



**Exposición Pública de la Guía de Práctica
Clínica para el Manejo de Pacientes con
Artritis Reumatoide**

Índice

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

1. Introducción

La Guía de Práctica Clínica (GPC) para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide ha sido sometida 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 y revisión externa de la guía.

Para conseguir este objetivo estuvo disponible, en la página web de la SER, el borrador de la GPC y un formulario de recogida de alegaciones. El formulario permitió recoger la valoración de la evidencia y las recomendaciones incluidas en la Guía por el grupo elaborador, y 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 la GPC, quien en última instancia decidía tenerlas o no en cuenta, de forma parcial o total.

2. Listado de grupos de interés registrados

Los grupos de interés que han participado en este proceso son los siguientes:

- **Abbvie**
- **Lilly**
- **Pfizer**
- **UCB**

3. Valoraciones del Grupo Elaborador de la Guía 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 la GPC para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. También se incluyen las respuestas a las mismas del Grupo Elaborador de la Guía.

Nº alegación	GI registrado	Apartado	Alegaciones	Respuestas Grupo Elaborador de la Guía
1	Abbvie	Estrategia Terapéutica en la AR	<p>En el documento pone:</p> <p>También es objeto de debate el papel de técnicas de evaluación de sinovitis subclínica como la ecografía o la resonancia magnética nuclear. A pesar de la mayor sensibilidad de estas técnicas, probablemente no son necesarias a la hora de definir remisión dada la buena correlación entre remisión clínica y remisión por imagen. Además, estudios recientes han demostrado la ausencia de superioridad de la estrategia basada en remisión de imagen frente a la remisión clínica en AR. Esto no cuestiona en absoluto la utilidad de la ecografía o la resonancia magnética nuclear en determinadas situaciones dentro del manejo del paciente con AR.</p> <p>EXPOSICIÓN</p> <p>Sugerimos que la guía clínica para el manejo de la AR (GUIPCAR) ,recoja el uso de la ecografía como una herramienta sensible, útil y de fácil implementación en la práctica clínica diaria; que ayuda a mejorar la evaluación del estado de remisión y la toma de decisiones en los pacientes con AR, proporcionando así un manejo óptimo del paciente. Una reciente publicación de D'Agostino et al, describe 5 algoritmos para el uso de la ecografía en práctica clínica, diseñados para ayudar al</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>Efectivamente existe una disociación entre remisión clínica y la presencia de inflamación evidenciada por ecografía o RMN, pero sobre todo utilizando índices como el DAS28 (1, 2) que se ha demostrado que no es el más indicado para la definición de remisión clínica y esa ha sido una de las razones por la que los nuevos criterios de remisión recomiendan el uso del SDAI en la práctica clínica (3).</p> <p>Un problema que no se menciona en las alegaciones es que no existe una definición de remisión por imagen e incluso se ha descrito presencia de señal power dopler en controles sanos lo que limita el valor en la práctica clínica de la prueba (2).</p> <p>Es cierto que la actividad inflamatoria ecográfica basal en pacientes en remisión clínica predice futuras recaídas, pero menos del 50% de los pacientes con señal Doppler basal presentaron un brote y también el 20% de los que no la tenían, por lo que el valor de la prueba dista de ser absoluto y al no presentar datos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos o LR no se sabe su utilidad clínica (4).</p>

			<p>diagnóstico, monitorizar la respuesta al tratamiento y para evaluar el estado remisión en pacientes con Artritis Reumatoide.</p>	<p>La progresión radiológica en pacientes en remisión es pequeña y sobre todo aparece en el primer año después de la remisión, lo que probablemente está relacionado con el daño producido por la inflamación reciente (5). Es de destacar que la progresión del daño radiológico en pacientes en remisión clínica, incluso por DAS28, fue mínima pasado ese periodo de tiempo y a esos pacientes no se les hacía ecografía.</p> <p>Ni el estudio TaSER ni el ARTIC (6,7) demuestran una progresión significativamente diferente entre el brazo clínico y el ecográfico y la progresión en el brazo clínico es solo ligeramente mayor y muy lejos de ser clínicamente relevante. En cuanto a la progresión radiológica en pacientes con enfermedad más avanzada me remito a mi anterior comentario. Es necesario que se aporte evidencia del beneficio de la remisión definida por ecografía frente a la definición clínica cuando se aplica el SDAI que es el índice recomendado.</p> <p>La guía no puede recomendar el uso sistemático de la ecografía para la valoración de la remisión porque eso está muy lejos de la práctica clínica y no ha demostrado un beneficio indudable. Sin embargo, se recoge que cuando el medico lo considere apropiado se debe utilizar, por lo que en ningún momento las pruebas de imagen se refieren como no útiles.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Molenaar ETH, et al. Arthritis Rheum 2004;50:36–42 2. Balsa A Et al. Rheumatology (Oxford). 2010 Apr;49(4):683-90 3. Felson DT. Ann Rheum Dis. 2011 Mar;70(3):404-13 4. Peluso G et al. Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):172-5 5. Aletaha D. Arthritis Rheum. 2009 May;60(5):1242-9. 6. Dale J et al. Ann Rheum Dis 75(6):1043–1050 7. Haavardsholm EA, et al BMJ 16(354): i4205
2	Abbvie	Pacientes en Remisión/Reducción de dosis	<p>En el documento pone:</p> <p>En pacientes con artritis reumatoide que estén en remisión o baja actividad con el tratamiento biológico durante al menos seis meses, se recomienda reducir gradualmente la dosis del biológico a pesar del riesgo de recaída (Recomendación de grado B).</p> <p>EXPOSICIÓN</p> <p>En la última actualización de las guías EULAR 2016, la reducción de dosis no se establece como recomendación explícita para todos los pacientes</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>La reducción de dosis del biológico en pacientes en remisión mantenida es una práctica que podríamos decir que es habitual. La actualización de la GUIPCAR recomienda de manera explícita el reducir gradualmente la dosis de biológico debido a que el riesgo de recaída no es muy grande y se recupera la remisión en la mayoría de los casos al subir la dosis.</p>

