



## Protocolo de estudio: REDES-TNF/2012

**Evaluación de la utilidad clínica de un protocolo estandarizado de disminución de dosis en pacientes con espondilartritis axiales (EA) en remisión clínica persistente en tratamiento con antagonistas del TNF:**

**Estudio multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado.**

**Código Eudra-CT 2011-005871-18**

### Promotores:

Sociedad Española de Farmacología Clínica	Grupo de trabajo para la realización de un estudio de reducción de dosis de antagonistas del TNF en Espondilartritis
Sociedad Española de Reumatología	Grupo Español para el Estudio de las Espondiloartritis (GRESSER)

### Investigadores principales:

Caridad Pontes García	Sociedad Española de Farmacología Clínica
Jordi Gratacós Masmitjà	Sociedad Española de Reumatología

<b>Versión del Protocolo</b>	<b>Sustituye a</b>
Primera, de 15 de Diciembre 2011	<i>Borrador 5, de 30 de Noviembre</i>

## 1. Información general

### 1.1. Página de firmas

Con la firma del presente protocolo, los abajo firmantes declaran conocer el contenido del mismo y comprometerse a participar en el mismo, a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en la versión del protocolo aprobada por el CEIC y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Centro	Investigador	Firma y fecha
Hospital de Sabadell – Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí UAB (Sabadell, Barcelona)	Jordi Gratacós Masmitjà	
Hospital de Sabadell – Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí UAB (Sabadell, Barcelona)	Caridad Pontes García	

## 1.2. Resumen del estudio

<b>1. Promotor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Promoción conjunta de las siguientes Sociedades Médicas:</li> <li>▪ Sociedad Española de Farmacología Clínica : Grupo de trabajo para la realización de un estudio de reducción de dosis de antiTNF en Espondilartritis</li> <li>▪ Sociedad Española de Reumatología: Grupo Español para el Estudio de las Espondiloartritis (GRESSER)</li> </ul>
<b>2. Título</b>	Evaluación de la utilidad clínica de un protocolo estandarizado de disminución de dosis en pacientes con espondilartritis axiales (EA) en remisión clínica persistente en tratamiento con antagonistas del TNF: Estudio multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado.
<b>3. Código</b>	Código Eudra-CT 2011-005871-18 // REDES-TNF-2012
<b>4. Investigadores</b> <b>5. Centros</b>	<p>Se prevé la participación de los siguientes investigadores y centros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gratacòs Masmitjà, Jordi / Pontes García, Caridad· Hospital Parc Taulí · Sabadell (Barcelona)</li> <li>• Sanz Sanz, Jesús ·/ Avendaño Solá, Cristina Hospital Puerta de Hierro · Madrid</li> <li>• Sanmartí Sala , Raimon / Calvo Rojas Gonzalo / Torres Benítez, Ferran· Hospital Clínic · Barcelona</li> <li>• de Miguel, Eugenio · Hospital de la Paz · Madrid</li> <li>• Juanola Roura, Xavier / Vallano Ferraz, Antoni· Hospital Universitari de Bellvitge · L'Hospitalet (Barcelona)</li> <li>• Ariza Ariza, Rafael · Hospital Virgen Macarena · Sevilla</li> <li>• Batlle Gualda, Enrique · Hospital General · Alicante</li> <li>• Brito Brito, Elia · Hospital Ramón y Cajal · Madrid</li> <li>• Campos Fernández, Cristina · Hospital General de Valencia · Valencia</li> <li>• Clavaguera Poch, Teresa · Hospital Comarcal Palamós · Palamós (Girona)</li> <li>• Collantes Estévez, Eduardo · Hospital Reina Sofía · Córdoba</li> <li>• Cuende Quintana, Eduardo · Hospital Príncipe de Asturias · Alcalá de Henares</li> <li>• Fernández Carballido, Cristina · Hospital de Elda · Elda (Alicante)</li> <li>• Fernández Dapica, M<sup>a</sup> Pilar · Hospital Doce de Octubre · Madrid</li> <li>• Fernández Prada, Manuel · Hospital Universitario Guadalajara · Guadalajara</li> <li>• Fernández Sueiro, José Luís · Hospital Juan Canalejo · La Coruña</li> <li>• Fernández-Espartero, M<sup>a</sup> Cruz · Hospital Universitario de Móstoles · Móstoles (Madrid)</li> <li>• García Llorente, José Francisco · · Bilbao</li> <li>• González Fernández, Carlos · Hospital Universitario Gregorio Marañón · Madrid</li> <li>• Juan Mas, Antonio · Hospital Son Llatzer · Palma de Mallorca</li> <li>• Linares Fernando, Luís Francisco · Hospital Virgen de la Arrixaca · Murcia</li> <li>• Montilla Morales, Carlos Alberto · Hospital Clínico de Salamanca · Salamanca</li> <li>• Morlà Novell, Rosa María · H. Sant Pau i Santa Tecla · Tarragona</li> <li>• Muñoz Fernández, Santiago · Hospital Infanta Sofía · San Sebastian de los Reyes (Madrid)</li> <li>• Muñoz Gil, Sonia · Hospital Dr. Peset · Valencia</li> <li>• Ornilla Lavudogostia, Enrique · Clínica Universitaria Navarra · Pamplona</li> <li>• Queiro Silva, Rubén · Hospital San Agustín · Avilés (Asturias)</li> <li>• Rodríguez Lozano, Carlos · H. Universitario Dr. Negrín · Las Palmas de Gran Canaria</li> <li>• Sellas Fernández, Agustí · Hospital Vall d'Hebron · Barcelona</li> <li>• Torre Alonso, Juan Carlos · Hospital Monte Naranco · Oviedo</li> <li>• Veroz González, Raúl · Hospital de Llerena · Zafra (Badajoz)</li> <li>• Zarco Montejo, Pedro · Hospital Fundación Alcorcón · Alcorcón (Madrid)</li> </ul>
<b>6. CEICs</b>	CEIC de referencia: Corporaciò Sanitària Universitària Parc Taulí
<b>7. Monitorización</b>	Clinical Trials Unit. Hospital Clínic de Barcelona

<b>8. Intervenciones estudiadas</b>	<b>Experimental:</b> protocolo estandarizado de disminución de dosis del tratamiento crónico con antagonistas del TNF en base a la evaluación clínica del paciente. <b>Control :</b> tratamiento crónico estándar con antagonistas del TNF, según consenso SER de terapia biológica en espondilartritis
<b>9. Fase</b>	Fase IV
<b>10. Objetivos</b>	<p><b>Objetivo Primario:</b> Comprobar si, en pacientes con EA que presentan remisión clínica con tratamiento crónico antiTNF, la proporción de pacientes que al cabo de 1 año se mantienen en objetivo terapéutico aceptable (BASDAI &lt;4, valoración global médico &lt;4 y paciente &lt;4 y dolor axial nocturno &lt;4) con una pauta de disminución de dosis de antiTNF no es inferior respecto a la observada con la pauta de tratamiento crónico con antiTNF estándar, según ficha técnica y el consenso SER de terapia biológica en espondiloartritis.</p> <p><b>Objetivos Secundarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Comprobar si la proporción de estos pacientes que se mantiene en el objetivo terapéutico ideal (BASDAI &lt;=2, valoración global médico &lt;=2 y valoración global paciente &lt;= 2) al cabo de 1 año con la pauta de disminución de dosis de antiTNF no es inferior respecto a la observada con la pauta de tratamiento crónico con antiTNF estándar, según ficha técnica y el consenso SER de terapia biológica en espondiloartritis . Este objetivo se considerará el objetivo secundario clave, y para su evaluación formal será preciso que se alcance el objetivo primario del estudio.</li> <li>* Comparar la eficacia de la pauta de disminución de dosis con la pauta de tratamiento crónico con antiTNF estándar, según ficha técnica y el consenso SER de terapia biológica en espondiloartritis (24) en términos de manifestaciones clínicas (ASDAS-C, criterios de respuesta ASAS, ASAS remisión parcial, valoración clínica basada en BASDAI (global y por separado de las distintas manifestaciones clínicas recogidas en el BASDAI: valoración global de la enfermedad por el paciente y médico, dolor axial nocturno (escalas analógicas visuales)) y la valoración de las necesidades de analgésico y/o AINE), funcionalidad del paciente (BASFI), análisis del tiempo hasta la finalización de la participación en el estudio por motivo de fracaso terapéutico, definido como exacerbación de los signos y síntomas o bien cambios en el tratamiento con modificación del tratamiento antiTNF (cambio de medicamento, incremento de dosis o incremento de frecuencia de administración con motivo de empeoramiento clínico) y calidad de Vida (ASQoL).</li> <li>*Comparar la seguridad entre las dos estrategias terapéuticas en pacientes con Esp (EA), mediante aparición de procesos infecciosos graves que requieran tratamiento antibiótico sistémico y/o que requieran ingreso hospitalario, aparición de acontecimientos adversos relacionados graves que requieran ingreso hospitalario y/o retirada del tratamiento, número de efectos adversos específicos (reacciones infusionales, reacciones en el lugar de inyección, otras...) e intensidad de los mismos (EAV 0-10 cm del paciente), y otros efectos adversos</li> <li>*Comparar los costes directos entre las dos pautas de terapia anti-TNF mediante un modelo de minimización costes.</li> <li>*Explorar posibles factores (clínicos y biológicos) implicados en la respuesta terapéutica en pacientes con Esp (EA) (factores predictores del mantenimiento de la respuesta y factores predictores de reactivación clínica).</li> <li>*Se valorará explorar si existen diferencias en la progresión del daño estructural entre los grupos de tratamiento, condicionado a la consecución del objetivo principal del estudio, en base a la evaluación ciega por parte de evaluadores independientes de los puntajes mSASSS de las radiografías disponibles de los pacientes incluidos.</li> </ul>
<b>11. Diseño</b>	Estudio multicéntrico, randomizado, controlado con tratamiento de referencia
<b>12. Patología</b>	Pacientes con espondilartritis axiales (EA) en remisión clínica persistente en tratamiento con terapia antagonistas del TNF
<b>13. Valoración</b>	<p><b>Variable principal:</b> Proporción de pacientes que al cabo de 1 año se mantienen en el objetivo terapéutico aceptable según consenso SER (BASDAI &lt;4, valoración global médico &lt;4 y paciente &lt;4 y dolor axial nocturno &lt;4)</p> <p><b>Variable secundaria clave:</b> Proporción de pacientes que al cabo de 1 año se mantienen en el objetivo terapéutico ideal según consenso SER (BASDAI &lt;=2, valoración global médico &lt;=2 y valoración global paciente &lt;= 2) al cabo de 1 año.</p>

