



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.º 032-DETS-IETSI-2026
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOFACITINIB EN COMBINACIÓN CON
METOTREXATO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON
ARTRITIS PSORIÁSICA CON PREDOMINIO PERIFÉRICO, ACTIVA,
CON RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO
CONVENCIONAL, TERAPIA ANTI-TNF DISPONIBLE EN ESSALUD Y
SECUKINUMAB**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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**

Junio, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de tofacitinib en combinación con metotrexato para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica con predominio periférico, activa, con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, terapia anti-TNF disponible en EsSalud y secukinumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de tofacitinib en combinación con metotrexato para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica con predominio periférico, activa, con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, terapia anti-TNF disponible en EsSalud y secukinumab.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Rocío Violeta Gamboa Cárdenas, médico reumatóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso de tofacitinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión con la Dra. Rocío Violeta Gamboa Cárdenas, médico reumatóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, y el equipo técnico del IETSI. Como resultado de dicha reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Adultos con artropatía psoriásica con predominio periférico ¹ , activa ² , con respuesta inadecuada ³ al tratamiento convencional ⁴ , terapia anti-TNF disponible en EsSalud ^{5,6} y secukinumab ⁶
Intervención	Tofacitinib ⁷ en combinación con metotrexato ⁸ , vía oral
Comparador	Mejor tratamiento de soporte ⁹
Desenlaces	Eficacia • Remisión clínica¹⁰ • Calidad de vida¹¹ • Remisión radiográfica¹² Seguridad • Eventos adversos¹³

1. El fenotipo predominante se establece según evaluación médica basada en aquel fenotipo que causa mayor carga de enfermedad. Incluye poliartritis y oligo/monoartritis.

2. Definido como aquella enfermedad que causa síntomas inaceptables para el paciente y que el médico tratante los atribuya a la artritis psoriásica, esto incluye al menos uno de los siguientes: articulaciones inflamadas, articulaciones dolorosas a la palpación, dactilitis, entesitis, compromiso axial, afectación cutánea/ungueal activa, y manifestaciones extraintestinales (Singh et al., 2019).

3. Puede incluir falla primaria, secundaria o intolerancia. Falla se puede definir como la evidencia objetiva de actividad inflamatoria (signos clínicos, reactantes de fase aguda y hallazgos de imagen) asociado a la limitación de alcanzar o

- mantener una actividad mínima de enfermedad y/o la presencia de manifestaciones extramusculares (Gossec et al., 2018). Se incluye la evaluación con escalas (p.ej. ACR20, ACR50, ACR70, PASDAS, DAPSA, ASDAS).
4. Incluye el uso de AINEs asociado o no a corticoides, y FARME sintéticos convencionales disponibles en EsSalud.
 5. Etanercept, infliximab y adalimumab.
 6. Asociado a un FARME sintético convencional disponible en EsSalud según tolerancia o contraindicación.
 7. Se administra 5 mg dos veces al día o una tableta de liberación prolongada de 11 mg diaria.
 8. Se puede emplear una dosis semanal entre 10 mg a 25 mg.
 9. Continuar con la terapia basada en secukinumab o anti-TNF, asociado o no a FARME sintéticos convencionales disponibles en EsSalud.
 10. Evaluado con escalas clínicas (p.ej. ACR20, ACR50, ACR70, PASDAS, DAPSA). Incluye a la actividad mínima de la enfermedad.
 11. Evaluado con cuestionarios (p.ej. HAQ-DI, SF36, SF12).
 12. Evaluado con escalas (p.ej. mSS modificado, PsA-SHS).
 13. Con énfasis en eventos adversos serios, reactivación de la tuberculosis, eventos cardiovasculares y eventos infecciosos.

II. ASPECTOS GENERALES

La artritis psoriásica (AP) se define como una enfermedad musculoesquelética inflamatoria crónica caracterizada por presentar inflamación articular persistente, la cual limita la movilidad, genera discapacidad y disminuye la calidad de vida (Karmacharya et al., 2021). En base a estudios poblacionales se ha estimado como prevalencia a nivel mundial 113 casos por cada 100 mil personas (Lembke, Macfarlane, & Jones, 2024). Además, la AP puede presentarse hasta en el 30 % de los pacientes con psoriasis (Alinaghi et al., 2019). El desarrollo de la AP implica un mayor riesgo de presentar comorbilidades como la enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos cardiovasculares, alteraciones metabólicas, problemas del sueño, desórdenes de salud mental, entre otros (Panagiotopoulos & Fragoulis, 2023).

La patogenia de la AP aún no está completamente descrita debido a la heterogeneidad clínica y progresión variable. Se plantea la interacción entre un perfil genético predispuesto y la exposición a agentes del medio ambiente como infecciones, microbiota, obesidad, y el consumo de tabaco. Esto desencadena la activación del sistema inmune caracterizado por la activación de los linfocitos T y la expresión desregulada de las citosinas inflamatorias; lo cual genera sinovitis, entesitis, erosiones y lesiones en el cartílago articular y en la piel (Azuaga, Ramírez, & Cañete, 2023; Carvalho & Hedrich, 2021).

El compromiso articular característico de la AP se expresa mediante distintos fenotipos clínicos, los cuales incluyen a la forma periférica, la espondilitis, la dactilitis y la entesitis (Ritchlin et al., 2017). Habitualmente se diagnostican pacientes con AP que presentan distintos fenotipos de forma mixta. La identificación del fenotipo predominante orienta la pauta terapéutica correspondiente. Para ello, es necesario realizar una evaluación multidimensional del paciente incluyendo el nivel de actividad de la enfermedad usando escalas, la valoración clínica y el uso de imágenes (Ogdie et al., 2021). El presente documento se enfocará en AP con predominio periférico por ser la condición de interés

de esta evaluación. Este fenotipo incluye tanto a la (< 5 articulaciones comprometidas) como a la poliartritis (≥ 5 articulaciones comprometidas) (Gossec et al., 2024).

El manejo terapéutico de la AP se basa en el fenotipo predominante, y la terapia consiste principalmente en el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (Laure Gossec et al., 2024; Singh et al., 2019). Estos se clasifican en sintéticos convencionales (FARMEsc), biológicos (FARMEb) y sintéticos dirigidos (FARMEsd). Según la guía de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR, por sus siglas en inglés) publicada en el 2023, para los casos con AP con predominio periférico se puede emplear los AINES asociado o no a corticoides inyectables como tratamiento sintomático¹. Como tratamiento de inducción y mantenimiento, la guía considera como terapia inicial el uso de FARMEsc, los cuales incluyen al metotrexato, leflunomida y sulfasalazina. En caso se presente respuesta inadecuada, la guía recomienda el uso de FARMEb (esto incluye los anti-TNF, anti IL-17, IL-12/23, o anti IL-23p19) o los inhibidores de JAK. El documento establece que no se presenta preferencia por una de las familias sobre otra, y si no se responde adecuadamente a la terapia se debe de cambiar de opción dentro de una familia o entre familias farmacológicas (Gossec et al., 2024).

Según la guía de la EULAR 2024, el objetivo terapéutico en la AP recae en alcanzar la remisión clínica o, en su defecto, la actividad mínima de la enfermedad (Gossec et al., 2024). Al momento, no hay una definición estándar para la remisión clínica. Un consenso de expertos lo definió como la ausencia de evidencia clínica o laboratorio de actividad inflamatoria significativa (Smolen et al., 2018). Por otro lado, la actividad mínima de la enfermedad se define como el estado de actividad de la enfermedad considerado un objetivo útil del tratamiento tanto por el paciente como por el médico, dadas las posibilidades y limitaciones actuales del tratamiento. Para concluir que se alcanzó la actividad mínima de la enfermedad se deben de cumplir 5 de los 7 criterios. Estos criterios incluyen: el conteo de articulaciones dolorosas ≤ 1 , el conteo de articulaciones inflamadas ≤ 1 , la evaluación con PASI75² ≤ 1 o compromiso de la superficie corporal $\leq 3\%$, el puntaje de dolor según la escala analógica visual reportada por el paciente ≤ 15 mm, el puntaje de la actividad de la enfermedad global según la escala analógica visual reportada por el paciente ≤ 20 mm, la evaluación con HAQ-DI ≤ 0.5 , y el conteo de entesitis ≤ 1 (Gossec et al., 2018; Wells et al., 2005).

Para el diseño de estudios que evalúen intervenciones dirigidas a la AP se considera un núcleo de desenlaces consensuados por la institución Medidas de Resultados en Reumatología (OMERACT, por sus siglas en inglés). Esto incluye la actividad del compromiso musculoesquelético (artritis periférica, entesitis, dactilitis y enfermedad

¹ Indicado para aquellos casos de mono-oligoartritis según la guía EULAR 2023 (Gossec et al., 2024).

² Este instrumento evalúa la severidad de la extensión y severidad de la psoriasis, es decir el componente dérmico de la artritis psoriásica, y tiene como rango de puntajes del 0 al 72; se debe considerar que mientras mayor sea el puntaje mayor es la discapacidad.

axial), actividad del componente de la piel, dolor, estado de la enfermedad reportado por el paciente, función física, calidad de vida, fatiga, e inflamación sistémica (Orbai et al., 2017).

Uno de los índices más ampliamente utilizados para evaluar la actividad de la enfermedad en AP es el ACR20, junto con sus umbrales de mayor respuesta, ACR50 y ACR70. Estos criterios, establecidos por el Colegio Americano de Reumatología, evalúan la mejoría porcentual en el número de articulaciones periféricas dolorosas o inflamadas, requiriendo una reducción mínima del 20 %, 50 % o 70 %, respectivamente, para cumplir cada desenlace. Adicionalmente, se debe de cumplir la mejora porcentual en tres de los siguientes cinco criterios adicionales: la evaluación global de la actividad de la enfermedad del paciente, la evaluación global de la actividad de la enfermedad del médico, la evaluación del dolor del paciente, el cuestionario de calidad de vida, y la proteína C-reactiva o la velocidad de sedimentación glomerular (van Gestel, Haagsma, & van Riel, 1998). El ACR20 es generalmente aceptado como mínima diferencia importante para establecer respuesta al tratamiento, mientras que las evaluaciones con ACR50 y ACR70 reflejan respuestas terapéuticas de mayor magnitud (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018).

Respecto a la calidad de vida, algunos de los instrumentos clásicamente usados son el Cuestionario de Evaluación de Salud – Índice de Discapacidad (HAQ-DI, por sus siglas en inglés), el Cuestionario de Salud SF-36 versión 2 y la Evaluación Funcional de la Terapia para Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-Fatigue, por sus siglas en inglés). Estos son considerados instrumentos genéricos, es decir, están diseñados para aplicarse a distintas poblaciones. Sin embargo, estos tres instrumentos mencionados han sido validados para pacientes con artritis psoriásica (Chandran, Bhella, Schentag, & Gladman, 2007; Leung et al., 2021). Adicionalmente, se han descrito las diferencias mínimamente importantes (DMI) para cada uno de ellos. El instrumento HAQ-DI evalúa la función física con puntajes entre 0 a 3 y un puntaje alto se correlaciona con un mayor estado de discapacidad. Se ha descrito el valor de 0.35 como DMI validado en la patología (Mease et al., 2011). Por otro lado, el cuestionario de salud SF-36 en su versión 2 evalúa aspectos como la función física, el funcionamiento social y psicológico; y contiene dos componentes el físico (PCS, por sus siglas en inglés) y el mental (MCS, por sus siglas en inglés). Los puntajes se encuentran en el rango de cero a 100, mientras mayor sea el puntaje mayor es la calidad de vida. Se ha identificado como DMI el valor de 2.5 aplicable para ambos componentes; este valor ha sido brindado en el manual del mismo instrumento para su aplicación en distintos contextos clínicos (Ware et al., 2007). Finalmente, el instrumento FACIT-Fatigue permite evaluar el impacto de la fatiga en la calidad de vida. Los puntajes se disponen entre 0 a 52; mientras mayor sea el puntaje menor la fatiga. Se describe como DMI validado en la patología el puntaje de 3.1; adicionalmente, se ha reportado el valor de 4 para definir a un respondedor (Cella et al., 2019).

En EsSalud, actualmente no se dispone de una alternativa terapéutica para los pacientes con AP con predominio periférico, activa, con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, terapia anti-TNF disponible en EsSalud y secukinumab. En estos casos, la mejor terapia de soporte consiste en continuar el tratamiento con secukinumab o con anti-TNF, asociados o no a FARME sintéticos convencionales disponibles en EsSalud. En este contexto, los especialistas clínicos de EsSalud consideran que el uso de tofacitinib en combinación con metotrexato podría proporcionar mejores resultados clínicos en términos de respuesta clínica, calidad de vida y eventos adversos (EA).

Tofacitinib es una molécula sintética dirigida que inhibe cuatro tipos de enzimas tirocina cinasas JAK (JAK1, JAK2, JAK3, y TYK2). Este efecto ocurre de forma más selectiva sobre JAK1 y JAK3. La función de estas enzimas JAK es fosforilar el sistema enzimático STAT, encargado de la expresión génica relacionada a la hematopoyesis y la función de las células inmunitarias. La vía de señalización JAK-STAT es parte fundamental en la patogénesis de enfermedades autoinmunes (Dhillon, 2017; Ghoreschi et al., 2011). Esta tecnología sanitaria cuenta con autorización de comercialización asignada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) desde el año 2012 en combinación con metotrexato como tratamiento de AP activa en adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a una terapia previa con FARME (The United States Food and Drug Administration, 2025). Por otro lado, cuenta con autorización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) desde el año 2017 en combinación con un FARME no biológico como tratamiento de adultos con AP activa que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más anti-TNF (European Medicines Agency, 2026).

