

**Exposición Pública de las Recomendaciones de
la Sociedad Española de Reumatología sobre el
Uso de Terapias Biológicas en Espondiloartritis
Axial**

Índice

1. Introducción	3
2. Listado de grupos de interés registrados	4
3. Valoraciones del Grupo Elaborador de las recomendaciones a las alegaciones de los GI participantes	5

1. Introducción

Las Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el Uso de Terapias Biológicas en Espondiloartritis Axial han sido sometidas a un proceso de Exposición Pública con el objetivo de recoger la opinión de los socios miembros de la SER y otros grupos de interés (GI): industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes, que NO han participado en las fases previas de redacción del documento.

Para conseguir este objetivo estuvo disponible, en la página web de la SER y durante un periodo de 15 días, el borrador del documento y un formulario de recogida de alegaciones. El formulario permitió recoger la valoración de la evidencia y las recomendaciones incluidas por el grupo elaborador, así como la argumentación científica o aportación de evidencia adicional en caso de que fuera necesario.

Las alegaciones recogidas fueron posteriormente evaluadas por el grupo elaborador de las recomendaciones, quien en última instancia decidía tenerlas o no en cuenta, de forma parcial o total.

2. Listado de grupos de interés registrados

A continuación, se recoge el listado de los grupos de interés que han participado en este proceso.

- **Abbvie**
- **Novartis**
- **Pfizer**
- **UCB**
- **MSD**
- **Socios SER**

3. Valoraciones del Grupo Elaborador de las recomendaciones a las alegaciones de los GI participantes

A continuación, se recogen las alegaciones recibidas por los distintos grupos de interés participantes en el proceso de Exposición Pública de las Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el Uso de Terapias Biológicas en Espondiloartritis Axial. También se incluyen las respuestas a las mismas del Grupo de panelista elaborador del documento.

Nº comentario	GI registrado	Apartado	Alegaciones	Respuestas Grupo Elaborador Recomendaciones
1	Socios SER	Recomendación 7	Según la experiencia el metotrexato es eficaz en la afectación periférica de las EspA, incluidas las entesitis y dactilitis, más que la sulfasalazina. Es cuestión de llegar a las dosis adecuadas, de hasta 30 mg/sem. S.c.	Alegación no aceptada. Aunque la ausencia de evidencia no implica evidencia de ausencia, no hay estudios que muestren la eficacia de metotrexato en el tratamiento de la dactilitis o entesitis en pacientes con espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial no radiográfica que son la población de pacientes objetivo de este consenso; por lo que se decide no incluir en las recomendaciones. Incluso en la artritis psoriásica en donde la prevalencia de dactilitis es mayor, en una revisión sistemática publicada recientemente (2016) por (Maese J et al Eficacia de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos en artritis psoriásica: una revisión sistemática) los resultados mencionados están casi ausentes sobre el desenlace de dactilitis, ya que sólo han comunicado en el estudio OSPAL (Behrens et al.19, 2013) que la proporción del 51,2% de pacientes experimentan una mejoría significativa, desde la basal a la visita final.
2	Socios SER	General	Aunque el documento es para la TB en las EAs hay consideraciones generales de diagnóstico y evaluación, así como opiniones sobre los AINEs. En todo ello se encuentra	Alegación no aceptada. El consenso de terapia biológica no entra a valorar la eficacia de la terapia física (TF) o rehabilitación

			<p>a faltar la opinión sobre la terapia física que al principio se denomina Terapia física (TF) y en el algoritmo rehabilitación, deberíais unificar el termino-concepto.</p> <p>En el anterior documento de recomendaciones se especificaba algo más sobre la eficacia de la TF y que se entiende o cual es la terapia física más adecuada.</p> <p>El documento tiene la tendencia de pasar muy rápidamente a la TB sin entretenernos a evaluar la eficacia de la terapia física y AINE ¿realmente si en 3 meses no funciona el AINE se debe pasar a TB? Esto es lo que sugiere el algoritmo.</p>	<p>(RHB) en los pacientes con EspAax. Para ello pueden remitirse a la recientemente elaborada ESPOGUIA.</p> <p>En cuanto a la segunda cuestión, según el criterio de los panelistas y por los datos publicados, tres meses son suficientes para determinar la eficacia de los AINE.</p>
3	Socios SER		Hay que corregir en profundidad la bibliografía	El contenido del documento tiene que pasar ahora por un proceso de maquetación que se inicia después de tener el documento definitivo. Entonces se corrige y unifica el estilo de la bibliografía.
4	Socios SER		Añadir secu no contraindicado en ICC, enfermedades desmilitinantes, no datos en oncología y embarazo. Ponerlo en características IL17 y en recomendación 4 general de comorbilidades	Aceptado parcialmente. Se pone en características del fármaco; pero no se cree necesario incorporarlo a recomendación general 4 pues en esta situación ya se expone genéricamente y para todos los fármacos la necesidad de valorar posibles contraindicaciones.
5	Socios SER		Modificar texto de terapia biológica en EspAax-nr donde pone para la prescripción se precisa además de clínica PCR y RNM. Poner que queda a criterio médico en última instancia para permitir a nuestros compañeros poder poner tratamiento a estos pacientes.	Se desestima la observación pues en realidad está indicación está fuera de ficha técnica y por tanto siempre la instauración de estos tratamientos en estas situaciones es a criterio médico. Además, en el artículo queda claro que en última instancia en todas las situaciones prevalece el criterio médico. Por otra parte, poner esta alegación podría conducir a un sobre tratamiento que a la larga fuera contraproducente. Hay que tener en cuenta que en USA el concepto no se acepta y por tanto no se acepta este diagnóstico para indicación de tratamiento y que en Europa y EMA aceptó con el condicionante de actividad biológica demostrada.

