



PERÚ

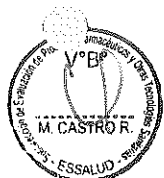
Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 006-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TOFACITINIB EN EL  
TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A ANTI-  
TNF Y ANTI-CD20**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Febrero, 2017*



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Eduardo Cabello León - Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD

## CONFLICTO DE INTERÉS.

- El Dr. Eduardo Cabello León ha prestado servicios de asesoría como experto para los laboratorios Pfizer y Novartis, ha dado charlas subvencionadas por Pfizer, Novartis y AbbVie, ha recibido viajes, alojamientos o gastos en reuniones de Pfizer, Roche, Novartis y AbbVie, y ha recibido financiación o contratos en proyectos de investigación en el campo de salud.
- Los otros miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud



## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de tofacitinib en el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a anti-TNFs y anti-cd20. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 006-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACR20	American College of Rheumatology 20
AR	Artritis Reumatoide
BID	Bis in die (dos veces al día)
DAS28	Disease Activity Score 28
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EULAR	European League Against Rheumatism
FARMES	Fármacos antirreumáticos de modificadores de la enfermedad
FDA	Food and Drug Administration
FR	Factor reumatoide
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire
LES	Lupus eritematoso sistémico
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C reactiva
QD	Quaque die (una al día)
RR	Riesgo Relativo
VSG	Velocidad de sedimentación globular
ARHP	Association of Rheumatology Health Professionals



## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES .....	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS .....	11
III. METODOLOGIA.....	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	13
IV. RESULTADOS .....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	20
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS, META-ANÁLISIS Y ANÁLISIS DE DATA AGREGADA.....	21
iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS .....	26
v. ESTUDIOS DE SEGURIDAD .....	29
vi. LITERATURA SUGERIDA POR ESPECIALISTAS .....	34
V. DISCUSIÓN.....	41
VI. CONCLUSIONES.....	48
VII. RECOMENDACIONES.....	50
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	51



## I. RESUMEN EJECUTIVO

– La artritis reumatoide (AR) es un tipo de poliartritis periférica de naturaleza inflamatoria y simétrica. La etiología de la artritis reumatoide es desconocida. Esta condición suele llevar a una deformación de las articulaciones a través de la erosión de cartílagos y huesos. La ausencia de un tratamiento eficaz, la inflamación y la destrucción de las articulaciones lleva a la pérdida de las funciones motoras, y por lo tanto a la incapacidad de llevar a cabo tareas cotidianas, e incluso a dificultades en el ámbito laboral.

– El tratamiento de AR incluye como primera línea el uso de glucocorticoides y fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) sintéticos. Si no se obtiene una respuesta adecuada con estos FARMEs sintéticos, es recomendable pasar al uso de FARMEs biológicos, siendo los anti-TNF (ej. etanercept, infliximab) considerados como la primera opción por la alta tasa de respuesta asociada a su uso. Sin embargo, 30%-40% de los pacientes que inician tratamiento con anti-TNF presentan respuesta inadecuada al anti-TNF. Para estos pacientes las opciones son cambiar de anti-TNF o cambiar a un agente biológico no anti-TNF. Si a pesar del cambio de agente anti-TNF se mantiene la actividad de la enfermedad, la alternativa restante es el uso de otro agente biológico no anti-TNF, es decir, un agente con otro mecanismo de acción.

– En la actualidad, EsSalud cuenta con etanercept e infliximab (anti-TNFs), y rituximab (anti-CD20) como agentes biológicos para el tratamiento de AR. Sin embargo, existe una fracción de estos pacientes que han fallado al tratamiento con dichos agentes (falla primaria, secundaria, o intolerancia), por lo que es necesario buscar una alternativa para ellos.

Recientemente (2012) se ha aprobado la comercialización de Tofacitinib en los Estados Unidos, aunque no en Europa. Tofacitinib es un inhibidor de la enzima Janus quinasa 1 (JAK1) y Janus quinasa 3 (JAK3), por lo que interfiere con la vía de señalización JAK-STAT, la cual transmite la información del medio extracelular hacia el núcleo para la transcripción de genes relacionados a la respuesta inflamatoria. Dicho mecanismo es diferente al empleado por los anti-TNFs o por rituximab.

– A la fecha no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados del uso de tofacitinib en una población de pacientes con falla a tratamiento (primaria, secundaria o intolerancia) tanto a anti-TNFs como a anti-CD20.

– Las GPC identificadas presentan recomendaciones heterogéneas sobre el uso de tofacitinib. A pesar de ello, se puede concluir que, de acuerdo con las GPC, tofacitinib es considerado una alternativa tanto en pacientes que han fallado a



tres o más tratamientos biológicos, como en aquellos que han fallado a uno; sin embargo, la mayoría de las GPC concuerdan en que el uso de tofacitinib se debe limitar a aquella población que ha agotado las opciones disponibles de tratamiento biológico, debido principalmente a la escasa información sobre el perfil de seguridad de tofacitinib y su efectos a largo plazo.



- Los resultados de eficacia identificados no permiten concluir con certeza un efecto positivo del medicamento que se traduzca en un beneficio tangible desde la perspectiva del paciente. Eso es, principalmente, por inconsistencias en los resultados, los cuales sugieren que los efectos de tofacitinib, evidenciados por una respuesta ACR20/50 no se traducen consistentemente en mejorías en la calidad de vida o la actividad de la enfermedad de los pacientes. A ello, se suman las limitaciones metodológicas de los análisis y de los estudios incluidos en los mismos, las cuales se encuentran relacionadas, principalmente, a la ruptura de la aleatorización al emplear un análisis por intención a tratar modificado y a la ausencia de corrección por múltiples comparaciones, así como la heterogeneidad entre los estudios incluidos y el sesgo de publicación.



- La evidencia muestra que existen resultados contrapuestos con respecto a la seguridad del uso de tofacitinib en pacientes con AR, y que esta es aun de corto plazo y baja calidad. En este sentido, se puede concluir que existen indicios de un mayor riesgo de eventos adversos asociados al uso de tofacitinib, y que hacen falta estudios de largo plazo sobre el uso del fármaco que permitan conocer con mayor certeza su perfil de seguridad.

- Así, queda aun incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio asociado al uso de tofacitinib en pacientes con AR. Principalmente frente a la inconsistencia de los resultados de eficacia y ante el mayor riesgo de infecciones oportunistas y co-morbilidades crónicas, y la ausencia de estudios que permitan conocer los efectos a largo plazo del uso del fármaco.



- Por lo tanto, debido a que no es clara la relación riesgo/beneficio y que existen otras alternativas que han probado ser eficaces para la misma condición (pacientes con AR con respuesta inadecuada a FARMES biológicos) disponibles en el mercado peruano; a la fecha no se cuenta con evidencia que sustente que el uso de tofacitinib en la población de pacientes con respuesta inadecuada a mas de dos tratamientos biológicos suponga un beneficio adicional al tratamiento utilizado actualmente, ni que se trate de un medicamento seguro para los pacientes.

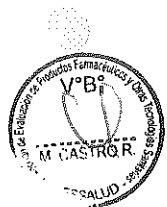


- Asimismo, vale resaltar que las GPC internacionales identificadas mencionan otras posibles alternativas para la condición mencionada, e incluso algunas de ellas recomiendan otras alternativas por encima de tofacitinib, en línea con la preocupación relacionada a su perfil de seguridad, y recomiendan reservar su

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TOFACITINIB EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A ANTI-TNF Y  
ANTI-CD20

uso únicamente para la población que ha agotado las opciones de tratamiento biológico disponibles en el mercado.

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, no aprueba el uso de tofacitinib en pacientes con AR que han fallado a tratamiento con anti-TNF y con anti-CD20.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide con falla a tratamiento con anti-TNF y anti-CD20. Así, el médico reumatólogo Juan Eduardo Leiva Goicochea del Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

<b>P</b>	Pacientes con Artritis Reumatoide moderada a severa con falla a biológico anti-TNF (etanercept o infliximab) o a un anti-CD20, ambas asociados a metotrexate.
<b>I</b>	Tofacitinib 5mg dos veces al día vía oral, en monoterapia o asociado a metotrexate.
<b>C</b>	Otros tratamientos usados:  Prednisona 0.5-1 mg/kg/día + DMARDs (metotrexate 10-15mg/sem, cloroquina 250 mg/día, sulfasalazina 500 mg c/12 horas o terapia biológica anti-TNF (infliximab 200 mg/IV 0-2-6 sem y c/8 sem y etanercept 50 mg SC semanal) o terapia biológica anti-CD20 (rituximab 1gr/IV 0-2 sem cada 6 meses)
<b>O</b>	Eficacia de tofacitinib: remisión de la enfermedad (ACR, DAS28), mejoría de la funcionalidad física (HAQ-DI) y calidad de vida  Seguridad de tofacitinib: eventos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico reumatólogo el Dr. Eduardo Cabello León del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes con artritis reumatoide moderada o severa con falla a anti-TNF y anti-CD20
<b>I</b>	Tofacitinib
<b>C</b>	Placebo o mejor terapia de soporte
<b>O</b>	ACR, DAS28, HAQ-DI  Calidad de vida  Eventos adversos



## B. ASPECTOS GENERALES

La artritis reumatoide (AR) es un tipo de poliartitis periférica de naturaleza inflamatoria y simétrica. La etiología de la artritis reumatoide es desconocida. Esta condición suele llevar a una deformación de las articulaciones a través de la erosión de cartílagos y huesos (Lee and Weinblatt 2001; Klareskog, Catrina, and Paget 2009). La ausencia de un tratamiento eficaz, la inflamación y la destrucción de las articulaciones lleva a la pérdida de las funciones motoras, y por lo tanto a la incapacidad de llevar a cabo tareas cotidianas, e incluso a dificultades en el ámbito laboral (Jacoby, Jayson, and Cosh 1973).

El diagnóstico de AR involucra una evaluación clínica en conjunto con un análisis de la historia del paciente y algunas pruebas de laboratorio. Asimismo, es necesaria la exclusión de otras condiciones que podrían estar causando los síntomas observados. La evaluación clínica y de la historia del paciente consiste de una evaluación de dolor en las articulaciones, hinchazón, y la presencia, localización (periféricos en lugar de lumbares) y duración (por lo menos 30 minutos) de rigidez por las mañanas. Adicionalmente, se considera la ausencia de sintomatología que sugiera un diagnóstico diferente como psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, o alguna enfermedad reumática sistémica como el lupus eritematoso sistémico (LES).

Se lleva a cabo también una evaluación física para evaluar la presencia de sinovitis, incluyendo la presencia y distribución de las articulaciones inflamadas o blandas, y restricción en el movimiento de las articulaciones; manifestaciones extraarticulares como los nódulos reumatoides; y signos de otras enfermedades como LES o psoriasis.

Dentro de las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de AR se encuentran la prueba de anticuerpos anti-péptico cíclico citrulinado (CPP) y del factor reumatoideo (FR), la medición de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). Resultados positivos en cualquiera de las dos pruebas de anticuerpos (anti CPP o FR) son indicadores de AR; sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con AR a ser diagnosticados por primera vez obtienen resultados negativos en ambas pruebas, y se mantienen negativos durante el seguimiento en 20% de los casos. La especificidad del FR es pobre, mientras que la del CPP es alta (Whiting et al. 2010; Nishimura et al. 2007). En cuanto a la medición de VSG y PCR, se suelen encontrar valores elevados de estos parámetros en pacientes con AR.

El diagnóstico de AR se da entonces cuando el paciente presenta todas las siguientes características clínicas, según los criterios de clasificación de American College of Rheumatology (ACR) y European League Against Rheumatism (EULAR) (Aletaha et al. 2010; Arnett et al. 1988):

1. Artritis inflamatoria que involucre 3 o más articulaciones
2. Prueba positiva de anti-CPP o factor reumatoide.



3. Valores elevados de PCR o VSG
4. Exclusión de otras condiciones con manifestaciones similares, particularmente artritis psoriásica, poliartritis viral aguda, gota poliarticular o enfermedad por deposiciones de pirofosfato de calcio, y LES.
5. Duración de los síntomas de más de 6 semanas.



No obstante, es posible diagnosticar con AR a pacientes que no cumplen con estos criterios, por ejemplo pacientes con seronegatividad a FR y anti-CPP, aquellos con manifestación reciente de la enfermedad, o los pacientes con enfermedad inactiva.

Las variables utilizadas para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en la práctica clínica y en los estudios de investigación son principalmente: la ACR20, el Disease Activity Score 28 (DAS28), y la Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI). Adicionalmente, la respuesta al tratamiento se evalúa a través del impacto sobre la calidad de vida, determinada, por lo general, empleando la encuesta Short-Form 36 (SF-36).

La respuesta según la ACR20 está dada por una mejoría en  $\geq 20\%$  en articulaciones blandas e inflamadas, y una mejoría de  $\geq 20\%$  en 3 o más de los 5 criterios restantes del conjunto central de criterios del ACR: evaluación de dolor del paciente, nivel de discapacidad (medida con HAQ-DI), PCR, evaluación global de la enfermedad por parte del paciente, y evaluación global de la enfermedad por parte del médico tratante). De manera similar, la respuesta ACR50 y ACR70 se refieren a mejorías de  $\geq 50\%$  y  $\geq 70\%$ , respectivamente.

DAS28 evalúa la actividad de la enfermedad utilizando las siguientes mediciones: conteo de articulaciones blandas o dolorosas (de 28); articulaciones inflamadas (de 28); PCR o VSG; y la evaluación global del paciente. Valores de DAS28 entre 2.6 y 3.1 indican una actividad baja de la enfermedad, entre 3.2 y 5.1 indica actividad moderada y a partir de 5.2 la actividad de la enfermedad es alta. DAS28 por debajo de 2.6 indica remisión (Anderson et al. 2012). En los estudios, la enfermedad activa suele definirse en pacientes que muestran  $\geq 6$  articulaciones blandas o dolorosas al moverse;  $\geq 6$  articulaciones inflamadas; y que cumplen con 1 de los siguientes criterios durante el tamizaje: VSG  $> 28\text{mm}$  o PCR  $> 7\text{ mg/L}$ . Sin embargo, esta definición puede variar entre los estudios. Adicionalmente, una disminución de  $\geq 1.2$  puntos en el DAS28 se considera como una respuesta adecuada al tratamiento.

HAQ-DI es un cuestionario que evalúa el grado de dificultad que ha tenido el paciente para realizar ciertas actividades cotidianas en la última semana, como una aproximación a la calidad de vida. Los rubros de actividades son: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, empuñadura, y otras actividades. Para fines de evaluación del impacto de alguna intervención, la diferencia mínima relevante clínicamente (con respecto a los valores basales) se estima alrededor de 0.22 (Redelmeier DA and Lorig K 1993; Kosinski et al. 2000). El índice se encuentra en una



escala del 0 al 3; donde un puntaje de 0 indica que no hay dificultad, 1 indica cierta dificultad, 2 indica mucha dificultad, y 3 que no le es posible realizar la actividad.