	<p><b>Otras variables secundarias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Proporción de pacientes que continúen en remisión, definida en base a una puntuación ASDAS-C menor a 1,3, al cabo de 1 y 2 años de seguimiento tras su inclusión en el estudio.</li> <li>*Proporción de pacientes que presenten una reactivación clínica, definida en base a: los criterios establecidos de enfermedad activa en el documento de consenso SER (BASDAI =&gt;4, valoración del médico =&gt; 4 y uno de los tres criterios siguientes: valoración general del paciente 0&gt;4, dolor axial nocturno (EVA) =&gt; 4, o elevación de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva (PCR) y/o velocidad de sedimentación globular (VSG)) incremento en el valor del BASDAI y de la EVA global del pacientes de un 20% ó 2 unidades en escala 0-10. puntuación ASDAS-C de 2,1 o superior.</li> <li>*Proporción de pacientes que mantengan un objetivo terapéutico aceptable en la última visita de seguimiento del estudio; proporción de pacientes que mantengan un objetivo terapéutico ideal en la última visita de seguimiento del estudio.</li> <li>* Tiempo hasta la aparición de reactivación clínica definida en base a los criterios de consenso de la SER, BASDAI + EVA, y ASDAS, respectivamente.</li> <li>*Proporción de pacientes que se retiran del estudio por necesitar cambio en la pauta de tratamiento antiTNF.</li> <li>*Consumo de AINEs medido según criterios de Dougados.</li> <li>*Proporción de pacientes que presenten cualquier acontecimiento adverso grave al menos posiblemente relacionado con tratamiento antiTNF. Tiempo hasta la aparición de un acontecimiento adverso grave al menos posiblemente relacionado con el tratamiento antiTNF.</li> </ul>
<p><b>14. Población en estudio</b></p>	<p><b><u>Criterios de inclusión:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes mayores de 18 años</li> <li>2. Pacientes con espondilartritis axial (EA) según criterios de clasificación del grupo ASAS.</li> <li>3. Pacientes en tratamiento con anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab) que presenten una remisión clínica establecida</li> <li>4. Pacientes que otorguen su consentimiento informado a participar en el estudio</li> </ol> <p><b><u>Criterios de Exclusión</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes con EA secundaria</li> <li>2. Pacientes con EA y clínica predominantemente de artritis periférica a los que se haya indicado el tratamiento antiTNF con motivo de las manifestaciones periféricas.</li> <li>3. Pacientes con EA y cualquier patología asociada conocida que dificulte o modifique la evaluación clínica del paciente (fibromialgia, asociación a otra enfermedad inflamatoria crónica)</li> <li>4. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>5. Pacientes en tratamiento crónico con terapia antiTNF que se hallen ya en alguna de las pautas de reducción que se estudiarán en el grupo experimental, o pautas de dosis menores o más espaciadas que las del grupo experimental, previamente a la inclusión en el estudio</li> </ol> <p>Se incluirán 190 pacientes (95 por grupo) para obtener 85 pacientes evaluables asumiendo un 10% de pérdidas de seguimiento</p>
<p><b>15. Duración del tratamiento</b></p>	<p>Los sujetos participarán en el estudio durante un periodo de seguimiento mínimo de 1 año y máximo de 3 años.</p>
<p><b>16. Calendario del estudio</b></p>	<p><b>Número de visitas:</b> Las visitas se harán según práctica habitual cada 8 semanas. Por tanto habrá un mínimo de 6 visitas y máximo de 18 visitas por paciente, según la duración del seguimiento individual.</p> <p><b>Fecha prevista inicio:</b> Marzo de 2012</p> <p><b>Período inclusión:</b> Marzo 2012 a Marzo de 2013</p> <p><b>Período seguimiento:</b> Marzo 2012 a Diciembre 2014</p> <p><b>Fecha prevista finalización:</b> Diciembre 2014</p>

### 1.3. Índice

1.	Información general .....	2
1.1.	Página de firmas.....	2
1.2.	Resumen del estudio .....	3
1.3.	Índice.....	6
1.4.	Información general.....	8
1.4.1.	Título del estudio: .....	8
1.4.2.	Código de estudio: .....	8
1.4.3.	Promotor .....	8
1.4.4.	Organización administrativa y personal del estudio .....	8
1.4.5.	Centros participantes y Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos .....	9
1.4.6.	Representantes del promotor.....	10
1.4.7.	Calendario previsto .....	11
2.	Justificación .....	12
2.1.	Antecedentes y justificación del estudio .....	12
2.2.	Descripción de las intervenciones en investigación.....	13
2.3.	Resumen de los riesgos conocidos y potenciales y los beneficios potenciales.....	14
2.4.	Justificación de la selección de la dosis.....	15
3.	Hipótesis y objetivos del estudio .....	15
3.1.	Hipótesis .....	15
3.2.	Objetivos: .....	15
3.2.1.	Objetivo Primario: .....	15
3.2.2.	Secundarios: .....	15
4.	Diseño del estudio .....	17
4.1.	Diseño general del estudio.....	17
4.2.	Variable principal .....	17
4.3.	Variabes secundarias.....	17
4.4.	Evaluaciones y desarrollo del estudio.....	18
4.5.	Parámetros de medida.....	20
4.5.1.	Definiciones.....	20
4.6.	Medidas para minimizar el sesgo .....	22
4.6.1.	Asignación al azar.....	22
4.6.2.	Ciego del estudio .....	22
5.	Población en estudio .....	23
5.1.	Criterios de inclusión.....	23
5.2.	Criterios de Exclusión .....	24
5.3.	Criterios de retirada del estudio .....	24
5.3.1.	Retirada del tratamiento previsto en el protocolo .....	24
6.	Intervenciones en investigación .....	25
6.1.	Descripción de las intervenciones.....	25
6.1.1.	Grupo de Intervención experimental: .....	25
6.1.2.	Grupo de control: .....	25
6.2.	Dosificación y administración .....	25
6.2.1.	Almacenamiento de los productos en investigación .....	25
6.2.2.	Dispensación de los productos en investigación.....	26
6.2.3.	Preparación y administración de los productos en investigación.....	26
6.3.	Duración prevista de la participación de los sujetos.....	26
6.4.	Recuento y conciliación de la medicación .....	26
7.	Acontecimientos adversos.....	27
7.1.	Acontecimientos adversos.....	27
7.2.	Registro de los acontecimientos adversos.....	27
7.2.1.	Intensidad de los AAs .....	28
7.2.2.	Valoración de causalidad.....	28
7.2.3.	Otras variables de los AAs .....	28
7.3.	Acontecimientos adversos graves.....	28

7.4.	Acontecimientos adversos o inesperados .....	29
7.5.	Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos ....	29
7.5.1.	Retiradas con motivo de acontecimientos adversos .....	29
7.5.2.	Comunicación de efectos adversos graves y reacciones adversas graves .....	30
7.5.3.	Datos de contacto del promotor para cuestiones de seguridad .....	30
8.	Análisis estadístico .....	31
8.1.	Descripción de los métodos estadísticos.....	31
8.1.1.	Datos demográficos y otras características basales.....	31
8.1.2.	Variables de eficacia .....	31
8.1.3.	Variables de seguridad .....	32
8.2.	Tamaño previsto de la muestra.....	32
8.3.	Nivel de significación.....	32
8.4.	Criterios para la finalización del ensayo .....	32
8.5.	Procedimiento de gestión de los datos faltantes .....	32
8.6.	Procedimientos para informar sobre cualquier desviación del plan estadístico .....	32
8.7.	Poblaciones de análisis.....	32
9.	Control de calidad y Garantía de Calidad .....	34
9.1.	Control de calidad .....	34
9.2.	Acceso directo a los datos / documentos fuente .....	34
10.	Aspectos éticos.....	35
10.1.	Conducción ética del estudio.....	35
10.2.	Autorizaciones .....	35
10.3.	Consentimiento informado.....	35
11.	Gestión de datos y mantenimiento de registros .....	36
11.1.	Cuadernos de recogida de datos .....	36
11.2.	Base de datos del estudio .....	36
11.3.	Mantenimiento de registros y archivo.....	37
11.3.1.	Documentos esenciales y archivo del estudio .....	37
11.3.2.	Confidencialidad de los datos .....	37
12.	Financiación y seguros .....	39
12.1.	Financiación.....	39
12.2.	Seguro.....	39
13.	Informe y publicación de los resultados.....	40
13.1.	Informe final .....	40
13.2.	Publicación.....	40
14.	Referencias .....	41
Anexo 1	.....	44
Anexo 2	.....	45
Anexo 3	.....	47
Anexo 4	.....	48

## 1.4. Información general

### 1.4.1. Título del estudio:

Evaluación de la utilidad clínica de un protocolo estandarizado de disminución de dosis en pacientes con espondilartritis axiales (EA) en remisión clínica persistente en tratamiento con antagonistas del TNF: Estudio multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado.

### 1.4.2. Código de estudio:

REDES-TNF/2012

Código Eudra-CT 2011-005871-18

### 1.4.3. Promotor

Promoción conjunta de las siguientes Sociedades Médicas:

Sociedad Española de Farmacología Clínica	Grupo de trabajo para la realización de un estudio de reducción de dosis de antiTNF en Espondilartritis
Sociedad Española de Reumatología	Grupo Español para el Estudio de las Espondiloartritis (GRESSER)

### 1.4.4. Organización administrativa y personal del estudio

<b>Investigador coordinador</b>	<i>(Funciones de investigador principal – coordinador)</i>
C Pontes/J Gratacós	Sociedad Española de Farmacología Clínica /Sociedad Española de Reumatología
<b>Comité de Gobierno del Estudio</b>	<i>(Funciones de promoción, diseño, seguimiento y ejecución del estudio)</i>
Sociedad Española de Farmacología Clínica	Cristina Avendaño Solá, Hospital Puerta de Hierro Gonzalo Calvo, Hospital Clínic de Barcelona Caridad Pontes, Hospital de Sabadell Ferran Torres, IDIBAPS - Hospital Clínic de Barcelona Antoni Vallano, Hospital de Bellvitge
Sociedad Española de Reumatología	Jordi Gratacós, Hospital de Sabadell Xavier Juanola, Hospital de Bellvitge Eugenio de Miguel, Hospital de La Paz Jesús Sanz, Hospital Puerta de Hierro Raimon Sanmartí, Hospital Clínic de Barcelona
<b>Centro de gestión de datos y análisis estadístico</b>	

Sociedad Española de Farmacología Clínica	Ferran Torres Plataforma de Bioestadística y Gestió de Dades IDIBAPS - Hospital Clínic de Barcelona
<b>Monitorización</b>	
Sociedad Española de Farmacología Clínica	Clinical Trials Unit Hospital Clínic de Barcelona
<b>Farmacovigilancia</b>	
Sociedad Española de Farmacología Clínica	Unitat de Farmacologia Clínica Hospital de Sabadell
<b>Comité Independiente de Seguridad</b>	
Sociedad Española de Farmacología Clínica	Rosa Morros, Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol Saioa Alonso, Hospital Clínic San Carlos
Sociedad Española de Reumatología	Loreto Carmona, Universidad Camilo José Cela

#### **1.4.5. Centros participantes y Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos**

<b>Centros</b>	<b>Investigador principal en el centro</b>	<b>CEICs</b>
Hospital de Sabadell – Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí UAB (Barcelona)	Jordi Gratacós Masmitjà / Caridad Pontes García	CEIC de la Corporació Sanitària Parc Taulí (CEIC de referencia)
Hospital Universitario Puerta de Hierro – Majadahonda (Madrid)	Jesús Sanz Sanz Cristina Avendaño Solá	CEIC Área 6: Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda
Hospital Clínic de Barcelona Barcelona	Raimon Sanmartí Sala Gonzalo Calvo Rojas Ferran Torres Benítez	CEIC Corporación Sanitaria Hospital Clínic de Barcelona
Hospital Universitari de Bellvitge · L'Hospitalet (Barcelona)	Xavier Juanola Roura Antoni Vallano Ferraz	CEIC Hospital Universitari de Bellvitge
Hospital La Paz Madrid	Eugenio de Miguel Mendieta	CEIC Área 5: CEIC Hospital Universitario La Paz
Hospital Virgen Macarena Sevilla	Rafael Ariza Ariza ·	CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital General Alicante	Enrique Batlle Gualda·	CEIC Hospital General Universitario de Alicante
Hospital Ramón y Cajal Madrid	Elia · Brito Brito	CEIC Área 4: Hospital Universitario Ramón y Cajal
Hospital General de Valencia Valencia	Cristina Campos Fernández	CEIC Consorcio Hospital General de Valencia
Hospital Comarcal Palamós Palamós (Girona)	Teresa Clavaguera Poch ·	Hospital Comarcal Palamós Palamós (Girona)
Hospital Reina Sofía Córdoba	Eduardo Collantes Estévez ·	Hospital Reina Sofía Córdoba
Hospital Príncipe de Asturias Alcalá de Henares	Eduardo Cuende Quintana ·	CEIC Área 3: Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares

Hospital de Elda Elda (Alicante)	Cristina Fernández Carballido·	CEIC Hospital General de Elda
Hospital Doce de Octubre Madrid	M <sup>a</sup> Pilar Fernández Dapica	CEIC Área 11: Hospital Doce de Octubre
Hospital General Universitario de Guadalajara Guadalajara	Manuel Fernández Prada, ·	CEIC Hospital General Universitario de Guadalajara
Hospital Juan Canalejo La Coruña	José Luís Fernández Sueiro,	Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
Hospital Universitario de Móstoles Móstoles(Madrid)	M <sup>a</sup> Cruz Fernández-Espartero	CEIC Área 8: Hospital de Móstoles
Hospital de Basurto Bilbao	José Francisco García Llorente	CEIC del Hospital de Basurto
Hospital Universitario Gregorio Marañón Madrid	Carlos González Fernández	CEIC Área 1: Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid
Hospital Son Llatzer Palma de Mallorca	Antonio Juan Mas·	Comité Ético de Investigación Clínica de las Islas Baleares
Hospital Virgen de la Arrixaca Murcia	Luís Francisco Linares Fernando	CEIC del Hospital Virgen de la Arrixaca
Hospital Clínico de Salamanca Salamanca	Carlos Alberto Montilla Morales,	CEIC Área de Salud de Salamanca
H. Sant Pau i Santa Tecla Tarragona	Rosa María Morlà Novell, ·	CEIC Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
Hospital Infanta Sofía San Sebastian de los Reyes (Madrid)	Santiago Muñoz Fernández ·	CEIC Área 5: CEIC Hospital Universitario La Paz
Hospital Dr. Peset Valencia	Sonia Muñoz Gil ·	CEIC Hospital Universitario Dr. Peset
Clínica Universitaria Navarra Pamplona	Enrique Ornilla Lavudogostia ·	Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra
Hospital San Agustín Avilés (Asturias)	Rubén Queiro Silva	Comité Ético de Investigación Clínica de Asturias
H. Universitario Dr. Negrín Las Palmas de Gran Canaria	Carlos Rodríguez Lozano	CEIC del Hospital de Gran Canaria Dr.. Negrín
Hospital Vall d'Hebron Barcelona	Agustí Sellas Fernández	CEIC Hospital Universitari Vall d'Hebrón
Hospital Monte Naranco Oviedo	Juan Carlos Torre Alonso	Comité Ético de Investigación Clínica de Asturias
Hospital de Llerena Zafra (Badajoz)	Raúl Veroz González	CEIC Hospital Infanta Cristina
Hospital Fundación Alcorcón Alcorcón (Madrid)	Pedro Zarco Montejo	CEIC Área 8: Hospital Fundación Alcorcón
Centros de la Comunidad de Madrid (notificación)	-	Comité Ético Regional de la Comunidad de Madrid

#### **1.4.6. Representantes del promotor**

- Cristina Avendaño Solá, por la Sociedad Española de Farmacología Clínica
- Jordi Gratacós Masmitjà como coordinador de GRESSER y representando a la Sociedad Española de Reumatología.

**1.4.7. Calendario previsto**

Redacción de protocolo:	Octubre 2011
Presentación de solicitud de financiación pública:	Noviembre 2011
Presentación solicitud de aprobaciones:	Diciembre 2011
Reclutamiento del primer paciente:	Marzo 2012
Seguimiento de pacientes:	Marzo 2012 - Diciembre 2014
Cierre de base de datos:	Abril 2015
Primera versión de informe:	Septiembre 2015

## 2. Justificación

### 2.1. Antecedentes y justificación del estudio

Las espondiloartritis (EspA) constituyen un conjunto de enfermedades reumáticas que comparten diversas características inmunogenéticas, clínicas, radiológicas y evolutivas, y que engloba diversas enfermedades, entre las que destacan la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (ApS) (1), así como a pacientes con rasgos clínicos de EspA (según los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis (2) o los de Amor (3) pero que no reúnen criterios de una EspA definida y que tradicionalmente, se han clasificado y denominado como EspA indiferenciada. Existen dos grupos de criterios, unos para la EspA axial (4) y otros para la EspA periférica (5).

La prevalencia de las espondiloartritis en su conjunto es igual o incluso superior a la de la artritis reumatoide, con marcadas diferencias según la raza, prevalencia del HLA B27 y el ámbito geográfico estudiados (6, 7). Muchos de los pacientes con EspA desarrollan una enfermedad discapacitante con deformidades articulares y/o anquilosis y deterioro de la calidad de vida a pesar del tratamiento (8, 9).

El tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA) se basa fundamentalmente en el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y terapia física, con una eficacia demostrada sobre todo en el control de los síntomas vertebrales. Hay poca evidencia científica de que los denominados fármacos modificadores de enfermedad (FAME), como el metotrexato, la sulfasalazina, la leflunomida, las sales de oro, los antimaláricos, etc., sean eficaces en la EA. La sulfasalazina se ha demostrado efectiva en estudios controlados, aunque de forma modesta, en las manifestaciones periféricas de la EA y su utilidad en las formas axiales es controvertida. Algunos FAME, como el metotrexato, la ciclosporina A, la sulfasalazina y la leflunomida, son eficaces en el tratamiento sintomático de las formas periféricas de la APs. No se ha demostrado, sin embargo, que estos tratamientos sean beneficiosos en la progresión del daño estructural de pacientes con EA o APs (10, 11, 12).

Un número notable de pacientes con distintas formas de espondiloartritis no responde a los AINE y los FAME. Distintos estudios controlados en pacientes con EA y APs han demostrado el beneficio clínico de los agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) (13). Estos agentes se están empleando ampliamente en pacientes con EA, obteniendo remisiones clínicas sostenidas y prolongadas si se mantienen las mismas pautas de tratamiento empleadas durante la fase aguda de la enfermedad durante meses o años (14).

Los principales efectos adversos de estos tratamientos son bien conocidos, y entre ellos destacan los efectos sobre la supresión crónica de la respuesta inmunitaria, con el consiguiente incremento de los riesgos de infección grave; existe controversia sobre la posibilidad de aparición de procesos neoplásicos. En tratamientos prolongados y en pacientes de edad progresivamente más avanzada estos riesgos cobran mayor relevancia, tanto más cuanto más se prolonga el tratamiento (15,16,17)

Según las indicaciones aprobadas, el tratamiento es crónico y se debe administrar a dosis estables según indicaciones aprobadas en ficha técnica, incluso para aquellos pacientes que han alcanzado una aparente remisión de la enfermedad (10). Si bien los ensayos clínicos disponibles han mostrado que estos tratamientos poseen una buena relación beneficio riesgo, existen ciertas incógnitas sobre la duración óptima y las dosis más adecuadas en los tratamientos a largo plazo con estos medicamentos. Es razonable pensar que sea suficiente la utilización de dosis bajas o más espaciadas de estos productos, que son en realidad antiinflamatorios específicos que actúan

mediante el bloqueo de citoquinas proinflamatorias como el TNF alfa, en una situación clínica de remisión, en la que la inflamación no es manifiesta y los niveles de mediadores inflamatorios posiblemente son muy bajos o ausentes.

Diversos estudios han evaluado el efecto de la retirada del anti-TNF en pacientes con espondil artritis, y en todos ellos la retirada del tratamiento ha comportado la reactivación de la enfermedad en un plazo de tiempo variable, dependiendo de la vida media efectiva del anti-TNF retirado (18-20), sin embargo en todos estos estudios la retirada del tratamiento se ha efectuado con independencia de la situación clínica del paciente, de modo que en la mayoría de casos se trataba de pacientes con buena respuesta clínica, pero activos. De hecho el factor más importante relacionado con la reactivación clínica fue el estado de la PCR previo a la retirada (18). En ningún caso se ha evaluado en estos estudios la retirada del tratamiento anti-TNF en pacientes con remisión clínica persistente.

Es importante resaltar que la recidiva clínica después de la retirada del tratamiento no compromete la respuesta a la reintroducción del tratamiento y la práctica totalidad de los pacientes responden adecuadamente a la reintroducción del mismo (19,20,22). Recientemente presentamos un trabajo en el que la retirada de tratamiento en pacientes con EA que presentaban una remisión clínica persistente (confirmada en dos determinaciones consecutivas en 4 meses), en un 50% de casos no se acompañaba de reactivación de la enfermedad en un periodo de seguimiento de aproximadamente 12 meses (20).

En la práctica clínica en muchos hospitales se vienen aplicando reducciones de dosis en algunos pacientes según su estado clínico; de hecho existen datos en la literatura que apoyarían la posibilidad de mantener la eficacia de estos tratamiento anti-TNF usando menores dosis en ciertos pacientes seleccionados (19,21,23-25). Sin embargo, no existen estudios comparativos en los que se evalúe si la administración de pautas de mantenimiento con dosis reducidas, bien a expensas de administrar dosis menores o bien a expensas de intervalos de administración más prolongados, puede suponer una racionalización del uso de este tipo de medicamentos en aquellos pacientes que muestran una remisión clínica de la enfermedad de forma establecida (persistente en el tiempo). Esta aproximación podría suponer una racionalización del uso de antiinflamatorios con acción antagonista del TNF.

La pregunta clínica que surge al respecto es relevante tanto desde el punto de vista teórico como desde el punto de vista sanitario, ya que actualmente existe una proporción sustancial de pacientes con EA en tratamiento crónico con productos antagonistas del TNF. Estos pacientes son por una parte susceptibles a los efectos adversos del tratamiento prolongado, y por otra parte requieren la utilización de una proporción creciente de los recursos sanitarios destinados a la adquisición de fármacos de precio elevado y a la administración y el seguimiento de estos tratamientos.

El presente estudio surge a iniciativa conjunta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) y de la Sociedad Española de Reumatología (SER), y en concreto con el Grupo Español para el Estudio de las Espondiloartritis (GRESSER).

## **2.2. Descripción de las intervenciones en investigación**

En este ensayo clínico no se propone la comparación directa entre fármacos, sino la comparación de dos estrategias de tratamiento de mantenimiento con un grupo farmacológico ampliamente utilizado en la práctica clínica habitual.

Tanto la administración de dosis estables como la reducción de las dosis administradas son dos alternativas consideradas actualmente como viables en el tratamiento de los pacientes con espondiloartropatías axiales, y forman parte de la práctica clínica habitual.

En el presente estudio se compararán estas dos estrategias de tratamiento con productos antagonistas del TNF:

- Tratamiento de mantenimiento según pauta estandarizada basada en ficha técnica de los productos y en las recomendaciones del *Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica* (26).
- Tratamiento de mantenimiento con reducción de dosis conforme a un protocolo estandarizado.

En la tabla se resumen las pautas de tratamiento correspondientes a cada una de las intervenciones en investigación

Fármaco	Posología en la Ficha técnica	Vía	Posología en el Grupo control	Posología en el Grupo experimental
<b>Adalimumab</b>	40 mg cada 2 semanas	SC	40 mg cada 2 semanas	40 mg cada 3 semanas
<b>Etanercept</b>	25-50 mg cada 3-7 días	SC	25 mg cada 3 días o 50 mg cada 7 días.	50 mg cada 10 días
<b>Golimumab</b>	50 mg cada mes	SC	50 mg cada mes	50 mg cada 6 semanas
<b>Infliximab</b>	5 mg/kg cada 6 a 8 semanas	IV	5 mg/kg cada 6 a 8 semanas	3 mg/Kg cada 8 semanas

### 2.3. Resumen de los riesgos conocidos y potenciales y los beneficios potenciales

Los tratamientos en estudio han demostrado su eficacia, su seguridad y disponer de una buena relación beneficio riesgo en la indicación estudiada; por ese motivo se emplean rutinariamente en el cuidado de los pacientes que se incluirán en el estudio.

Puesto que el tratamiento experimental consiste en implementar una estrategia de modificación de la pauta de tratamiento habitual, cabe considerar que los riesgos potenciales de la participación en el ensayo clínico incluyan los relacionados con una menor eficacia del tratamiento antiinflamatorio en aquellos pacientes que reciban la pauta de administración espaciada. Estos riesgos se consideran pequeños, y se minimizarán mediante un seguimiento clínico frecuente del paciente que permitirá detectar precozmente cualquier signo de empeoramiento y actuar con rapidez para evitar su progresión. Según datos previos, el empeoramiento de pacientes que se encontraban en remisión y presentan una exacerbación de los síntomas con motivo de la retirada del tratamiento no conlleva una repercusión pronóstica, y los pacientes responden bien a la restauración del tratamiento con antagonistas del TNF a dosis plenas (19,20,22).

De manera similar, cabe considerar que los beneficios potenciales de la participación en el ensayo clínico incluyan los relacionados con una mayor seguridad del tratamiento antiTNF en aquellos pacientes que sean asignados a la reducción de dosis, básicamente a expensas de un menor efecto global sobre la inmunidad y una menor propensión a contraer infecciones graves.

## 2.4. Justificación de la selección de la dosis

Se propone en este estudio hacer una comparación sistemática de dos estrategias empleadas en la práctica clínica habitual, una con soporte regulatorio y la otra con soporte empírico. Por lo tanto la selección de las dosis se ha realizado aplicando por una parte los estándares ya existentes, en concreto el *Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica* (26) y por otro recopilando y sistematizando en un protocolo de reducción de dosis la experiencia clínica de los investigadores con pautas reducidas de antagonistas del TNF en los pacientes estables en la práctica clínica asistencial.

