



**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 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:

- **BMS**
- **Lilly**
- **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	BMS	Tratamiento de la AR en situaciones especiales: Neumopatía intersticial	En el documento pone: <u>Recomendación 15:</u> En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa en los que se requiera intensificar el tratamiento para el control de la clínica articular, se recomienda emplear indistintamente rituximab, abatacept, un inhibidor de IL-6R o un inhibidor de JAK, al ser las opciones más seguras para la enfermedad pulmonar. EXPOSICIÓN Se solicita la revisión de esta recomendación en pro a las diferencias existentes en las evidencias científicas disponible entre los distintos fármacos incluidos en la misma, para generar así un posicionamiento de los diferentes fármacos, siendo abatacept el fármaco más seguro dada la cantidad de evidencia que acumula. A su vez, en dicha recomendación, se solicita la revisión de la inclusión de la clase terapéutica de los inhibidores de JAK en su totalidad. Los fármacos que la integran presentan mecanismos de acción dispares, al igual que ocurre con los fármacos biológicos, presentando diferentes perfiles de eficacia y seguridad. Por tanto, se solicita la evaluación de la evidencia concreta de los fármacos de manera individualizada.	Alegación no aceptada El grupo elaborador de la guía considera que: <u>1.-Bibliografía consultada</u> El punto de partida para esta pregunta PICO fueron las recomendaciones conjuntas de la SER y SEPAR, elaboradas a partir de la evidencia científica disponible hasta octubre de 2020. En el contexto del proceso de actualización de la GUIPCAR, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura que integra los estudios previos y recoge, además, los avances científicos publicados desde entonces y hasta junio de 2024. Por ello, en la bibliografía se incluyen únicamente los tres estudios nuevos citados, dado que la evidencia anterior ya fue considerada en la versión inicial de las recomendaciones. <u>2.- Priorización del uso de abatacept en base a una mayor seguridad.</u> No existe evidencia que fundamente esta jerarquización. Al margen de la literatura comentada, destacar estos 2 trabajos:

	En la justificación a esta recomendación se argumenta lo siguiente: “En el documento de Recomendaciones previo se estableció una jerarquización en el uso de terapias biológicas en pacientes con AR-EPID, priorizándose el empleo de abatacept (ABA) y rituximab (RTX), al contar con la mayor evidencia publicada. Posteriormente, un número creciente de estudios ha evaluado la eficacia y seguridad de los inhibidores de IL-6 y de los inhibidores de JAK en estos pacientes, aportando una evidencia comparable. Por ello, tras la pertinente revisión de la literatura el GE ha considerado que debían revisarse o matizarse algunas de esas recomendaciones.” En el apartado de abatacept, únicamente se han recogido 2 estudios que evalúan el uso de ABA en la EPID-AR, incluyendo un tercero en otras consideraciones. La información disponible para abatacept es más amplia incluyendo distintas poblaciones, con distinta gravedad y con tiempos de evaluación superiores a los de las alternativas terapéuticas disponibles. Dicha información queda incluida en la siguiente tabla: <table><tr><th>Título</th><th>Autores</th><th>Revista</th><th>Fecha</th><th>Volu /Pág</th></tr><tr><td>A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease</td><td>Tardella M et al</td><td>Inflammopha rmacology</td><td>2022 Jun</td><td>30(3) 712</td></tr><tr><td>Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review</td><td>Vicente- Rabane d a EF Et al</td><td>Autoimmun Rev</td><td>2021 Jun</td><td>20(6) 830</td></tr><tr><td>Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression</td><td>Tardella M et al</td><td>Clin Rheumatol</td><td>2021 Dec</td><td>40(11) 61-46</td></tr><tr><td>Abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors on mortality and medical utilizations in the treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a large-scale real-world retrospective cohort study</td><td>Shih PC et al</td><td>Clin Exp Med</td><td>2024 Aug 12</td><td>24(1)</td></tr><tr><td>Janus kinase inhibitors vs. abatacept about safety and efficacy for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective nested case-control study</td><td>Tsuji A et al</td><td>BMC Rheumatol</td><td>2024 Jan 26</td><td>8(1):</td></tr><tr><td>Subcutaneous vs intravenous abatacept in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicentre study of 397 patients</td><td>López- Maraver M et al</td><td>Semin Arthritis Rheum</td><td>2024 Oct 7</td><td>68:15</td></tr><tr><td>Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study</td><td>Cassone