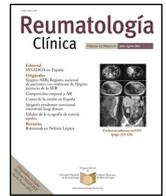




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Niveles de fármacos anti-TNF α en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis

Erardo Meriño-Ibarra* y Francisco Javier Manero Ruíz

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de septiembre de 2020

Aceptado el 3 de junio de 2021

On-line el 6 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Niveles de anti-TNF α

Artritis reumatoide

Espondiloartritis

R E S U M E N

Antecedentes y objetivos: El conocimiento de los niveles de fármacos anti-TNF α puede modificar el tratamiento en pacientes con artritis reumatoide (AR) y espondiloartritis (EspA).

Objetivos: Comparar los niveles de anti-TNF α en los pacientes con AR vs. EspA, en diferentes situaciones clínicas.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional donde se midieron los niveles de anti-TNF α y la presencia de anticuerpos antifármacos en pacientes seleccionados consecutivamente, utilizando la técnica de ELISA.

Resultados: Se estudiaron 53, 73 y 78 pacientes en tratamiento con infliximab, adalimumab y etanercept, respectivamente. Los niveles medios de fármaco en pacientes con dosis estándar fueron: infliximab 2,2 μ g/ml (1,4-5,2), adalimumab 4,9 μ g/ml (0,8-8,9) y etanercept 3,1 μ g/ml (2,3-4,4). No se encontraron diferencias en los niveles fármacos según la actividad de la enfermedad, sin embargo, hubo diferencias en los niveles de etanercept e infliximab según el uso de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMEsc).

Conclusiones: Los niveles de fármacos anti-TNF α se verán modificados por el tratamiento con FAMEsc.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Anti-TNF α Drug Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis

A B S T R A C T

Background and objectives: Knowledge of the levels of anti-TNF α drugs can modify treatment in patients with rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA).

Objectives: To compare the levels of anti-TNF α in patients with RA vs SpA, in different clinical situations.

Materials and methods: A retrospective, observational study was conducted. Levels of anti-TNF α and the presence of anti-drug antibodies were measured in consecutively selected patients, using the ELISA technique.

Results: Fifty-three, 73 and 78 patients treated with infliximab, adalimumab and etanercept were studied, respectively. The median drug levels in patients using standard doses were infliximab 2.2 μ g/ml (1.4-5.2), adalimumab 4.9 μ g/ml (0.8-8.9) and etanercept 3.1 μ g/ml (2.3-4.4). There were no differences in drug levels according to disease activity but we found differences in etanercept and infliximab levels according to DMARD use.

Conclusions: Levels of anti-TNF α drugs will change with DMARD treatment.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Anti-TNF α levels

Rheumatoid arthritis

Spondyloarthritis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eemerinnoi@salud.aragon.es (E. Meriño-Ibarra).

Introducción

En los pacientes con artritis reumatoide (AR) en tratamiento con fármacos dirigidos contra el TNF α (anti-TNF α) se ha encontrado correlación entre los niveles del fármaco y la respuesta clínica¹. Por ejemplo, en pacientes tratados con infliximab la presencia de anticuerpos antifármaco (AcAf) provoca pérdida de respuesta, reacciones infusionales y mayor retirada del tratamiento². Estos datos no son exclusivos de la AR y han sido descritos también en la espondiloartritis (EspA), donde la presencia de los anticuerpos anti-infliximab y anti-adalimumab aparece en los pacientes no respondedores y en el caso de infliximab también se relaciona con las reacciones infusionales, favoreciendo el cambio a otro fármaco³.

Se dispone de diversas técnicas de medición de niveles de fármacos con diferente estandarización⁴, creando incertidumbre en cuanto al valor de la medición de dichos niveles. Recientemente se ha publicado un artículo de consenso con el objetivo de reducir esta incertidumbre en el ámbito español⁵.

Los objetivos de este estudio fueron comparar el niveles de anti-TNF α en los pacientes con AR vs. EspA, en los pacientes en remisión/baja actividad de la enfermedad (BAE) vs. no remisión/no BAE según la enfermedad reumática y conocer la influencia del uso de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc) sobre dichos niveles.