Finalmente, SF-36 es un instrumento genérico para la evaluación de la calidad de vida. Consta de 36 ítems dentro de ocho dominios generales: vitalidad, funcionamiento físico, dolor corporal, percepción general de salud, funcionamiento del rol físico, funcionamiento del rol emocional, funcionamiento del rol social, y salud mental. Cada dominio es medido en una escala del 0 al 100, donde un mayor puntaje indica una mejor calidad de vida. La diferencia mínima relevante con respecto a los valores basales se estima entre 2.5 y 5 puntos.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El tratamiento de AR incluye como primera línea el uso de glucocorticoides y fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) sintéticos. Si no se obtiene una respuesta adecuada con estos FARMEs sintéticos, es recomendable pasar al uso de agentes biológicos, siendo los anti-TNF (ej. etanercept, infliximab) considerados como la primera opción por la alta tasa de respuesta asociada a su uso. Sin embargo, 30%-40% de los pacientes que inician tratamiento con anti-TNF presentan respuesta inadecuada al anti-TNF (Klareskog et al. 2004; Keystone et al. 2004; Lipsky et al. 2000). Para estos pacientes las opciones son cambiar de anti-TNF o cambiar a un agente biológico no anti-TNF. Si a pesar del cambio de agente anti-TNF se mantiene la actividad de la enfermedad, la alternativa restante es el uso de otro agente biológico no anti-TNF, es decir, un agente con otro mecanismo de acción (Singh et al. 2016; Singh et al. 2012; Smolen et al. 2010; Smolen et al. 2014).

Tofacitinib es un inhibidor de la enzima Janus quinasa 1 (JAK1) y Janus quinasa 3 (JAK3). El uso de tofacitinib interfiere con la vía de señalización JAK-STAT, la cual transmite la información del medio extracelular hacia el núcleo para la transcripción de genes relacionados a la respuesta inflamatoria. Si bien se trata de una molécula sintética, tofacitinib es clasificado en muchos casos como un agente biológico por tener un blanco con dicha naturaleza (Hekmatnejad et al. 2016; Jones et al. 2017).

La dosis recomendada de tofacitinib es de 5mg BID; sin embargo, esta debe reducirse a 5mg QD en pacientes que: presenten insuficiencia renal o hepática moderada, reciban potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), reciban uno o más medicamentos concomitantes que producen una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19. Adicionalmente, el uso de tofacitinib no está recomendado en pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, o con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dL.

En cuanto a los eventos adversos relacionados al uso de tofacitinib, se ha observado que este incrementa la frecuencia de infecciones serias como neumonía, celulitis,



herpes zoster e infección de las vías urinarias, y de infecciones oportunistas como tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococcus, candidiasis esofágica, neumocistosis, herpes zoster multidermatómico, citomegalovirus y virus BK. Asimismo, los estudios de seguridad de tofacitinib han reportado una mayor frecuencia de desarrollo de neoplasias malignas en los pacientes que recibieron tofacitinib, en comparación con placebo.

En la actualidad, la comercialización de tofacitinib (Xeljanz®) se encuentra aprobada por la FDA en Estados Unidos en el 2012 para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide con actividad moderada a severa que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexate. Por el contrario, en Europa, la EMA no ha aprobado la comercialización de dicho medicamento dentro de la Unión Europea, emitiendo una carta de rechazo en el 2013.

En el Perú, Xeljanz® en tabletas (8.078 mg) cuenta con registro sanitario vigente en DIGEMID hasta el 2018. El precio público sugerido por Kairos es de S/6,966.75 por una caja de 60 tabletas de 5mg. Para la dosis solicitada de dos tabletas diarias de 5mg, el costo mensual del tratamiento con tofacitinib sería de S/6,966.75. Cabe mencionar que el tratamiento es de uso crónico.



### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de literatura publicada sobre tofacitinib en el tratamiento de Artritis Reumatoide en las bases de datos: Medline y Tripdatabase. Adicionalmente, se realizaron búsquedas en los portales web de entidades que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica: The Cochrane Library, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism, Revista Brasileira de Reumatología, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que permita responder a la pregunta PICO, se utilizó el motor de búsqueda Pubmed y los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "rheumatoid arthritis" (término Mesh), rheumatoid arthritis (término general)

Intervención: "tofacitinib" (supplementary concept), "tofacitinib" (término general)

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

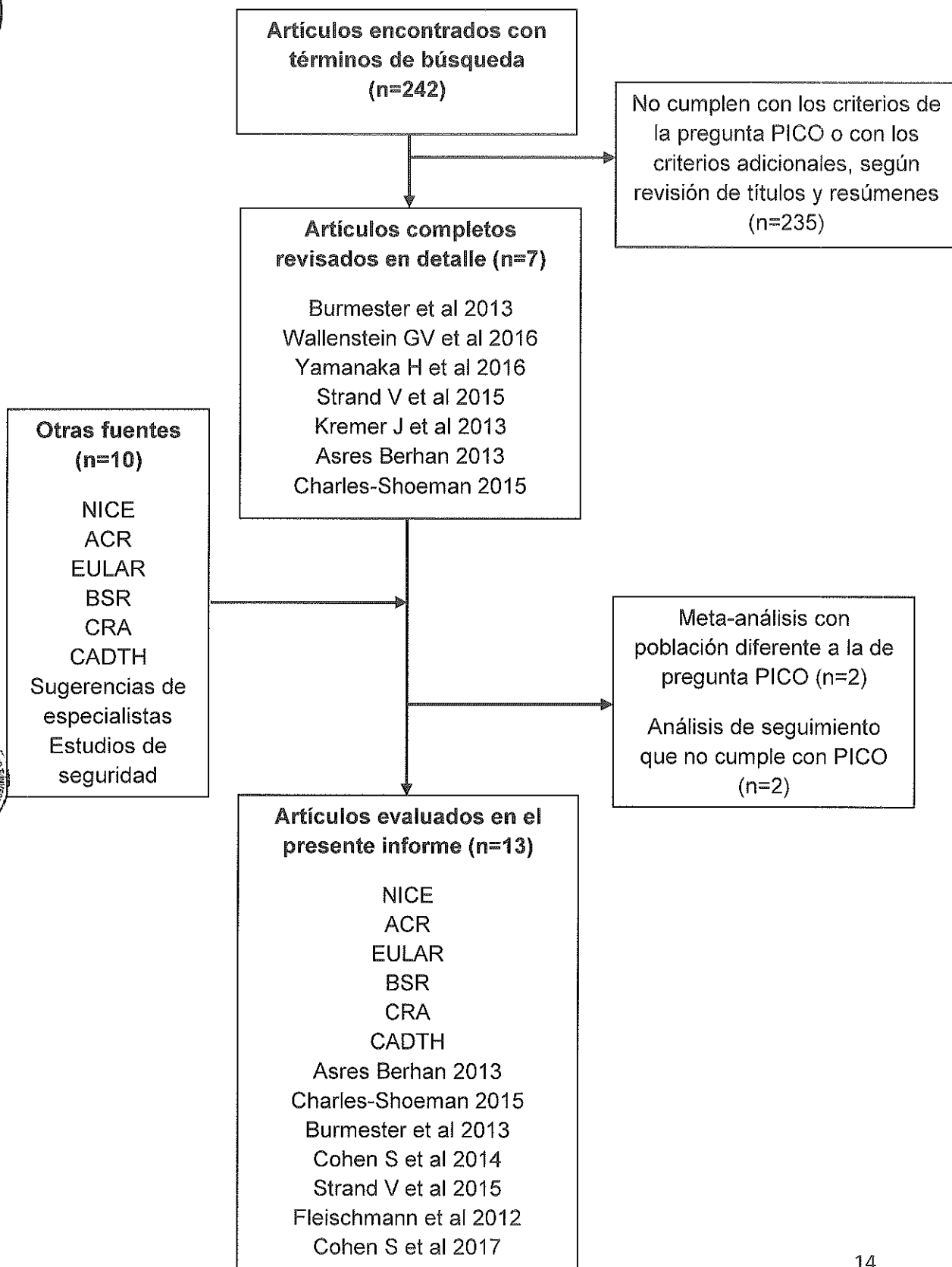
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD


En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo. Finalmente, se eligieron las GPC más actualizadas.

#### IV. RESULTADOS


#### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA




## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



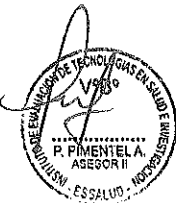
**Guías de práctica clínica:** Se identificó una GPC de NICE del 2015 la cual redirecciona al lector hacia las evaluaciones de tecnología sanitaria publicadas por NICE sobre los diferentes agentes en el tratamiento de AR, las cuales fueron revisadas e incluidas en los resultados cuando fue pertinente. Adicionalmente, se incluyeron en los resultados las recomendaciones de American College of Rheumatology (2016), la Sociedad Brasileira de Reumatología (2015), Canadian Rheumatology Association (2011), y European League Against Rheumatism (2013). Finalmente, se identificó una GPC de National Collaborating Centre for Chronic Conditions de Gran Bretaña y un consenso de la Sociedad Brasileira de Reumatología sobre el tratamiento de artritis reumatoide, pero ninguna fue incluida en los resultados por no encontrarse actualizadas (2009 y 2012, respectivamente). En el 2015, la Sociedad Brasileira de Reumatología publicó un "artículo de posición" sobre el uso de tofacitinib como una actualización del artículo de consenso mencionado previamente, el cual ha sido incluido en los resultados del presente dictamen preliminar.



**Evaluaciones de tecnología sanitaria:** Se incluyó en los resultados una revisión rápida de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health del 2015. Una ETS de NICE sobre tofacitinib se encuentra en desarrollo y se espera que esta sea publicada en el 2018.



**Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis:** Se incluyó una revisión sistemática con meta-análisis de ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciego del 2013, y un análisis de data agregada (pooled data) del 2015. Adicionalmente, se incluyeron tres estudios que evaluaron únicamente seguridad: un análisis de data agregada del 2014, un meta-análisis del 2015, y un análisis del 2017.



**Ensayos clínicos aleatorizados de fase III:** Se incluyó un ECA de fase III del 2013. Adicionalmente, como sugerencia del especialista, se agregó un ECA de fase III del 2012.

**Resumen de congreso:** A sugerencia del especialista se incluyó en los resultados un resumen de congreso del 2016

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis in adults: management. 2015 update (NICE 2017)**

NICE ha desarrollado una GPC, la cual ha sido actualizada a su versión más reciente en el 2015. En esta GPC, la sección de uso de agentes biológicos redirecciona al lector hacia las evaluaciones de tecnología publicadas por NICE sobre los diferentes agentes en el tratamiento de AR. Las ETS realizadas por NICE en estos pacientes incluyen una de tocilizumab en el tratamiento de AR (2012), una de golimumab en pacientes con AR luego de falla a tratamiento con FARMES (2011), y una de adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab y abatacept en pacientes con AR luego de falla a tratamiento con un anti-TNF (2010). Actualmente la ETS de NICE sobre el uso de tofacitinib se encuentra en desarrollo.

Con respecto a las ETS de NICE es importante mencionar que éstas consideran el escenario de falla a tratamiento con 3 agentes biológicos (dos anti-TNF y un no anti-TNF) como en el caso de la población de interés del presente dictamen preliminar. Se menciona esto a manera de información adicional sobre la condición de interés, resaltando que, a la fecha, NICE ha llevado a cabo ETS de medicamentos disponibles para dicha condición específica.

#### **American College of Rheumatology. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2016 (Singh et al. 2016)**

Los elaboradores de la GPC del ACR recomiendan que, en los casos en que la enfermedad persiste moderada a severa a pesar de tratamiento con al menos un anti-TNF y al menos un agente biológico no anti-TNF (ej. rituximab), se recomienda usar primero otro agente biológico no anti-TNF (con o sin metotrexate) en lugar de tofacitinib. La recomendación es condicional y la evidencia que la respalda es de muy baja calidad (Fleischmann, Cutolo, et al. 2012; van Vollenhoven et al. 2012a). La GPC menciona que la recomendación es condicional principalmente debido a que existe preocupación sobre los potenciales efectos a largo plazo del uso del fármaco en relación a su perfil de seguridad, además de la baja calidad de la evidencia. Así, no se han publicado estudios que evalúen los eventos adversos asociados al uso de tofacitinib en un largo plazo (más de un año), y los estudios citados como evidencia que respalda la recomendación corresponden a un ensayo clínico de fase II y uno de fase III que no evalúan a la población específica sobre la cual se emite la recomendación, por lo que sirven únicamente de evidencia indirecta.



Esta recomendación responde directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar ya que se refiere específicamente al uso de tofacitinib en la población de pacientes en quienes ha fallado el tratamiento anti-TNF y biológico no anti-TNF. Así, de relevancia para la pregunta PICO, los elaboradores de la GPC recomiendan otro agente biológico no anti-TNF antes que tofacitinib.



Tofacitinib (con o sin metotrexate) está recomendado por los elaboradores de la GPC si la actividad de la enfermedad se mantiene luego de tratamiento con otro agente biológico no anti-TNF (es decir, cuando ya se han empleado dos agentes biológicos no anti-TNF), en lugar de otro anti-TNF. Asimismo, recomiendan tofacitinib cuando el uso de otro agente biológico no anti-TNF no es una opción. Esta recomendación es condicional y la evidencia que la respalda ha sido clasificada como de muy baja calidad. A pesar de que ésta recomendación no responde directamente a la pregunta PICO de interés, ha sido incluida en los resultados por tratarse de las condiciones bajo las cuales se recomienda tofacitinib, y para resaltar que este fármaco es recomendado para una línea de tratamiento posterior a la correspondiente a la población de la pregunta PICO de interés del presente documento.

#### **Sociedade Brasileira de Reumatologia. Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. 2015 (da Mota et al. 2015)**

Los elaboradores del "artículo de posición" de la SBR no consideran el escenario de pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNFs y un biológico no anti-TNF, como corresponde a la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar (que han usado etanercept, infliximab y rituximab, además de FARMES sintéticos). El escenario más cercano considerado es el de falla a FARMES sintéticos y a un agente biológico. La posición de la SBR con respecto a este escenario es descrita a continuación por tratarse de las circunstancias bajo las cuales se recomienda el uso de tofacitinib en Brasil, a pesar de que no es exactamente la misma población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

Los elaboradores del "artículo de posición" de la SBR, presentan la siguiente posición con respecto al uso de tofacitinib en Brasil: Tofacitinib, como monoterapia o en combinación con metotrexate es una opción de tratamiento para los pacientes con AR moderada o severa luego de falla a por lo menos dos esquemas con diferentes FARMES sintéticos y un esquema con agente biológico. El grado de concordancia entre los miembros del comité fue de 7.5 en una escala de 0 a 10.

La decisión de incluir a tofacitinib como una alternativa de tratamiento para pacientes con AR se basó con un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego sobre la eficacia y seguridad del uso de tofacitinib en pacientes con AR en quienes los tratamientos de primera y segunda línea (correspondientes a FARMES sintéticos y un biológico,

respectivamente) habían fallado (primaria, secundaria o intolerancia). Dicho ensayo se encuentra descrito con mayor detalle en la sub-sección de "ensayos clínicos aleatorizados" del presente documento.

De acuerdo con ésta decisión por parte del comité, se modificó el flujograma de tratamiento de AR planteado por la SBR en una publicación anterior (da Mota et al. 2012) para incluir a tofacitinib como alternativa de tercera línea de tratamiento, luego de falla (primaria, secundaria o intolerancia) a un esquema con un agente biológico, al mismo nivel que otro anti-TNF o abatacept, o rituximab o tocilizumab.



**Canadian Rheumatology Association. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. 2011 (Bykerk et al. 2012)**

En ausencia de estudios que evalúen estrategias terapéuticas luego de falla a un agente biológico no-TNF (abatacept, rituximab o tocilizumab), después de haber fallado a 1 o más anti-TNFs previos, los elaboradores de la GPC de la CRA recomiendan las siguientes opciones: 1) cambiar a cualquier agente biológico que no haya sido probado y fallado antes, 2) adicionar o cambiar a un FARME convencional sintético que no haya sido probado y fallado antes, 3) enrolar al paciente en un ensayo clínico con un agente nuevo. Esta recomendación ha sido clasificada por los elaboradores de la guía como "recomendación de consenso"<sup>1</sup>, y el nivel de evidencia corresponde al de opinión de experto. Es decir, se trata de una recomendación basada en el nivel de evidencia más bajo.