			<p>que alcanzan remisión persistente, sino como una posibilidad, una vez se hayan reducido los corticoides.</p> <p>En resumen, sugerimos que la guía clínica para el manejo de la AR (GUIPCAR), matice que las estrategias de reducción de dosis no deberían convertirse en una recomendación universal para todos los pacientes que alcanzan remisión. Es necesario definir el perfil de paciente más adecuado en el que dichas estrategias tengan garantía de éxito en las principales variables de desenlace en el largo plazo.</p>	<p>El grupo elaborador conoce la recomendación EULAR, pero en la GUIPCAR se generaliza más la recomendación. La GUIPCAR se ha realizado 2 años después de las recomendaciones EULAR y la cantidad de evidencia que apoya esta práctica es mayor y sobre todo la evidencia de que en caso de brote la mayoría de pacientes recuperan la remisión al regresar a la dosis anterior.</p> <p>El proyecto REDOSER describe una serie de circunstancias en las que es más o menos indicado reducir la dosis del biológico, pero estas recomendaciones están basadas en la opinión de experto y no han querido ser validadas en la práctica clínica, por lo que su utilidad clínica debe ser tomada con precaución y nunca van a servir para cuestionar una recomendación que se ha basado en la revisión de la evidencia</p> <p>Se está de acuerdo en que la ecografía puede predecir las recaídas, pero la utilidad clínica no se ha cuantificado como se comenta en la alegación anterior.</p> <p>Los resultados del estudio PREDICTA no han sido publicados por lo que no se entra a valorarlos.</p>			
3	Abbvie	Fármacos modificadores de enfermedad	<p>En el documento pone: Tabla. Fármacos modificadores de enfermedad: dosis y nombres comerciales</p> <table border="1" data-bbox="705 858 1402 981"> <tr> <td data-bbox="705 858 869 981">ADALIMUMAB[®]</td> <td data-bbox="869 858 1182 981"> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg/14 días, en inyección subcutánea. • Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a cada 7-10 días, en lugar de los 14 días recomendados. • La adición de metotrexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados. • También indicado en monoterapia o en combinación con FAME. </td> <td data-bbox="1182 858 1402 981">HUMIRA[®] <ul style="list-style-type: none"> • Jeringa precargada de 40 mg. • Pluma precargada de 40 mg. </td> </tr> </table> <p>EXPOSICIÓN Según la última actualización de la ficha técnica de HUMIRA, avalada por la AGEMED, Existen varias presentaciones de HUMIRA Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada Humira 80 mg solución inyectable en jeringa precargada Humira 80 mg solución inyectable en pluma precargada sugerimos que la guía clínica para el manejo de la AR (GUIPCAR), incluya en este apartado los datos correspondientes a la última actualización de la ficha técnica de HUMIRA</p>	ADALIMUMAB [®]	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg/14 días, en inyección subcutánea. • Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a cada 7-10 días, en lugar de los 14 días recomendados. • La adición de metotrexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados. • También indicado en monoterapia o en combinación con FAME. 	HUMIRA [®] <ul style="list-style-type: none"> • Jeringa precargada de 40 mg. • Pluma precargada de 40 mg. 	<p>Alegación no aceptada</p> <p>La ficha técnica de un fármaco no se puede considerar como evidencia. La dosis recomendada en AR es de 40 mg cada 2 semanas y en el caso de tratamiento en monoterapia no se considera la dosis de 80 mg ya que la guía recomienda otras alternativas que considera más costo eficientes.</p>
ADALIMUMAB [®]	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg/14 días, en inyección subcutánea. • Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a cada 7-10 días, en lugar de los 14 días recomendados. • La adición de metotrexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados. • También indicado en monoterapia o en combinación con FAME. 	HUMIRA [®] <ul style="list-style-type: none"> • Jeringa precargada de 40 mg. • Pluma precargada de 40 mg. 					

