fase, en general, es bueno, si bien en ocasiones se producen reactivaciones de la infección con elevaciones del nivel de ADN-VHB y de ALT, por lo que es recomendable monitorizar estos parámetros al menos una vez al año.

5.- Fase de curación funcional tras la pérdida de HBsAg. Se define por HBsAg negativo con o sin anti-HBs, antiHbc positivo y se caracteriza por valores normales de ALT y, por lo general, niveles indetectables de ADN-VHB en suero. La pérdida de HBsAg en pacientes sin fibrosis avanzada se asocia con un riesgo mínimo de cirrosis, descompensación y CHC, y una mejoría en la supervivencia.

**Tabla 1. Resumen de las principales características de las fases de infección crónica por el virus de la hepatitis B<sup>40</sup>**

	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
	Infección crónica	Hepatitis crónica	Infección crónica	Hepatitis crónica
Terminología previa	Inmunotolerante	Fase de inmuoactivación HBeAg+	Portador inactivo	Hepatitis crónica HBeAg negativo
qHBsAg (UI/mL)	Muy elevado	Elevado	Bajo <sup>a</sup>	Intermedio
ADN-VHB (UI/mL)	>10 millones	20.000-10 millones	< 2.000 (o < 20.000) <sup>b</sup>	>2.000 (o > 20.000)
ALT (UI/L)	Normal	Elevada	Normal	Elevada
Histología	Normal/cambios mínimos	Inflamación ± fibrosis	Normal	Inflamación ± fibrosis

<sup>a</sup> Generalmente <1.000 UI/mL.  
<sup>b</sup> Algunos pacientes con infección crónica con HBeAg negativo presentan ALT persistentemente normal con nivel ADN-VHB entre 2.000-20.000 UI/mL y buen pronóstico a largo plazo.

Las personas con infección crónica (HBsAg positivo) o con contacto previo con el VHB (HBsAg negativo y anti-HBc positivo con independencia del anti-HBs) que reciben tratamientos inmunosupresores o fármacos biológicos están expuestas a una reactivación de la infección cuya gravedad puede ir desde una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hasta una hepatitis fulminante.

La reactivación del VHB se define como un aumento en la replicación viral (generalmente >1 log de ADN-VHB) en personas con carga viral detectable o como la positividad del ADN-VHB en personas con carga viral indetectable o infección resuelta. Se han descrito factores relacionados con el huésped, con el virus y con el tipo de tratamiento inmunosupresor que se asocian con un riesgo mayor de reactivación del VHB. El nivel de inmunosupresión necesario para producir reactivación en pacientes con HBsAg positivo es menor que en aquellos con HBsAg negativo y anti-HBc positivo.

En situaciones de inmunosupresión, los pacientes con un patrón serológico de infección crónica o curación funcional, pueden tener una elevación de la carga viral en sangre (lo que se conoce como reactivación), con reaparición de los Ags de superficie y elevación de las transaminasas, que pueden llegar a producir hepatitis aguda o incluso fulminante<sup>41</sup>.

El tratamiento de la artritis reumatoide incluye fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores (FAME), que han cambiado el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, es prioritario conocer cuál es el riesgo de estos tratamientos, ya que la inhibición de determinadas vías inflamatorias también puede producir reactivación de infecciones que previamente habían sido frenadas por un sistema inmune competente. Se han observado casos de reactivación de VHB en pacientes con AR en relación con la administración de FAMEsc<sup>42</sup> o con FAMEb<sup>43</sup> o FAMEsd. Pero es necesario conocer cuál es el riesgo real de activación con todos los fármacos utilizados.

## Recomendaciones

**Recomendación 8:** En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintéticos dirigidos se recomienda pedir su status serológico del estado de la hepatitis B mediante la determinación de HBsAg y anti-HBc ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 9:** En caso de HBsAg positivo, los pacientes deben ser remitidos al especialista para la evaluación y diagnóstico de la fase de infección por VHB en la que se encuentran. En caso de HBsAg negativo y anti-HBc positivo se debe completar el estudio con la determinación de ADN-VHB y, si este es detectable, los pacientes deben manejarse como el grupo de HBsAg positivo ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 10:** En pacientes con AR con patrón de infección crónica o curación funcional por VHB se sugiere utilizar anti-TNF alfa, inhibidores de IL-6R o inhibidores de las JAK ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 11:** En pacientes con AR con patrón de infección crónica o curación funcional por VHB se sugiere evitar rituximab y, aunque la evidencia disponible es insuficiente, el grupo elaborador sugiere evitar también abatacept si no se quiere dar profilaxis ([Recomendación débil en contra](#)).

**Recomendación 12:** En aquellos pacientes con patrón de infección crónica o curación funcional por VHB, en los que se considere necesario el tratamiento con rituximab o abatacept, el grupo elaborador sugiere la utilización de profilaxis de reactivación del VHB ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 13:** En pacientes con AR con patrón de infección crónica o curación funcional por VHB tratados con FAME biológicos o sintéticos dirigidos, en los que no se haya dado profilaxis para la reactivación viral, es necesario monitorizar las enzimas hepáticas cada 3 meses ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 14:** En pacientes con hepatitis crónica por VHB se recomienda valorar el inicio de profilaxis de reactivación (junto con hepatólogo) antes de iniciar el tratamiento ([Recomendación de BPC](#)).

## Justificación

El grupo elaborador ha analizado los datos disponibles de los estudios sobre reactivación de infección por VHB pasada u oculta con los distintos FAMEb/sd. Todos los estudios incluidos son observacionales, muchos de ellos retrospectivos y la mayoría van en la misma línea, mostrando

que el riesgo de reactivación del VHB en pacientes con infección pasada es muy bajo en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF, anti-IL6R y FAME sintéticos dirigidos. El uso de este tipo de fármacos en el manejo de la artritis reumatoide ha mostrado de sobra sus beneficios a nivel articular y sobre la mortalidad y el riesgo cardiovascular. La recomendación es débil por la escasa cantidad de estudios y calidad de la evidencia disponible, pero va a favor del tratamiento con estos fármacos, ya que los beneficios superan los riesgos de reactivación del VHB.

En cuanto al uso de abatacept y rituximab si bien los datos no son concluyentes por los tipos de estudios identificados —con probable sesgo de selección de los pacientes—, el mecanismo de acción de dichos fármacos y las recomendaciones de los grupos de expertos unido a que se disponen de otros fármacos que parecen ser más seguros, hace que no sea recomendable su uso en pacientes con historia de infección pasada por VHB si no se puede dar profilaxis.

Por último, el grupo elaborador considera que no hay suficiente evidencia para emitir recomendaciones de tratamiento en pacientes con infección crónica por VHB, aunque se precisa que puede ser beneficioso la valoración de profilaxis junto con el hepatólogo. Esto podría mejorar las posibilidades de tratamiento de los pacientes.

## Justificación detallada

### FAME biológicos

#### *FAME biológicos anti-TNF*

En pacientes con infección oculta/pasada, se han identificado 5 estudios observacionales prospectivos que evalúan el riesgo de reactivación del VHB asociado a infliximab, con un total de 95 pacientes y 2 reactivaciones en total (rango de 0 a 11,8%)<sup>44-48</sup>; 9 estudios, con 270 pacientes incluidos y 10 reactivaciones (rango de 0 a 15,8%), para etanercept<sup>44-52</sup>; 8 estudios, con 205 pacientes y 4 reactivaciones (rango de 0 a 50%), para adalimumab<sup>44-51</sup>; 1 estudio con 11 pacientes para certolizumab sin reactivaciones<sup>48</sup> y 2 con golimumab con un total de 61 pacientes y 1 reactivación<sup>48, 50</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado muy baja, debido a que en todos los casos son estudios observacionales y retrospectivos la mayoría de ellos, la forma de medir la reactivación es heterogénea, a veces no está claro si los datos se deben a un fármaco (el último que está tomando) y el bajo número total de pacientes incluidos.

En cuanto al riesgo de reactivación de VHB en pacientes con infección crónica y tratados con anti-TNF la evidencia identificada al respecto es muy escasa<sup>44, 46, 49, 51, 52</sup>. La mayor parte de los estudios identificados tienen un tamaño muestral menor de 10, que llega a un total de 32 pacientes al agruparlos todos y 8 reactivaciones en total; además en muchos de los estudios no estaba descrito si los pacientes habían recibido profilaxis previa al inicio del tratamiento, lo que dificulta la interpretación de los resultados obtenidos.

En la valoración de los efectos indeseables esperados, la evidencia muestra que el riesgo de reactivación del virus de hepatitis B en pacientes con infección oculta/curada, cuando se utilizan anti-TNF (infiximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab) es pequeño. El grupo elaborador en base a estos estudios y su propio criterio considera que estos medicamentos pueden ser seguros en este grupo de pacientes.

#### *Rituximab*

En pacientes con infección oculta/pasada, se han identificado 7 estudios observacionales retrospectivos que evalúan el riesgo de reactivación del VHB con un total de 347 pacientes tratados con rituximab y un total de 35 reactivaciones (rango de 0 a 21,4%)<sup>47, 50, 53-57</sup>.

La calidad global de la evidencia en cuanto a reactivación de infección oculta por VHB se ha considerada muy baja, debido a que son estudios observacionales retrospectivos en la mayoría de los casos y el bajo número total de pacientes incluidos.

En cuanto al riesgo de reactivación de VHB en pacientes con infección crónica la evidencia encontrada al respecto es muy escasa. Solo se ha identificado un estudio que incluyó 7 pacientes tratados con RTX<sup>54</sup>. La calidad de la evidencia es muy baja.

En la valoración de los efectos indeseables esperados, la evidencia muestra que el riesgo de reactivación del virus de hepatitis B en pacientes con infección oculta/curada, cuando se utiliza RTX, es significativo. El grupo elaborador en base a estos estudios, los documentos de consenso y su propio criterio considera que la relación riesgo-beneficio aconseja no usar rituximab en estos pacientes a menos que se inicie previamente profilaxis para evitar la reactivación del VHB y que la profilaxis debe extenderse al menos un año después de la finalización del tratamiento con RTX.

#### *Tocilizumab*

En pacientes con infección oculta/pasada, se han identificado 9 estudios observacionales que evalúan el riesgo de reactivación del VHB asociado a TCZ, con 281 pacientes y 6 reactivaciones en total (rango de 0 a 20%)<sup>44, 45, 47, 48, 50, 53, 55, 58, 59</sup>.

La calidad global de la evidencia en cuanto a reactivación de infección oculta por VHB se ha considerada muy baja, debido a que son estudios observacionales retrospectivos en la mayoría de los casos, a veces no está claro si los datos se deben a un fármaco (el último que está tomando) o a otro anterior y el bajo número total de pacientes incluidos.

En pacientes con infección crónica, la evidencia identificada es muy escasa a con un total de 14 pacientes incluidos en dos estudios y 6 reactivaciones en total<sup>59, 60</sup>. La calidad de la evidencia es muy baja.

En la valoración de los efectos indeseables esperados, la evidencia muestra que el riesgo de reactivación del virus de hepatitis B en pacientes con infección oculta/curada, cuando se utiliza tocilizumab es pequeño. El grupo elaborador en base a estos estudios y su propio criterio considera que este medicamento puede ser seguro en este grupo de pacientes.

#### *Abatacept*

En pacientes con infección oculta/pasada, se han identificado 5 estudios observacionales que evalúan el riesgo de reactivación del VHB asociado a ABA, con un total de 160 pacientes y 10 reactivaciones en total (rango de 0 a 10,3%)<sup>45, 48, 50, 55, 61</sup>.

La calidad global de la evidencia en cuanto a reactivación de infección oculta por VHB se ha considerada muy baja, debido a que son estudios observacionales retrospectivos en la mayoría de los casos y el bajo número total de pacientes incluidos.

En pacientes con infección crónica se ha identificado únicamente un estudio que incluyó 51 pacientes donde no se produjo ninguna reactivación<sup>61</sup>. La calidad de la evidencia es muy baja.

En la valoración de los efectos indeseables esperados, la evidencia muestra que el riesgo de reactivación del virus de hepatitis B en pacientes con infección oculta/curada, cuando se utiliza abatacept es pequeño. El grupo elaborador en base a estos estudios y su propio criterio considera que, aunque la evidencia es pequeña y parece que el riesgo de reactivación es similar a los anti-TNF, debido a su mecanismo de acción, la recomendación de diversas sociedades científicas es que se evite o si se utiliza, se inicie previamente profilaxis para evitar la replicación del VHB.

#### FAME sintéticos dirigidos

En pacientes con infección oculta/pasada, se ha identificado 1 estudio que evalúa el riesgo de reactivación del VHB asociado a tofacitinib que incluía 90 pacientes con HbsAg- (64 de estos eran HBcAb+). Hubo 2 reactivaciones (tasa de incidencia de reactivación de 11,2 por 1000 personas-año)<sup>62</sup>.

También se ha identificado otro estudio observacional que evalúa el riesgo de reactivación del VHB asociado a baricitinib, con un total de 269 pacientes y 4 reactivaciones en total<sup>63</sup>. No hay datos con Upadacitinib o Filgotinib.

En pacientes con infección crónica, de los 8 pacientes identificados incluidos en el estudio con tofacitinib, se produjo una reactivación en 2 de los 6 del grupo que no recibió profilaxis antes del tratamiento<sup>62</sup>.

La calidad global de la evidencia de estos dos estudios se ha considerada muy baja, debido a que son estudios observacionales retrospectivos y el bajo número total de pacientes incluidos.

En la valoración de los efectos indeseables esperados, la evidencia muestra que el riesgo de reactivación del virus de hepatitis B en pacientes con infección oculta/curada, cuando se utiliza baricitinib o tofacitinib es pequeño. El grupo elaborador en base a estos estudios y su propio criterio considera que este medicamento puede ser seguro en este grupo de pacientes.

No se han podido identificar estudios que evalúen los desenlaces reportados por los pacientes. Sin embargo, el grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista incertidumbre o variabilidad importante en cuanto a cómo los pacientes valoran esos desenlaces.

Se desconoce cuál es el coste de la reactivación del VHB en los pacientes con AR tratados con FAMEb/sd porque no se han identificado estudios al respecto.

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto, pero probablemente los costes derivados del tratamiento de la reactivación sean menores que los costes que se producen derivados de la atención de pacientes, complicaciones, absentismo e incapacidad al dejar sin tratamiento a un paciente con AR.

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en cuanto a la utilización de los distintos fármacos que influyan en el riesgo de reactivación del VHB.

En conclusión, de acuerdo con los resultados, los beneficios del tratamiento con los anti-TNF, tocilizumab, tofacitinib o baricitinib superan los riesgos. En cuanto al rituximab y el abatacept el beneficio supera al riesgo siempre que se utilice profilaxis y aunque no hay suficiente evidencia al respecto, en pacientes con infección crónica se recomienda realizar primero una profilaxis y si es posible evitar el uso de rituximab o abatacept.

#### **6.4 En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de reactivación del virus varicela-zoster de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?**

El herpes zóster (HZ) es causado por el virus varicela-zóster, el mismo virus que causa la varicela. Después de haber tenido varicela, el virus permanece inactivo en los ganglios dorsales cerca de la médula espinal. El virus se mantiene controlado, pero cuando ésta se altera, el virus puede reactivarse como HZ o “culebrina”, que se caracteriza por una erupción vesicular dolorosa y unilateral, generalmente en un solo dermatoma que puede diseminarse en casos de inmunodepresión profunda. El HZ causa mucha morbilidad incluyendo dolor, depresión y discapacidad a largo plazo en forma de neuralgia postherpética, dolor que continúa después de que la erupción ha disminuido desaparecido.

Las tasas de incidencia (TI) de HZ en la población general sana entre 50 y 59 años son de 6,7 casos por cada 1000 personas-año<sup>64</sup> y entre los 60 y 90 años es aproximadamente de 10 casos por cada 1000 personas-año en el grupo no vacunado<sup>65</sup>. El riesgo y la severidad del HZ aumenta con la edad y en situaciones en las que se altera sobre todo la inmunidad celular, que es responsable de mantener el virus de la varicela bajo control, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la AR. En el LES y AR las TI por 1000 pacientes-año son cerca de 20 y 13 casos respectivamente<sup>66, 67</sup>.

Las medicaciones antivirales aprobadas para el tratamiento del HZ incluyen el aciclovir, valaciclovir o famciclovir, que reducen la gravedad y la duración del HZ, pero es posible que no prevengan el dolor causado por el HZ o el desarrollo de la neuralgia posherpética, que puede persistir durante años y puede ser refractaria al tratamiento<sup>68</sup>.

El aumento del riesgo de infección por HZ de las enfermedades inmunomediadas puede estar causado por la misma enfermedad inflamatoria, así como por la utilización de tratamientos inmunosupresores. Este aumento se ha descrito asociado a la utilización de los corticoides, sobre todo en relación con la dosis y los FAME, que se relacionan con su mecanismo de acción. Los FAMEb incrementan el riesgo de HZ comparado con los FAMEsc y los FAMEsd, lo incrementan mucho más (hasta 3 veces más).

### **Recomendaciones**

**Recomendación 15:** En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido se recomienda hacer una evaluación del riesgo de reactivación de infección por herpes zoster como son: la edad, el estado de vacunación, el

tratamiento concomitante con esteroides y su dosis, la presencia de otras comorbilidades y los antecedentes de infección previa ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 16:** En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos modificadores, ya sea clásicos, biológicos o sintéticos dirigidos, se recomienda evitar la administración de la vacuna con virus atenuados por el riesgo de infección zóster asociado a la inmunosupresión ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 17:** En pacientes con artritis reumatoide que van a iniciar tratamiento con FAME biológico se recomienda valorar la necesidad de vacunación según el tratamiento indicado y la presencia de otros factores de riesgo descritos anteriormente ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 18:** En pacientes con artritis reumatoide que van a iniciar tratamiento con FAME sintéticos dirigidos se recomienda la vacunación con vacuna recombinante frente a herpes zóster ([Recomendación de BPC](#)).

## Justificación

El grupo elaborador ha analizado los datos disponibles de los estudios sobre el riesgo de reactivación del virus varicela-zoster en pacientes con AR tratados con FAMEb y FAMEsd. Se han incluido un total de 13 estudios que incluyen RS, ECA y estudios observacionales y que se han centrado en evaluar la reactivación de la infección por herpes zoster, la diseminación de la infección a otras zonas y la aparición de eventos graves como la neuralgia posherpética. Ninguno de los estudios identificados registró ningún caso de neuralgia posherpética. La evidencia resulta concluyente respecto a la frecuencia de infección por HZ en pacientes tratados con FAMEb/sd en comparación con los FAMEsc o entre ellos.

El grupo elaborador ha considerado el balance beneficio-riesgo favorable a favor de la utilización de los FAMEb/sd en pacientes con AR ya que estos fármacos tienen grandes beneficios para el paciente, sin suponer un riesgo elevado de reactivación del HZ, en la mayoría de los casos y sobre todo ahora que existe una vacuna recombinante. Así, el grupo elaborador en base a la evidencia, a la experiencia clínica y a su propio criterio, ha emitido una recomendación que va a favor de evaluar los posibles riesgos de reactivación de la infección por HZ y otra en contra de la administración de la vacuna con virus atenuados debido a la inmunosupresión y a que ya existe una vacuna recombinante. Además, se ha emitido una recomendación de BPC a favor de la vacuna recombinante antes del tratamiento con FAMEb, dependiendo de los factores de riesgo, y otra a favor de la vacuna antes de los FAMEsd en todos los casos. Al existir una vacuna

recombinante apta para todos, el GE ha desechado la posibilidad de no recomendar ciertos tratamientos en pacientes con riesgo elevado de reactivación de HZ.

No se han encontrado datos sobre el efecto de la vacuna recombinante en la reducción de la incidencia del HZ en pacientes con artritis reumatoide tratados con FAMEb o FAMEsd.

## Justificación detallada

### FAME biológicos

#### *FAME biológicos anti-TNF*

Se han identificado 2 estudios observacionales basados en registros administrativos procedentes de EEUU (n=11881; n=21817) e incluidos en una RS que recogen datos sobre el riesgo de infección por HZ asociados al uso de IFX frente a ADA. Los resultados sobre tasa de incidencia/1000 pacientes-año mostraron una HR de 1,5; IC95% 1,1 a 2,0 y de 0,85; IC95% 0,55 a 1,22, respectivamente<sup>69</sup>. También se ha identificado otro registro incluido en la misma RS (n=5040) que muestra un riesgo de infección (RDI) de 0,80; IC95% 0,418 a 1,38 cuando se compara ETA vs. ADA o IFX<sup>69</sup>. Por último, se ha identificado un estudio observacional que evalúa la seguridad de CZP con un seguimiento de 12 meses con un total de 168 pacientes y 1 evento<sup>70</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado de baja a muy baja, debido en algunos casos a sesgos de imprecisión importantes en el caso de la RS y a un riesgo poco claro en la generación de la secuencia de aleatorización, ocultación de la asignación y cegamiento de la evaluación de resultados en el estudio observacional.

### Otras consideraciones

Adicionalmente, en un estudio observacional basado en el registro alemán RABBIT, donde han comparado las tasas de eventos e incidencias del HZ en pacientes con AR en tratamiento con FAMEsc, FAMEb, y FAMEsd. El riesgo de infección fue mayor en los anti-TNF frente a los FAMEsc. Dentro de los anti-TNF, la incidencia fue mayor en los anticuerpos monoclonales, frente al etanercept<sup>71</sup>.

En la comparación de los efectos indeseables la evidencia muestra que el riesgo de reactivación para los anti-TNF, del virus de la varicela-zoster, es pequeño. El grupo elaborador en base a estos estudios y su propio criterio considera que estos medicamentos pueden ser seguros en este grupo de pacientes.

### *FAME biológicos no anti-TNF*

Se ha identificado un estudio observacional basado en registros que evalúa los efectos de ABA comparado con anti-TNF (ADA, CZP, ETN, GOL e IFX) sobre el riesgo de HZ (n=11248 pares de pacientes). Los resultados sobre tasa de eventos mostraron una HR de 1,00; IC95% 0,73 a 1,37; y en cuanto a la tasa de incidencia/1000 pacientes-año un RDI de 1,00; IC95% 0,72 a 1,39. Como los pacientes de ABA pudieron haber sido tratados con anti-TNF y viceversa, se realizó un análisis de sensibilidad que incluyó solo a pacientes naïve de ambos grupos<sup>72</sup>.

Cuando se compara ABA en monoterapia frente a ABA asociado a MTX o frente a MTX en monoterapia se ha identificado un ECA, con un seguimiento de 18 meses y un total de 351 pacientes que mostró como resultados sobre la tasa de eventos un RR de 3,00; IC95% 0,12 a 72,89 y un RR de 3,07; IC95% 0,12 a 74,77, respectivamente. Los pacientes presentaban una AR de reciente aparición, por lo que podrían tener minimizado el riesgo de HZ<sup>73</sup>.

Además, se ha identificado un estudio observacional de muy baja calidad que evalúa la seguridad de TCZ (8 mg/Kg IV cada 4 semanas), con un seguimiento de 13 meses en un total de 850 pacientes. La tasa de eventos fue de 1,43% y la tasa de incidencia de 1,67 por 100 pac/año. El intervalo de edad y la duración de la AR de los pacientes incluidos en el estudio es muy amplio<sup>74</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja o muy baja, debido a la falta de generación de la secuencia de aleatorización, ocultación de la asignación y cegamiento de la evaluación de los resultados o a tratarse de estudios sin grupo comparador.

En la comparación de los efectos indeseables la evidencia muestra que el riesgo de reactivación para los anti-TNF, del virus de la varicela-zoster, es pequeño. El grupo elaborador en base a estos estudios y su propio criterio considera que estos medicamentos pueden ser seguros en este grupo de pacientes.

Otras consideraciones: Otros estudios fuera del cuerpo de la evidencia revisada no encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de infección por herpes zóster entre anti-TNF y no anti-TNF<sup>75</sup>. En el registro Rabbit mencionado anteriormente dentro de los FAMEb no anti-TNF hubo más riesgo de infección por HZ en los pacientes en tratamiento con RTX (10,3; IC95% 8,0 a 13,0) en comparación con ABA (8,4; IC95% 5,9 a 11,8 y TCZ (8,8; IC95% 6,9 a 11,0)<sup>71</sup>.

## FAME sintéticos dirigidos

### Tofacitinib

Se han identificado dos estudios que evaluaron la seguridad de tofacitinib frente a adalimumab<sup>76</sup> o frente a los biológicos en general<sup>37</sup>.

#### *Tofacitinib + MTX vs. adalimumab + MTX*

Se han identificado dos ECA (Oral Standard n= 715 y Oral Strategy n=1146) incluidos en una RS que evalúa la seguridad de TOFA (5/10 mg/12h), asociado a MTX, comparado con ADA (40 mg SC), también asociado a MTX, y con un seguimiento de 24 semanas. El porcentaje de infecciones según la tasa de eventos se situó entre 0-3% en el grupo de TOFA asociado a MTX, frente al 0-2% en el grupo de ADA + MTX<sup>76</sup>.

Además, se registraron un caso de HZ grave de diseminación a otras regiones en el grupo tratado con TOFA en monoterapia, un caso más en el grupo tratado con TOFA+MTX y otro en el grupo de ADA+MTX (ORAL-Strategy)<sup>76</sup>.