La reducción de dosis consistirá en un único alargamiento del intervalo de administración de un 50% con respecto al intervalo aceptado de práctica clínica según el *Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica* (26), para etanercept, adalimumab y golimumab. En el caso de infliximab y por sus especiales características de administración y en base a datos publicados en literatura (25) y a nuestra experiencia clínica previa, se propone mantener el intervalo de administración cada 8 semanas y reducir la dosis administrada en cada administración de 5mg/Kg de peso a 3mg/Kg de peso.

## 3. Hipótesis y objetivos del estudio

### 3.1. Hipótesis

- La aplicación de una pauta de disminución de dosis no es inferior a la pauta de tratamiento estándar según ficha técnica y el consenso SER de terapia biológica en espondiloartritis (26), en pacientes con EA que muestren remisión clínica persistente bajo tratamiento crónico con terapia anti-TNF, en términos de proporción de pacientes que cumplen el objetivo terapéutico aceptable definido por el consenso SER (26) al cabo de un año.

### 3.2. Objetivos:

#### 3.2.1. Objetivo Primario:

- Comprobar si, en pacientes con EA que presentan remisión clínica con tratamiento crónico antiTNF, la proporción de pacientes que al cabo de 1 año se mantienen en objetivo terapéutico aceptable (BASDAI <4, valoración global médico <4 y paciente <4 y dolor axial nocturno <4) con una pauta de disminución de dosis de antiTNF no es inferior respecto a la observada con la pauta de tratamiento crónico con antiTNF estándar, según ficha técnica y el consenso SER de terapia biológica en espondiloartritis (26).

#### 3.2.2. Secundarios:

- Comprobar si la proporción de estos pacientes que se mantiene en el objetivo terapéutico ideal (BASDAI <=2, valoración global médico <=2 y valoración global paciente <= 2) al cabo de 1 año con la pauta de disminución de dosis de antiTNF no es inferior respecto a la observada con la pauta de tratamiento crónico con antiTNF estándar, según ficha técnica y el consenso SER de terapia biológica en espondiloartritis (26).

Este objetivo se considerará el objetivo secundario clave, y para su evaluación formal será preciso que se alcance el objetivo primario del estudio.

2. Comparar la eficacia de la pauta de disminución de dosis con la pauta de tratamiento crónico con antiTNF estándar, según ficha técnica y el consenso SER de terapia biológica en espondiloartritis (26) en términos de:
  - Manifestaciones clínicas: ASDAS-C, criterios de respuesta ASAS, ASAS remisión parcial, valoración clínica basada en BASDAI (global y por separado de las distintas manifestaciones clínicas recogidas en el BASDAI: valoración global de la enfermedad por el paciente y médico, dolor axial nocturno (escalas analógicas visuales)) y la valoración de las necesidades de analgésico y/o AINE.
  - Funcionalidad del paciente (BASFI).
  - Análisis del tiempo hasta la finalización de la participación en el estudio por motivo de fracaso terapéutico, definido como exacerbación de los signos y síntomas o bien cambios en el tratamiento con modificación del tratamiento antiTNF (cambio de medicamento, incremento de dosis o incremento de frecuencia de administración con motivo de empeoramiento clínico).
  - Calidad de Vida (ASQoL).
3. Comparar la seguridad entre las dos estrategias terapéuticas en pacientes con Esp (EA):
  - Aparición de procesos infecciosos graves que requieran tratamiento antibiótico sistémico y/o que requieran ingreso hospitalario.
  - Aparición de efectos secundarios graves que requieran ingreso hospitalario y/o retirada del tratamiento.
  - Número de efectos adversos específicos (reacciones infusionales, reacciones en el lugar de inyección, otras...) e intensidad de los mismos (EAV 0-10 cm del paciente).
  - Otros efectos adversos.
4. Comparar los costes directos entre las dos pautas de terapia anti-TNF mediante un modelo de minimización costes.
5. Explorar posibles factores (clínicos y biológicos) implicados en la respuesta terapéutica en pacientes con Esp (EA):
  - a. factores predictores del mantenimiento de la respuesta,
  - b. factores predictores de reactivación clínica.
6. Se valorará explorar si existen diferencias en la progresión del daño estructural entre los grupos de tratamiento, condicionado a la consecución del objetivo principal del estudio, en base a la evaluación ciega por parte de evaluadores independientes de los puntajes mSASSS de las radiografías disponibles de los pacientes incluidos.

## 4. Diseño del estudio

### 4.1. Diseño general del estudio

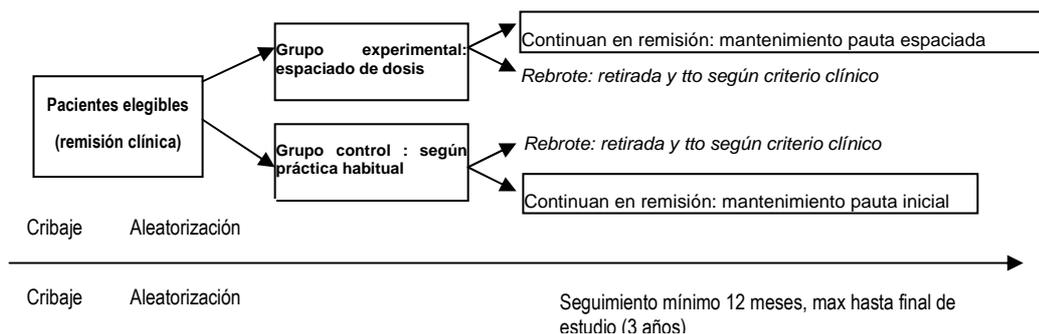
Estudio prospectivo de 3 años de duración (2 años de inclusión y 1 de seguimiento), multicéntrico, nacional, abierto, controlado y aleatorizado.

En el estudio se incluirán todos los pacientes con EA que en terapia anti-TNF presenten una remisión clínica establecida;

- Se define la remisión clínica establecida como la ausencia de síntomas y signos de actividad de la espondilartritis (20):
  - puntuación BASDAI menor o igual a 2,
  - ausencia de artritis o entesitis con manifestaciones clínicas
  - un valor de proteína C reactiva menor o igual al límite superior del intervalo de normalidad del laboratorio

Obtenida después de la inducción del tratamiento (a partir de la semana 12) y mantenida un mínimo de 8 semanas seguidas.

En el momento de la inclusión los pacientes serán aleatorizados a la rama de intervención ó a la rama control, de manera estratificada en función del tratamiento antiTNF que estén recibiendo previamente a la inclusión.



### 4.2. Variable principal

La variable principal del estudio será la siguiente:

- Proporción de pacientes que al cabo de 1 año se mantienen en el objetivo terapéutico aceptable según consenso SER (BASDAI <4, valoración global médico <4 y paciente <4 y dolor axial nocturno <4)

### 4.3. Variables secundarias

Se considerará variable secundaria clave o principal la siguiente:

- Proporción de pacientes que al cabo de 1 año se mantienen en el objetivo terapéutico ideal según consenso SER (BASDAI <=2, valoración global médico <=2 y valoración global paciente <= 2) al cabo de 1 año.

Otras variables que se evaluarán como secundarias serán las siguientes:

- Proporción de pacientes que continuen en remisión, definida en base a una puntuación ASDAS-C menor a 1,3 al cabo de 1 y 2 años de seguimiento tras su inclusión en el estudio.

- Proporción de pacientes que presenten una reactivación clínica, definida en base a los criterios establecidos de enfermedad activa en el documento de consenso SER (24) (BASDAI  $\Rightarrow$  4, valoración del médico  $\Rightarrow$  4 y uno de los tres criterios siguientes: valoración general del paciente  $0 > 4$ , dolor axial nocturno (EVA)  $\Rightarrow$  4, o elevación de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva (PCR) y/o velocidad de sedimentación globular (VSG))
- Proporción de pacientes que presenten una reactivación clínica, definida en base a un incremento en el valor del BASDAI y de la EVA global del paciente de un 20% ó 2 unidades en escala 0-10.
- Proporción de pacientes que presenten una reactivación clínica definida en base a una puntuación ASDAS-C de 2,1 o superior.
- Proporción de pacientes que mantengan un objetivo terapéutico aceptable en la última visita de seguimiento del estudio.
- Proporción de pacientes que mantengan un objetivo terapéutico ideal en la última visita de seguimiento del estudio.
- Tiempo hasta la aparición de reactivación clínica definida en base a:
  - los criterios de consenso de la SER
  - los criterios basados en BASDAI y EVA
  - puntuación ASDAS-C de 2,1 o superior.
- Proporción de pacientes que se retiran del estudio por necesitar cambio en la pauta de tratamiento antiTNF.
- Consumo de AINEs medido según criterios de Dougados.
- Proporción de pacientes que presenten cualquier acontecimiento adverso grave al menos posiblemente relacionado con tratamiento antiTNF.
- Tiempo hasta la aparición de un acontecimiento adverso grave al menos posiblemente relacionado con el tratamiento antiTNF.

#### 4.4. Evaluaciones y desarrollo del estudio

Con los pacientes elegibles se realizará el proceso de información y obtención del consentimiento informado. Si se obtiene éste, y tras comprobar los criterios de inclusión y exclusión, se podrá aleatorizar al paciente. Se establecerá la pauta correspondiente al grupo de tratamiento asignado.

El seguimiento de los pacientes seguirá en términos generales la misma cadencia de visitas que se realiza de forma habitual, según práctica clínica y las recomendaciones específicas que al respecto realiza la SER y en concreto el grupo GRESSER, mediante visitas cada 8 semanas (10). La variable principal se evaluará en la visita número 8, correspondiente a la semana 56 post inclusión.

En las visitas basal, número 8 (semana 56 o 1 año post inclusión), número 14 (semana 104 o dos años) y la última del estudio (retirada del paciente o Diciembre 2014) se determinarán los parámetros de medida necesarios para el cálculo de las puntuaciones BASDAI, ASDAS, BASFI, y ASQoL.

En el resto de visitas se realizarán los procedimientos habituales clínicos de seguimiento de los pacientes, según criterio médico, así como la recogida de los datos de cumplimiento de la pauta asignada y de cualquier posible sospecha de reacciones adversas a fármacos. Cuando esté indicado por la práctica clínica habitual realizar una evaluación radiográfica de columna, se hará constar en el CRF que ésta está disponible, así como la fecha de su realización.

Tabla resumen: Evaluaciones y desarrollo del estudio

	V1 día 0	V2 +8 s	V3 +16 s	V4 +24 s	V5 +32 s	V6 +40 s	V7 +48 s	V8 +56 s	V9 +64 s	V10 +72 s	V11 +80 s	V12 +88 s	V13 +96 s	V14 +104 s	V15 (Dic 2014 ó retirada)
Consentimiento informado	X														
Historia clínica	X														
Eligibilidad	X														
Aleatorización	X														
Pauta de tratamiento	X							X						X	X
Cumplimiento de la pauta		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Valoración global por paciente (EVA)	X							X						X	X
Valoración global por médico (EVA)	X							X						X	X
Dolor axial nocturno (EVA)	X							X						X	X
Evaluación necesidades AINEs	X							X						X	X
BASDAI*	X							X						X	X
ASAS	X							X						X	X
Determinaciones analíticas (PCR, VSG)*	X*							X*						X*	X*
ASDAS-C*	X*							X*						X*	X*
BASFI	X							X						X	X
ASQoL	X							X						X	X
Acontecimientos adversos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Consecución objetivo terapéutico ideal*		X						X						X	X
Consecución objetivo terapéutico aceptable*		X						X						X	X
Radiografías#															

\* Según indicación clínica. En el caso del BASDAI y la consecución de objetivos terapéuticos, siempre se realizará en las visitas 8, 14 y 15, independientemente de que se realice adicionalmente en otros tiempos cuando se considere necesario; en esos casos, se recogerá la información en un apartado específico del CRD para evaluaciones no planificadas. # Cuando estén disponibles según indicación clínica.

## 4.5. Parámetros de medida

### 4.5.1. Definiciones

#### ▪ Puntuación BASDAI

Para la evaluación del *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) se administrarán escalas analógicas visuales horizontales de 1-10 con descriptores numéricos relativos a 6 preguntas que evalúan diferentes dominios relacionados con la actividad de la enfermedad, según el modelo incluido en el **anexo 1** (10):

- Fatiga (A),
- dolor en el esqueleto axial (B),
- dolor e inflamación en articulaciones periféricas (C),
- dolor al tacto o a la presión (D),
- intensidad de la rigidez matutina (E),
- duración de la rigidez matutina (F).