6	Abbvie	Algoritmo de Tratamiento	Los únicos principios activos con indicación en Ficha Técnica de espondiloartritis axial no-radiográfica (EspA axial no-Rx) son Adalimumab, Etanercept, Certolizumab y Golimumab. Los restantes productos (Infliximab y Secukinumab) no disponen de dicha aprobación ni de evidencia sólida que respalde su uso en dicha población de pacientes. Entendemos que un aspecto tan importante debería de quedar reflejado en el algoritmo ya que, una vez publicadas, es esta parte de las recomendaciones de la que, probablemente, se hace una mayor diseminación.	Alegación aceptada. Se modifica el algoritmo añadiendo la aclaración de que secukinumab e infliximab no disponen de indicación en esta situación.
7	Abbvie	Recomendación específica 1	Estamos de acuerdo con el siguiente comentario que se puede leer en la discusión del documento: "Los panelistas son, sin embargo, conscientes de que los datos de eficacia y seguridad disponibles para los fármacos anti-TNF son mucho más numerosos y emanan de los ensayos clínicos y de la práctica clínica habitual durante más de dos décadas; lo que sitúa a estos fármacos en un lugar preeminente en el tratamiento de estos pacientes". Más aún, entendemos que dada su importancia, y en línea con lo que se ha hecho con las recomendaciones de otras sociedades científicas ¹ , dicho comentario debería de quedar reflejado tanto en la propia recomendación (recomendación específica 1) como en el algoritmo terapéutico.	Alegación no aceptada. Los panelistas están de acuerdo en que anti-TNF tiene una experiencia de uso mayor y es por ello que lo hacen constar en el apartado de la discusión. Sin embargo, las recomendaciones de la SER van dirigidas a reumatólogos con experiencia en el uso de terapia biológica y la filosofía del documento va en la línea de darles absoluta libertad a la hora de decidir el tratamiento en base a los datos científicos disponibles y su experiencia personal. En este sentido y con datos científicos irrefutables (ensayos clínicos pivotaes) no existen diferencias significativas de eficacia entre las opciones terapéuticas que obliguen a reconsiderar este tema. Es por ello que los panelistas no consideran necesario especificar este apartado ni en la recomendación 1 ni en el algoritmo de tratamiento.
8	Abbvie	Recomendación específica 3	Es bien conocida la escasez de evidencia relativa a los beneficios/riesgos de la reducción de dosis de terapia biológica en pacientes con espondilitis anquilosante y buen control de la enfermedad. Pero, si nos referimos a la población de pacientes con EspA axial no-radiográfica se puede decir que, tal y como queda expresado en las presentes recomendaciones, la evidencia es inexistente y, por lo que se desprende del texto, la experiencia también es insustancial. Es por este motivo, y por la declaración que se hace en el documento sobre la no contemplación de	Alegación aceptada parcialmente: El grupo elaborador está de acuerdo con la alegación que los datos disponibles sobre optimización de terapia biológica en EspAax nr son muy escasos como para efectuar una recomendación basada en la evidencia científica, sin embargo existen datos que permiten sugerir unas recomendaciones a seguir en la práctica clínica, en este sentido y atendiendo a la justa alegación se añade al texto el siguiente párrafo: " Los datos respecto a la respuesta