Material y métodos

En nuestro centro se encontraban bajo tratamiento con fármacos anti-TNF α un total de 474 pacientes, de ellos, con infliximab 51 pacientes, adalimumab 198 pacientes y 225 pacientes con etanercept. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional donde se midieron los niveles de anti-TNF α y la presencia de AcAf en un grupo de pacientes, seleccionados de forma consecutiva, que acudieron a consultas del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos en tratamiento con anti-TNF α

Criterios de exclusión

- Pacientes que declinen participar en el estudio
- Pacientes en seguimiento en otros centros hospitalarios
- Diagnósticos diferentes a AR o EspA

Los métodos más usados para la medición de niveles son el ELISA *sandwich* y el ELISA indirecto⁴. En nuestro estudio, la muestra se obtuvo el mismo día en que correspondía administrarse el fármaco (nivel valle), utilizando el test Promonitor[®] de Laboratorios Grifols (ELISA *sandwich*) y según metodología descrita por Chen DY et al.¹. En casos con niveles indetectables de anti-TNF α se realizó la medición de AcAf, utilizando el test Promonitor[®] de Laboratorios Grifols (ELISA tipo puente).

Se recogieron los siguientes datos de la historia clínica de los pacientes:

- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Tipo y pauta de tratamiento biológico y FAMEsc
- Adherencia: porcentaje de la dosis prescrita del fármaco que retira el paciente de la farmacia hospitalaria
- Actividad de la enfermedad: considerando remisión/baja actividad a los pacientes con AR cuando tenían un DAS28 (PCR) \leq 3,2 y en pacientes con EspA un BASDAI \leq 4 y ASDAS (PCR) \leq 2,1. Los

índices de actividad se obtuvieron de la consulta anterior a la medición de los niveles

Con estos datos se obtuvo un grupo de pacientes con AR y EspA y en cada uno, subgrupos con dosis de fármaco según ficha técnica (dosis estándar) y otros con dosis inferiores a las recomendadas (dosis subóptima), así como pacientes con/sin tratamiento con FAMEsc.

Aspectos éticos

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la realización de este estudio, y para la utilización de las muestras biológicas para investigación biomédica. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Método estadístico

Variables cuantitativas: se determinó su distribución con el estadístico Kolmogorov-Smirnov (corrección de Lilliefors), en variables con $N < 50$ se aplicó el estadístico de Shapiro-Wilk; si la distribución fue normal se determinó la media y desviación estándar (DE), en variables con distribución no paramétrica se determinó la mediana y rango intercuartil (RI). Para diferencias entre medias y entre medianas: estadísticos la *t* de Student y la *U* de Mann-Whitney, respectivamente. Para variables cualitativas: tablas de contingencia 2×2 con la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson. Los procedimientos estadísticos se realizaron con el programa estadístico R y se calcularon con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Se estudiaron un total de 53, 73 y 78 pacientes en tratamiento con infliximab, adalimumab y etanercept, respectivamente, en todos los casos se realizó una sola extracción de muestras. Se excluyeron 11 pacientes por AcAf y ausencia de niveles de fármaco: 3 (5,6%) tratados con infliximab, todos con EspA, ninguno tratado con FAMEsc; 8 (11%) tratados con adalimumab, 2 con AR en tratamiento con leflunomida, 6 pacientes con EspA, uno tratado con leflunomida, los 5 restantes sin FAMEsc. No se detectaron anticuerpos anti-etanercept.

No se encontraron diferencias en los niveles de fármacos según: tipo de enfermedad ni actividad de esta. Los pacientes con AR tenían una mediana de DAS28: 2,79 (RI: 2,27-3,62) y aquellos con EspA tenían un BASDAI de 3,47 (DE: 2,2) y un ASDAS de 1,70 (1,40-2,27). En la [tabla 1](#) se muestran las variables estudiadas.

El 33,6% de los pacientes tenía dosis de anti-TNF α por debajo de las recomendadas según ficha la técnica y el porcentaje de remisión/BAE en casos con AR y EspA era del 74,3 y 77,8%, respectivamente. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 12,9 años (RI: 7,49-22,5), sin diferencias entre las enfermedades ([tabla 1](#)) y la adherencia fue \geq 80% en el 88,6% de los casos.