La recomendación de la GPC responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en la que se refiere a la población de interés, y sugiere como alternativa el cambio a un agente biológico con un mecanismo de acción diferente a los probados previamente. Sin embargo, la GPC no menciona específicamente a tofacitinib entre las alternativas de agente con mecanismo diferente, probablemente porque a la fecha de elaboración de la GPC (2011) los ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib en AR eran aún de fase II. Adicionalmente, cabe resaltar que la recomendación de la GPC se encuentra en un nivel incluso por debajo de una recomendación leve, ya que no se encuentra respaldada por ningún estudio y corresponde únicamente a la opinión del panel de expertos frente a la necesidad de una alternativa en ese grupo específico de pacientes.



<sup>1</sup> La recomendación de consenso es aquella basada en opinión de expertos apoyada en evidencia muy escasa.

**European League Against Rheumatism. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. (Smolen et al. 2014)**

Los elaboradores de la GPC de EULAR presentan un algoritmo de 3 fases para el tratamiento de pacientes con AR en base a la evidencia disponible. En este algoritmo, la fase III involucra las opciones farmacológicas para los pacientes que han fallado a tratamiento con uno o más agentes biológicos, ya sea anti-TNF o no anti-TNF. En esta fase, luego de falla a al menos un agente biológico, los elaboradores de la GPC recomiendan el uso de otro agente biológico, dentro de los cuales hace una distinción de la fuerza de la recomendación entre tofacitinib y otro biológicos (otro anti-TNF, abatacept, rituximab, o tocilizumab).

Así, los elaboradores de la GPC reconocen que la seguridad a largo plazo del uso de tofacitinib aun no ha sido evaluada, y que, dado que existen otras alternativas de agentes biológicos, el uso de tofacitinib debería estar restringido a los casos que han fallado a los agentes biológicos disponibles. Por ello, la recomendación del uso de abatacept, rituximab, anti-TNF o tocilizumab luego de falla a al menos un tratamiento biológico es una recomendación con un fuerte nivel de concordancia entre los miembros votantes ( $9.4 \pm 0.8$  de  $10$ )<sup>2</sup>, de grado A<sup>3</sup>, y basada en evidencia de buena calidad (1a)<sup>4</sup>; mientras que la recomendación del uso de tofacitinib luego de falla a al menos un agente biológico tiene un bajo nivel de concordancia entre los votantes ( $7.6 \pm 1.8$ )<sup>2</sup>, es de grado D, y está basada en evidencia de muy baja calidad correspondiente a opinión de expertos.

Adicionalmente, el algoritmo presentado por la GPC especifica que de preferencia se utilice tofacitinib luego de al menos dos tratamientos biológicos, en línea con lo expresado con respecto a agotar las opciones de fármacos más estudiados y con uso prolongado en la práctica clínica. Asimismo, al recomendar tofacitinib como una alternativa luego de falla a dos o más agentes biológicos, los elaboradores resaltan que la eficacia y seguridad de tofacitinib luego de falla a abatacept, rituximab y tocilizumab aun no ha sido suficientemente estudiada.

De interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar se tiene la recomendación del uso de tofacitinib como alternativa de tratamiento luego de falla a al menos un agente biológico. Bajo esta recomendación, tofacitinib sería una opción para la población de interés del presente dictamen preliminar. Sin embargo, los elaboradores hacen la acotación de que es preferible agotar las alternativas de

<sup>2</sup>Se consideró la fuerza de la recomendación en base al nivel de concordancia entre los miembros del Grupo de Trabajo, en una escala de 0 a 10, siendo 0 que no hay concordancia y 10 que la concordancia es total.

<sup>3</sup>De acuerdo al sistema Oxford Levels of Evidence, la evidencia de grado A corresponde estudios consistentes de nivel 1.

<sup>4</sup>La calidad de evidencia 1a corresponde a revisiones sistemáticas con homogeneidad entre los ensayos clínicos aleatorizados incluidos.

tratamiento biológicos disponibles en el mercado antes de pasar a usar tofacitinib, principalmente porque aún se desconocen sus efectos a largo plazo.

Para la graduación de las recomendaciones de la GPC se empleó el sistema de Oxford Levels of Evidence, así como los resultados de la votación del Grupo de Trabajo de la EULAR, y el nivel de concordancia (fuerza de recomendación) votado por el Grupo de Trabajo.



## ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Biologic switching for patients with Rheumatoid Arthritis: A review of clinical effectiveness, safety and guidelines. 2015 (Canadian Agency of Drugs and Technologies in Health 2015)<sup>5</sup>**



La revisión rápida de CADTH tuvo como objetivo responder a las siguientes preguntas: 1) ¿Cuál es la eficacia y seguridad del cambio de agente biológico en pacientes adultos con AR? y 2) ¿Cuáles son las guías basadas en evidencia asociadas al cambio de agente biológico en pacientes adultos con AR? En base a estas preguntas, la revisión rápida muestra la evidencia disponible al 2015 relacionada al cambio de agente dentro de la misma clase de fármacos biológicos (ej. entre anti-TNFs) o entre clases (ej. cambio de anti-TNF a biológico no anti-TNF). En esta sección de los resultados se describirá únicamente lo relacionado al uso de tofacitinib en la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



La revisión de los evaluadores de CADTH no identificó ningún ensayo clínico en la población específica de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, correspondiente a pacientes con AR que han presentado falla a tratamiento (primaria, secundaria o intolerancia) con dos anti-TNFs y un agente biológico no anti-TNF. Los estudios identificados por los evaluadores han incluido únicamente pacientes con AR que han presentado respuesta inadecuada (falla primaria, secundaria o intolerancia) o han sido expuestos a uno o más agentes anti-TNF. Sin embargo, en la revisión rápida se identificaron GPC donde se emitieron recomendaciones para la población de interés de la pregunta PICO del presente documento, las cuales han sido descritas en la sub-sección "Guías de práctica clínica".

<sup>5</sup> Este documento corresponde a una "respuesta rápida" por parte de Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, la cual se basa en una búsqueda limitada de la literatura, es decir, no se trata de una revisión sistemática exhaustiva. Asimismo, no presenta una posición a favor o en contra del uso de la tecnología.

### iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS, META-ANÁLISIS Y ANÁLISIS DE DATA AGREGADA

**Asres Berhan. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. 2013 (Berhan 2013)**

El objetivo del meta-análisis fue estimar la respuesta al tratamiento con tofacitinib en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a FARMES (convencionales o biológicos), utilizando data de ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego.

En los estudios incluidos, la respuesta al tratamiento se evaluó empleando el ACR20. Este se definió como al menos un 20% de reducción, con respecto al basal, en el número de articulaciones inflamadas y blandas, y por lo menos un 20% de mejoría en 3 o más de las 5 medidas restantes del conjunto central de medidas del ACR (evaluación de dolor del paciente, nivel de discapacidad, PCR, evaluación global de la enfermedad por parte del paciente, y evaluación global de la enfermedad por parte del médico tratante). Es posible observar que se trata de un índice compuesto, basado principalmente en evaluaciones sujetas a subjetividad tanto por parte del paciente como por parte del médico tratante, y acompañado de mediciones de variables intermedias como la PCR. Dadas estas características, la evaluación de respuesta al tratamiento en los estudios incluidos en el meta-análisis corresponde a una pobre aproximación a la evaluación de una mejora perceptible por el paciente, es decir, a una mejora en la calidad de vida. Esto es particularmente relevante en enfermedades crónicas como la AR, donde se busca controlar la enfermedad de manera que la calidad de vida de los pacientes no se vea afectada. En este sentido, si bien el ACR20 es, por convención, un desenlace relevante en la evaluación de la respuesta al tratamiento, es importante tomar en cuenta los desenlaces relacionados a la calidad de vida que permitan evaluar el impacto del tratamiento desde la perspectiva del paciente. Así, el meta-análisis incluye también una estimación del efecto del tratamiento sobre el puntaje HAQ-DI, el cual evalúa parámetros de calidad de vida, aunque esta no fue el desenlace principal de los estudios.

La enfermedad activa se definió como la presencia de 6 o más articulaciones blandas o dolorosas (de 68), y 6 o más articulaciones inflamadas (de 66), y VSG por encima del valor máximo normal o PCR>7mg/L. Cabe mencionar que esto no fue exactamente así en todos los artículos, se presentaron variaciones en la definición de enfermedad activa, aunque esto no se menciona en el meta-análisis.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de tofacitinib (en relación a placebo) se expresó a través de odds ratios (OR), Diferencia de Medias Estandarizada (DME), y el intervalo de confianza al 95%, los cuales fueron calculados empleando un modelo de efectos mixtos.



El meta-análisis incluyó 8 ensayos aleatorizados, doble ciego de fase II (NCT00413660, NCT00603512, NCT00550446, NCT00147498.), y fase III (NCT00814307, NCT00960440, NCT00847613, NCT00853385). En este punto cabe mencionar que los ensayos clínicos de fase II corresponden a un bajo nivel de evidencia por tratarse de estudios exploratorios, y con tamaños muestrales pequeños. En este sentido los ensayos de fase II sirven para la generación de indicios que puedan dar paso al desarrollo de ensayos de fase III, y por lo tanto son los ensayos de fase III los que constituyen evidencia sólida y confiable (de estar realizados apropiadamente) y son la principal fuente de información. Es decir que, frente a la evidencia de ensayos de fase III, los ensayos de fase II pierden relevancia. Habiendo dicho esto, el incluir ensayos de fase II en un meta-análisis, existiendo ya ensayos de fase III, le resta calidad al meta-análisis. A pesar de ello, una fortaleza de los ensayos de fase II incluidos en el meta-análisis es su diseño aleatorizado, controlado por placebo y doble ciego, ya que permite controlar posibles sesgos (lo cual se confirmó a través de la evaluación de sesgo de los ensayos incluidos). Por otra parte, el meta-análisis se encuentra limitado por la presencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos. Así, se encontró un índice de heterogeneidad de 66%, la cual no estaba explicada por las variaciones en las dosis de tofacitinib recibidas entre los estudios, ni por las diferencias en el tipo de tratamiento en cuanto a la presencia de terapia concomitante (monoterapia vs. terapia combinada con metotrexate). Sin embargo, un análisis de sensibilidad adicional mostró que el estimado global de eficacia obtenido en el meta-análisis es robusto ante la exclusión de cualquiera de los estudios (rango de variación: 3.63-4.79). A pesar de ello, es importante recalcar que, frente a una alta heterogeneidad entre los estudios, los estimados globales deben ser tomados con precaución.

El estimado global de eficacia (respuesta ACR20) mostró que la respuesta al tratamiento en el grupo que recibió tofacitinib fue 4 veces la observada en el grupo placebo (OR global=4.15; IC95%: 3.23-5.32), incluyendo los resultados con todas las dosis de tofacitinib (3mg, 5mg, 10mg y 15mg BID). En este punto cabe resaltar que no se incluyeron en el meta-análisis los resultados correspondientes al uso de 1mg de tofacitinib debido a que esta dosis no mostró ningún efecto sobre el desenlace principal de interés en ninguno de los estudios incluidos. Numéricamente, esto tendría un impacto sobre el estimado global; sin embargo, la relevancia de este impacto es limitada principalmente porque las dosis empleadas en la práctica clínica son de 5mg BID o más, esto está en línea con la respuesta observada con dichas dosis de manera independiente (OR 5mg=3.54, IC95%: 2.43-5.16; OR 10mg=4.39, IC95%: 3.02-6.38; OR 15mg= 6.06, IC95%: 2.38-15.42).

Como evidencia adicional que apoya la eficacia del uso tofacitinib en relación a la funcionalidad y la calidad de vida, el meta-análisis presenta los resultados de la diferencia del cambio en puntaje HAQ-DI con respecto a los valores basales, entre el grupo que recibió tofacitinib y el grupo placebo. Así, se observó una diferencia



estadísticamente significativa del cambio en el puntaje HAQ-DI entre los grupos (DME= -0.62, IC95%: -0.735 a -0.506). Lamentablemente, el estudio no reporta los valores basales del puntaje HAQ-DI de manera que no es posible conocer el estado inicial de los participantes, y en este sentido no es posible saber si los participantes se encontraban en un estado de discapacidad sobre el cual la diferencia observada es clínicamente relevante (por ejemplo pasar de un estado discapacidad moderada a uno de discapacidad leve). En relación a esto, existen estudios de evaluación del cambio mínimo relevante en el índice HAQ-DI que reflejaría una mejora en la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes con AR. En estos estudios se reporta que la diferencia mínima relevante es de 0.22 (en la escala de 0 a 1, donde 0-1 es discapacidad leve, 1-2 discapacidad moderada y 2-3 discapacidad severa) (Kosinski et al. 2000). Sin embargo, es importante considerar que la relevancia de esta diferencia es limitada si se trata de un cambio dentro del mismo nivel de severidad de la discapacidad. Dada la existencia de un punto de corte conocido, sería de mayor utilidad y relevancia si la variable se evaluara en términos de la proporción de pacientes que alcanzo una mejoría clínicamente significativa.

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con tofacitinib, el meta-análisis reporta una mayor proporción de infecciones en los grupos que recibieron tofacitinib 10mg BID (DME=3.08, IC95%: 1.69-5.57; OR=3.072, IC95%: 1.694-5.570; I<sup>2</sup>:0%) y 15mg BID (DME= 1.97, IC95%:1.08-3.55; OR=1.97; IC95%: 1.09-3.55; I<sup>2</sup>:24%) en comparación con placebo, mientras que la proporción de infecciones en los grupos que recibieron tofacitinib 3mg BID (DME=1.64, IC95%: 0.85-3.14; OR=1.642, IC95%: 0.86-3.14; I<sup>2</sup>: 0%) y 5mg BID (DME=1.52, IC95%: 0.64-3.59; OR=1.521, IC95%: 0.64-3.59; I<sup>2</sup>:64%) no fueron estadísticamente diferentes de placebo. En línea con lo observado en los grupos que recibieron 10mg y 15mg, el estimado global (todas las dosis en conjunto) muestra una mayor frecuencia de infecciones en los pacientes que recibieron tofacitinib (DME global=1.96, IC95%: 1.428-2.676; OR=1.95, IC95%: 1.43-2.68, I<sup>2</sup>:21%), en comparación con placebo. Adicionalmente, el uso de tofacitinib se encontró asociado con una reducción en el conteo de neutrófilos (DME global=-0.34, IC95%: -0.450 a -0.223), en comparación con placebo. Se observaron también niveles elevados de creatinina sérica (DME global = 0.24, IC95%: 0.112-0.372), de colesterol HDL (DME global = 1.01, IC95%: 0.332-1.682), y de colesterol LDL (DME global = 0.95, IC95%: 0.337-1.555) en los pacientes que recibieron tofacitinib (cualquier dosis), en comparación con placebo. A pesar de estas diferencias, el meta-análisis encontró que el número de pacientes que discontinuaron el uso de tofacitinib por eventos adversos relacionados al tratamiento no fue estadísticamente diferente al grupo placebo (DME global=1.27; IC95%: 0.95-1.70; I<sup>2</sup>: 0%).

El meta-análisis descrito no se refiere específicamente a la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar ya que engloba a todos los pacientes que han sido tratados previamente con uno o más FARMEs (sintéticos o biológicos), donde se encuentran incluidos aquellos tratados con 3 o más agentes biológicos, pero



en pequeña proporción (<20%). Por ello, la aplicabilidad de los resultados del meta-análisis a la población de pacientes con falla a tratamiento a dos anti-TNFs y un anti-CD20 es limitada.

