

## Información acerca del Documento de Recomendaciones SER sobre la Gestión de Riesgo del Tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en Pacientes con Artritis Reumatoide

La gestión del riesgo en pacientes con artritis reumatoide (AR) es el proceso para identificar y cuantificar las probabilidades de efectos secundarios y otros efectos no deseados relacionados que son consecuencia de los tratamientos que se utilizan en esta enfermedad.

El documento sobre la Gestión de Riesgo del Tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en Pacientes con Artritis Reumatoide ha tenido en cuenta toda la evidencia científica disponible para el manejo de los pacientes con AR. Pretende ser una herramienta que facilite a los especialistas en reumatología, y otros profesionales sanitarios que puedan estar implicados en el manejo de pacientes con AR, la toma de decisiones terapéuticas para minimizar el riesgo asociado con el tratamiento.

El propósito final es mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes; así como disminuir la variabilidad y potenciar una actuación precoz de todos los posibles especialistas implicados en el tema.

El documento completo de Recomendaciones está disponible en la web de la SER.

### METODOLOGIA

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, determinándose su fuerza y dirección a favor o en contra.

### IMPLICACIONES DE LA FUERZA DE RECOMENDACIÓN EN EL SISTEMA GRADE

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE			
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.

### Recomendaciones de buena práctica clínica (BPC)\*

BPC	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo elaborador.
-----	--

\*En ocasiones, el grupo elaborador se percata de que existe algún aspecto práctico sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual, probablemente, no existe evidencia científica que lo soporte. En general, estos casos se relacionan con algún aspecto del tratamiento considerado como buena práctica clínica y que nadie cuestionaría. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica.

## RECOMENDACIONES SER SOBRE LA GESTIÓN DE RIESGO DEL TRATAMIENTO CON FAME BIOLÓGICOS O SINTÉTICOS DIRIGIDOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE



Este tríptico forma parte del Documento de Recomendaciones SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en pacientes con Artritis Reumatoide elaborado por la Sociedad Española de Reumatología con la ayuda de un equipo multidisciplinar de profesionales. Constituye una ayuda para la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

## 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. **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. **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). **BPC**

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

**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. **BPC**

**Recomendación 5:** En pacientes con artritis reumatoide sin factores de riesgo de infección se podrían utilizar los FAMEb o FAMEsd de manera segura. **Débil a favor**

**Recomendación 6:** En pacientes con AR de edad ≥65 años y con comorbilidad pulmonar o antecedentes de tabaquismo, se sugiere la utilización de los inhibidores de las JAK únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas\*. **BPC**

\* El *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* de la Agencia Europea del Medicamento, en base a los resultados del estudio *Oral Surveillance* y a los datos presentados por los otros 3 inhibidores de las JAK existentes en el mercado europeo, ha emitido unas recomendaciones para minimizar el riesgo de efectos secundarios importantes asociados con el uso de este grupo de fármacos usados en el tratamiento de varias enfermedades crónicas. Los efectos secundarios incluyen eventos cardiovasculares, trombosis, neoplasias e infecciones.

**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. **BPC**

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?

**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. **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. **BPC**

**Recomendación 10:** 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. **BPC**

**Recomendación 11:** 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. **Débil a favor**

**Recomendación 12:** 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. **BPC**

**Recomendación 13:** 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. **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. **BPC**

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

**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. **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. **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. **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. **BPC**

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?

**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. **BPC**

**Recomendación 20:** En pacientes con artritis reumatoide y antecedentes de cáncer de piel no melanoma, que necesiten tratamiento con FAME biológico o sintético dirigido se recomienda un seguimiento dermatológico periódico para detectar recidivas. **BPC**

**Recomendación 21:** En pacientes con artritis reumatoide y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAME sintético dirigido, se recomienda una revisión médica periódica para descartar la aparición de cáncer de piel no melanoma \*. **BPC**

\* Esta recomendación se basa en el comunicado de la Agencia Española de Medicamentos emitido después de las recomendaciones del PRAC. Aunque comunicado se refiere expresamente a dermatólogos, el grupo elaborador no es operativo y que supondría una sobrecarga imposible de asumir por dermatología. Dado que esa lesión es fácilmente identificable, tanto los médicos especialistas podrán remitir al dermatólogo todas las lesiones que co-sugestivas.

**Recomendación 22:** En pacientes con AR y antecedentes de hematológico/linfoma que requieren terapia biológica, se recomiendan preferentemente rituximab. **BPC**

**Recomendación 23:** No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de TNF o FAME sintéticos dirigidos en pacientes con antecedentes de hematológico. **BPC**

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

**Recomendación 24:** En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME sintético dirigido se recomienda hacer una evaluación previa para estimar la presencia de factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. **BPC**

**Recomendación 25:** En pacientes con artritis reumatoide sin factores de riesgo de enfermedad tromboembólica, se podrían utilizar, indistintamente, los FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos. **Débil a favor**

**Recomendación 26:** En pacientes con artritis reumatoide con factores de riesgo elevados de enfermedad tromboembólica, se sugiere utilizar los FAME sintéticos dirigidos con precaución\*. **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, según la resolución del PRAC, no se deben utilizar 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. **Débil a favor**

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

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?

**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. **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. **BPC**