#### *Tofacitinib vs FAME biológicos*

Se ha identificado un estudio observacional basado en bases de datos administrativas que recoge datos sobre el riesgo de infección por herpes zoster asociado al uso de TOFA vs FAMEb (n=130.718), con un seguimiento medio de 168-182 días. Los resultados sobre tasa de eventos mostraron una HR en torno a 2 para el TOFA frente a los FAMEb evaluados (en el anexo 10.3 se muestran los resultados detallados según el FAMEb con el que se hace la comparación)<sup>37</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado de moderada a baja al no haberse considerado el riesgo de sesgo de los estudios en la descripción de los resultados, no ser evaluado el sesgo de publicación o tratarse de estudios observacionales sin grupo comparador.

### Consideraciones adicionales:

En el estudio ORAL Surveillance se evidenció un aumento del riesgo de reactivación del virus varicela-zóster en los pacientes mayores de 65 años frente a los que tenían entre 50-65, en todos los grupos de tratamiento. El HR de aparición de un episodio de HZ en los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día frente a los anti-TNF fue de 3,28 (IC95% 2,44 a 4,41)<sup>21</sup>.

En la comparación de los efectos indeseables la evidencia muestra que el riesgo de reactivación del virus de la varicela-zoster es más alto en los pacientes en tratamiento con TOFA; pero el grupo elaborador en base a estos estudios y su propio criterio considera que estos

medicamentos pueden ser seguros en este grupo de pacientes si se toman las precauciones recomendadas.

#### *Baricitinib/upadacitinib*

Se han identificado tres estudios que evaluaron la seguridad de baricitinib y/o upadacitinib<sup>76-78</sup>.

#### *Baricitinib + MTX o upadacitinib + MTX vs. adalimumab + MTX o MTX monoterapia*

Se han identificado dos ECA (RA-BEAM n=1305 y SELECT-COMPARE n=1629) incluidos en una RS que evalúa la seguridad de BARI (4 mg), asociado a MTX, frente a ADA (40 mg SC), también asociado a MTX; y la seguridad de UPA (15mg), asociado a MTX, frente a ADA (40 mg SC), también asociado a MTX y con un seguimiento entre 24-26 semanas. El porcentaje de infecciones según la tasa de eventos se situó en  $\leq 1\%$  en todos los grupos<sup>76</sup>.

Se registró un caso de diseminación a otras regiones en el grupo BAR+MTX que se recuperó sin complicaciones y algunos casos leves que afectaron a un único dermatoma en el grupo de UPA<sup>76</sup>.

#### *Baricitinib*

Se ha identificado un estudio observacional de muy baja calidad que evalúa la seguridad de BARI (4 mg/día) con un seguimiento de 12 meses en un total de 446 pacientes. La tasa de eventos fue de 6/446 (1,3%). La reactivación por HZ estaba significativamente asociada al tratamiento con glucocorticoides<sup>77</sup>.

#### *Upadacitinib 15 vs. upadacitinib 30 mg*

Se han identificado un ECA (SELECT-BEYOND) que recoge datos sobre el riesgo de infección por herpes zoster asociado al uso de UPA 15 mg vs. UPA 30 mg con un seguimiento de 3 y 6 meses (n=149). Los resultados sobre tasa de eventos mostraron una HR de 0,26; IC95% 0,03-2,27 y de 0,95; IC95% 0,14-6,65, a los 3 y 6 meses, respectivamente. Además, se registraron algunos casos de diseminación a otras regiones, en los que la mayoría fueron leves y todos excepto 1, afectaron a un único dermatoma. Se reportaron 2 casos graves en el grupo tratado con UPA 30 mg (ambos con afectación oftálmica y 1 de ellos además con afectación de múltiples dermatomas). Ningún paciente del estudio había sido vacunado<sup>78</sup>.

La calidad de la evidencia para la comparación de BARI y UPA frente a ADA se ha considerado moderada al no haberse considerado el riesgo de sesgo de los estudios en la descripción de los resultados y no ser evaluado el sesgo de publicación. En los demás estudios la calidad se ha

considerado entre baja y muy baja debido, sobre todo, a la falta de ocultación de la asignación y cegamiento de evaluación de resultados o al tratarse de estudios sin grupo comparador.

En la comparación de los efectos indeseables la evidencia muestra que el riesgo de reactivación del virus de la varicela-zoster es moderado; pero el grupo elaborador en base a estos estudios y su propio criterio considera que estos medicamentos pueden ser seguros en este grupo de pacientes sobre todo si se toman las precauciones adecuadas como limitar el uso de esteroides.

#### Otras consideraciones:

En el registro Corrona el HZ fue significativamente mayor para TOFA: 1,44; IC 95% 1,03 a 1,94 que para los FAMEb: 0,65; IC 95% 0,52 a 0,81. La HZ ajustada fue 2,32; IC 95% 1,43 a 3,75;  $p=0,001$ <sup>79</sup>.

En el registro Rabbit el riesgo para el HZ fue mayor en los pacientes con FAMEsd (21,5; IC 95% 16,4 a 27,9), seguidos de RTX (EAER 21,5; IC 95 % 16,4 a 27,9), anticuerpos monoclonales anti-TNF (9,3; IC95% 7,7 a 11,2), en comparación con inhibidores del receptor de la interleucina 6 (8,8; IC 95 % 6,9 a 11,0), etanercept (8,6; IC 95%: 6,8 a 10,8), abatacept (8,4; IC 95%: 5,9 a 11,8) y FAMEsc (7,1, IC del 95 %: 6,0 a 8,3)<sup>71</sup>.

Se ha identificado también una RS en la que se concluye que, entre los FAMEsd evaluados (TOFA, BARI y UPA), la incidencia de HZ es más alta de lo esperado para la población (3,23 por 100 años-paciente)<sup>35</sup>.

Por lo que respecta a filgotinib solo hay datos derivados de sus ensayos clínicos. Cuando se compara con MTX, las tasas de infecciones por HZ fueron similares entre ambos fármacos<sup>80-82</sup>.

#### Otros factores de riesgo y pautas de vacunación

El grupo elaborador ha tenido en cuenta estudios de seguridad y registros que han identificado otros factores que influyen en el riesgo de reactivación del HZ. La edad, el sexo, el uso de GLC, el lugar de origen (Asia frente a Europa) o las infecciones previas son factores que aparecen asociados con el incremento del riesgo de HZ<sup>66, 67, 83, 84</sup>.

En general, las vacunas vivas atenuadas deben evitarse en pacientes en terapia inmunosupresora, ya que estas vacunas contienen microorganismos vivos atenuados que teóricamente podrían causar infecciones en la población inmunodeprimida. En cuanto a la vacunación contra el HZ, un estudio en pacientes con enfermedades inmunomediadas, ha evaluado la seguridad de la vacuna viva atenuada. En pacientes de 60 años o más, tratados con

inmunosupresores, incluidos FAMEb, no se demostró ningún aumento en la incidencia de HZ relacionado con la vacuna en los primeros días después de la vacunación<sup>85</sup>.

Finalmente, la actualización del 2019 de las recomendaciones de la EULAR sobre la vacunación en pacientes con enfermedades inmunomediadas también recoge recomendaciones similares sobre la vacunación del HZ<sup>10</sup>.

No se dispone de estudios de la vacuna recombinante del HZ en pacientes en tratamiento con FAMEsd para poder evaluar su efectividad en esta población.

No se han podido identificar estudios que evalúen los desenlaces reportados por los pacientes. Sin embargo, el grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista incertidumbre o variabilidad importante en cuanto a cómo los pacientes valoran esos desenlaces.

Se desconoce cuál es el coste de la reactivación del HZ en los pacientes con AR tratados con FAMEb/sd porque no se han identificado estudios al respecto.

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto, pero probablemente los costes derivados del tratamiento de la reactivación sean menores que los costes que se producen derivados de la atención de pacientes, complicaciones, absentismo e incapacidad al dejar sin tratamiento a un paciente con AR.

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en cuanto a la utilización de los distintos fármacos que influyan en el riesgo de reactivación del HZ.

### ***6.5 En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de aparición de cáncer de piel (melanoma y no melanoma) o hematológico de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?***

La asociación entre cáncer y AR se describió por primera vez en 1978 por Isomaki et al, que identificaron que los pacientes con AR tenían un riesgo elevado de linfoma<sup>86</sup>. Desde entonces, se han publicado múltiples estudios sobre la incidencia de cáncer en pacientes con AR, en ocasiones con resultados dispares. Un metaanálisis publicado en 2015, que incluyó 23 estudios observacionales en los que se comparaba el riesgo de cáncer en pacientes con AR con la población general, calculó una tasa de incidencia estandarizada (SIR) global de todos los tipos de cáncer de 1,09 (IC 95% 1,06 a 1,13) para pacientes con AR<sup>87</sup>. La SIR global para linfoma fue de 2,46 (IC 95% 2,05 a 2,96); 3,21 (IC 95% 2,42 a 4,27) para el linfoma Hodgkin y 2,26 (IC 95% 1,82

a 2,81) para el linfoma no Hodgkin. También se sugirió que existe un riesgo incrementado de melanoma en pacientes con AR (SIR 1,23; IC 95% 1,01 a 1,49) aunque un análisis más reciente de varios registros europeos no ha confirmado esta asociación<sup>88</sup>.

Tras el gran aumento de fármacos inmunosupresores disponibles para el tratamiento de la AR, se ha despertado interés sobre el efecto que las nuevas terapias puedan tener sobre el desarrollo de cáncer. Existen numerosos registros y cohortes observacionales en donde se ha podido analizar la relación de las terapias biológicas con el desarrollo de cáncer en pacientes con AR<sup>89-93</sup>. La evidencia procedente de estos estudios observacionales no muestra que exista un aumento en el riesgo de cáncer en general, pero es posible que sí lo haya para neoplasias específicas<sup>94</sup>. Por ello, se requiere una evaluación específica del riesgo de ciertos cánceres en pacientes con AR tratados con terapias avanzadas, incluyendo el cáncer de piel y las neoplasias hematológicas.

## Recomendaciones

**Recomendación 19:** En pacientes con artritis reumatoide que vayan a empezar un tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se deben tener en cuenta los antecedentes de cáncer ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 20:** En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer de piel no melanoma, que necesiten tratamiento con FAMEb o FAMEsd se recomienda un seguimiento dermatológico periódico para detectar recidivas ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 21:** En pacientes con artritis reumatoide y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAMEsd, se recomienda una revisión dermatológica periódica\* ([Recomendación de BPC](#)).

*\*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE y de la Agencia Española del Medicamento.*

**Recomendación 22:** En pacientes con AR y antecedentes de cáncer hematológico/linfoma que requieran terapia biológica, se recomienda usar preferentemente rituximab ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 23:** No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de anti-TNF o FAMEsd en pacientes con antecedentes de cáncer hematológico ([Recomendación de BPC](#)).

## Justificación

El grupo elaborador ha analizado los datos disponibles de los estudios sobre el desarrollo de melanoma, cáncer de piel no melanoma y los diferentes tipos de cáncer hematológico en pacientes que reciben tratamiento con FAMEb/sd. Se han incluido 3 revisiones sistemáticas, 1 ECA (estudio de extensión), 7 estudios observacionales con comparador y 4 estudios sin grupo comparador (registros y series de casos).

Los estudios con FAMEb no muestran un mayor riesgo de cáncer de piel o hematológico en pacientes que reciben biológicos frente a FAMEsc, salvo por abatacept que en varios estudios ha mostrado un riesgo ligeramente más elevado de cáncer de piel no melanoma<sup>75, 95</sup>.

Los ensayos clínicos con FAMEsd no han mostrado un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de piel no melanoma<sup>6, 96</sup> aunque sí parece haber una tendencia. En la RS de Sepriano *et al*<sup>75</sup> no se analizó específicamente este desenlace, pero sí se revisaron de forma general los aspectos de seguridad de los estudios incluidos, señalando que hubo un mayor número de casos de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con JAKi en comparación con los tratados con placebo o comparador activo. La RS de Solipuram *et al*<sup>96</sup> no encontró un aumento significativo de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con JAKi. En el estudio ORAL Surveillance<sup>6</sup>, tofacitinib no alcanzó criterios de no inferioridad para el desarrollo de cáncer en comparación con los anti-TNF. En el subanálisis posterior se detectó un aumento no significativo del cáncer de piel no melanoma en pacientes que recibieron tofacitinib en comparación con los anti-TNF, tanto cuando se comparaban ambas dosis de tofacitinib juntas como por separado. Además, en este subanálisis se detectó que en el grupo de 2911 pacientes que recibieron tofacitinib (ambas dosis) ocurrieron 10 linfomas en comparación con un único caso de linfoma en los 1451 pacientes que recibieron anti-TNF<sup>97</sup>. En el estudio STAR-RA<sup>98</sup> en vida real, la HR para aparición del cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los pacientes que recibieron anti-TNF fue 1,15 (IC 95% 0,96 a 1,39). En este estudio también se evaluó la aparición de cánceres linfáticos y hematopoyéticos, siendo la HR para tofacitinib en comparación con anti-TNF de 0,91 (IC 95% 0,53 a 1,58), sin embargo, este estudio tiene el inconveniente de que la duración del tratamiento es mucho menor que la del estudio ORAL Surveillance por lo que los resultados no son concluyentes.

Las recomendaciones emitidas son débiles debido a que la calidad de la evidencia disponible fue baja o moderada. En todo caso, la evidencia apoya el uso de fármacos biológicos y JAKi para el tratamiento de la AR ya que los beneficios para el control y pronóstico de la enfermedad superan ampliamente el riesgo de cáncer.

## Justificación detallada

### FAME biológicos

#### *FAME biológicos vs FAME convencionales*

Se ha identificado una RS<sup>75</sup> que evalúa la seguridad de los FAMEb y FAMEsd. Incluye un estudio observacional que evaluó el riesgo de melanoma, no melanoma y cáncer hematológico<sup>99</sup>. Los resultados no muestran un riesgo mayor de aparición de melanoma en el grupo que recibió FAMEb en comparación con los FAMEsc. La HR ajustado (aHR) para cada uno de los fármacos fue TCZ <5 eventos, ABA 1,4 (IC 95% 0,7 a 3,1), RTX 0,7 (IC 95% 0,4 a 1,4) y anti-TNF 0,8 (IC 95% 0,6 a 1,2). Para el cáncer de piel no melanoma, las HR no mostraron un riesgo incrementado de aparición de este tipo de cáncer con TCZ 0,9 (IC 95% 0,4 a 2,2), RTX 1,0 (IC 95% 0,7 a 1,6) y anti-TNF 1,1 (IC 95% 0,8 a 1,4); pero si hubo un mayor riesgo con abatacept en frente a los FAMEsc, aHR 2,15 (IC 95% 1,31 a 3,52). En relación al cáncer hematológico, tampoco se sugiere la existencia de mayor riesgo con los FAMEb: TCZ <5 eventos, ABA 1,0 (IC 95% 0,5 a 2,0), RTX 0,7 (IC 95% 0,5 a 1,2), y anti-TNF 0,9 (IC 95% 0,7 a 1,1). El linfoma fue evaluado en otro de los estudios incluidos<sup>100</sup>, y se concluye que no existe un mayor riesgo de linfoma con los FAMEb frente a los FAMEsc: IFX 0,9 (IC 95% 0,4 a 2,1), ETA 1,0 (IC 95% 0,5 a 2,3), ADA 1,0 (IC 95% 0,5 a 2,0) y anti-TNF 1,0 (IC 95% 0,6 a 1,8).

Hay otra RS<sup>101</sup> que evalúa únicamente la aparición de cáncer de piel no melanoma en pacientes que habían recibido anti-TNF. El RR global de cáncer de piel no melanoma fue 1,28 (IC 95% 1,19 a 1,38). Este aumento se debió al cáncer escamoso, ya que cuando se calcularon el riesgo por separado según el subtipo de cáncer la RR para el Ca escamoso fue 1,30 (IC 95% 1,09 a 1,54) y para el cáncer basocelular 1,13 (IC 95% 0,97 a 1,31).

Se han identificado también cuatro estudios observacionales que muestran los siguientes resultados: al evaluar el riesgo de melanomas y cáncer linfático de los anti-TNF frente a pacientes naïve a biológicos se mostró un RR de 1,18 (IC 95%: 0,29 a 4,70) para melanoma y un RR 0,79 (IC 95% 0,25 a 2,55) para cáncer linfático<sup>102</sup>. En pacientes con AR de inicio se encontró una tasa de incidencia estandarizada (SIR) de cáncer hematológico de 2,7 (IC 95% 0,6 a 7,8) y la SIR para el linfoma no Hodgkin fue de 2,9 (IC 95%: 0,4 a 10,5) y para leucemia de 3,2 (IC 95%: 0,1 a 18,0)<sup>103</sup>. Al evaluar la incidencia de diferentes tipos de linfoma también se reportaron una aHR asociada al tratamiento con FAMEb (vs no FAMEb) de 1,08 (IC 95%: 0,83 a 1,41); no encontrándose diferentes riesgos para los diferentes anti-TNF, ni ningún patrón diferente en los resultados para ningún subtipo de linfoma<sup>104</sup>. Y, por último, al analizar la distribución entre los diferentes subtipos de linfoma con anti-TNF; la Incidencia/100.000 py (IC 95%) fue de 89 (79 a

100) para bio naïve; 81 (70 a 94) con anti-TNF; 20 (7 a 44) para RTX; 177 (57 a 413) para TCZ y 60 (7 a 216) para ABA<sup>105</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado moderada. En el caso de las RS porque no se utilizó una estrategia de búsqueda exhaustiva y no se reportaron claramente las exclusiones y las desviaciones del protocolo. Y entre los estudios observacionales, porque algunos de ellos no ajustaron por factores de confusión<sup>102, 103</sup>.

En la comparación de los efectos indeseables, la evidencia muestra que el riesgo de melanoma y cáncer hematológico de un FAMEb frente al de un FAMEsc es similar. El grupo elaborador considera por tanto que estos riesgos son despreciables.

Sin embargo, en cuanto al cáncer de piel no melanoma, sí se encontró un ligero aumento de la incidencia en pacientes tratados con ABA y anti-TNF; aunque el grupo elaborador considera este efecto pequeño.

#### *Abatacept vs otros biológicos*

Se han identificado dos estudios observacionales. Uno de ellos evalúa el riesgo de cáncer de ABA como primer biológico frente a otros biológicos y los resultados mostraron una HR ajustada de 0,77 (IC95% 0,38 a 1,59) para desarrollo de melanoma; de 1,20 (IC95% 1,03 a 1,39) para el desarrollo de cáncer de piel no melanoma, y de 1,14 (IC95% 0,63 a 1,79) para linfoma<sup>95</sup>. El otro estudio evaluaba tasas de cáncer generales y específicas de ABA frente a otras terapias biológicas y mostraron una HR de 1,1 (IC95% 0,93 a 1,3) para cáncer de piel no melanoma y de 1,27 (IC95% 0,94 a 1,72) en linfoma<sup>29</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado moderada, ya que ambos estudios no eran aleatorizados, aunque presentaban un riesgo de sesgo bajo.

En la comparación de los efectos indeseables la evidencia muestra que el riesgo de melanoma y cáncer hematológico en pacientes que reciben abatacept frente a otros biológicos es similar. El grupo elaborador considera que estos riesgos son despreciables. Sin embargo, se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma en pacientes que reciben abatacept frente a otros biológicos y el grupo elaborador ha considerado este riesgo pequeño.

#### *Tocilizumab vs anti-TNF*

Se ha identificado un estudio observacional que evalúa el riesgo de cáncer de TCZ frente a los anti-TNF. Los resultados muestran una HR de 0,71 (IC95% 0,36 a 1,40) para melanoma; de 1,31 (IC95% 0,60 a 2,88) para linfoma no Hodgkin, y de 0,95 (IC95% 0,32 a 2,79) para leucemia<sup>106</sup>.

La calidad de la evidencia fue moderada por tratarse de un estudio no aleatorizado con bajo riesgo de sesgo.

En la comparación de los efectos indeseables la evidencia muestra que el riesgo de melanoma, linfoma o leucemia de TCZ frente al de un anti-TNF es similar. El grupo elaborador considera por tanto que estos riesgos son despreciables.

#### *FAME biológicos sin comparador*

Se han identificado dos estudios observacionales sin comparador. Uno de ellos evalúa si la adición de fármacos biológicos (anti-TNF, TCZ o ABA) a MTX aumentaba el riesgo de cáncer. Los resultados mostraron una OR de 0,96 (IC95% 0,66 a 1,41) para el desarrollo de melanoma y de 0,54 (IC95% 0,40 a 0,71) para la leucemia<sup>107</sup>. El otro estudio evalúa el riesgo de cáncer en pacientes tratados con IFX, GOLsc y GOLiv. Las tasas de aparición de cáncer por 100 paciente-años de seguimiento fueron: 1) en el caso de Ca basocelular 0,07 con IFX y 0,19 con GOLsc; para Ca escamoso 0,14 con IFX. 2) En cuanto a cáncer hematológico 0,7 con IFX tanto para el linfoma en general como para el linfoma no Hodgkin y 3 casos de leucemia (tasa 0,28/100 py) con GOLsc.<sup>108</sup>

La calidad de la evidencia fue baja para melanoma y moderada para cáncer de piel no melanoma, linfoma y leucemia. En el caso del melanoma, la calidad viene condicionada por el estudio de Inose<sup>107</sup>, que fue baja ya que no es un estudio prospectivo, los pacientes no se reclutaron consecutivamente ni están en la misma fase de la enfermedad, no se describen intervenciones adicionales, los evaluadores no estaban cegados ni se describen las pérdidas durante el seguimiento. La calidad de la evidencia para cáncer de piel no melanoma y los cánceres hematológicos proviene de estudios observacionales con bajo riesgo de sesgo.

En la comparación de los efectos indeseables los estudios no muestran un aumento de los distintos cánceres en pacientes con AR que reciben distintos biológicos por lo que el grupo elaborador considera los efectos indeseables como despreciables.

#### FAME sintéticos dirigidos

##### *JAKi + MTX vs MTX*

Una de las RS ya mencionadas incluyó información de los aspectos de seguridad de los ECA incluidos, señalando que se encontró un número mayor de casos de cáncer de piel no melanoma en el caso de los JAKi en comparación con el placebo o un comparador activo<sup>75</sup>.

Otra de las RS identificadas no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió JAKi + MTX frente al grupo que recibió solo MTX en el cáncer de piel no melanoma (RR 1,44; IC 95% 0,36 a 5,76; p=0,61)<sup>96</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja debido a deficiencias menores en la metodología de la RS (búsqueda restringida, no justificación de exclusiones, etc.).

En la comparación de los efectos indeseables la evidencia muestra que el riesgo de aumento de cáncer de piel o hematológico en los pacientes que reciben un JAKi en combinación con MTX frente al de los que reciben solo MTX es similar. El grupo elaborador considera por tanto que estos riesgos son despreciables.

#### *Tofacitinib vs anti-TNF*

Se ha identificado un ensayo clínico de extensión a 9,5 años que evalúa la seguridad y eficacia de TOFA frente a los anti-TNF. Los resultados mostraron un RR de 0,18(IC 95% 0,04 a 0,95) en el caso de cáncer de piel melanoma; RR 1,99 (IC 95% 1,16 a 3,44) para no melanoma, y RR 4,98(IC 95% 0,64 a 38,90) para cáncer hematológico linfoma<sup>6,97</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado moderada debido a que se trata de un estudio abierto de extensión en el que, aunque sin cegamiento de participantes ni evaluadores, hay que tener en cuenta su tamaño muestral y duración.

En la comparación de los efectos indeseables, la evidencia muestra que el riesgo de cáncer de piel no melanoma en pacientes que reciben TOFA en comparación con anti-TNF está aumentado significativamente. Sin embargo, el grupo elaborador considera que estos riesgos son pequeños.

#### Consideraciones adicionales:

En el estudio ORAL Surveillance se evidenció un aumento de la tasa de incidencia de linfoma con tofacitinib frente a la encontrada con los anti-TNF. Aunque los números fueron muy pequeños, 11 casos en 4362 pacientes, 10 casos aparecieron con tofacitinib y 1 solo con anti-TNF<sup>97</sup>.

No se han podido identificar estudios que evalúen los desenlaces reportados por los pacientes. Sin embargo, el grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista incertidumbre o variabilidad importante en cuanto a cómo los pacientes valoran esos desenlaces.

Se desconoce cuál es el coste del cáncer de piel y el hematológico en pacientes con artritis reumatoide tratados con FAMEsd o FAMEb porque no se han identificado estudios al respecto.

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas.

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad que influyan en el riesgo de cáncer.

### **6.6 En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de aparición de enfermedad tromboembólica de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?**

Distintos estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes con AR tienen de 2 a 3 veces más riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE) que la población general, incluso cuando se realiza un ajuste estadístico con factores de confusión, como es la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular<sup>109</sup>. De hecho, se ha establecido una interdependencia entre inflamación y la elevación de determinadas citoquinas proinflamatorias como IL6 e IL8 y la activación de vías de coagulación responsable de la tendencia trombótica. Además, se ha descrito que en relación con la inflamación mantenida se produce disfunción endotelial y estasis venoso que favorecen la activación de la cascada de la coagulación<sup>110-112</sup>.