En Perú, tofacitinib cuenta con catorce registros sanitarios vigentes (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2025), cuyos detalles se presentan en la Tabla N.º 2. Según la DIGEMID, tofacitinib está indicado combinación con metotrexato para el tratamiento de adultos con AP que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un FARME (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2024). Además, se señalan como contraindicaciones de uso el registro de hipersensibilidad a sustancias activas o excipientes relacionados, tuberculosis activa, infecciones serias u oportunistas, fallo hepático severo, embarazo y lactancia. Respecto a las precauciones de uso, se señala que tofacitinib debe administrarse con cautela en pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones: ≥ 65 años, antecedente de enfermedad cardiovascular, o antecedente de neoplasias malignas (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2024).

Tabla N.º 2. Listado de registros sanitarios vigentes de tofacitinib autorizados por la DIGEMID

Nombre	Registro Sanitario*	Titular del registro	Presentación	Vigencia
XELJANZ 5 mg	EE00112	PFIZER S.A.	Tableta recubierta 5 mg	Setiembre de 2029
XELJANZ XR 11 mg	EE05466	PFIZER S.A.	Tableta de liberación prolongada 11 mg	Noviembre de 2027
JANVAX 5 mg	EE10402	VARIFARMA PERU S.A.C.	Comprimido recubierto 5 mg	Noviembre de 2026
ROFEK 5 mg	EE11001	ELEA PERU S.A.C.	Comprimido recubierto 5 mg	Agosto de 2027
TERFANIB® 5 mg	EE11215	ASKENY PERU S.A.C	Comprimido recubierto 5 mg	Noviembre de 2027
ROFEK XR 11 mg	EE12201	ELEA PERU S.A.C	Comprimido de liberación prolongada 11 mg	Diciembre de 2028
JAKFAST 10 10 mg	EE12429	SEVEN PHARMA S.A.C.	Tableta recubierta 10 mg	Marzo de 2029
JAKFAST 5 5 mg	EE13316	SEVEN PHARMA S.A.C.	Tableta recubierta 5 mg	Noviembre de 2029
XELJANZ XR 11 mg	EE13713	PFIZER S.A.	Tableta de liberación prolongada 11 mg	Febrero de 2030
TOFACITINIB 10 mg	EE14460	ADVANCE SCIENTIFIC DEL PERU S.A.C.	Tableta recubierta 10 mg	Mayo de 2030
ROFEK XR 11 mg	EE14570	ELEA PERU S.A.C.	Comprimido de liberación prolongada 11 mg	Junio de 2030
ROFEK 5 mg	EE11001	ELEA PERU S.A.C.	Comprimido recubierto con película 5mg	Agosto de 2027
TOLVAR 5 mg	EE15360	LABORATORIOS BAGO DEL PERU S.A.	Comprimido recubierto 5 mg	Noviembre de 2030
TOFADOZ 5 5 mg	EE15557	MSN LABS PERU S.A.C.	Tableta recubierta 5 mg	Febrero de 2031

*Registro sanitario extraído de la página web de "Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos": <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 11 de marzo de 2026).

Según la ficha técnica de DIGEMID, tofacitinib debe administrarse por vía oral, en un régimen de dos tabletas recubiertas de 5 mg al día, o una tableta recubierta de liberación prolongada de 11 mg de forma diaria (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2024). En la Tabla 3 se presenta el costo estimado del tratamiento combinado con tofacitinib y metotrexato.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con tofacitinib y metotrexato

Tratamiento	Presentación	Precio por unidad	Dosis recomendada	Costo anual
Tofacitinib JANVAX®	5 mg tableta	S/ 8.50 ^a	10 mg diarios ^b	S/ 6205.00 ^{c,d}
Metotrexato (sin preservantes) METROXELL®	50 mg/2 mL (vial de 2 mL)	S/ 35.00 ^e	10 mg a 25 mg semanal ^f	S/ 1820.00 ^{d,g}
Metotrexato (sin preservantes)	500 mg/20 mL (vial de 20 mL)	S/ 50.00 ^h		S/ 2600.00 ^{d,i}
Metotrexato METOTREX®	2.5 mg tableta	S/ 0.28 ^j		S/ 58.24 – S/ 145.6 ^k
Monto por el uso combinado de tofacitinib y metotrexato			S/ 6263.24 – S/ 8805.00 ^l	

a. Por cada tableta de 5 mg. Precio consultado el 11 de marzo de 2026 en el sistema EsSalud-SAP, código 010350181.

b. Según ficha técnica de DIGEMID.

c. Monto calculado considerando la administración de 2 tabletas diarias de 5 mg. Por lo tanto, será necesario el uso de 730 tabletas en un año de 365 días.

d. El monto se obtuvo luego de multiplicar el número de unidades necesarias por el precio unitario.

e. Por cada vial de 2 mL. Precio consultado el 11 de marzo de 2026 en el sistema EsSalud-SAP, código 010350089.

f. Dosis validada con el médico especialista.

g. Monto calculado considerando la administración de 1 vial de 2 mL semanalmente. Dado que el vial no contiene preservantes, es de un solo uso. Por lo tanto, será necesario el empleo de 52 viales al año independientemente de la dosis empleada.

h. Por cada vial de 20 mL. Precio consultado el 11 de marzo de 2026 en el sistema EsSalud-SAP, código 010350061.

i. Monto calculado considerando la administración de 1 vial de 20 mL semanalmente. Dado que el vial no contiene preservantes, es de un solo uso. Por lo tanto, será necesario el empleo de 52 viales al año independientemente de la dosis empleada.

j. Por cada tableta de 2.5 mg. Precio consultado el 11 de marzo de 2026 en el sistema EsSalud-SAP, código 010350059.

k. Monto calculado considerando la administración de 4 a 10 tabletas de 2.5 mg semanalmente. Por lo tanto, será necesario el empleo de 208 a 520 tabletas al año.

l. El valor mínimo y máximo del rango se calcularon a partir de la sumatoria del costo total de tofacitinib y el monto más bajo y más alto asociado al uso de metotrexato, correspondientemente.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de tofacitinib en combinación con metotrexato para adultos con AP con predominio periférico, activa, con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, terapia anti-TNF disponible en EsSalud y secukinumab.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canada's Drug Agency (CAD-AMC), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Biblioteca Regional de Información en Salud (BRISA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), la Dirección General de Modernización del Sector Salud de México (anteriormente

CENETEC), la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Unificado de Salud de Brasil (CONITEC), la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) de Argentina, la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la Therapeutic Goods Administration (TGA), la Organización Mundial de la Salud (OMS); y páginas web de sociedades especializadas en AP, tales como American College of Rheumatology (ACR), EULAR, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA), Italian Society of Rheumatology (SIR), British Society for Rheumatology (BSR), Sociedad Española de Reumatología (SER), Canadian Rheumatology Association (CRA), y Panamerican League of Associations for Rheumatology (PANLAR). Finalmente, se realizó una búsqueda en el repositorio de Trip Database para recopilar GPC y ETS; y en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov para identificar estudios en curso o que no hayan sido publicados.

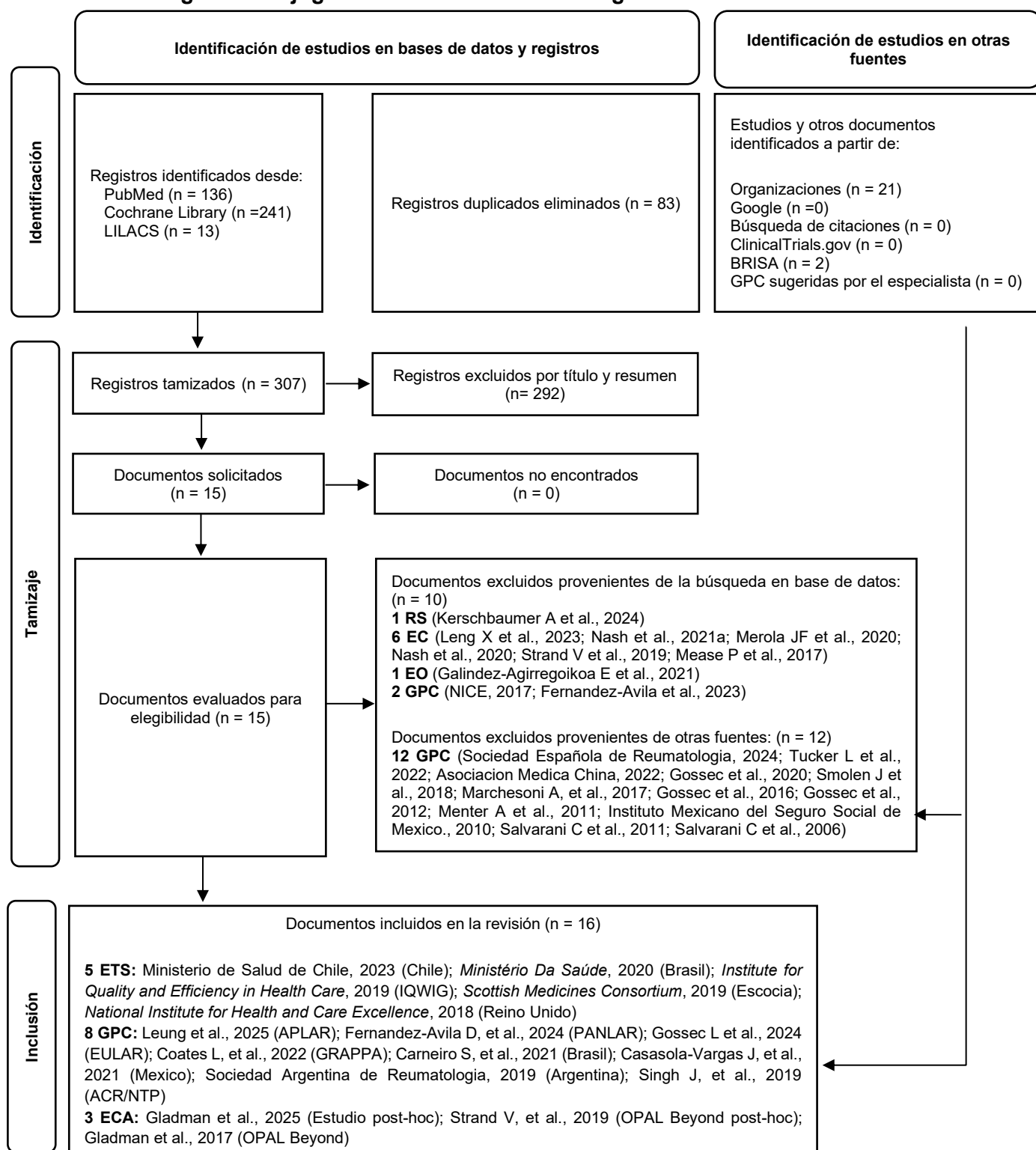
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que comparan el uso de tofacitinib en combinación con metotrexato versus la mejor terapia de soporte o placebo en la población de interés. En caso de no identificarse este tipo de publicaciones, se revisaron estudios de tipo observacional comparativo. De persistir la ausencia de evidencia, se optó por seleccionar ensayos clínicos (EC) que hayan considerado como población a aquellos pacientes adultos con artritis psoriásica con predominio periférico, activa, con un perfil de refractariedad terapéutica similar al de la población objetivo del presente dictamen. Para esto, se consideró una respuesta inadecuada a al menos un anti-TNF, debido a que es el FARMEb de primera línea empleado por nuestra institución (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2023). Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para evaluar el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones, y que además brindarán recomendaciones para la población específica de la PICO.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tablas N.º 1, 2 y 3 del material suplementario.

Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Para las guías de práctica clínica (GPC), se utilizaron los dominios 3 y 6 de la herramienta *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II); para los ECA, la herramienta *Risk of Bias* (RoB 1.0) de Cochrane, y para los EC la herramienta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-I). Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



ACR/NTP: American College of Rheumatology / National Psoriasis Foundation; APLAR: Asia Pacific League of Associations for Rheumatology; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; EC: ensayo clínico; EO: estudio observacional; EULAR: The European Alliance of Associations for Rheumatology; GPC: guía de práctica clínica; GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PANLAR: Pan American League of Associations for Rheumatology; RS: revisión sistemática. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, no se identificaron RS ni ECA de fase III y/o fase II que respondieran a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Por ello, se decidió incluir ocho GPC, cinco ETS y tres publicaciones relacionadas al ECA OPAL Beyond. El primero corresponde al ECA OPAL Beyond, este fue el estudio pivotal que sustentó la aprobación de comercialización de tofacitinib y presentó resultados de interés en base a participantes con un perfil de refractariedad similar al de nuestra pregunta PICO (Gladman et al., 2017a). El segundo estudio presenta un análisis *post-hoc* del ECA OPAL Beyond que brindó un análisis adicional de los desenlaces reportados por pacientes en base a los DMI (Strand, De Vlam, et al., 2019). Finalmente, se incluyó otro análisis *post-hoc* que combinó distintos estudios clínicos (incluyendo el ECA OPEN Beyond) con un enfoque de análisis por subgrupo, lo cual permitió evaluar a quienes han presentado respuesta inadecuada al recibir algún anti-TNF (Gladman et al., 2025). El detalle de los motivos de exclusión de los registros revisados a texto completo se presenta en la Tabla N.º 4 del Material suplementario.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC elaborada por la Liga de Asociaciones de Reumatología de Asia Pacífico (APLAR, por sus siglas en inglés) en el año 2025 planteó recomendaciones para el manejo de AP (Leung et al., 2025). La metodología para valorar la gradación de las recomendaciones empleada fue el sistema de *Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), y se priorizaron ECA y estudios observacionales.

