

**Actualización del documento de consenso de la Sociedad
Española de Reumatología sobre el uso de terapias
biológicas y sintéticas dirigidas en la artritis reumatoide**

Autoría

Grupo elaborador de las recomendaciones

José María Álvaro-Gracia Álvaro. Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Petra Díaz del Campo Fontecha. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. Madrid.

José Luis Andréu Sánchez. Servicio de Reumatología. H.U. Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Alejandro Balsa Criado. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Rafael Cáliz Cáliz. Servicio de Reumatología. Hospital Virgen de las Nieves de Granada & Facultad Medicina. Granada.

Isabel Castrejón Fernández. Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Hèctor Corominas. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau & Hospital Dos de Maig. Barcelona.

José A. Gómez Puerta. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona- Barcelona.

Sara Manrique Arija. Servicio de Reumatología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Facultad de medicina de Málaga (UMA). Instituto de Investigación biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga.

Natalia Mena Vázquez. Servicio de Reumatología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

Ana Ortiz García. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Chamaida Plasencia Rodríguez. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Lucía Silva Fernández. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña.

Jesús Tornero Molina. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

Resumen

Objetivo: Actualizar el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapias biológicas y sintéticas dirigidas en la artritis reumatoide (AR) como medio de apoyo al clínico en sus decisiones terapéuticas.

Métodos: Se constituyó un panel de 13 expertos a través de convocatoria abierta en la SER. Se empleó una metodología mixta de adaptación-elaboración-actualización a partir del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la AR publicado en 2015. Se partió de las revisiones sistemáticas (RS) de las recomendaciones de EULAR 2019, American College of Rheumatology 2021 y GUIPCAR 2017 y se actualizaron las estrategias de búsqueda de las preguntas PICO de GUIPCAR, elaborándose una RS adicional sobre enfermedad desmielinizante en relación con tratamientos biológicos y sintéticos dirigidos. Tras el análisis de la evidencia por los diferentes panelistas se consensuó en reunión presencial la redacción y el grado de acuerdo de cada una de las recomendaciones.

Resultados: El panel acordó 5 principios generales y 15 recomendaciones sobre el manejo de la AR. Estas incluyen aspectos como la importancia del tratamiento precoz, el objetivo terapéutico en la AR, la frecuencia de monitorización, el uso de glucocorticoides, la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (FAMEsc), FAME biológicos (FAMEb) y FAME sintéticos dirigidos, así como la reducción de dosis de estos fármacos en pacientes estables. Además, en esta actualización se incluyen recomendaciones sobre el uso de FAMEb e inhibidores de Janus Kinasas en algunas situaciones clínicas especiales como pacientes con enfermedad pulmonar, antecedente de cáncer, insuficiencia cardiaca o enfermedad desmielinizante.

Conclusiones: Esta actualización aporta recomendaciones sobre aspectos clave en el manejo de la AR con terapias biológicas y sintéticas dirigidas.

Palabras clave: artritis reumatoide, fármacos biológicos, inhibidores de las JAK

Abstract

Objective: To update the consensus document of the Spanish Society of Rheumatology (SER) regarding the use of targeted biological and synthetic therapies in rheumatoid arthritis (RA) with the aim of assisting clinicians in their therapeutic decisions.

Methods: A panel of 13 experts was assembled through an open call by SER. We employed a mixed adaptation-elaboration-update methodology starting from the 2015 Consensus Document of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in RA. Starting with systematic reviews (SR) of recommendations from EULAR 2019, American College of Rheumatology 2021, and GUIPCAR 2017, we updated the search strategies for the PICO questions of GUIPCAR. An additional SR was conducted on demyelinating disease in relation to targeted biological and synthetic therapies. Following the analysis of evidence by different panelists, consensus on the wording and level of agreement for each recommendation was reached in a face-to-face meeting.

Results: The panel established 5 general principles and 15 recommendations on the management of RA. These encompassed crucial aspects such as the importance of early treatment, therapeutic goals in RA, monitoring frequency, the use of glucocorticoids, the application of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), biological DMARDs (bDMARDs), and targeted synthetic DMARDs. Additionally, recommendations on dose reduction of these drugs in stable patients were included. This update also features recommendations on the use of bDMARDs and Janus Kinase inhibitors in some specific clinical situations, such as patients with lung disease, a history of cancer, heart failure, or demyelinating disease.

Conclusions: This update provides recommendations on key aspects in the management of RA using targeted biological and synthetic therapies.

Keywords: rheumatoid arthritis, biological drugs, Janus Kinase inhibitors

1. Introducción

La existencia de múltiples fármacos para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), junto con el gran desarrollo del conocimiento sobre las estrategias terapéuticas más idóneas para su manejo, hacen necesario el establecimiento de recomendaciones terapéuticas que ayuden a los clínicos a seleccionar las opciones más adecuadas para cada situación. La Sociedad Española de Reumatología (SER), en su afán de contribuir a la mejora de la calidad de vida de los pacientes con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas, ha realizado desde el año 2000 varios documentos de consenso y actualizaciones sobre el tratamiento de la AR con terapias biológicas y sintéticas dirigidas.

El último consenso se publicó en 2015¹; el presente documento representa la actualización del mismo. Desde entonces, se han aprobado nuevos fármacos y se ha generado evidencia adicional sobre las estrategias terapéuticas más adecuadas para la AR. Un hito fundamental ha sido el desarrollo de un gran número de fármacos biosimilares que está contribuyendo a la reducción del coste de estas terapias, incidiendo sobre una de las barreras previas para su utilización. Un nuevo inhibidor del receptor de la interleuquina 6 (IL-6R) está disponible desde hace años, se han aprobado nuevas terapias sintéticas dirigidas que incrementan las opciones existentes y se han publicado importantes estudios que analizan el perfil de seguridad de estos tratamientos.

Esta actualización parte de la estructura del documento anterior, a su vez alineado con el esquema de las recomendaciones EULAR correspondientes. Tras comenzar con unas recomendaciones generales, se analizan aspectos como la importancia del tratamiento precoz, el objetivo terapéutico en la AR, el uso de glucocorticoides (GC) y la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (FAMEsc), FAME biológicos (FAMEb) y FAME sintéticos dirigidos de los que, en el caso de la AR, solo disponemos de los inhibidores de Janus-quinasas (iJAK). Además, en esta actualización se incluyen recomendaciones sobre el uso de FAMEb e iJAK en algunas situaciones clínicas especiales.

Este documento trata de ayudar en la toma de decisiones terapéuticas a los profesionales de la salud implicados en el cuidado de pacientes con AR, especialmente a los reumatólogos, los especialistas habitualmente implicados en el tratamiento de esta enfermedad. Cada una de las recomendaciones se ha realizado tras un detallado análisis de la evidencia disponible por el grupo de panelistas elegidos competitivamente desde la SER en base a su experiencia en el tema. No obstante, el nivel de evidencia para varias de ellas es limitado, por lo que la experiencia de

los miembros que conforman el panel ha resultado clave para la interpretación de los escenarios más inciertos o complejos.

2. Metodología

Fases del proceso

En la actualización del documento de Consenso se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación:

1. *Creación del grupo de trabajo.* La elaboración del documento se inició con la constitución de un panel de expertos formado por 13 reumatólogos miembros de la SER. Fueron elegidos mediante una convocatoria abierta a todos los socios de la SER. La Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC) y Recomendaciones de la SER valoró el currículum vitae de todos los solicitantes de acuerdo a criterios objetivos de aportación al conocimiento de la AR. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por uno de estos 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 para la actualización del consenso anterior.* En la primera reunión de trabajo todos los panelistas participaron en las tareas de dar estructura al documento, así como de establecer los contenidos y aspectos claves.

3. *Definición de la metodología a seguir en el proceso de elaboración del consenso.* Se decidió emplear una metodología mixta de adaptación-elaboración-actualización. Para ello se tomó como punto de partida el documento elaborado en 2014 (*Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide*)¹. Además, se decidió tener en cuenta las revisiones y recomendaciones ya incluidas en otros 3 documentos más: a) *2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*²; b) *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update*³, y c) *GUIPCAR 2017*⁴. Se completó el proceso valorando también el artículo de "*EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update*".

4. *Búsqueda bibliográfica.* Se actualizaron las estrategias de búsqueda de las preguntas PICO provenientes de la GUIPCAR. Se decidió fijar la fecha de comienzo de la búsqueda desde el año 2019, fecha de la actualización de la ACR o 2016 para las que no había datos de ACR. La base de datos utilizada ha sido Pubmed (MEDLINE). Se elaboró una RS adicional para dar respuesta a una nueva pregunta clínica planteada por el panel de expertos: “En pacientes con AR ¿cuál es el riesgo de desarrollo de enfermedad desmielinizante de los tratamientos con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos?”.

5. *Análisis de la evidencia.* Los reumatólogos del grupo de trabajo se encargaron de revisar los estudios identificados y seleccionar los más relevantes. Después se sintetizó la información disponible en la materia y elaboraron un resumen narrativo con los resultados relevantes.

6. *Formulación de recomendaciones.* En una segunda reunión se presentaron las propuestas de redacción para cada una de las recomendaciones y así poder establecer una propuesta final de redacción. Con la reunión presencial la interacción entre los expertos permitió profundizar en todas las cuestiones más relevantes. Mediante la técnica de consenso nominal modificado, se consensó el grado de acuerdo de los expertos con la redacción de cada una de las recomendaciones. El acuerdo se valoró con la respuesta a la escala Likert. La puntuación “1” indica completo desacuerdo con lo expresado en el texto y la puntuación “5” indica completo acuerdo con este enunciado. Se definió alto grado de consenso en la redacción cuando el porcentaje de panelistas que otorgaron valores ≥ 4 en la escala de Likert fue igual o superior al 75%. Las recomendaciones finales se incluyeron en una tabla que, además de recoger la información estadística sobre el grado de acuerdo alcanzado por los panelistas en cada recomendación, muestra también los niveles de evidencia y grados de recomendación de acuerdo con la clasificación del Centre for Evidence Based Medicine de Oxford (CEBM)⁵.

3. Resultados y discusión

3.1 Principios generales

A) El tratamiento de la AR debe basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo **GA 100%; SD= 0,49.**

B) Las decisiones terapéuticas se deben basar en la actividad de la enfermedad, la seguridad de los tratamientos y otros factores de los pacientes, tales como comorbilidades, la progresión del daño estructural o sus preferencias de administración **GA 100%; SD= 0,52.**

C) Los reumatólogos son los especialistas responsables de la atención de los pacientes con AR **GA 92; SD= 0,67.**

D) La heterogeneidad y el curso crónico de la AR hacen necesario el acceso de los pacientes a múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción **GA 100%; SD= 0,29.**

E) En el manejo de la AR el reumatólogo debe tener en cuenta el alto coste individual y sociosanitario que conlleva la enfermedad **GA 100%; SD= 0,49.**

Por primera vez se incluye en este documento de consenso una serie de principios generales, para los que no existe una evidencia contrastable, que establecen un marco para el manejo de la AR basado fundamentalmente en la opinión de los panelistas.