4	Abbvie	9.4 Embarazo y Lactancia	<p>En el documento pone: “Los expertos concluyen que en el caso de las pacientes con AR que estén embarazadas o en periodo de lactancia y que precisen terapia biológica se podrá administrar CZP5”</p> <p>EXPOSICIÓN El 28 Jun 2018 se publicó la Opinión Positiva del CHMP para la actualización en la ficha técnica de HUMIRA en la sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia, en la que cual se aportan nuevos datos que provienen de registros de pacientes, y que confiere a HUMIRA la misma posibilidad de uso que CERTOLIZUMAB durante el embarazo en caso de ser claramente necesario. Además, HUMIRA puede usarse durante la lactancia</p> <p>En resumen, sugerimos que la guía clínica para el manejo de la AR (GUIPCAR), incluya en este apartado los datos correspondientes a la última actualización de la ficha técnica de HUMIRA.</p>	<p>No se acepta el cambio de texto propuesto; pero si se corrige la información incluida en la tabla 10.</p> <p>En la guía se escribe textualmente “... los anti-TNF son seguros en el embarazo, pero falta información de la evolución en el recién nacido a más largo plazo. Los expertos concluyen que en el caso de las pacientes con AR que estén embarazadas o en periodo de lactancia y que precisen terapia biológica se podrá administrar CZP y recientemente el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) ha aprobado el uso de adalimumab en estas situaciones. (Ver Tabla 10 en anexo)”</p> <p>La modificación de la ficha técnica de HUMIRA se ha hecho basado en registros que evalúan el impacto del fármaco en la madre y no en el feto y no en estudios clínicos. Como se describe en la GUIPCAR el panel considera importante no solo valorar el resultado de la concepción por malformaciones o abortos, sino asegurar la seguridad del recién nacido.</p> <p>En octubre del 2018 se ha publicado (Vinet É et al. Serious Infections in Rheumatoid Arthritis Offspring Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2018 Oct;70(10):1565-1571) que, aunque no encuentra diferencias en el riesgo de infección entre los anti-TNF y el grupo control, es destacable que con CZP no hubo ninguna infección y si con otros anti-TNF como el adalimumab. El número pequeño de casos no permite sacar conclusiones definitivas, pero es de destacar que con CZP no hubo ninguna infección.</p> <p>También se han descrito alteraciones en el sistema inmune de los recién nacidos de madres expuestas a anti-TNF (Esteve-Solé A, et al. Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF-α during Pregnancy. Front. Immunol. 2017; 8:1123), por lo que teniendo en cuenta que además del riesgo de infecciones no se ha estudiado el efecto de estas alteraciones en las vacunas necesarias, consideramos que la recomendación no debe variar.</p> <p>Se modifica en la Tabla 10 la exposición con lo siguiente: ADA “Debido a la inhibición del TNF, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta</p>
---	--------	--------------------------	--	---

				inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.
5	Lilly	Recomendaciones de la GP. Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional.	<p>En el documento pone: En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a metotrexato en monoterapia, se recomienda indistintamente el uso de terapia combinada con FAME convencionales o un tratamiento biológico, en función de las características del paciente (Recomendación de grado B).</p> <p>EXPOSICIÓN La indicación de baricitinib según aparece en su ficha técnica es la siguiente: "Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad. Olumiant se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para los datos disponibles sobre diferentes combinaciones)." Dado que baricitinib puede ser utilizado en la indicación descrita en este apartado y no es un fármaco biológico, sino un se encuentra dentro del grupo de FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse), según la nomenclatura utilizada en esta guía, se solicita complementar la afirmación anterior: "En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a metotrexato en monoterapia, se recomienda indistintamente el uso de terapia combinada con FAME convencionales o un tratamiento biológico / FAME sintético dirigido, en función de las características del paciente (Recomendación de grado B)."</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>En la formulación inicial de las preguntas PICO de la GUIPCAR no se contemplaron los inhibidores de las JAK debido a que en ese momento no estaban en proceso de autorización. La pregunta PICO se elaboró para buscar la evidencia de fármacos biológicos y tratamiento combinado con FAME y la respuesta responde a esa pregunta La pregunta PICO 4 es: "En pacientes con artritis reumatoide con fracaso a metotrexato en monoterapia, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o terapia combinada con FAME convencionales?" Debido a la comercialización en nuestro país de los inhibidores de las JAK se decidió realizar una nueva serie de preguntas PICO centradas en la terapia dirigida y así de describe la Pregunta clínica 5 "En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME dirigido?" La recomendación de esta pregunta recoge la alegación: "En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a FAME convencionales se recomienda el uso de terapia combinada, con un biológico o con terapia dirigida, en función de las características del paciente".</p>
6	Lilly	Tratamiento con el primer agente biológico. Título del apartado.	<p>EXPOSICIÓN El título del apartado hace solo referencia a los agentes biológicos, sin embargo, en la última fila de la tabla que se muestra a continuación, se mencionan a los FAME sintéticos dirigidos. Por otro lado, no existe ningún apartado específico para este tipo de fármacos en esta sección de la guía, por lo que se solicita que se modifique el título actual para reflejar mejor y complementar la información contenida: "Tratamiento con el primer agente biológico / FAME sintético dirigido.</p>	<p>Alegación aceptada</p> <p>Se corrige el título: "Tratamiento con el primer biológico o FAME dirigido".</p>