G et al</td><td>J Clin Med</td><td>2020 Jan 19</td><td>9(1):</td></tr><tr><td>Effect of abatacept versus conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs on rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease</td><td>Lee KA et al</td><td>Korean J Intern Med</td><td>2024 Sep</td><td>39(5) 864</td></tr><tr><td>Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients</td><td>Fernández-Díaz C et al</td><td>Rheumatology (Oxford)</td><td>2020 Dec 1</td><td>59(11) 06-36</td></tr><tr><td>Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients</td><td>Fernández-Díaz C et al</td><td>Rheumatology (Oxford)</td><td>2021 Dec 24</td><td>61(1) 308</td></tr><tr><td>Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year</td><td>Mochizuki T et al</td><td>Respir Invest</td><td>2023 May</td><td>61(3) 363</td></tr></table> Además, en un estudio de vigilancia postmarketing que recogió datos de seguridad integrados de 3.173 pacientes incluidos en sus estudios	Título	Autores	Revista	Fecha	Volu /Pág	A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease	Tardella M et al	Inflammopha rmacology	2022 Jun	30(3) 712	Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review	Vicente- Rabane d a EF Et al	Autoimmun Rev	2021 Jun	20(6) 830	Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression	Tardella M et al	Clin Rheumatol	2021 Dec	40(11) 61-46	Abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors on mortality and medical utilizations in the treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a large-scale real-world retrospective cohort study	Shih PC et al	Clin Exp Med	2024 Aug 12	24(1)	Janus kinase inhibitors vs. abatacept about safety and efficacy for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective nested case-control study	Tsuji A et al	BMC Rheumatol	2024 Jan 26	8(1):	Subcutaneous vs intravenous abatacept in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicentre study of 397 patients	López- Maraver M et al	Semin Arthritis Rheum	2024 Oct 7	68:15	Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study	Cassone G et al	J Clin Med	2020 Jan 19	9(1):	Effect of abatacept versus conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs on rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	Lee KA et al	Korean J Intern Med	2024 Sep	39(5) 864	Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients	Fernández-Díaz C et al	Rheumatology (Oxford)	2020 Dec 1	59(11) 06-36	Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients	Fernández-Díaz C et al	Rheumatology (Oxford)	2021 Dec 24	61(1) 308	Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year	Mochizuki T et al	Respir Invest	2023 May	61(3) 363	Simon TA*, Suissa S, Skovron ML, Frisell T, Askling J, Michaud K, Pedro S, Strangfeld A, Meissner Y, Boers M, Hoffman V, Dominique A, Gomez A, Hochberg MC. Infection outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept and other disease-modifying antirheumatic drugs: Results from a 10-year international post-marketing study. Semin Arthritis Rheum2024 Feb; 64:152313. *Teresa A Simon: Bristol Myers Squibb, 7 Haines Cove Drive, Toms River, Princeton, NJ 08753, USA. Este estudio observacional internacional evaluó el riesgo de infecciones graves y oportunistas, incluida la tuberculosis, en pacientes con artritis reumatoide tratados con abatacept, en comparación con aquellos que recibieron FAME sintéticos clásicos (FAMEsc) u otros FAME biológicos o sintéticos dirigidos (FAMEb/ FAMEsd). Para ello, se emplearon cinco fuentes de datos procedentes de registros clínicos y bases de datos administrativas de Suecia, Alemania, Estados Unidos y Canadá. En total, se incluyeron 6450 tratados con abatacept, 136.636 de FAMEsc y 54.378 de otros FAMEb/FAMEsd, con un seguimiento medio que osciló entre 2,2 y 6,2 años. Las tasas de incidencia (por 1000 pacientes-año) de infecciones que requirieron hospitalización oscilaron entre 16 y 56 en el grupo tratado con abatacept, entre 19 y 46 con FAMEsc, y entre 18 y 40 con otros FAMEb/ FAMEsd. Las tasas de infecciones oportunistas fueron bajas en todos los grupos: 0.4–7.8 con abatacept; 0.3–4.3 con FAMEsc, y 0.5–3.8 con otros FAMEb/ FAMEsd. Las tasas de tuberculosis fueron de 0,0–8,4; 0,0–6,0; 0,0–6,3, respectivamente. Tras ajustar por variables demográficas, comorbilidades y otros posibles factores de confusión, el riesgo de hospitalización por infección no difirió significativamente entre los grupos: la razón de tasas ajustada fue de 1,2 (IC 95 %: 0,6–2,2) para abatacept frente a FAMEsc, y de 0,9 (IC 95 %: 0,6–1,3) frente a otros FAMEb/ FAMEsd. Estos hallazgos confirman que el perfil de seguridad de abatacept en relación con el riesgo de infecciones graves y oportunistas, incluida la tuberculosis, es comparable (no mejor) al de otros tratamientos.