La APLAR recomendó cambiar a un medicamento de una clase diferente en lugar de no realizar ningún cambio en pacientes con AP que utilizaron previamente FARMEb. Esto incluye un cambio a un anti-TNF, inhibidor de IL-17, IL-23 o JAK (recomendación a favor fuerte³; certeza de la evidencia moderada⁴/alta⁵ para artritis periférica); y a un anti IL12/23 (recomendación a favor condicional⁶; certeza de la evidencia baja⁷/moderada para artritis periférica). No se reportó ninguna tabla de evidencia relacionada a la GPC. En el párrafo correspondiente a la recomendación, no se brindan detalles de los estudios considerados para la recomendación ni el balance de beneficios y daños correspondiente.

³ La recomendación puede ser seguida por todos o casi todos los pacientes. La individualización de la decisión terapéutica puede no ser necesaria.

⁴ Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.

⁵ Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.

⁶ Si bien la recomendación es apropiada para la mayoría de los pacientes. La decisión debe ser individualizada.

⁷ Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.

El análisis crítico de la GPC permitió identificar varios aspectos relevantes (Tabla N.º 5, Material Suplementario), de los cuales destacan principalmente. En primer lugar, si bien la recomendación considera la exposición previa a FARMEb, esta no delimita específicamente el contexto clínico de interés del presente dictamen, correspondiente a pacientes que han presentado falla a cuatro medicamentos biológicos (tres anti-TNF y un anti IL17A). Este aspecto es relevante, dado que la literatura describe una diferencia entre los pacientes que han presentado respuesta inadecuada a una línea de biológicos en comparación de dos o más líneas. Por ejemplo, pacientes con psoriasis con respuesta inadecuada a distintos medicamentos biológicos pueden presentar un perfil de seguridad distinto al presentar más comorbilidades (Viola et al., 2024). En segundo lugar, la GPC no detalla la evidencia empleada para la recomendación, ni la evaluación de la calidad metodológica de los estudios considerados. Asimismo, tampoco declara un balance de beneficios/daños respecto al uso de tofacitinib.

La GPC elaborada por la PANLAR se publicó el año 2024 y evaluó las decisiones del tratamiento de la AP. Esta guía adaptó las recomendaciones de la guía EULAR 2019 (Gossec et al., 2020) empleando la metodología de GRADE ADOLOPMENT⁸. La PANLAR realizó una RS para actualizar la evidencia de las recomendaciones de la GPC de EULAR, y se incluyeron ECA, ensayos no aleatorizados, estudios tipo cohortes, análisis *post-hoc* y análisis agrupados. La metodología empleada para valorar la gradación de las recomendaciones fue el sistema de clasificación propuesto por GRADE.

La PANLAR recomienda el cambio a otro medicamento biológico o a un medicamento de la misma familia (un inhibidor de JAK o un anti PDE4) en adultos con AP y artritis periférica, entesitis y/o dactilitis con intolerancia o respuesta incompleta a un FARMEb (recomendación a favor fuerte; certeza de la evidencia baja). En la sección de tratamiento para AP activa sin respuesta a un anti-TNF no se incluyó ninguna tabla de evidencia. Para contextualizar la recomendación, PANLAR enfatiza la disponibilidad de evidencia en relación al uso de tofacitinib comparada con placebo en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF haciendo mención al ECA OPAL Beyond (D. Gladman et al., 2017a). Asimismo, PANLAR citó a un estudio observacional que evaluó la estrategia de cambio de medicamentos en pacientes con AP que han recibido FARMEcs o FARMEb. Este estudio mostró que no hubo diferencias entre las tasas de retención de los fármacos⁹ al realizar un cambio de medicamento entre una misma clase o entre familias (Ariani et al., 2021). Además, PANLAR citó a una RS con MA en red (MAR) que comparó tofacitinib frente a distintos FARMEb en pacientes con AP, tanto en aquellos sin exposición previa a anti-TNF como en pacientes previamente expuestos. Dicho

⁸ Metodología basada en GRADE que guía la elaboración de una guía de práctica clínica empleando estrategias de adopción, adaptación y el desarrollo de recomendaciones de *novo*.

⁹ Porcentaje de pacientes que continúan empleando un medicamento durante un tiempo específico.

estudio concluyó que tofacitinib mostró una respuesta clínica comparable en términos de ACR20 (Gladman et al., 2020).

De forma complementaria, PANLAR recomendó el uso de un FARMEb, un inhibidor de JAK o un anti-PED4 en pacientes con AP, con compromiso periférico (artritis y/o dactilitis) y una respuesta inadecuada a al menos un FARMEcs (recomendación a favor fuerte; calidad de evidencia moderada). A esta recomendación, PANLAR agregó que, los inhibidores de JAK están recomendados de forma condicional luego de presentar falla a FARMEcs cuando los FARMEb están contraindicados o no disponibles en pacientes > 65 años con antecedentes de consumo de tabaco o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular o malignidad.

Para contextualizar la recomendación, PANLAR resaltó el efecto favorable de tofacitinib en términos de eficacia en comparación con el placebo en la AP predominante periférica. Respecto al perfil de seguridad, PANLAR señaló que los datos disponibles mostraron un aumento de EA serios asociado a los inhibidores de JAK, aunque no fueron estadísticamente significativos. Para esto, citaron una RS que evaluó el uso de inhibidores de JAK considerando distintos medicamentos en pacientes con AP (Campanaro et al., 2021). Por otro lado, PANLAR resaltó las advertencias del uso de tofacitinib y el desarrollo de eventos cardiovasculares y malignidad en pacientes con artritis reumatoide con una edad ≥ 50 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular. En relación con esto, PANLAR consideró que la AP es una patología distinta a la artritis reumatoide, y que en los estudios centrados en AP no se ha evidenciado un incremento de EA. Sin embargo, PANLAR mencionó que esta recomendación debe considerarse condicional en pacientes de 65 años o más con antecedente de tabaquismo o con factores de riesgo cardiovasculares o de malignidad. En estos casos, los inhibidores de JAK deben ser usados solo si no existe alguna otra alternativa.

El análisis crítico de la GPC permitió identificar aspectos relevantes (Tabla N.º 5, Material Suplementario), dentro de las más importantes destacan tres. En primer lugar, si bien una recomendación considera la exposición previa a un FARMEb, esto no enmarca específicamente el contexto clínico de interés del presente dictamen de ETS, correspondiente a pacientes con respuesta inadecuada a cuatro medicamentos biológicos (tres anti-TNF y un anti IL17A). En segundo lugar, para la generación de la recomendación, PANLAR no presentó una tabla de evidencia; por lo tanto, se desconoce la evidencia que respalda dicha recomendación, así como la valoración de la certeza correspondiente a cada desenlace. Finalmente, esta recomendación fue calificada con un nivel de evidencia bajo, lo que la sitúa en un escenario de cierta incertidumbre.

La actualización de la GPC de la EULAR publicada en el año 2023 abordó el tratamiento farmacológico no tópico de la AP. La RS desarrollada como parte de esta guía fue

publicada en el año 2024 (Kerschbaumer et al., 2024) y una actualización de las pautas metodológicas empleadas fue difundida en el año 2014 (van der Heijde et al., 2015). La metodología incluyó un abordaje basado en la evidencia y basado en consenso. Se empleó el sistema de clasificación del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford¹⁰ para valorar la gradación de las recomendaciones. La RS consideró como criterios de inclusión a los ECA, los estudios observacionales comparativos y los resúmenes de congresos.

EULAR indicó que en pacientes con AP periférica y una respuesta inadecuada a al menos un FARMEb, o cuando un FARMEb no es apropiado¹¹, se puede considerar un inhibidor de JAK, teniendo en cuenta las consideraciones de seguridad (grado de recomendación B¹², nivel de evidencia 1b¹³). EULAR declaró que el grado de recomendación resultó ser bajo debido a que para los aspectos de seguridad se basaron en datos indirectos a partir de artritis reumatoide. EULAR consideró en su cuerpo de evidencia relacionada a tofacitinib al estudio OPAL Balance¹⁴ (Nash et al., 2021a), un estudio *post-hoc* que evaluó los EA relacionados a influenza¹⁵ (Winthrop et al., 2023), y un estudio observacional de evidencia de la vida real que evaluó la incidencia de eventos tromboembólicos venosos y arteriales¹⁶ (Mease et al., 2020). Sin embargo, estos estudios no respondieron al escenario clínico de interés del presente dictamen de ETS ni fueron considerados en la redacción de la sección correspondiente a la recomendación.

Para contextualizar la recomendación, EULAR mencionó que el uso de inhibidores de JAK se encuentra en debate debido a las precauciones que han sido planteadas por la FDA (The United States Food and Drug Administration, 2021) y por la EMA (European Medicines Agency, 2022) para el uso restringido de estos medicamentos en todas las indicaciones terapéuticas. Esto se basó en un riesgo mayor de eventos cardiovasculares y de malignidad asociados a tofacitinib identificados en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide y factores de riesgo cardiovasculares (Ytterberg et al., 2022). Al respecto, comentó que estas deben ser consideradas en AP debido a la mayor frecuencia de comorbilidades en los pacientes con AP (obesidad y factores de riesgo cardiovasculares) y la limitada evidencia sobre el perfil de seguridad de tofacitinib en la AP. Asimismo, EULAR señaló que su RS identificó que el incremento de infecciones

¹⁰ Considera 10 niveles de evidencia (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, y 5) de acuerdo con el diseño de los estudios empleados y el tipo de pregunta clínica. Esto genera cuatro grados de recomendación (A, B, C y D).

¹¹ Esta indicación presenta un nivel de evidencia 4 y un grado de recomendación específico D.

¹² Evidencia consistente de evidencia nivel 2 o 3, o extrapolación de estudios de nivel 1.

¹³ En preguntas clínicas relacionadas al tratamiento, se considera evidencia nivel 1b a aquellos ensayos clínicos aleatorizados con un intervalo de confianza estrecho.

¹⁴ Fase de extensión de ECA que compara el uso de tofacitinib como monoterapia versus el placebo después del retiro de metotrexato en pacientes con AP que han fallado a tofacitinib combinado con metotrexato. La guía enfatizó que no se encontró diferencia entre la respuesta clínica en base a escalas como PASDAS y calidad de vida HAQ-DI.

¹⁵ Incluyó a pacientes con artritis reumatoide, colitis ulcerativa y AP.

¹⁶ Incluyó a pacientes con artritis reumatoide, psoriasis y AP.

asociado a los inhibidores de JAK en pacientes con AP resultó similar a otros FARMES biológicos, pero con mayor frecuencia de infecciones tipo herpes zoster (Kerschbaumer et al., 2024). Cabe resaltar, que la RS no realizó un MA por la heterogeneidad de sus estudios.

Por otro lado, EULAR enfatizó el perfil conocido de otros FARMESb, los inhibidores de IL-23 y IL-17, para este escenario clínico y la necesidad de estudios con tiempos de seguimiento más largos que esclarezcan el perfil del uso de tofacitinib. En base al balance de eficacia-seguridad, esta guía sugiere colocar a los inhibidores de JAK como tercera línea de tratamiento (posterior a la falla a otros FARMESb). Además, señala que en casos en los que el uso de FARMESb no sea apropiado, se puede considerar el uso de los inhibidores de JAK como segunda línea, sopesando los posibles riesgos. Estos casos pueden incluir contraindicaciones a los FARMES o una preferencia por una vía de administración oral.

El análisis crítico de la GPC puso en evidencia diversos aspectos relevantes (Tabla N.º 5, Material Suplementario), dentro de las más importantes destacan tres. Primero, si bien la recomendación considera la exposición previa a al menos un anti-TNF, esta no delimita específicamente el contexto clínico de interés del presente dictamen de ETS, correspondiente a pacientes con respuesta inadecuada a cuatro medicamentos biológicos (tres anti-TNF y un anti IL17A). Segundo, la evidencia empleada presenta limitaciones. El sustento principal relacionado con el perfil de seguridad fue catalogado como indirecto, debido a obtenerse de estudios basados en otra patología reumatológica, lo cual limita la aplicabilidad de los resultados. A ello se suma que no se realizó una síntesis formal para generar la comparación entre FARMES y sustentar el perfil de seguridad. Finalmente, es importante mencionar que la recomendación relacionada al empleo de los inhibidores de JAK en pacientes con AP donde no fueran apropiados los FARMESb fue valorada como una categoría D y un nivel de evidencia 4. Según la metodología empleada, esta recomendación se basó en estudios comparativos adecuadamente diseñados.

La actualización de la GPC del GRAPPA publicada en el año 2021 brindó pautas para la selección de los medicamentos para la AP. La metodología para valorar la gradación de las recomendaciones empleada fue el sistema de GRADE, y la RS realizada priorizó la inclusión de ECA y consideró también a los resúmenes de congreso.