			<p>criterios fármaco-económicos, por el que nos ha sorprendido la siguiente afirmación: “No existen datos respecto a los pacientes con EspAax-nr, aunque se aconseja seguir la misma pauta que en aquellos con EA”. Sugerimos, en consecuencia, que se suprima la segunda parte de esta frase.</p>	<p>a la optimización en pacientes con EspAax-nr son demasiados escasos como para formular una recomendación basada en la evidencia. Sin embargo, la misma carga de enfermedad de ambas poblaciones (55, 56) y la tasa de respuesta observada a la terapia biológica similar en ambas poblaciones (16, 62-64), aconsejan en pacientes EspAax-nr seguir la misma pauta que en los pacientes con EA"</p>
9	Novartis	General	<p>Cambio sugerido a valoración por el comité evaluador: sustituir el término anti IL 17 por anti IL 17 A: Respecto a la terminología usada para describir el grupo terapéutico, rogamos valoren utilizar la terminología Anti IL 17 A en vez de Anti IL 17 a lo largo de todo el documento y gráficos, dado que estamos actualmente hablando de un solo fármaco aprobado en este grupo para todas las recomendaciones, que es secukinumab cuya afiliación correcta es Anti IL 17 A. Otros fármacos inhibidores de la IL 17 no tiene aprobación para espondiloartritis ni están en fase de sumisión a EMA o AGEMED para esta indicación, por lo que entendemos que el termino genérico anti IL17 en una recomendación podría llevar a confusión o malentendido con moléculas en fases precoces de desarrollo para las que las actuales recomendaciones no serían aplicables.</p>	<p>Alegación aceptada. Se procede a corregir en todo el texto IL-17 por IL-17A.</p>
10	Novartis	Secukinumab	<p>Respecto a Secukinumab, sólo queríamos advertir una errata en el texto en referencia a la molécula (pág. 13), dice: Secukinumab: Es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humanizado dirigido contra la IL-17 A, cuando en realidad secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante completamente humano (cambio sugerido: sustituir humanizado por humano)</p>	<p>Alegación aceptada. Se procede al cambio</p>
11	Novartis	Recomendación específica 8	<p>Creemos interesante revisar la recomendación respecto al tratamiento de las SpA axiales con predominio periférico:</p>	<p>Alegación no aceptada. La recomendación 8 no hace referencia a EspAax con manifestaciones periféricas sino a espondiloartritis</p>

			<p>En el documento se recomienda el tratamiento sólo con Anti TNF y siempre respetando la naturaleza del consenso que han alcanzado, nos planteábamos si al poner “anti-TNF” se refieran a los biológicos cómo concepto en general. En tal caso solicitamos cambiar el término “anti-TNF” por “ fármaco biológico”, “terapia biológica” o “anti-TNF o secukinumab” según prefieran o consideren más oportuno.</p> <p>A continuación, exponemos el racional de nuestro comentario:</p> <p>A nuestro entender, y como se describe en esta recomendación, hay muy poca evidencia sobre la eficacia de los tratamientos sobre estas manifestaciones periféricas en el paciente con SpA Axial, y la mayoría de resultados proceden de estudios en APs. En el caso de Secukinumab, al igual que ha pasado con los Anti TNF, la eficacia sobre estas manifestaciones se puede extraer de los ECA pivotaes de pacientes con APs (Future 1 y Future 2 Suppl Appendix Mease NEJM 2015 y Mc Innes Lancet 2015).</p> <p>En la evidencia publicada con Secukinumab, queda claramente demostrada la eficacia no sólo a nivel articular periférico, si no que en dactilitis y entesitis, de hecho, el outcome medido en los ensayos Future 1 y Future 2 es más restrictivo que en los ECA de Anti TNF, demostrándose con secukinumab importantes tasas de resolución completa de dactilitis y entesitis desde la semana 24 y hasta 3 años de seguimiento (Mease, ACR 2016 y Mc Innes, ACR 2016).</p>	<p>periféricas excluyendo artritis psoriásica por lo que en este contexto no se dispone de ningún dato de eficacia de ninguna otra terapia que no sea anti-TNF. Incluso como queda bien recogido en el texto la terapia con anti-TNF tiene unos datos de eficacia poco robustos ya que no se basan en ECA.</p>
12	Novartis	Algoritmo de tratamiento	<p>Respecto al algoritmo de tratamiento, en el recuadro amarillo con las 3 situaciones especiales, en todas ellas consta únicamente el término Anti TNF. Sin ningún perjuicio al consenso que han alcanzado, nos planteábamos si al poner “anti-TNF” se refieran a los biológicos cómo concepto en general. En tal caso</p>	<p>Alegación aceptada. En este caso el algoritmo hace referencia a EspAax con presencia de artritis periférica, por lo que está plenamente demostrada la eficacia de secu en estas situaciones. Se procede a corregir el algoritmo</p>