Dada la vinculación con la actividad inflamatoria de la enfermedad, el uso de fármacos capaces de controlarla reduce el riesgo de ETE, pero no lo elimina completamente y se han descrito ETE durante el tratamiento con distintos FAMEsc/b/sd<sup>75, 76, 113</sup>. En la AR además de los factores de riesgo clásicos de ETE como el sedentarismo, la obesidad, el estado postquirúrgico, la ingesta de anticonceptivos o inhibidores de la COX2 se debe tener en cuenta de que uno de los factores más importantes es la actividad de la enfermedad, por lo que su reducción, independientemente del tratamiento debe ser un factor de prevención de la ETE<sup>114</sup>.

Surge pues como una necesidad, el analizar la evidencia disponible sobre el riesgo de ETE asociado con el uso de los fármacos biológicos y sintéticos dirigidos, para mejorar la atención de nuestros pacientes.

### **Recomendaciones**

**Recomendación 24:** En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con terapia biológica o dirigida se recomienda hacer una evaluación previa para estimar la presencia de factores de riesgo de enfermedad tromboembólica ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 25:** En pacientes con artritis reumatoide sin factores de riesgo de enfermedad tromboembólica, se podrían utilizar, indistintamente, los FAMEb y FAMEsd ([Recomendación débil a favor](#)).

**Recomendación 26:** En pacientes con artritis reumatoide con factores de riesgo relevantes de enfermedad tromboembólica, se sugiere evitar los FAME sintéticos dirigidos\* ([Recomendación de BPC](#)).

*\*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ETE parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas.*

**Recomendación 27:** En pacientes con artritis reumatoide que presenten factores de riesgo de enfermedad tromboembólica en los que se tenga que utilizar FAME sintéticos dirigidos se sugiere utilizar la dosis más baja y controlar el resto de factores de riesgo ([Recomendación débil a favor](#)).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de subgrupo

No existe evidencia suficiente para añadir anticoagulación profiláctica en estos casos, salvo que esté indicada por la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

## Justificación

El grupo elaborador ha analizado los datos disponibles de los estudios sobre eventos tromboembólicos en pacientes con AR tratados con FAMEb y FAMEsd. Se han incluido un total de 24 artículos que comprenden: 5 revisiones sistemáticas, 3 ECA y 16 estudios observacionales. Los estudios con FAMEb van en la misma línea, mostrando un riesgo de evento tromboembólico similar en los pacientes que los reciben frente a placebo o FAMEsc. En los estudios con FAMEsd se mantiene el riesgo, aunque se observa una mayor tendencia, que no alcanza la significación estadística, en los grupos con mayor riesgo cardiovascular y con mayores dosis. Sin embargo, el estudio Oral Surveillance en población mayor de 50 años con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, ha demostrado un aumento de la incidencia de ETE del tofacitinib comparado con los anti-TNF y sobre todo con las dosis altas de 10 mg dos veces al día. Todos los ETE se produjeron en pacientes con factores de riesgo significativo, sobre todo el haber tenido un evento de estas características previo. Aunque este estudio se limita al Tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ETE parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas.

Las recomendaciones emitidas son débiles o muy débiles debido a la escasa calidad de la evidencia disponible; pero va a favor de la utilización de estos fármacos que pueden tener grandes beneficios para el paciente, sin suponer un riesgo elevado de evento tromboembólico.

## Justificación detallada

### FAMEb (agrupados)

#### *FAMEb vs. FAMEsc*

Se ha identificado 1 estudio observacional basado en un registro (n= 29481), que evalúa el riesgo de eventos tromboembólicos del tratamiento con un FAMEb (con o sin otro FAMEsc) frente a MTX en monoterapia y frente a otros FAMEsc (sin tratamiento concomitante con MTX o FAMEb). Los resultados para trombosis venosa mostraron una HR de 1,83; IC95% 0,91 a 3,66<sup>115</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja, debido a la falta de claridad en los resultados dados por episodios de tratamiento en lugar de hacerlo por pacientes.

En la comparación de los efectos indeseables el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica de un FAMEb frente al de un FAMEsc es similar. Aunque hay un mayor número de eventos tromboembólicos en el grupo de FAMEsc, sin embargo, no llega a ser estadísticamente significativo. El grupo elaborador precisa que en estos casos habría que tomar como factor confundidor la actividad de la enfermedad, ya que los pacientes en tratamiento con FAMEb tienen un mejor control de la inflamación. A favor de esto iría el hecho de que los eventos son más frecuentes al inicio del tratamiento con FAMEb, en los primeros 180 días.

#### *FAMEb/FAMEsd vs. FAMEsc o sin comparador*

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro que evalúa las tasas de incidencia de TEV en pacientes con AR en tratamiento con diferentes FAME y pacientes que cambian de FAME (*switchers*)(n=148228)<sup>116</sup>.

Las tasas de incidencia para la cohorte FAMEb/FAMEsd (*novo*) muestran como resultados para TEV una IR de 0,60 (IC 95% 0,52 a 0,68); en TVP una TI 0,45 (IC 95% 0,38 a 0,52) y en EP IR 0,27 (IC 95% 0,21 a 0,32).

Para la cohorte FAMEb/FAMEsd (*switchers*), el resultado de la IR para TEV fue de 0,86 (IC 95% 0,70 a 1,03); en TVP IR 0,57 (IC 95% 0,44 a 0,70) y para EP IR 0,48 (IC 95% 0,34 a 0,61). El HR ajustado para la comparación FAMEb/FAMEsd (*novo*) vs. FAMEsc fue de 1,13 (IC 95% 0,99 a 1,28) y para la comparación de FAMEb/FAMEsd (*switchers*) vs. FAMEsc fue de 1,36 (IC 95% 1,16 a 1,58).

La calidad de la evidencia se ha considerado muy baja, debido a la falta de claridad en los sesgos en la inclusión de participantes y las pérdidas de seguimiento.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica de un FAMEb frente al de un FAMEsc es similar.

## ANTI-TNF

### *Anti-TNF vs. FAMEsc*

Se han identificado 2 estudios observacionales que evalúan el riesgo de TEV en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF frente a tratamiento con FAMEsc, uno basado en un registro<sup>117</sup> y otro transversal<sup>118</sup>. En el registro que incluyó 15.554 pacientes, se incluyeron 4.267 tratados con adalimumab, 4.139 con etanercept y 3.475 con infliximab, frente a 3.673 tratados con metotrexato. El HR, ajustado por factores de riesgo en el grupo anti-TNF, fue de 0,8 (IC 95% 0,5 a 1,5).

Teniendo en cuenta los diferentes anti-TNF evaluados los resultados también ajustados por factores de riesgo fueron los siguientes: grupo de ADA, HR 0,8 (IC 95% 0,4 a 1,4); grupo de ETA, HR 0,8 (IC95% 0,4 a 1,4), y grupo de IFX, HR 1,1 (IC 95% 0,6 a 1,9).

En el estudio transversal<sup>118</sup>, de los 595 pacientes incluidos se identificó 1 TEV en uno de los 196 pacientes tratados con infliximab.

También se evalúa el riesgo de evento tromboembólico tras cirugía ortopédica<sup>117</sup>, obteniéndose una OR ajustada en el grupo anti-TNF de 1,3 (IC 95% 0,4 a 4,5); 4,5 TEV con ADA (IC 95% 0,9 a 8,2) frente a 3,0 con FAMEsc (IC 95% 0 a 6,3); 2,9 TEV con ETA (IC 95% 0,6 a 5,2) frente a 3,0 (IC 95% 0 a 6,3) y 5,1 TEV con IFX (IC 95% 1,0 a 9,3) frente a 3,0 (IC 95% 0 a 6,3).

La calidad de la evidencia se ha considerado muy baja debido a la falta de claridad en el número de participantes y las pérdidas.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica de un anti-TNF frente al de un FAMEsc es similar, incluso tras cirugía general u ortopédica.

### *Tocilizumab*

Se ha identificado un estudio observacional que evalúa la seguridad de TCZ frente a placebo y agrupa datos de seguridad procedentes de 5 ECA y 2 estudios de extensión (n= 4199), con una duración media del tratamiento de 2,4 años<sup>119</sup>. Los resultados muestran una tasa de incidencia de EP de 0,3/100 PY en el grupo TCZ y 0,2/100 PY en el grupo placebo. Los eventos sólo se produjeron en el grupo de TCZ tratados con 8mg/kg.

La calidad de la evidencia se ha considerado muy baja, debido a la falta de datos en cuanto a criterios de inclusión/exclusión, pérdidas y ajuste por factores de confusión.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica de un TCZ frente al de placebo es similar.

### *Rituximab*

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro que evalúa la seguridad de rituximab en pacientes con AR que presentan respuesta inadecuada a  $\geq 1$  anti-TNF (n=989), con una duración media de seguimiento de 3,9 años<sup>120</sup>. Además, el 58,5% de los pacientes presentaban historia de enfermedad cardiovascular. Se observaron 22 eventos TEV. La tasa de incidencia de TVP fue 0,42/100 PY (IC95% 0,25 a 0,68) y la de EP fue 0,26/100 PY (IC95% 0,14 a 0,48). La incidencia de mortalidad fue 1,66 (IC95% 1,30 a 2,13).

La calidad de la evidencia se ha considerado muy baja, debido a que no hubo análisis ajustado por factores de confusión.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica de RTX es bajo.

### *Abatacept*

Se ha identificado un ECA que evalúa la eficacia y seguridad de Upadacitinib 15mg comparado con Abatacept iv durante 24 semanas (n= 612)<sup>121</sup>. Se observaron 2 casos de TEV en el grupo tratado con Upadacitinib (ambos en paciente con factores de riesgo).

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica de ABA frente al de UPA es similar.

### FAMEsd

#### FAMEsd (agrupados)

Se ha identificado una RS que evalúa la seguridad de los FAMEsd (TOFA, BARI, UPA, perfcitinib, decernotinib y filgotinib) frente a placebo (n= 11799). Para TEV no se han encontrado diferencias con el grupo placebo (OR 1,16; IC 95% 0,48 a 2,81; p=0,74). Tampoco se encontraron diferencias en la comparación en el riesgo de TVP o EP: (OR 1,18; IC 95% 0,35 a 3,94; p=0,79) y (OR 0,91; IC 95% 0,30 a 2,77; p=0,87), respectivamente.

La revisión también compara dosis altas frente a dosis bajas de los medicamentos, sin encontrar diferencias en cuanto a TEV, TVP o EP: (OR 0,91; IC 95% 0,36 a 2,25; p=0,83); (OR 1,01; IC 95% 0,25 a 4,16, p=0,99) y (OR 0,85; IC 95% 0,27 a 2,67; p=0,78), respectivamente<sup>122</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja, debido al pequeño tamaño muestral, que en la mitad de los ECA incluidos no se aporta información sobre la aleatorización y que el tiempo de seguimiento para eventos adversos es corto.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de infección grave de un FAMEsd frente al de placebo es similar, siempre que se considere

población general con AR. Sin embargo, también se considera que estos estudios enmascaran el efecto en pacientes que tienen otros factores de riesgo para eventos tromboticos asociados.

### *Tofacitinib*

#### *Tofacitinib vs. placebo o sin comparador*

Se han identificado dos RS<sup>122, 123</sup> que evaluaron la seguridad de TOFA frente a placebo, no encontrando diferencias para el riesgo de TEV, ni para el de TVP o EP: OR 0,06 (0,00 a 0,95;  $p=0,05$ ); OR 0,26 (0,04 a 1,89;  $p=0,19$ ) y OR 0,08; 0,00 a 2,05;  $p=0,13$ ), respectivamente.

Una de las revisiones también evalúa la seguridad de diferentes dosis de TOFA (10mg. vs. 5mg.), sin demostrar diferencias en el riesgo de TEV (OR 1,47; IC 95% 0,25 a 8,50;  $p=0,67$ )<sup>123</sup>.

Se han identificado, además, dos estudios observacionales de baja calidad que evalúan la seguridad de TOFA sin comparador<sup>124, 125</sup> que muestran resultados parecidos y despreciables en cuanto al riesgo de eventos tromboembólicos.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja debido al pequeño tamaño muestral y a que en parte de los ECA incluidos no se aporta información sobre la aleatorización.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de infección grave de TOFA frente al de placebo o entre diferentes dosis de medicamento es similar,

#### *Tofacitinib vs. FAMEb*

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro que evalúa la seguridad de TOFA comparado con anti-TNF (n=87653)<sup>126</sup>. La incidencia de TEV en ambos grupos fue baja <1/100 persona-año, no observándose un aumento de riesgo de TEV absoluto ni relativo para TOFA comparado con anti-TNF. Los HR de TEV, EP y TVP, ajustados por factores de riesgo tromboembólico, de los pacientes en tratamiento con TOFA frente a anti-TNF no mostraron diferencias: HR 0,98 (IC 95% 0,80 a 1,21); HR 1,02 (IC 95% 0,60 a 1,73) y HR 1,00 (IC 95% 0,79 a 1,26), respectivamente.

También se ha identificado otro estudio observacional basado en un registro que evalúa la seguridad de TOFA frente al grupo de FAMEb, con un seguimiento medio de 1,5 años (n=10357)<sup>79</sup>. Se reportaron tasas de incidencia similares en ambos grupos de comparación.

La calidad de la evidencia se ha considerado muy baja, debido al pequeño tamaño muestral y a los posibles sesgos por no aplicar métodos para el control de variables de confusión o en cuanto a la selección de participantes y la información en referencia a los desenlaces de seguridad.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de infección grave de un FAMEsd frente al de los FAMEb es similar.

### *Tofacitinib con y sin factores de riesgo TEV*

Los resultados para la comparación de eventos TEV entre pacientes con y sin factores de riesgo tromboembólico provienen de un estudio observacional basado en un registro<sup>125</sup> y de un ECA<sup>127</sup>. En el estudio de Mease se objetivó que, en presencia de factores de riesgo tromboembólico, había una tasa de incidencia para TEV de 0,35 (IC 95% 0,26 a 0,46) vs. 0,10 (IC95% 0,05 a 0,19), en el grupo sin factores de riesgo. En cuanto a TVP y EP, en el grupo de pacientes con factores de riesgo, la IR fue de 0,21 (IC95% 0,14 a 0,29) y de 0,18 (IC95% 0,12 a 0,26), respectivamente. Mientras que en el grupo de pacientes sin factores de riesgo la IR fue 0,07 (IC 95% 0,02 a 0,14) y 0,04 (IC 95% 0,01 a 0,11).

En el ECA<sup>127</sup>, se comparó la retirada de MTX en pacientes con AR moderada grave en tratamiento combinado con TOFA 11 mg/día y MTX. Se notificó 1 EP en el grupo de TOFA y 2 TEV (1 TVP y 1 EP) en el grupo de terapia combinada.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja debido al posible riesgo de sesgo en dominios como el control confusión o el de información en referencia a los desenlaces de seguridad y el escaso número de eventos.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de TEV de TOFA es más alto cuando hay factores de riesgo.

### Consideraciones adicionales:

En el estudio ORAL Surveillance uno de los objetivos secundarios evaluó el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV), incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). Las tasas de incidencia y la probabilidad de eventos de TEV, TVP y EP fueron mayores con tofacitinib 10 frente a 5 mg dos veces al día, y mayores para ambas dosis de tofacitinib frente a anti-TNF. En los grupos de tratamiento, las tasas de incidencia de TEV, TVP y EP fueron más altas en los pacientes con antecedentes de TEV que en los que no los tenían. Los factores de riesgo para la EP en los grupos de tratamiento incluyeron antecedentes de TEV, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, un índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, una edad  $\geq 65$  años y antecedentes de hipertensión<sup>128, 129</sup>.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de eventos tromboembólicos en pacientes con AR en tratamiento con TOFA es mayor en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

## *Baricitinib*

### *Baricitinib vs. placebo o sin comparador*

Se han identificado 3 RS<sup>75, 76, 122</sup> y 3 estudios observacionales<sup>77, 130, 131</sup>. Los resultados no muestran diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo en cuanto al riesgo de TEV (OR 2,33; IC 95% 0,62 a 8,75; p=0,21); DTV (OR 4,06; IC95% 0,48 a 34,39; p=0,20) y EP (OR 1,37; IC95% 0,28 a 6,74; p=0,70)<sup>122</sup>.

Tampoco se hallaron diferencias cuando se evalúa la seguridad de 2 dosis diferentes de baricitinib (2mg/día vs. 4mg/día) durante 12-24 semanas: TEV (OR 0,23; IC 95% 0,02 a 2,17; p=0,20); TVP (OR 0,28; IC 95% 0,01 a 8,42; p=0,47) y EP (OR 0,19; IC 95% 0,01 a 4,10; p=0,29)<sup>122</sup>.

No se encuentra mayor incidencia de la esperada cuando no se utiliza comparador: TEV (IR 0,5; IC 95% 0,4 a 0,6); TVP (IR 0,3; IC 95% 0,2 a 0,5) y EP (IR 0,2; IC 95% 0,2 a 0,4)<sup>130</sup>. Y aunque en el estudio de Guidelli<sup>77</sup> se registraron 4 eventos tromboembólicos, y en el de Fitton<sup>131</sup> 2, 5 de ellos fueron en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja, debido a los posibles riesgos de sesgo en los dominios de selección, las pérdidas en el seguimiento y por no aplicar métodos para el control de variables de confusión.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de eventos tromboembólicos de BARI es mayor en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

## *Upadacitinib*

### *Upadacitinib vs. placebo*

Se han identificado 4 RS<sup>75, 76, 122, 132</sup> que evalúan la seguridad de UPA vs. placebo. Cuando se evaluó sin tener en cuenta dosis, se observó una tendencia numérica con 4 TEV en el grupo de pacientes con tratamiento y ninguno en el grupo placebo (OR 1,77; IC 95% 0,2 a 16); TVP (OR 0,80; IC 95% 0,03 a 20,82; p=0,89) y EP (OR 1,46; IC95% 0,16 a 13,64; p=0,74)<sup>122</sup>.

La RS de Kerschbaumer incluye 1 ECA (SELECT COMPARE) que compara el tratamiento combinado de MTX con UPA 15mg/día frente a placebo y frente a ADA. No se observaron diferencias en las prevalencias de TVP y EP (0,2% vs. 0% y 0 vs. 0,9%), respectivamente).

Los resultados del metaanálisis de Wang muestran un incremento no significativo de riesgo de TEV para la dosis de UPA de 15mg/día comparado con la de 30mg/día (OR 4,36; IC 95% 0,47 a 40,57; p=0,20)). No se encontraron diferencias en el riesgo de TVP (OR 3,24; IC 95% 0,12 a 87,13; p=0,48) o de EP (OR 3,16; IC95% 0,32 a 31,51; p=0,33)<sup>132</sup>.

La calidad de la evidencia se ha considerado baja, debido a los posibles riesgos de sesgos y la falta de ajuste por variables de confusión.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica de UPA en el grupo total de pacientes con AR frente al de placebo y con diferentes dosis de medicamento es similar. Además, el grupo elaborador considera que el hecho de que la OR de desarrollo en enfermedad trombótica sea mayor en el grupo con menor dosis no se puede tener en cuenta por ser el intervalo de confianza muy amplio, conteniendo el valor 1.

#### *Upadacitinib vs. Adalimumab en combinación con metotrexato*

Se ha identificado 1 estudio observacional<sup>133</sup>. Los resultados muestran que las incidencias agrupadas de TEV en los diferentes grupos de tratamiento han sido similares: para UPA 0,5 TEV/100 personas año (IC 95% 0,3 a 0,7), para ADA 0,5 TEV/100 personas año (IC 95% 0,1 a 1,3) y para MTX 0,4/100 personas año (IC 95% 0,1 a 1,6). Todos los pacientes que presentaron algún evento embólico presentaban factores de riesgo.

La calidad de la evidencia se ha considerado muy baja, debido a los riesgos de sesgos y porque no se realizó análisis estratificado ni ajuste por posibles factores de confusión.

En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica de UPA frente al de ADA o MTX es similar. cuando se considera la población general de pacientes con AR.

#### *Filgotinib*

##### *Filgotinib vs. placebo*

Se ha identificado 1 ECA incluido en una RS<sup>122</sup> que compara Filgotinib con placebo. No se observaron casos de TEV. El tamaño muestral es muy pequeño.

El grupo elaborador considera que el riesgo de evento tromboembólico con la evidencia actual es despreciable para filgotinib, tanto teniendo en cuenta el ECA identificado como los estudios pivotaes FINCH 1 y 2.

No se han podido identificar estudios que evalúen los desenlaces reportados por los pacientes. Sin embargo, el grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista incertidumbre o variabilidad importante en cuanto a cómo los pacientes valoran esos desenlaces.

Se desconoce cuál es el coste de los eventos tromboembólicos en pacientes con artritis reumatoide tratados con FAMEsd o FAMEb porque no se han identificado estudios al respecto. Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad que influyan en el riesgo de tromboembolismo.

### **6.7 En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de progresión del virus del papiloma humano (VPH) de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?**

Hay un especial interés sobre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la enfermedad precancerosa y cambios cervicales cancerosos en mujeres con AR en relación a los efectos de la AR y la terapia inmunosupresora, tanto de FAMEb como FAMEsd.

La prevalencia mundial de la infección por VPH se estima en 11,7% (IC95% 11,6 a 11,7), con considerables diferencias regionales y mayores tasas de incidencias en África Subsahariana (24 %), Europa del este (24 %) y América latina (16 %)<sup>134</sup>. La prevalencia más alta se da en mujeres con menos de 25 años. Los estudios realizados en enfermedades inflamatorias inmunomediadas han mostrado que las pacientes con lupus eritematosos sistémico tienen una incidencia más alta de VPH comparado con la AR y la esclerodermia. En una pequeña cohorte de pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF (durante 6 meses) no se incrementó el riesgo de exacerbación y/o progresión de VPH<sup>135</sup>.

Es prioritario conocer cuál es el riesgo de los FAMEb y FAMEsd, ya que la inhibición de determinadas vías inflamatorias también puede producir reactivación de infecciones que previamente habían sido frenadas por un sistema inmune competente

## **Recomendaciones**

**Recomendación 28:** En pacientes con artritis reumatoide se deben seguir las recomendaciones de vacunación del VPH indicadas en población general, esto es:

1. Se recomienda vacunación universal para niñas idealmente a los 12 años de edad.
2. Se recomienda vacunación en pacientes mayores de edad con tratamiento excisional de cérvix y/o síndrome de WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis), así como en menores de 26 años en situación de prostitución, infección por VIH y hombres que practican sexo con hombres ([Recomendación de BPC](#)).

**Recomendación 29:** En mujeres con artritis reumatoide se recomienda realizar las revisiones ginecológicas habituales y en caso de detectarse infección por VPH extremar las precauciones, aunque no existe evidencia de que ningún tratamiento sea mejor que otro ([Recomendación de BPC](#)).

## **Justificación**

El grupo elaborador ha analizado los datos disponibles de los estudios sobre el riesgo de progresión del VPH en pacientes con AR tratados con FAMEb. No se ha identificado evidencia que evalúe la repercusión del tratamiento con FAMEsd. Se han incluido un total de 7 estudios,

todos ellos observacionales, de los que la mayoría son prospectivos basados en el seguimiento de cohortes o registros. El uso de este tipo de fármacos en el manejo de la artritis reumatoide ha mostrado de sobra sus beneficios.

El grupo elaborador considera que no hay suficiente evidencia para emitir recomendaciones a favor o en contra de unos medicamentos u otros; pero sí se subscriben las recomendaciones de vacunación del VPH indicadas en población general para este tipo de pacientes con AR.

La vacuna de VPH es de uso común en nuestro entorno y, en la actualidad, está incluida en el calendario vacunal español para población general femenina<sup>136</sup>, además de contemplarse para personas de ambos sexos con ciertas patologías de riesgo o algunas prácticas sexuales de riesgo<sup>136-138</sup>. Los programas de vacunación sistemática frente al VPH en mujeres adolescentes, y específica en aquellos enfocados a grupos de riesgo de ambos sexos (HSH, VIH, prostitución, Síndrome Whim y conización) han logrado una elevada efectividad reduciendo la incidencia de infecciones por los genotipos incluidos en las vacunas causantes de verrugas anogenitales, lesiones precancerosas (cervix y otras localizaciones anogenitales) y cáncer de cervix, resultando altamente costo-efectivos.

Los programas de vacunación sistemática frente al VPH en hombres no se han mostrado aun suficientemente coste-efectivos en relación a estos resultados, aunque sí lograrían serlo si consideramos otros parámetros: un menor precio de la vacuna y/o ampliando los objetivos de estos programas (considerando además la prevención de otros tumores: orofaringe, cabeza y cuello), siempre que se logren coberturas vacunales elevadas (cercanas al 90%). Casi la mitad de los países europeos han incorporado este tipo de programas desde 2020, considerando otros criterios como los de la equidad, la homogeneidad o la confianza en las vacunas, en sintonía con recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y la Unión Europea. En España, en el momento de la realización de este documento, este tipo de programas se encuentra ya instaurado en 3 regiones (Galicia, Comunidad Valenciana, y Cataluña), y, de acuerdo con estos criterios, el Ministerio de Sanidad ha decidido aprobar su financiación en el resto de regiones a partir de 2023<sup>139, 140</sup>.

## Justificación detallada

### FAME biológicos

#### *Anti-TNF (tras 6 meses de tratamiento)*

Se ha identificado 1 estudio observacional prospectivo que recoge datos sobre el riesgo de exacerbación o progresión de la infección por VPH, tras 6 meses de tratamiento anti-TNF. Los

resultados mostraron que, en 50 mujeres de las cuales 7 tenían infección antes de iniciar tratamiento anti-TNF, a los 6 meses la infección se mantuvo en 5, en dos se volvió negativa y una paciente se convirtió en positiva. Además, ninguna presentó cáncer cervical en la prueba de Papanicolaou. Por ello, el tratamiento con anti-TNF a corto plazo no aumenta el riesgo de exacerbación o progresión de la infección por VPH en pacientes con AR<sup>135</sup>.