En la sección de esquemas de tratamiento para AP periférica, el enunciado indica que para aquellos con exposición previa a FARMESb se recomienda el uso de anti-TNF, anti IL-17, anti IL-23 e inhibidores de JAK (recomendación a favor fuerte¹⁷, nivel de evidencia

¹⁷ La recomendación puede ser seguida por todos o casi todos los pacientes. La individualización de la decisión terapéutica puede no ser necesaria.

moderada¹⁸/alta¹⁹). La GPC consideró en la tabla de evidencia relacionada a la respuesta inadecuada o experiencia previa a FARMEb dos estudios, uno que evalúa tofacitinib conocido como *OPAL Broaden* (Mease et al., 2017), y otro relacionado a upadacitinib denominado SELECT-PsA (Mease et al., 2021). Las tablas de evidencia correspondientes consideraron los resultados de síntesis de los desenlaces respuesta clínica evaluada con ACR20 y ACR50 a las 12-24 semanas.

Para contextualizar la recomendación, la GPC enfatiza las limitaciones de la evidencia empleada al incluir estudios que derivan principalmente de pacientes con poliartritis, y no considera de forma proporcional a fenotipos como oligoartritis; a esto se le suma, la escasa evidencia respecto a la falla primaria versus secundaria en casos de refractariedad.

El análisis crítico de la GPC evidenció diversos aspectos relevantes (Tabla N.º 5, Material Suplementario), de los cuales destacan principalmente tres. En primer lugar, si bien la recomendación considera la exposición previa a FARMEb, esto no enmarca específicamente el contexto clínico de interés del presente dictamen de ETS, donde se ha presentado respuesta inadecuada a cuatro medicamentos biológicos (tres anti-TNF y un anti IL17A). En segundo lugar, la GPC no declara un balance de beneficios y daños respecto al uso de tofacitinib. Si bien la tabla de evidencia refiere la inclusión de un ECA, este evalúa a pacientes que han presentado respuesta inadecuada a FARMEcs y no han recibido previamente un anti-TNF; población que no coincide con la población de interés para el presente dictamen de ETS. Finalmente, la tabla de evidencia declara la evaluación de la certeza de la evidencia según la metodología GRADE y califica el riesgo de sesgo como no serio. No obstante, los autores no describen el instrumento utilizado para evaluar este dominio ni proporcionan detalles metodológicos que sustenten dicha calificación.

La actualización de la GPC elaborada por la Sociedad Brasileña de Reumatología (SBR) en el año 2021 respondió al manejo clínico de pacientes con AP incluyendo aspectos como diagnóstico, tratamiento no farmacológico, terapia convencional y biológica (Carneiro et al., 2021). La metodología para valorar la gradación de las recomendaciones empleada fue el sistema de clasificación del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford²⁰.

La SBR recomienda el cambio a otro agente inmunobiológico o inhibidor de JAK en pacientes con AP y respuesta inadecuada al uso de FARMEb, sin presentar diferencias

¹⁸ Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.

¹⁹ Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.

²⁰ Considera 10 niveles de evidencia (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, y 5) de acuerdo con el diseño de los estudios empleados y el tipo de pregunta clínica. Esto genera cuatro grados de recomendación (A, B, C y D).

entre los medicamentos (fuerza de recomendación B²¹, nivel de evidencia 1b²²). Además, menciona que se debe considerar las manifestaciones clínicas y las comorbilidades (fuerza de recomendación B, nivel de evidencia 5²³). La SBR no reportó una tabla de evidencia. Asimismo, brinda otras recomendaciones relacionadas al uso de inhibidores de JAK. De esta manera, estableció que el tamizaje y el tratamiento de infección tuberculosa latente o activa es recomendado antes del uso de algún inmunobiológico o un inhibidor de JAK (fuerza de recomendación B, nivel de evidencia 2B²⁴). Asimismo, que el uso de inhibidores de JAK en herpes zoster diseminado o recurrente no está recomendado (fuerza de recomendación A, nivel de evidencia 1b).

Para contextualizar esta recomendación, la SBR hizo referencia a los motivos por los que se realizan cambios en los regímenes de tratamiento en la AP. Estos suelen explicarse por ineffectividad, intolerancia, dificultad en acceder a la droga o administrarla. En esta sección, citan a distintos estudios relacionados al contexto de falla; respecto al uso de tofacitinib se consideró al ECA OPAL Broaden, mencionado previamente (Mease et al., 2017).

El análisis crítico de la GPC identificó distintos aspectos a considerar (Tabla N.º 5, Material Suplementario), entre los que destacan dos. En primer lugar, aunque la recomendación considera la exposición previa a FARMEb, no aborda específicamente el contexto clínico de interés del presente dictamen de ETS, correspondiente a pacientes con respuesta inadecuada a cuatro medicamentos biológicos (tres anti-TNF y un anti-IL-17A). En segundo lugar, la GPC no detalla la evidencia empleada para formular la recomendación, ni presenta la evaluación de la calidad de los estudios o el balance entre beneficios y daños respecto al uso de tofacitinib.

La GPC elaborada por el Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) se publicó en el año 2021 (Casasola-Vargas et al., 2021). La metodología para valorar la gradación de las recomendaciones empleada fue el sistema de GRADE, y la RS incluyó RS con MA, ensayos clínicos controlados, y fases de extensión de ensayos clínicos.

En la sección de artritis periférica, el CMR recomienda que, en el caso de que un FARMEb falle por ineffectividad o debido a EA, se puede intercambiar por otro FARMEb o un inhibidor de JAK preferentemente con un mecanismo de acción diferente (recomendación fuerte a favor, nivel de evidencia alta). No se reportó ninguna tabla de evidencia relacionada a la GPC.

²¹ Evidencia consistente de evidencia nivel 2 o 3, o extrapolación de estudios de nivel 1.

²² En preguntas clínicas relacionadas al tratamiento, se considera evidencia nivel 1b a aquellos ensayos clínicos aleatorizados con un intervalo de confianza estrecho.

²³ En preguntas clínicas relacionadas al tratamiento, se considera evidencia nivel 5 a la opinión de expertos sin una evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, investigación básica o "principios fundamentales".

²⁴ En preguntas clínicas relacionadas al tratamiento, se considera evidencia nivel 2B a estudios individuales tipo cohorte (incluyendo ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad).

Para contextualizar la recomendación, la guía hizo referencia al estudio OPAL Broaden y sus resultados favorables en términos de ACR20 en un 68 % de los pacientes y un PASI75 en el 56 % con un tiempo de seguimiento de 12 meses (Mease et al., 2017). También, mencionó al ECA OPAL Beyond y la utilidad de tofacitinib en aquellos que han fallado al tratamiento con anti-TNF (Gladman et al., 2017a).

El análisis crítico de la GPC mostró distintos puntos a señalar (Tabla N.º 5, Material Suplementario), dentro de las más importantes destacan dos. Si bien la recomendación considera la exposición previa a FARMEb, esta no delimita específicamente el contexto clínico de interés del presente dictamen de ETS, correspondiente a pacientes con respuesta inadecuada a cuatro medicamentos biológicos (tres anti-TNF y un anti IL17A). Por otro parte, la GPC no detalla la evidencia específica empleada para generar la recomendación, ni la evaluación de la calidad metodológica de los estudios considerados. Asimismo, tampoco declara un balance de beneficios y daños respecto al uso de tofacitinib.

La GPC elaborada por la Sociedad Argentina de Reumatología en el año 2019 respondió al manejo clínico de pacientes con AP (Sociedad Argentina de Reumatología, 2019). La metodología para valorar la gradación de las recomendaciones empleada fue el sistema de GRADE y se excluyeron las revisiones narrativas, los reportes de caso y las editoriales.

En la sección de uso de tofacitinib, la última recomendación plantea que, en pacientes con AP periférica activa, que han fallado o han tenido un efecto adverso a un primer agente biológico, la Sociedad Argentina de Reumatología recomienda el uso de tofacitinib sobre los FARMEsc, para el control de los síntomas y de la progresión de la enfermedad (recomendación fuerte a favor; calidad de la evidencia alta). Los detalles de la tabla de evidencia empleada no se encuentran disponibles. Para contextualizar esta recomendación, la GPC hace referencia al ECA OPAL Beyond (Gladman et al., 2017a).

El análisis crítico de la GPC evidenció diversos aspectos relevantes (Tabla 5, Material Suplementario), de los cuales destacan dos. En ese sentido, si bien la recomendación considera la exposición previa a FARMEb, esta no delimita específicamente el contexto clínico de interés del presente dictamen de ETS, correspondiente a pacientes con respuesta inadecuada a cuatro medicamentos biológicos (tres anti-TNF y un anti IL17A), como ya se ha mencionado previamente. Asimismo, la GPC no detalla la evidencia específica empleada para sustentar la recomendación, ni la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos. Tampoco declara un balance de beneficios y daños respecto al uso de tofacitinib.

La GPC elaborada por el Colegio Americano de Reumatología y la Fundación Nacional de Psoriasis (ACR/NPF, por sus siglas en inglés) se publicó en el año 2019 (Singh et al., 2019). La metodología para valorar la gradación de las recomendaciones empleada

fue el sistema de GRADE, y se consideró evidencia indirecta en caso no se haya identificado estudios relacionados a la AP. Al respecto, incluyó RS, seguidos por ensayos clínicos o estudios observacionales. Asimismo, se elaboraron MAR cuando fue posible.

En la sección de pacientes adultos con AP activa a pesar de recibir tratamiento con un anti-TNF biológico como monoterapia, la ACR/NPF sugirió un cambio a un biológico anti-TNF diferente frente a cambiar por tofacitinib (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja). Además, indicó que se puede considerar tofacitinib si el paciente prefiere la terapia oral o tiene falla primaria o intolerancia a un anti-TNF. La tabla de evidencia correspondiente mostró que se incluyeron 10 ensayos clínicos que responden de forma indirecta a la pregunta PICO. Uno de estos comprendía dos ensayos clínicos que compararon tofacitinib versus placebo en pacientes con psoriasis en placas (Papp et al., 2015). Además, la ACR/NPF mencionó haber actualizado la búsqueda e identificado dos estudios adicionales, los ensayos clínicos OPAL Beyond y OPAL Broaden (Gladman et al., 2017b; Mease et al., 2017). Asimismo, agregó que los resultados de estos estudios adicionales no alteraron la imprecisión de la comparación indirecta ni la certeza global de la evidencia.

También, la ACR/NPF sugirió el cambio a un biológico anti IL-17 frente al uso de tofacitinib (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja). Al respecto, señaló que se puede considerar el uso de tofacitinib si el paciente prefiere tratamiento oral o tiene una enfermedad inflamatoria intestinal concomitante o una historia de candidiasis recurrente. La evidencia considerada fue la reportada para la recomendación anteriormente mencionada, considerada como indirecta.

Finalmente, la ACR/NPF sugirió el cambio a un biológico anti IL-12/23 frente a tofacitinib (recomendación condicional, certeza la de evidencia baja). Al respecto, agregó que se puede considerar el uso de tofacitinib si el paciente prefiere la terapia oral. La evidencia que se tomó en cuenta incluyó cuatro ensayos clínicos que respondieron de forma indirecta a la pregunta PICO, uno de estos se trató de un estudio usado en recomendaciones previas (Papp et al., 2015). Para ello, la ACR/NPF también actualizó la búsqueda e identificó dos estudios adicionales, los ensayos clínicos OPAL Beyond y OPAL Broaden (Gladman et al., 2017b; Mease et al., 2017). De igual forma, agregó que los resultados de estos estudios adicionales no alteraron la imprecisión de la comparación indirecta ni la certeza global de la evidencia.

El análisis crítico de la GPC evidenció diversos aspectos (Tabla N.º 5, Material Suplementario), dentro de las más importantes destacan tres. Primero, si bien la recomendación considera la exposición previa a un anti-TNF, esta no delimita específicamente el contexto clínico de interés del presente dictamen de ETS, correspondiente a pacientes con respuesta inadecuada a cuatro medicamentos biológicos (tres anti-TNF y un anti IL17A). Segundo, las recomendaciones se orientan al

cambio de medicación en un contexto de falla terapéutica; sin embargo, ninguna de ellas recomienda el uso de tofacitinib. Por el contrario, sugieren el uso de otra intervención frente a este. Tercero, la ACR/NPF no detalla la evidencia empleada para brindar la recomendación, ni la evaluación de la calidad metodológica de los estudios considerados. Asimismo, tampoco declara un balance de beneficios y daños respecto al uso de tofacitinib.

La ETS elaborada por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) en el año 2023 no recomendó la incorporación de tofacitinib en pacientes adultos con AP activa que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un FARME (Ministerio de Salud de Chile, 2023). Para llegar a esta decisión, el MINSAL consideró en primer lugar las distintas publicaciones resultantes de dos ECA denominados OPAL Broaden²⁵ y OPAL Beyond. Estos ECA evaluaron el uso de tofacitinib versus placebo en AP activa con falla a un FARMEcs y a un FARMEb, respectivamente. Los resultados principales mostraron que, en comparación con no usar tofacitinib, el empleo de esta tecnología aumentó levemente la calidad de vida, incrementó en gran medida la mejoría de los síntomas, y que no hubo diferencias sobre los eventos adversos. Respecto a la evaluación económica, el MINSAL consideró como comparadores el uso de cuidados paliativos no FARMEs y FARMEs no biológicos. Esta agencia no identificó estudios económicos publicados para el contexto clínico de interés. Además, los hallazgos de su análisis de impacto presupuestario mostraron que para el primer año podría generar un efecto neutro en el gasto esperado. Finalmente, se identificó repercusiones jurídicas debido a que el laboratorio vinculado con el medicamento cuenta con una medida precautoria por lo que el MINSAL no podría disponer de tofacitinib a corto plazo.