			solicitamos cambiar el término “anti-TNF” por “fármaco biológico”, “terapia biológica” o “anti-TNF o secukinumab” según prefieran o consideren más oportuno en el texto dónde aplique.	
13	Novartis	Recomendación específica 4	Respecto a la recomendación 4: Se recomienda que, después del fracaso a un primer anti-TNF, el paciente sea tratado con otro anti-TNF o anti-IL17.: Respetando la naturaleza del consenso que han alcanzado, nos planteábamos si al poner “un primer anti-TNF” se refieran a los biológicos cómo concepto en general. Consideramos que de la forma en que se manifiesta en el documento puede haber confusión y llevar a la conclusión de utilizar un Anti TNF como única opción de tratamiento en primera línea y malinterpretar las recomendaciones del consenso. En tal caso sugerimos cambiar el término “primer anti-TNF” por “primer fármaco biológico”, “primera terapia biológica” y especificar posteriormente en el cuerpo del texto de esta recomendación las opciones que se han consensado tras un primer Anti TNF o tras un primer Anti IL17 A.	Alegación parcialmente aceptada. El grupo de panelistas está parcialmente de acuerdo con la alegación que sugiere la posibilidad de una mala interpretación del texto elaborado. En este sentido se procede a añadir en el texto de la Recomendación 4 el siguiente párrafo: " La recomendación se podía quizá haber formulado cambiando el término "primer anti-TNF" por "primer fármaco biológico", pero en el momento de realizar este documento no había evidencia ni experiencia sobre el fracaso a Anti IL17A y la utilización posterior de un anti-TNF"
15	MSD	Recomendación específica 10	En el documento pone: Recomendación 10: Se recomienda, en pacientes con EspAax y enfermedad inflamatoria intestinal activa o antecedentes de la misma, considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF (Pág. 26 Y 27) "Los fármacos biológicos actualmente indicados en España para la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa son infliximab, adalimumab y vedolizumab" "Golimumab está indicado en colitis ulcerosa pero no en enfermedad de Crohn " EXPOSICIÓN: Como está expresado, resulta algo confuso deducir cuál es la indicación de cada molécula.	Alegación no aceptada. Una vez revisado el texto el grupo elaborador estima que quedan perfectamente clara las indicaciones de cada uno de ellos.

			<p>Proponemos la siguiente redacción:</p> <p>"En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, infliximab, adalimumab y vedolizumab están indicados tanto para enfermedad de Crohn como para colitis ulcerosa, mientras que golimumab tiene indicación sólo para el tratamiento de la colitis ulcerosa".</p>	
16	MSD	Discusión	<p>"En el apartado de pacientes con EA refractaria a terapia convencional se ha decidido situar a los fármacos Anti-TNF y secukinumab al mismo nivel."</p> <p>EXPOSICIÓN:</p> <p>Puesto que el consenso se ha descrito en base a la mejor evidencia científica, tal y como se menciona en el Objetivo del documento (Apartado Resumen) consideramos importante en el apartado de la discusión, y tras la afirmación anteriormente descrita, añadir que se ha decidido situar a los fármacos Anti-TNF y secukinumab al mismo nivel, a pesar de no existir todavía evidencia del cambio a anti-TNF tras fracaso a secukinumab, tal y como se describe en la Recomendación específica 4 del documento</p>	<p>Alegación no aceptada. Los panelistas dejan claro en la recomendación pertinente este aspecto, por lo que no consideran pertinente su repetición en la discusión que tiene más un componente filosófico.</p>
17	MSD	Terapia biológica disponible y recomendación general 4	<p>Fármacos anti-IL-17: Secukinumab (Pág.13)</p> <p>Recomendación General 4: Se recomienda a la hora de establecer un régimen terapéutico tener en cuenta, la eficacia, la opinión del paciente, la seguridad y las comorbilidades. (Pág.17)</p> <p>Exposición:</p> <p>Debido a que la revisión de las recomendaciones está basada en las evidencias disponibles, y uno de los motivos de esta revisión es la aparición de nueva información sobre las terapias biológicas en la espondiloartritis axial, entendemos que en el apartado de "Terapia biológica disponible" concretamente en la página 13, se haga una</p>	<p>Alegación aceptada parcialmente. Se acepta la modificación en el apartado referente a las características del fármaco, sin embargo, no en la recomendación general 4. En esta recomendación se expone de forma genérica y para todos los fármacos la necesidad de valorar en las diferentes situaciones, posibles contraindicaciones y efectos secundarios que se especifican en otros apartados del texto. Por otra parte, la información a la que hace referencia la alegación queda claramente especificada en la recomendación 10 que es donde debe situarse tal información.</p>

			<p>amplia descripción de Secukinumab, tanto en lo referente a datos de eficacia, como de seguridad.</p> <p>No obstante, en este último punto referente a seguridad, y puesto que se menciona factores como el aumento de riesgo de infecciones, tuberculosis y vacunación incluidos en el apartado 4.4 de la Ficha Técnica del fármaco relativo a "Advertencias y precauciones especiales de empleo", creemos que ha de incluirse la siguiente información también incluida en este apartado y relativa a la Enfermedad de Crohn, por no estar esta advertencia en las condiciones de autorización del resto de fármacos Anti-TNF.</p> <p>Enfermedad de Crohn Se debe tener precaución cuando se prescriba Cosentyx a pacientes con enfermedad de Crohn. En los ensayos clínicos se ha observado exacerbaciones, en algunos casos graves, tanto en el grupo de pacientes de Cosentyx como en el de placebo. Se deben vigilar estrechamente los pacientes tratados con Cosentyx con enfermedad de Crohn.</p> <p>Asimismo, consideramos de interés incluir esta información en el apartado la Recomendación General 4: Se recomienda a la hora de establecer un régimen terapéutico tener en cuenta, la eficacia, la opinión del paciente, la seguridad y las comorbilidades. (Pág.17) ya que, tal y como menciona dicha recomendación, las comorbilidades junto con la presencia de manifestaciones extrarticulares son un factor importante a tener en cuenta por el especialista en reumatología y que éste valoraría a la hora de establecer un régimen terapéutico específico.</p>	
18	MSD	Algoritmo de tratamiento	<p>Consideramos por los motivos descritos a continuación, que el algoritmo de tratamiento recogido en el documento debería modificarse y aparecer, bien desdoblado por indicación (diferenciándose EA y EspAax-nr) o por estadios de la enfermedad:</p> <p>En los objetivos y metodología del documento y tras el análisis de la evidencia científica mencionada, se han</p>	<p>Alegación aceptada parcialmente. Se modifica algoritmo de tratamiento recogiendo que secukinumab e infliximab no disponen de indicación para EspAax-nr. No se considera desdoblar el algoritmo en indicaciones ni estadios de la enfermedad pues añaden complejidad al mismo sin aportar ningún dato relevante de tratamiento</p>