El primer principio enfatiza el papel decisivo que el paciente debe tener a la hora de participar en la elección del tratamiento más adecuado para su enfermedad, un principio fundamental en la concepción actual de la práctica médica. El principio B enumera los elementos clave que deben ser considerados a la hora de elegir un tratamiento, incluyendo aspectos como la preferencia en la vía de administración por el paciente, su frecuencia, etc. El principio C incide en el papel central del reumatólogo en el manejo de la AR; esto no cuestiona el hecho de que, en áreas en las que no exista acceso a un reumatólogo, algún otro especialista pudiera asumir el tratamiento de estos pacientes. Gran importancia tiene también el principio general D en el sentido de que, dada la complejidad de la AR y su curso crónico, con necesidad frecuente de cambiar de tratamiento a lo largo de la vida del paciente, no se debe limitar la disponibilidad de diferentes FAMEb o iJAK bajo el argumento de que ya existen otros fármacos accesibles. El último principio general incide en la necesidad de incorporar el factor económico entre los elementos para elegir un tratamiento. Esto tiene una doble perspectiva: por una parte, en el alto coste de algunas terapias debe considerarse el ahorro que suponen a largo plazo en

discapacidad y pérdidas laborales; por otra, el coste de los medicamentos debe ser tenido en cuenta a la hora de elegir entre dos fármacos con el mismo perfil de eficacia y seguridad, priorizando el de menor coste.

3.2 Recomendaciones

Recomendación 1: Se recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintéticos convencionales en cuanto se realice el diagnóstico de AR. **GA 83%; SD= 0,98.**

En la revisión sistemática para la actualización del tratamiento de la AR de la SER 2014, ACR 2021² y EULAR 2022⁶ se muestra que el tratamiento con FAMEsc mejora los síntomas y signos de la AR, y que debe iniciarse tan pronto que se haga el diagnóstico de la misma. Además, se enfatiza la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces de la enfermedad dado que numerosos estudios, ensayos clínicos y metaanálisis^{7, 8} muestran que la duración de la enfermedad antes del inicio del tratamiento se asocia con la progresión radiográfica y con menor probabilidad de alcanzar la remisión.

Aunque los anti-TNF, tocilizumab (TCZ) y abatacept (ABA) estarían indicados en ficha técnica en pacientes con AR de inicio no tratados previamente con FAMEsc, y algunos estudios y metaanálisis muestran que el tratamiento inicial con FAMEb podría tener mejores resultados clínicos⁹⁻¹¹, la estrategia de iniciar terapia con FAMEb no se contempla en las recomendaciones actuales. Son varios los motivos por los que el panel propone el inicio de tratamiento con FAMEsc. Además de los aspectos relacionados con la seguridad y el coste, un número alto de pacientes puede alcanzar la remisión clínica con metotrexato (MTX), sin necesidad de un FAMEb o iJAK^{12, 13}.

Dos panelistas mostraron su disconformidad con esta recomendación alegando que habría que incluir a los pacientes con preartritis o artritis indiferenciada. Esta alternativa se basa en las recomendaciones EULAR 2016 para el manejo de la artritis precoz¹⁴, que recogen la posibilidad de ampliarse la prescripción de FAMEsc a pacientes con artritis indiferenciada, si el reumatólogo tiene una alta sospecha de que pueda evolucionar a una AR¹⁵⁻¹⁸. Finalmente, se decidió que la preartritis o artritis indiferenciada estaba fuera del objetivo del documento, lo cual no quiere decir que el panel estuviera en contra del posible uso precoz de FAMEsc en este perfil de pacientes.

Recomendación 2: Se recomienda alcanzar y mantener la remisión o, en su defecto, la baja actividad de la enfermedad como objetivo terapéutico en la AR **GA 100%; SD= 0,29**.

La remisión es el objetivo terapéutico más importante según las recomendaciones *treat to target* (T2T), así como las guías publicadas por distintas organizaciones^{4, 19, 20}. Se ha demostrado que los pacientes que alcanzan la remisión muestran una mejor función física, mejor calidad de vida, mejor productividad, menor progresión del daño estructural, menor número de cirugías ortopédicas y menor coste por paciente, incluso cuando se compara con otro buen estado, como es la baja actividad²¹⁻²³.

Sin embargo, la remisión o la baja actividad de la AR como objetivos son fuente de discusión. En las recomendaciones del ACR se prefiere como objetivo la baja actividad y luego considerar la remisión, ya que cuantos más tratamientos han fallado más difícil es lograr el objetivo terapéutico. La remisión como objetivo no se recomienda porque según los criterios establecidos, puede no ser alcanzable y si no se alcanza puede ser desalentador². En el estudio TITRATE, pacientes con AR establecida en actividad moderada a los que se aleatoriza a recibir tratamiento intensivo frente al tratamiento usual demuestra que, aunque la remisión se consigue en un número mayor de pacientes en el brazo de intervención (32% vs.18%), lo hace a expensas de aumentar de manera significativa el gasto. La gran discapacidad previa al tratamiento o el sobrepeso dificultaron lograr la remisión²⁴. A pesar de estas consideraciones, el panel considera la remisión como el objetivo más deseable, especialmente en pacientes con una duración de la enfermedad relativamente corta.

El DAS28, el SDAI, el CDAI o los criterios booleanos, se utilizan para describir la remisión¹⁹. Sin embargo, los pacientes con AR en quienes la sinovitis ha sido suprimida aún pueden tener dolor o fatiga significativa que no se explica por la actividad de la enfermedad. Se debe tener esto en cuenta al interpretar los índices de actividad de la AR.

Recomendación 3a: En pacientes con AR y enfermedad activa o cambios recientes de tratamiento se recomienda monitorizar cada 1-3 meses **GA 100%; SD= 0,39**.

Recomendación 3b: En pacientes con AR con enfermedad estable, en los que se ha conseguido el objetivo terapéutico, se recomienda monitorizar cada 3-6 meses **GA 100%; SD=0,49**.

La actividad inflamatoria mantenida en pacientes con AR puede tener consecuencias irreversibles, por lo que es fundamental realizar una estrategia “treat to target” con monitorización adecuada²⁵. Esta ha demostrado los beneficios a largo y medio plazo en la evolución global de la enfermedad independientemente del fármaco utilizado²⁶⁻²⁸.

No existen datos concretos sobre cuál es la periodicidad más adecuada para monitorizar la actividad clínica en pacientes con AR, dado que la mayor parte de los estudios no están diseñados para evaluar esto^{29, 30}. La mayoría de las publicaciones plantean periodos de monitorización que oscilan entre las 4 semanas y los 4 meses³¹⁻⁴³.

El panel de expertos propone que, en inicios o cambios recientes de FAME, el rango óptimo de monitorización clínica debería oscilar entre 1 y 3 meses. En situación clínica estable, estas monitorizaciones se recomiendan espaciar a cada 3-6 meses. Por otra parte, el panel considera que, en situaciones especiales donde la enfermedad está controlada de manera sostenida y se cuenta con el apoyo de un profesional (médico de atención primaria) que realice controles analíticos intermedios, las monitorizaciones podrías alargarse a un máximo de 9 meses.

Por otro lado, el desarrollo creciente de las tecnologías de la información y comunicación (TIC) está permitiendo una revolución en el manejo de los pacientes en distintos ámbitos de la medicina⁴⁴. El panel de expertos reconoce que existen determinadas circunstancias donde los pacientes con enfermedades crónicas podrían beneficiarse de un seguimiento telemático, apoyados por el uso de TIC, evitando visitas presenciales. Recientemente en EULAR se han publicado unas recomendaciones de cómo se debe hacer el seguimiento remoto en pacientes con enfermedades reumáticas⁴⁵. En dicho documento se resalta la importancia de disponer de equipamiento necesario y profesionales adecuadamente formados para llevar a cabo un control remoto de la enfermedad. La evidencia actual sobre modelos de implementación de estas herramientas en el ámbito hospitalario es aún escasa, aunque existen datos muy prometedores^{46, 47}. Sin embargo, el éxito de la implementación de estas técnicas requiere el desarrollo de soluciones digitales de alta calidad que hayan sido rigurosamente evaluadas en un marco clínico⁴⁸

Recomendación 4a: En pacientes con AR se recomienda el metotrexato en monoterapia como FAME de primera elección **GA 100%; SD= 0,0**.

Recomendación 4b: En caso de intolerancia y/o efectos adversos a metotrexato, se puede utilizar leflunomida o sulfasalazina **GA 100%; SD= 0,0**.

El panel consideró que los datos actuales refuerzan claramente el uso de MTX por delante de otros FAMEsc, teniendo en cuenta su probada efectividad, mucho más contrastada que la de hidroxicloroquina (HCQ), sulfasalazina (SSZ) o leflunomida (LEF), así como la flexibilidad de dosis y experiencia en diferentes escenarios clínicos de la enfermedad^{2, 49, 50}. La administración oral es preferible, gracias a su facilidad de uso, el buen perfil de seguridad y su biodisponibilidad a dosis iniciales del fármaco. Sin embargo, existen otros estudios que sugieren que la eficacia de la administración subcutánea es superior, aunque el coste de esta es un factor a considerar⁵¹⁻⁵⁴. No se discutió en detalle la dosis de MTX, refiriendo para ello a versiones anteriores⁵⁵; brevemente, se considera adecuado usarlo en escalada rápida de dosis, comenzando por 10-15 mg y subiendo hasta alrededor de 25 mg semanales.

La monoterapia con MTX se considera de elección porque la mayor carga de la terapia combinada (p. ej., múltiples medicamentos, mayor coste, más efectos adversos), supera la evidencia de calidad moderada que sugiere mejoras en la actividad de la enfermedad asociada a la combinación de FAMEsc. No obstante, el panel considera aceptable elegir FAMEsc en combinación, en algunas situaciones, con el fin de obtener una mayor respuesta a pesar de la carga adicional que representa tomar múltiples comprimidos⁵⁶.

Algunos panelistas consideraron aceptable el uso de HCQ, por delante de MTX, en una AR de baja carga inflamatoria y sin factores de mal pronóstico, debido a su buen perfil de seguridad⁵⁷,⁵⁸ existiendo, no obstante, diferencias de criterio sobre este punto.

En caso de no poder usar MTX, la LEF ha demostrado su eficacia en la AR, a una dosis de 20 mg diarios en monoterapia, tanto desde el punto de vista clínico como de progresión radiológica. Esta eficacia es similar a la de MTX, aunque se ha discutido si las dosis de MTX empleadas en estudios comparativos eran las óptimas para este fármaco^{59, 60}. LEF es también eficaz en combinación con agentes biológicos^{61, 62} y con iJAK⁶³, aunque con una evidencia menor a la disponible con MTX. Por estas razones, LEF puede considerarse como la primera alternativa al MTX en caso de intolerancia o contraindicación a MTX⁶⁴.

La SSZ con cubierta entérica a dosis de 2 gr al día, escalada según tolerancia hasta los 3-4 gr, ha demostrado una eficacia similar al MTX, desde el punto de vista clínico y radiológico⁶⁵⁻⁷⁰. Además, es segura durante el embarazo. Sin embargo, al no existir en España SSZ con cubierta entérica, la mala tolerabilidad de las dosis de 3-4 g limita el uso de este fármaco^{64, 71}.

Por último, la cloroquina (CQ) y, fundamentalmente, la HCQ son fármacos cuyo uso en monoterapia en la AR está prácticamente desechado, sin perjuicio de lo comentado anteriormente en pacientes leves. Su utilización en AR ha quedado prácticamente limitada a la

terapia combinada con SSZ y MTX 80-82. La HCQ, al igual que la SSZ, es un fármaco seguro en el embarazo⁷².