La ETS publicada por la CONITEC en el año 2020 recomendó la incorporación de tofacitinib para el tratamiento de adultos con AP, moderada a grave, intolerantes o con falla terapéutica a FARMEsc o FARMEb (Ministério Da Saúde, 2020). Se consideraron como comparadores a adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, secukinumab o placebo asociado a FARMEsc. En primera instancia, la CONITEC consideró solo la publicación proveniente de los ECA OPAL Broaden (Mease et al., 2017) y OPAL Beyond (Gladman et al., 2017a). En base a esto, la CONITEC identificó que tofacitinib fue más eficaz que el placebo durante tres meses para reducir la actividad de la enfermedad en pacientes con falla al menos un anti-TNF, como en aquellos con respuesta insuficiente previa a FARMEsc. Además, CONITEC evidenció que los efectos adversos fueron más frecuentes con tofacitinib que con placebo. A nivel económico, el solicitante realizó un análisis de minimización de costos, concluyendo que el uso de tofacitinib generaría una reducción de costos en comparación con adalimumab e infliximab. Asimismo, el análisis de impacto presupuestario mostró que el uso de tofacitinib generaría ahorros en todos

²⁵ El estudio *OPAL Broaden* compara el uso de tofacitinib 5 mg, tofacitinib 10 mg, adalimumab y placebo en pacientes con AP activa que presentan respuesta inadecuada a FARMEcs y no han recibido previamente un anti-TNF.

los escenarios evaluados. Finalmente, se resaltó que la vía de administración oral podría favorecer la adherencia al tratamiento.

La ETS elaborada por el SMC de Escocia, publicada en 2019, aprobó la incorporación de uso de tofacitinib de forma restringida (Scottish Medicines Consortium, 2019). Esta condición de uso considera a pacientes con AP que no hayan respondido adecuadamente a al menos dos FARMEcs, administrados solos o en combinación. Para tomar esta decisión, el SMC consideró la evidencia de distintas publicaciones de los ECA OPAL Broaden y OPAL Beyond. Los resultados mostraron el beneficio de tofacitinib en comparación con placebo en la respuesta ACR20 y el cambio en la puntuación HAQ-DI a los tres meses de tratamiento. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas y consideradas clínicamente relevantes. Por otro lado, se consideró que el perfil de seguridad en AP fue similar al registrado en artritis reumatoide y que, a partir de los ECA OPAL, no surgieron hallazgos que indiquen un riesgo adicional. Asimismo, la industria presentó un análisis de costo-utilidad del uso de tofacitinib en combinación con metotrexato, comparado con distintos FARMEb, considerando tres escenarios clínicos. Los resultados de este análisis no han sido publicados; sin embargo, el SMC concluyó que estos respaldaban el uso tofacitinib en pacientes con falla a al menos dos FARMEcs, en aquellos con falla a un FARMEcs y a uno o más anti-TNF, así como en pacientes en quienes los anti-TNF estaban contraindicados o no eran tolerados.

La ETS elaborada por *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) se publicó en el año 2018 y recomendó la incorporación de tofacitinib en combinación con metotrexato en AP activa solo bajo tres circunstancias (National Institute for Health and Care Excellence, 2018). Primero, si el paciente tiene artritis periférica con al menos tres articulaciones dolorosas y al menos tres articulaciones inflamadas, y la enfermedad no ha respondido a al menos dos FARMEcs. Segundo, si la persona ha recibido anti-TNF pero la enfermedad no ha respondido en las primeras 12 semanas o dejó de responder luego de las 12 semanas. Tercero, si los inhibidores de TNF están contraindicados, pero por el contexto estarían considerados.

Para elaborar esta ETS, se consideró como evidencia los ECA OPAL Broaden²⁶ y OPAL Beyond²⁷. El NICE resaltó el efecto de tofacitinib reduciendo síntomas articulares evaluado con ACR20 y calidad de vida a los 3 meses comparado con placebo. A esto se le sumó un MAR elaborado por la industria farmacéutica que tuvo por objetivo evaluar la efectividad de tofacitinib comparado con el placebo y otros FARMEb²⁸ en pacientes que han recibido terapia previa con FARMEb y en aquellos que no la recibieron. En base a los resultados confidenciales enfocados en los pacientes con exposición previa a

²⁶ Número de registro del estudio clínico: NCT01877668

²⁷ Número de registro del estudio clínico: NCT01882439

²⁸ Esto incluyó adalimumab, apremilast, etanercept, infliximab, ustekinumab, golimumab, secukinumab y certolizumab pegol.

FARMEb, el NICE concluyó que tofacitinib tenía una efectividad similar a otros FARME no convencionales. En relación con el perfil de seguridad, el NICE señaló que los EA presentaban una frecuencia similar a la observada con adalimumab, basándose en un MAR incluido en su evaluación y proporcionado por la industria farmacéutica. Asimismo, el NICE indicó que la tolerabilidad de tofacitinib se reflejaba en las bajas tasas de discontinuaciones reportadas en los estudios incluidos. Además, NICE indicó que las infecciones, como el herpes zoster, eran manejables, por lo que concluyó que tofacitinib presentaba un perfil de seguridad aceptable y comparable al de otros FARME no convencionales. Por otro lado, se tuvo en consideración análisis de costo-efectividad realizadas por la industria farmacéutica en base a la severidad de la enfermedad. Esto mostró que tofacitinib presentaba el menor *ratio* de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) en los subgrupos incluidos en el análisis de aquellos que tenían exposición previa a FARMEb. En base a esto, el NICE concluyó que el uso de tofacitinib era costo-efectivo para aquellos que han tenido y que no han tenido exposición previa a un FARMEb.

La ETS elaborada por el IQWiG publicada en el año 2018 incluyó la evaluación de dos contextos clínicos (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018). El primero consideró a aquellos pacientes con AP activa que han fallado o no toleran una terapia previa con FARME y no han recibido FARMEb; y el segundo a pacientes con AP que fallaron o no toleraron la terapia previa con FARMEb. Respecto al segundo escenario, de interés para el presente dictamen, la pregunta clínica consideró como comparador el cambio a otro FARMEb (adalimumab o certolizumab pegol o etanercept o golimumab o infliximab o secukinumab o ustekinumab), en combinación con metotrexato si es aplicable. IQWiG concluyó que no había evidencia disponible para la pregunta PICO, por lo tanto, no se contó con sustento para justificar que el uso de tofacitinib genere un beneficio adicional. En el año 2019, la industria farmacéutica reportó nuevos resultados en base al ECA OPAL Broaden para una re-evaluación (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2019). La nueva evidencia aportó para el primer escenario clínico, mas no se dieron modificaciones para el escenario con falla a anti-TNF.

El ECA denominado OPAL Beyond (Gladman et al., 2017a) fue un estudio de fase III, controlado con placebo, bajo un diseño doble ciego, y multicéntrico que duró seis meses. Este estudio comparó la eficacia y seguridad de cuatro brazos: tofacitinib 5 mg dos veces al día²⁹, tofacitinib 10 mg dos veces al día³⁰, placebo que luego escaló a tofacitinib 5 mg dos veces al día a los 3 meses; y placebo que luego escaló a tofacitinib 10 mg dos veces al día a los 3 meses. Durante el estudio, los participantes debían de recibir una dosis estable de un FARMEcs (p.e. metotrexato, sulfasalazina o leflunomida). Las intervenciones no farmacológicas se mantuvieron, y se emplearon guías relacionadas a la vacunación y un régimen alimentario.

²⁹ Denominado como brazo de tofacitinib 5 mg en el presente documento.

³⁰ Denominado como brazo de tofacitinib 10 mg en el presente documento.

Se incluyó a pacientes adultos³¹ con un diagnóstico de AP de al menos 6 meses bajo los criterios de CASPAR³², quienes presentaban placas psoriáticas activas en el tamizaje, artritis periférica activa³³, que reporten una respuesta inadecuada a al menos un anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab o golimumab) y que estén recibiendo una dosis estable de un FARMEsc. Para esto, se consideró una falta de eficacia o la ocurrencia de un evento adverso que fue considerado por el médico tratante como relacionado al medicamento. Se excluyó aquellos que no presentaran placas psoriáticas, aquellos que hayan participado en otros estudios clínicos en un periodo de cuatro semanas antes del inicio del ECA, gestantes o mujeres que estén en periodo de lactancia, mujeres consideradas fértiles que no usen métodos anticonceptivos efectivos o mujeres que consideren gestar (las participantes debían de tener un resultado negativo al test de embarazo antes de ser enroladas), antecedente de falla orgánica, otra enfermedad reumática inmunológica, o historia de infecciones previas al inicio del estudio.

El estudio fue planificado con una duración de seis meses. Se estimó reclutar aproximadamente 390 participantes, quienes fueron aleatorizados en cuatro brazos a razón de 2:2:1:1. Los dos primeros brazos incluyeron pacientes que recibieron tofacitinib de manera continua, mientras que los dos restantes correspondieron a pacientes que recibieron placebo durante tres meses y posteriormente escalaron a tratamiento con tofacitinib en dosis de 5 mg o 10 mg dos veces al día. A los 3 meses se realizó la comparación solo entre tres brazos incluyendo a tofacitinib 5 mg BID³⁴, tofacitinib 10 mg BID³⁵ y placebo; y del mes 4 al mes 6 se realizó la comparación entre los 4 brazos. Al finalizar los 6 meses, los participantes podían elegir continuar participando en el estudio de extensión bajo un diseño de etiqueta abierta. El estudio reportó que el cálculo de tamaño de muestra se realizó asumiendo una respuesta clínica de 15 %, una potencia estadística del 84 % y una diferencia del 15 % en la respuesta ACR20 en comparación con el placebo. Asimismo, con este tamaño de muestra se estimó una potencia estadística del 97 % para detectar una diferencia del 20 % en ACR20 y del 98 % para identificar una diferencia de al menos 0.3 puntos en el instrumento HAQ-DI.

La aleatorización fue centralizada empleando un sistema generado por computadora, y la asignación de los tratamientos se realizó usando un sistema automatizado al azar a través de la web o teléfono. El estudio fue cegado para los participantes, investigadores y el patrocinador. Esto consideró tanto el periodo de 3 meses (donde se manejaron 3

³¹ Se consideró más de 18 años, excepto en Taiwán donde se empleó una edad de 20 años.

³² Sistema de puntaje que considera cinco dominios: evidencia de psoriasis, distrofia psoriática ungueal, prueba negativa para factor reumatoideo, dactilitis, y evidencia radiográfica de formación de nuevo hueso yuxtaarticular. Un puntaje mayor o igual a 3 en pacientes con enfermedad inflamatoria musculoesquelética es compatible con artritis psoriática (Taylor et al., 2006).

³³ Se consideró $\geq 3/68$ articulaciones inflamadas y $\geq 3/66$ articulaciones dolorosas. Este conteo de articulaciones comprometidas es empleada para determinar actividad periférica de AP (Duarte-García et al., 2019).

³⁴ Dos veces al día. Proviene del latín *bis in die*.

³⁵ Dos veces al día. Proviene del latín *bis in die*.

brazos) y el periodo de 4 a 6 meses (donde se evaluaron 4 brazos). El cegamiento solo se rompió en situaciones de emergencia relacionadas con la seguridad de los participantes. Asimismo, las intervenciones presentaron una formulación y un empaquetado idénticos para preservar el cegamiento. Finalmente, el personal que ejecutó las entrevistas para aplicar los instrumentos correspondientes también permaneció cegado respecto a la intervención asignada a cada participante.

Los desenlaces principales incluidos fueron dos: el porcentaje de pacientes con una mejora mínima del 20 % en base a los criterios de ACR20 a los 3 meses; y el cambio en el puntaje respecto a la evolución basal empleando HAQ-DI. Por otro lado, se consideró como desenlaces secundarios de interés relacionados a la respuesta clínica para esta evaluación: la respuesta en base a los criterios ACR50 y ACR70, y el porcentaje de paciente que han mejorado en el puntaje de Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) al menos 75 %. También se evaluó la actividad del compromiso de dactilitis y entesitis; los Criterios de Respuesta de Artritis Psoriásica (PsARC, por sus siglas en inglés), y la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis (PGA-PsO, por sus siglas en inglés). Además, se indagó la calidad de vida empleando los siguientes instrumentos: SF-36; Evaluación Funcional de la Terapia para Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-Fatigue, por sus siglas en inglés); el Perfil del Estado de Salud de la Calidad de Vida Europea de 5 dimensiones (EQ-5D, por sus siglas en inglés); y el índice de evaluación de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI, por sus siglas en inglés). A esto se le sumó, el porcentaje de pacientes con una respuesta que cumple los criterios de actividad mínima de la enfermedad. Como otros desenlaces, se consideró la evaluación de cada uno de los criterios del ACR y la puntuación de actividad de la enfermedad de artritis psoriásica (PASDas, por sus siglas en inglés).

Los desenlaces de seguridad de especial interés fueron infecciones serias, herpes zoster, infecciones oportunistas, eventos cardiovasculares, eventos hepáticos, cáncer, entre otros. La evaluación de infecciones oportunistas, cáncer, eventos cardiovasculares y eventos hepáticos fueron evaluados por un comité de adjudicación independientes quienes no tenían conocimiento de la asignación de los grupos.

Se planteó un análisis incluyendo a todos los pacientes que fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de tofacitinib o placebo. Para el análisis de eficacia se planteó tres modelos de análisis jerárquicos. El primero incluyó los desenlaces de eficacia principales y ciertos desenlaces secundarios. Los análisis planteados se suspendieron ante la primera identificación de la ausencia de significancia estadística en alguna de las comparaciones planteadas en el modelo. Respecto al manejo de los datos incompletos, para los desenlaces dicotómicos se consideró el método de

imputación *Last Observation Carried Forward* (LOCF)³⁶. Por otro lado, para los desenlaces continuos se empleó el *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM)³⁷.