La puntuación total del BASDAI se obtendrá con la siguiente fórmula:

$$\text{Puntuación total BASDAI} = \{A+B+C+D+ [(E+F)/2]\}/5$$

#### ▪ **Objetivo terapéutico:**

Se define como **objetivo terapéutico aceptable** (26) el mantener una actividad clínica baja, definida como:

- BASDAI <4
- Valoración general de la enfermedad por el paciente < 4
- Valoración general de la enfermedad por el médico < 4
- Dolor axial nocturno <4.

Se define como **objetivo terapéutico ideal** (26) el alcanzar la mínima actividad clínica posible definida como:

- BASDAI ≤ 2.
- Valoración general de la enfermedad por el paciente ≤ 2.
- Valoración global del médico ≤ 2

#### ▪ **Remisión clínica:**

De cara a los criterios de inclusión y a los criterios de eficacia, se define como remisión clínica establecida la ausencia de síntomas y signos de actividad de la espondil artritis (puntuación BASDAI menor o igual a 2, ausencia de artritis o entesitis con manifestaciones clínicas y un valor de proteína C reactiva menor o igual al límite superior del intervalo de normalidad del laboratorio), obtenida después de la inducción del tratamiento (a partir de la semana 12) y mantenida un mínimo de 8 semanas seguidas (10) (20).

También se considerará, exclusivamente de cara a la evaluación de eficacia, la definición alternativa basada en el puntaje de la escala *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) equivalente a ASDAS-C menor a 1,3 puntos (27).

- **Reactivación clínica**
- Se define como reactivación clínica definida en base a los criterios del documento de consenso SER (26) la aparición de empeoramiento clínico de la enfermedad con
  - BASDAI =>4,
  - valoración general del médico => 4
  - Uno de los tres criterios siguientes:
    - i. valoración general del paciente =>4,
    - ii. dolor axial nocturno (EVA) => 4,
    - iii. elevación de los reactantes de fase aguda (PCR y/o VSG)
- Se define reactivación clínica, en base a BASDAI y VAS, el empeoramiento clínico de la enfermedad con:
  - Incremento en el valor del BASDAI de un 20%, y
  - Incremento de 2 o más de la EVA global del paciente (escala 0-10).
- Se define reactivación clínica en base a la necesidad de retratamiento la retirada prematura del paciente del estudio con motivo de necesidad clínica de modificar su tratamiento antagonista del TNF por falta de respuesta clínica.

#### 4.5.1.1. Características basales de los pacientes

Se recogerá información sobre las siguientes variables

- Edad, género, peso, talla.
- Diagnóstico y fecha del diagnóstico
- Tratamientos previos recibidos para la EA
- Tratamiento antiTNF: fecha inicio, fármaco, dosis recibidas
- Descripción de la afectación articular, recuentos articulares
- Valoración clínica basada en BASDAI (global y por separado de las distintas manifestaciones clínicas recogidas en el BASDAI)
- Valoración global de la enfermedad por el paciente y médico mediante escalas horizontales de 1-10 con descriptores numéricos
- Tiempo en remisión de la enfermedad
- Funcionalidad del paciente mediante escala BASFI (anexo 2)
- Calidad de Vida según cuestionario ASQoL (anexo 3)
- Patología previa y comorbilidades, tratamiento farmacológico habitual no relacionado con la EspA
- Presencia de criterios de inclusión y exclusión

#### 4.5.1.2. Datos durante el seguimiento

Se recogerá información sobre las siguientes variables

- Datos sobre el tratamiento: fármaco, dosis, intervalo, cambios
- Valoración clínica basada en BASDAI (global y por separado de las distintas manifestaciones clínicas recogidas en el BASDAI),

- Valoración global de la enfermedad por el paciente y médico,
- Dolor axial nocturno (EVA)
- Criterios de respuesta ASDAS
- Consumo de AINEs: fármaco, dosis diaria y número de días de tratamiento, evaluados en base a los criterios de Dougados (Anexo 4) (42)

#### **4.5.1.3. Datos de seguridad**

Se evaluarán:

- La proporción de pacientes con AAs de aparición posteriores a la aleatorización en cada grupo de asignación
- La proporción de pacientes con AAs con sospecha de relación con la medicación antiTNF en cada grupo de tratamiento
- Acontecimientos adversos graves, definidos como aquellos que obliguen a retirada del paciente del estudio, ingreso hospitalario, sean potencialmente mortales o mortales. Serán Sospechas de Reacción Adversa Grave si además se consideran al menos posiblemente relacionados con el tratamiento antiTNF.

#### **4.6. Medidas para minimizar el sesgo**

##### **4.6.1. Asignación al azar**

Durante el periodo de selección o cribaje, los pacientes serán identificados por un número único (número de identificación durante el cribaje) que incluirá la identificación numérica del centro, las letras CRIB y un número secuencial dentro de cada centro.

Los pacientes se asignarán de forma centralizada mediante asignación estratificada por tratamiento. La asignación se realizará mediante un módulo específico de la misma aplicación informática de recogida y manejo de datos electrónica. Para la misma se solicitará la identificación del centro, el número de cribaje, la edad, el sexo del paciente y la identidad del antagonista TNF que esté recibiendo el paciente.

Se asignará al paciente el número de aleatorización más bajo disponible dentro del estrato correspondiente y se comunicará por email al investigador la estrategia de tratamiento correspondiente. La base de datos recogerá la información correspondiente a la identidad del investigador, fecha y hora y el resto de variables relacionadas con la estratificación y asignación del tratamiento.

La elaboración de la lista con los códigos de aleatorización se realizará con el PROC PLAN de SAS v9.2 o superior (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), y se cargará a asignación en la base de datos electrónica.

Los ficheros y programas de aleatorización serán borrados del sistema informático del grupo de estadística una vez cargados en la base de datos electrónica y recibida la confirmación de custodia por parte de la Unidad de Farmacología Clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí, donde estará cerrado hasta el cierre de la base de datos.

##### **4.6.2. Ciego del estudio**

El estudio será abierto para investigadores y pacientes.

## 5. Población en estudio

### 5.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes con espondilartritis axial según criterios de clasificación del grupo ASAS (28).

Se clasifican como espondilartritis axial si se cumple cualquiera de los dos conjuntos de condiciones:

1. Los dos criterios obligados, el criterio de sacroilitis en imagen y al menos uno de los clínicos.
2. Los dos criterios obligados, el criterio de HLA-B27 positivo y al menos dos de los criterios clínicos.

A. Criterios obligados	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor lumbar &gt; 3 meses de duración</li> <li>2. Edad de inicio &lt; 45 años</li> </ol>
B. Criterios clínicos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lumbalgia inflamatoria<sup>†</sup> en pacientes con dolor lumbar crónico (&gt; 3 meses) si se cumplen al menos 4 de:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Edad de inicio &lt; 40 años</li> <li>○ Inicio insidioso</li> <li>○ Mejoría con el ejercicio</li> <li>○ No mejoría con el reposo</li> </ul> </li> <li>2. Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico)</li> <li>3. Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo)</li> <li>4. Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico)</li> <li>5. Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 horas de la administración de dosis máximas de un AINE)</li> <li>6. Historia familiar (presencia en familiar de primer o segundo grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, Are, EII)</li> <li>7. Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo)</li> <li>8. Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)</li> <li>9. EII (presencia o Historia de Enfermedad de Crohn o de Colitis ulcerosa confirmada por digestólogo)</li> <li>10. Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)</li> <li>11. EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico)</li> <li>12. HLA-B27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar)</li> <li>13. Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar, y tras exclusión de otras causas por elevación de PCR)</li> </ol>
C. Sacroilitis en imagen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sacroilitis (radiológica, RM): sacroilitis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (altamente sugestiva de sacroilitis)</li> </ol>
D. Predisposición genética	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HLA-B27 positivo</li> </ol>

3. Pacientes en tratamiento con anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab) que presenten una remisión clínica establecida según los criterios del punto 4.5.1.
4. Pacientes que otorguen su consentimiento informado a participar en el estudio

## 5.2. Criterios de Exclusión

1. Pacientes con EA secundaria
2. Pacientes con EA y clínica predominantemente de artritis periférica a los que se haya indicado el tratamiento antiTNF con motivo de las manifestaciones periféricas.
3. Pacientes con EA y cualquier patología asociada conocida que dificulte o modifique la evaluación clínica del paciente (fibromialgia, asociación a otra enfermedad inflamatoria crónica)
4. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
5. Pacientes en tratamiento crónico con terapia antiTNF que se hallen ya en alguna de las pautas de reducción que se estudiarán en el grupo experimental, o pautas de dosis menores o más espaciadas que las del grupo experimental, previamente a la inclusión en el estudio

## 5.3. Criterios de retirada del estudio

### 5.3.1. Retirada del tratamiento previsto en el protocolo

- Pacientes que retiren su consentimiento informado, o en caso de imposibilidad de opinión por su estado clínico, cuyos representantes legales o familiares cercanos hayan retirado su consentimiento informado para participar en el estudio.
- Pacientes que durante el transcurso del estudio presenten un incremento de los síntomas y signos de actividad de la espondilartritis que comporte necesidad de modificación del tratamiento antiTNF.
- Pacientes en los que por cualquier motivo no relacionado con la EA y/o con el tratamiento antiTNF sea necesario interrumpir el tratamiento antiTNF, o sea imposible llevar a cabo las evaluaciones previstas en más de dos visitas de seguimiento.
- Pacientes en los que se considere que la participación en el estudio puede suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente.

## 6. Intervenciones en investigación

### 6.1. Descripción de las intervenciones

En este ensayo clínico no se comparan fármacos entre sí, sino dos estrategias o pautas de administración de los fármacos, ambas ya empleadas en la práctica clínica habitual, que difieren exclusivamente en el intervalo de administración de los fármacos o en la dosis administrada. Así, la pauta estandarizada de tratamiento del paciente se adaptará, según asignación aleatoria, a una de las dos siguientes estrategias

#### 6.1.1. Grupo de Intervención experimental:

Reducción de dosis de antiTNF, ya sea mediante espaciado del intervalo de administración para adalimumab, etanercept y golimumab, o bien mediante disminución de la dosis administrada para infliximab; las pautas de tratamiento se describen en detalle en el apartado siguiente.

#### 6.1.2. Grupo de control:

Se mantendrá el tratamiento estable con anti-TNF según pauta clínica habitual basada en ficha técnica y el *Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica* (26).

### 6.2. Dosificación y administración

La única modificación de la pauta de tratamiento se referirá, en el grupo experimental, al espaciado de las administraciones del fármaco o la disminución de la dosis administrada, según el fármaco que reciba el paciente. Así, la pauta estandarizada de tratamiento del paciente se adaptará, según el tratamiento antagonista del TNF que reciba el paciente y según asignación aleatoria, a una de las dos estrategias disponibles para cada fármaco, según la tabla que se muestra a continuación:

Fármaco	Posología en la Ficha técnica	Vía	Posología en el Grupo control	Posología en el Grupo experimental
Adalimumab	40 mg cada 2 semanas	SC	40 mg cada 2 semanas	3 semanas
Etanercept	25-50 mg cada 3-7 días	SC	25 mg cada 3 días o 50 mg cada 7 días*	50 mg cada 10 días
Golimumab	50 mg cada mes	SC	50 mg cada mes	50 mg cada 6 semanas
Infliximab	5 mg/kg cada 6 a 8 semanas	IV	5 mg/kg cada 6 a 8 semanas	3 mg/Kg cada 8 semanas

\*según pauta previa que llevase el paciente, que se mantendrá inmodificada

#### 6.2.1. Almacenamiento de los productos en investigación

Puesto que con motivo del estudio no se aleatoriza la medicación asignada al paciente, sino su pauta de administración, no aplica modificación alguna del circuito de prescripción de la práctica clínica habitual, y no procede hablar de almacenaje específico para el estudio.

### **6.2.2. Dispensación de los productos en investigación**

Puesto que con motivo del estudio no se aleatoriza la medicación asignada al paciente, sino su pauta de administración, no aplica modificación alguna del circuito de prescripción de la práctica clínica habitual, y no procede hablar de dispensación específica para el estudio.