**Charles-Schoeman C. et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. 2015 (Charles-Schoeman et al. 2016)**

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de tofacitinib 5mg y 10mg BID vs. placebo en pacientes con respuesta inadecuada a FARMES sintéticos (que no han recibido aun FARMES biológicos), y pacientes con respuesta inadecuada a FARMES biológicos, por separado. Para ellos se analizó data agregada (*pooled data*<sup>6</sup>) de 4 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de fase II (NCT00413660, NCT00550446, NCT00603512 y NCT00687193) y 5 de fase III (NCT00960440, NCT00847613, NCT00814307, NCT00856544, NCT00853385) los cuales contaron con poblaciones mixtas de pacientes con respuesta inadecuada a FARMES sintéticos y biológicos. Como se mencionó previamente, los ensayos clínicos de fase II constituyen un nivel bajo de evidencia por lo que al ser incluidos en la agrupación de la data, disminuyen la calidad de los resultados. Adicionalmente, cabe resaltar que el agrupar estudios con diferente diseño y metodología lleva a contar con una población heterogénea sobre la cual se lleva a cabo el análisis, por lo que los resultados del mismo deben ser tomados con cautela.


Los parámetros empleados en la evaluación de eficacia fueron: tasa de respuesta ACR 20/50/70, DAS28-4VSG, HAQ-DI, DCAI, y Simplified Disease Activity Index (SDAI, por sus siglas en ingles). Dichos parámetros fueron evaluados a los 3 meses y los resultados se presentaron como diferencias de proporciones y cambio medio en los mínimos cuadrados con respecto al valor basal.

Los parámetros de seguridad se evaluaron en términos de razones de incidencias (pacientes que presentaron eventos por cada 100 pacientes-año de observación) e incluyeron: abandono del tratamiento por eventos adversos, eventos adversos serios, morbilidad por cualquier causa, neoplasias malignas, linfoma/desordenes linfoproliferativos, todos los herpes zoster (serio y no-serio), herpes zoster serios, infecciones serias, tuberculosis, infecciones oportunistas y eventos cardiovasculares mayores. Los parámetros de seguridad fueron evaluados hasta el 6to mes en los que recibieron placebo y hasta el mes 24 en la población que recibió tofacitinib.


El análisis estadístico de eficacia y seguridad incluyó a todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron  $\geq 1$  dosis de tratamiento (tofacitinib o placebo). Cabe notar que el estudio empleó una modificación del análisis por intención a tratar, donde

<sup>6</sup> Resultados obtenidos a partir de la agrupación de la data de varios estudios.



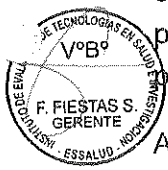


no se analizan los resultados de toda la población aleatorizada, sino solo de aquellos que recibieron al menos una dosis de tratamiento. La utilización de esta modificación atenta contra la confiabilidad de los resultados ya que rompe la aleatorización y permite la introducción de sesgo en los estimados. No se conoce la extensión de esta modificación ya que la información del número de pacientes que no fueron incluidos en el análisis no está reportada en el artículo. Asimismo, los autores del artículo se contradicen posteriormente al mencionar que el análisis de seguridad se llevó a cabo en los casos observados, es decir, en aquellos que presentaron la data completa. Cabe resaltar también que no se llevó a cabo una corrección por múltiples comparaciones, con lo cual incrementa el riesgo de error de tipo I, de observar diferencias donde no las hay. Estas observaciones en conjunto perjudican la confiabilidad en los resultados reportados en el artículo. En cuanto al método de imputación, para las variables dicotómicas se empleó el de “no-respondedores”, y para las variables continuas se empleó un modelo lineal de efectos mixtos.




En la sub-población de pacientes con respuesta inadecuada a FARMES biológicos (la más cercana a la población de interés del presente dictamen preliminar), 259 pacientes pertenecieron al grupo que recibió 5mg de tofacitinib BID, 253 a 10mg BID, y 193 al grupo placebo. De estos, 68.4% abandonaron el tratamiento con agente biológico por ausencia o pérdida de eficacia, 7.2% por eventos adversos, y 24.4% por ambos.

En ésta sub-población con respuesta inadecuada a FARMES biológicos se encontró que una mayor proporción de pacientes en el grupo que recibió tofacitinib 5mg logró una tasa de respuesta ACR20 en comparación con placebo (43.4% vs. 24.6%,  $p < 0.0001$ ), y de manera similar para las tasas de respuesta ACR50 (24.4% vs. 10.5%,  $p < 0.0001$ ) y ACR70 (9.7% vs. 3.1%,  $p < 0.05$ ). Estas diferencias se observaron también en la comparación de los pacientes que recibieron tofacitinib 10mg vs. placebo, tanto para el ACR20 (51.8% vs. 24.6%,  $p < 0.0001$ ) como para el ACR50 (27.9% vs. 10.5%,  $p < 0.0001$ ) y el ACR70 (12.4% vs. 3.1%,  $p < 0.001$ ).



A pesar de haber logrado una respuesta en términos de ACR20/50, no se observó un efecto del uso de tofacitinib 5mg sobre  $DAS28-4VSG \leq 3.2$  y  $< 2.6$ , ni  $HAQ-DI \geq 0.5$  en el sub-grupo que había recibido un agente anti-TNF antes. Asimismo, en el sub-grupo que había recibido 2 o más agentes anti-TNF no se observó un efecto de tofacitinib sobre ACR70,  $CDAI \leq 10$  and  $\leq 2.8$ ,  $HAQ-DI \geq 0.5$  ni  $SDAI \leq 11$ . Esto quiere decir, que los efectos de tofacitinib evidenciados por respuesta ACR no se traducen en mejorías relacionadas a la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes, ni a la actividad de la enfermedad, particularmente en aquellos que han recibido tratamiento previo con dos o más agentes anti-TNF.



Resultados similares se reportaron sobre el análisis de los efectos de tofacitinib 10mg, donde se observa que, en aquellos que habían recibido tratamiento previo con 2 o más

anti-TNFs, no se encontraron diferencias en ACR70, CDAI $\leq$ 10 y  $\leq$ 2.8, ni DAS28-4VSG $<$ 2.6 entre el grupo que recibió tofacitinib y el grupo placebo.

En cuanto al análisis de seguridad, el estudio menciona que por lo general no se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos entre los pacientes que recibieron tofacitinib y el grupo placebo. Sin embargo, su descripción de esta sección es bastante somera y en la tabla de resultados solo se evalúa la comparación entre los pacientes que nunca habían recibido tratamiento biológico y los que habían presentado respuesta inadecuada a agentes biológicos. Esta presentación de los resultados de seguridad genera mucha incertidumbre y desconfianza, ya que mencionan diferencias que no son explicitadas, haciendo evidente que existe información que no está siendo revelada. Asimismo, cabe mencionar que los resultados del perfil de seguridad discrepan con lo reportado en los estudios de extensión y un meta-análisis anterior, descritos en el presente dictamen preliminar.

#### iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Se eligió describir con mayor detalle el único ECA de fase III cuya población en su totalidad ha tenido una respuesta inadecuada al tratamiento con anti-TNFs, a pesar de que solo alrededor del 11% había recibido también tratamiento biológico no anti-TNF (ej. rituximab), por ser el que más se acerca a la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, y por mostrar data de eventos adversos del uso de tofacitinib. Sin embargo, este ECA no responde directamente a la pregunta PICO.

**Burmester G. et al. Tofacitinib in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomized phase 3 trial. 2013 (Burmester et al. 2013)**

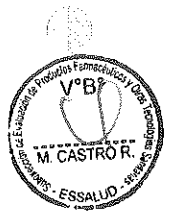
Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, paralelo, multicéntrico, fase III de 6 meses de duración en 13 países. El proceso de aleatorización fue automatizado y empleó un sistema diseñado por Pfizer, la compañía comercializadora (Impala, Pfizer, New York, NY, USA). El cegamiento se llevó a cabo tanto para los pacientes como para los investigadores y los patrocinadores. No se menciona el cegamiento de los analistas.

Se incluyeron 399 pacientes de 18 años o más con AR moderada a severa con respuesta inadecuada al tratamiento con anti-TNFs. El diagnóstico de AR se realizó utilizando los criterios de ACR de 1987, y la respuesta inadecuada se definió por los investigadores, en concordancia con lo estipulado en la etiqueta del medicamento.

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los 4 brazos (2:2:1:1): tofacitinib 5mg BID (n=133), tofacitinib 10mg BID (n=134), o placebo (n=132), todos en combinación con



metotrexate. A los 3 meses los pacientes asignados al grupo placebo pasaron a tofacitinib 5mg (n=66) o 10mg (n=66) BID. El análisis a los 3 meses consideró a todos los pacientes que recibieron placebo como parte de un solo grupo. Con respecto al diseño del ensayo, cabe mencionar que se trata de una modificación de un estudio paralelo, donde el grupo placebo pasa a recibir el medicamento, y los grupos de intervención mantienen el tratamiento asignado originalmente. En el artículo no se explica el objetivo de esta modificación, ni la razón de ser del punto de corte a los 3 meses.



Las variables principales fueron ACR20, media de cambio en HAQ-DI en comparación con el basal, y DAS-28<2.6 (remisión), y fueron evaluadas al tercer mes (antes del cambio de placebo a tofacitinib). En este punto cabe notar que la media de cambio en HAQ-DI no es en sí un indicador de mejoría si no supera una diferencia mínima clínicamente relevante, la cual en el caso del HAQ-DI corresponde a 0.22-0.5. En línea con esto, el estudio ha evaluado la proporción de pacientes que logró dicha mejoría clínicamente relevante (cambio en HAQ-DI $\geq$ 0.5); sin embargo, este parámetro fue evaluado como variable secundaria, lo cual quiere decir que esta no se consideró dentro del cálculo del tamaño de muestra para contar con poder estadístico de 90%, como fue el caso de las variables principales (ACR20, media de cambio en HAQ-DI y DAS28<2.6).



La población empleada en el análisis principal fue la de pacientes que fueron aleatorizados, recibieron al menos una dosis del medicamento y tuvieron al menos una medición además de la basal. Esto quiere decir que no se utilizó la población por intención a tratar propiamente dicha, sino una modificación que se creyó conveniente por los investigadores. El uso de una modificación del análisis por intención a tratar atenta contra el control de potenciales sesgos otorgado por la aleatorización, y por lo tanto disminuye la confianza en los estimados. El estudio no menciona la proporción de pacientes que no fue incluida en el análisis de eficacia a los 3 meses, por lo que no es posible saber si se trata de un número significativo o despreciable de pacientes. Por ello, es necesario tomar con cautela los resultados de eficacia del estudio.

#### Actividad de la enfermedad (ACR20)

Al tercer mes, la tasa de respuesta ACR20 fue de 41.7% (55 de 132 [IC95% vs placebo: 6.06–28.41]; p=0.0024) para el grupo que recibió tofacitinib 5mg BID, y 48.1% (64 de 133; [IC95% vs placebo: 12.45–34.92]; p<0.0001) para el grupo que recibió tofacitinib 10mg BID.



### Inflamación de las articulaciones (DAS28)



La tasa de DAS28 fueron 6.7% (8 de 119; [0–10.10];  $p=0.0496$ ) en el grupo que recibió tofacitinib 5mg BID, y 8.8% (11 de 125 [1.66–12.60];  $p=0.0105$ ) en el grupo que recibió 10mg BID. Vale notar que los valores p de las diferencias en las tasas de respuesta en comparación con placebo se encuentran muy cercanas al punto de corte de 0.05 empleado para determinar significancia estadística. Esto sugiere una asociación leve entre el uso del medicamento y la mejoría medida por DAS28, en la medida en la que, al repetir el experimento el valor p pueda cambiar en cualquier dirección y sea más probable que una ligera variación pueda hacer que los resultados cambien de manera que se pierda la significancia estadística.

### Índice de discapacidad (HAQ-DI)

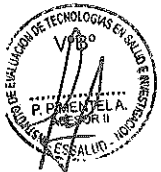


Se observó una mejoría en HAQ-DI con respecto al basal de -0.43 ([-0.36 to -0.15];  $p<0.0001$ ) en el grupo que recibió tofacitinib 5mg BID, y -0.46 ([-0.38 to -0.17];  $p<0.0001$ ) en el grupo que recibió 10mg BID, en comparación con -0.18 en el grupo placebo. Como se mencionó, una mejoría mínima clínicamente relevante está dada por cambios en HAQ-DI de 0.22, por lo que un mejor indicador sería la proporción de pacientes que han logrado una mejoría clínicamente significativa en el índice de discapacidad. Esto es particularmente importante en el caso de este artículo por Burmester et al, donde se observa que, en promedio, el grupo placebo ha logrado una mejoría de 0.18, valor que se encuentra cercano al 0.22 clínicamente relevante.

### Eventos adversos



Los eventos adversos más comunes hasta el tercer mes fueron diarrea (13 de 267, 4.9%), nasofaringitis (11 de 267, 4.1%), dolor de cabeza (11 de 267, 4.1%), infecciones urinarias (8 de 267, 3%). No se reportan los valores p de las diferencias entre tofacitinib y placebo. Se reporta también una frecuencia similar de eventos adversos entre el grupo tratado con tofacitinib 5mg, tofacitinib 10mg, y placebo (53.4%, 56.7%, y 56.8%, respectivamente), aunque no se muestran los valores p de las comparaciones. De manera similar la frecuencia de eventos adversos serios fue 1.5% en el grupo de pacientes que recibió tofacitinib en comparación con 4.5% en el grupo placebo, aunque nuevamente no se reporta valor p de la comparación. Además, no se reportó ninguna infección seria, lo cual podría estar relacionado al corto tiempo de seguimiento (3 meses). Finalmente, la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por eventos adversos relacionados al mismo fue similar entre los pacientes que recibieron tofacitinib y los que recibieron placebo (5.2% vs 5.3%). No ocurrió ninguna muerte.



## V. ESTUDIOS DE SEGURIDAD



**Cohen S. et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with Rheumatoid Arthritis. 2014 (S. Cohen et al. 2014)**

Análisis de data agregada (*pooled data*) de estudios de fase II (NCT00413660, NCT00603512, NCT00147498, NCT00550446, NCT00687193, NCT01059864), fase III (NCT00853385, NCT00847613, NCT00960440, NCT00856544, NCT00814307), y estudios de extensión (NCT00413699, NCT00661661) sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib en pacientes con AR. El objetivo del estudio fue determinar las tasas de infección y muerte por todas las causas. Se incluyeron estudios hasta Abril del 2012. Se evaluaron eventos adversos y eventos adversos serios.

Se emplearon 3 colecciones de data agregada: 1) data agregada de estudios de fase II, de fase III y de extensión, 2) data agregada de estudios de fase III, y 3) data agregada de estudios de extensión de etiqueta abierta. Cabe mencionar que algunos de los estudios incluidos no habían terminado aun el análisis o la colección de la data, y por lo tanto los resultados finales podrían variar. A lo largo del artículo se reportan resultados de las 3 colecciones sin mayor explicación de por qué para algunos parámetros se usa una y para otros otra.

Los criterios de exclusión de la mayoría de estudios de fase III y de extensión fueron: infección significativa en los últimos 6 meses, conteo de glóbulos blancos  $<3.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ , conteo absoluto de neutrófilos  $<1.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ , tuberculosis no tratada o tratada inadecuadamente, herpes zoster recurrente, e infección por hepatitis B o C, o VIH. Estos criterios limitan la extrapolación de los resultados a la población general con AR.