Título	Autores	Revista	Fecha	Volu /Pág																																																										
A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease	Tardella M et al	Inflammopha rmacology	2022 Jun	30(3) 712																																																										
Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review	Vicente- Rabane d a EF Et al	Autoimmun Rev	2021 Jun	20(6) 830																																																										
Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression	Tardella M et al	Clin Rheumatol	2021 Dec	40(11) 61-46																																																										
Abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors on mortality and medical utilizations in the treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a large-scale real-world retrospective cohort study	Shih PC et al	Clin Exp Med	2024 Aug 12	24(1)																																																										
Janus kinase inhibitors vs. abatacept about safety and efficacy for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective nested case-control study	Tsuji A et al	BMC Rheumatol	2024 Jan 26	8(1):																																																										
Subcutaneous vs intravenous abatacept in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicentre study of 397 patients	López- Maraver M et al	Semin Arthritis Rheum	2024 Oct 7	68:15																																																										
Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study	Cassone G et al	J Clin Med	2020 Jan 19	9(1):																																																										
Effect of abatacept versus conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs on rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	Lee KA et al	Korean J Intern Med	2024 Sep	39(5) 864																																																										
Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients	Fernández-Díaz C et al	Rheumatology (Oxford)	2020 Dec 1	59(11) 06-36																																																										
Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients	Fernández-Díaz C et al	Rheumatology (Oxford)	2021 Dec 24	61(1) 308																																																										
Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year	Mochizuki T et al	Respir Invest	2023 May	61(3) 363																																																										

		pivotales y seguidos hasta 8 años, la incidencia de EPID en el grupo tratado con ABA fue de 1,1/1000 pacientes-año (IC 95%: 0,06 a 0,20), cifra similar a la documentada en la AR. Sumándose a esta evidencia, en las Recomendaciones del documento SER-SEPAR sobre el manejo de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa asociada a la Artritis Reumatoide se realiza la siguiente recomendación: Recomendación 12: En los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial difusa que precisen tratamiento biológico se recomienda usar indistintamente abatacept o rituximab como opciones más seguras. Con todo ello, dado en el volumen de evidencia que muestra abatacept, se solicita la priorización del mismo como fármaco más seguro en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial. A su vez, se solicita el análisis individualizado de los iJAK por las diferencias mecánísticas y de volumen de evidencia que presentan entre los mismos en pacientes con AR-EPID. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN: 1. Tardella et al. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. <i>Inflammopharmacology</i>. 2022 Jun;30(3):705-712. 2. Vicente-Rabaneda et al. Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. <i>Autoimmun Rev</i>. 2021 Jun;20(6):102830. 3. Tardella et al. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression. <i>Clin Rheumatol</i>. 2021 Dec;40(12):4861-4867. 4. Shih et al. Abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors on mortality and medical utilizations in the treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a large-scale real-world retrospective cohort study. <i>Clin Exp Med</i>. 2024 Aug 12;24(1):186. 5. Tsujii et al. Janus kinase inhibitors vs. abatacept about safety and efficacy for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective nested case-control study. <i>BMC Rheumatol</i>. 2024 Jan 26;8(1):4.	Frideres H, Wichman CS, Dong J, Roul P, Yang Y, Baker JF, George MD, Johnson TM, Rojas J, Sauer BC, Cannon GW, Matson SM, Curtis JR, Mikuls TR, England BR. Non-TNFi biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A propensity score-matched, active-comparator, new-user study. <i>Semin Arthritis Rheum</i>. 