		<p>tenido en cuenta, como se expone en el apartado de "Resultados" del Resumen (Pág.2), los nuevos fármacos disponibles, así como las nuevas indicaciones de los mencionados fármacos.</p> <p>Además, en la "Introducción" de dicho documento (Pág.4) se recuerda que La EspAax incluye tanto pacientes con criterios de EspAax que presentan además sacroilitis radiográfica (Espondilitis anquilosante definida según criterios de Nueva York modificados), como individuos con EspAax no radiográfica (EspAax nr). De hecho, se realiza mención específica y se diferencian las indicaciones aprobadas por la EMA para los diferentes fármacos disponibles en la actualidad, concretando:</p> <p>Fármacos inhibidores del TNF alfa (anti-TNF)</p> <p>"Actualmente, disponemos de tres anticuerpos monoclonales (infiximab, adalimumab y golimumab), una proteína de fusión con el receptor p75 soluble (etanercept) y un fragmento Fab' pegilado de un anticuerpo humanizado recombinante (certolizumab pego/J. La agencia europea del medicamento (EMA) los ha aprobado tanto para la EA como para la EspAax-nr, a excepción del IFX que sólo tiene indicación para la EA"</p> <p>Fármacos biosimilares</p> <p>"Inflectra®, Remsima® y Flixabi® (viales de 100 mg), son medicamentos BS de Remicade® (infiximab). Tienen para las EspAax las mismas indicaciones, dosis e intervalos de administración que el fármaco de referencia. Al igual que IFX carecen de indicación para la EspAax-nr"</p> <p>Fármacos anti IL-17</p> <p>Secukinumab: Secukinumab está indicado para el tratamiento de la EA activa en adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional. Asimismo, la Recomendación Específica N21 (Pág. 19) tal y como se recoge en el documento, está basada en el siguiente argumento:</p>	
--	--	--	--

			<p>Los inhibidores del TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept y golimumab) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la EspAax-nr refractaria a AINE, con reducción significativa de sintomatología clínica, y mejoría de la capacidad funcional y calidad de vida, de una forma similar a la observada en 105 pacientes con EA.</p> <p>En estos estudios se ha evidenciado, además, una mejor respuesta clínica en aquellos pacientes en que la sintomatología clínica se asociaba a la presencia de una PCR alta y/o inflamación en la RMN de sacroiliacas.</p> <p>No todos 105 pacientes con EspAax-nr progresan a EA definida. diversos estudios han evidenciado que la presencia de PCR alta e inflamación sacroiliaca medida por RNM son factores predictores de progresión de la enfermedad y de respuesta a la terapia anti-TNF.</p> <p>No existen datos a día de hoy de eficacia de infliximab ni secukinumab en pacientes con EspAax-nr por lo que estos fármacos no están aprobados en esta indicación.</p> <p>Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y mencionado en el propio documento de consenso, junto con la evidencia científica y el aval de los resultados de los estudios de registro para obtener la indicación en la EspAax-nr por los fármacos biológicos adalimumab, golimumab, etanercept y certolizumab, consideramos necesario que se modifique el algoritmo de tratamiento y se diferencien las dos indicaciones, puesto que no todos los biológicos tienen ambas autorizadas en su Ficha Técnica y esto podría afectar en el correcto manejo de las terapias biológicas actualmente disponibles en España y por lo tanto en los pacientes que podrían beneficiarse de ellas.</p>	
19	Pfizer	Terapia biológica disponible	<p>En el documento pone: Certolizumab (CZP): Debido a la ausencia de la región Fc, CZP no se une a los RnFc humano y, en consecuencia, a diferencia de los otros anticuerpos monoclonales, no sufre de transferencia mediada por dichos receptores a través de la placenta, y tampoco se ha</p>	<p>Alegación no aceptada. La ficha técnica de un fármaco no puede considerarse evidencia. Certolizumab difiere de otros anti-TNF porque carece de región Fc, que es conocida por desempeñar un papel clave en la transferencia activa transplacentaria materno-fetal mediada por la unión al receptor Fc neonatal (FcRn) (Ref.</p>