#### *Anti-TNF y naïve a biológicos*

Se han identificado 2 estudios observacionales prospectivos basados en registros que recogen datos sobre el porcentaje de mujeres con frotis negativo por VPH, tratadas con o naïve a FAMEb. Los resultados mostraron discrepancias entre ambos estudios. Al ajustar por edad, son 14 mujeres menos por 1000 (IC95% de 18 a 10 menos) las que presentan un cribado negativo en el grupo con AR frente a población general y el riesgo de presentar una citología anormal es mayor en mujeres con AR y tratamiento con biológicos<sup>141</sup>. Sin embargo, la incidencia ajustada de presentar un primer cribado con resultado normal era mayor en mujeres con AR naïve a biológicos que en población general (HR 1,08; IC 95% de 1,06 a 1,10), y que la incidencia ajustada de un primer cribado con resultado normal no era diferente entre mujeres con AR y anti-TNF frente a las mujeres con AR naïve a biológicos (HR 1,01; IC95% de 0,98 a 1,05)<sup>142</sup>.

#### *Riesgo de presentar displasia cervical de bajo grado*

Al evaluar el riesgo de presentar displasia cervical de bajo grado los estudios anteriores concluyeron que las mujeres con AR tienen una mayor incidencia de displasia cervical de bajo grado, pero no se encontraron diferencias entre las mujeres con AR tratadas o no tratadas con FAMEb<sup>141, 142</sup>.

#### *Riesgo de displasia cervical de alto grado*

Se han identificado tres estudios observacionales prospectivos basados en registros que aportan datos sobre el riesgo de displasia cervical de alto grado. Los resultados al comparar la incidencia de displasia cervical de alto grado en mujeres con AR frente a población general fueron contradictorios<sup>141, 142</sup>. Al comparar la incidencia en mujeres con AR tratadas con FAMEb frente a las naïve, dos estudios no encontraron diferencias en la incidencia y el tercero encontró un aumento de la incidencia de displasia cervical de alto grado en aquellas mujeres con AR que tomaron biológicos<sup>141-143</sup>.

### *Riesgo de cáncer de cérvix*

Se han identificado 3 estudios observacionales basados en registros o en referencias sobre seguridad que aportan datos sobre el riesgo de cáncer de cérvix. Los resultados mostraron discrepancias. Dos estudios no encuentran diferencias significativas en la incidencia de cáncer de cérvix en mujeres con AR tratadas o no con FAMEb, pero el tercero sí encuentra un aumento de la incidencia<sup>142, 144, 145</sup>.

### *Riesgo de cáncer de útero o carcinoma de cuello de útero*

Se han identificado dos estudios observacionales que proporcionan datos sobre el riesgo de cáncer de útero o carcinoma de cuello de útero. Los resultados mostraron que no parece haber diferencias significativas entre grupos, concluyendo que no hay un aumento del riesgo de este tipo de cáncer por encima del esperado en la AR<sup>145, 146</sup>.

La calidad de la evidencia de estos estudios se ha considerado muy baja, debido a que en todos los casos son estudios observacionales, con resultados inconsistentes, algunos con un bajo número total de pacientes incluidos y donde la mayoría de ellos no están ajustados por factores de confusión.

En la comparación de los efectos indeseables esperados, la evidencia muestra que el riesgo de progresión del virus del papiloma humano en mujeres con AR es bajo. El grupo elaborador en base a estos estudios y su propio criterio considera que estos medicamentos pueden ser seguros en este grupo de pacientes.

Se han podido identificar estudios que evalúen los desenlaces reportados por los pacientes. Sin embargo, el grupo elaborador, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista incertidumbre o variabilidad importante en cuanto a cómo los pacientes valoran esos desenlaces.

Se desconoce cuál es el coste del riesgo de progresión del VPH en los pacientes con AR tratados con FAMEb/sd porque no se han identificado estudios al respecto.

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto, pero probablemente los costes derivados del tratamiento de la progresión del virus sean menores que los costes que se producen derivados de la atención de pacientes, complicaciones, absentismo e incapacidad al dejar sin tratamiento a un paciente con AR.

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en cuanto a la utilización de los distintos fármacos que influyan en el riesgo de progresión del VPH.

En conclusión, de acuerdo con los resultados, los beneficios del tratamiento con los FAMEb o FAMEsd superan los riesgos.

CONFIDENCIAL

## 7. Aplicabilidad y utilidad

Este documento sobre la gestión de riesgo del tratamiento con FAMEb o FAMEsd en pacientes con AR se ha elaborado para proporcionar a los reumatólogos recomendaciones para las decisiones que se enfrentan con frecuencia en la práctica clínica. Los autores reconocen que las características de la enfermedad y las comorbilidades asociadas van a ser diferentes en cada paciente y deben tener una influencia importante en la toma de decisiones clínicas, por lo que en ocasiones actitudes diferentes a las que se proponen en estas recomendaciones pueden estar totalmente justificadas.

La última actualización sobre la gestión del riesgo de los tratamientos biológicos de la SER fue en el año 2011<sup>8</sup> e incluía todos los fármacos biológicos existentes en ese momento, independientemente de su indicación. Hace ya más de 10 años y desde entonces, en la AR se ha incorporado un nuevo biológico, el sarilumab un inhibidor del receptor de la Il-6, igual que el tocilizumab y, sobre todo, se han aprobado por las agencias reguladoras 4 inhibidores de las JAK, unas pequeñas moléculas orales incluidas dentro del nuevo grupo de los FAMEsd, de los que por ahora son los únicos representantes<sup>2</sup>.

Ya solo por la inclusión de esta nueva familia estaría justificada la actualización de este documento, pero en 2021, la FDA emitió una alerta de seguridad que señalaba un posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares importantes y neoplasias malignas en pacientes con AR, mayores de 50 años con al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, que participan en un ECA (ORAL SURVEILLANCE) diseñado para comparar la seguridad de tofacitinib con los anti-TNF<sup>147</sup>. Un año antes, un estudio de seguridad de similares características que comparaba tocilizumab con etanercept no había demostrado diferencias significativas entre los 2 fármacos<sup>5</sup>, por lo que estos resultados produjeron un impacto sin precedentes en la comunidad reumatológica. La publicación del estudio original<sup>6</sup> y de los subanálisis más importantes, algunos todavía sólo en forma de abstract, han permitido identificar mejor los riesgos reales y ponerlos en el contexto del paciente y la enfermedad y es obligado que estas recomendaciones estén alineadas con las recomendaciones publicadas por el PRAC después de analizar toda la evidencia disponible<sup>148</sup>. Sin embargo, no hay que pasar por alto que las tasas de incidencia de MACE y cáncer con tofacitinib fueron similares a las observadas en ensayos controlados, registros y bases de datos de reclamaciones, pero se superó el margen de no inferioridad y las diferencias en las tasas favorecieron a los anti-TNF. Este ensayo tiene aspectos importantes que no tienen respuesta, por ejemplo si las diferencias en las tasas de tabaquismo basales entre los dos grupos podrían ser las responsables de las diferencias en los eventos cardiovasculares y neoplasias pulmonares, o si ambas terapias fueron protectoras pero los anti-

TNF lo fueron más, si estos efectos encontrados en relación con los inhibidores JAK es un efecto de clase que se puede extender a toda la familia y por último, si es importante la selectividad o la ausencia de una selectividad clara<sup>149, 150</sup>. Está claro que se necesitan más estudios de comparación de los inhibidores de JAK.

En 2022 se ha publicado un metaanálisis de tres registros y 11 bases de datos de reclamaciones en los EE.UU., Europa y Japón con el objetivo de evaluar la seguridad de baricitinib en comparación con los Anti-TNF comparando pacientes que iniciaron baricitinib (2 mg o 4 mg) frente a un anti-TNF. Los objetivos fueron comparar la aparición de tromboembolismo venoso, los eventos cardiovasculares mayores y las infecciones graves en pacientes con AR. La duración media del tratamiento fue de 9 meses. Los resultados mostraron que las tasas de incidencia con baricitinib fueron significativamente más altas para TEV y numéricamente más altas para MACE y episodios infecciosos graves, en comparación con los anti-TNF<sup>151</sup>.

Aunque los posibles efectos adversos relacionados con los tratamientos que se utilizan en la AR son muy variados y algunos no bien comprendidos, en estas recomendaciones los autores se han centrado en algunos de los eventos de seguridad con menos evidencia y los que más se han visto relacionados con los estudios recientemente publicados como las infecciones, el herpes Zoster, los tumores de piel y linfomas, los eventos tromboembólicos y la reactivación del virus de la hepatitis B y del papiloma humano.

#### Consideraciones sobre el Interés de evidencia futura

Después de la RS sobre la evidencia científica existente para la gestión de riesgo del tratamiento con FAMEb/sd realizada para la elaboración de estas recomendaciones, el GE considera que hay aspectos que al incluirse en futuras investigaciones deben tenerse en cuenta, como los siguientes:

- Estudios observacionales ya mencionados anteriormente y otros que están en marcha y publicados con periodos de seguimiento muy cortos<sup>98, 152</sup>, darán información muy relevante cuando los seguimientos sean lo suficientemente grandes como para poder evaluar la aparición de efectos secundarios que necesitan tiempo de seguimiento como los eventos cardiovasculares y las neoplasias.
- Los 2 ensayos clínicos, el RA-BRANCH (NCT04086745) y RA-BRIDGE (NCT03915964), cuyo objetivo es comparar baricitinib y anti-TNF en pacientes con al menos un factor de riesgo de TEV y con respuesta insuficiente a FAMEb o FAMEsd darán información muy relevante para confirmar o no los eventos de seguridad descritos.

## 8. Resumen y Conclusiones

Desde la introducción del primer fármaco biológico para tratar la AR ha habido una rápida expansión de las terapias avanzadas autorizadas para su tratamiento que ha culminado con la llegada de una nueva familia de fármacos que son los inhibidores de las JAK. Si bien esto es claramente beneficioso para las personas con AR, presenta desafíos adicionales para los médicos a la hora de seleccionar la mejor terapia para estas personas. Estas recomendaciones tienen como objetivo proporcionar apoyo práctico a los médicos de reumatología para respaldar la prescripción de FAMEb y FAMEsd en la AR.

## 9. Responsabilidades éticas, agradecimientos y Declaración de intereses

**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 en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### FINANCIADOR

Fundación Española de Reumatología

### AGRADECIMIENTOS

El grupo de expertos del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento a Mercedes Guerra Rodríguez, documentalista de la SER, por su colaboración en las estrategias de búsqueda de la evidencia. Además, agradecen expresamente a los/as doctores/as Marta Abadía Barnó (hepatóloga), José Luis Andreu Sánchez (reumatólogo) y Julián Torres Cisneros (infectólogo) como expertos revisores del documento, por su revisión crítica y aportaciones al mismo.

También quieren agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

**Declaración de intereses**

CONFIDENCIAL

## 10. Anexos

### 10.1. De la Evidencia a la Decisión. Pregunta 1 infecciones graves

De la evidencia a la recomendación: FAMEb, riesgo infecciones graves.

#### a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.2)

Combinación de varios FAMEb vs monoterapia:

#### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un metaanálisis que evalúa la seguridad de la combinación de MTX y FAMEb frente a un FAMEb en monoterapia en 13 estudios (n=5852)<sup>26</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con biológico + MTX	Con biológicos	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Infecciones graves	123/3510 (3,5%)	67/2342 (2,9%)	4 más por 1000 (de 4 menos a 16 más)	RR 1,15 (0,85 a 1,56)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

a. Incertidumbre de la calidad de los ECA incluidos.

b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo

#### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada Baja.

#### d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento combinado de varios FAMEb no aumenta el riesgo de infección grave frente a la utilización de un FAMEb en monoterapia.

## Anti-TNF:

*Anti-TNF vs control (placebo/FAME convencional)*

### **b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un metaanálisis que evalúa los efectos secundarios de los anti-TNF comparados con placebo y/o FAMEsc, en 30 ECA y con un seguimiento de 12 a 156 semanas (n=14.629)<sup>28</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Control (placebo/FAME convencional)	Con con cualquier anti-TNF	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 12 a 156 semanas (30 ECA; n=14.629)	94/4692 (2%)	294/9937 (3%)	8 más por 1000 (de 3 más a 15 más)	<b>OR 1,42</b> (1,13 a 1,78)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

- **Consideraciones adicionales:**

El grupo elaborador considera que el incremento del riesgo de infección grave de un anti-TNF comparado con el tratamiento con placebo y/o FAMEsc es solo moderado (resultados hasta las 156 semanas). Específicamente, los pacientes que tomaban ADA, CZP e IFX tenían un aumento significativo en el riesgo de infección grave. ETN fue el único con una estimación puntual protectora ya que reduce el riesgo comparado con los demás anti-TNF.

No hubo diferencias entre los grupos de comparación en cuanto a dosis altas de anti-TNF vs. dosis normal, sobre el riesgo de infección grave.

### **c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** alta
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada alta.

### **d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con un anti-TNF conlleva un riesgo moderado de infección grave frente a la utilización de un FAMEsc.

No anti-TNF:

Rituximab

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

*Rituximab vs. Placebo*

Se ha identificado un metaanálisis que evalúa los efectos de RTX comparado con placebo, en 2 ECA y con un seguimiento de 24 a 48 semanas (n = 940)<sup>28</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Placebo	Con RTX	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 24 a 48 semanas (2 ECA; n=940)	5/304 (1,6%)	11/636 (1,7%)	1 más por 1000 (de 10 menos a 32 más)	<b>OR 1,06</b> (0,36 a 3,07)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

a. No hay reporte del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.  
b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

*Rituximab solo o combinado con FAME convencionales vs. placebo o FAME convencionales*

Se identificaron 9 ECA en el metaanálisis de Shi et al.<sup>28</sup>, con un seguimiento de 24 a 104 semanas (n=8267), que evalúan la seguridad de RTX solo o combinado con FAMEsc vs. Control:

Desenlaces	Con Placebo o FAMEsc	Con RTX solo o combinado con FAMEsc	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 24 a 104 semanas (9 ECA; n=8267)	196/4526 (4,3%)	133/3502 (3,8%)	5 más por 1000 (de 5 menos a 17 más)	<b>OR 1,12</b> (0,88 a 1,41)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

a. No hay reporte del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.  
b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

*Rituximab combinado con MTX vs. placebo combinado con MTX*

Se identificaron 4 ECA en el metaanálisis de Shi et al.<sup>28</sup>, con un seguimiento de 48 a 52 semanas (n=1927), que evalúan la seguridad de RTX combinado con MTX vs. Control:

Desenlaces	Con Placebo combinado con MTX	Con RTX combinado con MTX	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 48 a 52 semanas (4 ECA; n=1927)	22/634 (3,5%)	32/1293 (2,5%)	10 menos por 1000 (de 21 menos a 10 más)	<b>OR 0.69</b> (0,39 a 1,29)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<p>a. No hay reporte del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.</p> <p>b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

#### *Rituximab vs. anti-TNF*

Se identificaron 2 ECA en el metaanálisis de Shi et al.<sup>28</sup>, con un seguimiento de 52 semanas (n=5110), que evalúan la seguridad de RTX vs. los anti-TNF:

Desenlaces	Con Anti-TNF	Con RTX	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 52 semanas (2 ECA; n=5110)	169/3570 (4,7%)	89/1540 (5,8%)	11 más por 1000 (de 2 menos a 28 más)	<b>OR 1,25</b> (0,96 a 1,63)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<p>a. No hay reporte del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.</p> <p>b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

#### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tablas de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

#### d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con RTX no aumenta el riesgo de infección grave frente a la utilización de FAMEsc o anti-TNF.

Abatacept vs. FAMEb o FAMEsd

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable

**Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un estudio que evalúa los efectos de ABA comparados con otros FAMEb o FAMEsd (IFX, ETN, ADA, CZP, GOL, TCZ, RTX, TOFA y ANAK), en un estudio observacional retrospectivo y con un seguimiento de 180 días (n=92.017)<sup>29</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Otros FAMEb o FAMEsd	Con ABA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 180 días (1 estudio observacional; n=92.017)	1332/59026 (2,3%)	1108/32991 (3,4%)	25 más por 1000 (de 22 más a 28 más)	<b>HR 0,96</b> (0,84 a 1,09)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tablas de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con ABA no aumenta el riesgo de infección grave frente a la utilización de otro FAMEb o un FAMEsd.

Tocilizumab

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

*Tocilizumab vs. a placebo*

Se ha identificado un ECA que evalúa la seguridad de TCZ (8 mg/kg + FAMEsc) frente a placebo (+ FAMEsc) durante 24 semanas (n=614)<sup>30</sup>:

Desenlaces	Con placebo	Con TCZ	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 24 semanas (1 ECA; n=614)	1/205 (0,49%)	12/409 (2,9%)	24 más por 1000 (de 1 menos a 219 más)	<b>RR 6,01</b> (0,79 a 45,94)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

a. No hubo información de cómo se realizó la generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización, ni cómo aseguraron el enmascaramiento del personal y pacientes.  
b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

#### *Tocilizumab vs. MTX*

Se ha identificado un ECA que evalúa la seguridad de TCZ (8 mg/kg, IV cada 4 semanas) frente a MTX (cápsulas orales, semanalmente, régimen de dosis en ascenso: dosis inicial 7,5 mg, incrementando a 15 mg en la semana 4 y a 20 mg en la semana 8) durante 24 semanas (n = 572)<sup>31</sup>:

Desenlaces	Con MTX	Con TCZ	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 24 semanas (1 ECA; n=572)	2/284 (0,7%)	4/288 (1,4%)	7 más por 1000 (de 5 menos a 68 más)	<b>RR 1,97</b> (0,36 a 10,68)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

a. No hubo información de cómo se realizó la generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización, ni cómo aseguraron el enmascaramiento del personal y pacientes.  
b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

#### *Tocilizumab vs. rituximab*

Se ha identificado un ensayo abierto que evalúa las respuestas tempranas y tardías en pacientes con AR naïve a terapia biológica que iniciaron TCZ (8 mg/kg, IV, al inicio del estudio y a las semanas 4, 8 y 12; numerosos pacientes recibieron MTX o LEF, respectivamente hasta la última visita del estudio) y de aquellos pacientes que cambiaron a RTX (1000 mg, en las semanas 16 y 18) por falta de respuesta al TCZ. (n=517)<sup>32</sup>:

Desenlaces	Con RTX	Con TCZ	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 66 semanas (1 no ECA; n=517)	1/27 (3,7%)	13/490 (2,7%)	10 menos por 1000 (de 33 menos a 159 más)	<b>RR 0,72</b> (0,1 a 5,28)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<p>a. Estudio no aleatorizado.</p> <p>b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tablas de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con TCZ no aumenta el riesgo de infección grave frente a la utilización de MTX o RTX.

*Tocilizumab vs. otros fármacos biológicos*

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro que evalúa la seguridad de TCZ frente a otros FAMEb con un seguimiento de 42.148 persona-años (n=49.183)<sup>33</sup>:

Desenlaces	Con FAMEb	Con TCZ	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves que inducen hospitalización</b> Análisis de tratamiento. Seguimiento 42.148 persona-años (no ECA; n=49.183)	1155/33109 (3,5%)	618/16074 (3,8%)	2 más por 1000 (de 2 menos a 5 más)	<b>HR 1,05</b> (0,95 a 1.16)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
<b>Infecciones graves que inducen hospitalizaciones</b> Análisis de intención de tratamiento hasta 180 días. Seguimiento:	693/33109 (2,1%)	400/16074 (2,5%)	1 más 1000 (de 2 menos a 4 más)	HR 1,04 (0,91 a 1,20)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

Desenlaces	Con FAMEb	Con TCZ	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
42.148 persona-año (no ECA; n=49.183)					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tablas de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con TCZ no aumenta el riesgo de infección grave frente a la utilización de otros FAMEb.

*Sarilumab vs. Adalimumab*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable

**Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un ECA que evalúa la seguridad de sarilumab (200 mg cada 2 semanas) frente a ADA (40 mg cada 2 semanas) durante 24 semanas (n=369)<sup>34</sup>:

Desenlaces	Con ADA	Con Sarilumab	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 24 semanas (1 ECA; n=369)	2/185 (1,1%)	2/184 (1,1%)	0 menos por 1000 (de 9 menos a 66 más)	<b>RR 1,01</b> (0,14 a 7,06)	⊕⊕⊕⊖ Moderada <sup>a</sup>
a. Bajo tamaño muestral con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con sarilumab no aumenta el riesgo de infección grave frente a la utilización de ADA.

De la evidencia a la recomendación: FAMEsd, riesgo infecciones graves.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.2)

FAMEsd vs. placebo

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un metaanálisis que evalúa la seguridad de los FAMEsd comparados con placebo, en 21 estudios y con un seguimiento de 6 a 52 semanas (n=6475)<sup>35</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con placebo	Con FAMEsd	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 6 a 52 semanas (21 estudios; n=6475)	35/3011 (1,2%)	59/3464 (1,7%)	5 más por 1000 (de 0 menos a 14 más)	<b>RR 1,46</b> (0,98 a 2,18)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<p>a. No hubo información de cómo se realizó el ocultamiento de la secuencia de la aleatorización. Tampoco de la calidad de la generación de la secuencia de la aleatorización.</p> <p>b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

La estimación tasa de incidencia bruta por 100 pacientes-año fue de 1,97 (IC95% 1,41 a 2,68) para TOFA; 3,16 (IC95% 2,07a 4,63) para BARI, y 3,02 (IC95% 0,98 a 7,04) para UPA. Utilizando la curva SUCRA para clasificar la diferencia en el riesgo de infecciones graves según los diferentes FAMEb, se observó que BARI se asociaba con un riesgo más bajo de infecciones graves; TOFA

era el que tenía un riesgo más alto. Sin embargo, debido a los altos niveles de incertidumbre en las estimaciones de riesgo, no se pudo dar una conclusión clara con respecto al riesgo de infecciones graves, en comparación de uno con otro o placebo.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que teniendo en cuenta la baja calidad de la evidencia y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio el tratamiento con un FAMEsd aumenta el riesgo de infección grave.

*Baricitinib vs. placebo con/sin FAMEsc*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** moderada

**Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado dos metaanálisis. Uno de ellos evalúa la seguridad de Bari (2 a 4 mg) frente a placebo con un seguimiento de 12 semanas en 3 estudios (n=1413), con un seguimiento de 24 semanas en 4 estudios (n=2611) y con un seguimiento de 52 semanas en 1 estudio (n=425)<sup>36</sup>. El otro evalúa Bari (4 mg) e incluye 6 estudios con un seguimiento de 12 a 52 semanas (n=2380)<sup>35</sup>.

En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con placebo	Con baricitinib	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 12 semanas (3 ECA; n=1413)	6/502 (1,2%)	11/911 (1,2%)	1 menos por 1000 (de 8 menos a 17 más)	<b>RR 0,91</b> (0,34 a 2,42)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 24 semanas (4 ECA; n=2611)	19/1102 (1,7%)	25/1509 (1,7%)	2 más por 1000 (de 9 menos a 11 más)	<b>RR 0,89</b> (0,49 a 1,63)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

Desenlaces	Con placebo	Con baricitinib	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 52 semanas (1 ECA; n=425)	8/210 (3,8%)	5/215 (2,3%)	15 más por 1000 (de 30 menos a 32 más)	<b>RR 0,61</b> (0,20 a 1,84)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 12 a 52 semanas (6 estudios; n=2380)	25/1254 (2%)	26/1126 (2,3%)	4 más por 1000 (de 6 menos a 21 más)	<b>RR 1,19</b> (0,70 a 2,03)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

a. Uso de escala desactualizada de evaluación del riesgo de sesgo.  
b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que teniendo en cuenta la baja calidad de la evidencia y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio el tratamiento con BARI aumenta el riesgo de infección grave.

*Tofacitinib vs. placebo con/sin FAMEsc*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** moderada

**Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado dos metaanálisis. Uno de ellos evalúa la seguridad de TOFA (1 a 15 mg bid) frente a placebo con un seguimiento de 12 semanas en 7 estudios (n=3564), con un seguimiento de 24 semanas en 3 estudios (n=1418) y con un seguimiento de 52 semanas en 1 estudio (n=118)<sup>36</sup>. El otro evalúa TOFA (5 mg bid) e incluye 11 estudios con un seguimiento de 6 a 12 semanas (n=3109)<sup>35</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con placebo	Con tofacitinib	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 12 semanas (7 ECA; n=3564)	1/761 (0,13%)	18/2803 (0,64%)	1 más por 1000 (de 1 menos a 8 más)	<b>RR 1,88</b> (0,5 a 7,08)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a, b</sup>
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 24 semanas (3 ECA; n=1418)	5/296 (1,7%)	21/1122 (1,9%)	2 menos por 1000 (de 11 menos a 20 más)	<b>RR 0,87</b> (0,34 a 2,21)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a, b</sup>
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 52 semanas (1 ECA; n=118)	0/51 (0%)	1/67 (1,5%)	-	<b>RR 2,29</b> (0,1 a 55,18)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a, b</sup>
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 6 a 12 semanas (11 estudios; n=3109)	8/1261 (0,63%)	28/1848 (1,5%)	5 más por 1000 (de 0 menos a 16 más)	<b>RR 1,82</b> (0,93 a 3,58)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a, c</sup>
<p>a. Uso de escala desactualizada de evaluación del riesgo de sesgo.  b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.  c. No hubo información de cómo se realizó el ocultamiento de la secuencia de la aleatorización. Tampoco de la calidad de la generación de la secuencia de la aleatorización.</p>					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que teniendo en cuenta la baja calidad de la evidencia y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio el tratamiento con TOFA aumenta el riesgo de infección grave.