2025 Aug; 73:152735. Este estudio observacional, basado en el enfoque metodológico de emulación de ensayo clínico, comparó los resultados clínicos de distintos fármacos biológicos no anti-TNF y sintéticos dirigidos en pacientes EPID-AR. Utilizando datos nacionales del sistema de Veteranos de Estados Unidos (2006–2020), se seleccionaron pacientes que iniciaron tratamiento con abatacept, tocilizumab o tofacitinib, y se les emparejó 1:1 mediante puntuación de propensión con pacientes tratados con rituximab, que actuó como comparador activo. Los modelos de emparejamiento incluyeron características demográficas, comorbilidades, estado general de salud y medidas de severidad relacionadas con la AR y la EPID. El objetivo principal fue comparar la incidencia del desenlace compuesto de mortalidad y hospitalización por causas respiratorias a los tres años, con un análisis secundario a un año. Tras el emparejamiento, se incluyeron 150 pacientes tratados con abatacept, 73 con tocilizumab y 94 con tofacitinib, con características basales similares entre los grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia del desenlace principal entre los tratamientos analizados (HR ajustada para abatacept: 1,03; tocilizumab: 1,15; tofacitinib: 0,89; todos con intervalos de confianza del 95 % amplios). Los análisis de sensibilidad y por subgrupos confirmaron la consistencia de los resultados. Estos hallazgos indican que, en pacientes con EPID-AR, el inicio de tratamiento con abatacept, tocilizumab o tofacitinib se asocia con un perfil de riesgo similar al de rituximab en términos de mortalidad y hospitalización respiratoria. <u>3.1- Análisis individualizado de los iJAK por las diferencias mecánísticas y de volumen de evidencia que presentan entre los mismos en pacientes con AR-EPID.</u>
--	--	--	--

		6. López-Maraver et al. Subcutaneous vs intravenous abatacept in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. Semin Arthritis Rheum. 2024 Oct;68:152517. 7. Cassone et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. J Clin Med. 2020 Jan 19;9(1):277. 8. Shoda et al. The Therapeutic Efficacy of Abatacept for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Insights from a 12-Month Trial Using Semi-Quantitative Chest High-Resolution Computed Tomography Imaging. J Clin Med. 2024 Oct 1;13(19):5871. 9. Lee et al. Effect of abatacept versus conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs on rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Korean J Intern Med. 2024 Sep;39(5):855-864. 10. Fernández-Díaz et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 1;59(12):3906-3916. 11. Fernández-Díaz et al. Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients. Rheumatology (Oxford). 2021 Dec 24;61(1):299-308. 12. Mochizuki et al. Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year. Respir Investig. 2023 May;61(3):359-363. 13. Weinblatt et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. J Rheumatol. 2013;40(6):787-97. 14. Narváez et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. Reumatol Clin (Engl Ed). 2022;18(9):501-12	En relación con la solicitud de evaluar individualmente la evidencia disponible para cada inhibidor de JAK, cabe señalar que en el documento GUIPCAR ya se especifica que la mayoría de los pacientes incluidos fueron tratados con tofacitinib o baricitinib, aunque en las series más recientes también se incorporan casos con upadacitinib o filgotinib. Sin embargo, los estudios disponibles no presentan los datos desglosados por fármaco, lo que impide realizar un análisis diferenciado <u>3.2- Se solicita la revisión de la inclusión de la clase terapéutica de los inhibidores de JAK en su totalidad.</u> Existe evidencia suficiente para respaldar su uso en pacientes con EPID-AR Tres estudios han evaluado el riesgo de desarrollar EPID incidente en pacientes con AR tratados con JAKi. Dos de ellos fueron análisis post hoc realizados a partir de datos agrupados de ECA (fases 1, 2 y 3) y estudios de extensión a largo plazo de tofacitinib [1] y baricitinib [2]. Las tasas de incidencia notificadas fueron de 0,18 por 100 pacientes-año para tofacitinib y de 0,17 por 100 pacientes-año para baricitinib. Esta incidencia no supera la estimada en la población general con AR, que oscila entre 1,05 y 4,1 casos de EPID por 1.000 pacientes [3,4]. La evidencia más sólida que respalda el posible papel beneficioso de los JAKi en la EPID-AR proviene de un estudio de cohorte retrospectivo realizado en más de 28.000 pacientes con AR en Estados Unidos [5]. Entre todos los FAMEb, los pacientes tratados con tofacitinib presentaron la menor incidencia de EPID, con una tasa de incidencia bruta de 1,47 por 1.000 personas-año. Tras ajustar por covariables, tofacitinib demostró una reducción del 69% en el riesgo de EPID en comparación con los pacientes tratados con adalimumab (Hazard ratio ajustado: 0,31). Además, se han publicado un total de nueve estudios observacionales que evalúan la seguridad y eficacia de los JAKi en pacientes con EPID-AR [6-14], tres de los cuales los compararon con ABA [9-11] y uno con RTX [8], así como un metaanálisis [15]. Este metaanálisis se basó en diez estudios [1,2, 6-12], en los que la mayoría de los pacientes fueron tratados con tofacitinib o baricitinib, aunque también se incluyeron casos de upadacitinib y filgotinib. Los datos sugieren que los JAKi producen una mejoría modesta pero significativa en las pruebas de función pulmonar,