Los niveles de fármaco en los pacientes con dosis estándar de anti-TNF α fueron de 2,2 μ g/ml (1,4-5,2), 4,9 μ g/ml (0,8-8,9) y 3,1 μ g/ml (2,3-4,4) para infliximab, adalimumab y etanercept, respectivamente ([tabla 2A](#)), sin diferencias según la enfermedad reumática (datos no mostrados). Tampoco encontramos diferencias en el grupo de casos con dosis estándar de fármacos, segmentando según tipo y actividad de la enfermedad ([tabla 2B](#)). Al dividir los pacientes con dosis estándar de fármacos según tratamiento con/sin FAMEsc, obtuvimos diferencias significativas en los niveles séricos de infliximab y etanercept, los niveles de adalimumab fueron similares en ambos grupos ([tabla 2C](#)) y subdividiendo estos

Tabla 1
Resumen de las variables evaluadas, según la enfermedad reumática

Variable	Artritis reumatoide N = 74	Espondiloartritis N = 119	Todos N = 193	Valor de p
Edad (años) ^a	59,8 (12,6)	54,7 (14,0)	56,7 (13,7)	0,011
Mujeres, N (%)	57 (77)	44 (36,9)	101 (52,3)	0,000
Infliximab (μg/ml)	2,10 (1,70-3,50)	2,9 (0,85-6,50)	2,3 (1,0-5,80)	0,546
Adalimumab (μg/ml)	2,80 (1,80-6,10)	5,40 (1,50-8,95)	3,80 (1,80-8,60)	0,272
Etanercept (μg/ml)	2,60 (1,20-4,00)	2,0 (0,83-3,20)	2,40 (1,0-3,45)	0,200
Terapia biológica, N	74	119	193	0,022
Infliximab, N (%)	16 (21,6)	34 (28,6)	50 (25,9)	
Adalimumab, N (%)	19 (25,7)	46 (38,6)	65 (33,7)	
Etanercept, N (%)	39 (52,7)	39 (32,8)	78 (40,4)	
Tiempo evolución de la enfermedad, (años)	12,6 (8,20-21,4)	13,1 (6,64-22,9)	12,9 (7,49-22,5)	0,877
Tiempo con terapia biológica, (años)	5,87 (2,05-9,53)	4,20 (1,80-9,14)	4,85 (1,82-9,26)	0,386
IMC, (kg/m ²)	26,2 (22,6-29,1)	25,8 (23,3-29,8)	26,1 (23,1-29,6)	0,325
PCR, (mg/dl)	0,27 (0,13-0,70)	0,24 (0,11-0,58)	0,26 (0,13-0,61)	0,555
DAS28, (PCR)	2,79 (2,27-3,62)	–	2,79 (2,27-3,62)	
BASDAI ^a	–	3,47 (2,2)	3,47 (2,2)	
ASDAS, (PCR)	–	1,70 (1,40-2,27)	1,70 (1,40-2,27)	
FAMEsc, N (%)	50 (67,5)	27 (22,6)	77 (39,8)	0,000
Metotrexato, N (%)	33 (44,5)	19 (15,9)	52 (26,9)	
Leflunomida, N (%)	16 (21,6)	5 (4,2)	21 (10,8)	
Sulfasalazina, N (%)	1 (1,63)	3 (2,53)	4 (2,1)	
Casos con dosis subóptima de anti-TNFα, N (%)	26 (35,1)	39 (32,7)	65 (33,6)	0,735
Infliximab, N (%)	5 (6,7)	9 (7,56)	14 (7,25)	
Adalimumab, N (%)	5 (6,7)	14 (11,7)	19 (9,84)	
Etanercept, N (%)	16 (21,6)	16 (13,4)	32 (16,5)	
Remisión/baja actividad, N (%)	55 (74,3)	88 (77,8)	143 (76,5)	0,575

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score 28-joint counts; FAMEsc: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

^a Datos expresados como media (desviación estándar), resto de variables cuantitativas continuas expresados como mediana (rango intercuartil).

casos según la enfermedad reumática, solo mostraron diferencias los niveles de etanercept en pacientes con EspA (tabla 2C1).

Discusión

El nivel de fármaco alcanzado tras la pauta estándar de tratamiento puede ser diferente entre pacientes, sin embargo, el nivel de fármaco necesario para alcanzar la remisión puede no diferir, de ahí la importancia de conseguir evidencias que apoyen la monitorización de los niveles de anti-TNFα⁶.

Los pacientes estudiados eran bastante homogéneos, incluso entre los que estaban en remisión y no remisión, por ejemplo, los pacientes con AR tenían índices de actividad bajos de forma general, lo cual pudo haber contribuido a que las diferencias en los niveles de fármacos no sean llamativas al comparar entre los diferentes subgrupos de pacientes.