*Tofacitinib vs Adalimumab*

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro<sup>37</sup> con un seguimiento de 100790 paciente-años (n=42614) que evalúa la seguridad de TOFA vs. ADA:

Desenlaces	Con ADA	Con TOFA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 100790 paciente-años) (n=42614)	767/36336 (2,1%)	179/6278 (2,9%)	1 más por 1000 (de 3 menos a 6 más)	<b>HR 1,06</b> (0,87 a 1,29)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con TOFA no aumenta el riesgo de infección grave frente al de la utilización de ADA.

- **Consideraciones adicionales:**

*Tofacitinib v. anti-TNF*

Un estudio reciente de seguridad post comercialización (oral Surveillance)<sup>21</sup> compara tofacitinib vs. anti-TNF. Se trata de una evidencia de calidad MODERADA por ser un estudio abierto de extensión en el que, aunque sin cegamiento de participantes ni evaluadores, hay que tener en cuenta su tamaño muestral y duración.

Desenlaces	Con Anti-TNF	Con TOFA	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> (1 estudio; n=4362)	119/1451 (8,20%)	310/2911 (10,64%)	<b>RR 1,30</b> (1,06 a 1,59)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con TOFA aumenta el riesgo de infección grave frente al de la utilización de anti-TNF.

*Upadacitinib vs. placebo*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** moderada

**Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado dos metaanálisis. Uno de ellos evalúa la seguridad, con un seguimiento de 12 semanas, de UPA (15 a 30 mg qd) frente a placebo en 4 estudios (n=1906) y de UPA (3 a 18 mg bid.) en 2 estudios (n=526)<sup>36</sup>. El otro evalúa UPA (6 mg bid o 15 mg od dosis) e incluye 4 estudios con un seguimiento de 12 a 24 meses (n=986)<sup>35</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con placebo	Con UPA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 12 semanas (4 ECA; n=1906)	1/656 (0,15%)	11/1250 (0,88%)	3 más por 1000 (de 1 menos a 18 más)	<b>RR 2,82</b> (0,62 a 12,77)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 12 semanas (2 ECA; n=526)	1/106 (0,94%)	1/420 (0,24%)	7 menos por 1000 (de 9 menos a 14 más)	<b>RR 0,26</b> (0,03 a 2,44)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 12 a 24 meses (4 ECA; n=986)	2/496 (0,4%)	5/490 (1%)	4 más por 1000 (de 2 menos a 29 más)	<b>RR 2,04</b> (0,51 a 8,08) <sup>2</sup>	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<p>a. Uso de escala desactualizada de evaluación del riesgo de sesgo. b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que teniendo en cuenta la baja calidad de la evidencia y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio el tratamiento con UPA aumenta el riesgo de infección grave.

*Filgotinib vs. placebo*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** moderada

**Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un solo metaanálisis que evalúa los efectos secundarios de filgotinib comparado con placebo, con un seguimiento de 12 semanas (n=731) y 24 semanas (n=744) en 2 ECA y de 52 semanas en un ECA (n=25)<sup>36</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con placebo	Con filgotinib	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 12 semanas (2 ECA; n=731)	2/220 (0,91%)	4/511 (0,78%)	3 menos por 1000 (de 8 menos a 24 más)	<b>RR 0,71</b> (0,14 a 3,67)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 24 semanas (2 ECA; n=744)	3/204 (1,5%)	8/540 (1,5%)	0 menos por 1000 (de 11 menos a 39 más)	<b>RR 0,97</b> (0,26 a 3,66)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento: 52 semanas (1 ECA; n=25)	1/56 (1,8%)	1/238 (0,42%)	14 menos por 1000 (de 18 menos a 48 más)	<b>RR 0.24</b> (0,01 a 3,7)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

a. Uso de escala desactualizada de evaluación del riesgo de sesgo.

b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que teniendo en cuenta la baja calidad de la evidencia y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio el tratamiento con filgotinib aumenta el riesgo de infección grave.

De la evidencia a la recomendación: optimización del tratamiento, riesgo infecciones graves.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.2)

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable

**Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un metaanálisis que evalúa el impacto que podría tener la reducción gradual de las terapias biológicas (FAMEb y FAMEsd) frente a la continuación del régimen de tratamiento inicial, en 9 ECA (CZP n=1; ADA n =4; ETN n = 5; ABA n = 1); BARI n =1) y con un seguimiento de 6 a 18 meses (n=1838)<sup>38</sup>.

Desenlaces	Con Mantenimiento régimen tratamiento	Con Reducción gradual FAMEb o FAMEsd	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 6 a 18 meses (9 estudios; n=1838)	35/3011 (1,2%)	59/3464 (1,7%)	5 menos por 1000 (de 0 menos a 14 más)	<b>RR 1,46</b> (0.98 a 2,18)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
a. No hay reporte del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.					
b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja

- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que la optimización del tratamiento no aumenta el riesgo de infección grave frente a la no optimización.

De la evidencia a la recomendación: edad, riesgo infecciones graves.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.2)

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** moderada

**Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un metaanálisis que evaluó la eficacia/efectividad de FAMEb y FAMEsd en personas mayores frente a personas jóvenes en 4 estudios (n=16579)<sup>39</sup>:

Desenlaces	Con Placebo (con/sin FAME convencional)	Con FAMEb y FAMEsd (con/sin FAME convencional)	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Infecciones graves</b> Seguimiento 6 a 18 meses (9 estudios; n=1838)	1040/11775 (8,8%)	539/4804 (11,2%)	81 más por 1000 (de 27 más a 160 más)	<b>RR 1,92</b> (1,31 a 2,81)	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

a. Juicio de riesgo de sesgo emitido por los autores.

b. Juicio de riesgo de inconsistencia emitido por los autores.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados el grupo elaborador considera que, los resultados provenientes de la evidencia y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio, muestran que la edad avanzada aumenta el riesgo de infección grave por el tratamiento.

**e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?**

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con AR otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

**f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?**

- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Información adicional:**

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto, pero probablemente los costes directos e indirectos sean superiores en caso de infección grave asociado al tratamiento FAMEb y FAMEsd.

**g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?**

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Consideraciones adicionales:**

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad que influyan en el riesgo de infecciones graves.

## 10.2. De la Evidencia a la Decisión. Pregunta 2 virus hepatitis B

De la evidencia a la recomendación: FAMEb, virus hepatitis B.

### a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.3)

### FAME biológicos anti-TNF

#### *Infliximab*

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado 5 estudios observacionales retrospectivos que recogen datos sobre el riesgo de reactivación del VHB asociado al uso de IFX en pacientes con AR e infección oculta VHB (n=95 pacientes tratados con IFX)<sup>44-48</sup>. Y 2 estudios observacionales retrospectivos que recogen datos en pacientes con AR e infección crónica VHB (n=5 pacientes tratados con IFX)<sup>46, 52</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº eventos	Nº individuos	Proporción (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Reactivación VHB</b> pacientes con AR e infección oculta VHB (5 estudios; n=95)	2	95	Rango de 0 a 11,8%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Reactivación VHB</b> pacientes con AR e infección crónica VHB (2 estudios; n=5)	2	5	Rango de 25 a 100%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,c,d</sup>

a. Estudios retrospectivos en su mayoría, posibles sesgos de confusión porque a veces no está claro si se debe a un fármaco (el último que está tomando) o a otro anterior.  
b. Pocos pacientes y número de eventos.  
c. Estudios retrospectivos.  
d. Solo 5 pacientes en total, muy pocos pacientes y eventos

- Entre los pacientes crónicos, algunos puede que estuvieran con profilaxis antiviral, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

## Etanercept

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado 9 estudios observacionales retrospectivos que recogen datos sobre el riesgo de reactivación del VHB asociado al uso de ETN en pacientes con AR e infección oculta VHB (n=165 pacientes tratados con ETN) <sup>44-52</sup>. Y 5 estudios observacionales retrospectivos que recogen datos en pacientes con AR e infección crónica VHB (n=18 pacientes tratados con ETN) <sup>44, 46, 49, 51</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº eventos	Nº individuos	Proporción (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reactivación VHB pacientes con AR e infección oculta VHB (9 estudios; n=270)	10	270	Rango de 0 a 15,8%	⊕⊕⊖⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
Reactivación VHB pacientes con AR e infección crónica VHB (5 estudios; n=18)	3	18	Rango de 0 a 100%	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA <sup>a,c,d</sup>

a. Estudios retrospectivos en su mayoría, posibles sesgos de confusión porque a veces no está claro si se debe a un fármaco (el último que está tomando) o a otro anterior.  
b. Pocos pacientes y número de eventos.  
c. Algunos de los pacientes crónicos con profilaxis antiviral, lo que puede reducir el porcentaje de pacientes en los que se reactiva la infección por VHB.  
d. Además de poco eventos y pacientes, el rango va de 0 a 100, aunque uno de los estudios solo incluía datos de un paciente, y de ahí el 100%. La mayoría de los estudios reportan los datos de un solo caso de paciente con infección crónica.

## Adalimumab

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado 8 estudios observacionales retrospectivos que recogen datos sobre el riesgo de reactivación del VHB asociado al uso de ADA en pacientes con AR e infección oculta VHB (n=90 pacientes tratados con ADA) <sup>44-51</sup>. Y 1 estudio observacional retrospectivo que recoge datos en

pacientes con AR e infección crónica VHB (n=9 pacientes tratados con ADA)<sup>51</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº eventos	Nº individuos	Proporción (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Reactivación VHB</b> pacientes con AR e infección oculta VHB (8 estudios; n=205)	4	205	Rango de 0 a 50%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Reactivación VHB</b> pacientes con AR e infección crónica VHB (1 estudio; n=9)	3	9	33%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>c,d</sup>

a. Retrospectivos en su mayoría, posibles sesgos de confusión porque a veces no está claro si se debe a un fármaco (el último que está tomando) o a otro anterior.  
b. Pocos pacientes y número de eventos. Rangos amplios.  
c. Estudio retrospectivo que en principio excluía estos pacientes del estudio, aunque proporcionan estos datos en una figura del artículo.  
d. Un solo estudio y son solo 9 pacientes.

#### *Certolizumab y golimumab*

##### **b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un único estudio para certolizumab (n=11)<sup>48</sup> y dos para golimumab (n=61)<sup>48,50</sup> que recogían datos al respecto, registrándose un único caso de reactivación del VHB en un paciente con infección oculta en tratamiento con GOL (1 de 26 pacientes)<sup>48</sup>.

##### **c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

##### **d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que los anti-TNF no aumentan significativamente el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en personas con AR.

No anti-TNF:

*Rituximab*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado 7 estudios observacionales retrospectivos que recogen datos sobre el riesgo de reactivación del VHB asociado al uso de RTX en pacientes con AR e infección oculta VHB (n=262 pacientes tratados con RTX)<sup>47, 50, 53-57</sup>. Y 1 estudio observacional retrospectivo que recoge datos en pacientes con AR e infección crónica VHB (n=7 pacientes tratados con RTX)<sup>54</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº eventos	Nº individuos	Proporción (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Reactivación VHB pacientes con AR e infección oculta VHB (7 estudios; n=346)	35	347	Rango de 0 a 21,4%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
Reactivación VHB pacientes con AR e infección crónica VHB (1 estudio; n=7)	3	7	Rango de 0 a 42,9%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,d</sup>

a. Retrospectivos en su mayoría.  
b. Pocos pacientes y número de eventos.  
c. Uno de los estudios solo incluye un paciente crónico, que no reactiva (de ahí el 0%). En el segundo estudio, los 7 pacientes crónicos no tienen profilaxis antiviral.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que RTX aumenta significativamente el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en personas con AR.

## Tocilizumab

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado 9 estudios observacionales retrospectivos que recogen datos sobre el riesgo de reactivación del VHB asociado al uso de TCZ en pacientes con AR e infección oculta VHB (n=200 pacientes tratados con TCZ) <sup>44, 45, 47, 48, 50, 53, 55, 58, 59</sup>. Y 2 estudios observacionales retrospectivos que recogen datos en pacientes con AR e infección crónica VHB (n=14 pacientes tratados con TCZ) <sup>53, 59</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº eventos	Nº individuos	Proporción (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Reactivación VHB</b> pacientes con AR e infección oculta VHB (9 estudios; n=200)	6	281	Rango de 0 a 20%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Reactivación VHB</b> pacientes con AR e infección crónica VHB (2 estudios; n=14)	6	14	43%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>c,d</sup>

a. Retrospectivos en su mayoría, posibles sesgos de confusión porque a veces no está claro si se debe a un fármaco (el último que está tomando) o a otro anterior.  
b. Pocos pacientes y número de eventos.  
c. Retrospectivo, aunque parece que los crónicos en general no están con profilaxis antiviral.  
d. Muy pocos pacientes y número de eventos.

### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

### d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención?

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que TCZ no aumenta significativamente el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en personas con AR.

## Abatacept

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado 5 estudios observacionales retrospectivos que recogen datos sobre el riesgo de reactivación del VHB asociado al uso de ABA en pacientes con AR e infección oculta VHB (n=200 pacientes tratados con ABA)<sup>45, 48, 50, 55, 61</sup>. Y 1 estudio observacional retrospectivo que recoge datos en pacientes con AR e infección crónica VHB (n=14 pacientes tratados con ABA)<sup>61</sup>.

En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº eventos	Nº individuos	Proporción (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Reactivación VHB</b> pacientes con AR e infección oculta VHB (5 estudios; n=91)	10	160	Rango de 0 al 10,3%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Reactivación VHB</b> pacientes con AR e infección crónica VHB (1 estudio; n=51)	0	51	0%	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>c,d</sup>

a. Retrospectivos en su mayoría, posibles sesgos de confusión.  
b. Pocos pacientes y número de eventos.  
c. Retrospectivo. 13 de los pacientes crónicos reciben profilaxis antiviral, lo que puede confundir los resultados.  
d. Muy pocos pacientes y número de eventos.

### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

### d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención?

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que ABA podría aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en personas con AR.

De la evidencia a la recomendación: FAMEsd, virus hepatitis B.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.3)

*Baricitinib y tofacitinib*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó un único estudio en el caso de BARI que incluía pacientes con infección oculta, entre los que se dieron 4 reactivaciones del VHB (n=269 pacientes)<sup>63</sup>. También se identificó un estudio en el caso de TOFA que incluía 90 pacientes con HbsAg- (64 de estos eran HBcAb+). Hubo 2 reactivaciones (tasa de incidencia de reactivación de 11,2 por 1000 personas-año)<sup>62</sup>.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención?**

Ver evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que BARI o TOFA no aumentan significativamente el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en personas con AR.

**e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?**

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con AR otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

**f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?**

- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Información adicional:**

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto, pero probablemente los costes directos e indirectos derivados del tratamiento de la reactivación del VHB sean menores que los costes que se producen derivados de la atención de pacientes, complicaciones, absentismo e incapacidad al dejar sin tratamiento a un paciente con AR.

**g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?**

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Consideraciones adicionales:**

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad que influyan en el riesgo de reactivación del VHB.

### 10.3. De la Evidencia a la Decisión. Pregunta 3 virus varicela-zoster

De la evidencia a la recomendación: FAMEb, virus varicela-zoster.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí

**Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.3)

Anti-TNF:

*Infliximab vs. adalimumab*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado una RS que incluye 2 estudios observacionales comparados (Registro Reino Unido, n=11881 y Registro Estados Unidos, n=21817) que recogen datos sobre el riesgo de infección por herpes zoster asociados al uso de IFX vs. ADA<sup>69</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Adalimumab/infliximab	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Tasa de incidencia/100 pacientes-año</b> (2 estudios; n=11881 y n=21817)	11.1 (7.9-15.1) por 1000 personas-año*	R. Reino Unido <b>HR 1.5</b> (1.1-2.0)  R. EEUU <b>HR: 0.85</b> (0.55-1.22)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>
<p>*Tasa cruda de eventos en pacientes que reciben ambos fármacos</p> <p>a. No hay reporte del riesgo de sesgo de publicación en los estudios incluidos.</p> <p>b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p> <p>c. Incoherencia seria entre los artículos incluidos.</p>			

En el registro de Reino Unido, IFX presenta un mayor riesgo de infección por HZ, mientras que en el registro de Estados Unidos no se encuentran diferencias entre ambos grupos.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con IFX no aumenta el riesgo de reactivación del virus varicela-zóster frente a la utilización de ADA.

*Etanercept vs. adalimumab o infliximab*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un estudio observacional (Registro RABBIT, Alemania) en la RS de Desai et al. 2016 (n=5040) que recoge datos sobre el riesgo de infección por herpes zoster asociado al uso de ETA vs ADA o IFX:

Desenlaces	Con ADA o IFX	Con ETA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Tasa de incidencia/100 pacientes-año</b>	11.1 (7.9-15.1) por 1000 personas-año	8.9 (5.6-13.3) por 1000 personas-año	Intervención*	<b>RDI 0,803</b> 0,408-1,378 p=0,408	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup>

Desenlaces	Con ADA o IFX	Con ETA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio; n=5040)			2 menos por 1000 (6 menos a 4 más) Comparador 11 por 1000		
<p>*No es posible estimar el riesgo absoluto ya que el riesgo relativo es impreciso, por lo que se muestra el efecto absoluto del grupo comparador y del grupo intervención respecto del comparador.</p> <p>a. No hay reporte del riesgo de sesgo de publicación en los estudios incluidos.</p>					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con ETA no aumenta el riesgo de reactivación del virus varicela-zóster frente a la utilización de ADA o IFX.

*Certolizumab*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un estudio observacional que evalúa la seguridad de CZP con un seguimiento de 12 meses (n=168)<sup>70</sup>:

Desenlaces	Con CTP	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Tasa de eventos (n o %) Seguimiento: 12 meses (1 registro; n=168*)	1/168 (0,6%)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<p>* De los 168 pacientes reclutados inicialmente, 120 terminaron el seguimiento de 12 meses.</p> <p>a. Estudio sin grupo comparador que no alcanzó una calidad aceptable en la escala IHE empleada para evaluarlo.</p>		

Desenlaces	Con CTP	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
b. El sistema de gradación de GRADE recomienda asignar inicialmente una calidad baja a los estudios observacionales sin limitaciones importantes. Además, añade que las series de casos o estudios de un caso debe bajarse la calidad de baja a muy baja.		

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención?**

Ver evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que Tocilizumab no aumenta significativamente el riesgo de reactivación del virus varicela-zóster en personas con AR.

- **Consideraciones adicionales**

En un estudio observacional, basado en el registro alemán RABBIT, se han comparado las tasas de eventos e incidencias del HZ en pacientes con AR en tratamiento con FAMEsc, FAMEb, y FAMEsd. El riesgo de infección fue mayor en los anti-TNF frente a los FAMEsc. Dentro de los anti-TNF, la incidencia fue mayor en los anticuerpos monoclonales, frente al etanercept<sup>65</sup>

No anti-TNF:

*Abatacept vs. anti-TNF*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un ensayo no aleatorizado que evalúa los efectos de ABA comparado con anti-TNF (ADA, CZP, ETN, GOL e IFX) (n=11248 pares de pacientes)<sup>72</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Anti-TNF	Con ABA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Tasa de eventos (n o %)</b> (n=11248 pares de pacientes)	73/11248 (0.6%)	81/11248 (0.7%)	0 por 1000 2 menos a 2 más	<b>HR 1.00</b> (IC95% 0.73-1.37)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

Desenlaces	Con Anti-TNF	Con ABA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Tasa de incidencia/100 pacientes-año</b> (n=11248 pares de pacientes)	15.7 (12.5-19.8) por 1000 personas-año	15.8 (12.7-19.6) por 1000 personas-año	Intervención* 0 menos por 1000 (2 menos a 2 más) Comparador 6 por 1000	<b>RDI 1.001</b> (IC95% 0.721-1.393) p=0.995	⊕⊕⊕⊕ ALTA

\* No es posible estimar el riesgo absoluto ya que el riesgo relativo es impreciso, por lo que se muestra el efecto absoluto del grupo comparador y del grupo intervención respecto del comparador.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención?**

Ver evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que ABA no aumenta significativamente el riesgo de reactivación del virus varicela-zóster frente al de la utilización de los anti-TNF.

*Abatacept monoterapia o abatacept subcutáneo + MTX vs. MTX monoterapia*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un ECA (AVERT study) que evalúa los efectos de abatacept SC (125mg/semana) +MTX o abatacept monoterapia frente a MTX (15-20 mg/semana) con un seguimiento de 18 meses (n=351)<sup>73</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con ABA combinado o MTX	Con ABA monoterapia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Tasa de eventos (n o %)</b> Seguimiento 18 meses (1 ECA; n=351)	MTX: 0/116  Abatacept + MTX: 0/119	1/116 (0.9%)	<b>RR 3.00</b> (IC95% 0.12- 72.89)  <b>RR 3.07</b> (IC95% 0.12-74.77)	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>

Desenlaces	Con ABA combinado o MTX	Con ABA monoterapia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
a. alto riesgo de sesgo en la generación de la secuencia de aleatorización, la ocultación de la asignación y cegamiento de la evaluación de los resultados b. Tamaño muestral del ECA es insuficiente para detectar los casos de HZ por lo que el estimador es impreciso				

Los pacientes incluidos presentan una AR de reciente aparición, por lo que pueden tener minimizado el riesgo de HZ

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención?**

Ver evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que ABA + MTX no aumenta significativamente el riesgo de reactivación del virus varicela-zóster frente al de la utilización de MTX en monoterapia.

*Tocilizumab*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un estudio observacional que evalúa la seguridad de TCZ (8 mg/Kg IV cada 4 semanas) con un seguimiento de 13 meses (n=850)<sup>74</sup>:

Desenlaces	Con TCZ	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Tasa de eventos (n o %)</b> Seguimiento: 13 meses (1 registro; n=850)	12/839 (1,43%) De las cuales graves: 3 casos (0.35%)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Tasa de incidencia/100 pacientes-año</b> Seguimiento: 13 meses (1 registro; n=850)	1,67 por 100 personas-año De los cuales graves: 0.41	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>

a. Estudio sin grupo comparador que no alcanzó una calidad aceptable en la escala IHE empleada para evaluarlo.  
 b. El sistema de gradación de GRADE recomienda asignar inicialmente una calidad baja a los estudios observacionales sin limitaciones importantes. Además, añade que las series de casos o estudios de un caso debe bajarse la calidad de baja a muy baja.  
 El intervalo de edad y la duración de la AR de los pacientes incluidos en el estudio es muy amplio.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención?**

Ver evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que TCZ no aumenta significativamente el riesgo de reactivación del virus varicela-zóster en personas con AR.

- **Consideraciones adicionales**

En el registro Rabbit, mencionado anteriormente, dentro de los FAMEb no anti-TNF hubo más riesgo de infección por HZ en los pacientes en tratamiento con RTX en comparación con ABA<sup>65</sup>.

De la evidencia a la recomendación: FAMEsd, virus varicela-zoster.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí

**Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.3)

Tofacitinib

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** grande
- **Evidencia procedente de la investigación:**

*Tofacitinib + MTX vs. adalimumab + MTX*

Se ha identificado una RS que evalúa la seguridad de TOFA (5/10 mg/12h) asociado a MTX comparado con ADA (40 mg SC), también asociado a MTX, en 2 ECA (Oral Standard n= 715) y Oral Strategy n=1146) y con un seguimiento de 24 semanas<sup>76</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	ADA + MTX	TOFA* + MTX	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Tasa de eventos (n o %) Seguimiento 24 semanas (2ECA; n=715 y n=1146)	0-2%	0-3%	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup>
Diseminación otras regiones		Hubo un caso de HZ grave en el grupo tratado con TOFA en monoterapia, 1 en el grupo tratado con TOFA+MTX y 1 en el grupo de ADA+MTX (ORAL-Strategy)	

a. No se ha considerado el riesgo de sesgo de los estudios en la descripción de los resultados y no hay reporte del sesgo de publicación.

\* - Oral Standard: 3% infecciones por HZ en el grupo TOFA 10 mg + MTX (n=201) (Oral. No se observó ningún caso en el grupo de TOFA 5 mg + MTX.

- ORAL-Strategy: 1% HZ (grave y no grave) en el grupo TOFA 5 mg/12h+placebo (N=384); 2% en el grupo TOFA 5 mg/12h+MTX (N=376) y 2% en el grupo ADA 40 mg sc/15 días+MTX (N=386).

Se recoge también en la tabla de eventos adversos, el % de HZ (grave y no grave) en pacientes previamente vacunados frente a HZ, siendo del 1% en el grupo tratado con TOFA en monoterapia, vs 3% en el grupo de tratamiento de TOFA+MTX y 0% en el grupo tratado con ADA y MTX.

#### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

#### *Tofacitinib vs FAME biológicos*

Se ha identificado un ensayo no aleatorizado (n=5040) que recoge datos sobre el riesgo de infección por herpes zoster asociado al uso de TOFA vs FAMEb (n=130718). 30666 pacientes tuvieron un seguimiento ≥1 año y 10243 ≥2 años)<sup>37</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con FAMEb	Con TOFA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Tasa de eventos (n o %) Seguimiento ≥1 año-≥2 años (n=130718)	-	-	-	HR=2 vs todos FAME biológicos*	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Desenlaces	Con FAMEb	Con TOFA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Tasa de incidencia/100 pacientes-año (n=130718)	1,65-2,15 FAME biológicos** por 100 personas-año	3,72 (3,12-4,40) por 100 personas-año			
*vs. golimumab, 1,84 (1,35-2,50), vs. infliximab, 1,94 (1,51-2,50), vs. abatacept, 1,94 (1,53-2,44), vs. adalimumab, 1,99 (1,63-2,43), vs. etanercept, 2,12 (1,73-2,58), vs. tocilizumab, 2,14 (1,53-2,99), vs. certolizumab, 2,24 (1,68-2,99).			**certolizumab 1,65 (1,34-2,01), etanercept 1,72 (1,57-1,87), tocilizumab 1,75 (1,34-2,24), adalimumab 1,77 (1,62-1,93), abatacept 1,96 (1,71-2,23), golimumab 1,99 (1,61-2,44) infliximab 2,15 (1,88-2,45)		

- **Consideraciones adicionales:**

Un estudio reciente de seguridad post comercialización (oral Surveillance) compara tofacitinib vs. anti-TNF. Se trata de una evidencia de calidad MODERADA por ser un estudio abierto de extensión en el que, aunque sin cegamiento de participantes ni evaluadores, hay que tener en cuenta su tamaño muestral y duración.

Desenlaces	Con Anti-TNF	Con TOFA	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Herpes zóster (1 estudio; n=4362)	58/1451 (3,99%)	358/2911 (12,29%)	RR 1,30 (1,06 a 1,59)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio: moderada**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con TOFA aumenta el riesgo de reactivación del virus varicela-zóster frente a la utilización de FAMEb.

Baricitinib

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio: moderada**

• Evidencia procedente de la investigación:

*Baricitinib + MTX o upadacitinib + MTX vs. adalimumab + MTX o MTX monoterapia*

Se ha identificado una RS que evalúa la seguridad de BARI (4 mg) asociado a MTX comparado con ADA (40 mg SC), también asociado a MTX, en 1 ECA (RA-BEAM n= 1305) y la seguridad de UPA (15 mg) asociado a MTX frente a ADA (40 mg SC), también asociado a MTX (SELECT-COMPARE n=1629) y con un seguimiento entre 24-26 semanas<sup>76</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	ADA + MTX	BARI o UPA* + MTX	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Tasa de eventos (n o %) Seguimiento 24-26 semanas (2 ECA; n=1305 y n=1629)	≤1%	≤1%	⊕⊕⊕⊖ MODERADA <sup>a</sup>
Diseminación otras regiones		- 1 paciente que se recuperó sin complicaciones (grupo BARI+MTX) (RA-BEAM). - Ninguno de los casos fue grave y la mayoría afectaron a un único dermatoma en el grupo de UPA (SELECT-COMPARE).	
<p>* - RA-BEAM: &lt;1% en el grupo tratado con MTX +placebo (N=488), 1% en el grupo tratado con BARI 4mg/día + MTX (N=487) 1% en el grupo tratado con ADA 40 mg SC cada 15 días + MTX (N=330)</p> <p>- SELECT-COMPARE: 0,5% en el grupo tratado con MTX + placebo (N= 651), 0,8% en el grupo tratado con UPA 15 mg/día + MTX (N=651) 0,3% en el grupo tratado con ADA 40 mg SC cada 15días+MTX (N=327).</p> <p>a. No se ha considerado el riesgo de sesgo de los estudios en la descripción de los resultados y no hay reporte del sesgo de publicación.</p>			

*Baricitinib*

Se ha identificado un estudio observacional que evalúa la seguridad de BARI (4 mg/día) con un seguimiento de 12 meses (n=446)<sup>77</sup>:

Desenlaces	Con BARI*	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Tasa de eventos (n o %)</b> Seguimiento: 12 meses (1 registro; n=446)	6/446 (1,3%)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<p>-3 casos se produjeron en años; 3 en los 3 primeros meses de tratamiento; 2 con múltiples localizaciones; 5 con tratamiento concomitante de glucocorticoides; 4 con tratamiento concomitante de MTX.</p> <p>La reactivación por HZ estaba significativamente asociada al tratamiento con glucocorticoides (83% vs 25% en otras infecciones) (corrección de Yates)</p> <p>a. Estudio sin grupo comparador que no alcanzó una calidad aceptable en la escala IHE empleada para evaluarlo.</p> <p>b. El sistema de gradación de GRADE recomienda asignar inicialmente una calidad baja a los estudios observacionales sin limitaciones importantes. Además, añade que las series de casos o estudios de un caso debe bajarse la calidad de baja a muy baja.</p>		

- **Consideraciones adicionales**

En el registro Corrona hubo más riesgo de infección por HZ en los pacientes en tratamiento con TOFA<sup>79</sup>. En el registro Rabbit el riesgo de infección para el HZ fue mayor en los pacientes con FAMEsd<sup>71</sup>.

### Upadacitinib

#### **b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** moderada

#### **Evidencia procedente de la investigación:**

##### *Upadacitinib 15 vs. upadacitinib 30 mg*

Se han identificado un ECA (SELECT-BEYOND) que recoge datos sobre el riesgo de infección por herpes zoster asociado al uso de UPA 15 mg vs. UPA 30 mg con un seguimiento de 3 y 6 meses (n=149)<sup>78</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con UPA 30mg	Con UPA 15mg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Tasa de eventos (n o %)</b> Seguimiento 3 meses (1 ECA; n=149)	4/165 (2%)	1/164 (1%)	10 por 1000 (de 2 más a 22 más)	<b>HR 0,26</b> (IC95% 0,03-2,27)	⊕⊕⊕⊕ BAJA <sup>a,b</sup>

<b>Tasa de eventos (n o %)</b> Seguimiento 6 meses (1 ECA; n=149)	2/148 (1%)	2/156 (1%)	1 menos por 1000	<b>HR 0,95*</b> (IC95% 0,14-6,65)	⊕⊕⊕⊕ BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Diseminación otras regiones</b>	La mayoría de los casos fueron leves y todos excepto 1, afectaron a un único dermatoma. 2 casos graves se reportaron en el grupo tratado con UPA 30 mg (ambos con afectación oftálmica y 1 de ellos además con afectación de múltiples dermatomas). Ningún paciente del estudio había sido vacunado.				
<p>*Cálculo realizado solo con los pacientes tratados con upadacitinib 15 o 30 mg hasta el final del estudio (24 semanas). De las 12 a las 24 semanas los pacientes con placebo inicialmente son pasados al grupo de tratamiento activo (UPA 15 o 30 mg) durante 12 semanas. En este periodo se observa un caso de HZ en el grupo tratado con upadacitinib de 30 mg.</p> <p>a. Alto riesgo de sesgo en la ocultación de la asignación y cegamiento de la evaluación de los resultados.</p> <p>b. El intervalo de confianza de la medida de efecto incluye al uno.</p>					

- **Consideraciones adicionales**

Hay una RS en la que se concluye que, entre los FAMEsd evaluados (TOFA, BARI y UPA), la incidencia de HZ es más alta de lo esperado para la población<sup>35</sup>

**e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?**

- **Juicio: La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes.**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con AR otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

**f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?**

- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Información adicional:**

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto, pero probablemente los costes derivados del tratamiento de la reactivación del HZ sean menores que los costes que

se producen derivados de la atención de pacientes, complicaciones, absentismo e incapacidad al dejar sin tratamiento a un paciente con AR.

**g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?**

- **Juicio: Probablemente sin impacto.**
- **Consideraciones adicionales:**

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad que influyan en el riesgo de reactivación del HZ.

#### 10.4. De la Evidencia a la Decisión. Pregunta 4 cáncer piel o hematológico

De la evidencia a la recomendación: FAMEb, cáncer piel o hematológico.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.5)

#### FAME biológicos vs FAME convencionales

##### **Melanoma**

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado una RS que incluye un estudio observacional que recoge datos sobre el riesgo de aparición de melanoma asociado al uso de FAMEb vs. FAMEsc<sup>75</sup>. También se ha identificado un estudio comparado no aleatorizado que evalúa el riesgo de melanomas en pacientes con AR que reciben anti-TNF en comparación con pacientes naïve a biológicos<sup>102</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Estudio	Tasa eventos FAME biológicos	Tasa eventos FAME clásicos	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
(1 estudio observacional; TCZ=1798 ABA=2021 RTX=3586 Anti-TNF=15129 FAMEsc=46610 Pob. Gral.=107491	NR	NR	HR ajustada: <ul style="list-style-type: none"> <li>TCZ &lt;5 eventos</li> <li>ABA 1.4 (0.7; 3.1)</li> <li>RTX 0.7 (0.4; 1.4)</li> <li>Anti-TNF 0.8 (0.6; 1.2)</li> </ul>	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
1 estudio observacional; anti-TNF=2451 Naïve=574			RR 1.18 (0.29, 4.70)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

## No melanoma

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado una RS que incluye un estudio observacional que recoge datos sobre el riesgo de aparición de melanoma asociado al uso de FAMEb vs. FAMEsc RS<sup>75</sup>. También se ha identificado otra RS que evalúa el riesgo de cáncer de piel no melanoma en pacientes con AR que reciben anti-TNF<sup>101</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Estudio	Tasa eventos FAME biológicos	Tasa eventos FAME clásicos	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio observacional; TCZ=1798 ABA=2021 RTX=3586 Anti-TNF=15129 FAMEsc=46610 Pob. Gral.=107491			HR ajustada: TCZ 0.9 (0.4; 2.2) <ul style="list-style-type: none"> <li>ABA 2.2 (1.3; 3.5)</li> <li>RTX 1.0 (0.7; 1.6)</li> <li>Anti-TNF 1.1 (0.8; 1.4)</li> </ul>	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
6 estudios observacionales comparados; n=123031)			<u>RR de cáncer de piel no melanoma:</u> 1,28 (1,19 – 1,38) <u>RR Ca escamoso:</u> 1,30 (1,09 – 1,54) <u>RR Ca basocelular:</u> 1,13 (0,97 – 1,31)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

## Cáncer hematológico

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado una RS que incluye un estudio observacional que recoge datos sobre el riesgo de aparición de cáncer hematológico asociado al uso de FAMEb vs. FAMEsc RS<sup>75</sup>.

Se han identificado además cuatro estudios observacionales. En el primero determinaron la incidencia de cáncer en pacientes con AR de inicio y evaluaron el impacto de los FAMEb en el desarrollo de cáncer<sup>103</sup>. El segundo estaba diseñado para determinar la incidencia de diferentes tipos de linfoma en pacientes con AR tratados con FAMEb<sup>104</sup>. El tercero evaluó la incidencia de linfoma y la distribución entre los diferentes subtipos de linfoma en pacientes con AR que reciben anti-TNF<sup>105</sup>. Y en el cuarto analizaron el riesgo de melanomas y cáncer linfático en pacientes con AR que reciben anti-TNF en comparación con pacientes naïve a biológicos<sup>102</sup>.

Estudio	Tasa eventos FAME biológicos	Tasa eventos FAME clásicos	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio observacional; TCZ=1798 ABA=2021 RTX=3586 Anti-TNF=15129 FAMEsc=46610 Pob. Gral.=107491			Cáncer hematológico HR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCZ &lt;5 eventos</li> <li>• ABA 1.0 (0.5; 2.0)</li> <li>• RTX 0.7 (0.5; 1.2)</li> <li>• Anti-TNF 0.9 (0.7; 1.1)</li> </ul> Linfoma HR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFX 0.9 (0.4; 2.1)</li> <li>• ETA 1.0 (0.5; 2.3)</li> <li>• ADA 1.0 (0.5; 2.0)</li> <li>• Anti-TNF 1.0 (0.6; 1.8)</li> </ul>	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
1 estudio observacional comparado; n=12397)	Cáncer hematológico: 12,2 (1,6–26,0)  Linfoma Hodgkin: 0  Linfoma no Hodgkin: 8,2 (3,1–19,4)	Cáncer hematológico: 4,6 (2,5–6,7)  Linfoma Hodgkin: 0,3 (0,2–0,8)  Linfoma no Hodgkin: 2,8 (1,1–4,5)	Cáncer hematológico: SIR 2,7 (0,6–7,8)  Linfoma no Hodgkin: SIR 2,9 (0,4–10,5)  Leucemia: SIR 3,2 (0,1–18,0)	

	Mieloma múltiple: 0	Mieloma múltiple: 0,3 (0,2–0,8)		
	Leucemia: 4,1 (3,9–12,0)	Leucemia: 1,3 (0,2–2,4)		
1 estudio observacional comparado; FAMEb=16392 Naïve=55253	76,2 (61,4, 94,6) /100000 py	90,3 (80,8, 101,0) /100000 py	Linfoma (todos): HR 1,08 (0,83, 1,41)  Linfoma no Hodgkin: HR 0,90 (0,69, 1,16)  Linfoma Hodgkin: HR 1,11 (0,43, 2,87)	
1 estudio observacional comparado; FAMEb=16276 FAMEsc=3774	Incidencia/100.000 py: • Anti-TNF 81 (70–94) • Rituximab 20 (7–44) • Tozilizumab 177 (57–413) • Abatacept 60 (7–216)	Incidencia/100.000 py: • Bionaive 89 (79–100)		
1 estudio observacional comparado; anti-TNF=2451 Naïve=574			RR 0.79 (0.25, 2.55)	
* El linfoma fue analizado teniendo en cuenta los resultados de otro estudio con bajo riesgo de sesgo, que indican que no existe un mayor riesgo de linfoma con los FAME biológicos en comparación con los sintéticos [IFX 0.9 (0.4; 2.1), ETA 1.0 (0.5; 2.3), ADA 1.0 (0.5; 2.0) y anti-TNF 1.0 (0.6; 1.8)].				

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento de los FAMEb no aumenta el riesgo de cáncer de melanoma o cáncer hematológico frente al de la utilización de un FAMEsc. Sin embargo, sí se encuentra un ligero aumento del riesgo con ABA y anti-TNF en cuanto al cáncer de piel no melanoma.

## Abatacept vs otros biológicos

### Melanoma

#### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un estudio observacional que analizó el riesgo de cáncer en pacientes que inician ABA como primer biológico en comparación con otros FAMEb<sup>95</sup>.

Estudio	Tasa eventos abatacept	Tasa eventos Otros biológicos	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio observacional comparado; ABA=4328 Otros=59860	0,09 mel./100 py	0,11 mel./100 py	HR 0,77 (0,38 – 1,59)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

### No melanoma

#### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se han identificado dos estudios observacionales. El primero, basado en tres bases de datos, comparó las tasas de cáncer en general y otros cánceres específicos en pacientes que recibían ABA con pacientes que recibían otra terapia avanzada<sup>29</sup>. El segundo analizó el riesgo de cáncer en pacientes que inician ABA como primer biológico en comparación con otros FAMEb<sup>95</sup>.

Estudio	Tasa eventos Abatacept	Tasa eventos Otros biológicos	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio observacional comparado; ABA=37000 Otros=109900			HR 1,1 (0,93 – 1,3)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
1 estudio observacional	2,12 CPNM/100 py	1,46 CPNM/100 py	HR 1,20 (1,03 – 1,39)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

Estudio	Tasa eventos Abatacept	Tasa eventos Otros biológicos	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
comparado; ABA=4328 Otros=59860				

## Hematológico

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Los mismos estudios anteriores evaluaron también el riesgo de aparición de cáncer hematológico (linfoma)<sup>29, 95</sup>.

Estudio	Tasa eventos Abatacept	Tasa eventos Otros biológicos	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio observacional comparado; ABA=37000 Otros=109900			Linfoma: HR 1,27 (0,94–1,72)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
1 estudio observacional comparado; ABA=4328 Otros=59860	0,24 linfomas/100 py	0,19 linfomas /100 py	HR 1,14 (0,63 – 1,79)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

### d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con ABA no aumenta el riesgo de cáncer de melanoma o cáncer hematológico frente al de la utilización de otro FAMEb. Sin embargo, sí se encuentra un ligero aumento del riesgo con ABA en cuanto al cáncer de piel no melanoma.

## Tocilizumab vs anti-TNF

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

### Melanoma

Se ha identificado un estudio observacional, basado en tres bases de datos, que analizó el riesgo de ciertos cánceres en pacientes con AR que iniciaban TCZ frente a los que iniciaban un anti-TNF. Todos los pacientes habían recibido previamente otro biológico o tofacitinib<sup>106</sup>.

Estudio	IR tocilizumab	IR Anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio observacional comparado; TCZ=13102 Anti-TNF=26727	1,09 (0,47 - 1,70)	1,36 (0,90 - 1,82)	HR 0.71 (0.36, 1.40)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

### Hematológico

El estudio anterior analizó también el riesgo de linfoma no Hodgkin y leucemia. Todos los pacientes habían recibido antes otro biológico o TOFA<sup>106</sup>.

Estudio	IR tocilizumab	IR Anti-TNF	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio observacional comparado; TCZ=13102 Anti-TNF=26727	LNH: 0,99 (0,41 - 1,58) Leucemia: 0,54 (0,11 - 0,98)	LNH: 0,91 (0,53 - 1,28) Leucemia: 0,45 (0,19 - 0,72)	LNH: HR 1.31 (0.60, 2.88) Leucemia: HR 0.95 (0.32, 2.79)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

### d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento TCZ no aumenta el riesgo de cáncer de melanoma, linfoma o leucemia frente al de la utilización de un anti-TNF.

*FAME biológicos sin comparador*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

**Melanoma**

Se ha identificado un estudio observacional que evaluó si la adición de FAMEb (anti-TNF, TCZ o ABA) a pacientes con AR que recibían MTX aumentaba el riesgo de cáncer<sup>107</sup>.

Estudio	Tasa biológicos	Tasa comparador	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio observacional sin comparador; n=6.153.696 informes de pacientes)			ROR 0,96 (0,66 – 1,41).	⊕⊕⊕⊖ BAJA <sup>a,b</sup>
<p>a. Estudio no prospectivo en el que los pacientes no se reclutaron consecutivamente ni están en la misma fase de la enfermedad.</p> <p>b. No hubo cegamiento de los evaluadores, ni se describen las pérdidas durante el seguimiento.</p>				

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**No melanoma**

Se ha identificado un estudio observacional longitudinal prospectivo que evaluó la aparición de cáncer de piel no melanoma y neoplasias hematológicas en pacientes con AR que recibieron IFX, GOLsc y GOL iv.<sup>108</sup>.

Estudio	Tasa infliximab	Tasa GOL sc	Tasa GOL iv	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Ca basocelular</b> 1 estudio observacional sin comparador; IFX= 890 GOLiv=157 GOLsc=530	0,07/100 py	0,19/100 py	0	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
<b>Ca escamoso</b> 1 estudio observacional sin comparador; IFX= 890 GOLiv=157 GOLsc=530	0,14/100 py	0	0	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

### Hematológico

Dos de los estudios citados anteriormente evalúan el riesgo de cáncer hematológico. El primero ofrece datos sobre la aparición de leucemia<sup>107</sup>. En el segundo se ofrecen datos sobre linfoma en general, linfoma no Hodgkin y leucemia<sup>108</sup>.

Estudio	Tasa biológicos	Tasa comparador	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio observacional sin comparador; n=6.153.696 informes de pacientes)			Leucemia: ROR 0,54 (0,40 – 0,71)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
1 estudio observacional sin comparador; IFX= 890 GOLiv=157 GOLsc=530	Infliximab: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma: 0,7/100 py</li> <li>• Linfoma no Hodgkin: 0,7/100 py</li> <li>• Leucemia: 0</li> </ul>	Golimumab sc: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma: 0</li> <li>• Leucemia: 0,28/100 py</li> </ul> Golimumab iv: 0 casos de linfoma y leucemia		⊕⊕⊕⊖ MODERADA

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que los FAMEb no aumentan el riesgo de los tipos de cáncer evaluados.

De la evidencia a la recomendación: FAMEsd, cáncer piel o hematológico.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.5)

JAKi + MTX vs MTX

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

**No melanoma**

Se han identificado dos RS que recogen datos sobre el riesgo de aparición de melanoma asociado al uso de inhibidores de la JAK<sup>75, 96</sup>.

Estudio	Tasa eventos JAKi	Tasa eventos MTX	Efecto relativo (IC 95%)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
1 estudio			RR 1,44 (0,36 – 5,76)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** Moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que los

inhibidores JAK en combinación con MTX no aumentan el riesgo de cáncer de piel no melanoma frente al de la utilización de MTX en monoterapia.

- **Consideraciones adicionales:**

Tofacitinib vs. anti-TNF

Un estudio reciente de seguridad post comercialización (oral Surveillance) compara tofacitinib vs. anti-TNF. Se trata de una evidencia de calidad MODERADA por ser un estudio abierto de extensión en el que, aunque sin cegamiento de participantes ni evaluadores, hay que tener en cuenta su tamaño muestral y duración.

Desenlaces	Con Anti-TNF	Con TOFA	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Melanoma</b> (1 estudio; n=4362)	5/1451 (0,34%)	2/2911 (0,07%)	<b>RR 0,18</b> (0,04 a 0,95)	⊕⊕⊖⊖ MODERADA
<b>No melanoma</b> (1 estudio; n=4362)	16/1451 (1,10%)	64/2911 (2,20%)	<b>RR 1,99</b> (1,16 a 3,44)	⊕⊕⊖⊖ MODERADA
<b>Linfoma</b> (1 estudio; n=4362)	1/1451 (0,07)	10/2911 (0,34)	<b>RR 4,98</b> (0,64 a 38,90)	⊕⊕⊖⊖ MODERADA

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** moderada
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con TOFA aumenta el riesgo de cáncer de piel melanoma y no melanoma y del linfoma frente al de la utilización de anti-TNF.

**e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?**

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con AR otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

**f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?**

- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Información adicional:**

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto.

**g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?**

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Consideraciones adicionales:**

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad que influyan en el riesgo de aparición de cáncer de piel (melanoma y no melanoma) o hematológico.

## 10.5. De la Evidencia a la Decisión. Pregunta 5 enfermedad tromboembólica

De la evidencia a la recomendación: FAMEb, enfermedad tromboembólica.

### a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.5)

FAMEb (agrupados) vs. FAMEsc

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro que evalúa el riesgo de eventos tromboembólicos del tratamiento con un FAMEb (con o sin otro FAMEsc) frente a MTX (sin tratamiento con FAMEb concomitante) u otros FAME no biológicos (sin tratamiento concomitante con MTX o FAMEb) (n=29481)<sup>115</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con FAMEcs	Con FAMEb	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
TEV (n=15554)	93 eventos /33727 episodios de tratamiento	31 eventos /5920 episodios de tratamiento	HR 1,83 (0,91 a 3,66)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
a. Falta de claridad en los resultados, dados por episodios de tratamiento en lugar de hacerlo por pacientes.				

### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada Baja.

### d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con un FAMEb no aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica frente a la utilización de un FAMEsc.

*FAMEb/ts (novo) sin comparador*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Nº individuos con FAMEb/ts de novo	Absoluto (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
TEV	364/54138,1 PY	IR 0,60 (0,52 a 0,68)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
TVP	263/54215,9 PY	IR 0,45 (0,38 a 0,52)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
EP	165/54297,2 PY	IR 0,27 (0,21 a 0,32)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
a. Falta de claridad en los sesgos en la inclusión de participantes y las pérdidas de seguimiento.			

*FAMEb/ts (switchers)*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Nº individuos con FAMEb/ts switchers	Absoluto (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
TEV	229/26715 PY	IR 0,86 (0,70 a 1,03)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
TVP	164/26 762,9 PY	IR 0,57 (0,44 a 0,70)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
EP	115/26849,2 PY	IR 0,48 (0,34 a 0,61)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
a. Falta de claridad en los sesgos en la inclusión de participantes y las pérdidas de seguimiento.			

*FAMEb/ts(novo) vs. FAMEsc*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro que evalúa las tasas de incidencia de TEV en pacientes con AR en tratamiento con diferentes FAME y pacientes que cambian de FAME (*switchers*) (n=148228)<sup>116</sup>. En las siguientes tablas se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con FAMEsc	Con FAMEb/ts (novo)	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
TEV (n=148228)	702/83623,8 PY	364/54138,1 PY	HR 1,13 (0,99 a 1,28)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
a. Falta de claridad en los sesgos en la inclusión de participantes y las pérdidas de seguimiento.				

*FAMEb/ts (switchers) vs FAMEsc*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Desenlaces	Con FAMEcs	Con FAMEb/ts (switchers)	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
TEV	702/83623,8 PY	229/26715	HR 1,36 (1,16 - 1,58)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
a. Falta de claridad en los sesgos en la inclusión de participantes y las pérdidas de seguimiento.				

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada Baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con un FAMEb no aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica frente a la utilización de un FAMEsc.