De esta manera, los autores enrolaron 546 participantes. De ellos, 395 fueron aleatorizados y 394 recibieron al menos una dosis de tofacitinib o placebo. Las características demográficas fueron similares entre los 3 brazos inicialmente comparados³⁸. El presente dictamen se enfocará en la dosis de 5 mg BID³⁹ por ser parte de la indicación aprobada por DIGEMID. Dentro de las características de interés resalta que el 75 % (98/131) y el 77 % (101/131) de los brazos empleó metotrexato junto a tofacitinib 5 mg y placebo, correspondientemente. Asimismo, la media del número de anti-TNF empleados antes del inicio del estudio fue 1.5 y 1.7; y aquellos con antecedente de uso de otros agentes biológicos además de los anti-TNF representaron a un 8% para ambos brazos.

En relación con la eficacia, los resultados a los tres meses de seguimiento reflejaron la comparación entre tofacitinib 5 mg y placebo. Como parte de los desenlaces principales, los hallazgos mostraron que el 50 % (65/131) y el 24 % (31/131) de los brazos de tofacitinib 5 mg y placebo alcanzaron el ACR20. Esto evidenció que quienes usaron tofacitinib de 5 mg tuvieron 2.1 veces más de probabilidad de alcanzar el ACR20 a comparación del placebo (RR: 2.10; IC 95 %: 1.47 a 2.98); este análisis resultó ser estadísticamente significativo. Por otro lado, el cambio promedio en el puntaje HAQ-DI a los tres meses de seguimiento fue de -0.39 ± 0.05 puntos en el grupo tratado con tofacitinib 5 mg y de -0.14 ± 0.05 puntos en el grupo placebo. Se calculó una diferencia de medias de -0.25 puntos (IC 95 %: -0.26 a -0.23), la cual resultó estadísticamente significativa. Sin embargo, no superó el DMI establecido (0.35 puntos), por lo que no se consideró clínicamente importante.

Los autores no realizaron los análisis formales para los desenlaces secundarios debido a que no se halló significancia estadística en la evaluación con PASI75, el primer desenlace secundario en su modelo jerárquico. Sin embargo, se consideraron las frecuencias y porcentajes reportados para los desenlaces de interés del presente dictamen de ETS. En relación con el ACR50, el 30 % (39/131) de los pacientes del brazo tratado con tofacitinib 5 mg alcanzó este desenlace, en comparación con el 15 % (19/131) del grupo placebo. A partir de estos datos, se estimó que quienes recibieron tofacitinib 5 mg tuvieron una probabilidad 2.05 veces mayor de alcanzar ACR50 en comparación con placebo (RR: 2.05; IC 95 %: 1.26 a 3.36), siendo este resultado estadísticamente significativo. Por otro lado, las proporciones de pacientes que alcanzaron ACR70 fueron de 17 % (22/131) en el grupo tofacitinib 5 mg y de 10 % (13/)

³⁶ Método de imputación de datos que toma el último dato observado para completar aquellos datos perdidos.

³⁷ Método de imputación de datos que modela el comportamiento de los datos en el tiempo considerando los disponibles.

³⁸ Tofacitinib 5 mg BID versus tofacitinib 10 mg BID versus placebo.

³⁹ Dos veces al día. Proviene del latín *bis in die*.

en el grupo placebo. Con base en ello, se estimó un RR de 1.69 (IC 95 %: 0.89 a 3.21), lo que sugiere una mayor probabilidad de alcanzar ACR70 con tofacitinib; sin embargo, este resultado no alcanzó significancia estadística. Finalmente, el 22.9 % (30/131) de los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg alcanzó los criterios de la actividad mínima de la enfermedad, frente al 14.5 % (19/131) del grupo placebo. En base a esto, se calculó que quienes recibieron tofacitinib de 5 mg tuvieron una probabilidad 1.58 veces mayor de conseguir una actividad mínima de la enfermedad (RR: 1.58; IC 95 % 0.94 a 2.66); sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo.

Por otro lado, entre los desenlaces secundarios de interés se incluyó la evaluación de calidad de vida con los instrumentos SF-36v2 PCS y FACIT-Fatigue. Respecto al SF-36 PCS, se reportó un incremento promedio del puntaje respecto al basal de 5 ± 0.7 puntos para el grupo tofacitinib 5 mg y 1.7 ± 0.7 puntos para el grupo placebo. En base a esto se calculó una diferencia de medias de +3.30 puntos (IC 95 %: +3.12 a +3.48); este estimado resultó ser estadísticamente significativo. Además, este resultado también fue considerado clínicamente importante al superar la DMI establecida (2.5 puntos).

En cuanto al FACIT-Fatigue, el cambio promedio respecto al puntaje basal fue de 7 ± 0.8 puntos en el grupo tofacitinib 5 mg y de 3 ± 0.8 puntos en el grupo placebo. En base a esto se calculó como diferencia de medias +4 puntos (IC 95 %: +3.8 a +4.2), la cual fue estadísticamente significativa. Asimismo, este resultado superó la DMI previamente establecida (3.1 puntos), por lo que también se consideró clínicamente importante; sin embargo, no alcanzó el umbral definido para considerar a un paciente como respondedor (4 puntos).

Respecto a la seguridad, durante los primeros tres meses de seguimiento se registró una tasa de EA en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg de 55 % (72/131) y placebo de 44 % (58/131). Esto permitió calcular que quienes recibieron tofacitinib 5 mg tuvieron 1.24 veces más de riesgo de presentar EA en comparación con el placebo (RR: 1.24; IC 95 %: 0.97 a 1.59). Sin embargo, este estimado no resultó ser estadísticamente significativo. Por otro lado, las tasas de EA serios para el grupo placebo 5 mg fueron 1 % (1/131), mientras que para placebo fue 2 % (3/131). En base a esto se concluyó que quienes recibieron tofacitinib 5 mg presentaron 67% menos riesgo de EA serios en comparación del placebo (RR: 0.33; IC 95 %: 0.04 a 3.16). Respecto a las infecciones serias y eventos cardiovasculares mayores se encontró cero casos para ambos brazos. En cuanto a las infecciones por herpes zóster y las infecciones oportunistas, estas se presentaron en el 1 % de los pacientes del brazo tratado con tofacitinib 5 mg y no se reportaron casos en el grupo placebo. No se reportaron muertes.

El estudio reportó también resultados de eficacia para el brazo tofacitinib 5 mg a los seis meses de estudio. Dado que el brazo placebo pasó a recibir tofacitinib 5 mg y 10 mg, y por ende los resultados ya no son comparativos, se considerarán las frecuencias y promedios reportados. Respecto a la eficacia a los 6 meses, el 60 % (78/131), el 38 %

(50/131) y el 21 % (28/131) de los que recibieron tofacitinib 5 mg alcanzaron el ACR20, ACR50, y ACR70, correspondientemente. Asimismo, el 23.7 % (31/131) alcanzaron los criterios de la actividad mínima de la enfermedad. En relación con la calidad de vida, el cambio promedio de los puntajes a los 6 meses fue de -0.44 ± 0.05 puntos para el instrumento HAQ-DI, 5.4 ± 0.8 puntos para el instrumento SF-36 PCS y 7.1 ± 0.9 para el instrumento FACIT-Fatigue. Por otro lado, en aspectos de seguridad, el 71 % (93/131) presentaron EA y el 4 % (5/131) registró tanto EA serios como discontinuación por EA. Además, el 2 % tuvo infecciones serias (2/131) y el porcentaje de participantes que presentó infección por herpes zoster, infecciones oportunistas adjudicadas y eventos cardiovasculares mayores adjudicadas fue del 1 % (1/131) para cada uno de estos.

El estudio *post-hoc* elaborado por Strand V et al., 2019 buscó evaluar el porcentaje de pacientes que reportaron mejoría en la calidad de vida con puntajes que superen las DMI. Para esto se consideró los resultados del estudio OPAL Beyond a los 3 meses de seguimiento. Las DMI tomadas en cuenta fueron 0.35 para HAQ-DI, 2.5 para SF-36 PCS y 4 para FACIT-Fatigue. Los resultados mostraron que, según la evaluación con HAQ-DI, el 50 % del brazo tofacitinib 5 mg y el 27.6 % del brazo placebo mostraron una mejoría en el puntaje basal que sea superior a la DMI. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa según el p valor reportado por el estudio ($p < 0.001$). Esto permitió calcular que quienes recibieron tofacitinib 5 mg tuvieron 1.82 veces más de probabilidad de presentar un puntaje en HAQ-DI que fuese clínicamente importante en comparación con el placebo (RR: 1.82; IC 95 %: 1.31 a 2.52). De manera similar, para el instrumento SF-36v2 PCS se reportaron porcentajes de respuesta de 56.2 % en el grupo tratado con tofacitinib 5 mg y de 41.9 % en el grupo placebo, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p \leq 0.05$). Esto permitió calcular que quienes recibieron tofacitinib 5 mg tuvieron 1.35 veces más de probabilidad de presentar un puntaje en SF-36v2 PCS que fuese clínicamente importante en comparación con el placebo (RR: 1.35; IC 95 %: 1.05 a 1.73). Por otro lado, para el instrumento FACIT-Fatigue, los porcentajes de respuesta fueron de 58.1 % y 47.9 % para los grupos tofacitinib 5 mg y placebo, respectivamente; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Estos resultados se han considerado como complementarios a los ya identificados en el ECA OPAL Beyond para el presente dictamen.

El estudio *post-hoc* combinado elaborado por Gladman et al., 2025 se basó en los ECA OPAL Beyond, OPAL Broaden, OPAL Balance⁴⁰, y un ECA realizado en China⁴¹ (Gladman et al., 2025). Esta publicación evaluó la persistencia de la droga (hasta el mes 51), la eficacia (hasta el mes 42), y el perfil de seguridad (hasta el mes 60) de tofacitinib en pacientes con AP. Se realizó un análisis por subgrupo de acuerdo con la exposición

⁴⁰ Incluyendo un sub-estudio que se desarrolló a partir del OPAL Balance.

⁴¹ El ensayo comparó el uso de tofacitinib 5mg y placebo en pacientes con AP psoriásica activa que presentaron respuesta inadecuada a al menos un FARMEcs (Leng et al., 2023).

previa a anti-TNF y a la dosis recibida de tofacitinib. Para el presente dictamen se presentarán los resultados de aquellos que recibieron tofacitinib 5 mg con exposición previa a un anti-TNF, por ser de interés para la pregunta PICO planteada.

Se evaluaron como desenlaces diversos aspectos de eficacia, incluyendo el porcentaje de pacientes que alcanzaron criterios de actividad mínima de la enfermedad, un puntaje PASDAS ≤ 3.2 , una reducción ≥ 0.5 puntos en el HAQ-DI, una mejoría $\geq 75\%$ en el PASI75, así como la resolución de la entesitis o dactilitis. Los EA considerados fueron EA relacionados al tratamiento, EA serios, muertes por todas las causas, y EA de especial interés (eventos cardiovasculares, infecciones oportunistas, neoplasias malignas, eventos gastrointestinales y hepáticos).

El análisis de eficacia a largo plazo y de supervivencia del medicamento tomó en cuenta solo los ECAs OPAL Broaden, Beyond y Balance. Para esto se consideró los datos de todos los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg, tofacitinib 10 mg y el periodo de exposición a tofacitinib luego de recibir placebo en aquellos aleatorizados a este brazo. Por otro lado, el análisis de seguridad incluyó los tres estudios mencionados y el estudio realizado en China, e incluyó a todos los pacientes que habían recibido una o más dosis de tofacitinib. En aquellos con estado de respuesta desconocido pero que recibieron anti-TNF, se consideraron con falla en la respuesta terapéutica a este grupo farmacológico. Además, se calcularon las tasas de incidencia basadas en el método exacto de *Poisson* y se ajustó por el tiempo de exposición a tofacitinib. Para los análisis de eficacia, se empleó el enfoque “*as-observer data*”⁴² y la “imputación de no respuesta”⁴³.

El presente dictamen se enfocará en los resultados asociados al uso de tofacitinib 5 mg. El estudio *post-hoc* combinado incluyó a 408 pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF que habían recibido en promedio 1.6 ± 0.9 anti-TNF. Estos pacientes se caracterizaron por tener una mayor probabilidad de ser adultos mayores, de raza blanca, y de provenir de Estados Unidos, Canadá, Australia o Europa del Este, así como por presentar una mayor duración de la enfermedad. Además, mostraron una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y tromboembolismo venoso, así como un mayor uso concomitante de medicamentos como corticosteroides orales, estatinas y AINES, en comparación con los pacientes sin exposición previa a FARMEb. Asimismo, presentaron una mayor proporción de entesitis, así como puntajes basales promedio más elevados en el HAQ-DI y mayores niveles de proteína C-reactiva (PCR).

No se consideraron los hallazgos de eficacia debido a que estos no fueron comparativos. El perfil de seguridad de interés incluyó a 220 pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg

⁴² Análisis enfocado en evaluar los datos disponibles de cada participante, sin imputar valores para los datos faltantes.