			<p>detectado niveles de CZP significativos en la leche materna (17).</p> <p>Se debería incluir: limitados datos clínicos demuestran bajos niveles de certolizumab pegol en el plasma de un bebé nacido de una mujer tratada. Por lo tanto, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección. Sobre excreción en la leche materna no hay información suficiente</p>	<p>1). Debido a la ausencia de la región Fc, certolizumab no se une a FcRn humano, por tanto, no sufre de la transferencia mediada por FcRn a través de la placenta. (Ref. 2) La falta de FcRn puede explicar la ausencia de transferencia placentaria en modelos animales in vivo, en un modelo humano ex vivo y en otros estudios observacionales (Ref. 3-5). Un estudio valoró los niveles de CTZ en la leche materna de una paciente con enfermedad de Crohn tratada durante el embarazo y después del parto, las muestras evaluadas tenían niveles indetectables de CTZ (Ref 6). Así mismo, en los datos del registro PIANO (ref. 7) de gestantes tratadas durante el embarazo con anti-TNF. Muchos de los recién nacidos recibieron lactancia materna, y dicha lactancia no estuvo asociada a un incremento de riesgo de infecciones en los neonatos (Ref. 7) y aunque se detectaron pequeñas cantidades del medicamento anti-TNF (IFX y ADA) en la leche materna, estas pequeñas cantidades no produjeron inmunosupresión, dado el tracto gastrointestinal del lactante destruye las largas cadenas de proteínas presentes en dichos acs, antes de que sean absorbidas (ref. 8). --> Por lo anterior, el argumento y lo que solicitan no es correcto.</p>
20	Pfizer	Terapia biológica disponible	<p>En el documento pone: Los medicamentos biosimilares actualmente autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son biosimilares de Remicade© y Enbrel©.</p> <p>Benepali (vial 50 mg), es el BS de Enbrel© (etanercept). El fármaco ha sido aprobado por la EMA para las mismas indicaciones y circunstancias que el Enbrel© (tratamiento de la EA y EspAax-nr). El estudio de registro (SB4-G31-AR) se realizó en pacientes con artritis reumatoide (AR) y se extrapoló la indicación de Benepali© a todas las indicaciones y circunstancias propias del Enbrel© incluyendo EA y EspAax-nr (25).</p> <p>EXPOSICIÓN:</p>	<p>Alegación aceptada. Se procede a corregir en el texto eliminando toda referencia a marca farmacológica. La corrección va además en la línea de aumentar el carácter genérico de la misma lo que incrementa su validez para incorporar nuevos biosimilares que sin duda irán apareciendo en el mercado.</p>

			Son Biosimilares de etanercept y de infliximab. Es más apropiado eliminar marcas comerciales Enbrel® es con R de marca registrada	
21	Pfizer	Terapia biológica disponible	<p>En el documento pone: Fármacos anti IL-17. En una extensión a dos años se constató la persistencia de la respuesta clínica observada, así como que el 80% de los pacientes tratados con secukinumab no presentaron progresión radiográfica (28).</p> <p>EXPOSICIÓN:</p> <p>Respuesta radiográfica</p> <p>No se ha demostrado la inhibición de la progresión del daño estructural en EA utilizando el régimen de carga vía subcutánea aprobado para el uso clínico. Son resultados del estudio Measure 1 con dosis I.V de carga 10mg/Kg IV S0,S2,S4, S8.</p>	Alegación no aceptada. A pesar de que formalmente es cierto el matiz de la alegación, los panelistas consideran que la inducción EV no tiene base científica para ser diferente a la SC y más cuando estamos mirando un desenlace a largo plazo como es daño estructural a 2 años. Por otra parte, el párrafo donde se cita este efecto de secukinumab tiene un marcado carácter genérico, es decir con vocación de indicar que existen datos con secu que parecen frenar este proceso como existen también con anti-TNF a más largo plazo y aquí tampoco se especifica todas las características de los estudios.
22	Pfizer	Terapia biológica disponible	<p>En el documento pone: Fármacos anti IL-17. En cuanto al tratamiento de la enfermedad de Crohn activa moderada/grave, secukinumab no demostró ser eficaz (29).</p> <p>EXPOSICIÓN:</p> <p>Incluir en los ensayos clínicos se ha observado exacerbaciones, en algunos casos graves, tanto en el grupo de pacientes de Cosentyx como en el de placebo</p>	Alegación aceptada. Se procede a modificar el texto en el apartado correspondiente.
23	Pfizer	Terapia biológica disponible	<p>En el documento pone: otras dianas disponibles. el tofacitinib (inhibidor oral de las Janus Kinasas) tienen ya datos preliminares publicados en pacientes con EA, (31, 32).</p> <p>EXPOSICIÓN:</p> <p>Incluir tofacitinib ha suspendido desarrollo clínico en pacientes con EA</p>	Alegación no aceptada: Los panelistas no creen necesario proceder a esta aclaración, pues en el texto no se hace ninguna referencia respecto a la salida del fármaco al mercado con esta indicación. Solo se citan los datos disponibles. Además, nos consta que otras moléculas de esta línea de FAME con diana terapéutica específica están actualmente en fase de desarrollo. Dejar el apartado tal como está supone dejar abierta esta ventana al futuro.