### **6.2.3. Preparación y administración de los productos en investigación**

Puesto que con motivo del estudio no se aleatoriza la medicación asignada al paciente, sino su pauta de administración, no aplica modificación alguna del circuito de prescripción de la práctica clínica habitual, y no procede hablar de etiquetado, preparación o administración de productos en investigación para el estudio.

### **6.3. Duración prevista de la participación de los sujetos**

Los sujetos participarán en el estudio durante un periodo de seguimiento mínimo de 1 año y máximo de 3 años.

### **6.4. Recuento y conciliación de la medicación**

Se valorará el cumplimiento de las pautas asignadas a cada paciente a partir de un cuaderno de registro de la medicación antiTNF recibida, que se entregará a los pacientes para que anoten la fecha en que se administran los tratamientos. Estos cuadernos se comprobarán en cada visita que se realice al paciente, y se recogerán al final del estudio. Puesto que la medicación es la de práctica clínica habitual, no aplica hablar de una conciliación de medicación específica.

## 7. Acontecimientos adversos

### 7.1. Acontecimientos adversos

Un acontecimiento adverso (AA) se define como cualquier suceso perjudicial en un paciente al que se le administra un tratamiento durante la realización de un ensayo clínico. Un AA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad adversa y no intencionada que aparece o empeora y que se asocia temporalmente con la investigación.

El AA puede ser cualquiera de los siguientes:

- Una nueva enfermedad,
- Una exacerbación de un signo o un síntoma de la condición subyacente en tratamiento o de una enfermedad concomitante,
- No relacionado con la participación en el ensayo clínico o un efecto del tratamiento en estudio o el tratamiento comparador, o
- Una combinación de una o más de las anteriores.

El término “acontecimiento adverso” no implica relación causal con el tratamiento en estudio. La exacerbación de una condición/enfermedad preexistente se define como ocurrencia más frecuente o como un incremento de la gravedad de la condición preexistente/enfermedad durante el estudio. Los procedimientos invasivos o la cirugía programada o electiva para las condiciones pre-existentes que no han empeorado no constituyen AAs. Sin embargo, cualquier complicación que aparezca durante una cirugía planeada o electiva constituye un AA (si el efecto cumple el criterio de gravedad, como una prolongación de la hospitalización, se considerará un acontecimiento adverso grave o AAG). Las condiciones que motivan cirugía no planificada se considerarían AAs.

Cuando un AA aparece después de la obtención del consentimiento informado por escrito, pero antes de que se realice la primera intervención relacionada con el estudio o inicie el tratamiento en estudio, el AA se considerará como un AA previo al tratamiento. Sólo se registrarán los AA previos al tratamiento que sean graves y se consideren relacionados con los procedimientos del estudio.

Un AA que aparece durante el periodo que va desde que el paciente recibe su primera intervención o inicia tratamiento del estudio hasta su salida del estudio se considerará como un AA posterior al tratamiento; se recogerán todos los AAs posteriores al tratamiento.

### 7.2. Registro de los acontecimientos adversos

Los pacientes serán monitorizados durante el estudio para la detección de AA. En cada visita del estudio el investigador interrogará al paciente acerca de la aparición de acontecimientos indeseados que puedan haber ocurrido desde la visita anterior y anotará cualquier tratamiento concomitante.

Las condiciones previas que empeoran durante el estudio deben registrarse como AAs. Pueden convertirse en AAGs si cumplen uno de los criterios de gravedad descritos más adelante.

Los AAs no graves y/o las alteraciones de laboratorio se resumirán al final del estudio, en el momento del informe final.

El investigador/es deben registrar todos los AA en la página de AAs del CRD.

### **7.2.1. Intensidad de los AAs**

El término “intenso” se utiliza para describir la intensidad de un efecto. Un acontecimiento intenso puede tener una importancia médica relativamente menor, como una cefalea muy intensa. Esto no es lo mismo que cuando hablamos de un AA grave. El término “grave” sirve como guía para definir las obligaciones regulatorias de comunicación. La intensidad de los AAs se asignará siguiendo las definiciones siguientes:

Leve: El paciente es consciente de los síntomas pero son tolerados fácilmente o no precisan ningún tratamiento específico.

Moderado: El paciente presenta una molestia que interfiere con su actividad habitual, y/o la condición precisa tratamiento específico.

Intenso: El paciente está incapacitado para el trabajo o para realizar sus actividades habituales, y/o el acontecimiento requiere medidas terapéuticas significativas.

### **7.2.2. Valoración de causalidad**

La relación del acontecimiento con la intervención o tratamiento del estudio debe ser determinada por el investigador siguiendo los siguientes criterios

No valorable: No se puede juzgar el acontecimiento porque la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser completada o verificada.

No relacionado: El acontecimiento lo más probable es que esté producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o fármacos concomitantes y no sigue un patrón de respuesta conocido para el tratamiento del estudio o la relación temporal del acontecimiento con la administración del tratamiento del estudio hace la relación causal improbable.

Posiblemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal razonable desde el tiempo de administración de la medicación y/o sigue un patrón de respuesta al tratamiento del estudio conocido, pero podría haber sido producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

Probablemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal desde el momento de la administración del fármaco, y/o sigue un patrón de respuesta conocido para el tratamiento del estudio y no puede ser explicado de forma razonable por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

### **7.2.3. Otras variables de los AAs**

Las medidas tomadas se clasificarán como ninguna, interrupción del tratamiento del estudio, modificación de la dosis, necesidad de medicación concomitante, necesidad de procedimientos u otros.

El resultado del acontecimiento en el momento de la resolución o en el momento del último seguimiento se registrará como acontecimiento resuelto, resuelto con secuelas, en curso o muerte.

## **7.3. Acontecimientos adversos graves**

Es responsabilidad del investigador determinar la gravedad de un AA. Un AAG es cualquier AA que aparece a cualquier dosis y que:

- Causa la muerte
- Conlleva un riesgo para la vida (referido a cualquier AA que, tal como ocurre, pone al paciente en riesgo de muerte inmediata; no se refiere a un AA que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más intenso)
- Requiere hospitalización o la prolonga (nota: esto no incluye hospitalización debida a una condición preexistente que no haya incrementado su gravedad)
- Causa una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- Constituye una anomalía congénita/defecto de nacimiento en el hijo del paciente
- Es importante desde el punto de vista médico\*

\*Un AA importante desde el punto de vista médico es un acontecimiento médico que puede no conllevar en sí mismo un riesgo para la vida, o causar la muerte o requerir hospitalización, pero puede poner en riesgo al paciente o requiere una intervención para prevenir que uno de las situaciones mencionadas anteriormente.

Ejemplos de estos acontecimientos médicos incluyen el broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en urgencias o domiciliario, las discrasias sanguíneas, o cuadros de convulsiones que no precisan ingreso.

#### **7.4. Acontecimientos adversos o inesperados**

Una reacción adversa inesperada es una reacción adversa, la naturaleza o la severidad de la cual no es consistente con la información del producto existente hasta el momento (p.ej. ficha técnica para un producto autorizado).

En caso de reacción adversa grave, y para valorar la necesidad potencial de comunicación urgente, se realiza una valoración de si la reacción es esperada o no.

#### **7.5. Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos**

Todos los AAs (tanto los graves como los no graves) deben documentarse y seguirse hasta su resolución o estabilización o hasta agotar todos los intentos para determinar su resolución. El investigador deberá pedir según su criterio todas las pruebas complementarias necesarias para monitorizar la resolución de dichos acontecimientos.

Los AAs no relacionados con el tratamiento estudiado o el protocolo, no requieren seguimiento médico posterior por parte del investigador. Las sospechas de reacciones adversas que están como mínimo posiblemente relacionadas con el tratamiento del estudio o con la participación en el estudio serán seguidas por el investigador hasta la desaparición o la estabilización de los síntomas.

Si el investigador considera que es preciso, se puede prescribir medicación concomitante al paciente y/o puede ser remitido para una exploración adicional por un especialista en el campo del AA.

##### **7.5.1. Retiradas con motivo de acontecimientos adversos**

Los pacientes pueden ser retirados del estudio en cualquier momento. Los pacientes retirados del estudio debido a un AA ya sea grave o no, deben ser sometidos a seguimiento por parte del investigador hasta que se determine el resultado clínico del AA. Cualquier paciente que experimente un AA puede ser retirado del estudio en cualquier momento según criterio del investigador. Los AAs deben ser registrados en la página correspondiente del CRD y debe monitorizarse la evolución del paciente hasta que se resuelva el AA. El monitor del estudio debe ser informado.

### **7.5.2. Comunicación de efectos adversos graves y reacciones adversas graves**

El investigador debe comunicar al Promotor todos los AAGs inmediatamente tras tener conocimiento del acontecimiento. El promotor debe mantener registros detallados de todos los AAGs que hayan sido comunicados por el investigador(es). Todos los AAGs deben ser seguidos hasta su resolución, con documentación proporcionada en un formulario de seguimiento de AAG.

Para aquéllos AAGs calificados como sospechas de reacción adversa grave, el promotor valorará si son esperables, y se comunicarán a las agencias reguladoras y los comités éticos concernidos de acuerdo con los requerimientos de comunicación de las normativas vigentes.

El promotor debe garantizar que toda la información relevante acerca de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que son fatales o ponen en riesgo la vida del pacientes se registran y comunican según los requerimientos a las autoridades competentes y a los comités éticos implicados tan pronto como sea posible y, en ningún caso más tarde de 7 días del conocimiento del caso por parte del promotor; se comunicará la información relevante sobre el seguimiento dentro de los 8 días siguientes. Todas las otras sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas deberán ser comunicadas de la misma forma tan pronto como sea posible pero con un máximo de 15 días desde el primer conocimiento por parte del promotor. El promotor también deberá informar a todos los investigadores si es necesario.

Una vez al año durante el ensayo clínico, el promotor proporcionará a las autoridades correspondientes y a los comités éticos un listado de todas las sospechas de reacciones adversas graves que hayan sucedido durante este periodo y un informe sobre la seguridad de los pacientes.

### **7.5.3. Datos de contacto del promotor para cuestiones de seguridad**

Cualquier sospecha de reacción adversa durante el estudio se deberá comunicar a:

Dra Caridad Pontes / Dra Cinta Almenara

Unitat de Farmacologia Clínica

Hospital de Sabadell

93 723 10 10 – 20019

[cpontes@tauli.cat](mailto:cpontes@tauli.cat) / [mcalmenara@tauli.cat](mailto:mcalmenara@tauli.cat)

## 8. Análisis estadístico

### 8.1. Descripción de los métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizará siguiendo los principios especificados en la International Conference on Harmonisation (ICH) Topic E9 (CPMP/ICH/363/96) (29).

Antes de que la base de datos se declare cerrada estará disponible un plan de análisis estadístico detallado. Se presenta un resumen del enfoque general del análisis estadístico.

- Para la descripción de las variables cuantitativas se usarán métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos, su rango observado, media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para la media.
- Para la descripción de las variables cualitativas se presentarán el número de valores perdidos y válidos, la frecuencia y el porcentaje de cada nivel de la variable.
- Las variables ordinales se describirán a la vez como cualitativas y cuantitativas.

El análisis inferencial de la variable principal y la secundaria clave se detalla en el apartado 8.1.2.1. Para el resto de variables se aplicará la siguiente estrategia:

- Para los datos cualitativos (datos categóricos o nominales), los tratamientos se compararán con la prueba exacta de Fisher.
- Para variables cuantitativas con distribución gaussiana se usará la prueba de la t de Student
- Para variables ordinales y continuas no gaussianas se usará la prueba U de Mann-Whitney.

#### 8.1.1. Datos demográficos y otras características basales

Se realizará una estadística descriptiva de las características basales de los dos grupos de tratamiento, conforme a lo descrito en el apartado de métodos estadísticos.

#### 8.1.2. Variables de eficacia

##### 8.1.2.1. Variable principal

El objetivo principal del estudio es de no inferioridad para la proporción de pacientes que mantienen un objetivo terapéutico aceptable al cabo de 1 año de la aleatorización. Se comprobará aplicando el margen de no-inferioridad predefinido (delta ( $\delta$ ) del 17%) en una escala aditiva de diferencias de porcentaje, y se tendrá en cuenta la estratificación en la estimación de diferencia de proporciones mediante el método descrito por Mantel-Haenzel (30), considerando el tipo de tratamiento antiTNF de los pacientes.