Anti-TNF

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

### Anti-TNF vs. FAMEsc

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro que evalúa el riesgo de TEV de los anti-TNF comparados con los FAMEsc (n= 4267)<sup>117</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con FAMEsc	Con Anti-TNF	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (n=15554)	45/11424 PY (0,4%)	151/41235 PY (0,4%)	8 menos por 10000 (de 20 menos a 20 más)	<b>HR ajustado 0,8</b> (95% CI 0,5 a 1,5)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
<b>TEV</b> (pacientes postoperados de cirugía ortopédica; n=15554)	3/1012 (0.3%)	18/4572 (0.39%)	2 más por 10000 (de 1 menos a 17 más)	<b>OR ajustado 1.3</b> (95% CI 0.4 a 4.5)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>

a. Falta de claridad en los sesgos en la inclusión de participantes y las pérdidas de seguimiento.

- **Consideraciones adicionales:**

El grupo tratado de Anti-TNF tenía más proporción de enfermedad grave, mayor duración de enfermedad y mayor exposición a esteroides.

### Adalimumab

#### Adalimumab vs. FAMEsc

El mismo estudio anterior compara ADA (n=4267) frente a los FAMEsc<sup>117</sup>:

Desenlaces	Con FAMEcs	Con ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (n=4267)	45/11424 PY (0,4%)	42/12773 PY (0,3%)	8 menos por 10.000 (de 24 menos a 16 más)	<b>HR ajustado 0,8</b> (0,4 a 1,4)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
<b>TEV</b> (pacientes postoperados de cirugía)	3/699 pacientes (1012 cirugías, 599 ortopédicas)	6/889 pacientes (1328 cirugías, 955 ortopédicas)	<b>Tasa cruda ADA:</b> 4,5 (0,9 a 8,2)		⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>

Desenlaces	Con FAMEcs	Con ADA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<i>ortopédica</i> ; n=889)			<b>Tasa cruda FAMEcs:</b> 3,0 (0 a 6,3)		
a. Falta de claridad en los sesgos en la inclusión de participantes y las pérdidas de seguimiento.					

### Etanercept

#### *Etanercept vs. FAMEcs*

El mismo estudio compara también ETA (n= 4139) frente a los FAMEcs<sup>117</sup>:

Desenlaces	Con FAMEcs	Con ETA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (n= 4139)	3/11424 PY (0,3%)	6/17997 PY (0,03%)	1 menos por 10.000 (de 2 menos a 1 más)	<b>HR ajustado</b> <b>0,8</b> (0,4 a 1,4)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
<b>TEV</b> ( <i>pacientes postoperados de cirugía ortopédica</i> ; n=1184)	3/699 pacientes (1012 cirugías, 599 ortopédicas)	6/1184 pacientes (2074 cirugías, 1535 ortopédicas)	<b>Tasa cruda ETN:</b> 2,9 (0,6 a 5,2) <b>Tasa cruda FAMEcs:</b> 3,0 (0 a 6,3)		⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
a. Falta de claridad en los sesgos en la inclusión de participantes y las pérdidas de seguimiento.					

### Infliximab

#### *Infliximab vs. FAMEcs*

En el mismo estudio se compara IFX (n=3475) frente a los FAMEcs<sup>117</sup>:

Desenlaces	Con FAMEcs	Con IFX	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (n=3475)	3/11424 PY (0,3%)	6/10484 PY (0,06%)	0 menos por 10.000 (de 1 menos a 2 más)	<b>HR ajustado</b> <b>1,1</b> (0,6 a 1,9)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
<b>TEV</b> ( <i>pacientes postoperados</i> )	3/699 pacientes (1012)	6/743 pacientes (1170 cirugías,	<b>Tasa cruda INF:</b> 5,1 (1,0 a 9,3) <b>Tasa cruda FAMEcs:</b>		⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>

Desenlaces	Con FAMEcs	Con IFX	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<i>de cirugía ortopédica;</i> n=743)	cirugías, 599 ortopédicas)	859 ortopédicas)	3,0 (0 a 6,3)		
a. Falta de claridad en los sesgos en la inclusión de participantes y las pérdidas de seguimiento.					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada Baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con un anti-TNF no aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica frente a la utilización de un FAMEsc.

*Tocilizumab vs. control*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado 1 estudio basado en ECA y estudios de extensión que evalúa la seguridad de TCZ (4mg y 8mg; n=4199)<sup>119</sup>, con una duración media del tratamiento de 2,4 años, frente a control:

Desenlaces	Nº individuos con TCZ	Absoluto (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
EP	2644 pacientes (8580 PY)	Eventos 3/2644 <b>Tocilizumab: IR: 0,3 por 100 PY</b> <b>Grupo control: IR 0,2 por 100 PY</b>	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
a. Faltan criterios de inclusión/exclusión b. No hay datos sobre pérdidas y ajuste por confusores.			

- **Consideraciones adicionales:**

Los eventos se observaron en el grupo de TCZ 8mg. No se observó ningún caso en el grupo de TCZ 4mg

*Abatacept*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un ECA que evalúa la eficacia y seguridad de UPA 15mg comparado con ABA iv durante 24 semanas<sup>121</sup>. Se observaron 2 casos de TEV en el grupo tratado con UPA. Se produjo 1 TVP en una mujer con factores de riesgo (obesidad e hipertensión arterial). También se observó 1 caso de EP en paciente con antecedentes conocidos de EP previa.

*Rituximab (sin comparador)*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado un estudio basado en un registro que evalúa la seguridad y efectos adversos de RTX en pacientes con AR que presentan respuesta inadecuada a  $\geq 1$  anti-TNF, con una duración media de seguimiento de 3,9 años (n=989)<sup>120</sup>:

Desenlaces	Nº individuos con RTX	Absoluto (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
TVP	16 eventos /989 (1,2%)	IR: <b>0,42</b> (0,25 a 0,68)	⊕○○○ Muy baja <sup>a</sup>
EP	10 eventos /989 (1,0%)	IR: <b>0,26</b> (0,14 a 0,48)	⊕○○○ Muy baja <sup>a</sup>
Mortalidad	64 eventos /989 (1,0%)	IR: <b>1,66</b> (1,30 a 2,13)	⊕○○○ Muy baja <sup>a</sup>

a. No hay análisis ajustado por variables confusoras.

- **Consideraciones adicionales:**

Se analizaron 989 que recibieron al menos 1 dosis de Rituximab, pero solo 569 completaron los 5 años de seguimiento. El 58,5% de los pacientes presentaban historia de enfermedad cardiovascular.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada Muy baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con un anti-TNF no aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica frente a la utilización de un FAMEsc.

De la evidencia a la recomendación: FAMEsd, enfermedad tromboembólica.

**a) ¿Es prioritario este problema?**

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.5)

FAMEsd (agrupados) vs. placebo

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se ha identificado una RS que evalúa la seguridad de los FAMEd comparados con placebo, en 25 ECA (n= 11799) y con un seguimiento de 12 semanas de mediana<sup>122</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con placebo	Con FAMEb	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> Seguimiento mediana 12 semanas (25 ECA; n=11799)	3/982 PY (0,3%)	12/2193 PY (0,5%)	5 más por 10000 PY (de 16 menos a 55 más)	<b>OR 1,16</b> (0,48 a 2,81)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>TVP</b> Seguimiento mediana 12 semanas (25 ECA; n=11799)	1/982 PY (0,1%)	6/2193 PY (0,3%)	2 más por 10000 PY (de 7 menos a 30 más)	<b>OR 1,18</b> (0,35 a 3,94)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>EP</b> Seguimiento mediana 12	2/982 PY (0,2%)	6/2193 PY (0,3%)	2 menos por 10000 PY (de 14 menos a 36 más)	<b>OR 0,91</b> (0,30 a 2,77)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>

Desenlaces	Con placebo	Con FAMEb	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
semanas (25 ECA; n=11799)					
<p>a. Riesgo poco claro en los dominios de generación y ocultación de la secuencia de algunos ECA incluidos.</p> <p>b Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

La información referente a eventos adversos es a pocas semanas de seguimiento, en mediana, a 12 semanas de seguimiento.

*FAMEsd dosis bajas vs. FAMEsd dosis altas*

La misma RS anterior evalúa la seguridad de los FAMEd comparando dosis altas frente a dosis bajas, en 18 ECA y con un seguimiento de 12 semanas de mediana<sup>122</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Dosis altas	Con Dosis bajas	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (18 ECA)	6/2246 PY(0,3%)	5/2194 PY (0,2%)	2 menos por 10000 (de 17 menos a 3 más)	<b>OR 0,91</b> (0,36 a 2,25)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>TVP</b> (18 ECA)	2/2246 PY(0,1%)	2/2194 PY (0,1%)	0 menos por 10000 (de 7 menos a 28 más)	<b>OR 1,01</b> (0,25 a 4,16)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>EP</b> (18 ECA)	4/2246 PY(0,2%)	3/2194 PY (0,1%)	3 menos por 10000 (de 13 menos a 30 más)	<b>OR 0,85</b> (0,27 a 2,67)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<p>a. Riesgo poco claro en los dominios de generación y ocultación de la secuencia de algunos ECA incluidos.</p> <p>b Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

La información referente a eventos adversos es a pocas semanas de seguimiento, en mediana, a 12 semanas de seguimiento.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia** procedente de la investigación:

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con un FAMEsd no aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica frente a la utilización de placebo.

Tofacitinib

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

*Tofacitinib vs. placebo o sin comparador*

Se identificaron 9 ECA en la RS de Xie et al 2019a<sup>122</sup> y 12 ECA en la RS de Xie et al 2019b<sup>123</sup> con un seguimiento de 6 a 52 semanas (mediana 12 semanas) que evalúan la seguridad de TOFA vs. placebo:

Desenlaces	Con Placebo	Con TOFA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (12 ECA)	2/263 PY (0,8%)	1/881 PY (0,1%)	71 menos por 10000 PY (de 4 menos a -)	<b>OR 0,06</b> (0,00 a 0,95)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>TVP</b> (9 ECA)	1/205 PY (0,5%)	1/809 PY (0,1%)	36 menos por 10000 PY (de 47 menos a 43 más)	<b>OR 0,26</b> (0,04 a 1,89)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>EP</b> (9 ECA)	1/205 PY (0,5%)	0/809 PY (0%)	45 menos por 10000 PY (de - a 51 más)	<b>OR 0,08</b> (0,00 a 2,05)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<p>a. Riesgo poco claro en los dominios de generación y ocultación de la secuencia de algunos ECA incluidos.                      b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

La información referente a eventos adversos es a pocas semanas de seguimiento, en mediana, a 12 semanas de seguimiento.

### Tofacitinib 10 mg vs. tofacitinib 5 mg

Se identificaron 10 ECA en la RS de Xie et al 2019b<sup>123</sup> con un seguimiento de 12 a 104 semanas que evalúan la seguridad de diferentes dosis de TOFA:

Desenlaces	Con TOFA 5 mg	Con TOFA 10 mg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (10 ECA)	2/1828 PY (0,1%)	3/1880 PY (0,2%)	5 más por 10000 PY (de 8 menos a 81 más)	<b>OR 1,47</b> (0,25 a 8,50)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<p>a. Riesgo poco claro en los dominios de generación y ocultación de la secuencia de algunos ECA incluidos.</p> <p>b Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

#### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio: baja**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

#### d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con un TOFA no aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica frente a la utilización de placebo o a diferentes dosis del medicamento.

### Tofacitinib vs. anti-TNF

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro que evalúa la seguridad de TOFA comparado con fármacos anti-TNF (n=87653)<sup>126</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con Anti-TNF	Con TOFA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (ingresados)	365/75824 PY (0,5%)	29/5301 PY (0,5%)	1 menos por 10000 PY (de 10 menos a 10 más)	<b>HR 0,98</b> (0,80-1,21)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
<b>TVP</b> (ingresados o ambulatorios)	974/75308 PY (1,3%)	77/5255 PY (1,5%)	0 menos por 10,000 PY (de 27 menos a 34 más)	<b>HR 1,00</b> (0,79-1,26)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>

Desenlaces	Con Anti-TNF	Con TOFA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
EP (ingresados)	203/75889 PY (0,3%)	15/5308 PY (0,3%)	1 más por 10,000 PY (de 12 menos a 22 más)	HR 1,02 (0,60-1,73)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
<p>a. Estudio no aleatorizado.</p> <p>b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

HR ajustado por factores de riesgo TEV.

*Tofacitinib vs. FAMEb*

Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro que evalúa la seguridad de TOFA comparado con FAMEb, con un seguimiento medio de 1,58 años para el grupo de TOFA y de 1,54 para los FAMEb (n=10357)<sup>79</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Con FAMEb	Con TOFA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
TEV	41/12832 PY		TOFA: Tasa incidencia 0,29 (0,13-0,54) FAMEb: Tasa incidencia 0,33 (0,24-0,45)	-	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
TVP	20/12851,1 PY	4/3149,7 PY	TOFA: Tasa incidencia 0,13 FAMEb: Tasa incidencia 0,16	-	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
EP	24/12848,9 PY	6/3147,3 PY	TOFA: Tasa incidencia 0,10 FAMEb: Tasa incidencia 0,19	-	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
Mortalidad	109/8358	27/1999	TOFA: Tasa incidencia 0,10 (0,02-0,28) FAMEb: Tasa incidencia 0,12 (0,07-0,20)	HR 0,91 (0,59-1,42)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>

Desenlaces	Con FAMEb	Con TOFA	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
a. Evaluado como alto de sesgo por no aplicar métodos para el control de variables confusoras.					
b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio: muy baja**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con TOFA no aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica frente a la utilización de un FAMEb.

*Tofacitinib (sin comparador)*

Se ha identificado un estudio observacional que agrupa resultados de 19 ECA y 2 estudios de extensión que evalúa la seguridad de TOFA 5 mg o 10 mg con un seguimiento máximo de 9,5 años (n=7061)<sup>124</sup>. También se ha identificado otro estudio observacional basado en un registro (n=12410; con AR: 7964)<sup>125</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº individuos con TOFA	Tasas (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b>	59/7061 pacientes (0,8%) (22875 PY) (1) 61/7964 pacientes (0,8%) (24064,6 PY) (2)	<b>Tasa incidencia 0,3</b> (0,2 a 0,3) (1) <b>Tasa de incidencia 0,25</b> (0,19-0,33) (2)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
<b>TVP</b>	36/7061 (0,5%) (22875 PY) (1) 37/7964 pacientes (0,5%) (24084,0 PY) (2)	<b>Tasa incidencia 0,2</b> (0,1 a 0,2) (1) <b>Tasa de incidencia 0,15</b> (0,11-0,21) (2)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
<b>EP</b>	28/7061 (0,4%) (22875 PY) (1) 31/7964 pacientes (0,4%) (24107,1 PY) (2)	<b>Tasa incidencia 0,1</b> (0,1 a 0,2) (1) <b>Tasa incidencia 0,13</b> (0,09-0,18) (2)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
<b>Mortalidad</b>	-	<b>Tasa incidencia: 0,3</b> (0,2 a 0,3) (1)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>

Desenlaces	Nº individuos con TOFA	Tasas (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
a. Riesgo poco claro sesgo en varios dominios: control confusión, de información en referencia al outcome de seguridad. b. Se agrupan resultados de diferentes ensayos sin establecer claramente criterios inclusión para valorar inconsistencia.			

- **Consideraciones adicionales:**

Las tasas de incidencia generalmente se mantuvieron constantes a lo largo de intervalos de 6 meses hasta >78 meses.

*Tofacitinib con o sin factores de riesgo TEV*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:**

El mismo estudio anterior<sup>125</sup> ofrece resultados para la comparación de eventos TEV entre pacientes con y sin factores de riesgo tromboembólico.

Desenlaces	Nº individuos con TOFA	Tasas (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b>	Con FRVTE 52 eventos/ 14942,7 PY Sin FRVTE 9 eventos/9122,0 PY	Con FRVTE <b>Tasa incidencia con FRVTE 0,35 (0,26-0,46)</b> Sin FRVTE <b>Tasa incidencia sin FRVTE 0,10 (0,05-0,19)</b>	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
<b>TVP</b>	Con FRVTE 31 eventos/ 14957,5 PY Sin FRVTE 6 eventos/9126,4 PY	Con FRVTE <b>Tasa incidencia con FRVTE 0,21 (0,14-0,29)</b> Sin FRVTE <b>Tasa incidencia sin FRVTE 0,07 (0,02-0,14)</b>	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
<b>EP</b>	Con FRVTE 27 eventos/ 14979,1 PY Sin FRVTE 4 eventos/9128,0 PY	Con FRVTE <b>Tasa incidencia con FRVTE 0,18 (0,12-0,26)</b> Sin FRVTE <b>Tasa incidencia sin FRVTE 0,04 (0,01-0,11)</b>	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>

a. Riesgo poco claro sesgo en varios dominios: control confusión, de información en referencia al outcome de seguridad.  
 b. Se agrupan resultados de diferentes ensayos sin establecer claramente criterios inclusión para valorar inconsistencia.

- **Consideraciones adicionales:**

En el estudio de seguridad post comercialización (oral Surveillance), en los grupos de tratamiento, las tasas de incidencia de TEV, TVP y EP fueron más altas en los pacientes con antecedentes de TEV que en los que no los tenían<sup>128, 129</sup>.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio: baja**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con TOFA aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica en pacientes con AR y factores de riesgo.

Baricitinib

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio: pequeña**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

*Baricitinib vs. placebo*

Se identificaron 6 ECA en la RS de Xie et al.<sup>122</sup> con un seguimiento de 12 a 52 semanas que evalúan la seguridad de BARI vs. placebo:

Desenlaces	Con Placebo	Con BARI	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (6 ECA)	1/561 PY (0,2%)	7/693 PY (1%)	24 más por 10000 PY (de 7 menos a 138 más)	<b>OR 2,33</b> (0,62 a 8,75)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>TVP</b> (6 ECA)	0/561 PY (0%)	4/693 PY (0,6%)	-	<b>OR 4,06</b> (0,48 a 34,39)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>EP</b> (6 ECA)	1/561 PY (0,2%)	3/693 PY (0,4%)	7 más por 10000 PY (de 13 menos a 102 más)	<b>OR 1,37</b> (0,28 a 6,74)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>

a. Riesgo poco claro sesgo en varios dominios

b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

*Baricitinib 2 mg vs. baricitinib 4 mg*

Se identificaron 4 ECA en la RS de Xie et al.<sup>122</sup> con un seguimiento de 12 a 24 semanas que evalúan la seguridad de BARI comparando dos dosis diferentes:

Desenlaces	Con BARI 4mg	Con BARI 2mg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (4 ECA)	3/215 PY (1,4%)	0/215 PY (0%)	107 menos por 10000 PY (de 137 menos a 158 más)	<b>OR 0,23</b> (0,02 a 2,17)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>TVP</b> (4 ECA)	1/215 PY (0,5%)	0/215 PY (0%)	33 menos por 10000 PY (de 46 menos a 332 más)	<b>OR 0,28</b> (0,01 a 8,42)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>EP</b> (4 ECA)	2/215 PY (0,9%)	0/215 PY (0%)	75 menos por 10000 PY (de 67 menos a 502 más)	<b>OR 0,19</b> (0,28 a 6,74)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>

a. Riesgo poco claro sesgo en varios dominios  
b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

*Baricitinib (sin comparador)*

Se ha identificado un estudio observacional que agrupa resultados de 9 ECA y 1 estudio de extensión que evalúa la seguridad de BARI (dosis entre 1 y 15 mg diarios y dosis de 2 y 4 mg día en los ensayos de fase 3 y de extensión a largo plazo) con un seguimiento de hasta 360 semanas (n=3770)<sup>130</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	Nº individuos con BARI	Tasas (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b>	3770 (10127 PY)	<b>Tasa de incidencia 0,5</b> (0,4-0,6)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>TVP</b>	3770 (10127 PY)	<b>Tasa de incidencia 0,3</b> (0,2-0,5)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>EP</b>	3770 (10127 PY)	<b>Tasa de incidencia 0,2</b> (0,2-0,4)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>Mortalidad</b>	3770 (10127 PY)	<b>Tasa de incidencia 0,4</b> (0,3-0,6)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>

a Riesgo poco claro en varios dominios: pérdidas al seguimiento, métodos para controlar la confusión y en otros métodos estadísticos.  
b Agrupan resultados de diferentes ensayos sin establecer claramente criterios inclusión para valorar inconsistencia.

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el tratamiento con BARI aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica en pacientes con AR y factores de riesgo cardiovascular

Upadacitinib

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

*Upadacitinib 15 mg vs. placebo*

Se identificaron 3 ECA en la RS de Wang *et al.*<sup>132</sup> y 4 ECA en la RS de Xie *et al.*<sup>123</sup> con un seguimiento de 12 a 24 semanas que evalúan la seguridad de UPA 15mg vs. placebo:

Desenlaces	Con placebo	Con UPA 15mg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>TEV</b> (3 ECA)	1/1432 (0,1%)	3/1420 (0,2%)	9 más por 10000 (de 5 menos a 104 más)	<b>RR 2,34</b> (0,34 a 15,9)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>TVP</b> (4 ECA)	0/115 (0%) PY	1/285 (0,4%) PY	0 menos por 10000 (de 0 menos a 0 menos)	<b>OR 0,80</b> (0,03 a 20,82)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
<b>EP</b> (4 ECA)	0/115 (0%) PY	3/285 (1,1%) PY	0 menos por 10000 (de 0 menos a 0 menos)	<b>OR 1,46</b> (0,16 a 13,64)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>

a. Considerado de alto riesgo de sesgo por los autores de la RS.

b. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

*Upadacitinib 15 mg vs. upadacitinib 30 mg*

Se identificaron 4 ECA en la RS de Xie *et al.*<sup>122</sup> con un seguimiento de 12 a 24 semanas que evalúan la seguridad de UPA comparando dos dosis diferentes:

Desenlaces	Con UPA 30mg	Con UPA 15mg	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
TEV (4 ECA)	0/489 (151 PY)	3/490 (151 PY)	-	OR 4,36 (0,47 a 40,57)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
TVP (4 ECA)	0/151 PY	1/151 PY	-	OR 3,24 (0,12 a 87,13)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>
EP (4 ECA)	0/151 PY	2/151 PY	-	OR 3,16 (0,32 a 31,51)	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>

a. Tamaño muestral pequeño con IC95% amplio incluyendo el valor nulo.

#### Upadacitinib vs. adalimumab/MTX

Se ha identificado un estudio observacional que agrupa resultados de 5 ECA que evalúa la seguridad de UPA comparado con ADA/MTX (n=2629)<sup>133</sup>.

Desenlaces	Con ADA/MTX	Con UPA	Efecto relativo (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
TEV (1 estudio)	MTX: 314 (456 PY) ADALIMUMAB: 579(768,6 PY)	2629(4565,8 PY)	UPADACITINIB: IR 0,5 (0,3 a 0,7) MTX: IR 0,4 (0,1 a 1,6) Adalimumab: IR: 0,5 (0,1 a 1,3)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>

a. Alto riesgo de sesgo  
b. No hay ajuste por variables de confusión.

- **Consideraciones adicionales:**

No había patrón temporal en la aparición de TEV.

Todos los pacientes presentaban al menos 1 factor de riesgo: edad >65<sup>a</sup>, AINE, estatinas o IMC alta.

#### c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

#### d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?

Ver tabla de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que el

tratamiento con UPA no aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica frente a la utilización de placebo, o de ADA o MTX o a diferentes dosis del medicamento.

*Filgotinib vs. placebo*

**b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Se identificó 1 ECA en la RS de Xie et al.<sup>122</sup> que compara Filgotinib con placebo. La exposición al fármaco fue de 49 personas año en el grupo Filgotinib y 17 personas año en el grupo placebo. En ninguno de los 2 brazos de tratamiento se observaron casos de TEV.

**e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?**

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con AR otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

**f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?**

- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Información adicional:**

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto.

**g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?**

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Consideraciones adicionales:**

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad que influyan en el riesgo de aparición de enfermedad tromboembólica.

## 10.6. De la Evidencia a la Decisión. Pregunta 6 riesgo progresión virus papiloma humano

De la evidencia a la recomendación: FAMEb, riesgo progresión del virus del papiloma humano.

### a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** (ver texto introducción apartado 6.7)

### b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** despreciable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

### FAMEb

*Anti-TNF (tras 6 meses de tratamiento)*

Se ha identificado 1 estudio observacional prospectivo que recoge datos sobre el riesgo de exacerbación o progresión de la infección por VPH, tras 6 meses de tratamiento anti-TNF (n=50 mujeres con AR y tratadas con anti-TNF comparadas con 50 mujeres sanas)<sup>135</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	FAMEb	Sin FAMEb	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Exacerbación o progresión de la infección por VPH</b> (6 meses de tratamiento) (1 estudio; n=50)	De 50 mujeres, 7 con infección antes de iniciar tratamiento anti-TNF.  A los 6 meses, la infección se mantuvo en 5, en dos se volvió negativa y una paciente se convirtió en positiva (p = 1,0).  A los 6 meses, ninguna presentó cáncer cervical en la prueba de Papanicolau.		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<p>a. El sistema de gradación de GRADE recomienda asignar inicialmente una calidad baja a los estudios observacionales sin limitaciones importantes.</p> <p>b. Pequeño tamaño muestral.</p>			

- **Consideraciones adicionales:**

Entre las mujeres con AR que inician tratamiento anti-TNF, la frecuencia de infección por VPH fue menor que en las mujeres del grupo control (14% (7/50) vs. 30% (14/50), respectivamente;  $p = 0.054$ ).