--	--	---	--

				específicamente en la CVF y la DLCO. En el análisis combinado, se observó un aumento del 2,07 % en la CVF (IC 95%: 0,57–3,58; $p = 0,007$) y del 3,12 % en la DLCO (IC 95%: 2,11–4,12; $p < 0,001$). Además, al menos un 11 % de los pacientes presentó mejoría en la TC pulmonar. La proporción estimada de pacientes con empeoramiento de una EPID preexistente fue del 5 % (IC 95%: 0,01–0,11), y el riesgo de desarrollar EPID de novo fue bajo, con una tasa de incidencia combinada de 0,20 por 1.000 personas-año. La frecuencia de efectos adversos fue del 14 % (IC 95%: 0,08–0,21), mientras que la de infecciones clínicamente significativas osciló entre el 4,5% y el 25% [15]. Solo dos de los nueve estudios observacionales no se incluyeron en el metaanálisis por haberse publicado con posterioridad. Uno de ellos es un estudio prospectivo nacional realizado en Francia a partir del registro MAJIK-SFR, que analizó la evolución de la EPID en 42 pacientes con AR tratados con inhibidores de JAK (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib y filgotinib) [13]. Tras un seguimiento con mediana de 21 meses, no se observaron cambios significativos en la CVF ni en la DLCO. Las lesiones en la TC pulmonar permanecieron estables en el 69 % de los pacientes. Se identificó progresión de la EPID en 8 pacientes (19 %) y se registraron 16 infecciones del tracto respiratorio (38 %). Solo se documentó una exacerbación aguda de la EPID y no se diagnosticaron cánceres ni eventos cardiovasculares graves durante el seguimiento. La actividad articular mejoró de forma significativa bajo tratamiento. El tratamiento con inhibidores de JAK se interrumpió en 17 pacientes (40,5 %), incluidos 8 (19 %) por ineficacia en el control articular y 5 (12 %) por intolerancia. El otro es un estudio multicéntrico retrospectivo español que evaluó a 72 pacientes con EPID-AR tratados con baricitinib, la mayoría refractarios a tratamientos previos, incluidos abatacept y rituximab [14]. Tras una mediana de seguimiento de 32 meses, se observó estabilización o mejoría de la disnea en el 90% de los casos, de la CVF en el 88%, de la DLCO en el 65% y de la TC pulmonar en el 72%. La actividad articular disminuyó significativamente, con una reducción del DAS28-ESR de 4,29 a 2,99. Además, la dosis diaria de glucocorticoides descendió de una mediana de 5 mg a 2,5 mg. Los efectos adversos graves fueron poco frecuentes (16,7%), incluyendo infecciones (8.3%). La tasa de retención del tratamiento fue del 67%
--	--	--	--	---

				1.- Citera G, Mysler E, Madariaga H, Cardiel MH, Castañeda O, Fischer A, et al. Incidence rates of interstitial lung disease events in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients: post hoc analysis from 21 clinical trials. <i>J Clin Rheumatol</i> 2021;27: e482-e490. 2.- Salvarani C, Sebastiani M, Dieude P, Garcia M, Deberdt W, Rogai V, et al. Baricitinib and the risk of incident interstitial lung disease: a descriptive clinical case report from clinical trials. <i>Rheumatol Ther</i> 2021; 8:1435-1441. 3.- Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. <i>Modern rheumatology</i> 2010; 20:280-6. 4.- Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2010; 49:1483-9. 5.- Baker MC, Liu Y, Lu R, Lin J, Melehani J, Robinson WH. Incidence of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. <i>JAMA Netw Open</i> 2023; 6: e233640. 6.- Venerito V, Manfredi A, Carletto A, Gentileschi S, Atzeni F, Guiducci S, et al. Evolution of rheumatoid-arthritis-associated interstitial lung disease in patients treated with JAK inhibitors: a retrospective exploratory study. <i>J Clin Med</i> 2023; 12:957 7.- Kalyoncu U, Bilgin E, Erden A, Satış H, Tufan A, Tekgöz E, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: TReasure real-life data. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2022; 40:2071-2077. 8.- Cronin O, McKnight O, Keir L, Ralston SH, Hirani N, Harris H. A retrospective comparison of respiratory events with JAK inhibitors or rituximab for rheumatoid arthritis in patients with pulmonary disease. <i>Rheumatol Int</i> 2021; 41:921-928. 9.- Tsujii A, Isoda K, Yoshimura M, Nakabayashi A, Kim DS, Tamada T, et al. Janus kinase inhibitors vs. abatacept about safety and efficacy for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective nested case-control study. <i>BMC Rheumatol</i> 2024; 8:4. 10.- Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year. <i>Respir Investig</i> 2023; 61:359-363. 11.- Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. <i>Inflammopharmacology</i> 2022; 30:705-712.