7	Lilly	Tratamiento con el primer agente biológico	<p>En el documento pone: En los pacientes con artritis reumatoide e indicación de tratamiento biológico que presentan contraindicación o intolerancia a metotrexato, se aconseja leflunomida en combinación con terapia biológica (Recomendación de grado B).</p> <p>EXPOSICIÓN Si bien las guías EULAR 2016, recomiendan la utilización de leflunomida en caso de contraindicación o intolerancia a metotrexato, esta podría combinarse tanto con terapia biológica o FAME sintéticos dirigidos (ver puntos 5 y 8 de la tabla siguiente). Se solicita modificar esta afirmación para contemplar esta alternativa.</p> <p>The 2016 updated EULAR recommendations:</p> <p><i>Recommendations</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made 2. Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient 3. Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after the start of treatment or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted 4. MTX should be part of the first treatment strategy 5. In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy 6. Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible 7. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, other csDMARDs should be considered 8. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD^{*1,2} or a tsDMARD^{*3} should be considered; current practice would be to start a bDMARD⁵ 	<p>Alegación no aceptada</p> <p>La tabla referenciada viene la Pregunta clínica 6: “En pacientes con artritis reumatoide, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAME biológico con otro FAME convencional distinto a metotrexato?” Siguiendo las indicaciones de la pregunta se realizó la búsqueda de la evidencia centrada en el tratamiento biológico y no se incluyeron los FAME dirigidos por lo que no pueden entrar en las conclusiones.</p>
8	Lilly	Tratamiento con el primer agente biológico	<p>En el documento pone: En los pacientes con artritis reumatoide no es posible recomendar un determinado agente biológico en primera línea cuando se usa asociado a metotrexato (Recomendación de grado B).”</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>Teniendo en cuenta la pregunta clínica 8: “En pacientes con artritis reumatoide, ¿hay diferencias de eficacia entre los distintos FAME biológicos utilizados en primera línea?”</p>

			<p>EXPOSICIÓN</p> <p>En las guías EULAR 2016, se consideran alternativas válidas tanto la utilización de terapia biológica como el uso de FAME sintético dirigidos (ver punto 8 de la siguiente tabla). Incluso se considera que los FAME sintéticos dirigidos pueden presentar ciertas ventajas en determinadas situaciones (ver punto 9 de la siguiente tabla). Se solicita modificar esta afirmación para contemplar esta alternativa.</p> <p>7. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, other csDMARDs should be considered</p> <p>8. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD*^{1,2} or a tsDMARD*³ should be considered; current practice would be to start a bDMARD⁵</p> <p>9. bDMARDs*^{1,2} and tsDMARDs*³ should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs</p> <p>10. If a bDMARD* or tsDMARD⁵ has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNF-inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF-inhibitor or an agent with another mode of action</p> <p>11. If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD</p> <p>12. If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered</p>	<p>En esta pregunta la búsqueda de la evidencia se ha centrado en los FAME biológicos por lo que no se pueden incluir los FAME dirigidos en la recomendación. Después se describe la pregunta en relación a los FAME dirigidos: Pregunta clínica 5: “En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME dirigido? “ La recomendación es que en pacientes con artritis reumatoide y fracaso a FAME convencionales se recomienda el uso de terapia combinada, con un biológico o con terapia dirigida, en función de las características del paciente.</p>
9	Lilly	Tratamiento con el primer agente biológico	<p>En el documento pone:</p> <p>En caso de monoterapia se recomienda el uso de un anti-IL6 frente a un anti-TNF (Recomendación de grado B).</p> <p>EXPOSICIÓN</p> <p>Según las recomendaciones de las guías EULAR 2016, se considera que tanto el uso de un anti-IL6 como el de las terapias sintéticas dirigidas pueden tener ventajas en monoterapia vs. las terapias biológicas. Se solicita modificar esta afirmación para contemplar esta alternativa tal y como reflejan las guías (ver punto 9 de la siguiente tabla)</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>Las recomendaciones EULAR no son vinculantes ya que la GUIPCAR tiene su propio panel de expertos y ha realizado una búsqueda bibliográfica propia que es más reciente. En el caso de baricitinib la evidencia de la eficacia en monoterapia está limitada a la AR sin tratamiento previo (RA BEGIN), en donde no existe indicación de su uso, y a 48 pacientes del RA BUILD, mientras que los inhibidores del IL-6 tienen los estudios ADAPTA y MONARCH en pacientes con fallo a metotrexato en los que demuestran que son superiores al adalimumab en monoterapia. No existen ensayos de baricitinib en monoterapia en pacientes con fallo a MTX, por lo que el panel considero que la calidad de la evidencia era superior con los inhibidores de la IL-6".</p>