El tratamiento se discontinuó y se retiró al participante del estudio si presentó una infección seria o 2 mediciones seguidas de conteo absoluto de neutrófilos  $<0.50 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Esto último quiere decir que, al retirar a los pacientes con conteos bajos de neutrófilos antes de que presenten eventos adversos relacionados, se reduce el número de eventos adversos. Por ellos, un conteo bajo de neutrófilos debería ser considerado como un eventos; sin embargo, no es así.

Se calculó las incidencias estimadas por exposición y ajustadas por exposición. El cálculo de las tasas de incidencia censuró la exposición del paciente al momento del evento, mientras que las tasas ajustadas por tiempo de exposición no. Se reportaron las incidencias, mas no se hacen comparaciones entre las calculadas para los grupos intervención y los grupos placebo.



## Infecciones e infecciones serias



Las infecciones más comunes fueron neumonía, e infecciones de la piel y el tejido blando.

Los resultados de la data agregada de estudios de fase III al tercer mes de tratamiento muestran que la proporción de pacientes con infecciones que requirieron tratamiento fue 4.5% (IC95%: 3.43-5.85) en el grupo de pacientes con tofacitinib 5mg BID, 5.7% (IC95%: 4.45-7.14) en el grupo con tofacitinib 10mg BID, 3.4% (IC95%: 1.39-6.94) en el grupo con adalimumab, y 3.8% (IC95%:2.51-5.54) en el grupo placebo. No se calcularon valores p de las comparaciones, solo es posible observar que los intervalos de confianza se sobrelapan; sin embargo, en ausencia de valores p no es posible concluir con respecto a la significancia estadística de las diferencias en las tasas de incidencia entre los grupos. Al sexto mes, las proporciones fueron 5.4%, 4.9%, 7.4%, y 2.7% respectivamente. En total, fueron retirados del estudio permanentemente por presentar infecciones 3.7% de los pacientes en el grupo con tofacitinib 5mg BID, 3.3% en el grupo con tofacitinib 10mg BID, 0% en el grupo con adalimumab, y 1.2% en el grupo placebo. Finalmente, las tasas de infección ajustadas por tiempo de exposición durante los primeros 3 meses fueron similares entre los pacientes con tofacitinib 5mg BID, 10mg BID y placebo (84.7, 89.1, y 79.3, respectivamente).

Los resultados de la data agregada de los estudios de extensión muestran tasas de infección de 26.3 eventos por 100 pacientes-año en el grupo tratado con tofacitinib 5mg BID, y 45 eventos por 100 pacientes-año en el grupo tratado con tofacitinib 10mg BID.

Tanto en la población que engloba estudios fase II, fase III y de extensión, como en la población de estudios de fase III, se encontró que la incidencia de infecciones serias fue numéricamente mayor en los pacientes que recibieron tofacitinib 10mg BID (3.6 eventos por 100 pacientes-año), en comparación con tofacitinib 5mg (2.62 eventos por 100 pacientes-año), aunque los intervalos de confianza de los estimados se sobrelapan.



## Herpes zoster y hepatitis

Se reportaron infecciones por herpes zoster (serias y no-serias) en 346 pacientes de la población de estudios de fase II, fase III y de extensión, con una incidencia de 4.27 eventos por 100 pacientes-año. En la población de pacientes de estudios de fase III, la incidencia de herpes zoster fue 2.81 eventos por 100 pacientes-año (IC95%: 1.17-6.76) en pacientes tratados con adalimumab, y 1.49 eventos por 100 pacientes-año (IC95%:0.48-4.61) en el grupo placebo. Las tasas de infección por herpes zoster fueron similares entre los grupos que recibieron tofacitinib 5mg (4.39, IC95%: 3.21-



6.01) y 10mg (4.23, IC95%: 3.08-5.82). Nuevamente no se llevó a cabo una comparación de las tasas de incidencia entre los grupos de estudio.

Los casos de infección por herpes zoster que requirieron hospitalización o terapia antiviral por vía parenteral fueron 3 en los estudios de fase II (uno en cada grupo de pacientes con tofacitinib 5mg, 10mg y 15mg BID), 5 en los estudios de fase III (4 en pacientes con tofacitinib 5mg BID y uno en pacientes con tofacitinib 10mg BID), y 13 en los estudios de extensión (11 en pacientes con 5mg BID, y 2 en pacientes con 10mg BID). Estos resultados sugieren que no se requieren dosis altas de tofacitinib para provocar la activación del herpes zoster.

Se reportaron 3 casos de infección por hepatitis B.

### Tuberculosis e infecciones oportunistas

Los resultados de la data agregada de los estudios de fase II, fase III y de extensión muestran que 16 pacientes presentaron tuberculosis. En los estudios de fase III, se observaron 6 casos de tuberculosis, todos en pacientes que recibieron tofacitinib 10mg, mientras que no se reportaron casos en el grupo placebo o en los pacientes que recibieron adalimumab. En los estudios de extensión, la tuberculosis se reportó en 10 pacientes, 5 de los cuales se encontraron en el grupo que recibió tofacitinib 5mg BID y los otros 5 en el grupo que recibió 10mg BID.

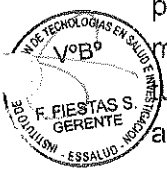
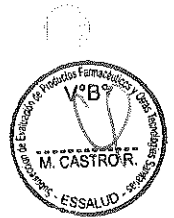
Además de los casos de tuberculosis, 25 pacientes de los estudios de extensión sufrieron infecciones oportunistas (0.30 eventos por 100 pacientes-año). Ocho pacientes presentaron candidiasis esofágica, 6 pacientes reportaron infección/viremia por citomegalovirus, 3 pacientes tuvieron infección por criptococo (2 neumonías y 1 meningitis), 3 pacientes presentaron neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, 2 pacientes tuvieron micobacterias no-tuberculosas en los pulmones, y un paciente tuvo encefalitis asociada a virus BK.

Uno de los pacientes que sufrieron infecciones oportunistas (*Pneumocystis jiroveci*) murió.

### Conteo de neutrófilos y linfocitos

En la población de pacientes de estudios de fase III se observó una disminución en el conteo de neutrófilos a medida que aumenta la dosis de medicamento, tanto para tofacitinib como para adalimumab. Esta disminución no fue mayor en los estudios de extensión.

Ningún paciente tuvo neutropenia que amenazara la vida, y la neutropenia moderada a severa al año de tratamiento fue <1% en pacientes con tofacitinib 5mg BID y 1.9% en



pacientes con tofacitinib 10mg BID. En línea con lo encontrado con respecto a los eventos adversos, no se encontró una asociación entre la neutropenia y la ocurrencia de infecciones serias.

### Mortalidad

La incidencia de muerte por todas las causas dentro de los 30 días de la última dosis en la población de pacientes de estudios fase II, fase III y de extensión fue de 0.30 eventos por 100 pacientes-año. La incidencia de muerte por todas las causas en cualquier momento luego de la última dosis fue 0.53 eventos por 100 pacientes-año.

El estudio menciona que las tasas de mortalidad fueron similares entre los grupos de pacientes que recibieron tofacitinib, adalimumab o placebo, sin hacer referencia a una comparación estadística entre ellos.


### Strand V. et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. 2015 (Strand et al. 2015)

Revisión sistemática con meta-análisis que tuvo como objetivo evaluar y contextualizar el riesgo de infecciones serias asociado al uso de tofacitinib en pacientes con AR moderada a severa a partir de los ensayos aleatorizados y estudios de extensión publicados hasta octubre del 2013.

Se incluyeron estudios cuya intervención fue tofacitinib u otro agente biológico con presencia de la FDA y/o la EMA. El comparador fue placebo o metotrexate. El desenlace de interés fueron las infecciones serias (ej. las que requieren hospitalizaciones y/o antibióticos), y se calcularon las tasas de incidencia. Las tasas de incidencia para cada agente biológico fueron calculadas utilizando un modelo de efectos aleatorios, mientras que para tofacitinib se calcularon utilizando este método y además empleando data agregada de todos los ensayos clínicos para asegurar consistencia, ya que se contó con data al nivel de paciente. Adicionalmente se calcularon los *risk ratios* (RR, razón de riesgos) y diferencias de riesgos de infecciones serias en comparación con el grupo control, para cada agente. Este análisis se llevó a cabo empleando el método de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel. Se evaluó también la heterogeneidad de los estudios incluidos y el sesgo de publicación.


Los estudios de tofacitinib incluidos fueron: 5 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase II (NCT00147498, NCT00413660, NCT00550446, NCT00603512, NCT00687193); 6 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase III (NCT00960440, NCT00847613, NCT00814307, NCT00856544, NCT00853385, NCT01039688); y 2 estudios de extensión (NCT00413699, NCT00661661). Los






estudios de extensión no habían terminado a la fecha del meta-análisis, por lo que la base de datos no se encontraba “sellada” aún. Esto quiere decir que algunos valores podrían cambiar para el análisis de la data final, completa y “sellada”. Los estudios de tofacitinib incluyeron pacientes que fallaron a tratamiento con FARMES biológicos y no-biológicos.

### **Risk ratio y diferencia de riesgos de infección seria en pacientes con respuesta inadecuada a FARMES**




El RR de tofacitinib vs placebo en los ensayos clínicos de fase III fue 2.21 (0.60-8.14) para tofacitinib 5mg BID, y 2.02 (0.56-7.28) para tofacitinib 10mg BID. Es decir que, si bien se observó más del doble de riesgo de presentar infecciones serias en los pacientes con tofacitinib en comparación con placebo, esto no fue significativo ya que el intervalo de confianza cruza el 1. No se encontró evidencia de sesgo de publicación ni heterogeneidad.

La diferencia de riesgos vs placebo fue 0.38% (-0.24% a 0.99%) para tofacitinib 5mg BID, y 0.40% (-0.22 a 1.02%) para tofacitinib 10mg BID. No se encontró evidencia de sesgo de publicación ni heterogeneidad.



En este punto cabe resaltar que el cálculo del riesgo de infección se realizó con los estudios de fase III, de los cuales la mayoría tuvo una duración entre 3 y 6 meses, y solo uno reporta resultados de seguridad al año de tratamiento. Esto quiere decir que la evaluación del riesgo de infección asociado al uso de tofacitinib presentado en este artículo por Strand et al da cuenta únicamente de los eventos adversos dentro del año de tratamiento, siendo la mayor parte de la información de los primeros 6 meses de tratamiento. En este sentido, son aún desconocidos los efectos a largo plazo del uso de tofacitinib en pacientes con AR. Adicionalmente, si el riesgo de infección varía con el tiempo, la inclusión de un mayor número de estudios de corta duración (3-6 meses) puede resultar en la introducción de sesgo en los estimados. Asimismo, las comparaciones con el grupo placebo deben ser tomadas con cautela, ya que existe una diferencia en el tiempo de exposición entre los grupos intervención y el grupo control (placebo).



Una limitación del estudio por Strand et al que ha sido reconocida también por los autores del mismo, es que el análisis realizado se basa en la data publicada sobre el uso de tofacitinib en pacientes con AR, sin poder acceder a resultados no publicados. Esto quiere decir que, si bien es posible evaluar el sesgo de publicación y predecir que podría resultar en una sub-estimación de los efectos del fármaco sobre los desenlaces de seguridad, el sesgo resultante no es medible realmente. Otro punto relevante en cuanto a la data empleada en el análisis es la confiabilidad en la calidad de la evidencia publicada en el marco de otros estudios. Si bien el estudio por Strand et al emplea una herramienta para evaluar la calidad de los estudios (escala Jadad), esta

no es utilizada para la selección de los estudios empleados en el meta-análisis, ni se presentan los resultados de dicha evaluación de calidad, solo se menciona que los estudios de menor calidad fueron los de extensión. Esta escala es usada por los autores únicamente para investigar las posibles causas de heterogeneidad entre los estudios.



Otra limitación del estudio se refiere a la ausencia de evaluación de co-variables específicas a cada estudio como comorbilidades, duración y estadio de la enfermedad, variaciones geográficas y año de publicación. Por ello, es posible que los resultados no sean extrapolables a todos los pacientes con AR. De manera similar, la extrapolación de los resultados se ve limitada también por los criterios de exclusión, los cuales pueden variar entre los estudios.

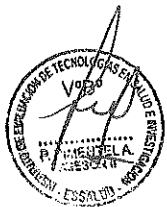
## vi. LITERATURA SUGERIDA POR ESPECIALISTAS

Se incluyeron también dos estudios sugeridos por los especialistas como evidencia relevante, y por la información que brindan sobre los eventos adversos asociados al uso de tofacitinib. Sin embargo, es importante recalcar que los estudios descritos a continuación no responden directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Se trata de un ensayo clínico (Fleischmann et al 2012), un resumen de congreso (Kavanaugh et al 2016), y un análisis de data de seguridad (Cohen et al 2017).

### **Fleischmann R. et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in Rheumatoid Arthritis. 2012 (Fleischmann, Kremer, et al. 2012)**

Ensayo clínico de fase III aleatorizado, paralelo, doble-ciego y controlado por placebo con una duración de 6 meses, el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de tofacitinib en dosis de 5mg y 10mg como monoterapia en pacientes adultos con AR activa que han presentado respuesta inadecuada a FARMes biológicos o no biológicos. Este fue diseñado, financiado y llevado a cabo por Pfizer, la empresa desarrolladora y comercializadora de tofacitinib.

El diseño del ensayo clínico ha sido clasificado por los autores como paralelo; sin embargo, se ha aplicado una modificación de dicho diseño, donde, al tercer mes de estudio, los pacientes asignados originalmente al grupo placebo pasan a recibir tofacitinib. Así, el estudio contó con 4 brazos (ratio 4:4:1:1): un grupo intervención con tofacitinib 5mg por 6 meses, un grupo intervención con tofacitinib 10mg por 6 meses, un grupo placebo que paso a recibir tofacitinib 5mg al tercer mes de estudio, y un grupo placebo que paso a recibir tofacitinib 10mg al tercer mes de estudio. De esta manera el ensayo cumple con la definición de paralelo solo hasta el tercer mes, en la



medida en la que se comparó un grupo que recibió la intervención y otro recibió placebo, mientras que posteriormente se comparan dos grupos que recibieron el medicamento. En línea con esto, las variables principales de eficacia (descritas más adelante) fueron evaluadas y analizadas al tercer mes de tratamiento, donde se comparó al grupo que recibió tofacitinib 5mg y tofacitinib 10 mg con la data combinada de los dos grupos placebo hasta el tercer mes.



Con respecto a la modificación del diseño paralelo, cabe resaltar que el artículo no especifica el motivo de dicha modificación. Es decir, no se conoce el objetivo de los metodólogos involucrados en el desarrollo del estudio al decidir que era necesario o relevante que los pacientes en el grupo placebo reciban tofacitinib, ni por qué esto debía ocurrir a los 3 meses de tratamiento. Esta ausencia de información repercute sobre la confiabilidad en la metodología empleada.

La población del estudio realizado por Fleischmann R. et al incluyó a pacientes con AR activa que hayan presentado respuesta inadecuada a al menos un FARME no-biológico o biológico, donde respuesta inadecuada se definió como ausencia de respuesta o presencia de efectos tóxicos. En este punto cabe resaltar que dicha población no corresponde a la población de interés planteada en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, la cual especifica a pacientes con AR moderada a severa que hayan fallado a tratamiento con dos agentes anti-TNF y un anti-CD20. Así, menos del 20% de los participantes había recibido tratamiento previo con anti-TNFs, y menos del 10% con otros agentes biológicos (dentro de los cuales podría estar rituximab). En este sentido, los resultados obtenidos por el estudio de Fleischmann R. et al no son aplicables a la población de interés del presente dictamen, y dan cuenta únicamente de la eficacia y seguridad de tofacitinib en una población mixta de pacientes tratados y no-tratados previamente con agentes biológicos, donde la mayoría (>60%) solo había recibido tratamiento no-biológico.