--	--	--	--	--

				12.- d'Alessandro M, Perillo F, Metella Refini R, Bergantini L, Bellisai F, Selvi E, et al. Efficacy of baricitinib in treating rheumatoid arthritis: modulatory effects on fibrotic and inflammatory biomarkers in a real-life setting. <i>Int Immunopharmacol</i> 2020; 86:106748. 13.- Triboulet F, Juge PA, Truchetet ME, Pham T, Roux N, Flipo RM, Leské C, et al. Evaluation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in patients treated with JAK inhibitors: a MAJIK-SFR cohort study. <i>RMD Open</i> 2025;11: e005062. 14.- Serrano-Combarro A, Atienza-Mateo B, Martín-Gutiérrez A, Loarca Martos J, Dubuc CAE, Pastor Mena M, et al. Baricitinib in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: national multicenter study of 72 patients and literature review. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2025 Jun 10: keaf314. doi: 10.1093/rheumatology/keaf314. Online ahead of print. PMID: 40493905. 15.- Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, Maymó-Paituvi P, Palacios-Olid J, Nolla JM, et al. Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Autoimmun Rev</i> 2024;23:103636.
2	Lilly	Fármacos utilizados en la AR	EXPOSICIÓN La dosificación de baricitinib presentada corresponde a la anterior ficha técnica. La última actualización de 2023 indica lo siguiente: • La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. • Una dosis de 2 mg una vez al día es recomendada para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasia maligna, para pacientes ≥ 65 años de edad y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. • Se puede considerar una dosis de 4 mg una vez al día para pacientes que no alcanzan un control adecuado de la actividad de la enfermedad con una dosis de 2 mg una vez al día. • Se debe considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.	Alegación aceptada El párrafo siguiente: • 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 CICr). • No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 l/h. • También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día. • Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato. Se sustituye por: • Una dosis de 2 mg una vez al día es recomendada para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasia maligna, para pacientes ≥ 65 años de edad y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes.

			REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN: CIMA : FICHA TECNICA OLUMIANT 4 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Olumiant, INN-baricitinib	• Se puede considerar una dosis de 4 mg una vez al día para pacientes que no alcanzan un control adecuado de la actividad de la enfermedad con una dosis de 2 mg una vez al día. • Se debe considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.
3	UCB	Varios	En el documento se recoge: <u>Dosificación y Nombres Comerciales:</u> La Guía detalla la dosificación estándar de Certolizumab Pegol (CZP) (400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas), indicando su uso apropiado en combinación con metotrexato (MTX) y mencionando su nombre comercial CIMZIA®1. <u>Contexto Terapéutico:</u> CZP es clasificado como un FAME biológico inhibidor del TNF1. Se menciona en el contexto del tratamiento farmacológico inicial1 y se compara su eficacia con adalimumab tras el fracaso previo de un inhibidor del TNF en el ensayo clínico EXXELERATE1. <u>Situaciones Especiales (Embarazo y Lactancia):</u> La Guía destaca explícitamente que "Certolizumab pegol es un inhibidor del TNF pegilado, que difiere del resto de los inhibidores del TNF por no disponer de región Fc1. Se argumenta que la ausencia de esta región Fc evita la transferencia placentaria materno-fetal, ya que no se une a los receptores Fc neonatales (FcRn)1. Esta característica es la base de la recomendación de su uso preferente en pacientes embarazadas o en periodo de lactancia que precisen terapia biológica1. El estudio CRADLE se cita como evidencia de la baja o inexistente transferencia de CZP a través de la leche materna1. EXPOSICIÓN En resumen, la Guía reconoce que la ausencia del fragmento Fc en CZP supone limitaciones biológicas significativas para la transferencia materno-fetal, lo que justifica su uso durante embarazo y lactancia. Sin embargo, no se aborda la relevancia de esta característica estructural en otros contextos, específicamente en la formación de grandes inmunocomplejos (monoclonal completa+factor reumatoide)	Alegación parcialmente aceptada Teniendo en cuenta la posibilidad de que pueda existir, en pacientes con FR elevado, un efecto sobre la eficacia y la supervivencia de CZP en comparación con los tratamientos con anticuerpos terapéuticos completos se va a incluir un comentario cuando se describe el papel de la ausencia de la región Fc en el paso placentario y quedaría así: "La región Fc juega un papel clave en la transferencia placentaria materno-fetal de anticuerpos IgG, al unirse a los receptores Fc neonatales (FcRn). CZP, al no tener esta región, no se une a los FcRn y, por tanto, no se produce, la transferencia placentaria³⁷⁰. También se ha sugerido que la ausencia de la región Fc impide la unión del factor reumatoide y, por tanto, la formación de grandes inmunocomplejos en pacientes con títulos muy altos, lo que, si puede pasar, cuando se utilizan anticuerpos terapéuticos completos en estos pacientes. Estos inmunocomplejos tendrían como consecuencia la reducción de los niveles de fármaco, afectando a la eficacia clínica y la supervivencia, aunque estos datos necesitan ser contrastados en ensayos clínicos. (Tanaka Y. What is rheumatoid factor? From screening to personalized management. Rheumatology (Oxford) 2025; 64 (Supplement_2):ii9-ii14)"