##### 8.1.2.2. Variable secundaria clave

El objetivo secundario clave es de no inferioridad para la proporción de pacientes que mantienen el objetivo terapéutico ideal al cabo de 1 año. El análisis se realizará de manera análoga a la variable principal (ver sección anterior)

Para mantener íntegro el control del error de tipo I por multiplicidad de la variable principal y la secundaria clave, se utilizará una aproximación jerarquizada. De esta manera, se comprobará la variable secundaria clave con interés inferencial solamente si se ha concluido la no-inferioridad para la variable principal.

### **8.1.3. Variables de seguridad**

Se describirán los acontecimientos adversos por grupo de tratamiento, codificados mediante la clasificación MedDRA. Se describirán por relación causal, intensidad y gravedad. Se harán listados individuales de casos.

El resto de variables se describirán siguiendo los criterios generales de análisis descritos en la sección de eficacia.

### **8.2. Tamaño previsto de la muestra**

La variable principal del estudio es la no inferioridad en la proporción de pacientes que mantienen el objetivo terapéutico aceptable al cabo de 1 año de la implementación de la estrategia asignada. Según datos previos, la proporción de pacientes que, habiendo alcanzado una remisión estable (mínimo de 4 meses), mantienen un objetivo terapéutico aceptable después de 1 año de tratamiento con antiTNF se estima en torno al 87% (31).

Se estima que un tamaño de muestra de 85 pacientes por grupo permitirá concluir la no inferioridad de la pauta de reducción de dosis con un margen de no inferioridad del 17%, una protección frente al error de tipo I (error  $\beta$ ) del 2.5% unilateral y una protección frente al error de tipo II (error  $\beta$ ) del 20% (32, 33) .

Asumiendo que puede existir un desgaste de la muestra en torno al 10%, se prevé incluir en el estudio un total de 95 pacientes por grupo, en total 190 pacientes. La asignación será estratificada según la identidad del tratamiento antagonista del TNF de los pacientes en el momento de la asignación aleatoria.

### **8.3. Nivel de significación**

El nivel de significación usado será de  $\alpha=0.05$  para todas las pruebas. La comprobación de la no-inferioridad se realizará mediante el intervalo del confianza al 97.5% unilateral (alfa 2.5% unilateral).

### **8.4. Criterios para la finalización del ensayo**

No se ha previsto ningún análisis intermedio para este estudio. Por ello no existe criterio estadístico para la interrupción prematura del ensayo.

Se define como final del estudio la realización de la última visita del último paciente incluido en el estudio, considerando todos los centros participantes.

### **8.5. Procedimiento de gestión de los datos faltantes**

No se ha previsto ninguna asignación de datos para la gestión de datos perdidos o faltantes.

### **8.6. Procedimientos para informar sobre cualquier desviación del plan estadístico**

Todos los datos inesperados se revisarán previamente a la declaración de cierre de la base de datos. Después del proceso de ciego de revisión de los datos, y antes de declarar el cierre de la base de datos para proceder a su análisis, se elaborará un plan estadístico definitivo, en el que se detallará cada variable y se explicarán todas las desviaciones del protocolo con respecto a los métodos estadísticos previstos.

### **8.7. Poblaciones de análisis**

Todos los pacientes aleatorizados se tendrán en cuenta en el informe estadístico, con la excepción de aquellos que retiren su consentimiento informado y manifiesten expresamente que retiran su permiso para emplear sus datos.

### Población por Intención de Tratar:

Todos los pacientes que se asignen de manera aleatoria se incluirán en la población por intención de tratar (ITT). Los pacientes incluidos en la población por ITT se tendrán en cuenta para los análisis de eficacia secundarios y los de seguridad.

### Población Por Protocolo:

La población por protocolo (PP) se definirá como aquellos pacientes incluidos en la población ITT y a los que se les haya aplicado al menos un intervalo de administración del tratamiento asignado en el estudio, sin desviaciones mayores del protocolo que puedan tener un impacto en las valoraciones principales del estudio. Estas desviaciones serán valoradas durante la revisión de los datos previa al cierre de la base de datos.

La población PP se utilizará como la población principal para el análisis de eficacia. Esta aproximación se considera conservadora al tratarse de un objetivo de no inferioridad, en el que la aproximación por protocolo teóricamente maximiza las diferencias entre tratamientos.

## **9. Control de calidad y Garantía de Calidad**

### **9.1. Control de calidad**

Se realizará una monitorización de los datos recogidos y de la conducción del estudio por parte de personal designado por el promotor y especialmente entrenado en las normas de Buena Práctica Clínica.

### **9.2. Acceso directo a los datos / documentos fuente**

El monitor o monitores del estudio tendrán acceso a los datos originales y documentos fuente del estudio con el fin de realizar la verificación de los mismos.

El estudio podrá ser revisado y auditado a instancias del promotor, del centro donde se realice la investigación o por las autoridades sanitarias que así lo requieran.

En el caso de que se realice una auditoría del estudio, los auditores que la realicen, así como también las autoridades sanitarias que puedan requerirlo con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos del paciente.

## 10. Aspectos éticos

### 10.1. Conducción ética del estudio

Este estudio será llevado a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en España.

Todo el personal participante en el presente estudio se compromete a seguir, durante la realización del mismo, las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (34).

### 10.2. Autorizaciones

Se obtendrá y documentará la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica que actúe como referencia así como la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de iniciar el estudio.

Se obtendrán y documentarán las aprobaciones locales correspondientes a los centros participantes antes de iniciar el estudio en los mismos.

El investigador será el interlocutor del CEIC correspondiente a su centro en todo lo referente al presente estudio. Mantendrá informado al CEIC de la evolución del estudio en el centro y de las posibles incidencias y modificaciones menores que acontezcan.

Cualquier modificación relevante al protocolo después de la aprobación de éste deberá recibir aprobación expresa del CEIC de referencia y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de su implementación, salvo que concurran circunstancias de riesgo para los sujetos participantes, en cuyo caso se implementarán las medidas precisas para asegurar la integridad de los pacientes de inmediato en espera de las aprobaciones correspondientes.

### 10.3. Consentimiento informado

El Investigador se responsabilizará de suministrar a cada paciente una hoja de información sobre el ensayo y los objetivos, métodos, beneficios previsibles y riesgos potenciales del estudio, la cual deberá ser leída por el paciente. El investigador comentará personalmente la información con el paciente, en un lenguaje e idioma que le sean comprensibles. El investigador deberá explicar a los pacientes que son totalmente libres de rechazar su participación en el estudio o de abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo.

Asimismo el investigador se responsabilizará de obtener el consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes participantes antes de proceder a cualquier procedimiento médico propio del estudio. El paciente anotará su nombre, firmará y fechará de forma manuscrita el documento, del cual recibirá una copia. El investigador será responsable de que no participe ningún paciente en el estudio sin haber obtenido previamente su consentimiento voluntario por escrito.

## 11. Gestión de datos y mantenimiento de registros

### 11.1. Cuadernos de recogida de datos

Se empleará un CRD electrónico validado (sistema *MACRO*<sup>®</sup> de *Infermed Limited*) gestionada por parte de la *Unitat de Suport en Estadística i Metodologia* del Hospital Clínic de Barcelona. Dicho sistema cumple los estándares de buena práctica generales (34) y específicas (35), así como los más altos requerimientos de validación informática (36-39), con accesos restringidos a nivel de usuario, provista de filtros de detección de inconsistencias y con trazabilidad de toda la información hasta el cierre final de la misma.

Por cada paciente incluido en el estudio se cumplimentará un cuaderno de recogida de datos o CRD. Esto es de aplicación también para los pacientes que no finalicen el seguimiento completo previsto en el ensayo. No se identificará a los sujetos mediante el nombre o las iniciales en el CRD ni en ningún documento del ensayo. La única identificación aceptable que aparecerá en el CRD o en otros documentos es el número exclusivo de identificación del sujeto. El investigador conservará la información de contacto de todos los participantes, de forma que en caso necesario pueda ponerse en contacto con ellos rápidamente.

Todos los cuadernos de recogida de datos deberán ser rellenados personal debidamente autorizado a ello, que tendrá claves de acceso a la aplicación de entrada de datos personales e intransferibles.

El investigador conservará los registros y datos durante el ensayo en cumplimiento de todas las disposiciones legales y reglamentarias vigentes. Todos los datos deben estar respaldados por documentos originales en el centro de ensayo. Se conservará cualquier registro o documento utilizado como fuente de información (que recibirá el nombre de "datos originales del sujeto") para su revisión por parte de representantes autorizados del promotor o los organismos reguladores.

Los CRDs se rellenarán lo antes posible después de haberse realizado la evaluación. Todas las fechas que aparezcan en los CRDs referentes a pruebas analíticas, cultivos y otros datos deberán coincidir con las fechas en las que se obtuvieron las muestras o se realizaron los procedimientos.

### 11.2. Base de datos del estudio

Para facilitar el análisis estadístico, se creará una base de datos informatizada en la que se grabarán la integridad de los datos procedentes de los CRD, de modo que se cree una réplica exacta de la información contenida en los mismos.

Se realizará un plan de gestión de datos antes del inicio de la definición de la base de datos en el que se detallará el proceso de grabación y los controles de errores y consistencia que se realizarán sobre los datos grabados. Se generará un diccionario de variables en el que se detallará la correspondencia entre los datos contenidos en el CRD y las variables de la base de datos, así como las codificaciones empleadas y el significado de los valores grabados.

En caso de inconsistencias o errores en los datos, se generarán solicitudes de aclaración destinadas a los investigadores para su verificación o corrección, que se tratarán de manera equivalente a los CRDs.

El acceso a la base de datos estará restringido al Gestor de datos (diseño, entrada y depuración de datos) y al personal encargado de la transcripción de datos (entrada de datos).

Previamente a la declaración de base de datos definitiva se realizará una comprobación de la consistencia de los valores de los criterios de inclusión / no inclusión, de las evaluaciones clínicas, de los resultados de exploraciones complementarias, de las fechas de visita, del cumplimiento, de la medicación recibida, de los acontecimientos adversos, de la información sobre abandonos y de la evaluación de eficacia.

Se declarará una base de datos definitiva que se registrará con firma y fecha. Se conservarán dos copias protegidas contra escritura de la misma, y se generarán listados en papel de las variables contenidas en la base de datos para su archivo. La base de datos definitiva se destinará al análisis estadístico.

### **11.3. Mantenimiento de registros y archivo**

#### **11.3.1. Documentos esenciales y archivo del estudio**

Toda la documentación esencial del ensayo clínico será archivada en un archivo maestro del estudio, cuya conservación segura e íntegra se asegurará por el tiempo requerido según la legislación vigente y a disposición de la autoridad que lo solicite. Esta documentación incluirá:

- Protocolo de trabajo (versión definitiva) y enmiendas.
- Modelos de todas las versiones empleadas de hoja de información y formulario de consentimiento informado
- Permisos de los CEIC
- Autorizaciones de las Autoridades Sanitarias
- Curriculum vitae de todo el personal participante en el estudio
- Lista de asignación aleatoria y códigos de asignación de tratamientos
- Cuadernos de Recogida de Datos individuales
- Documentación relativa a los procedimientos de monitorización del estudio
- Documentación de la base de datos del estudio y base de datos definitiva.
- Documentación de la gestión de datos y solicitudes de aclaraciones.
- Análisis estadístico.
- Notificaciones de Acontecimientos Adversos
- Informe final
- Certificados de auditorías
- Procedimientos Normalizados de Trabajo aplicados en el estudio
- Financiación del estudio y pagos
- Correspondencia

#### **11.3.2. Confidencialidad de los datos**

El investigador debe asegurar el derecho a la intimidad de los pacientes y debe proteger su identidad frente a terceras partes no autorizadas. El monitor del estudio podrá tener acceso a la identidad y datos del paciente en relación con los procedimientos de monitorización del estudio.

El investigador mantendrá actualizada una lista de identificación de pacientes con la correspondencia entre el nombre, número de historia clínica y el número o código de identificación del paciente para el ensayo clínico, que conservará junto con los

formularios de consentimiento informado de los pacientes en un archivo único en el centro. No debe constar el nombre completo del paciente en ningún otro apartado de los cuadernos de recogida de datos o documentación del estudio. Al final del estudio una copia de dicha lista en la que se ocultarán los nombres de los pacientes se incluirá en el archivo maestro del estudio.