Adicionalmente, vale mencionar que el estudio contó con una serie de criterios de exclusión que limitan la extrapolación de los resultados a la población general con AR.

Algunos de estos criterios de exclusión fueron: niveles de hemoglobina menores a 9g por decilitro, hematocrito por debajo de 30%, conteo de glóbulos blancos menor a  $3.0 \times 10^9$  por litro, conteo absoluto de neutrófilos menor a  $1.2 \times 10^9$  por litro, o conteo de plaquetas menor a  $100 \times 10^9$  por litro; historia de otra enfermedad reumática autoinmune; infección reciente, actual o crónica, incluyendo hepatitis B o C o infección por VIH; evidencia de infección por mycobacterium tuberculosis activa o latente; historia de cáncer; entre otros.



Las variables principales de eficacia evaluadas al tercer mes fueron 3: porcentaje de pacientes que lograron respuesta ACR20, cambio en la funcionalidad física con respecto a los valores basales (medido con HAQ-DI), y porcentaje de pacientes que lograron un puntaje menor a 2.6 en el DAS28-4VSG (indicador de remisión). Con respecto a estas variables, la que refleja el efecto del medicamento desde la

perspectiva del paciente es HAQ-DI ya que evalúa la funcionalidad y por lo tanto es un indicador de calidad de vida y constituye un desenlace "duro". El puntaje HAQ-DI se evaluó también en términos de porcentaje de pacientes que logró un cambio clínicamente relevante en HAQ-DI ( $>0.30$ ), lo cual tiene mayor valor ya que da cuenta de la capacidad del fármaco de generar una mejoría significativa en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, este formato de la variable no fue incluida como variable principal. Por otra parte, el ACR20 es una medida subjetiva del progreso del paciente, por lo que se encuentra sujeta a sesgo. Asimismo, una mejoría del 20% es arbitraria y por lo tanto de difícil interpretación, y traducción a un beneficio tangible para el paciente. Finalmente, el indicador DAS28-4VSG $<2.6$  se basa en un puntaje compuesto y parcialmente subjetivo. Se evaluaron también las variables de seguridad a las semanas 3 y 6.



Las variables secundarias fueron: porcentaje de pacientes que logró respuesta ACR20, ACR50, y ACR70 en todas las visitas del estudio; cambios en HAQ-DI con respecto a los valores basales en todas las visitas; el porcentaje de pacientes que logró DAS28-VSG $<2.6$  en todas las visitas del estudio; y evaluación de la fatiga del paciente al tercer mes. En este punto, no queda claro por qué la evaluación de fatiga del paciente se da al tercer mes y no durante todas las visitas como se reportan el resto de variables secundarias.

En cuanto al análisis estadístico, cabe resaltar que los análisis de eficacia y seguridad se llevaron a cabo en la población aleatorizada que recibió al menos una dosis del medicamento, lo cual corresponde a una modificación del análisis por intención a tratar. Dado que solo un paciente aleatorizado no recibió ninguna dosis de medicamento, es posible que esta modificación no haya puesto en riesgo la aleatorización y se mantenga la protección de los resultados contra la introducción de sesgo.

Se observó una mayor tasa de respuesta ACR al tercer mes en los pacientes que recibieron tofacitinib en comparación con placebo. Así, el ensayo reportó que 59.8% de los pacientes en el grupo que recibió tofacitinib 5mg y 65.7% de los que recibieron tofacitinib 10mg alcanzaron una respuesta ACR20, en comparación con 26.7% en el grupo placebo ( $p<0.001$  para ambas comparaciones). Para ACR50 fueron 31.1% y 36.8% vs. 12.5% ( $p<0.001$  para ambas comparaciones), y para ACR70 fueron 15.4% y 20.3% vs. 5.8% ( $p=0.003$  y  $p<0.001$ , respectivamente).



Al tercer mes, se observó también un media de cambio en el HAQ-DI con respecto al basal de -0.5 puntos en el grupo que recibió tofacitinib 5mg y de -0.57 en el grupo que recibió tofacitinib 10mg, en comparación con -0.19 puntos en el grupo placebo ( $p<0.001$  para ambas comparaciones). Adicionalmente, se reportó que 52.9% de los pacientes en el grupo que recibió tofacitinib 5mg y 55.7% del grupo que recibió tofacitinib 10mg lograron una reducción del HAQ-DI de por lo menos 0.30 puntos al



tercer mes, en comparación con 31.7% en el grupo placebo ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones).



No se encontró un efecto significativo del uso de tofacitinib sobre el porcentaje de pacientes que alcanzó  $DAS28-4VSG < 2.6$  (la tercera variable principal de eficacia). Así, el porcentaje de pacientes que logró esta mejoría fue 5.6% en el grupo con tofacitinib 5mg, 8.7% en el grupo con tofacitinib 10mg y 4.4% en el grupo placebo ( $p = 0.62$  y  $p = 0.10$ , respectivamente).

Existe entonces una contradicción en los resultados de las variables de eficacia, ya que mientras se observó una mejoría con la evaluación ACR y la prueba de funcionalidad, el indicador de actividad de la enfermedad (DAS28) no mostró diferencias en el porcentaje de pacientes que logró remisión.

En cuanto a los eventos adversos, se encontró una mayor tasa de infecciones serias en los pacientes que recibieron tofacitinib en comparación con placebo. Se observaron 7 eventos adversos de infecciones serias en 6 pacientes que recibieron tofacitinib, en comparación con uno en el grupo placebo. En el grupo que recibió tofacitinib 5mg se observó un caso de celulitis; en el grupo con tofacitinib 10mg se reportaron casos de abscesos hepáticos, bronquitis, derrame pleural tuberculoso, y pielonefritis; y finalmente dos casos de celulitis en el grupo placebo, uno de los cuales se dio luego del cambio a tofacitinib 5mg. En línea con esto, se reportó una caída en el conteo de neutrófilos en los grupos que recibieron tofacitinib, y mayor frecuencia de neutropenia en estos pacientes en comparación con placebo.



Adicionalmente, dos pacientes en el grupo que recibió tofacitinib 10mg presentaron insuficiencia cardíaca congestiva: una mujer de 59 años presentó dos eventos de insuficiencia en los días 140 y 158, y se recuperó; y una mujer de 79 años tuvo diarrea seguida de un episodio de insuficiencia, hipercalemia, y finalmente asistolia que llevó a su muerte en el día 107.

Se observó también que los niveles de colesterol LDL aumentaron en el 13.6% en grupo de pacientes con tofacitinib 5mg y 19.1% en los pacientes que recibieron tofacitinib 10mg, en comparación con 3.5% en el grupo placebo.



Los eventos adversos más comunes fueron infección respiratoria, dolor de cabeza y diarrea.

**Kavanaugh AF et al. Real world results from a post-approval safety surveillance of tofacitinib (Xeljanz): Over 3 year results from an ongoing US-based Rheumatoid Arthritis registry.**

Análisis interino al tercer año de un estudio observacional prospectivo de 5 años. El objetivo del estudio prospectivo es evaluar la seguridad de tofacitinib a largo plazo. Los



resultados del análisis interino han sido presentados como *abstract* en el ACR/ARHP Annual Meeting en setiembre del 2016, pero no han sido publicados en una revista científica indizada. Dado que se trata solo de un resumen, no se cuenta con la información completa del estudio y no es posible evaluar la calidad de la evidencia, por lo que los resultados deben ser interpretados acorde con estas limitaciones.



Se evaluaron las tasas de eventos adversos en 3 poblaciones: 1) iniciadores de tofacitinib, 2) iniciadores de FARMES biológicos, e 3) iniciadores de FARMES sintéticos. Se incluyeron en el análisis todos los pacientes que tuvieron al menos una visita luego de iniciado el estudio.

Se reportaron incidencias similares de eventos adversos entre los que iniciaron tofacitinib, FARMES biológicos y FARMES sintéticos. Las tasas de infecciones serias, eventos cardiovasculares y neoplasias fueron ajustadas por edad y genero.

**Cohen S. 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. 2017 (S. B. Cohen et al. 2017)**

El estudio reporta un resumen integrado de los resultados de seguridad de 2 ECAs de fase I, 9 ECAs de fase II, 6 ECAs de fase III y 2 estudios de extensión en pacientes adultos con AR activa. Se incluyeron estudios con todas las dosis de tofacitinib (1, 3, 5, 10, 15 o 30mg). Se calcularon las tasas de incidencia (eventos por 100 pacientes-año) y los intervalos de confianza al 95% para los eventos adversos de interés: infecciones serias, todos los herpes zoster, herpes zoster multidermatomal o diseminado, infecciones oportunistas, tuberculosis, neoplasias, y perforaciones gastrointestinales. Para determinar si las tasas de incidencia aumentaban en el tiempo estas fueron evaluadas en intervalos de 6 meses de exposición.

El total de pacientes que recibieron tofacitinib fue 6194, de los cuales 40.2% lo recibieron por más de 48 meses. La mediana de exposición fue 3.38 años.

Con respecto a la metodología se incluyeron pacientes en diferentes estadios de la enfermedad y con diferentes tratamientos previos, específicamente vale resaltar que solo el 20% de la población empleada en el estudio fue previamente tratada con agentes anti-TNF. Esto es relevante debido a que no se trata de la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, la cual ha recibido ya tres líneas de tratamiento y se encuentran con actividad de la enfermedad moderada a severa.

Adicionalmente, el estudio reporta tasas de incidencia e intervalos de confianza de pacientes tratados con tofacitinib, mas no lleva a cabo comparaciones de ningún tipo, ya sea versus placebo o versus otros medicamentos empleados para la misma



condición. Por ello, si bien brinda información nueva sobre las tasas de incidencia a largo plazo, no es posible discernir acerca de los eventos adversos atribuibles al uso de tofacitinib.



Los eventos adversos más comunes entre los pacientes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, infección urinaria. Las causas de muerte más comunes fueron infecciones, eventos cardiovasculares y neoplasias.

La tasa de incidencia de eventos de infecciones serias se mantuvo entre 2 y 3 eventos por 100 pacientes-año a lo largo de las evaluaciones semestrales, hasta los 54 meses de tratamiento. De manera similar, las tasas de incidencia de herpes zoster se mantuvieron entre 2.8 y 4.9 eventos por 100 pacientes-año a lo largo de las evaluaciones semestrales; y las tasas de incidencia de infecciones oportunistas estuvieron entre 0.1 y 0.4 eventos por 100 pacientes-año.

En promedio, la tasa de infecciones serias fue 2.7 (IC95%: 2.5-3.0) eventos por 100 pacientes-año, incluyendo en el cálculo todas las dosis de tofacitinib. Para una dosis promedio de 5mg BID, la tasa de incidencia fue 3.1 (IC95%: 2.7-3.5); mientras que para una dosis constante de tofacitinib 5mg la tasa fue 2.3 (IC95%: 1.8-2.8).



La tasa de herpes zoster, en promedio, fue 3.9 (IC95%: 3.6-4.2), incluyendo en el cálculo todas las dosis de tofacitinib. Para una dosis promedio de tofacitinib de 5mg BID, la tasa fue 3.8 (IC95%: 3.3-4.3), y para una dosis constante de tofacitinib 5mg BID, la tasa fue de 3.5 (IC95%: 2.9-4.1). Esta tasa se observa numéricamente mayor para la dosis promedio de tofacitinib 10mg BID (TI: 4.0, IC95%: 3.6-4.4) y para dosis constante de tofacitinib 10mg BID (TI: 4.1, IC95%: 3.6-4.7).

La tasa de infecciones oportunistas, sin incluir tuberculosis, fue de 0.3 (IC95%: 0.2-0.4) incluyendo todas las dosis de tofacitinib, 0.4 (IC95%: 0.2-0.6) para dosis promedio de 5mg BID, y 0.2 (IC95%: 0.1-0.5) para la dosis constante de 5mg BID. La tasa de incidencia de tuberculosis fue 0.2 (IC95%: 0.1-0.3) para todas las dosis de tofacitinib, 0.1 (IC95%: 0.07-0.3) para la dosis promedio de tofacitinib de 5mg, y 0.08 (IC95%: 0.02-0.2) para dosis constante de 5mg BID.



La mortalidad por infecciones se dio con una tasa de incidencia de 0.1 (IC95%: 0.08-0.2) eventos por 100 pacientes-año para todas las dosis de tofacitinib, 0.2 (IC95%: 0.1-0.4) para una dosis promedio de 5mg BID, y 0.2 (IC95%: 0.1-0.4) para una dosis constante de 5mg BID.



La tasa de incidencia de neoplasias fue 0.9 (IC95%: 0.8-1.0) eventos por 100 pacientes-año para todas las dosis de tofacitinib, 1.0 (IC95%: 0.8-1.3) para dosis promedio de 5mg BID, y 0.8 (IC95%: 0.5-1.2) para dosis constantes de 5mg BID. Estas fueron similares para dosis de 10mg BID.


DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TOFACITINIB EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A ANTI-TNF Y  
ANTI-CD20

El estudio concluye que las tasas de incidencia de eventos adversos son en general consistentes con hallazgos previos de ensayos clínicos donde se ha observado un mayor riesgo de infecciones oportunistas y herpes zoster, en comparación con placebo. Adicionalmente, reporta que las incidencias de eventos adversos calculadas se mantienen en el tiempo.








## V. DISCUSIÓN



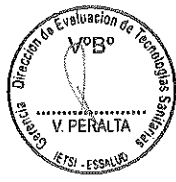
A la fecha no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados del uso de tofacitinib en una población completa de pacientes con falla tratamiento (primaria, secundaria o intolerancia) tanto a anti-TNFs como a anti-CD20. Es importante recalcar que hacen falta estudios en dicha población ya que el anti-CD20 (rituximab) es una opción en nuestro contexto y en el contexto mundial, previo al cambio a tofacitinib (S. B. Cohen et al. 2006).




Las GPC identificadas presentan recomendaciones heterogéneas sobre el uso de tofacitinib. Por un lado, las GPC de ACR, EULAR y CRA recomiendan que, en los casos en que la enfermedad persiste moderada a severa a pesar de tratamiento con al menos un anti-TNF y al menos un agente biológico no-TNF (ej. rituximab), se emplee otro agente biológico no-TNF (con o sin metotrexate). En el caso de ACR y EULAR, las recomendaciones especifican que se utilice otro agente antes que tofacitinib; mientras que la CRA no detalla las opciones de agente a emplearse. En las tres GPC, la evidencia que respalda las recomendaciones es de muy baja calidad, correspondiente a opinión de expertos; y en dos de ellas se hace hincapié en la ausencia de evidencia sobre la seguridad a largo plazo del uso de tofacitinib. Por otro lado, la GPC de SBR no contempla el escenario de la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, si adopta una posición con respecto al uso de tofacitinib, en la cual sostiene que éste es una opción de tratamiento en pacientes con AR moderada a severa luego de falla a un esquema biológico. Se puede concluir entonces, que, de acuerdo con las GPC, tofacitinib es considerado una alternativa tanto en pacientes que han fallado a tres o más tratamientos biológicos, como en aquellos que han fallado a uno; sin embargo, la mayoría de las GPC concuerdan en que el uso de tofacitinib se debe limitar a aquella población que ha agotado las opciones disponibles de tratamiento biológico, debido principalmente a la escasa información sobre el perfil de seguridad de tofacitinib y su efectos a largo plazo.