			<p>tsDMARD^{*3} should be considered; current practice would be to start a bDMARD⁴</p> <p>9. bDMARDs^{*1,2} and tsDMARDs⁹³ should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs</p> <p>10. If a bDMARD[*] or tsDMARD³ has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNF-inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF-inhibitor or an agent with another mode of action</p> <p>11. If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD</p>	
10	Lilly	"Pacientes en remisión /reducción de dosis	<p>En el documento pone: En pacientes con artritis reumatoide que estén en remisión o baja actividad con el tratamiento biológico durante al menos seis meses, se recomienda reducir gradualmente la dosis del biológico a pesar del riesgo de recaída (Recomendación de grado B).</p> <p>EXPOSICIÓN La reducción gradual de dosis en aquellos pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad se encuentra descrita específicamente en la ficha técnica de baricitinib tal y como se muestra a continuación, mientras que no ocurre lo mismo con otros fármacos biológicos. Por tanto, se solicita modificar el apartado para incluir a baricitinib.</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>Teniendo en cuenta la pregunta de la que se deriva la recomendación, Pregunta clínica 12: "¿Cuál es la tasa de recaídas en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento biológico que han alcanzado la remisión de la actividad, cuando se reduce la dosis de terapia biológica?"</p> <p>La pregunta revisa la evidencia de recaídas exclusivamente de pacientes en tratamiento biológico por lo que los FAME dirigidos no se incluyen.</p> <p>Además, la no inclusión de la reducción de dosis en la ficha técnica de otros biológicos no es suficiente evidencia para incluirla en la guía.</p> <p>Los datos de reducción de dosis en tratamiento con baricitinib se ha publicado recientemente cuando la GUIPCAR ya estaba acabada (Takeuchi T et al. Ann Rheum Dis. 2018 Sep 7. pii: annrheumdis-2018-213271. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271. [Epub ahead of print])".</p>
11	Lilly	Pequeñas moléculas o FAME dirigidos · Baricitinib	<p>En el documento pone: Baricitinib es un Inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2. La Inhibición de JAK1 y JAK2 por BARI modula la expresión de varias citoquinas, Incluidas IL-6, GM-CSF, IL-s, and IL-3 e INFs121. Actualmente, en España está indicado su uso por vía oral, para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos con respuesta inadecuada o Intolerancia a uno o más FAME. Se puede utilizar</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>La frase referida no pretende reflejar la información de la ficha técnica sino las situaciones en las que se recomienda el uso en monoterapia que es diferente.</p>

			<p>en combinación con MTX o en monoterapia en caso de Intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado. La dosis recomendada es de 4 mg una vez al día.</p> <p>EXPOSICIÓN</p> <p>La Indicación de baricitinib según aparece en su ficha técnica es la siguiente: ""Olumiant está Indicada para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta Inadecuada o Intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de lo enfermedad. Olumiant se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato (ver las secciones 4.4, 4.5 Y 5.1 para los datos disponibles sobre diferentes combinaciones)."" Por lo que la descripción descrita en la guía sobre su uso en monoterapia no es correcta.</p> <p>Se solicita corregir este apartado, eliminando la parte subrayada anteriormente, para que aparezca tal cual está descrito en su ficha técnica.</p>													
12	Pfizer	Embarazo y Lactancia: Apartado 9.4 y anexo 5, tablas	<p>EXPOSICIÓN</p> <p>No se recoge la información sobre tofacitinib que es la siguiente: Embarazo: Tofacitinib es una pequeña molécula con potencial para cruzar la placenta. Está contraindicado su uso durante el embarazo. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con tofacitinib y hasta al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Clasificación FDA</th> <th>Riesgo materno</th> <th>Riesgo fetal</th> <th>Ficha técnica</th> <th>Comentarios</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tofacitinib</td> <td>X</td> <td>Se desconoce su efecto en humanos.</td> <td>.Se desconoce su efecto en humanos</td> <td>Está contraindicado su uso durante el embarazo.</td> <td>Series de casos publicados en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa provenientes de comunicaciones a farmacovigilancia.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lactancia: Se excreta en leche de ratas lactantes. No se puede excluir riesgo en lactante y por tanto está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.</p>	Fármaco	Clasificación FDA	Riesgo materno	Riesgo fetal	Ficha técnica	Comentarios	Tofacitinib	X	Se desconoce su efecto en humanos.	.Se desconoce su efecto en humanos	Está contraindicado su uso durante el embarazo.	Series de casos publicados en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa provenientes de comunicaciones a farmacovigilancia.	<p>Alegación aceptada</p> <p>En la frase “Los FAME sintéticos como MTX, LEF y micofenolato están totalmente contraindicados en el embarazo; ...” se añadirá... “Los FAME sintéticos como MTX, LEF, micofenolato y los inhibidores de las JAK quinasas están totalmente contraindicados en el embarazo;</p> <p>En las tablas 10 y 11 del anexo 5 se añaden la información referida a Anakinra y baricitinib.</p>
Fármaco	Clasificación FDA	Riesgo materno	Riesgo fetal	Ficha técnica	Comentarios											
Tofacitinib	X	Se desconoce su efecto en humanos.	.Se desconoce su efecto en humanos	Está contraindicado su uso durante el embarazo.	Series de casos publicados en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa provenientes de comunicaciones a farmacovigilancia.											

			Fármaco	Niveles leche materna	Niveles en lactante	Riesgo	Comentarios
			Tofacitinib	Se desconoce	Se desconoce	No se puede excluir riesgo en lactante	Se excreta en leche de ratas lactantes. Está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.
13	Pfizer	Otras indicaciones de tofacitinib.	<p>EXPOSICIÓN En este momento en España Tofacitinib está indicado en APs y en CU.” “Artritis psoriásica: Tofacitinib en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (AP) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) (ver sección 5.1). Colitis ulcerosa: Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (ver sección 5.1).””</p>				<p>Alegación no aceptada</p> <p>En la GUIPCAR no se describen las otras indicaciones de otros fármacos por lo que tampoco se hará para Tofacitinib.</p>
14	Pfizer	Dosis recomendada de baricitinib	<p>En el documento pone: 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes y en pacientes con insuficiencia renal (30 – 60 ml/m ClCr) EXPOSICIÓN En ficha técnica se recoge lo siguiente: “En insuficiencia renal moderada la dosis recomendada es de 2mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/m ClCr. No se recomienda el uso de Olumiant en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 l/h”.</p>				<p>Alegación aceptada</p> <p>Se incluye en el cuadro de tratamiento con baricitinib como nuevo punto: • No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 l/h.</p>
15	Pfizer	Errata	<p>EXPOSICIÓN “El estudio de Fleischmann (ORAL Standard)¹⁶⁸ “, el estudio al que se refiere es el estudio ORAL Strategy.</p>				<p>Alegación aceptada</p> <p>Se corrige “El estudio de Fleischmann (ORAL Standard) es un ECA...” por: “El estudio de Fleischmann (ORAL Strategy) es un ECA...”</p>