			y su impacto clínico en pacientes con niveles basales elevados (>200 UI/ml) de factor reumatoide. Evidencia Publicada Recientemente (2023-2025) no Recogida en la Guía: La investigación reciente (2023-2025) ha proporcionado información clínicamente relevante sobre el valor de CZP derivado de su estructura libre de fragmento Fc, especialmente en el subgrupo de pacientes con niveles elevados de factor reumatoide (FR > 200 UI/ml). Esta evidencia no está detallada en la Guía actual. • Estructura Molecular y Formación de Inmunocomplejos: - o Múltiples estudios recientes confirman que la ausencia de fragmento cristalizante (Fc) en CZP evita la formación de inmunocomplejos CZP-FR, a diferencia de lo que ocurre con los FAME biológicos que contienen fragmento Fc. Esta característica de CZP evita la formación de grandes complejos inmunes que pueden acelerar el aclaramiento de aquellos fármacos que si incluyen fragmento Fc 2,3. - o Cuando los niveles séricos del FR (habitualmente del tipo IgM) son elevados, los fármacos con región Fc son más propensos a unirse al IgM-FR y ser degradados por los macrófagos 2,3. La ausencia de la región Fc en CZP permite que no sea reconocido ni adherido por el factor reumatoide, previniendo así su degradación acelerada mediada celularmente, asegurando concentraciones plasmáticas estables3. Beneficio Clínico en Pacientes con Niveles Elevados de Factor Reumatoide (FR) (> 200 UI/ml): • Mantenimiento de la Eficacia y Niveles del Fármaco: A diferencia de otros fármacos anti-TNF que contienen región Fc, CZP mantiene concentraciones plasmáticas constantes y una eficacia mantenida, independientemente de los niveles basales de FR. En pacientes con FR elevado, los niveles séricos de anticuerpos monoclonales completos (como infliximab y adalimumab) se ven significativamente reducidos, lo que no ocurre con CZP4. • Mejora de los Resultados Clínicos: - o Un análisis post-hoc del estudio EXXELERATE, entre otros, ha demostrado que: - o En pacientes con AR y niveles elevados de FR (>203 UI/ml), las puntuaciones medias del DAS28-CRP fueron nominalmente más bajas (-36%) en los pacientes tratados con CZP en comparación con adalimumab a la semana 1045.	
--	--	--	---	--

		o CZP muestra respuestas clínicas y tasas de remisión similares en todos los cuartiles de FR, lo que no se observa en pacientes tratados con adalimumab⁵. o En la cohorte japonesa ANSWER, con 705 pacientes, los resultados revelan que CZP es más eficaz que los iTNF con fracción Fc en pacientes con AR y niveles elevados de FR. • Mayor Tasa de Retención del Tratamiento: Estudios multicéntricos y retrospectivos han evidenciado que CZP presenta una tasa de retención significativamente más prolongada en pacientes con niveles altos o muy altos de FR (≥ 200 UI/ml) en comparación con otros anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión (ej., etanercept)⁶. Esto sugiere una mayor persistencia del efecto terapéutico a largo plazo en esta población de pacientes. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN: 1. Guía-de-Práctica-Clínica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf 2. Rheumatoid factors revisited in the age of biologic therapy. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Rheumatology (Oxford). 2025 Mar 1;64(Supplement_2):ii15-ii24 3. What is rheumatoid factor? From screening to personalized management. Tanaka Y. Rheumatology (Oxford). 2025 Mar 1;64(Supplement_2):ii9-ii14. 4. Influence of rheumatoid factor levels and TNF inhibitor structure on secondary nonresponse in rheumatoid arthritis patients. Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, Novella-Navarro M, Pérez De Diego R, Bonilla G, Gehin JE, Villalba-Yllán A, Nuño L, Pascual-Salcedo D, Nozal P, Almirón MD, Balsa A. Front Med (Lausanne). 2024 Sep 4;11:1461396. 5. Impact of high rheumatoid factor levels on treatment outcomes with certolizumab pegol and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Smolen JS, Taylor PC, Tanaka Y, Takeuchi T, Hashimoto M, Cara C, Lauwerys B, Tilt N, Ufuktepe B, Xavier RM, Balsa A, Curtis JR, Mikuls TR, Weinblatt M. Rheumatology (Oxford). 2024 Nov 1;63(11):3015-3024. 6. Exploring the influence of baseline rheumatoid factor levels on TNF inhibitor retention rate in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre and retrospective study. López-Medina C, Calvo-Gutiérrez J, Ábalos-Aguilera MC, Cepas F, Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, Balsa A, Faré-García R, Juan-Mas A, Ruiz-Esquide V, Sainz L, Díaz-Torné C, Godoy-Navarrete FJ, Añón-Oñate I, Mena-Vázquez N, Manrique-Ariza S, Moreno-García MS, Ortega-Castro R, Escudero-Contreras A. RMD Open. 2024 Feb 23;10(1):e003975.	