En pacientes con nodulosis inducida por MTX, se debe considerar cambio de FAME, aunque la información sobre la eficacia de LEF o SSZ en esta situación es limitada⁷³.

Recomendación 5a: En pacientes con AR se recomienda considerar la utilización de glucocorticoides como terapia puente en el tratamiento inicial o ante cambios de FAMEsc **GA 100%; SD= 0,51**.

Recomendación 5b: En aquellos pacientes en tratamiento con FAME y glucocorticoides en los no se consiga una reducción gradual o retirada de los glucocorticoides, se recomienda considerar la intensificación o cambio del FAME **GA 92%; SD= 1,08**.

Existen evidencias de que los GC a dosis bajas son frecuentemente necesarios como tratamiento inicial para aliviar los síntomas antes del inicio de la acción de los FAMEsc.

Aunque no se conoce la duración óptima del tratamiento, las últimas recomendaciones ACR 2021 y EULAR 2019 sugieren, basándose en opinión de expertos, que, si son necesarios, no se debe prolongar más de 3 meses por su toxicidad significativa^{2, 3}. Así, el tratamiento con GC debería limitarse a la mínima dosis efectiva con la menor duración posible.

Según las últimas recomendaciones EULAR 2019, hubo unanimidad en que deberían usarse principalmente como terapia puente hasta que los FARMEsc muestren su eficacia y con una reducción gradual rápida³.

El fracaso para mantener el objetivo terapéutico en la reducción gradual o la retirada de GC después de la fase de terapia puente debe considerarse como un fracaso de esta fase terapéutica y, por lo tanto, se debe plantear el inicio de un FAMEb o un iJAK añadido al FAMEsc. En cuanto al debate sobre la preferencia de tratamiento con FAMEb o iJAK al tratamiento con FAMEsc más GC, al menos tres ensayos clínicos han mostrado respuestas similares cuando se comparó MTX más GC con MTX más FAMEb^{38, 74, 75}. Sin embargo, se ha objetivado que el uso prolongado de GC después del período puente (menos de 3 meses) conlleva al impacto negativo de los GC con efectos indeseables en los pacientes a largo plazo, incluido el riesgo para infecciones, osteoporosis y enfermedades cardiovasculares, en AR y en otras enfermedades reumáticas, lo cual apoya la creciente evidencia⁷⁶⁻⁸¹.

Recomendación 6a: Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uso de FAMEsc, se recomienda añadir un FAMEb o un iJAK. En determinadas situaciones se podría cambiar a otro FAMEsc en monoterapia o combinación **GA 100%; SD= 0,51.**

Recomendación 6b: En caso de decidir utilizar un FAMEb, este se elegirá tras considerar las características del paciente, comorbilidades, posibilidad de uso concomitante de metotrexato, experiencia de uso y coste **GA 100%; SD= 0,51.**

El panel considera que la estratificación del riesgo es un aspecto de la máxima relevancia en el manejo de la AR. Un estado de alta actividad, positividad del factor reumatoide y/o de los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA), el fracaso a dos o más FAMEsc y la presencia de erosiones son factores de mal pronóstico en la AR^{82, 83}. Además, los panelistas consideran que una respuesta inadecuada (RI) al MTX representa de por sí un factor de mal pronóstico en la AR.

En los pacientes con algún factor de mal pronóstico, se recomienda añadir un FAMEb o un iJAK, tras una adecuada evaluación de los factores de riesgo del paciente (*vide infra*). El término “añadir” refleja el consenso de que se recomienda que el FAMEb/sd se use en combinación con FAMEsc salvo intolerancia o contraindicación, dada la demostrada superioridad de la terapia combinada frente a la monoterapia con FAMEb/sd, particularmente para los anti-TNF^{84, 85}.

Todos los FAMEb muestran una eficacia comparable en el tratamiento de la AR con RI a MTX³⁰. Es costumbre iniciar el tratamiento biológico con un agente anti-TNF combinado con MTX por razones diversas, entre las que se encuentran la experiencia de los clínicos, más información de seguridad a largo plazo y la existencia de biosimilares de un coste inferior. La elección de ABA, rituximab (RTX) o inhibidores de IL-6R depende de diferentes factores: preferencias del paciente, coste del fármaco, comorbilidades, vía de administración, experiencia del clínico e indicaciones (RTX no tiene aprobación para su indicación en primera línea tras fallo a MTX).

En AR, cuatro iJAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib) han demostrado eficacia y seguridad en ECA de alta calidad metodológica en diferentes situaciones clínicas⁸⁶⁻¹⁰⁶. Recientemente se han publicado los resultados del ECA Oral-Surveillance¹⁰⁷, no logrando demostrar la no inferioridad de tofacitinib frente a etanercept o adalimumab (ADA) respecto a la aparición de cáncer y eventos cardiovasculares relevantes en pacientes mayores de 50 años con algún factor de riesgo cardiovascular. Otro estudio observacional sobre práctica clínica ha

identificado un mayor riesgo de tromboembolismo venoso en los pacientes tratados con baricitinib frente a anti-TNF¹⁰⁸. A raíz de estos resultados, el Comité para la Evaluación de Riesgos europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido que el aumento de riesgo de eventos cardiovasculares mayores, enfermedad tromboembólica, cáncer, infecciones graves y mortalidad por todas las causas identificado en estos estudios, debe ser considerado un efecto de clase para todos los iJAK, dada la similitud de todos estos medicamentos en su mecanismo de acción. Por todo ello, la EMA recomienda que, en los pacientes de 65 años o más, aquellos con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, fumadores o ex-fumadores que fumaron durante un tiempo prolongado o con factores de riesgo adicionales de cáncer, se utilicen los iJAK únicamente cuando no se disponga de alternativas terapéuticas adecuadas. Así mismo, la EMA recomienda que, en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica, los iJAK deben utilizarse con cautela⁵¹. Este panel considera que los iJAK son una alternativa razonable a los FAMEb en AR y que pueden ser utilizados tras una cuidadosa evaluación de la existencia de los factores de riesgo descritos. En los pacientes sin factores de mal pronóstico con respuesta inadecuada a una primera estrategia con FAMEsc (que prácticamente siempre incluye MTX) se podría considerar otra estrategia con FAMEsc en monoterapia (LEF o SSZ) o en combinación (MTX + HCQ + SSZ -triple terapia- o MTX + LEF)^{12, 30, 51, 52, 109}. No existen datos procedentes de ECA sobre el uso de MTX + LEF comparado con la adición de un FAMEb o un iJAK en este contexto, por lo que este panel no puede recomendar, en base a la evidencia científica existente, su utilización. No obstante, el panel es consciente de la frecuente intolerancia a la triple terapia, así como del uso extendido en nuestro medio de la combinación de MTX + LEF, por lo que, en casos seleccionados, esta combinación podría ser una alternativa razonable.

Recomendación 7: En la artritis reumatoide que precisa terapia combinada de un FAMEb/sd con un FAMEsc se recomienda usar metrotexato; cuando metrotexato está contraindicado o produce intolerancia se recomienda leflunomida **GA 92%; SD= 0,39**.

Un ensayo clínico¹¹⁰ y diferentes estudios de cohortes^{62, 111-113} han analizado diversas combinaciones de tratamiento de FAMEsc (incluyendo MTX, LEF y otros) con agentes anti-TNF concluyendo la mayoría que LEF y potencialmente otros FAMEsc son tan eficaces y seguros como MTX en combinación con distintos anti-TNF.

En un amplio estudio de cohortes¹¹⁴, colaborativo entre registros europeos, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una buena respuesta EULAR a los 6 meses en el grupo de RTX + LEF (29,1 %) fue estadísticamente superior al de RTX + MTX (21,1 %) y al de RTX en monoterapia (19,3 %). Resultados similares se observaron a los 12 meses, con una frecuencia de AA similar entre los grupos. Un análisis del registro RABBIT¹¹⁵ en pacientes con AR que no habían recibido previamente MTX concluyó que, para los pacientes intolerantes a MTX, la combinación RTX + LEF es una buena opción también a largo plazo. Un estudio de cohortes español¹¹⁶ mostró que la eficacia y seguridad de TCZ combinado con MTX es similar a la combinación con LEF.

Una RS + metaanálisis¹¹⁷ comunicada recientemente ha analizado cuál es el mejor FAMEsc (MTX o LEF/otro) para combinar con un FAME biológico/iJAK. Para RTX, se observa una significativa mejor respuesta EULAR (RR= 1,46, p<0,001) y mejor seguridad -no significativa- con LEF que con MTX. Con respecto a los sujetos que recibieron anti-TNF, la probabilidad de conseguir una respuesta EULAR buena o moderada es algo mayor cuando se combinan con MTX que con otros FAME sintéticos.

Los datos con ABA, TCZ o iJAK^{4, 63} son insuficientes para establecer conclusiones.

Recomendación 8: Cuando se inicia una terapia combinada de FAMEb/sd con metrotexato, se recomienda mantener la misma dosis de metrotexato **GA 100%; SD= 0,90**.

Una RS¹¹⁸ ha establecido que en múltiples ECA y estudios observacionales de los FAMEb (muchos de ellos en pacientes con RI-MTX) la dosis máxima de MTX que se combina con el agente biológico al inicio de la terapia era de 25 mg semanales para la administración oral y de 15 mg para la parenteral, siendo las dosis medias de 12,5-15 mg semanales.

El estudio CONCERTO¹¹⁹ investigó la eficacia y seguridad de dosis crecientes semanales de MTX en combinación con ADA en AR. Sus resultados sugieren que las dosis de 10 y 20 mg semanales de MTX al combinarse con ADA son similares, mostrando menor eficacia las de 2,5 y 5 mg semanales. El estudio MUSICA¹²⁰ investigó la utilidad de reducir la dosificación de MTX (7,5 mg semanales frente a 20 mg semanales) cuando se inicia, en pacientes con fracaso previo a este fármaco, su combinación con ADA. Sus resultados no apoyan la reducción rutinaria de la dosis de MTX cuando se inicia la terapia combinada con ADA. La interpretación y aplicación a la práctica de estos estudios originó un interesante debate dentro del grupo elaborador de estas recomendaciones; algún miembro consideró que la evidencia podría avalar la reducción de dosis de MTX a 10 mg cuando se inicia la combinación con un anti-TNF. De cualquier manera, el grupo

acordó que, cuando se combina MTX con anti-TNF, la dosis de partida de MTX debe ser de, al menos, 10 mg semanales.

No hay estudios que comparen diferentes dosis de MTX cuando se combina con iJAK. Por lo tanto, el panel recomienda continuar con la misma dosis de MTX que previamente recibía el paciente. En los ECA pivotaes de tofacitinib (así como en los estudios de práctica real) la dosis combinada de MTX osciló entre 7,5 y 25 mg semanales^{87, 90, 91, 121} y en los de baricitinib entre 10-25 mg cada 7 días⁹³.

Se ha sugerido también que repartir la dosis semanal total de MTX en 2-3 tomas orales cada 2-3 días puede ser mejor que darla toda junta y similar al empleo de la vía parenteral, en términos de eficacia y tolerabilidad¹²².

Recomendación 9: En caso de usar un FAMEb/sd en monoterapia, se recomienda un anti-IL6R o un iJAK **GA 100%; SD= 0,29**.