⁴³ Análisis enfocado en catalogar a aquellos participantes que tengan datos perdidos como “no respondedores” o con “no respuesta terapéutica”, independientemente de la razón por la cual faltan los datos.

y presentaron falla a al menos un anti-TNF con una exposición de 490 año-persona. Este mostró que el 90.5 % (199/220) reportó EA surgidos durante el tratamiento⁴⁴, el 15.5 % (34/220) presentó EA serios y el 0.5 % murió (1/220). Respecto a los EA de interés, el 3.2 % (7/220) presentó infecciones serias, el 4.5 % (10/220) infecciones tipo herpes-zoster (serios y no serios), y el 0.5 % (1/220) infecciones oportunistas adjudicadas. Por otro lado, el 0.9 % (2/220) mostró neoplasias malignas adjudicadas⁴⁵, y el 0 % reportó eventos mayores cardiovasculares y eventos de trombosis venosa.

Se realizó un análisis crítico global para los estudios dada su relación, al respecto se destacaron los siguientes puntos. De la muestra incluida en el ECA, solo el 8 % de los pacientes han presentado falla a algún anti-TNF y a otro medicamento biológico. No se declara si alguno ha recibido ustekinumab previamente ni se correlaciona con los tratamientos previos de interés. Esto responde parcialmente a la población de interés y restringe la aplicabilidad de los resultados para la población de interés en el presente dictamen de ETS. Por otro lado, si bien las escalas empleadas para valorar la calidad de vida están validadas para el contexto clínico; estas no reflejan componentes específicos de la enfermedad como sí lo hacen instrumentos recientes como *PsAID* (*Psoriatic Arthritis Impact of Disease*) y *PsAQoL* (*Psoriatic Arthritis Quality of Life*). Otro punto para destacar es el sesgo de desgaste. El ensayo clínico pivotal empleó dos métodos distintos de manejo de datos incompletos. Para los desenlaces dicotómicos se consideró el método de imputación LOCF, este podría generar resultados sesgados al no reflejar si los pacientes mejoraron o empeoraron. Por otro lado, para los desenlaces continuos se empleó el MMRM; sin embargo, este modelo toma como supuesto que los datos perdidos se dan por el azar, lo cual puede sesgar los resultados al no considerar pérdidas por falta de eficacia o presencia de EA. La literatura sugiere la preferencia por métodos como el MMRM por presentar mayor rendimiento a comparación de otras técnicas, y el desuso de métodos como LOCF por su tendencia a subestimar los estimados reales (Mongin et al., 2019; Wong, Boscardin, Postlethwaite, & Furst, 2011). Además, la discontinuación de participantes fue desigual para los brazos de placebo (14.5 %) y tofacitinib 5 mg (6.8 %). Adicionalmente, se identificó que los cálculos realizados por el estudio para el desenlace de respuesta clínica contaron con el 91.4 % de los datos, mientras que calidad de vida se consideró el 91.1 %.

Uno de los desenlaces principales evaluados por el ensayo clínico fue el desenlace de “respuesta clínica en base a ACR20”. Este desenlace compuesto presenta distintas limitaciones cuando se evalúa en estudios clínicos AP. Primero, el instrumento no se ha diseñado en un contexto de AP, sino de artritis reumatoide, esto se ve reflejado al no considerar las distintas manifestaciones de la enfermedad. Segundo, el ACR refleja el cambio porcentual desde el compromiso basal, por lo cual no permite evaluar la

⁴⁴ Eventos indeseables que no estaban presentes antes del tratamiento médico, o un evento ya presente que empeora en intensidad o frecuencia después del tratamiento.

⁴⁵ Excluyendo al cáncer de piel no-melanoma.

severidad de la enfermedad. Tercero, es un desenlace compuesto, y si bien tiene como objetivo reflejar el efecto neto de la intervención, este puede sobrestimar el efecto real al incluir distintos desenlaces, tales como marcadores de laboratorio (PCR y VSG), evaluación del dolor según la perspectiva del paciente, entre otros. Cuarto, algunos de sus componentes son considerados subjetivos, como la evaluación global de la actividad de la enfermedad según la perspectiva del paciente y del médico, estos pueden verse influenciados por factores personales y no ligados a la intervención. Sin embargo, es importante declarar que la evaluación de intervenciones dirigidas a la AP tiene un enfoque combinado, considerando aspectos clínicos, otros relacionados a la percepción del paciente y otros medidos con el uso de instrumentos como lo plantea OMERACT. Por lo que, para generar una conclusión, es importante valorar distintos resultados. A esto se le suma, que, el ACR20 es considerado como un resultado de importancia crítica por ciertas GPC, como la elaborada por el Colegio Americano de Reumatología, y por agencias como la FDA. Además, refleja una evaluación multidimensional al incluir desenlaces finales relevantes como el número de articulaciones comprometidas y la calidad de vida. Finalmente, el ACR20 ha mostrado capacidad de discriminar la diferencia entre dos grupos de forma consistente (Fransen et al., 2006) y permite evaluar el efecto con un enfoque de escalabilidad al poseer de forma complementaria la evaluación ACR50 y ACR70 (McInnes et al., 2021).

Otra limitación del estudio CL303 es el corto tiempo de seguimiento para evaluar la eficacia comparativa con placebo. Esto limita el análisis del cambio del efecto o si este se mantuvo en el tiempo. Además, el diseño establecido para el ECA contempla un análisis jerárquico para sus hipótesis, sin embargo, dado el incumplimiento de la significancia requerida, estos no fueron realizados para todos los desenlaces. Esto puede impactar en la validez interna y en la confianza de los estimados reportados. Por otra parte, se obtuvo un perfil favorable de eficacia en términos de respuesta en ACR20 (componente articular) y en relación con la calidad de vida a los 3 meses. Sin embargo, no se identificaron hallazgos significativos en la actividad mínima de la enfermedad ni se reportaron los resultados de PASDAS, las que representan escalas específicas que evalúan globalmente la AP. Finalmente, los resultados de seguridad no muestran diferencias entre tofacitinib y el placebo. Además, se evidenció una tendencia baja de infecciones serias, infecciones tipo herpes zoster, infecciones oportunistas y eventos cardiovasculares mayores con un tiempo de seguimiento de 60 meses.

En relación con los estudios *post-hoc*, se pueden resaltar los siguientes puntos. Primero, los estudios *post-hoc* se realizan después de ver los datos, por lo tanto, los resultados tienen mayor probabilidad de ser producto del azar (Kerr, 1998). Segundo, el estudio *post-hoc* combinado consideró un análisis por subgrupo, esto implicó la disminución de la cantidad de participantes (se empleó el 34 % de la totalidad de participantes del brazo tofacitinib 5 mg). Por ende, el poder estadístico del estudio y la inferencia de sus resultados pudieron haber sido afectados. Tercero, la evaluación de los desenlaces de eficacia como calidad de vida y respuesta clínica incluyó el uso de cuestionarios con

componentes subjetivos. Si bien los ensayos clínicos OPAL Beyond, OPAL Broaden y el ECA realizado en China fueron cegados, la fase de extensión denominado ECA OPAL Balance se realizó bajo un diseño de etiqueta abierta y representa el mayor tiempo de seguimiento (48 meses). Finalmente, los resultados brindados por el estudio *post-hoc* combinado no son comparativos, por lo tanto, es limitada la atribución del efecto identificado a la intervención. Además, la publicación no reporta los porcentajes ni puntajes por grupo de los desenlaces de eficacia, por lo tanto, generar conclusiones del perfil de eficacia no es posible. Por otro lado, brinda estimados puntuales sobre los EA, lo cual permite ver la tendencia de estos en el tiempo. Estos mostraron una baja tendencia de eventos cardiovasculares mayores e infecciosos; cabe resaltar que se observó un incremento de EA serios. Sin embargo, el estudio incluyó a pacientes que presentan un perfil de refractariedad a al menos un anti-TNF. Este suele asociarse con un cuadro clínico más avanzado, por lo que, se espera una mayor probabilidad de presentar complicaciones no relacionadas a la intervención (p.ej. hospitalizaciones).

En resumen, se incluyeron ocho GPC que brindaron recomendaciones acerca del uso de tofacitinib o inhibidores de JAK (incluyendo a tofacitinib) en adultos con AP periférica con falla al tratamiento previo a FARMEb. Si bien estos enunciados no responden directamente a la pregunta PICO, se correlacionan con el perfil de refractariedad de interés para el presente dictamen. Esto es consistente con los principios de tratamientos para esta patología, los cuales establecen que no se presenta preferencia por una de las familias sobre otra en un escenario de refractariedad a FARMEsc, y si se presentara falla terapéutica, se debería optar por un cambio dentro de una familia o entre familias farmacológicas (Gossec et al., 2024). Por lo tanto, se espera identificar distintos escenarios a partir de la elección de un FARMEb como segunda línea de tratamiento y posteriores.

Por otro lado, se consideraron cinco ETS, de las cuales tres recomendaron la incorporación de la tecnología basándose en el beneficio identificado en el estudio pivotal y sus fases de extensión, además del perfil favorable desde el punto de vista económico. Si bien sus indicaciones no responden directamente la pregunta PICO, se correlacionan con el perfil de refractariedad de interés, como ha sido explicado previamente. Las dos agencias que dieron una respuesta negativa se basaron en aspectos ajenos al perfil de eficacia y seguridad, estos incluyeron las particularidades del contexto jurídico y la limitada evidencia identificada en la fecha de elaboración.

Finalmente, se analizaron tres publicaciones vinculadas al ECA OPAL Beyond, estudio pivotal de la tecnología evaluada. Si bien la población no respondió directamente a la pregunta PICO, respondió al perfil de refractariedad a FARMEb de interés, además, un porcentaje habían fallado a más de un anti-TNF y, a su vez, a otros FARMEb. Por lo tanto, la muestra podría incluir pacientes con un perfil de refractariedad con mayor representatividad. Esto es relevante debido a los diferentes escenarios que pueden darse en el contexto de la AP y su manejo terapéutico, como previamente se ha

mencionado. Por otro lado, el estudio sustentó un beneficio estadísticamente significativo en la respuesta clínica en términos de ACR20 y ACR50, y en la calidad de vida medido con tres instrumentos distintos a los 3 meses de seguimiento. Asimismo, este efecto en la calidad de vida se extendió a ser clínicamente importante al ser evaluado con SF-36 PCS y FACIT-Fatigue al cruzar los DMI correspondientes. A esto se le sumó, una baja frecuencia de EA serios y EA de interés incluyendo los eventos cardiovasculares mayores y las infecciones serias. A pesar de las limitaciones metodológicas descritas, los resultados identificados mostraron un potencial balance eficacia-seguridad a favor de la tecnología, lo cual toma mayor relevancia considerando que se basaron en desenlaces considerados críticos para la toma de decisiones. Asimismo, esta tendencia de resultados se mantuvo a los 6 meses de seguimiento. De forma adicional, se evaluó un estudio *post-hoc* derivado del ECA OPAL Beyond que profundizó el impacto de tofacitinib en la calidad de vida; y otro estudio *post-hoc* combinado que incluyó datos del ECA OPAL Beyond, ECA OPAL Broaden, ECA OPAL Balance y el ECA realizado en China. Todos estos estudios se caracterizaron por presentar refractariedad a FARMEsc o FARMEd y permitieron evaluar el perfil de seguridad asociado al uso de tofacitinib con un tiempo de seguimiento mayor al del periodo comparativo identificado en el ECA pivotal descrito. Los porcentajes registrados mostraron un perfil de seguridad tolerable consistente con los resultados previos, pero también, una mayor frecuencia de eventos adversos serios.

De esta forma, se consideraron los aspectos detallados a continuación: i) En el contexto de EsSalud, actualmente los pacientes AP con predominio periférico, activa, con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, terapia anti-TNF disponible en EsSalud y secukinumab reciben como mejor tratamiento de soporte regímenes de secukinumab o anti-TNF, asociado o no a FARME sintéticos convencionales disponibles en EsSalud ante el vacío terapéutico de una nueva línea de tratamiento; ii) Las GPC evaluadas recomiendan el uso de tofacitinib en un escenario de falla a FARMEd para pacientes adultos con AP periférica. No obstante, presentan heterogeneidad en cuanto al escenario de refractariedad considerado y a la certeza de la evidencia utilizada para sustentar sus recomendaciones, lo que limita su aplicabilidad al contexto clínico evaluado en el presente dictamen; iii) Las ETS incluidas recomiendan la incorporación de tofacitinib en distintos sistemas de salud debido a un balance favorable entre eficacia y seguridad, sustentado en la evidencia del ECA pivotal y sus fases de extensión, así como en evidencia de eficiencia y asequibilidad; iv) No se identificaron ECA ni estudios observacionales comparativos que respondieran directamente a la pregunta PICO de interés. No obstante, se incluyeron estudios que compararon tofacitinib con placebo en una población con un perfil de refractariedad similar al de la población de interés, los cuales mostraron reportaron resultados para los desenlaces priorizados. Asimismo, se incorporó un estudio *post-hoc* que amplió el análisis sobre impacto del tratamiento en la calidad de vida y un estudio de extensión que permitió ver la tendencia del perfil de seguridad en un tiempo de seguimiento de 60 meses; v) Los estudios incluidos reportaron resultados que muestran un beneficio en relación con la respuesta clínica,

evaluada mediante los criterios de ACR20 y ACR50, así como una mejora clínicamente importante en la calidad de vida de los pacientes adultos con AP, con el componente de artritis periférica activa y con respuesta inadecuada a al menos un anti-TNF. Por otro lado, los estudios mostraron una baja frecuencia de EA de interés como las infecciones y los eventos cardiovasculares. No obstante, estos hallazgos provienen de un ECA con un tiempo de seguimiento corto (3 meses), que proporcionó resultados comparativos, y de un estudio *post-hoc* combinado de un solo brazo hasta los 60 meses; vi) En base a lo evaluado se ha identificado un balance beneficio-daño a favor del uso de tofacitinib en la población de interés del presente dictamen de ETS. No obstante, resulta necesario establecer un plan de farmacovigilancia que permita monitorear, a mediano y largo plazo, el perfil de seguridad de esta tecnología, así como la ocurrencia de eventos adversos de interés, con especial énfasis en los eventos cardiovasculares e infecciosos.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de tofacitinib en combinación con metotrexato para pacientes adultos con AP activa con respuesta inadecuada al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos convencionales asociados a inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) o inhibidores de la interleuquina 17a (IL-17A), según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alinaghi, F., Calov, M., Kristensen, L. E., Gladman, D. D., Coates, L. C., Jullien, D., ... Egeberg, A. (2019). Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 251-265.e19. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.027>
- Ariani, A., Santilli, D., Mozzani, F., Lumetti, F., Lucchini, G., Di Donato, E., ... Becciolini, A. (2021). Cycling or swap biologics and small molecules in psoriatic arthritis. *Medicine*, 100(16), e25300. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025300>
- Azuaga, A. B., Ramírez, J., & Cañete, J. D. (2023). Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4901. <https://doi.org/10.3390/ijms24054901>
- Campanaro, F., Batticciotto, A., Zaffaroni, A., Cappelli, A., Donadini, M. P., & Squizzato, A. (2021). JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 20(10), 102902. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102902>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2018). Clinical Review Report Ixekizumab (Taltz). Indication: Treatment of adult patients with active psoriatic