24	Pfizer	Recomendación específica 4	<p>En el documento pone: El tratamiento con un segundo anti-TNF o secukinumab en pacientes con EA que han fallado a un anti-TNF previo es eficaz en un porcentaje elevado de pacientes.</p> <p>EXPOSICIÓN:</p> <p>Incluir que la experiencia con SEC es limitada. 22 pacientes en tratamiento con SEC 150mg (dosis autorizada) aportan datos de eficacia en pacientes no respondedores a TNF en la semana 52.</p>	Alegación aceptada. Se procede a corregir en el texto definitivo añadiendo que la experiencia con secukinumab es aún limitada.
25	Pfizer	Discusión	<p>En el documento pone: En el apartado de pacientes con EA refractaria a terapia convencional se ha decidido situar a los fármacos anti-TNF y secukinumab al mismo nivel. Esta decisión, plasmada también en el algoritmo terapéutico, es algo diferente a otras recomendaciones internacionales recientemente publicadas (2), pero se basa, en nuestro criterio, en la ausencia de diferencias entre las diferentes moléculas, derivada de los resultados de los ensayos de registro (12, 13, 26). Los panelistas son, sin embargo, conscientes de que los datos de eficacia y seguridad disponibles para los fármacos anti-TNF son mucho más numerosos y emanan de los ensayos clínicos y de la práctica clínica habitual durante más de dos décadas; lo que sitúa a estos fármacos en un lugar preeminente en el tratamiento de estos pacientes.</p> <p>EXPOSICIÓN:</p> <p>Los iTNF biológicos son de elección fundamentado en la mayor experiencia y el buen perfil riesgo/beneficio en todas las manifestaciones de la EA y por la ausencia de ensayos de comparación con anti-IL-17. Secukinumab por lo tanto se situaría cuando el uso de un iTNF no sea lo más apropiado. Como dice la introducción del documento de recomendación el uso de los biológicos debe estar basado en evidencias sólidas, estudios bien diseñados, resultados</p>	Alegación no aceptada: Los panelistas están de acuerdo en que anti-TNF tiene una experiencia de uso mayor y es por ello que lo hacen constar en el apartado de la discusión. Sin embargo, las recomendaciones de la SER van dirigidas a reumatólogos con experiencia en el uso de terapia biológica y la filosofía del documento va en la línea de darles absoluta libertad a la hora de decidir el tratamiento en base a los datos científicos disponibles y su experiencia personal. En este sentido y con datos científicos irrefutables (ensayos clínicos pivotaes) no existen diferencias significativas de eficacia entre las opciones terapéuticas que obliguen a reconsiderar este tema.

			de los registros y en la experiencia acumulada en su utilización no solo en los ensayos de registro. La evidencia actual es insuficiente para recomendar en pacientes refractarios a terapia convencional otros fármacos que no sean los antiTNFs	
	UCB	Recomendación específica 9	Recomendación 9. "Se recomienda, en pacientes con EspAax y uveítis anterior recidivante grave o uveítis crónica refractaria a la terapia convencional, considerar el tratamiento anticuerpos monoclonales anti-TNF" => con anticuerpos monoclonales, según lo definido en la página 12, estarían incluidos únicamente infliximab, adalimumab y golimumab. Consideramos se pueda añadir CZP en este apartado (o hacer mención). En su caso, Certolizumab pegol tiene datos de reducción brotes de uveítis, estudio RAPID axSpA, publicados en forma de artículo tanto a 2 años como a 4 años (recientemente) Referencia 1, 2. Así como también un artículo de una serie de casos de 7 pacientes con uveítis tratados con CZP (patologías varias), publicado por un grupo de reumatología-oftalmología nacional, además de un caso clínico, y otra serie de casos de 22 pacientes (Referencias 3, 4,13)	Alegación aceptada. Se procede a modificar en el texto la estructura del fármaco añadiendo monoclonal para evitar confusiones y que quede claro que se trata de un anticuerpo monoclonal aunque modificado.
	UCB	Recomendación específica 10	Recomendación 10. "Se recomienda, en pacientes con EspAax y enfermedad inflamatoria intestinal activa o antecedentes de la misma, considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF => con anticuerpos monoclonales, según lo definido en la página 12, estarían incluidos infliximab, adalimumab y golimumab. Consideramos se pueda añadir CZP en este apartado (o hacer mención). Como figura en el documento (estas recomendaciones), CZP no tiene aprobación por EMA para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn (EC), aunque ha demostrado ampliamente su eficacia en inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes	Alegación aceptada. Se procede a modificar en el texto la estructura del fármaco añadiendo monoclonal para evitar confusiones y que quede claro que se trata de un anticuerpo monoclonal, aunque modificado. Misma justificación que anterior alegación.