16	Pfizer	9.3. Vacunaciones información sobre vacunación	<p>EXPOSICIÓN</p> <p>Existe información incompleta sobre vacunación de herpes zoster en paciente tratados con tofacitinib.</p> <p>En esta fase II, un ensayo controlado con placebo de 14 semanas, a los pacientes de 50 años de edad y mayores que tenían AR activa y recibían metotrexato de fondo se les administró LZV y se asignaron al azar para recibir 5 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo 2 a 3 semanas después de la vacunación. Los pacientes que comenzaron el tratamiento con tofacitinib 2–3 semanas después de recibir LZV tuvieron respuestas inmunes humorales y mediadas por células específicas de VZV a LZV similares a las de los pacientes tratados con placebo. La vacunación pareció ser segura en todos los pacientes, excepto en un paciente que carecía de inmunidad VZV preexistente.</p> <p>La vacunación profiláctica del zóster debe hacerse considerando las guías de vacunación. Solo se debe administrar la vacuna de microorganismos vivos frente a herpes zóster a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que sean seropositivos para el virus de la varicela zóster. Si los antecedentes de varicela son dudosos o poco fiables, se recomienda repetir el análisis de anticuerpos frente al virus de la varicela zóster."</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>En la guía se concluye sobre la vacuna del herpes zoster: "... pero según los expertos solo se debe considerar en pacientes con un riesgo incrementado de infección por herpes, como la edad, glucocorticoides asociados, otras comorbilidades y tratamientos concomitantes e historia previa de infección por herpes; además hay que recordar que es una vacuna de virus atenuada por lo que no se recomienda durante el tratamiento con FAME o agentes biológicos"</p> <p>No es intención de la GUIPCAR hacer una descripción mayor sobre la respuesta a la vacunación con los distintos fármacos.</p>
17	Pfizer	Seguridad de los inhibidores de JAK	<p>EXPOSICIÓN</p> <p>Al igual que la seguridad no es igual para todos los anti-TNF los datos sobre la evidencia de seguridad para los inhibidores de las JAK quinasas no son similares para baricitinib y tofacitinib. La evidencia no permite asegurar una seguridad de baricitinib similar a los FAME biológicos ya que no existe una exposición paciente-año suficiente para realizar una comparación de los eventos adversos graves menos frecuentes.</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>La alegación referida se encuentra dentro del texto que resume la evidencia de la pregunta clínica 5 cuyo texto es el siguiente: "En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME dirigido? "</p> <p>Esta pregunta tiene un objetivo principal de eficacia y no de seguridad, por lo que no hay una descripción exhaustiva del perfil de seguridad de los diversos fármacos y no se puede incluir una descripción del perfil de seguridad de los inhibidores de las JAK.</p>
18	Pfizer	8.3.2 Influencia del tratamiento de la artritis reumatoide en el riesgo cardiovascular	<p>EXPOSICIÓN</p> <p>No se incluyen datos específicos de seguridad CV de tofacitinib, en vida real su perfil de seguridad es comparable a los anti-TNF y además no está contraindicado en insuficiencia cardíaca.</p>	<p>Alegación aceptada</p> <p>Es cierto que en la GUIPCAR se describen los efectos beneficiosos de todos los biológicos en la reducción del riesgo cv que derivan de estudios de la vida real. Los ensayos clínicos debido a la corta</p>

			Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares, y los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la asistencia habitual. Tofacitinib ha demostrado un buen perfil de seguridad en relación con el riesgo cardiovascular, tanto en el desarrollo clínico como con la exposición a largo plazo. La evidencia actual no sugiere relación causal entre tofacitinib y eventos tromboembólicos venosos, incluyendo TEP o TVP.	duración de la rama placebo no permiten sacar conclusiones sobre la reducción del riesgo cv comparado con los controles. En la GUIPCAR no hay ninguna mención a Tofacitinib y se deben incluir ya que constituyen una clase terapéutica diferente de la de los biológicos Se incluye el siguiente párrafo “En los estudios de extensión de los ensayos clínicos, tofacitinib se ha asociado con una baja incidencia de eventos cardiovasculares (Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Ann Rheum Dis. 2017 Jul;76(7):1253-1262. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457. Epub 2017 Jan 31). Los datos de vida real de Tofacitinib provienen de una abstract y no se pueden incluir.
19	Pfizer	"Tratamiento con tofacitinib en monoterapia. Pregunta clínica 9 y algoritmo	EXPOSICIÓN En la respuesta a la pregunta sólo se incluyen los estudios de pacientes con AR activa de reciente comienzo que no habían recibido metotrexato o a dosis mínimas, que no son los pacientes que van a ser tratados con mayor frecuencia en vida real. Además, en el resumen de la evidencia no se especifica claramente en que población de pacientes se evalúa la monoterapia con inhibidores del JAK.	Alegación aceptada Se incluye un cuadro en el resumen de la evidencia con el texto siguiente: En el estudio Oral Strategy en pacientes con AR y respuesta insuficiente a MTX que se tratan con la combinación de ADA + MTX, TOFA + MTX y TOFA en monoterapia hay evidencia de respuesta de la monoterapia con TOFA, aunque inferior a los otros 2 tratamientos combinados (1+).
20	Pfizer	"Apartado 7.3.2. Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional Pregunta clínica 4, Pregunta clínica 5 Pregunta clínica 6	EXPOSICIÓN Los inhibidores del JAK, tanto tofacitinib como baricitinib, son una opción válida de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada a FAME sintéticos convencionales o a anti-TNF. Si bien es cierto que la experiencia actual de algunos de los anti-TNF tiene un recorrido de más de 15 años, no es menos cierto que la aprobación del uso de tofacitinib en 2012 por la FDA, y en los siguientes años por diferentes países, ha permitido que dispongamos de datos en práctica clínica de varios años, estimándose una exposición en práctica clínica de más de 34 pacientes-año.	Alegación aceptada La pregunta clínica 5 dice “En pacientes con artritis reumatoide tras el fracaso a FAME convencionales, ¿es más eficaz añadir un FAME biológico o un FAME dirigido?” y tiene la recomendación: “En pacientes con artritis reumatoide y fracaso a FAME convencionales se recomienda el uso de terapia combinada, con un biológico o con terapia dirigida, en función de las características del paciente (Recomendación de grado C). Hay un párrafo que dice: “El grupo elaborador ha tenido en cuenta que, sobre la base de la amplia experiencia de uso, la existencia de biosimilares y dado que los inhibidores de JAK acaban de ser introducidas en nuestro país, se sigue dando prioridad en nuestro

				<p>entorno al uso de anti-TNF en pacientes con insuficiente respuesta a FAME convencionales”</p> <p>Este párrafo puede entrar en conflicto con la recomendación propuesta y puede dar pie a ser utilizada por gerencia o por farmacia para priorizar los fármacos anti-TNF en todos los casos y limitar el acceso a médicos y pacientes a otras alternativas terapéuticas. Es cierto que en algunas situaciones el uso de los fármacos anti-TNF no está indicado como en insuficiencia cardíaca, enfermedad desmielinizante o EPID y además los inhibidores de las JAK no son más caros que otros fármacos biológicos no biosimilares por lo que se cambia a la siguiente redacción: “En la actualidad se tiene una gran experiencia con los fármacos biológicos y existen biosimilares de algunos anti-TNF, pero los inhibidores de las JAK y otros biológicos pueden ser una alternativa razonable según las características del paciente”.</p>
21	UCB	Tabla. Fármacos modificadores de enfermedad: dosis y nombres comerciales	<p>EXPOSICIÓN</p> <p>Añadir datos de Ficha técnica referidos a Monoterapia y posibilidad de dosis mensual (dos inyecciones/mes)</p> <p>Cimzia puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea adecuado (Apartado 4.1 FT Cimzia)</p> <p>Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con artritis reumatoide es de 200 mg cada 2 semanas. Una vez se confirma la respuesta clínica, se puede considerar una dosis alternativa de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. (Apartado 4.2 Posología)</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>La tabla de Fármacos modificadores de enfermedad con dosis y nombres comerciales no pretende ser una copia de la ficha técnica. En la ficha técnica se recogen datos utilizados para registro que el panel puede considerar que no tienen la suficiente evidencia clínica como para recomendar su uso.</p>
22	UCB	Calidad de la evidencia	<p>EXPOSICIÓN</p> <p>Nombre estudio Exxelerate que el dato correcto de pacientes incluidos son 915.</p> <p>Añadir: Primer y único estudio H2H entre dos anti-TNF con datos de a fallo primario</p> <p>Añadir referencia del estudio en la tabla de resumen de la evidencia.</p>	<p>Se acepta parcialmente</p> <p>Se corrige el número de pacientes incluidos en la página 89 que son 915 y se añade la referencia del estudio en la tabla de resumen de la evidencia.</p>