--	--	--	--

4	UCB	8.2. Fármacos utilizados en la Artritis Reumatoide	EXPOSICIÓN Consideramos, desde UCB, que la información recopilada es de gran relevancia para la individualización del tratamiento en pacientes con Artritis Reumatoide (AR), especialmente en aquellos con un factor pronóstico negativo como son los altos niveles de factor reumatoide (FR). Propuesta de Texto a Añadir: 8.2. Fármacos utilizados en la AR. "Además de su perfil favorable en embarazo y lactancia debido a la ausencia del fragmento Fc, certolizumab pegol (CZP) ofrece un beneficio clínico específico en pacientes con artritis reumatoide que presentan niveles basales elevados de factor reumatoide (FR), particularmente superiores a 200 UI/ml"^{1,2}. A diferencia de otros inhibidores del TNF que incorporan fragmento Fc, el FR no se une a CZP3. Esta característica estructural evita la formación de grandes inmunocomplejos que, en el caso de otros anti-TNF, pueden conducir a una degradación acelerada del fármaco por los macrófagos, resultando en concentraciones séricas reducidas y una disminución de la biodisponibilidad y eficacia a lo largo del tiempo⁴. Estudios recientes (2023-2025), incluyendo análisis post-hoc de ensayos clínicos y estudios de cohorte en vida real, han demostrado que en pacientes con AR y niveles elevados de FR^{3,4}: • CZP mantiene concentraciones plasmáticas estables y una eficacia constante, sin verse afectado por los niveles basales de FR⁴. • CZP se asocia con una menor actividad de la enfermedad (DAS28-CRP) y mayores tasas de baja actividad (LDA) en comparación con los anti-TNF con fragmento Fc en este subgrupo de pacientes^{4,5}. • CZP presenta una tasa de retención del tratamiento significativamente más prolongada, indicando una eficacia sostenida a largo plazo^{4,5}. Por lo tanto, la estructura libre del fragmento Fc de certolizumab pegol lo convierte en una opción terapéutica especialmente ventajosa para pacientes con artritis reumatoide y niveles basales de factor reumatoide superiores a 200 UI/ml, al optimizar la farmacocinética del biológico y mejorar sus resultados clínicos²⁻⁵. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:	Alegación rechazada El punto 8.2 de la guía trata sobre pacientes en remisión y reducción de dosis, por lo que no aplica incluir en ella la relación entre CZP y el FR y no existe en la guía ningún apartado que compare la eficacia entre biológicos entre sí, que sería donde podría incluirse.
---	-----	---	---	--

			1. Rheumatoid factors revisited in the age of biologic therapy. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Rheumatology (Oxford). 2025 Mar 1;64(Supplement_2):ii15-ii24 2. What is rheumatoid factor? From screening to personalized management. Tanaka Y. Rheumatology (Oxford). 2025 Mar 1;64(Supplement_2):ii9-ii14. 3. Influence of rheumatoid factor levels and TNF inhibitor structure on secondary nonresponse in rheumatoid arthritis patients. Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, Novella-Navarro M, Pérez De Diego R, Bonilla G, Gehin JE, Villalba-Yllán A, Nuño L, Pascual-Salcedo D, Nozal P, Almirón MD, Balsa A. Front Med (Lausanne). 2024 Sep 4;11:1461396. 4. Impact of high rheumatoid factor levels on treatment outcomes with certolizumab pegol and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Smolen JS, Taylor PC, Tanaka Y, Takeuchi T, Hashimoto M, Cara C, Lauwerys B, Tilt N, Ufuktepe B, Xavier RM, Balsa A, Curtis JR, Mikuls TR, Weinblatt M. Rheumatology (Oxford). 2024 Nov 1;63(11):3015-3024. 5. Exploring the influence of baseline rheumatoid factor levels on TNF inhibitor retention rate in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre and retrospective study. López-Medina C, Calvo-Gutiérrez J, Ábalos-Aguilera MC, Cepas F, Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, Balsa A, Faré-García R, Juan-Mas A, Ruiz-Esquide V, Sainz L, Díaz-Torné C, Godoy-Navarrete FJ, Añón-Oñate I, Mena-Vázquez N, Manrique-Arija S, Moreno-García MS, Ortega-Castro R, Escudero-Contreras A. RMD Open. 2024 Feb 23;10(1):e003975.	
--	--	--	---	--