Con respecto al infliximab, el estudio de Jurado T et al. encontraron que la mayoría de los pacientes con AR en remisión en la semana 54 tras la perfusión, tenían niveles de 4,4 μg/ml en la 6.ª semana⁷, en nuestro estudio a la semana 12, encontramos, lógicamente, niveles más bajos de infliximab, sin diferencias en los grupos en remisión/BAE vs. no remisión/no BAE. Nuestros resultados no muestran diferencias entre los niveles de infliximab entre AR y EspA, sin embargo, Padilla-Martínez EM et al. encuentran niveles valle de infliximab diferentes entre las 2 enfermedades⁸, pero sin excluir del análisis los casos con AcaF y con un tamaño de la muestra menor.

Sanmarti R et al. encontraron niveles de adalimumab de 6,9 μg/ml en pacientes con AR en remisión⁹ y Pouw MF et al., sugieren que debían tener niveles entre 5-8 μg/ml¹⁰, similar a lo

encontrado en nuestro estudio en pacientes en remisión. Finalmente, Kneepkens EL et al. obtuvieron un nivel de etanercept de 3,8 μg/ml (2,5-5,2) en pacientes con EspA con ASDAS < 2,1¹¹ y Sanmarti R et al. obtuvieron, en pacientes con AR en remisión, niveles de etanercept de 2,3 μg/ml⁹, nuestros resultados fueron similares en ambas enfermedades excluyendo los pacientes con dosis subóptimas.

Los niveles de anti-TNFα pueden verse afectados por diferentes factores como la comorbilidad, la vía de administración del fármaco, la formación de AcaF o el uso de FAMEsc¹². En nuestro estudio encontramos diferencias en los niveles de fármacos entre pacientes con/sin FAMEsc para infliximab y etanercept, sin embargo no encontramos diferencias para los niveles de adalimumab, no obstante, Vogelzang EH et al. encuentran mayores niveles de adalimumab en pacientes con AR o artritis psoriásica tratados con metotrexato¹³.

En general, no encontramos diferencias en los niveles de fármacos según la actividad de la enfermedad, quizás por la homogeneidad de la muestra en este aspecto, sin embargo, si añadimos un FAMEsc, entonces sí aparecen diferencias, fundamentalmente en EspA. ¿Sugiere esto la necesidad de usar siempre FAMEsc asociado a anti-TNFα? Probablemente no de forma rutinaria, pero esta opinión podría ser diferente si valoráramos otros biomarcadores como el genotipo CXCL12 o HLA-DQA1*05^{14,15}.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que al ser observacional, retrospectivo y de práctica clínica, no siempre contamos con el resultado de todas las variables estudiadas. Además, al realizar subdivisiones de la muestra, esta se redujo, y en algunos casos, perdiendo representatividad de la población estudiada.

Tabla 2

Niveles de fármaco anti-TNF α en pacientes con dosis estándar. A: Resultados globales. B: Niveles de fármacos anti-TNF α según enfermedad reumática y según remisión/baja actividad de la enfermedad vs. no remisión/no baja actividad de la enfermedad. C: Niveles de fármacos según tratamiento con FAMEsc y C1 según enfermedad reumática

A		Niveles de anti-TNF α (μ g/ml), N = 128		
Infliximab		2,2 (1,4-5,25)		
Adalimumab		4,9 (0,8-8,9)		
Etanercept		3,1 (2,3-4,4)		
B				
Remisión/BAE vs. no remisión/no BAE				
Artritis reumatoide N = 48				
	Remisión/BAE N = 33	No remisión/no BAE N = 15		Valor de p
Infliximab	2,0 (1,5-2,8)	3,4 (3,4-3,4)		0,427
Adalimumab	6,4 (2,8-8,0)	2,0 (0,23-3,4)		0,128
Etanercept	2,7 (2,3-4,2)	4,0 (3,1-4,3)		0,366
Espondiloartritis N = 80				
	Remisión/BAE N = 55	No remisión/no BAE N = 25		Valor de p
Infliximab	4,4 (1,4-7,55)	2,4(1,0-6,2)		0,563
Adalimumab	6,6 (0,45-9,95)	7,2 (1,85-8,9)		0,999
Etanercept	2,8 (2,4-3,4)	4,2 (2,35-6,65)		0,219
C				
	FAMEs N = 52	No FAMEs N = 76		Valor de p
Infliximab	4,0 (2,2-6,0)	1,8 (1,0-2,4)		0,035
Adalimumab	4,2 (0,7-8,8)	4,9 (1,2-9,1)		0,607
Etanercept	3,4 (2,6-4,7)	2,5 (1,8-3,7)		0,039
C1				
Artritis reumatoide N = 48				
	FAMEs N = 32	No FAMEs N = 16		Valor de p
Infliximab	2,2 (1,8-5,2)	2,0 (1,55-2,75)		0,520
Adalimumab	1,9 (0,7-7,45)	3,9 (3,55-4,8)		0,539
Etanercept	3,2 (2,6-4,2)	3,2 (1,95-4,9)		0,833
Espondiloartritis N = 80				
	FAMEs N = 20	No FAMEs N = 60		Valor de p
Infliximab	5,4 (3,4-7,4)	2,1 (0,95-6,65)		0,223
Adalimumab	9,3 (6,6-10,2)	6,3 (0,55-9,7)		0,607
Etanercept	4,4 (3,3-6,1)	2,5 (1,95-3,25)		0,008