23	UCB	7.3.4. Tratamiento del paciente que falla al primer biológico	<p>EXPOSICIÓN Añadir referencia estudio Exxelerate, primer y único H2H entre dos anti-TNF que demuestra eficacia tras fallo primario a otro anti-TNF</p>	<p>Alegación aceptada</p> <p>El párrafo siguiente: “La utilización de un segundo agente anti-TNF después de fracaso de un primer agente anti-TNF en estos pacientes, es una alternativa razonable”</p> <p>Se sustituye por: “La utilización de un segundo agente anti-TNF después de fracaso de un primer agente anti-TNF en estos pacientes, es una alternativa razonable como demuestra el estudio Exxelerate (cita del estudio)”.</p>
24	UCB	8.2. Pacientes en remisión / reducción de dosis Con respecto al resto de anti-TNF (CZP y GOL) no hay datos específicos publicados	<p>EXPOSICIÓN Cimzia demuestra datos de eficacia en optimización de dosis</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>La referencia citada ha aparecido en la literatura con posterioridad a la realización de la búsqueda bibliográfica por lo que no se ha incluido.</p> <p>La recomendación de reducción de dosis en los casos de remisión o baja actividad prolongada aplica a todos los biológicos en general siempre que el médico lo considere apropiado.</p>
25	UCB	9.4. Embarazo y lactancia	<p>EXPOSICIÓN Sugerimos añadir bibliografía sobre el efecto de discontinuar el tratamiento durante el embarazo, que permita valorar el riesgo/beneficio en la madre y el feto.</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>Aunque el panel de expertos está de acuerdo con lo expresado en la alegación, por motivos de extensión no se pueden describir exhaustivamente todos los apartados.</p>
26	UCB	9.4. Embarazo y lactancia	<p>En el documento pone: Está descrito que hasta un 75% de las pacientes con AR presentan una mejora de la actividad clínica durante el embarazo, y hasta un 69% un empeoramiento en el postparto inmediato.</p> <p>EXPOSICIÓN El porcentaje de mejora del artículo referenciado es menor al expuesto en el documento.</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>El artículo referido en la GUIPCAR dice textualmente “Both retrospective and prospective studies comprising more than 500 pregnancies have shown that about 75% (range 54–86%) of patients experience improvement or even remission of arthritis during gestation...”</p> <p>En la Guía se escribe “Está descrito que hasta un 75% de las pacientes con AR presentan una mejora de la actividad clínica durante el embarazo...” que se corresponde con la cita siguiente Østensen, M., & Villiger, P. M. (2007). The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. <i>Seminars in Immunopathology</i>, 2007; 29: 185–191.</p>

27	UCB	9.4. Embarazo y lactancia	<p>EXPOSICIÓN</p> <p>Actualizar Embarazo y Lactancia según ficha técnica.</p> <p>Embarazo: Cimzia solo debe usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario</p> <p>Lactancia: Cimzia puede administrarse durante la lactancia</p> <p>En los datos de embarazo de CZP sugerimos referenciar los embarazos registrados en la base de datos de farmacovigilancia y los dos únicos estudios clínicos realizados en embarazo y Lactancia CRIB & CRADLE que demuestran la mínima/nula transferencia de CZP de la madre al feto.</p> <p>Consideremos que es importante esta aclaración ya que otros fármacos biológicos que han modificado la ficha técnica al respecto lo han hecho en evidencia basada en registros que evalúan el impacto del fármaco en la madre y no en el feto y no en estudios clínicos como CZP</p> <p>Recientes estudios demuestran una alteración del sistema inmune del bebé tras haber sido expuesto a anti-TNF</p> <p>Actualizar Embarazo y Lactancia según ficha técnica.</p>	<p>Se acepta parcialmente</p> <p>En el texto de la GUIPCAR se recoge la recomendación y no se pretende describir la ficha técnica de los fármacos</p> <p>En la Guía está escrito “Así, los anti-TNF son seguros en el embarazo, pero falta información de la evolución en el recién nacido a más largo plazo. Los expertos concluyen que en el caso de las pacientes con AR que estén embarazadas o en periodo de lactancia y que precisen terapia biológica se podrá administrar CZP56 y recientemente el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) ha aprobado el uso de adalimumab en estas situaciones. (Ver Tabla 10 en anexo)</p> <p>El panel reconoce que la seguridad del paso del anti-TNF al recién nacido no está bien estudiada por lo que se cambiará el párrafo para matizar más la recomendación de CZP.</p> <p>Se realizan los siguientes cambios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - “Así, los anti-TNF son seguros en el embarazo, pero falta información de la evolución en el recién nacido a más largo plazo. Los expertos concluyen que en el caso de las pacientes con AR que estén embarazadas o en periodo de lactancia y que precisen terapia biológica se podrá administrar CZP56. Recientemente el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) ha aprobado el uso de adalimumab en estas situaciones, pero dado que la seguridad en el recién nacido del paso de los anti TNF, tanto en infecciones como en respuesta a vacunaciones, no está bien establecida, si es posible el panel recomienda el uso del CZP. - En la Tabla 10 se modifica <p>En ADA: “Debido a la inhibición del TNF, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario”.</p> <p>En CTL pegol: “Se ha aprobado su uso potencial durante el embarazo y la lactancia de mujeres con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas”.</p>
----	-----	---------------------------	---	--

28	UCB	Fertilidad	<p>EXPOSICIÓN</p> <p>Consideramos de ayuda para el profesional sanitario conocer que CZP tiene estudios en varones sanos sobre la calidad del semen y así figura en su Ficha Técnica.</p> <p>En un ensayo clínico para evaluar el efecto de certolizumab pegol en los parámetros de calidad del semen, 20 varones sanos fueron aleatorizados para recibir una dosis única subcutánea de 400 mg de certolizumab pegol o placebo. Durante la etapa de seguimiento de 14 semanas, no se observaron efectos del tratamiento con certolizumab pegol en los parámetros de calidad del semen comparado con placebo.</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>El panel no considera necesario por motivos de extensión del documento añadir la referida información porque puede no ser única de CTZ sino que puede ser común a todos los anti-TNF.</p>
----	-----	------------	---	---