Todos los FAMEb/sd tienen más eficacia cuando se combinan con MTX u otro FAMEsc comparado con su prescripción individual¹²³. Sin embargo, a diferencia de la monoterapia con anti-TNF, ABA y RTX el uso aislado de anticuerpos contra el receptor de la IL6 (sarilumab, tocilizumab (TCZ)) y de los iJAK puede lograr un adecuado efecto terapéutico, parecido al que se consigue cuando se combinan con MTX y superior a la monoterapia con otros agentes biológicos¹²⁴⁻¹²⁹.

Diferentes estudios han comparado la terapia combinada TCZ+MTX frente a la monoterapia con TCZ demostrando que no existen diferencias significativas entre los 2 grupos en la eficacia, especialmente a corto plazo^{130, 131}. Sin embargo, en otros estudios la terapia combinada TCZ+MTX parece significativamente superior a medio/largo plazo en la tasa de remisión booleana y en la progresión radiológica¹³². La monoterapia con TCZ o sarilumab es superior a la monoterapia con ADA^{128, 129}.

Respecto a los iJAK, todos ellos han demostrado su eficacia en monoterapia^{95, 97, 106, 127, 133, 134}. La comparación del tratamiento combinado de tofacitinib y MTX con tofacitinib en monoterapia demuestra la eficacia de esta última intervención, aunque levemente inferior a la de la terapia combinada¹²⁷. Baricitinib ha demostrado eficacia en monoterapia similar a la del tratamiento combinado con MTX en pacientes con AR de inicio^{95, 133}. Upadacitinib y filgotinib han demostrado también su eficacia en monoterapia, aunque se carece de estudios comparativos directos con su uso en combinación con MTX^{97, 134}.

Recomendación 10a: En pacientes con AR y fallo previo a un primer anti-TNF, se puede emplear un biológico con distinto mecanismo de acción, un iJAK o, incluso, un segundo anti-TNF **GA 100%; SD= 0,39.**

Recomendación 10b: En pacientes con AR y fallo previo a dos o más fármacos anti-TNF, se recomienda el empleo de un fármaco biológico con distinto mecanismo de acción o un iJAK **GA 100%; SD= 0,29.**

Recomendación 10c: En pacientes con AR y fallo a un biológico no anti-TNF o un iJAK, se puede utilizar cualquier otro FAMEb o iJAK **GA 100%; SD= 0,39.**

En práctica clínica se plantea, con mucha frecuencia, la necesidad de cambiar de fármaco biológico o iJAK debido, en la mayoría de los casos, a ineficacia¹³⁵⁻¹³⁷. Además, se conoce que la supervivencia de los distintos fármacos es menor a medida que aumentan las líneas de tratamiento empleadas¹³⁸. Dentro de esta situación general, el panel valoró tres posibles escenarios distintos. Los dos primeros se centraron en evaluar la respuesta, persistencia y/o costes de FAMEb (incluyendo otro anti-TNF) o iJAK tras fracaso a terapia anti-TNF¹³⁶⁻¹⁷⁵. Con respecto al cambio a un segundo fármaco biológico tras fracaso a un primer anti-TNF, distintos estudios, tanto ensayos clínicos como estudios de cohortes^{142, 143, 146, 148, 149, 153, 156-158, 160, 164, 165, 168, 170, 172} demuestran la eficacia de un fármaco biológico con otro mecanismo de acción (OMA), un iJAK o, incluso, un segundo anti-TNF. Este respaldo de la evidencia facilitó un buen grado de acuerdo entre los panelistas a la hora de emitir la recomendación. Aunque varios de estos estudios muestran algunas diferencias entre las distintas opciones de tratamiento, la evidencia disponible no permite recomendar la elección de un fármaco concreto sobre otro por lo que el panel decidió establecer una cierta prioridad entre los fármacos en la redacción de la recomendación, dando preferencia al cambio de diana terapéutica, pero sin establecer una jerarquía clara y dejar abierta la elección de uno u otro fármaco en función de la valoración individualizada de cada paciente. Algo más clara es la evidencia disponible acerca del tratamiento a elegir tras el fracaso a dos o más fármacos anti-TNF^{136-141, 145, 147, 150-152, 154, 155, 159, 161-163, 166, 167, 169, 171, 173-176}. Dicha evidencia demuestra mayor eficacia tras el cambio a un fármaco con OMA frente a un tercer o sucesivo anti-TNF. El panel recomienda este cambio de mecanismo de acción tras el fracaso a dos o más anti-TNF con un elevado grado de acuerdo aunque, de la

misma manera que en el escenario anterior, la evidencia existente no permite recomendar un mecanismo de acción sobre otro por lo que la elección del mismo queda abierta a la evaluación individualizada de cada caso. La tercera parte de la recomendación incluye aquellos pacientes en los que ha fracasado, al menos, un tratamiento previo con fármacos biológicos no anti-TNF o iJAK. Estudios de distinta calidad desde el punto de vista de la evidencia científica analizan el tratamiento de pacientes en los que ha fallado un tratamiento con OMA¹⁷⁷⁻¹⁸⁵ y demuestran ventajas, sobre todo desde el punto de vista de la supervivencia, del tratamiento con otro fármaco con OMA o iJAK frente a un fármaco anti-TNF. Sin embargo, la variabilidad en los fármacos empleados en los distintos estudios impide, nuevamente, recomendar una jerarquía en la elección del fármaco. Finalmente, en el escenario de pacientes con fracaso al tratamiento con un iJAK, distintos estudios, en general con baja calidad desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia^{177, 181, 183, 184}, muestran la eficacia de un segundo iJAK, similar a la de fármacos anti-TNF o con OMA, aunque con ciertas ventajas en la persistencia del tratamiento para los primeros. La evidencia disponible, que no permite estratificar el tratamiento con fármacos anti-TNF, con OMA o iJAK tras el fracaso a los dos últimos, llevó al panel a emitir una única recomendación para este escenario, con un menor grado de acuerdo que otras, sin jerarquizar la elección entre ellos, que quedará supeditada a la valoración individual del paciente en cada caso.

En todos estos escenarios se debe tener presente la recomendación comentada previamente de limitar el uso de iJAK en los pacientes mayores de 65 con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o cáncer.

Una descripción más detallada de todos los estudios referenciados en esta recomendación se puede ver en el material suplementario.

Recomendación 11: En pacientes con AR tratados con FAMEb/sd, en remisión o baja actividad durante al menos 6 meses, se recomienda valorar la reducción de dosis **GA 77%; SD= 0,29**.

Desde hace tiempo se ha planteado la suspensión o reducción progresiva de la dosis en aquellos pacientes que están en remisión o en baja actividad de la enfermedad, lo que supondría para el paciente un menor riesgo además de una reducción del gasto.

La suspensión del tratamiento biológico conlleva, en una alta proporción de pacientes, una reactivación de la enfermedad y un mayor daño irreversible, por lo que no es aconsejable¹⁸⁶⁻¹⁹⁶.

Sin embargo, hay evidencia de que los pacientes con AR en remisión o baja actividad de la enfermedad durante al menos 6 meses, pueden reducir la dosis de los FAMEb/sd. Estos estudios se han realizado tanto con los anti-TNF como con otras terapias dirigidas. La mayoría de los resultados son coincidentes en que la reducción de dosis en pacientes que han conseguido el objetivo terapéutico de forma sostenida, mantiene la remisión o baja actividad en la mayoría de los casos, recuperándose el control de la enfermedad con la intensificación del tratamiento en caso de reactivación^{192, 196-209}.

En cuanto a las diferentes estrategias de reducción de dosis o espaciamento de esta no hay diferencias en los resultados²¹⁰.

Varios estudios identifican perfiles y marcadores asociados a mayor éxito en la reducción del tratamiento: AR de corta evolución, varones, remisión o baja actividad conseguida de forma precoz, títulos bajos o negativos del factor reumatoide y combinación con MTX, otros FAMEsc o GC^{6, 50, 211-213}.

En la situación de pacientes con AR en remisión o baja actividad que reciban tratamiento combinado de MTX con FAMEb o FAMEsd no hay diferencia en cuál de las dos estrategias reducir primero, por lo que se deberá tener cuenta para tomar esta decisión el coste y otros factores como comorbilidades, la formación de anticuerpos antifármacos y la opinión del paciente²¹⁴⁻²¹⁸.

Algunas incertidumbres sobre esta recomendación resaltan la importancia de que la decisión sobre reducir o espaciar un FAMEb/sd sea compartida entre reumatólogos y pacientes.

Recomendaciones especiales

Recomendación 12: En pacientes con AR con indicación de FAMEb/sd y enfermedad pulmonar intersticial difusa se recomienda, preferentemente, abatacept o rituximab o, como alternativa, anti-IL6R o iJAK **GA 77%; SD= 0,74**.

La enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la AR (EPID-AR) es la manifestación pulmonar más frecuente en los pacientes con AR, y ocasiona una elevada morbi-mortalidad^{219, 220}. Tanto las nuevas recomendaciones de la SER-SEPAR para el manejo de la EPID-AR²²¹, como

la guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con AR de la SER (GUIPCAR), y la guía de la Sociedad Británica de Reumatología²²², coinciden en señalar en sus RS que ABA y RTX son los agentes biológicos con más evidencia de seguridad en estos pacientes²²³⁻²²⁵, mientras que los fármacos anti-TNF podrían asociarse a un riesgo de empeoramiento de una EPID-AR preexistente (con bajo nivel de evidencia)²²⁶. La experiencia española de uso de ABA en práctica clínica avala la seguridad de su utilización en la EPID-AR²²³⁻²²⁵. Además, en un estudio que analizó datos de seguridad de 3.173 pacientes incluidos en los estudios pivotaes con ABA, la incidencia de EPID fue de 1,1/1.000 pacientes-año, cifra similar a la estimada en AR²²⁷. Asimismo, con RTX, existen trabajos observacionales que confirman su seguridad y posible utilidad para estabilizar o mejorar la función pulmonar en estos pacientes^{224, 228, 229}.

Por otro lado, la evidencia publicada con inhibidores de la IL-6 en pacientes con AR-EPID se limita a TCZ y, a pesar de que algunos estudios han sido contradictorios^{230, 231}, otros muestran un adecuado perfil de seguridad²³². En cuanto a los iJAK, si bien en los ECA de desarrollo de tofacitinib se notificaron casos de EPID, en un análisis post hoc la incidencia de EPID fue similar a la estimada en AR²³³. De manera similar, la información existente con baricitinib no ha detectado un incremento de riesgo de desarrollo o exacerbación de EPID en los ensayos clínicos²³⁴.

En este contexto, el panel considera que, con la información disponible, resulta razonable priorizar el uso de ABA o RTX en estos pacientes, pero manteniendo TCZ o los iJAK como alternativas adecuadas.

Recomendación 13: En pacientes con AR y antecedente de cáncer que vayan a iniciar tratamiento biológico o dirigido, se recomienda tomar una decisión individualizada, consensuada con el paciente y su oncólogo **GA 92%; SD= 0,58**.

El panel considera que la literatura existente no permite contestar a esta pregunta de forma más concreta. Algunos estudios observacionales en pacientes con AR y cáncer que han recibido FAMEb aportan, no obstante información de interés.