			<p>con EC y está aprobado y se comercializa en EEUU, Latinoamérica, Turquía, Rusia, Suiza ... Además, la dosis acumulada mensual es la misma para pacientes con EspAax que para pacientes con enfermedad de Crohn, es decir, 400mg cada 4 meses. Por eso se considera que CZP podría incluirse dentro de la recomendación. (Referencias 5,6)</p>	
	UCB	<p>Terapia biológica disponible</p>	<p>a) La dosis recomendada es de 200 mg cada 2 semanas, o de 400 mg cada 4 semanas por vía subcutánea", habría que tener en cuenta según la ficha técnica, la dosis de inducción, así proponemos ... liLa dosis recomendada es de 200 mg cada 2 semanas, o de 400 mg cada 4 semanas por vía subcutánea, tras la dosis de inducción de 400 mg en la semana 0, 2 Y 4" o liLa dosis mantenida recomendada es de 200 mg cada 2 semanas, o de 400 mg cada 4 semanas por vía subcutánea".</p> <p>b) Se ruega se considere incluir: resultados objetivo primario del estudio RAPID axSpA, resultados imagen, tanto radiografía como RM, a 4 años (adjunto acceptance en el Rheumatology -referencia 2-). En la fase abierta de 4 años de duración, se ha demostrado la eficacia de Certolizumab pegol a largo plazo, y estos datos han sido recientemente aprobados por la EMA y están incluidas en la ficha técnica de Certolizumab pegol.</p> <p>i. En el estudio RAPID axSpA, único estudio de un anti-TNF que incluye población de espondilitis anquilosante (55%) y no radiográfica (45%).</p> <p>ii. En el RAPID axSpA, Certolizumab pegol presentó una respuesta ASAS20 (objetivo primario a las 12 semanas) de un 58%/64% (CZP 200mg C2S y 400mg C4S) en comparación al 38% del grupo placebo, y un ASAS40 (objetivo secundario) en la semana 24 de un 51,4%/52,3% (CZP 200mg C2S y 400mg C4S) en comparación al 15% del grupo placebo.</p> <p>iji. De igual manera, se obtuvo mejoría en ASAS-RP, ASDAS (ID-MD), BASDAI, PCR, resolución de entesitis -también</p>	<p>Alegación no aceptada. El consenso no es una copia de la ficha técnica, es orientativa para reumatólogos que aborden el manejo de estas patologías. Por tanto, los panelistas no ven la necesidad de tener que copiar toda la coetilla de cómo usar la dosis de inducción del CTZ. En cuanto a los resultados de los estudios pivotaes, los panelistas consideran que se hallan englobados en la eficacia y seguridad en el perfil de los anti-TNF pues no existe ningún estudio heat to Heat que demuestre diferencias que deban resaltarse de forma específica.</p>

			<p>entesitis aquilea (MASES), calidad de vida y productividad laboral.</p> <p>iv. En la fase abierta de 2 años, se constató la persistencia de la eficacia clínica observada, así como un 79,9% axSpA de pacientes tratados con Certolizumab pegol que no presentaron progresión radiográfica (Referencia 12).</p> <p>v. A los 4 años se observó una remisión de la entesitis por MASES en un 63,5% de pacientes en tratamiento con Certolizumab pegol, así como una remisión de la entesitis aquilea 74,3% (Referencia 2, tabla 2) vi. Los datos a 4 años de eficacia figuran en la ficha técnica del producto.</p> <p>vii. Dicha persistencia de la eficacia clínica y el elevado % de pacientes que no presentan progresión radiográfica se mantuvo hasta los 4 años (Referencia 2, y 11).</p>	
	UCB	Terapia biológica disponible	<p>Como se comenta en la página 12, debido a la estructura molecular, Certolizumab pegol es un anti-TNF diferente, que carece de la Fc, y por lo tanto no se une al RnFc. Esto está demostrado en estudios preclínicos (Referencia 15). Por otra parte, en la ficha técnica del producto también se hace mención a otros estudios preclínicos (Sperm motility and count in rats, Rat study & ex vivo placen tal perfusion) y clínicos (Semen quality, n=20 healthy males).</p> <p>Por toda esta evidencia demostrada, existe un compromiso por parte de UCB para trabajar en esta línea, y por eso actualmente estamos desarrollando un programa clínico alrededor de la mujer en edad fértil, embarazo y lactancia, con varios estudios clínicos, y registros.</p>	<p>Alegación no aceptada. Realmente el grupo elaborador no considera necesario añadir ningún aspecto adicional de los que se mencionan en la alegación a las recomendaciones, aunque los panelistas al igual que todos los reumatólogos apoyan encarecidamente los esfuerzos de la compañía por ampliar los márgenes de conocimiento de seguridad y eficacia del fármaco</p>