*Anti-TNF y naïve a biológicos*

Se han identificado 2 estudios observacionales prospectivos (registros) que recogen datos sobre el porcentaje de mujeres con frotis negativo por VPH (n=4.165 mujeres tratadas con FAMEb, n=1924 mujeres naïve a FAMEb<sup>141</sup>) (n=9.629 mujeres tratadas con anti-TNF, n=34.984 naïve a anti-TNF, n=300.331 población general)<sup>142</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	FAMEb	Sin FAMEb	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Porcentaje de mujeres con frotis negativo por VPH (valorado por % de mujeres con resultado negativo) (2 estudios)	Chadwick 2020: 3.836/4.165 (92,1%)	Chadwick 2020: 1.799/1.924 (93,5%)		Chadwick 2020: <b>AR vs. Población general:</b> DR ajustada de 14 menos por 1000 (de 18 a 10 menos)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
			Wadström 2016: <b>AR y anti-TNF vs. AR naïve:</b> HR 1,01 (0,98 a 1,05) <b>*AR naïve vs. Población general:</b> HR ajustada: 1,08 (de 1,06 a 1,10)		
<p>a. El sistema de gradación de GRADE recomienda asignar inicialmente una calidad baja a los estudios observacionales sin limitaciones importantes. b. Estudios con resultados inconsistentes.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

Hay discrepancias entre ambos estudios y no se puede afirmar que exista diferencias en la incidencia de citologías con resultado normal.

Los resultados de Chadwick están ajustados por edad, pero no por otros factores de riesgo como el hábito tabáquico o factores socioeconómicos.

Los mismos estudios aportan información sobre el riesgo de presentar displasia cervical de bajo grado<sup>141, 142</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados:

Desenlaces	FAMEb	Sin FAMEb	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
Displasia cervical de bajo grado (valorado por % o personas/año (2 estudios))	Chadwick 2020: 271/4.165 (6,5%)	Chadwick 2020: 106/1.924 (5,5%)		Chadwick 2020: <b>AR y FAMEb vs. AR y no expuestas:</b> DR: 10 más por 1000 (de 2 menos a 23 más)* <b>AR vs. Población general:</b> DR ajustada: 15,2 más por 1000 (de 11,7 a 18,8 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
	Wadström 2016: n total=9.629	Wadström 2016: N total: 34.984	Wadström 2016: <b>AR y anti-TNF vs. AR naïve:</b> HR 1,23 (0,87 a 1,74) <b>*AR naïve vs Población general:</b> HR ajustado: 1,53 (de 1,23 a 1,89)		

a. El sistema de gradación de GRADE recomienda asignar inicialmente una calidad baja a los estudios observacionales sin limitaciones importantes.

b. Estudios con resultados inconsistentes.

- **Consideraciones adicionales:**

Ambos estudios señalan que las mujeres con AR tienen una mayor incidencia de displasia cervical de bajo grado pero que no hay diferencias entre las mujeres con AR tratadas o no tratadas con FAME biológicos.

\* Los resultados de Chadwick no están ajustados por edad.

Hay tres estudios observacionales prospectivos (registros) que aportan datos sobre el riesgo de displasia cervical de alto grado (n=4.165 mujeres tratadas con FAMEb, n=1924 mujeres naïve a FAMEb<sup>141</sup> (n=9.629 mujeres tratadas con anti-TNF, n=34.984 naïve a anti-TNF, n=300.331 población general<sup>142</sup>; (n=22.267 pares pacientes<sup>143</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	FAMEb	Sin FAMEb	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Displasia cervical de alto grado</b> (valorado por % de mujeres (3 estudios))	Chadwick 2020: 56/4.165 (1,3%)	Chadwick 2020: 19/1.924) (1,0%)		Chadwick 2020: <b>AR y FAMEb vs. AR y no expuestas:</b> DR 4 más por 1000 (de 2 menos a 10 más) <b>AR vs. Población general:</b> DR ajustada: 1,3 menos por 1000 (de 3,1 menos a 0,4 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
	Wadström 2016: n total=9.629	Wadström 2016: N total: 34.984	Wadström 2016: <b>AR y anti-TNF vs. AR naïve:</b> HR 1,36 (1,01 a 1,82) <b>AR naïve vs. Población general:</b> HR ajustado: 1,39 (de 1,16 a 1,68)		
	Kim 2016: 1,59 personas/año (de 1,20 a 2,11)	Kim 2016: 1,21 personas/año (de 0,85 a 1,70)	Kim 2016: <b>HR general:</b> 1,32 (0,86 a 2,01)		
<p>a. El sistema de gradación de GRADE recomienda asignar inicialmente una calidad baja a los estudios observacionales sin limitaciones importantes.</p> <p>b. Estudios con resultados inconsistentes.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

Los dos estudios que comparan la incidencia de displasia cervical de alto grado en mujeres con AR frente a población general encuentran resultados contradictorios, y de los tres que comparan la incidencia en mujeres con AR tratadas con FAME biológicos frente a las naïve, dos no encuentran diferencias en la incidencia y el tercero encuentra un aumento de la incidencia de displasia cervical de alto grado en aquellas mujeres con AR que toman biológicos.

Se han identificado 3 estudios observacionales (dos son registros, uno prospectivo y otro retrospectivo y el tercero recogen datos sobre seguridad de estudios doble ciego de fase 3, estudios de farmacología clínica y de extensión) que aportan datos sobre el riesgo de cáncer de

cérvix (n=9.629 mujeres tratadas con anti-TNF, n=34.984 naïve a anti-TNF, n=300.331 población general<sup>142</sup>; (n=3838 con FAMEb; n=7839 no FAMEb<sup>144</sup>; (n=5.463)<sup>145</sup>;. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	FAMEb	Sin FAMEb	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Porcentaje de mujeres con cáncer de cérvix</b> (valorado como % de mujeres) (3 estudios)	Cordtz 2016: 3/3.838 (0,002 %)  Wadström 2016: n total=9.629  Roth 2016: 5/4.009	Cordtz 2016: 6/7.839 (0,08 %)  Wadström 2016: N total: 34.984  Roth 2016: 0/1454	Cordtz 2016: HR 0,6 (0,2 a 2,6)  Wadström 2016: <b>AR y anti-TNF vs. AR naïve:</b> HR 2,10 (1,04 a 4,23)  <b>AR naïve vs. Población general:</b> HR ajustado: 1,09 (de 0,71 a 1,65)  Roth 2016: SIR 2,91 (0,94 a 6,79)  1,97 (0,63 a 4,59)		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>
<p>a. El sistema de gradación de GRADE recomienda asignar inicialmente una calidad baja a los estudios observacionales sin limitaciones importantes.</p> <p>b. Estudios con resultados inconsistentes.</p> <p>c. Ni el estudio de Cordtz ni el de Roth están ajustados por factores de confusión.</p>					

- **Consideraciones adicionales:**

Mientras que dos estudios no encuentran diferencias significativas en la incidencia de cáncer de cérvix en mujeres con AR tratadas o no con FAME biológicos, el tercero sí encuentra un aumento de la incidencia.

Se han identificado dos estudios observacionales que proporcionan datos sobre el riesgo de cáncer de útero o carcinoma de cuello de útero (n=1.196)<sup>79</sup> (n=5.463)<sup>145</sup>. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:

Desenlaces	FAMEb	Sin FAMEb	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Calidad/Certeza en la evidencia (GRADE)
<b>Porcentaje de mujeres con cáncer de útero/carcinomas de cuello de útero</b> (valorado como % de mujeres) (2 estudios)	Kremer 2011: 2/661 (0,3%)  Roth 2016: 6/4009 (0,15%)	Kremer 2011: 0/326 (0%)  Roth 2016: 0/1454 (0%)	Roth 2016: SIR 1,00 (0,37 a 2,18)  1,55 (0,57 a 3,38)		⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>
<p>a. El sistema de gradación de GRADE recomienda asignar inicialmente una calidad baja a los estudios observacionales sin limitaciones importantes.</p> <p>b. Estudios con resultados inconsistentes.</p> <p>c. Ni el estudio de Kremer ni el de Roth están ajustados por factores de confusión.</p>					

**c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio: Baja**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Ver tabla de evidencia arriba. La calidad global de la evidencia fue considerada Baja.

**d) Los efectos indeseables esperados, ¿favorecen a la intervención o a la comparación?**

Ver tablas de evidencia arriba. En la comparación de los efectos indeseables esperados, el grupo elaborador considera que los resultados provenientes de la evidencia muestran que los tratamientos con FAMEb o FAMEsd no aumenta el riesgo de progresión del virus del papiloma humano.

**e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?**

- **Juicio: La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importantes.**
- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con AR otorgan a los diferentes desenlaces.

- **Información adicional:**

El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

**f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?**

- **Evidencia procedente de la investigación:**

No se realizó búsqueda sobre costes de los fármacos evaluados.

- **Información adicional:**

No se han identificado estudios sobre valoraciones económicas al respecto, pero probablemente los costes directos e indirectos sean superiores en caso de progresión del VPH asociado al tratamiento FAMEb y FAMEsd.

**g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** Fuera del alcance de las recomendaciones

**i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?**

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Consideraciones adicionales:**

El Grupo elaborador, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad que influyan en el riesgo de progresión del VPH.

## 10. 7 Abreviaturas

ABA: Abatacept

ADA: Adalimumab

aHR: Hazard ratio ajustado

ALT: Alanina aminotransferasa

ANAK: Anakinra

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

ATE: Tromboembolismo arterial

BARI: Baricitinib

CZP: Certolizumab pegol

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

EP: Embolia pulmonar

ETE: Enfermedad tromboembólica

EtD: *Evidence to Decision*

ETN: Etanercept

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

GOL: Golimumab

GPC: Guía de Práctica Clínica

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

HSH: Hombres que tienen Sexo con Hombres

HZ: Herpes zóster

IC: Intervalo de Confianza

IFX: Infliximab

IP: Investigador principal

LEF: Leflunomida

LES: Lupus eritematoso sistémico

MA: Metaanálisis

MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores

MTX: Metotrexato

OR: Odds ratio

PICO: Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o Resultado

PRAC: Comité Europeo de Farmacovigilancia

PS: Propensity score

PY: Personas año

RDI: Riesgo de infección

RR: Riesgo relativo

RS: Revisión sistemática

RTX: Rituximab

SER: Sociedad Española de Reumatología

SIR: Tasa de incidencia estandarizada

SSZ: Sulfasalazina

TB: Terapia biológica

TCZ: Tocilizumab

TEV: Tromboembolismo venoso

TI: Tasas de incidencia

TOFA: Tofacitinib

TVP: Trombosis venosa profunda

UI: Unidad de Investigación

UPA: Upadacitinib

VHB: Virus de la hepatitis B

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VPH: Virus del papiloma humano

## Referencias

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):631-7.
2. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):3-5.
3. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(1):107-18.
4. Pombo-Suarez M, Gomez-Reino J. The role of registries in the treatment of rheumatoid arthritis with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Pharmacol Res*. 2019;148:104410.
5. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31-40.
6. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-26.
7. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.
8. Gómez Reino J, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011, doi:10.1016/j.reuma.2011.05.002.
9. Chadwick DR, Sayeed L, Rose M, Budd E, Mohammed M, Harrison S, et al. Adherence to guidelines across different specialties to prevent infections in patients undergoing immunosuppressive therapies. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):359.
10. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):39-52.
11. Cuadros EN, Calzada-Hernández J, Clemente D, Martín SG, Silveira LF, Lirola-Cruz MJ, et al. Position statement of the Spanish Society of Pediatric Rheumatology on infection screening, prophylaxis, and vaccination of pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies: Part 1 (screening). *Eur J Pediatr*. 2022;181(6):2343-54.
12. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP. Altered Immunocompetence. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>.
13. Limia A, Pérez J, Navarro J, Urbiztondo L, Borràs E, Armona J, et al. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Ponencia de Programa y Riesgo de Vacunaciones. Minist Sanidad, Consum Y Bienestar Soc [Internet]. 2018;119-28. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf).
14. Australian Health Ministers' Advisory Council. Australian Health Ministers' Advisory Council. Australian national guidelines for the management of healthcare workers living with blood borne viruses and Healthcare workers who perform exposure prone procedures at risk of exposures to blood borne viruses [Internet]. 2018 [citado 29 de abril de 2022]. Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdna-bloodborne.htm>.

15. Public Health Agency of Canada. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. Government of Canada. [Internet] 2020 . Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#a26>.
16. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(1):53-61.
17. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9990):258-65.
18. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):133-45.
19. Wang F, Tang X, Zhu M, Mao H, Wan H, Luo F. Efficacy and Safety of JAK Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(15).
20. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Mysler E, Greenwald M, Wang C, Chen A, Connell C, Woolcott J, Menon S, Chen Y, Lee K, Szekanecz Z. 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 [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (suppl 9).
21. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(11):1491-503.
22. AEMPS. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. [Internet]: 2022; Ref: MUH(FV), 8/2022). Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/>.
23. McHugh J. Optimizing methotrexate withdrawal during COVID vaccination. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(11):613.
24. Atzeni F, Benucci M, Talotta R, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Govoni M. What are the dangers of biological therapy discontinuation or dose reduction strategies when treating rheumatoid arthritis? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1403-11.
25. Lei S, Li Z, Zhang X, Zhou S. Efficacy and safety of progressively reducing biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in persistent remission: a study protocol for a non-inferiority randomized, controlled, single-blind trial. *Trials*. 2022;23(1):600.
26. Baradat C, Degboé Y, Constantin A, Cantagrel A, Ruysse-Witrand A. No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD open*. 2017;3(1):e000352.
27. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *The American journal of medicine*. 2014;127(12):1208-32.
28. Shi Y, Wu Y, Ren Y, Jiang Y, Chen Y. Infection risks of rituximab versus non-rituximab treatment for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *International journal of rheumatic diseases*. 2019;22(8):1361-70.
29. Simon TA, Boers M, Hochberg M, Baker N, Skovron ML, Ray N, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):228.
30. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate

response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(2):198-205.

31. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(1):88-96.

32. Dörner T, Schulze-Koops H, Burmester GR, Iking-Konert C, Schmalzing M, Engel A, et al. Early and late responses in patients with rheumatoid arthritis who were conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug inadequate responders and were treated with tocilizumab or switched to rituximab: an open-label phase 3 trial (MIRAI). *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37(6):937-45.

33. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(4):456-64.

34. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(5):840-7.

35. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(10):1755-66.

36. Yin Y, Liu M, Zhou E, Chang X, He M, Wang M, et al. Efficacy and safety of jakinibs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 2021.

37. Pawar A, Desai RJ, Gautam N, Kim SC. Risk of admission to hospital for serious infection after initiating tofacitinib versus biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(2):e84-e98.

38. Vinson D, Molet-Benhamou L, Degboé Y, den Broeder A, Ibrahim F, Pontes C, et al. Impact of tapering targeted therapies (bDMARDs or JAKis) on the risk of serious infections and adverse events of special interest in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: a systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2020;22(1):97.

39. Sugihara T, Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Seto Y, Kojima T, et al. Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2021:1-22.

40. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(9):559-87.

41. Alvarez-Suárez B, de-la-Revilla-Negro J, Ruiz-Antorán B, Calleja-Panero JL. Hepatitis B reactivation and current clinical impact. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(9):542-52.

42. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, Sherman M, Reynolds WJ, Cameron RG, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med*. 1990;112(5):381-2.

43. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, Tanaka J, Asaka M, Imamura M, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert opinion on drug safety*. 2005;4(3):599-608.

44. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Modern rheumatology*. 2011;21(6):621-7.

45. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(5):470-5.

46. Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(4):556-64.
47. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Modern rheumatology*. 2011;21(1):16-23.
48. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S, Sawamukai N, Isobe M, Matsushashi M, et al. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *International journal of rheumatic diseases*. 2019;22(4):574-82.
49. Ballanti E, Conigliaro P, Chimenti MS, Kroegler B, Di Muzio G, Guarino MD, et al. Use of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 32 patients. *Drug development research*. 2014;75 Suppl 1:S42-5.
50. Chen MH, Lee IC, Chen MH, Hou MC, Tsai CY, Huang YH. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(11):1393-9.
51. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(10):1719-25.
52. Ye H, Zhang XW, Mu R, Fang LK, Gu JR, Lin J, et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection--analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clinical rheumatology*. 2014;33(1):119-23.
53. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Chen YH, Hsieh TY, Yang SS, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HbCAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *International journal of rheumatic diseases*. 2019;22(6):1145-51.
54. Kuo MH, Tseng CW, Lee CH, Tung CH, Tseng KC, Lai NS. Moderate Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg(-)/HbCAb(+) Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Scientific reports*. 2020;10(1):2456.
55. Papalopoulos I, Fanourakis A, Kougkas N, Flouri I, Sourvinos G, Bertias G, et al. Liver safety of non-tumour necrosis factor inhibitors in rheumatic patients with past hepatitis B virus infection: an observational, controlled, long-term study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(1):102-9.
56. Tien YC, Yen HH, Chiu YM. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HbCAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35(5):831-6.
57. Varisco V, Viganò M, Batticciotto A, Lampertico P, Marchesoni A, Gibertini P, et al. Low Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Multicenter Italian Study. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(5):869-74.
58. Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Park JY, Lee SW. Safety of Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis Patients with Resolved Hepatitis B Virus Infection: Data from Real-World Experience. *Yonsei medical journal*. 2018;59(3):452-6.
59. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, Tung CH, Tseng KC, Huang KY, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment. *Digestive diseases and sciences*. 2021:1-9.
60. Chen LF, Mo YQ, Jing J, Ma JD, Zheng DH, Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(7):859-69.

61. Padovan M, Filippini M, Tincani A, Lanciano E, Bruschi E, Epis O, et al. Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection. *Arthritis care & research*. 2016;68(6):738-43.
62. Wang ST, Tseng CW, Hsu CW, Tung CH, Huang KY, Lu MC, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *International journal of rheumatic diseases*. 2021;24(11):1362-9.
63. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh TY, Chen YM, Smolen JS, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD open*. 2020;6(1).
64. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, Jr., McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):922-8.
65. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-84.
66. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2328-37.
67. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(1):ofaa005.
68. Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis*. 2003;36(7):877-82.
69. Desai RJ, Thaler KJ, Mahlknecht P, Gartlehner G, McDonagh MS, Mesgarpour B, et al. Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review. *Arthritis care & research*. 2016;68(8):1078-88.
70. Torrente-Segarra V, Arana AU, Fernández ASA, Beltrán JVT, Jiménez AM, Martínez-Cristóbal A, et al. RENACER study: Assessment of 12-month efficacy and safety of 168 certolizumab PEGol rheumatoid arthritis-treated patients from a Spanish multicenter national database. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):336-41.
71. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester GR, Braun J, Schäfer M, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(1):41-7.
72. Chen SK, Liao KP, Liu J, Kim SC. Risk of Hospitalized Infection and Initiation of Abatacept Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Arthritis care & research*. 2020;72(1):9-17.
73. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1 // () \*Pfizer\*):19-26.
74. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: the FIRST Bio study. *Modern rheumatology*. 2017;27(2):217-26.
75. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):760-70.
76. Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, Doerner T, Dougados M, Fleischmann R, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD open*. 2020;6(3).

77. Guidelli GM, Viapiana O, Luciano N, De Santis M, Boffini N, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2021;39(4):868-73.
78. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10139):2513-24.
79. Kremer JM, Bingham CO, 3rd, Cappelli LC, Greenberg JD, Madsen AM, Geier J, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(3):173-84.
80. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, Pavlova D, Enríquez-Sosa F, Mazur M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):998-1008.
81. Combe, B. et al. Efficacy and safety of Filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: FINCH 1 52-week results. Abstract ACR/ARP Annual Meeting 2019.
82. Westhovens, R. et al. Efficacy and safety of Filgotinib in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: FINCH 3 52-week results, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:1019-1020.
83. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1960-8.
84. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(10):1843-7.
85. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *Jama*. 2012;308(1):43-9.
86. Isomäki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis*. 1978;31(11):691-6.
87. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):212.
88. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(2):386-91.
89. Askling J, Forged CM, Geborek P, Jacobsson LT, van Vollenhoven R, Feltelius N, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(6):707-12.
90. Descalzo MÁ, Montero D, Erra A, Marsal S, Fernández Castro M, Mulero J, et al. Spanish registry for adverse events of biological therapy in rheumatic diseases (BIOBADASER): State report, January 26th, 2006. *Reumatologia Clinica*. 2007;3(1):4-20.
91. Ibfelt EH, Jensen DV, Hetland ML. The Danish nationwide clinical register for patients with rheumatoid arthritis: DANBIO. *Clin Epidemiol*. 2016;8:737-42.
92. Watson K, Hyrich K. The role of the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) and the NICE guidelines for anti-TNF therapy. *Musculoskeletal Care*. 2003;1(1):58-64.

93. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(9):1274-9.
94. De Cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2018;32(6):869-86.
95. Montastruc F, Renoux C, Dell'Aniello S, Simon TA, Azoulay L, Hudson M, et al. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a population-based comparative cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(4):683-91.
96. Solipuram V, Mohan A, Patel R, Ni R. Effect of janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Auto- immunity highlights*. 2021;12(1):8.
97. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, Bhatt DL, Gunay LM, Sugiyama N, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022.
98. Khosrow-Khavar F, Desai RJ, Lee H, Lee SB, Kim SC. Tofacitinib and Risk of Malignancy: Results From the Safety of Tofacitinib in Routine Care Patients With Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(10):1648-59.
99. Wadström H, Frisell T, Askling J. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1605-12.
100. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low AL, Dixon WG, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):497-503.
101. Wang JL, Yin WJ, Zhou LY, Zhou G, Liu K, Hu C, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 2020;39(3):769-78.
102. Staples MP, March L, Hill C, Lassere M, Buchbinder R. Malignancy risk in Australian rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumour necrosis factor therapy: An update from the Australian Rheumatology Association Database (ARAD) prospective cohort study. *BMC Rheumatology*. 2019;3(1).
103. Cho SK, Lee J, Han M, Bae SC, Sung YK. The risk of malignancy and its incidence in early rheumatoid arthritis patients treated with biologic DMARDs. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):277.
104. Hellgren K, Di Giuseppe D, Smedby KE, Sundström C, Askling J, Baecklund E. Lymphoma risks in patients with rheumatoid arthritis treated with biological drugs—a Swedish cohort study of risks by time, drug and lymphoma subtype. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021;60(2):809-19.
105. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(12):2025-30.
106. Kim SC, Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Gale S, Bao M, et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;49(2):222-8.
107. Inose R, Hashimoto N, Hosomi K, Yokoyama S, Takada M. Association between malignancy and methotrexate and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2020;58(3):131-8.
108. Rahman P, Baer P, Keystone E, Choquette D, Thorne C, Haraoui B, et al. Long-term effectiveness and safety of infliximab, golimumab and golimumab-IV in rheumatoid arthritis patients from a Canadian prospective observational registry. *BMC Rheumatology*. 2020;4(1).

109. Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, Thongprayoon C, Knight EL. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 2014;33(3):297-304.
110. Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, Takeshita J, Jon Love T, Noe MH, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39(39):3608-14.
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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(10):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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(7):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(4-5):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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(2):169-75.
115. 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. *The American journal of medicine*. 2015;128(5):539.e7-17.
116. 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(2):e001013.
117. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(10):1831-4.
118. 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(4):e0175207.
119. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Research and Therapy*. 2011;13(5).
120. Winthrop KL, Saag K, Cascino MD, Pei J, John A, Jahreis A, et al. Long-Term Safety of Rituximab in Rheumatoid Arthritis: Analysis From the SUNSTONE Registry. *Arthritis care & research*. 2018;71(8):993-1003.
121. Rubbert-Roth A, Enejosa 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(SUPPL 1):1015-6.
122. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(8):1048-54.
123. 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. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2019;11.

124. 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(3).
125. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(11):1400-13.
126. 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, England)*. 2021.
127. 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. *The Lancet Rheumatology*. 2019;1(1):e23-e34.
128. Charles-Schoeman 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.
129. Weitz JI, Szekanecz 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(2).
130. 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. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(6):e347-e57.
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, England)*. 2020.
132. 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 Clinic proceedings*. 2020;95(7):1404-19.
133. 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 safety*. 2021;44(5):515-30.
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(3):459-63.
136. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. [Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2019 recommendations]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90(1):56.e1-.e9.
137. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en población adulta. [Internet]. 2018. Available from [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf).
138. 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.
139. Linertová R, et al. Vacuna frente al VPH en varones adolescentes: coste-efectividad e impacto presupuestario. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. [Internet]: 2020; Available from:

<https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=ae214932-0e76-11ed-938f-cf749240eae9&idCarpeta=993a9b1d-7aed-11e4-a62a-758e414b4260>.

140. 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. [Internet]: 2020; Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones\\_vacunacion\\_VPHVarones.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones_vacunacion_VPHVarones.pdf).
141. 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, England)*. 2020;59(3):559-67.
142. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(7):1272-8.
143. 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(9):2106-13.
144. 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, England)*. 2016;55(6):1017-22.
145. 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(1):e000213.
146. 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(3):609-21.
147. US Food and Drug Administration. Xeljanz, 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. [Internet]: 2022. Available from: URL: [https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinibdrug-safety-communication-initial-safety-trial-results-find-increased?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinibdrug-safety-communication-initial-safety-trial-results-find-increased?utm_medium=email&utm_source=govdelivery).
148. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders | European Medicines Agency (europa.eu). [Internet]; 2022; available from: <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(5):301-4.
150. Nash P. JAK inhibitors: new indication and emerging safety data in 2022. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(2):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*. 2022:1-23.
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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(6):798-804.

CONFIDENCIAL