Varias publicaciones de registros europeos no han encontrado diferencias en cuanto a la recurrencia de cáncer entre pacientes con AR tratados con anti-TNF, RTX o FAMEsc²³⁵⁻²³⁸ o incluso con otras patologías como psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal²³⁹. Un metaanálisis publicado en 2020²⁴⁰ confirmó que los pacientes con AR y una neoplasia previa

tratados con FAMEb no tenían un riesgo aumentado de desarrollar cáncer en comparación con los pacientes tratados con FAMEsc. Otros estudios que han evaluado a pacientes con cáncer de cabeza y cuello²⁴¹ y de mama^{242, 243} tratados con anti-TNF tampoco han encontrado una mayor tasa de recurrencia.

No existen estudios observacionales longitudinales que analicen el riesgo de recurrencia de cáncer en pacientes tratados con FAMEb no anti-TNF (aparte de RTX y anakinra) o iJAK. Los estudios sobre incidencia de cáncer en pacientes con AR sin antecedentes de cáncer no muestran un riesgo aumentado con FAMEb no anti-TNF, salvo con ABA. En un estudio post-comercialización²⁴⁴ se observó un ligero aumento de melanoma en pacientes tratados con ABA en comparación con otros FAMEb y una RS²⁴⁵ halló un aumento del riesgo de cáncer en general en comparación con anti-TNF y de cáncer de piel no melanoma en comparación con FAMEsc, al igual que ocurre con los anti-TNF^{17, 245-247}. Con respecto a los iJAK, dos metaanálisis previos^{17, 248} no habían detectado un aumento de la incidencia de cáncer. Sin embargo, en el ensayo clínico aleatorizado ORAL Surveillance^{107, 249}, tofacitinib no alcanzó criterios de no inferioridad en cuanto a la incidencia de cáncer con respecto a los anti-TNF.

Ante estos hallazgos, el grupo elaborador consideró que es razonable usar FAMEb/sd en pacientes con antecedente de cáncer. Los datos de seguridad sobre ABA e iJAK plantean la conveniencia de reservar estos fármacos para aquellos pacientes que no puedan recibir un fármaco anti-citoquina (TNF o IL-6) o RTX. No obstante, dado que estos hallazgos no han sido obtenidos en poblaciones de pacientes con una neoplasia previa - el objeto de esta recomendación - finalmente no se estableció tal recomendación, dejando la decisión como fruto del consenso entre el reumatólogo, oncólogo y paciente. Se deben tener en cuenta factores como la naturaleza y estadio del cáncer previo (no todos los cánceres tienen el mismo riesgo de recidiva ni el mismo horizonte temporal), el tratamiento recibido o la actividad de la AR²⁵⁰.

Recomendación 14: En pacientes con AR e insuficiencia cardiaca moderada o grave que precisen FAMEb/sd se recomienda evitar anti-TNF* y rituximab** **GA 100%; SD= 0,39.**

**(clase III o IV de la NYHA, New York Heart Association)*

*** (clase IV de la NYHA, New York Heart Association)*

Hasta la fecha no hay demasiada evidencia apoyando esta pregunta de investigación diferente a la aportada en las últimas guías ACR 2021².

Diferentes ECA con terapia anti-TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica moderada-grave han mostrado un mayor riesgo de eventos clínicos adversos. Hay 3 ensayos con etanercept: RENAISSANCE, RECOVER y RENEWAL, en IC moderada a grave, sin AR, los cuales no demostraron ningún beneficio clínico en pacientes con IC y sugirieron que etanercept puede afectar negativamente el curso de la IC²⁵¹⁻²⁵³. Otro ECA con infliximab, el ATTACH, concluyó que el anti-TNF con infliximab no mejoró la IC y afectó de forma negativa el estado clínico de los pacientes con IC moderada a grave²⁵⁴. Con ADA también se han notificado casos de empeoramiento de la IC congestiva²⁵⁵.

En este sentido se recomienda que los anti-TNF deben usarse con precaución en pacientes con IC congestiva leve (clase I/II de la NYHA) y estos pacientes deben ser monitorizados de cerca y se recomienda evitar anti-TNF en pacientes con IC moderada-grave (clase III/IV de la NYHA)²⁵¹⁻²⁵⁶. En estudios con RTX en pacientes con IC crónica grave se ha observado un mayor riesgo de eventos clínicos adversos y está contraindicado en pacientes con AR e IC grave (clase IV de la NYHA) o enfermedades cardíacas graves no controladas²⁵⁷.

Por otro lado, en línea con esta recomendación, para pacientes con AR que ya están en tratamiento con un anti-TNF o RTX que desarrollan una IC moderada/grave o grave, en el caso del RTX, el panel considera adecuado el cambio a FAMEb no anti-TNF o FAMEsd^{252, 255-257}.

Recomendación 15: En pacientes con AR y enfermedad desmielinizante se recomienda evitar la utilización de anti-TNF **GA 100%; SD= 0,29**.

Esta recomendación se deriva de una actitud cautelosa en un entorno de evidencia limitada y considerando las múltiples opciones terapéuticas en pacientes con AR.

La AR no se asocia a un mayor riesgo de esclerosis múltiple (EM)²⁵⁸, sin embargo, el tratamiento con anti-TNF puede aumentar los brotes en pacientes con EM. Se han publicado múltiples series de casos de enfermedad desmielinizante en pacientes con AR y tratamiento con anti-TNF, sin embargo, no está claro si estos inducen la aparición de EM, o desenmascaran una enfermedad desmielinizante previa. Varios estudios epidemiológicos más recientes han intentado aclarar esta asociación. En los datos del registro británico de 2021, no se observó un aumento de riesgo, tan sólo marginal en hombres, y posiblemente asociado a mayor tabaquismo en este grupo²⁵⁹. Se han obtenido resultados similares en un estudio con pacientes de los registros de Dinamarca (DANBIO) y Suecia (ARTIS) publicado en 2020 con un total de 111.455 pacientes. En este estudio,

se observó un aumento de riesgo de enfermedad desmielinizante en pacientes en tratamiento con anti-TNF y espondiloartritis y artritis psoriásica, pero no en AR²⁵⁹. Este estudio se planteó después de un mayor riesgo observado en hombres en un estudio de DANBIO de 2016 sin suficiente poder estadístico²⁶⁰. Por otra parte, hay dos estudios de casos y controles, uno de Canadá de 2022 con 296.918 pacientes y otro de la Clínica Mayo (EEUU) de 2020 con 212 pacientes, en los que se observa un aumento de riesgo de EM²⁶¹ y eventos desmielinizantes²⁶² con el uso de anti-TNF en una población mixta de enfermedades reumáticas sin análisis específico para AR.

En conclusión, los eventos desmielinizantes con anti-TNF en AR son muy poco frecuentes y no queda claro si existe un mayor riesgo asociado a su uso salvo quizá en hombres y relacionado con tabaquismo. No hay datos disponibles respecto a otras dianas terapéuticas distintas a los anti-TNF. Por otra parte, no se dispone de suficiente evidencia para saber si es seguro reiniciar el anti-TNF en pacientes que desarrollan enfermedad desmielinizante. En este contexto de evidencia limitada y, dado que en AR se dispone de dianas terapéuticas alternativas, el panel recomienda no reiniciar el anti-TNF en este escenario.

Por último, el panel considera que, dado que las enfermedades desmielinizantes tienen un inicio de síntomas insidioso y con una progresión lenta, es importante estar alerta ante posibles síntomas de alarma en pacientes que inician tratamiento con anti-TNF ya que la suspensión rápida del fármaco mejora el pronóstico.

Referencias

1. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):279-94.
2. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39.
3. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.
4. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.
5. (CEBM) OCfE-bM. Centre for Evidence Based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponible en:<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
7. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):861-70.
8. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019;5(1):e000870.
9. Emamikia S, Arkema EV, Györi N, Detert J, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. Induction maintenance with tumour necrosis factor-inhibitor combination therapy with discontinuation versus methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of efficacy in randomised controlled trials. *RMD Open*. 2016;2(2):e000323.
10. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016;388(10042):343-55.
11. Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. *J Rheumatol Suppl*. 2007;80:25-33.
12. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2824-35.
13. Soubrier M, Puéchal X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, Combe B, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1429-34.
14. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-59.

15. Muilu P, Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta LJ, Eriksson JG, Puolakka K. First-year drug therapy of new-onset rheumatoid and undifferentiated arthritis: a nationwide register-based study. *BMC Rheumatol.* 2020;4:34.
 16. Verstappen M, Matthijssen XME, van der Helm-van Mil AHM. Undifferentiated arthritis: a changing population who did not benefit from enhanced disease-modifying anti-rheumatic drug strategies-results from a 25 year longitudinal inception cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3212-22.
 17. 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. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):760-70.
 18. Wevers-de Boer KV, Heimans L, Huizinga TW, Allaart CF. Drug therapy in undifferentiated arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1436-44.
 19. Aletaha D, Smolen JS. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(11):633-4.
 20. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15.
 21. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R56.
 22. Ruysen-Witrand A, Guernec G, Nigon D, Tobon G, Jamard B, Rat AC, et al. Aiming for SDAI remission versus low disease activity at 1 year after inclusion in ESPOIR cohort is associated with better 3-year structural outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1676-83.
 23. Nikiphorou E, Norton S, Young A, Carpenter L, Dixey J, Walsh DA, et al. Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2080-6.
 24. Scott DL, Ibrahim F, Hill H, Tom B, Prothero L, Baggott RR, et al. Programme Grants for Applied Research. Intensive therapy for moderate established rheumatoid arthritis: the TITRATE research programme. Southampton (UK): NIHR Journals Library
- Copyright © 2021 Scott et al. This work was produced by Scott et al. under the terms of a commissioning contract issued by the Secretary of State for Health and Social Care. This is an Open Access publication distributed under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 licence, which permits unrestricted use, distribution, reproduction and adaptation in any medium and for any purpose provided that it is properly attributed. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. For attribution the title, original author(s), the publication source – NIHR Journals Library, and the DOI of the publication must be cited.; 2021.
25. 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. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-7.
 26. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9430):263-9.
 27. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1443-9.

28. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1294-8.
29. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):510-5.
30. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516-28.
31. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2014;383(9914):321-32.
32. Combe B, Dasgupta B, Louw I, Pal S, Wollenhaupt J, Zerbini CA, et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1477-86.
33. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381-90.
34. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Koudijs KK, Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, Harbers JB, et al. Health-related quality of life and functional ability in patients with early arthritis during remission steered treatment: results of the IMPROVED study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R173.
35. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, Goekoop RJ, van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1356-61.
36. Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Pødenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):654-61.
37. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi MJ, Kaipainen-Seppänen O, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):851-7.
38. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):75-85.
39. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1027-36.
40. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, Samborski W, Berenbaum F, Davies OR, et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):843-50.

41. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(1):4-12.
42. van Eijk IC, Nielen MM, van der Horst-Bruinsma I, Tjhuis GJ, Boers M, Dijkmans BA, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):686-94.
43. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):914-21.
44. Solomon DH, Rudin RS. Digital health technologies: opportunities and challenges in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(9):525-35.
45. de Thurah A, Bosch P, Marques A, Meissner Y, Mukhtyar CB, Knitza J, et al. 2022 EULAR points to consider for remote care in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(8):1065-71.
46. McDougall JA, Ferucci ED, Glover J, Fraenkel L. Telerheumatology: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1546-57.
47. Salaffi F, Carotti M, Ciapetti A, Di Carlo M, Gasparini S, Farah S, et al. Effectiveness of a telemonitoring intensive strategy in early rheumatoid arthritis: comparison with the conventional management approach. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:146.
48. Najm A, Gossec L, Weill C, Benoist D, Berenbaum F, Nikiphorou E. Mobile Health Apps for Self-Management of Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Systematic Literature Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(11):e14730.
49. Curtis JR, Palmer JL, Reed GW, Greenberg J, Pappas DA, Harrold LR, et al. Real-World Outcomes Associated With Methotrexate, Sulfasalazine, and Hydroxychloroquine Triple Therapy Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitor/Methotrexate Combination Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(8):1114-24.
50. Erhardt DP, Cannon GW, Teng CC, Mikuls TR, Curtis JR, Sauer BC. Low Persistence Rates in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Triple Therapy and Adverse Drug Events Associated With Sulfasalazine. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(10):1326-35.
51. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712-20.
52. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL, Jr., Ranganath VK, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):1985-94.
53. Braun J. Optimal administration and dosage of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S46-51.
54. Bujor AM, Janjua S, LaValley MP, Duran J, Braun J, Felson DT. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221823.
55. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2015;11(5):279-94.
56. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1105-12.

57. Katz SJ, Russell AS. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(3):278-81.
58. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4):Cd000959.
59. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum*. 2000;43(3):495-505.
60. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med*. 1999;159(21):2542-50.
61. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sáez I, Malaise M, Tzioufas AG, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):732-9.
62. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1856-62.
63. Kvacsakay P, Blank N, Lorenz HM, Merkt W. Leflunomide in combination with JAK inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):e280-e1.
64. Sociedad Española de Reumatología. Proyecto EMAR II. Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España. Informe de resultados. Madrid: SER, 2011 [updated February 2011] Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/Emar/EMAR Informe.pdf>.
65. Capell HA. Clinical efficacy of sulphasalazine--a review. *Br J Rheumatol*. 1995;34 Suppl 2:35-9.
66. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;1(8646):1036-8.
67. van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Long-term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34 Suppl 2:40-2.
68. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet*. 1999;353(9149):259-66.
69. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350(9074):309-18.
70. Neumann VC, Grindulis KA, Hubball S, McConkey B, Wright V. Comparison between penicillamine and sulphasalazine in rheumatoid arthritis: Leeds-Birmingham trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6399):1099-102.
71. González-Alvaro I, Descalzo MA, Carmona L. Trends towards an improved disease state in rheumatoid arthritis over time: influence of new therapies and changes in management approach: analysis of the EMECAR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(6):R138.
72. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):445-9.

73. Patatianian E, Thompson DF. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1157-62.
74. Lund Hetland M, Haavardsholm E, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B, et al., NORD-STAR Study Group. A Multicenter Randomized Study in Early Rheumatoid Arthritis to Compare Active Conventional Therapy versus Three Biological Treatments: 24 Week Efficacy and Safety Results of the NORD-STAR Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/a-multicenter-randomized-study-in-early-rheumatoid-arthritis-to-compare-active-conventional-therapy-versus-three-biological-treatments-24-week-efficacy-and-safety-results-of-the-nord-star-trial/>. Accessed July 17, 2023.
75. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):406-15.
76. Sun T, Wang J, Zhang R, Li Y. A systematic review and meta-analysis: effects of glucocorticoids on rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Palliat Med*. 2021;10(7):7977-91.
77. Einarsdottir MJ, Ekman P, Molin M, Trimpou P, Olsson DS, Johannsson G, et al. High Mortality Rate in Oral Glucocorticoid Users: A Population-Based Matched Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:918356.
78. Moshayedi S, Tasorian B, Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022;12(1):15844.
79. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):264-72.
80. J WJB, Buttgereit F. Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: lessons from cohort and registry studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(suppl 2):ii3-ii5.
81. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*. 2006;55(3):420-6.
82. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1114-21.
83. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PE, Kerstens PJ, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1333-7.
84. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.
85. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410):675-81.
86. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451-60.

87. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253-61.
88. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377-86.
89. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507.
90. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559-70.
91. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508-19.
92. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1243-52.
93. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-62.
94. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):88-95.
95. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):506-17.
96. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):333-40.
97. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet.* 2019;393(10188):2303-11.
98. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2503-12.
99. 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.* 2018;391(10139):2513-24.
100. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788-800.
101. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1454-62.

102. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, Haraoui B, Rischmueller M, Khan N, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511-21.
103. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):848-58.
104. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322(4):315-25.
105. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):727-38.
106. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan A, Friedman A, Chen S, Rischmueller M, Blanco R, Xavier R, Strand V. Monotherapy with Upadacitinib in MTX-naïve Patients with Rheumatoid Arthritis: Results at 48 Weeks [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/monotherapy-with-upadacitinib-in-mtx-naive-patients-with-rheumatoid-arthritis-results-at-48-weeks/>. Accessed February 15, 2023.
107. 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.
108. Janus kinase inhibitors (JAKi) [Internet] 2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>.
109. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369(4):307-18.
110. Finckh A, Dehler S, Gabay C. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):33-9.
111. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):517-24.
112. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1786-94.
113. Manders SH, Kievit W, Jansen TL, Stolk JN, Visser H, Schilder AM, et al. Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Combination with Various csDMARD in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Data from the DREAM Registry. *J Rheumatol*. 2016;43(10):1787-94.
114. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):374-7.
115. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J, et al. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year followup of a German biologics register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1627-33.
116. Narváez J, Díaz-Torné C, Magallares B, Hernández MV, Reina D, Corominas H, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123392.
117. Decarriere G, Barnetche T, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J, Daien CI. Should We Prefer Leflunomide to Methotrexate in Combination with Biologics? a Systematic

- Review and a Meta-Analysis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/should-we-prefer-leflunomide-to-methotrexate-in-combination-with-biologics-a-systematic-review-and-a-meta-analysis/>. Accessed November 23, 2023.
118. Durán J, Bockorny M, Dalal D, LaValley M, Felson DT. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1595-8.
119. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1037-44.
120. Kaeley GS, Evangelisto AM, Nishio MJ, Goss SL, Liu S, Kalabic J, et al. Methotrexate Dosage Reduction Upon Adalimumab Initiation: Clinical and Ultrasonographic Outcomes from the Randomized Noninferiority MUSICA Trial. *J Rheumatol.* 2016;43(8):1480-9.
121. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):485-95.
122. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, Asthana A. Oral Methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral Methotrexate once weekly in Rheumatoid Arthritis: a short-term study. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(5):1010-7.
123. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Jama.* 2018;320(13):1360-72.
124. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1081-91.
125. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barré 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. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):19-26.
126. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1917-23.
127. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):457-68.
128. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541-50.
129. 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. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840-7.
130. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2018;35(10):1535-63.
131. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):35-43.

132. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):803-9.
133. Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting D, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):208.
134. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko OV, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1009-19.
135. Fletcher A, Lassere M, March L, Hill C, Barrett C, Carroll G, et al. Patterns of biologic and targeted-synthetic disease-modifying antirheumatic drug use in rheumatoid arthritis in Australia. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(10):3939-51.
136. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, Yamamoto W, Hashimoto M, Murata K, et al. Drug retention of 7 biologics and tofacitinib in biologics-naïve and biologics-switched patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):142.
137. Bonafede MM, Curtis JR, McMorrow D, Mahajan P, Chen CI. Treatment effectiveness and treatment patterns among rheumatoid arthritis patients after switching from a tumor necrosis factor inhibitor to another medication. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:707-15.
138. Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: a 14 year-retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6):928-35.
139. Beresniak A, Baerwald C, Zeidler H, Krüger K, Neubauer AS, Dupont D, et al. Cost-effectiveness simulation model of biologic strategies for treating to target rheumatoid arthritis in Germany. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3):400-8.
140. Best JH, Vlad SC, Tominna L, Abbass I. Real-World Persistence with Tocilizumab Compared to Other Subcutaneous Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Among Patients with Rheumatoid Arthritis Switching from Another Biologic. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):345-55.
141. Blom M, Kievit W, Donders AR, den Broeder AA, Straten VH, Kuper I, et al. Effectiveness of a third tumor necrosis factor- α -blocking agent compared with rituximab after failure of 2 TNF-blocking agents in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2355-61.
142. Bogas P, Plasencia-Rodriguez C, Navarro-Compán V, Tornero C, Novella-Navarro M, Nuño L, et al. Comparison of long-term efficacy between biological agents following tumor necrosis factor inhibitor failure in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720x211060910.
143. Brown S, Everett CC, Naraghi K, Davies C, Dawkins B, Hulme C, et al. Alternative tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) or abatacept or rituximab following failure of initial TNFi in rheumatoid arthritis: the SWITCH RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22(34):1-280.
144. Chastek B, Becker LK, Chen CI, Mahajan P, Curtis JR. Outcomes of tumor necrosis factor inhibitor cycling versus switching to a disease-modifying anti-rheumatic drug with a new mechanism of action among patients with rheumatoid arthritis. *J Med Econ*. 2017;20(5):464-73.
145. Chastek B, Chen CI, Proudfoot C, Shinde S, Kuznik A, Wei W. Treatment Persistence and Healthcare Costs Among Patients with Rheumatoid Arthritis Changing Biologics in the USA. *Adv Ther*. 2017;34(11):2422-35.
146. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):190-5.

147. Choi S, Ghang B, Jeong S, Choi D, Lee JS, Park SM, et al. Association of first, second, and third-line bDMARDs and tsDMARD with drug survival among seropositive rheumatoid arthritis patients: Cohort study in A real world setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):685-91.
148. Choquette D, Bessette L, Alemao E, Haraoui B, Postema R, Raynauld JP, et al. Persistence rates of abatacept and TNF inhibitors used as first or second biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: 9 years of experience from the Rhumadata® clinical database and registry. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):138.
149. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):979-84.
150. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Möller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):387-93.
151. Finckh A, Tellenbach C, Herzog L, Scherer A, Moeller B, Ciurea A, et al. Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland. *RMD Open*. 2020;6(1).
152. Gharaibeh M, Bonafede M, McMorrow D, Hernandez EJM, Stolshek BS. Effectiveness and Costs Among Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Targeted Immunomodulators Using Real-World U.S. Data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(8):1039-49.
153. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(11):1172-80.
154. Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *Bmj*. 2019;364:l67.
155. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellese F, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10271):305-17.
156. Karpes Matusевич AR, Duan Z, Zhao H, Lal LS, Chan W, Suarez-Almazor ME, et al. Treatment Sequences After Discontinuing a Tumor Necrosis Factor Inhibitor in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Cycling Versus Swapping Strategies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(10):1461-9.
157. Lopatina E, Marshall DA, Coupal L, Le Lorier J, Choquette D. Cost-utility analysis of second-line therapy with rituximab compared to tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(1):157-66.
158. Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):134.
159. Park JA, Lee MY, Nam JH, Shin JY, Wood R, Holbrook T, et al. Real-world treatment persistence of non-tumor necrosis factor inhibitors versus tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in South Korea. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(2):343-51.

160. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016;388(10061):2763-74.
161. Takabayashi K, Ando F, Suzuki T. Comparing the effectiveness of biological disease-modifying antirheumatic drugs using real-world data. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):87-97.
162. Backhaus M, Kaufmann J, Richter C, Wassenberg S, Roske AE, Hellmann P, et al. Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):673-81.
163. Elmedany SH, Mohamed AE, Galil SMA. Efficacy and safety profile of intravenous tocilizumab versus intravenous abatacept in treating female Saudi Arabian patients with active moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(8):2109-17.
164. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Meroni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1664-8.
165. Frisell T, Dehlin M, Di Giuseppe D, Feltelius N, Turesson C, Askling J. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019.
166. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):430-6.
167. Harrold LR, Reed GW, Magner R, Shewade A, John A, Greenberg JD, et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):256.
168. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1247-54.
169. Lauper K, Nordström DC, Pavelka K, Hernández MV, Kvien TK, Kristianslund EK, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1276-82.
170. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Sousa-Neves J, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(2):103-13.
171. Sung YK, Lee YH. Comparative effectiveness and safety of non-tumour necrosis factor biologics and Janus kinase inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis showing insufficient response to tumour necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(4):984-92.
172. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, Ruiz JM, Clavaguera T, Figuls R, et al. VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):319-22.
173. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have

Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2628-41.e5.

174. Wei W, Knapp K, Wang L, Chen CI, Craig GL, Ferguson K, et al. Treatment Persistence and Clinical Outcomes of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Cycling or Switching to a New Mechanism of Action Therapy: Real-world Observational Study of Rheumatoid Arthritis Patients in the United States with Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy. *Adv Ther.* 2017;34(8):1936-52.

175. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2021;7(1).

176. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1861-4.

177. Amstad A, Papagiannoulis E, Scherer A, Rubbert-Roth A, Finckh A, Mueller R, et al. Comparison of drug retention of TNF inhibitors, other biologics and JAK inhibitors in RA patients who discontinued JAK inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2022;62(1):89-97.

178. Bonafede MMK, McMorrow D, Proudfoot C, Shinde S, Kuznik A, Chen CI. Treatment Persistence and Healthcare Costs Among Patients with Rheumatoid Arthritis After a Change in Targeted Therapy. *Am Health Drug Benefits.* 2018;11(4):192-202.

179. Das S, Vital EM, Horton S, Bryer D, El-Sherbiny Y, Rawstron AC, et al. Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):909-12.

180. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, Yamamoto W, Hashimoto M, Murata K, et al. Drug retention of secondary biologics or JAK inhibitors after tocilizumab or abatacept failure as first biologics in patients with rheumatoid arthritis -the ANSWER cohort study. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2563-72.

181. 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).* 2021;60(9):4048-54.

182. Pascart T, Philippe P, Drumez E, Deprez X, Cortet B, Duhamel A, et al. Comparative efficacy of tocilizumab, abatacept and rituximab after non-TNF inhibitor failure: results from a multicentre study. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1093-102.

183. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, Lauper K, Mongin D, Iannone F, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question - data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(2):175-81.

184. Retuerto M, Trujillo E, Valero C, Fernandez-Espartero C, Soleto CY, Garcia-Valle A, et al. Efficacy and safety of switching Jak inhibitors in rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):453-5.

185. Sebastiani M, Venerito V, Bugatti S, Bazzani C, Biggioggero M, Petricca L, et al. Retention rate of a second line with a biologic DMARD after failure of a first-line therapy with abatacept, tocilizumab, or rituximab: results from the Italian GISEA registry. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):4039-47.

186. Brocq O, Millasseau E, Albert C, Grisot C, Flory P, Roux CH, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2009;76(4):350-5.

187. Harigai M, Takeuchi T, Tanaka Y, Matsubara T, Yamanaka H, Miyasaka N. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol.* 2012;22(6):814-22.

188. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol*. 2008;18(5):460-4.
189. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):389-95.
190. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1286-91.
191. van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1849-54.
192. Mori S, Okada A, Koga T, Ueki Y. Long-term outcomes after discontinuing biological drugs and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2022;17(6):e0270391.
193. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):965-73.
194. Van Vollenhoven RF, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Klackenberg A, et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept 50 mg weekly or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: Results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial. Meeting: 2012 ACR/ARHP. Annual Meeting. Abstract Oral Session.
195. Weinblatt ME, Bingham CO, 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After One Year of Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1937-48.
196. van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):52-8.
197. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Chen HH, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):143-8.
198. Plasencia C, Wolbink G, Kriekaert CL, Kneepkens EL, Turk S, Jurado T, et al. Comparing a tapering strategy to the standard dosing regimen of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4):655-62.
199. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, van den Hoogen FH, Kievit W, van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Bmj*. 2015;350:h1389.
200. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):564-8.
201. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9870):918-29.
202. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic

therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):45-51.

203. Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: descriptive analysis of 153 patients in clinical practice conditions. *Reumatol Clin.* 2014;10(1):10-6.

204. Bertias A, Avgoustidis N, Papalopoulos I, Repa A, Kougkas N, Kalogiannaki E, et al. Rheumatoid arthritis patients initiating rituximab with low number of previous bDMARDs failures may effectively reduce rituximab dose and experience fewer serious adverse events than patients on full dose: a 5-year cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):132.

205. Pavelka K, Akkoç N, Al-Maini M, Zerbini CAF, Karateev DE, Nasonov EL, et al. Maintenance of remission with combination etanercept-DMARD therapy versus DMARDs alone in active rheumatoid arthritis: results of an international treat-to-target study conducted in regions with limited biologic access. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1469-79.

206. Emery P, Burmester GR, Naredo E, Sinigaglia L, Lagunes I, Koenigsbauer F, et al. Adalimumab dose tapering in patients with rheumatoid arthritis who are in long-standing clinical remission: results of the phase IV PREDICTRA study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1023-30.

207. Bertrand D, Stouten V, De Cock D, Pazmino S, Doumen M, de Wergifosse I, et al. Tapering of Etanercept is feasible in patients with Rheumatoid Arthritis in sustained remission: a pragmatic randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 2021:1-11.

208. Vasconcelos LB, Silva MT, Galvao TF. Reduction of biologics in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):1949-59.

209. Pavelka K, et al. Etanercept in moderate rheumatoid arthritis: PRESERVE study results from central/eastern Europe, Latin America and Asia. *International Journal of Clinical Rheumatology*, Volumen 9, Issue 5, 2018, Pages 415-430.

210. Dierckx S, Sokolova T, Lauwerys BR, Avramovska A, de Bellefon LM, Toukap AN, et al. Tapering of biological antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients is achievable and cost-effective in daily clinical practice: data from the Brussels UCLouvain RA Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):96.

211. Arnold S, Jaeger VK, Scherer A, Ciurea A, Walker UA, Kyburz D. Discontinuation of biologic DMARDs in a real-world population of patients with rheumatoid arthritis in remission: outcome and risk factors. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61(1):131-8.

212. Brahe CH, Krabbe S, Østergaard M, Ørnbjerg L, Glinatsi D, Røgind H, et al. Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care - 2-year outcomes and predictors. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):110-9.

213. Alperi-López M, Alonso-Castro S, Morante-Bolado I, Queiro-Silva R, Riestra-Noriega JL, Arbolea L, et al. Biological Dose Tapering in Daily Clinical Practice: A 10 Year Follow-up Study. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2020;16(5 Pt 1):319-23.

214. Chandramohan P, Jain A, Antony G, Krishnan N, Shenoy P. Low-dose rituximab protocol in rheumatoid arthritis-outcome and economic impact. *Rheumatol Adv Pract.* 2021;5(1):rkaa077.

215. Lamberg T, Sipponen T, Valtanen S, Eklund KK, Mälkönen T, Aalto K, et al. Short interruptions of TNF-inhibitor treatment can be associated with treatment failure in patients with immune-mediated diseases. *Autoimmunity.* 2022;55(5):275-84.

216. Pope J, Rampakakis E, Vaillancourt J, Bessette L, Lazovskis J, Haraoui B, et al. An open-label randomized controlled trial of DMARD withdrawal in RA patients achieving therapeutic response with certolizumab pegol combined with DMARDs. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(7):1522-8.

217. Asai S, Hayashi M, Hanabayashi M, Kanayama Y, Takemoto T, Yabe Y, et al. Discontinuation of concomitant methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: An interventional study. *Mod Rheumatol.* 2020;30(3):434-41.

218. van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM, van der Ven M, Appels C, Bijkerk C, et al. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):746-53.
219. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1513-21.
220. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005;25(6):429-35.
221. Narváez J, Díaz Del Campo Fontecha P, Brito García N, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18(9):501-12.
222. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-Executive summary. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):220-6.
223. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3906-16.
224. Narváez J, Robles-Pérez A, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, et al. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):902-10.
225. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Fuego-Varela C, García-Studer A, Perez-Gómez N, Romero-Barco CM, et al. Safety and Effectiveness of Abatacept in a Prospective Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Biomedicines*. 2022;10(7).
226. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-26.
227. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013;40(6):787-97.
228. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sanchez-Pernaute O, Rodriguez-Nieto MJ, et al. Comment on: Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):2181-2.
229. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MG, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2020;50(3):330-6.
230. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2297-305.
231. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319.
232. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J*. 2020;50(9):1085-90.

233. Citera G, Mysler E, Madariaga H, Cardiel MH, Castañeda O, Fischer A, et al. Incidence Rates of Interstitial Lung Disease Events in Tofacitinib-Treated Rheumatoid Arthritis Patients: Post Hoc Analysis From 21 Clinical Trials. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e482-e90.
234. Salvarani C, Sebastiani M, Dieude P, Garcia M, Deberdt W, Rogai V, et al. Baricitinib and the Risk of Incident Interstitial Lung Disease: A Descriptive Clinical Case Report from Clinical Trials. *Rheumatol Ther*. 2021;8(3):1435-41.
235. Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(11):2033-9.
236. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R5.
237. Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, Kristensen LE, Hetland ML, Mellekjaer L. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):510-4.
238. Raaschou P, Söderling J, Turesson C, Askling J. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(5):291-9.
239. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, Villumsen M, Cohen-Mekelburg SA, Wallace BI, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):276-84.
240. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Gao D, Ji L, et al. A meta-analysis of biologic therapies on risk of new or recurrent cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):930-9.
241. Phillips C, Zeringue AL, McDonald JR, Eisen SA, Ranganathan P. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Head and Neck Cancer Recurrence and Death in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143286.
242. Mamtani R, Clark AS, Scott FI, Brensinger CM, Boursi B, Chen L, et al. Association Between Breast Cancer Recurrence and Immunosuppression in Rheumatoid Arthritis and Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2403-11.
243. Raaschou P, Frisell T, Askling J. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2137-43.
244. de Gernay S, Bagheri H, Despas F, Rousseau V, Montastruc F. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2360-7.
245. Xie W, Yang X, Huang H, Gao D, Ji L, Zhang Z. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):930-7.
246. 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. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):769-78.
247. 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.