Como se mencionó, no se han identificado estudios relacionados al uso de tofacitinib en la población con AR donde todos los pacientes hayan fallado a dos tratamientos anti-TNF y un anti-CD20. En concordancia con nuestros resultados, en la revisión rápida de CADTH del 2015 (*Biologic Switching for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines* 2015), el meta-análisis del 2013 por Ares Berhan (Berhan 2013) y del 2015 por Strand et al (Strand et al. 2015), los análisis de *pooled data* por Charles-Shoeman et al (Charles-Schoeman et al. 2016) y Cohen et al (S. Cohen et al. 2014), descritos en la sección resultados, tampoco se han reportado ensayos clínicos en la población mencionada.



En ausencia de estudios de tofacitinib en la población específica de interés se han descrito en los resultados del presente dictamen preliminar: un meta-análisis (Ares Berhan 2013) y un análisis de data agregada (Charles-Schoeman et al 2014) que evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib en poblaciones mixtas de pacientes con AR con respuesta inadecuada a FARMES biológicos y no-biológicos, empleando casi los mismos estudios; un ECA (Burmester et al 2013) de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de tofacitinib en una población con respuesta inadecuada a tratamiento anti-TNF (biológico), la cual es la que más se acerca a la población de interés del dictamen; un análisis de data agregada (Cohen et al 2014) que evaluó únicamente seguridad del uso de tofacitinib en pacientes con AR; un meta-análisis (Strand et al 2015) que evaluó el riesgo de infecciones serias asociado al uso de tofacitinib en pacientes con AR; y un ECA (Fleischmann et al 2012) de fase III que evaluó eficacia y seguridad de tofacitinib en pacientes con AR con respuesta inadecuada a FARMES biológicos y no-biológicos. Este último ECA fue incluido como sugerencia del especialista.



En cuanto a la eficacia medida con el índice ACR, el meta-análisis de Ares Berhan del 2013 y el análisis de data agregada de Charles-Schoeman et al del 2015, coincidieron en reportar una mayor tasa de respuesta ACR20 en los pacientes que recibieron tofacitinib en comparación con placebo. Esto se dio en ambos estudios para dosis de tofacitinib de 5mg y 10mg BID. Adicionalmente, el análisis publicado por Charles-Schoeman et al muestra una mayor proporción de pacientes con respuesta ACR50 y ACR70 entre los que recibieron tofacitinib 5mg y 10mg BID en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, cuando este mismo estudio evaluó la respuesta al tratamiento en los pacientes tratados previamente con 2 o más anti-TNFs, no encontró una diferencia en la respuesta ACR70 en los pacientes que recibieron tofacitinib en comparación con placebo. Esto último sugiere que los pacientes previamente tratados con 2 o más anti-TNFs no responden igual al uso de tofacitinib que los que no han recibido tratamiento biológico previo, aun tratándose de un medicamento con un mecanismo de acción diferente.



Ambos estudios evaluaron también la respuesta en cuanto a la funcionalidad o discapacidad, evaluada a través del índice HAQ-DI. Para esta variable, los estudios reportaron resultados relativamente contrapuestos. La relatividad de la contraposición está dada por el hecho de que los estudios evaluaron la variable en diferentes formatos: mientras que el estudio por Ares Berhan evaluó la diferencia en el cambio en HAQ-DI con respecto al valor basal, el análisis de data agregada por Charles-Schoeman et al evaluó el porcentaje de pacientes que alcanzaron un cambio en HAQ-DI  $\geq 0.5$ . Así, el meta-análisis por Ares Berhan reportó una diferencia estadísticamente significativa en las medias de cambio en el HAQ-DI con respecto al basal entre el grupo tratado con tofacitinib y el grupo placebo, y el análisis por Charles-Schoeman et al no reportó diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que lograron un cambio en HAQ-DI  $\geq 0.5$  entre los grupos. Es posible que la

contradicción en estos resultados este dada por las diferencias en las formas de evaluación de la mejoría en funcionalidad. En este punto cabe notar que el cambio en el índice HAQ-DI no es en sí un indicador de mejoría si no supera una diferencia mínima clínicamente relevante, la cual en el caso del HAQ-DI corresponde a valores mayores o iguales a 0.22. En este sentido, dada la existencia de un punto de corte conocido, es de mayor utilidad y relevancia la evaluación de la variable en términos de la proporción de pacientes que alcanzó una mejoría clínicamente significativa.

Para terminar con la evaluación de eficacia, el análisis por Charles-Schoeman et al presentó resultados de respuesta evaluada a través del índice DAS28-4VSG, donde  $DAS28-4VSG < 2.6$  es un indicador de remisión de la enfermedad, es decir, de enfermedad inactiva. Así, el artículo reportó que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que logró remisión entre los que recibieron tofacitinib en cualquier dosis (5mg o 10mg) y el grupo placebo. Estos resultados son consistentes con los observado en el estudio por Fleischmann et al del 2012 sugerido por el especialista. En dicho estudio, se observó que, a pesar de encontrar una respuesta ACR20/50/70, no hubieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzó  $DAS28-4VSG < 2.6$ . Cabe mencionar que la población de pacientes del estudio por Fleischmann et al fue una población mixta de pacientes con respuesta inadecuada a FARMES biológicos y no-biológicos, donde menos del 20% de los participantes había recibido tratamiento previo con agentes anti-TNF, y menos del 10% con otros agentes biológicos. Esto es importante dado que se esperaría encontrar una mejor respuesta en una población con una menor cantidad de tratamientos previos, como la utilizada en el estudio por Fleischman et al; sin embargo, no es el caso, y por el contrario los resultados son similares a los observados en el análisis de data agregada por Charles-Schoeman en una población mixta con respuesta inadecuada a FARMES biológicos y no-biológicos donde más del 90% de los participantes había sido previamente tratado con agentes anti-TNF.

Adicionalmente a lo encontrado en los estudios por Charles-Schoeman y Fleischmann con respecto al DAS28-4VSG, cabe mencionar que el estudio por Burmester et al del 2013 en la población de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNFs (las más cercana a la población de interés del presente dictamen preliminar) reportó diferencias significativas entre los grupos para esta variable con un valor p muy cercano al punto de corte de 0.05 empleado para determinar la significancia estadística. Esto es un indicador de una asociación débil entre el uso del medicamento y la mejoría medida a través de DAS28, de manera que, si al repetir el experimento el valor p cambia en cualquier dirección, será más probable que una ligera variación pueda hacer que los resultados cambien de manera que se pierda la significancia estadística.



Estos resultados de eficacia sugieren que los efectos de tofacitinib evidenciados por una respuesta ACR20/50 no se traducen consistentemente en mejorías en la calidad de vida o la actividad de la enfermedad de los pacientes. Adicionalmente, la respuesta ACR puede darse en menor proporción en los pacientes previamente tratados con agentes anti-TNF. Esto último es de particular relevancia para el presente dictamen preliminar, ya que ninguno de los estudios mencionados ha evaluado la eficacia de tofacitinib en una población que haya presentado respuesta inadecuada a dos anti-TNFs y un anti-CD20, o algún otro agente biológico no-anti-TNF, en su totalidad. A estos resultados inconsistentes se suman las limitaciones metodológicas de los análisis mencionados y de los estudios incluidos en los mismos, las cuales se encuentran relacionadas principalmente a la ruptura de la aleatorización al empleado un análisis por intención a tratar modificado y a la ausencia de corrección por múltiples comparaciones, así como la heterogeneidad entre los estudios incluidos y el sesgo de publicación. En conjunto, los resultados de eficacia no permiten concluir con certeza acerca de un efecto positivo del medicamento que se traduzca en un beneficio tangible desde la perspectiva del paciente.

En cuanto a la seguridad, el meta-análisis por Ares Berhan 2013 reportó una mayor proporción de infecciones en los pacientes que recibieron tofacitinib (las dosis de 3mg, 5mg, 10mg y 15mg en conjunto) en comparación con placebo, particularmente para las dosis de 10mg y 15mg. En línea con esto, en este meta-análisis el uso de tofacitinib se encontró asociado a una reducción en el conteo de neutrófilos. Se observaron también niveles elevados de colesterol HDL y colesterol LDL en los pacientes que recibieron tofacitinib (cualquier dosis), en comparación con placebo. Esto último es particularmente relevante ya que la dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular importante.

Por el contrario, el estudio por Charles-Schoeman menciona que por lo general no se observaron diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos entre los pacientes que recibieron tofacitinib y aquellos en el grupo placebo. Sin embargo, la descripción de los aspectos de seguridad fue bastante somera, e incluso en la tabla de resultados no se reporta dicha comparación. Esta presentación de los resultados de seguridad genera desconfianza en la medida en la que mencionan diferencias que no son explicitadas, haciendo evidente que existe información que no está siendo revelada. Asimismo, cabe mencionar que los resultados del perfil de seguridad discrepan con lo reportado en los estudios de extensión y el meta-análisis por Ares Berhan, descritos en mayor detalle en el presente dictamen preliminar.

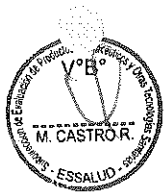
Por otra parte, en el ECA por Burmester et al en pacientes con falla a tratamiento con al menos un anti-TNF, se reporta una frecuencia similar de eventos adversos entre el grupo tratado con tofacitinib 5mg, tofacitinib 10mg, y placebo, aunque no se muestran los valores p de las comparaciones. De manera similar la frecuencia de eventos adversos serios fue menor en el grupo de pacientes que recibió tofacitinib en comparación con el grupo placebo, aunque nuevamente no se reporta valor p de la



comparación. Además, no se reportó ninguna infección seria. Finalmente, la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por eventos adversos relacionados al mismo fue similar entre los pacientes que recibieron tofacitinib y los que recibieron placebo. En este punto cabe recalcar que la evaluación de la seguridad en el estudio por Burmester et al se llevó a cabo hasta el sexto mes de tratamiento, por lo que estos resultados no dan cuenta de los efectos adversos de tofacitinib a largo plazo. Adicionalmente, una limitación del estudio está dada porque los pacientes en el grupo placebo pasaron a recibir tofacitinib al tercer mes de tratamiento, disminuyendo así el tiempo de exposición del grupo placebo, siendo este menor al tiempo de exposición del grupo intervención.



Se incluyeron además dos estudios que evaluaron únicamente la seguridad del tratamiento con tofacitinib en pacientes con AR: el análisis de data agregada por Cohen et al del 2014 y el meta-análisis por Strand et al del 2015. Ambos estudios incluyeron básicamente el mismo conjunto de estudios de fase II, fase III y estudios de extensión, se diferenciaron en que el de Cohen et al incluyó un ECA de fase II adicional y el de Strand et al incluyó un ECA de fase III adicional. En este punto cabe mencionar que los dos estudios de extensión incluidos en ambos análisis se encontraban incompletos, lo que quiere decir que la data aun no había sido "sellada" y por lo tanto los resultados podrían cambiar para la versión final.



El análisis de data agregada por Cohen et al reporta principalmente resultados a los 3 meses de tratamiento obtenidos de la agregación de la data de los ECA de fase III. Asimismo, los resultados reportados en este estudio son en su mayoría descriptivos, es decir estimados de tasas de incidencias, sin llevar a cabo comparaciones entre el grupo intervención y el placebo. Así, los resultados de dicho estudio muestran que las incidencias de infecciones son numéricamente más altas en el grupo de pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con placebo, y de manera similar para la incidencia de herpes zoster. Como se mencionó, no se reporta una comparación entre los grupos, solo se indican los intervalos de confianza y se resalta el hecho de que estos se cruzan entre los grupos. Sin embargo, en ausencia de ratios o diferencias de incidencias, y valores p de dichos estimados, no es posible concluir con respecto a las potenciales diferencias o similitudes entre los perfiles de seguridad de los grupos. Es posible rescatar del estudio por Cohen et al que se han reportado 16 casos de tuberculosis, los cuales ocurrieron únicamente en pacientes que se encontraron en tratamiento con tofacitinib.



Por otra parte, el estudio de Strand et al del 2015 reportó que si bien numéricamente parece haber un mayor riesgo de infecciones serias en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con placebo, estas diferencias no son estadísticamente significativas. De manera similar, reporta que la diferencia de riesgos que permite conocer el riesgo atribuible al uso del medicamento indica que estas son mínimas y no significativas. En este punto cabe resaltar que el cálculo del riesgo de infecciones se realizó con los estudios de fase III, de los cuales la mayoría tuvo una duración entre 3





y 6 meses, y solo uno reporta resultados de seguridad al año de tratamiento. Esto quiere decir que la evaluación del riesgo de infección asociado al uso de tofacitinib presentado en este artículo por Strand et al da cuenta únicamente de los eventos adversos dentro del año de tratamiento, siendo la mayor parte de la información de los primeros 6 meses de tratamiento. En este sentido, son aún desconocidos los efectos a largo plazo del uso de tofacitinib en pacientes con AR. Adicionalmente, si el riesgo de infección varía con el tiempo, la inclusión de un mayor número de estudios de corta duración (3-6 meses) puede resultar en la introducción de sesgo en los estimados. Asimismo, las comparaciones con el grupo placebo deben ser tomadas con cautela, ya que existe una diferencia en el tiempo de exposición entre los grupos intervención y el grupo control (placebo).

A manera de evidencia adicional relacionada a la seguridad de tofacitinib a largo plazo, se identificó una publicación que reporta resultados de data agregada de dos estudios de extensión de etiqueta abierta (Wollenhaupt et al. 2014), uno internacional (NCT00413699) y uno japonés (NCT00661661), donde se enrolaron pacientes de ensayos clínicos de fase I, II y III. En el artículo se concluye que el perfil de seguridad de tofacitinib en los estudios de extensión es consistente con lo observado en los estudios de fase III y que este parece tener un perfil similar al de otros agentes biológicos disponibles. Sin embargo, se encontró también que la razón de incidencias de infección por herpes zoster (serias y no-serias) fue mayor en los pacientes tratados con tofacitinib (RI: 4.3 por 100 pacientes-año, IC95%: 3.83-4.90), en comparación con las observadas en la literatura en pacientes tratados con FARMES biológicos y no-biológicos. Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado en ensayos clínicos aleatorizados de fase III (van Vollenhoven et al. 2012b; Winthrop et al. 2013), y con un estudio de largo plazo recientemente publicado, donde se observan eventos adversos hasta los 54 meses de tratamiento (S. B. Cohen et al. 2017).



La evidencia muestra que existen resultados contrapuestos con respecto a la seguridad del uso de tofacitinib en pacientes con AR, y que esta es aun de corto plazo y baja calidad. En este sentido, se puede concluir que existen indicios de un mayor riesgo de eventos adversos asociados al uso de tofacitinib, y que hacen falta estudios de largo plazo sobre el uso del fármaco que permitan conocer con mayor certeza su perfil de seguridad.



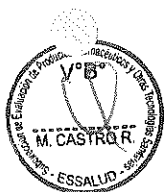
Así, queda aun incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio asociado al uso de tofacitinib en pacientes con AR. Principalmente frente a la inconsistencia de los resultados de eficacia y ante el mayor riesgo de infecciones oportunistas y comorbilidades crónicas, y la ausencia de estudios que permitan conocer los efectos a largo plazo del uso del fármaco.



Por lo tanto, debido a que no es clara la relación riesgo/beneficio y que existen otras alternativas que han probado ser eficaces para la misma condición (pacientes con AR con respuesta inadecuada a FARMES biológicos) disponibles en el mercado peruano;

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TOFACITINIB EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A ANTI-TNF Y ANTI-CD20

a la fecha no se cuenta con evidencia que sustente que el uso de tofacitinib en la población de pacientes con respuesta inadecuada a mas de dos tratamientos biológicos suponga un beneficio adicional al tratamiento utilizado actualmente, ni que se trate de un medicamento seguro para los pacientes. Asimismo, vale resaltar que las GPC internacionales identificadas mencionan otras posibles alternativas para la condición mencionada, e incluso algunas de ellas recomiendan otras alternativas por encima de tofacitinib, en línea con la preocupación relacionadas a su perfil de seguridad, y recomiendan reservar su uso únicamente para la población que ha agotado las opciones de tratamiento biológico disponibles en el mercado.



## VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados del uso de tofacitinib en una población de pacientes con falla a tratamiento (primaria, secundaria o intolerancia) tanto a anti-TNFs como a anti-CD20.
- Las GPC identificadas presentan recomendaciones heterogéneas sobre el uso de tofacitinib. A pesar de ello, se puede concluir que, de acuerdo con las GPC, tofacitinib es considerado una alternativa tanto en pacientes que han fallado a tres o más tratamientos biológicos, como en aquellos que han fallado a uno; sin embargo, la mayoría de las GPC concuerdan en que el uso de tofacitinib se debe limitar a aquella población que ha agotado las opciones disponibles de tratamiento biológico, debido principalmente a la escasa información sobre el perfil de seguridad de tofacitinib y su efectos a largo plazo.
- Los resultados de eficacia identificados no permiten concluir con certeza acerca de un efecto positivo del medicamento que se traduzca en un beneficio tangible desde la perspectiva del paciente. Eso es principalmente por inconsistencias en los resultados, los cuales sugieren que los efectos de tofacitinib evidenciados por una respuesta ACR20/50 no se traducen consistentemente en mejorías en la calidad de vida o la actividad de la enfermedad de los pacientes. A estas inconsistencias se suman las limitaciones metodológicas de los análisis y de los estudios incluidos en los mismos, las cuales se encuentran relacionadas principalmente a la ruptura de la aleatorización al empleado un análisis por intención a tratar modificado y a la ausencia de corrección por múltiples comparaciones, así como la heterogeneidad entre los estudios incluidos y el sesgo de publicación.
- La evidencia muestra que existen resultados contrapuestos con respecto a la seguridad del uso de tofacitinib en pacientes con AR, y que esta es aun de corto plazo y baja calidad. En este sentido, se puede concluir que existen indicios de un mayor riesgo de eventos adversos asociados al uso de tofacitinib, y que hacen falta estudios de largo plazo sobre el uso del fármaco que permitan conocer con mayor certeza su perfil de seguridad.
- Así, queda aun incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio asociado al uso de tofacitinib en pacientes con AR. Principalmente frente a la inconsistencia de los resultados de eficacia y ante el mayor riesgo de infecciones oportunistas y co-morbilidades crónicas, y la ausencia de estudios que permitan conocer los efectos a largo plazo del uso del fármaco.
- Por lo tanto, debido a que no es clara la relación riesgo/beneficio y que existen otras alternativas que han probado ser eficaces para la misma condición







(pacientes con AR con respuesta inadecuada a FARMES biológicos) disponibles en el mercado peruano; a la fecha no se cuenta con evidencia que sustente que el uso de tofacitinib en la población de pacientes con respuesta inadecuada a mas de dos tratamientos biológicos suponga un beneficio adicional al tratamiento utilizado actualmente, ni que se trate de un medicamento seguro para los pacientes.

- Asimismo, vale resaltar que las GPC internacionales identificadas mencionan otras posibles alternativas para la condición mencionada, e incluso algunas de ellas recomiendan otras alternativas por encima de tofacitinib, en línea con la preocupación relacionada a su perfil de seguridad, y recomiendan reservar su uso únicamente para la población que ha agotado las opciones de tratamiento biológico disponibles en el mercado.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, no aprueba el uso de tofacitinib en pacientes con AR que han fallado a tratamiento con anti-TNF y con anti-CD20.







## VII. RECOMENDACIONES

Se mencionan en las GPC encontradas otras alternativas de tratamiento que podrían ser de beneficio para los pacientes con AR con respuesta inadecuada a más de dos tratamientos biológicos. Los médicos especialistas, de identificar alguna de aquellas alternativas en el mercado, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la directiva a 003-IETSI-ESSALUD-2016.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 
- 
- 
- 
- Aletaha, Daniel, Tuhina Neogi, Alan J. Silman, Julia Funovits, David T. Felson, Clifton O. Bingham, Neal S. Birnbaum, et al. 2010. "2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative." *Arthritis and Rheumatism* 62 (9): 2569–81. doi:10.1002/art.27584.
  - Anderson, Jaclyn, Liron Caplan, Jinoos Yazdany, Mark L. Robbins, Tuhina Neogi, Kaleb Michaud, Kenneth G. Saag, James R. O'Dell, and Salahuddin Kazi. 2012. "Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice." *Arthritis Care & Research* 64 (5): 640–47. doi:10.1002/acr.21649.
  - Arnett, F. C., S. M. Edworthy, D. A. Bloch, D. J. McShane, J. F. Fries, N. S. Cooper, L. A. Healey, S. R. Kaplan, M. H. Liang, and H. S. Luthra. 1988. "The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis." *Arthritis and Rheumatism* 31 (3): 315–24.
  - Berhan, Asres. 2013. "Efficacy, Safety and Tolerability of Tofacitinib in Patients with an Inadequate Response to Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Controlled Studies." *BMC Musculoskeletal Disorders* 14 (November): 332. doi:10.1186/1471-2474-14-332.
  - Burmester, Gerd R., Ricardo Blanco, Christina Charles-Schoeman, Jürgen Wollenhaupt, Cristiano Zerbini, Birgitta Benda, David Gruben, et al. 2013. "Tofacitinib (CP-690,550) in Combination with Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with an Inadequate Response to Tumour Necrosis Factor Inhibitors: A Randomised Phase 3 Trial." *Lancet (London, England)* 381 (9865): 451–60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61424-X.
  - Bykerk, Vivian P., Pooneh Akhavan, Glen S. Hazlewood, Orit Schieir, Anne Dooley, Boulos Haraoui, Majed Khraishi, et al. 2012. "Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs." *The Journal of Rheumatology* 39 (8): 1559–82. doi:10.3899/jrheum.110207.
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health .Biologic Switching for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines. 2015. CADTH Rapid Response Reports. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338276/>.
  - Charles-Schoeman, Christina, Gerd Burmester, Peter Nash, Cristiano A. F. Zerbini, Koshika Soma, Kenneth Kwok, Thijs Hendriks, Eustratios Bananis, and Roy Fleischmann. 2016. "Efficacy and Safety of Tofacitinib Following Inadequate Response to Conventional Synthetic or Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs." *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (7): 1293–1301. doi:10.1136/annrheumdis-2014-207178.
  - Cohen, Stanley B., Paul Emery, Maria W. Greenwald, Maxime Dougados, Richard A. Furie, Mark C. Genovese, Edward C. Keystone, et al. 2006. "Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor



Therapy: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating Primary Efficacy and Safety at Twenty-Four Weeks." *Arthritis and Rheumatism* 54 (9): 2793–2806. doi:10.1002/art.22025.

- Cohen, Stanley B., Yoshiya Tanaka, Xavier Mariette, Jeffrey R. Curtis, Eun Bong Lee, Peter Nash, Kevin L. Winthrop, et al. 2017. "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." *Annals of the Rheumatic Diseases*, January. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210457.
- Cohen, Stanley, Sebastião C. Radominski, Juan J. Gomez-Reino, Lisy Wang, Sriram Krishnaswami, Susan P. Wood, Koshika Soma, et al. 2014. "Analysis of Infections and All-Cause Mortality in Phase II, Phase III, and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 66 (11): 2924–37. doi:10.1002/art.38779.
- Fleischmann, Roy, Maurizio Cutolo, Mark C. Genovese, Eun Bong Lee, Keith S. Kanik, Seth Sadis, Carol A. Connell, et al. 2012. "Phase IIb Dose-Ranging Study of the Oral JAK Inhibitor Tofacitinib (CP-690,550) or Adalimumab Monotherapy versus Placebo in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with an Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs." *Arthritis and Rheumatism* 64 (3): 617–29. doi:10.1002/art.33383.
- Fleischmann, Roy, Joel Kremer, John Cush, Hendrik Schulze-Koops, Carol A. Connell, John D. Bradley, David Gruben, et al. 2012. "Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis." *The New England Journal of Medicine* 367 (6): 495–507. doi:10.1056/NEJMoa1109071.
- Hekmatnejad, Mohammad, Sara Conwell, Stephen M. Lok, Alan Kutach, David Shaw, Eric Fang, and David C. Swinney. 2016. "Insights into Kinetic Mechanism of Janus Kinase 3 and Its Inhibition by Tofacitinib." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 612 (December): 22–34. doi:10.1016/j.abb.2016.08.012.
- Jacoby, R. K., M. I. Jayson, and J. A. Cosh. 1973. "Onset, Early Stages, and Prognosis of Rheumatoid Arthritis: A Clinical Study of 100 Patients with 11-Year Follow-Up." *British Medical Journal* 2 (5858): 96–100.
- Jones, Douglas S., Anne P. Jenney, Jennifer L. Swantek, John M. Burke, Douglas A. Lauffenburger, and Peter K. Sorger. 2017. "Profiling Drugs for Rheumatoid Arthritis That Inhibit Synovial Fibroblast Activation." *Nature Chemical Biology* 13 (1): 38–45. doi:10.1038/nchembio.2211.
- Keystone, Edward C., Arthur F. Kavanaugh, John T. Sharp, Hyman Tannenbaum, Ye Hua, Leah S. Teoh, Steven A. Fischkoff, and Elliot K. Chartash. 2004. "Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment with Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy: A Randomized, Placebo-Controlled, 52-Week Trial." *Arthritis and Rheumatism* 50 (5): 1400–1411. doi:10.1002/art.20217.
- Klareskog, Lars, Anca Irinel Catrina, and Stephen Paget. 2009. "Rheumatoid Arthritis." *Lancet (London, England)* 373 (9664): 659–72. doi:10.1016/S0140-6736(09)60008-8.





- Klareskog, Lars, Désirée van der Heijde, Julien P. de Jager, Andrew Gough, Joachim Kalden, Michel Malaise, Emilio Martín Mola, et al. 2004. "Therapeutic Effect of the Combination of Etanercept and Methotrexate Compared with Each Treatment Alone in Patients with Rheumatoid Arthritis: Double-Blind Randomised Controlled Trial." *Lancet* (London, England) 363 (9410): 675–81. doi:10.1016/S0140-6736(04)15640-7.
- Kosinski, M., S. Z. Zhao, S. Dedhiya, J. T. Osterhaus, and J. E. Ware. 2000. "Determining Minimally Important Changes in Generic and Disease-Specific Health-Related Quality of Life Questionnaires in Clinical Trials of Rheumatoid Arthritis." *Arthritis and Rheumatism* 43 (7): 1478–87. doi:10.1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M.
- Lee, D. M., and M. E. Weinblatt. 2001. "Rheumatoid Arthritis." *Lancet* (London, England) 358 (9285): 903–11. doi:10.1016/S0140-6736(01)06075-5.
- Lipsky, P. E., D. M. van der Heijde, E. W. St Clair, D. E. Furst, F. C. Breedveld, J. R. Kalden, J. S. Smolen, et al. 2000. "Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group." *The New England Journal of Medicine* 343 (22): 1594–1602. doi:10.1056/NEJM200011303432202.
- Mota, Licia Maria Henrique da, Bóris Afonso Cruz, Cleandro Pires de Albuquerque, Deborah Pereira Gonçalves, Ieda Maria Magalhães Laurindo, Ivanio Alves Pereira, Jozélio Freire de Carvalho, et al. 2015. "Update on the 2012 Brazilian Society of Rheumatology Guidelines for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Position on the Use of Tofacitinib." *Revista Brasileira De Reumatologia* 55 (6): 512–21. doi:10.1016/j.rbr.2015.08.004.
- Mota, Licia Maria Henrique da, Boris Afonso Cruz, Claiton Viegas Brenol, Ivanio Alves Pereira, Lucila Stange Rezende-Fronza, Manoel Barros Bertolo, Max Victor Carioca de Freitas, et al. 2012. "2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." *Revista Brasileira De Reumatologia* 52 (2): 152–74.
- NICE "Rheumatoid Arthritis in Adults: Management | Guidance and Guidelines | NICE." 2017. Accessed January 25. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79?unlid=4658981662016222232342>.



Nishimura, Kunihiro, Daisuke Sugiyama, Yoshinori Kogata, Goh Tsuji, Takashi Nakazawa, Seiji Kawano, Katsuyasu Saigo, et al. 2007. "Meta-Analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis." *Annals of Internal Medicine* 146 (11): 797–808.



- Redelmeier DA, and Lorig K. 1993. "Assessing the Clinical Importance of Symptomatic Improvements: An Illustration in Rheumatology." *Archives of Internal Medicine* 153 (11): 1337–42. doi:10.1001/archinte.1993.00410110045008.
- Singh, Jasvinder A., Daniel E. Furst, Aseem Bharat, Jeffrey R. Curtis, Arthur F. Kavanaugh, Joel M. Kremer, Larry W. Moreland, et al. 2012. "2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of





Rheumatoid Arthritis." *Arthritis Care & Research* 64 (5): 625–39. doi:10.1002/acr.21641.

- Singh, Jasvinder A., Kenneth G. Saag, S. Louis Bridges, Elie A. Akl, Raveendhara R. Bannuru, Matthew C. Sullivan, Elizaveta Vaysbrot, et al. 2016. "2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." *Arthritis Care & Research* 68 (1): 1–25. doi:10.1002/acr.22783.
- Smolen, Josef S., Daniel Aletaha, Johannes W. J. Bijlsma, Ferdinand C. Breedveld, Dimitrios Boumpas, Gerd Burmester, Bernard Combe, et al. 2010. "Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force." *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (4): 631–37. doi:10.1136/ard.2009.123919.
- Smolen, Josef S., Robert Landewé, Ferdinand C. Breedveld, Maya Buch, Gerd Burmester, Maxime Dougados, Paul Emery, et al. 2014. "EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2013 Update." *Annals of the Rheumatic Diseases* 73 (3): 492–509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Strand, Vibeke, Sima Ahadieh, Jonathan French, Jamie Geier, Sriram Krishnaswami, Sujatha Menon, Tina Checchio, et al. 2015. "Systematic Review and Meta-Analysis of Serious Infections with Tofacitinib and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials." *Arthritis Research & Therapy* 17 (December): 362. doi:10.1186/s13075-015-0880-2.
- Vollenhoven, Ronald F. van, Roy Fleischmann, Stanley Cohen, Eun Bong Lee, Juan A. García Mejjide, Sylke Wagner, Sarka Forejtova, et al. 2012a. "Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis." *The New England Journal of Medicine* 367 (6): 508–19. doi:10.1056/NEJMoa1112072.
- Whiting, Penny F., Nynke Smidt, Jonathan A. C. Sterne, Roger Harbord, Anya Burton, Margaret Burke, Rebecca Beynon, Yoav Ben-Shlomo, John Axford, and Paul Dieppe. 2010. "Systematic Review: Accuracy of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies for Diagnosing Rheumatoid Arthritis." *Annals of Internal Medicine* 152 (7): 456-464-166. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00010.
- Winthrop, Kevin L., John W. Baddley, Lang Chen, Liyan Liu, Carlos G. Grijalva, Elizabeth Delzell, Timothy Beukelman, et al. 2013. "Association between the Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and the Risk of Herpes Zoster." *JAMA* 309 (9): 887–95. doi:10.1001/jama.2013.1099.
- Wollenhaupt, Jürgen, Joel Silverfield, Eun Bong Lee, Jeffrey R. Curtis, Susan P. Wood, Koshika Soma, Chudy I. Nduaka, et al. 2014. "Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-Label, Longterm Extension Studies." *The Journal of Rheumatology* 41 (5): 837–52. doi:10.3899/jrheum.130683.