En el caso de que se realice una auditoría del estudio, los auditores que la realicen, así como también las autoridades sanitarias que puedan requerirlo con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos de los pacientes.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometen expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de la confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el ensayo.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio serán tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## **12. Financiación y seguros**

### **12.1. Financiación**

El promotor ha presentado para el presente estudio una solicitud de financiación pública dentro de la convocatoria de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

No existen otras fuentes previstas de financiación para el proyecto.

### **12.2. Seguro**

El promotor dispone de un seguro contratado con la compañía Zurich seguros que cubre los conceptos y compensaciones establecidos en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

## **13. Informe y publicación de los resultados**

### **13.1. Informe final**

Se realizará un informe final del estudio considerando todos los pacientes incluidos en el mismo. Esto será de aplicación también en caso de finalización prematura del estudio por cualquier causa.

Se enviará un informe final del estudio al Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, así como a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

### **13.2. Publicación**

El promotor velará por la publicación de los resultados del estudio. El promotor coordinará la publicación del estudio en su totalidad y velará por la aplicación de las normas de autoría correspondientes en base a las instrucciones incluidas en las normas "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals; Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Authorship and Contributorship."(40)

Todos los resultados del estudio son de la propiedad exclusiva del Promotor. Los investigadores se comprometen a no publicar total ni parcialmente los resultados del presente estudio sin el acuerdo expreso y escrito del Promotor.

## 14. Referencias

1. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361–8.
2. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218–27
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85–9.
4. Rudwaleit M, Landewe R, Van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:770–6.
5. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; Suppl 2. OP-0168
6. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58–67
7. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;22:319–34.
8. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6 Suppl 28):S16–22.
9. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis –data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:404–9.
10. Grupo ESPOGUIA. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Madrid, Sociedad Española de Reumatología 2009
11. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325–9.
12. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756–65.
13. Van der Heijde D, Maksymowych WP. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:949–54.
14. Coates LC, Cawkwell LS, Bennett NWFNgAN, Bryer DJ, Fraser AD, Emery P, Marzo-Ortega H. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:897–900.
15. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006 May 17;295(19):2275-85.

16. Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: safety aspects of taking the risk. *Autoimmun Rev.* 2011 Jul;10(9):563-8
17. Busquets N, Carmona L, Surís X. Revisión sistemática: eficacia y seguridad del tratamiento anti-TNF en pacientes ancianos. *Reumatol Clin* 2011;07:104-12
18. Baraliakos, X., J. Listing, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(3): R439-44
19. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Schwegig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44: 342–8.
20. Torrente, V., Gratacos, J., Juanola, X., Sanmarti, R., Suarez, D., Moreno, M., et al; Infliximab Withdrawal in Patients with Spondyloarthritis Who Presented Criteria of Clinical Disease Remission. An Open Study of Clinical Practise (REMINEA) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60 Suppl 10 :1785
21. Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol.* 2011 Jul;30(7):993-6.
22. Baraliakos, X, Listing J, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007; 34(3): 510-5
23. Inman RD, Maksymowych WP. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37:1203–10.
24. Jois RN, Leeder J, Gibb A, Gaffney K, Macgregor A, Somerville M, et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis—clinically- and cost-effective. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1566–9.
25. Keeling S, Oswald A, Russell AS, Maksymowych WP. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3 mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year followup. *J Rheumatol.* 2006;33: 558–61
26. Juanola X, Zarco P, Sanz J, Muñoz S, Mulero J, Linares LF, Gratacós J, García R, Fernández C, Collantes E, Batlle E, Ariza R, Loza E. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011;7(2):113–123).
27. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D, for the Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53
28. Ankylosing Spondylitis Assessment Study) (Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar 17
29. European Medicines Agency. International Conference on Harmonisation (ICH) Topic E9 (CPMP/ICH/363/96).
30. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data of retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959;22:719-748
31. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A, Scrivo R, Valesini G. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with

- ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct;66(10):1393-7.
32. Newcombe, R.G. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statistics in Medicine* 1988;17:873-890.
33. Janet D. Elashoff (2005) nQuery Advisor Version 6.01. Statistical Solutions, Cork, Ireland. URL: <http://www.statsol.ie/index.php?pageID=2>, last access 18-Oct-2011)
34. ICH Topic E 6 (R1): Note for guidance on good clinical practice. CPMP/ICH/135/95. [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf), last access 20-Oct-2011
35. Good Clinical Data Management Practice, Version 4, Society for Clinical Data Management (SCDM), October 2005
36. EMEA. Reflection on expectations for electronic source documents used in clinical trials. London, 17 October 2007
37. Directive 9 Guidance for Industry. Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application (August 2003)
38. FDA. Guidance for Industry. Computerized Systems Used in Clinical Investigations (May 2007)
39. FDA. Guidance for Industry. Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application (August 2003)
40. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals; Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Authorship and Contributorship, 2010. URL: [http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html), last access 20-Oct-2011.
41. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Toyos FJ, Navarro-Sarabia F. Adaptación transcultural y validación de una versión en español de un instrumento específico para medir calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con espondilitis anquilosante: el ASQoL. *Reumatol Clin*. 2006;2(2):64-9.
42. Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J, van der Heijde D. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:249–251.

# Anexo 1

## Escala BASDAI (10)

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta.

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la **ÚLTIMA SEMANA**.

**Fatiga** 1. ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna					Muchísima					

**Dolor espinal** 2. ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a su espondilitis?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguno					Muchísimo					

**Artritis periférica** 3. ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguno					Muchísimo					

**Entesitis** 4. ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna					Muchísima					

**Intensidad de la rigidez matutina** 5. ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna					Muchísima					

**Duración de la rigidez matutina** 6. ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 horas		media hora			1 hora		1 hora y media		2 horas o más	

## Anexo 2

### Escala BASFI (10)

Por favor marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo  10 )  
Todas las preguntas se refieren a la **última semana**.

1. ¿Puede ponerse los calcetines (o medias) sin la ayuda de otros medios externos?

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
fácilmente					imposible					

2. ¿Puede agacharse a recoger un bolígrafo del suelo sin la ayuda de otros medios?

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
fácilmente					imposible					

3. ¿Puede alcanzar un objeto elevado sin la ayuda de alguien o de otros medios?

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
fácilmente					imposible					

4. ¿Puede usted levantarse de una silla sin utilizar las manos o alguna otra ayuda?

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
fácilmente					imposible					

5. ¿Puede usted darse la vuelta en la cama sin ayuda?

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
fácilmente					imposible					

6. ¿Puede permanecer de pie durante 10 minutos sin sentir molestias?

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
fácilmente					imposible					

7. ¿Puede subir 12-15 escalones poniendo sólo un pie en cada uno de ellos sin utilizar el pasamanos o algún otro tipo de apoyo?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
fácilmente imposible

8. ¿Puede usted mirar por encima de su hombro sin tener que volverse?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
fácilmente imposible

9. ¿Puede realizar actividades que requieran esfuerzo: ejercicio, deporte, jardinería?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
fácilmente imposible

10. ¿Puede realizar actividades durante todo el día, en el hogar o en el trabajo?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
fácilmente imposible

## Anexo 3

### Cuestionario ASQoL (41)

#### Anexo 1. ASQoL, cuestionario específico de calidad de vida en espondilitis anquilosante

Las siguientes frases han sido pronunciadas por pacientes con espondilitis anquilosante. Por favor, léalas detenidamente y responda sí o no según la frase se corresponda o no a su situación EN ESTE MOMENTO.

1. Mi estado de salud me impide ir a algunos sitios	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2. A veces tengo ganas de llorar	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
3. Tengo dificultad para vestirme	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
4. Tengo que hacer un esfuerzo para realizar tareas en casa	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
5. Me es imposible dormir	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
6. No puedo realizar actividades con la familia o amigos	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
7. Siempre me siento cansado/a	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
8. Tengo que dejar lo que estoy haciendo para descansar	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
9. Tengo dolor insoportable	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
10. Me lleva mucho tiempo arrancar por la mañana	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
11. Soy incapaz de realizar tareas en casa	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
12. Me canso fácilmente	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
13. Con frecuencia me siento frustrado/a	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
14. El dolor siempre está ahí	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
15. Me siento un/a perdedor/a	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
16. Me cuesta trabajo lavarme el pelo	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
17. Mi enfermedad me baja la moral	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
18. Me preocupa desmoralizar a la gente de mi alrededor	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

## Anexo 4

Criterios de Dougados para la evaluación del consumo de AINEs durante el estudio. (42)

Recomendaciones de la ASAS para la recogida de información sobre el uso de AINEs en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos de espondiloartritis:

NSAID intake since the last visit		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
NSAID name	Average daily intake	Days with intake	Starting date	Ending date
.....	/ / / / / mg	<input type="checkbox"/> <1 day/week <input type="checkbox"/> 1–3 days/week <input type="checkbox"/> 3–5 days/week <input type="checkbox"/> ≥5 days/week <input type="checkbox"/> Everyday	/ / / / / / / /	/ / / / / / / / Ongoing

ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

### Criterios de evaluación del uso de AINEs:

Tan pronto como la información contenida en la tabla 1 se encuentra disponible (por ejemplo, el nombre, la dosis media, el número de días de consumo durante un período de tiempo, se recomienda considerar los datos en términos de dosis equivalente de AINE en mg / día en una Escala 0-100, empleando la tabla de equivalencias siguiente:

Table 2 ASAS-NSAID equivalent score

NSAID	Dose comparable to 150 mg of diclofenac	Maximum dose used in AS	Consensus
Diclofenac	/	n=60* 150 (150–200)	150
Naproxen	n=57 1000 (1000–1000)	n=59 1000 (1000–1500)	n=47/50† 1000
Aceclofenac	n=15 200 (200–200)	n=14 200 (200–200)	n=29/29 200
Celecoxib	n=61 400 (300–400)	n=60 400 (400–400)	n=47/50 400
Etodolac	n=15 600 (400–800)	n=13 600 (600–600)	n=17/20 600
Etoricoxib	n=36 90 (90–90)	n=37 120 (90–120)	n=42/46 90
Flurbiprofen	n=13 200 (200–300)	n=13 300 (200–300)	n=15/18 200
Ibuprofen	n=54 2400 (1600–2400)	n=54 2400 (2400–2400)	n=39/45 2400
Indometacin	n=57 150 (100–150)	n=58 150 (150–200)	n=42/47 150
Ketoprofen	n=26 200 (200–200)	n=25 200 (200–300)	n=21/23 200
Meloxicam	n=58 15 (15–15)	n=55 15 (15–22.5)	n=42/48 15
Nimesulide	n=8 200 (200–200)	n=9 200 (200–200)	n=16/16 200
Phenylbutazone	n=28 400 (200–500)	n=28 400 (250–600)	n=25/28 400
Piroxicam	n=51 20 (20–20)	n=50 20 (20–40)	n=46/46 20
Tenoxicam	n=17 20 (20–20)	n=16 25 (20–40)	n=18/18 20

Results of the survey evaluating the opinion of ASAS members about the comparable efficacy of each NSAID with 150 mg of diclofenac.

Values given are:

\*first row, n=number of ASAS members giving an answer to the question; second row, median dose in mg (tertiles).

†first row, n=number of ASAS members who have voted in favour of such a dose/the total number of ASAS members who have voted; second row, agreed dose.

AS, ankylosing spondylitis; ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

La equivalencia para diclofenaco 150 mg diarios se establece en 100.

Cuando el número exacto de días con la ingesta de AINE no esté disponible, (por lo general cuando el intervalo de tiempo entre dos visitas es superior a 2 semanas), se hará referencia a la estimación semicuantitativa incluida en la tabla. En este caso, se asignarán las siguientes puntuaciones:

- "todos los días" = 7/7
- ">5 días por semana" = 6/7
- "3 a 5 días / semana" = 4/7
- "1 a 3 días / semana" = 2/7
- "≤ 1 día / semana" = 0,5

si el paciente no tomó ningún AINE durante el período se asignará un 0

La fórmula general de cálculo es el siguiente: (puntuación equivalente AINE) x (días de la ingesta durante el período de interés) x (días por semana) / (período de interés en días)

2. Cuando el nombre y la dosis de la ingesta de AINE no están disponibles pero el número de días con la ingesta de AINE está disponible, la recomendación es presentar los resultados como el porcentaje de días con consumo de AINE durante el período de tiempo.

3. Cuando los únicos datos disponibles son el consumo de AINE en una determinada visita, la recomendación es presentar los resultados como porcentaje de los pacientes tomando un AINE dicha visita