248. 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 Immun Highlights*. 2021;12(1):8.
249. 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. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):331-43.
250. Elandt K, Aletaha D. Treating rheumatic patients with a malignancy. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):223.
251. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol*. 2002;86(2-3):123-30.
252. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):559-61.
253. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602.
254. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40.
255. European Medicines Agency: Humira (adalimumab). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf.
256. European Medicines Agency: Remicade (infliximab). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf.
257. European Medicines Agency: Mabthera (rituximab). Available from: .
258. Dobson R, Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2013;260(5):1272-85.
259. Taylor TRP, Galloway J, Davies R, Hyrich K, Dobson R. Demyelinating Events Following Initiation of Anti-TNF α Therapy in the British Society for Rheumatology Biologics Registry in Rheumatoid Arthritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(3).
260. Dreyer L, Magyari M, Laursen B, Cordtz R, Sellebjerg F, Locht H. Risk of multiple sclerosis during tumour necrosis factor inhibitor treatment for arthritis: a population-based study from DANBIO and the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):785-6.
261. Li L, Aviña-Zubieta JA, Bernstein CN, Kaplan GG, Tremlett H, Xie H, et al. Risk of Multiple Sclerosis Among Users of Antitumor Necrosis Factor α in 4 Canadian Provinces: A Population-Based Study. *Neurology*. 2023;100(6):e558-e67.
262. Kunchok A, Aksamit AJ, Jr., Davis JM, 3rd, Kantarci OH, Keegan BM, Pittock SJ, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):937-46.

Tabla 1. Consenso SER sobre el uso de FAMEb y FAMEsd en AR

Recomendaciones				
Recomendaciones generales	Estadísticos		NE*	GR**
Recomendación A: El tratamiento de la AR debe basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.	GA = 100%	SD = 0,49	NA	NA
Recomendación B: Las decisiones terapéuticas se deben basar en la actividad de la enfermedad, la seguridad de los tratamientos y otros factores de los pacientes, tales como comorbilidades, la progresión del daño estructural o sus preferencias de administración.	GA = 100%	SD = 0,52	NA	NA
Recomendación C: Los reumatólogos son los especialistas responsables de la atención de los pacientes con AR.	GA = 92%	SD = 0,67	NA	NA
Recomendación D: La heterogeneidad y el curso crónico de la AR hacen necesario el acceso de los pacientes a múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción.	GA = 100%	SD = 0,29	NA	NA
Recomendación E: En el manejo de la AR el reumatólogo debe tener en cuenta el alto coste individual y sociosanitario que conlleva la enfermedad.	GA = 100%	SD = 0,49	NA	NA

Recomendaciones manejo AR				
Recomendación 1: Se recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintéticos convencionales en cuanto se realice el diagnóstico de AR.	GA = 83%	SD = 0,98	1a	A
Recomendación 2: Se recomienda alcanzar y mantener la remisión o, en su defecto, la baja actividad de la enfermedad como objetivo terapéutico en la AR.	GA = 100%	SD = 0,29	1a	A
Recomendación 3a: En pacientes con AR y enfermedad activa o cambios recientes de tratamiento se recomienda monitorizar cada 1-3 meses.	GA = 100%	SD = 0,39	2b	B
Recomendación 3b: En pacientes con AR con enfermedad estable, en los que se ha conseguido el objetivo terapéutico, se recomienda monitorizar cada 3-6 meses.	GA = 100%	SD = 0,49	2b	B
Recomendación 4a: En pacientes con AR se recomienda el metotrexato en monoterapia como FAME de primera elección.	GA = 100%	SD = 0,00	1a	A
Recomendación 4b: En caso de intolerancia y/o efectos adversos a metotrexato, se puede utilizar leflunomida o sulfasalazina.	GA = 100%	SD = 0,00	1a	A
Recomendación 5a: En pacientes con AR se recomienda considerar la utilización de glucocorticoides como terapia puente en el tratamiento inicial o ante cambios de FAMEsc.	GA = 100%	SD = 0,51	1a	A

Recomendación 5b: En aquellos pacientes en tratamiento con FAME y glucocorticoides en los que no se consiga una reducción gradual o retirada de los glucocorticoides, se recomienda considerar la intensificación o cambio del FAME.	GA = 92%	SD = 1,08	5	D
Recomendación 6a: Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uso de FAMEsc, se recomienda añadir un FAMEb o un iJAK. En determinadas situaciones se podría cambiar a otro FAMEsc en monoterapia o combinación.	GA = 100%	SD = 0,51	1a	A
Recomendación 6b: En caso de decidir utilizar un FAMEb, este se elegirá tras considerar las características del paciente, comorbilidades, posibilidad de uso concomitante de metotrexato, experiencia de uso y coste.	GA = 100%	SD = 0,51	5	D
Recomendación 7: En la artritis reumatoide que precisa terapia combinada de un FAMEb/sd con un FAMEsc se recomienda usar metotrexato; cuando metotrexato está contraindicado o produce intolerancia se recomienda leflunomida.	GA = 100%	SD = 0,39	1a	A
Recomendación 8: Cuando se inicia una terapia combinada de FAMEb/sd con metotrexato, se recomienda mantener la misma dosis de metotrexato.	GA = 92%	SD = 0,90	1a	A
Recomendación 9: En caso de usar un FAMEb/sd en monoterapia, se recomienda un anti-IL6R o un iJAK.	GA = 100%	SD = 0,29	1a	A

Recomendación 10a: En pacientes con AR y fallo previo a un primer anti-TNF, se puede emplear un biológico con distinto mecanismo de acción, un iJAK o, incluso, un segundo anti-TNF.	GA = 100%	SD = 0,39	1b	A
Recomendación 10b: En pacientes con AR y fallo previo a dos o más fármacos anti-TNF, se recomienda el empleo de un fármaco biológico con distinto mecanismo de acción o un iJAK.	GA = 100%	SD = 0,29	1b	A
Recomendación 10c: En pacientes con AR y fallo a un biológico no anti-TNF o un iJAK, se puede utilizar cualquier otro FAMEb o iJAK.	GA = 100%	SD = 0,39	4	C
Recomendación 11: En pacientes con AR tratados con FAMEb/sd, en remisión o baja actividad durante al menos 6 meses, se recomienda valorar la reducción de dosis.	GA = 100%	SD = 0,29	1b	A
Recomendaciones especiales				
Recomendación 12: En pacientes con artritis reumatoide con indicación de FAMEb/sd y enfermedad pulmonar intersticial difusa se recomienda, preferentemente, abatacept o rituximab o, como alternativa, anti-IL6R o iJAK.	GA = 77%	SD = 0,74	4	C
Recomendación 13: En pacientes con AR y antecedente de cáncer que vayan a iniciar tratamiento biológico o dirigido, se recomienda tomar una decisión individualizada, consensuada con el paciente y su oncólogo.	GA = 92%	SD = 0,58	4	C

<p>Recomendación 14: En pacientes con AR e insuficiencia cardiaca moderada o grave que precisen FAMEb/sd se recomienda evitar anti-TNF* y rituximab**.</p> <p><i>*(clase III o IV de la NYHA, New York Heart Association)</i> <i>** (clase IV de la NYHA, New York Heart Association)</i></p>	GA = 100%	SD = 0,39	4	C
<p>Recomendación 15: En pacientes con AR y enfermedad desmielinizante se recomienda evitar la utilización de anti-TNF.</p>	GA = 100%	SD = 0,29	4	C

GA: Grado de acuerdo; SD: Desviación estándar;

* NE: nivel de evidencia procedente de los documentos Consenso SER, ACR, EULAR y GUIPCAR¹⁻⁴

** GR: grado de recomendación procedente de los documentos Consenso SER, ACR, EULAR y GUIPCAR¹⁻⁴

Clasificación según el sistema el sistema del Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (CEBM)⁵.

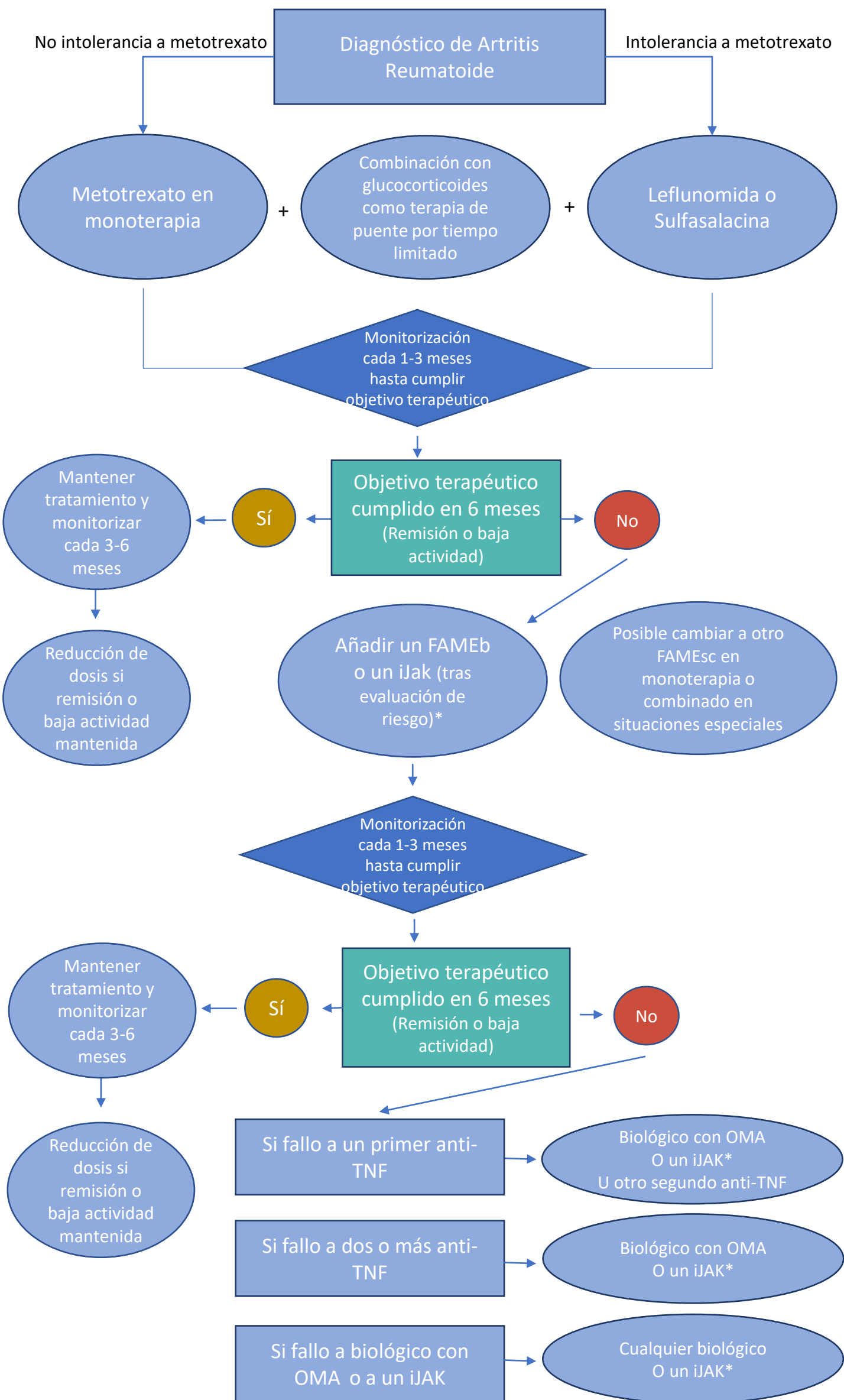


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide

FAME: fármaco modificador de la enfermedad. B: biológico. sc: sintético convencional. OMA: Otro mecanismo de acción iJAK: Inhibidor de Janus kinasas. *: limitar el uso de iJAK en pacientes de 65 años o más, aquellos con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o tromboembólica, fumadores o con factores de riesgo adicionales de cáncer