BAE: baja actividad de la enfermedad; FAMEsc: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos; Resultados expresados en mediana (rango intercuartil).

En resumen, planteamos que los niveles de fármacos anti-TNF α se verán modificados por el tratamiento con FAMEsc.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas públicas ni privadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chen DY, Chen YM, Tsai WC, Tseng JC, Chen YH, Hsieh CW, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1–10. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203893>.
- Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1445–52. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker124>.
- Arstikyte I, Kapleryte G, Butrimiene I, Venalis A, Shi G. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with TNF α blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Biomed Res Int*. 2015;2015:7–9. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/604872>.
- Terc M, Ogrič M, Terčelj M, Praprotnik S, Tomšič M, Božič B, et al. Detection of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with

- rheumatoid arthritis: A comprehensive overview of methodology pitfalls and benefits. *Immunol Res*. 2017;65:172–85. <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-016-8824-8>.
- Rosas J, Martín-López María, Otón T, Balsa A, Calvo-Alén J, Sanmartí R, et al. Aspectos prácticos de la medición de los niveles de fármacos biológicos y de anticuerpos antifármaco en artritis reumatoide y espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2020;16:378–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.006>.
- den Broeder AA, van Herwaarden N, van den Bemt BJF. Therapeutic drug monitoring of biologicals in rheumatoid arthritis: A disconnect between beliefs and facts. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:266–75. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000487>.
- Jurado T, Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, Navarro-Compán V, Rispen T, Vries de A, et al. Predictive Value of Serum Infliximab Levels at Induction Phase in Rheumatoid Arthritis Patients. *Open Rheumatol J*. 2017;11:75–87. <http://dx.doi.org/10.2174/1874312901711010075>.
- Padilla- Martínez EM, Romero-Sánchez C, Bello-Gualtero JM, Mesa-Betancourt AM, Bautista Molano W, Valle OR. Drug Levels and Antibodies Against TNF-blockers in Spondyloarthritis and Rheumatoid Arthritis are Associated with the Activity but they do Not Predict it. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15:329–35. <http://dx.doi.org/10.2174/1573397115666190708113601>.
- Sanmartí R, Inciarte-Mundo J, Estrada-Alarcon P, Garcia-Manrique M, Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, et al. Towards optimal cut-off trough levels of adalimumab and etanercept for a good therapeutic response in rheumatoid arthritis Results of the INMUNOREMAR study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:e42. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207530>.
- Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Der Kleij D, Aarden L, Rispen T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: The concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:513–8. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204172>.
- Kneepkens EL, Krieckaert CLM, van Der Kleij D, Nurmohamed MT, van Der Horst-Bruinsma IE, Rispen T, et al. Lower etanercept levels are associated with high Disease activity in ankylosing spondylitis

- patients at 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1825–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205213>.
12. Mould DR. The Pharmacokinetics of Biologics: A Primer. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 1:61–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000437077>.
 13. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, Kneepkens EL, Rispens T, Wolbink GJ, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:474–5, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206588>.
 14. Ducourau E, Rispens T, Samain M, Dernis E, Le Guilchard F, Andras L, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: A multicentric randomised trial. *RMD Open.* 2020;6:6, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001047>.
 15. Hässler S, Bachelet D, Duhaze J, Szely N, Gleizes A, Abina SHB, et al. Clinicogenomic factors of biotherapy immunogenicity in autoimmune disease: A prospective multicohort study of the ABIRISK consortium. *PLoS Med.* 2020;17:e1003348, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003348>.