- arthritis who have responded inadequately to, or are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD). Retrieved from https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0558_TaltzPsA_CL_Report.pdf
- Carneiro, S., Palominos, P. E., Anti, S. M. A., Assad, R. L., Gonçalves, R. S. G., Chiereghin, A., ... Campanholo, C. B. (2021). Brazilian Society of Rheumatology 2020 guidelines for psoriatic arthritis. *Advances in Rheumatology*, 61(1). <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00219-y>
- Carvalho, A. L., & Hedrich, C. M. (2021). The Molecular Pathophysiology of Psoriatic Arthritis—The Complex Interplay Between Genetic Predisposition, Epigenetics Factors, and the Microbiome. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.662047>
- Casasola-Vargas, J., Flores-Alvarado, D., Silveira, L. H., Sicsik-Ayala, S., Reyes-Cordero, G., Villanueva Quintero, G., ... Pacheco-Tena, C. (2021). Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el manejo de la artritis psoriásica. *Reumatología Clínica*, 17(10), 611–621. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.12.004>
- Cella, D., Wilson, H., Shalhoub, H., Revicki, D. A., Cappelleri, J. C., Bushmakin, A. G., ... Hsu, M.-A. (2019). Content validity and psychometric evaluation of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue in patients with psoriatic arthritis. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0094-5>
- Chandran, V., Bhella, S., Schentag, C., & Gladman, D. D. (2007). Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(7), 936–939. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065763>
- Chinese Medical Association. (2022). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Psoriasis in China: 2019 Concise Edition#. *International Journal of Dermatology and Venereology*, 3(1), 14–26. <https://doi.org/10.1097/JD9.0000000000000074>
- Dhillon, S. (2017). Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, 77(18), 1987–2001. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0835-9>
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2024). XELJANZ® 5 mg. Retrieved from https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE00112_FT_V01.pdf
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2025). Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Retrieved from <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
- Duarte-García, A., Leung, Y. Y., Coates, L. C., Beaton, D., Christensen, R., Craig, E. T., ... Ogdie, A. (2019). Endorsement of the 66/68 Joint Count for the Measurement of Musculoskeletal Disease Activity: OMERACT 2018 Psoriatic Arthritis Workshop Report. *The Journal of Rheumatology*, 46(8), 996–1005. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181089>
- European Medicines Agency. (2022). EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders.
- European Medicines Agency. (2026). Xeljanz. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf

- Fernández-Ávila, D. G., Arredondo González, A. M., Arteaga, C. E., Jaramillo Arroyave, D., Cortés Correa, C. I., Chiquito, S., ... Ibatá, L. (2023). Clinical practice guideline for the treatment of psoriatic arthritis in Colombia. *Revista Colombiana de Reumatología*, 30(S 1), S55–S64. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.02.011>
- Fransen, J., Antoni, C., Mease, P. J., Uter, W., Kavanaugh, A., Kalden, J. R., & Van Riel, P. L. C. M. (2006). Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(10), 1373–1378. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.051706>
- Galíndez-Agirregoikoa, E., Prieto-Peña, D., Martín-Varillas, J. L., Joven, B., Rusinovich, O., Melero-González, R. B., ... Blanco, R. (2021). Treatment With Tofacitinib in Refractory Psoriatic Arthritis: A National Multicenter Study of the First 87 Patients in Clinical Practice. *The Journal of Rheumatology*, 48(10), 1552–1558. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201204>
- Ghoreschi, K., Jesson, M. I., Li, X., Lee, J. L., Ghosh, S., Alsup, J. W., ... O'Shea, J. J. (2011). Modulation of Innate and Adaptive Immune Responses by Tofacitinib (CP-690,550). *The Journal of Immunology*, 186(7), 4234–4243. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003668>
- Gladman, D. D., Dougados, M., Marzo-Ortega, H., Cadatal, M. J., Agarwal, E., Kinch, C. D., & Nash, P. (2025). Long-Term tofacitinib efficacy and safety in psoriatic arthritis with or without prior biologic DMARD exposure: A post hoc analysis. *Rheumatology Advances in Practice*, 9(2). <https://doi.org/10.1093/rap/rkaf008>
- Gladman, D. D., Orbai, A.-M., Gomez-Reino, J., Chang-Douglass, S., Leoncini, E., Burton, H. E., ... Hsu, M.-A. (2020). Network Meta-Analysis of Tofacitinib, Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, and Apremilast for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Current Therapeutic Research*, 93, 100601. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100601>
- Gladman, D., Rigby, W., Azevedo, V. F., Behrens, F., Blanco, R., Kaszuba, A., Kanik, K. S. (2017a). protocol Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 377(16), 1525–1536. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615977>
- Gladman, D., Rigby, W., Azevedo, V. F., Behrens, F., Blanco, R., Kaszuba, A., Kanik, K. S. (2017b). Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 377(16), 1525–1536. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615977>
- Gossec, L., Baraliakos, X., Kerschbaumer, A., De Wit, M., McInnes, I., Dougados, M., ... Smolen, J. S. (2020). EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), S700–S712. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>
- Gossec, L., Smolen, J. S., Gaujoux-Viala, C., Ash, Z., Marzo-Ortega, H., ... Van Der Heijde, D., Emery, P. (2012). European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(1), 4–12. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200350>
- Gossec, L., Smolen, J. S., Ramiro, S., De Wit, M., Cutolo, M., Dougados, M., ... Van Der Heijde, D. (2016). European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(3), 499–510. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337>

- Gossec, Laure, Kerschbaumer, A., Ferreira, R. J. O., Aletaha, D., Baraliakos, X., Bertheussen, H., ... Smolen, J. S. (2024). EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(6), 706–719. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225531>
- Gossec, Laure, McGonagle, D., Korotaeva, T., Lubrano, E., de Miguel, E., Østergaard, M., & Behrens, F. (2018). Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *The Journal of Rheumatology*, 45(1), 6–13. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170449>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2018). *Tofacitinib (psoriatic arthritis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 (Extract)*. Köln.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2019). *Tofacitinib (Psoriasis Arthritis) – Addendum zum Auftrag A18-51*. Köln.
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2023). DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 013-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SECUKINUMAB E INFLIXIMAB EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS PSORIÁSICA PERIFÉRICA ACTIVA QUE HAN MOSTRADO RESPUESTA INADECUADA A UN ANTI-TNF: ETANERCE. Retrieved from <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/03/Dict.-013.pdf>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2010). *Guía de Práctica Clínica (GPC) Uso de Terapia anti-TNF en Artritis Psoriásica del Adulto Evidencias y Recomendaciones*.
- Kerr, N. L. (1998). HARKing: Hypothesizing After the Results are Known. *Personality and Social Psychology Review*, 2(3), 196–217. https://doi.org/10.1207/s15327957pspr0203_4
- Kerschbaumer, A., Smolen, J. S., Ferreira, R. J. O. O., Bertheussen, H., Baraliakos, X., Aletaha, D., ... Gossec, L. (2024). Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(6), 760–774. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225534>
- Lembke, S., Macfarlane, G. J., & Jones, G. T. (2024). The worldwide prevalence of psoriatic arthritis—a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 63(12), 3211–3220. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae198>
- Leng, X., Lin, W., Liu, S. S., Kanik, K., Wang, C., Wan, W., ... Zeng, X. (2023). Efficacy and safety of tofacitinib in Chinese patients with active psoriatic arthritis: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *RMD Open*, 9(1), e002559. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002559>
- Leung, Y.-Y., Orbai, A.-M., Hojgaard, P., Holland, R., Mathew, A. J., Goel, N., ... Strand, V. (2021). OMERACT Filter 2.1 instrument selection for physical function domain in psoriatic arthritis: Provisional endorsement for HAQ-DI and SF-36 PF. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(5), 1117–1124. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.07.014>
- Leung, Y. Y., Bird, P., Haroon, M., Kishimoto, M., Shin, K., Mathew, A. J., ... Tam, L. S. (2025). The APLAR Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 28(8), 1–10. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.70372>
- Marchesoni, A., Olivieri, I., Salvarani, C., Pipitone, N., D'Angelo, S., Mathieu, A., ... Lubrano, E. (2017). Recommendations for the use of biologics and other novel

- drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 35(6), 0991–1010.
- McInnes, I. B., Anderson, J. K., Magrey, M., Merola, J. F., Liu, Y., Kishimoto, M., ... Behrens, F. (2021). Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 384(13), 1227–1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022516>
- Mease, P. J., Lertratanakul, A., Papp, K. A., van den Bosch, F. E., Tsuji, S., Dokoupilova, E., ... Tillett, W. (2021). Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologics: 56-Week Data from the Randomized Controlled Phase 3 SELECT-PsA 2 Study. *Rheumatology and Therapy*, 8(2), 903–919. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00305-z>
- Mease, Philip, Charles-Schoeman, C., Cohen, S., Fallon, L., Woolcott, J., Yun, H., ... Curtis, J. R. (2020). Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(11), 1400–1413. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216761>
- Mease, Philip, Hall, S., FitzGerald, O., van der Heijde, D., Merola, J. F., Avila-Zapata, F., ... Kanik, K. S. (2017). Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 377(16), 1537–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615975>
- Mease, PJ, Woolley, J. M., Bitman, B., Wang, B. C., Globe, D. R., & Singh, A. (2011). Minimally Important Difference of Health Assessment Questionnaire in Psoriatic Arthritis: Relating Thresholds of Improvement in Functional Ability to Patient-rated Importance and Satisfaction. *The Journal of Rheumatology*, 38(11), 2461–2465. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110546>
- Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., ... Bhushan, R. (2011). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(1), 137–174. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.055>
- Merola, J. F. F., Papp, K. A. A., Nash, P., Gratacós, J., Boehncke, W. H. H., Thaçi, D., ... Young, P. (2020). Tofacitinib in psoriatic arthritis patients: skin signs and symptoms and health-related quality of life from two randomized phase 3 studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(12), 2809–2820. <https://doi.org/10.1111/jdv.16433>
- Ministério Da Saúde. (2020). *Citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriaca ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos*. Brasília.
- Ministerio de Salud de Chile. (2023). *Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible - Artritis Psoriásica*. Santiago.
- Mongin, D., Lauper, K., Tureson, C., Hetland, M. L., Klami Kristianslund, E., Kvien, T. K., ... Courvoisier, D. S. (2019). Imputing missing data of function and disease activity in rheumatoid arthritis registers: what is the best technique? *RMD Open*, 5(2), e000994. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000994>
- Nash, P, Coates, L. C., Fleishaker, D., Kivitz, A. J., Mease, P. J., Gladman, D. D., ... Kanik, K. S. (2021a). Safety and efficacy of tofacitinib up to 48 months in patients

- with active psoriatic arthritis: final analysis of the OPAL Balance long-term extension study. *The Lancet Rheumatology*, 3(4), e270–e283. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00010-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00010-2)
- Nash, P., Coates, L. C., Kivitz, A. J., Mease, P. J., Gladman, D. D., Covarrubias-Cobos, J. A., ... Kanik, K. S. (2020). Safety and Efficacy of Tofacitinib in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study. *Rheumatology and Therapy*, 7(3), 553–580. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00209-4>
- Nash, Peter, Mease, P. J., Fleishaker, D., Wu, J., Coates, L. C., Behrens, F., ... Kanik, K. S. (2021b). Tofacitinib as monotherapy following methotrexate withdrawal in patients with psoriatic arthritis previously treated with open-label tofacitinib plus methotrexate: a randomised, placebo-controlled substudy of OPAL Balance. *The Lancet Rheumatology*, 3(1), e28–e39. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30339-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30339-8)
- National Institute for Health and Care Excellence. (2018). Tofacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs (TA543), TA543(TA543).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2017). Psoriasis : assessment and management, (September 2017), 1–58.
- Ogdie, A., Hur, P., Liu, M., Rebello, S., McLean, R. R., Dube, B., ... Mease, P. J. (2021). Effect of Multidomain Disease Presentations on Patients With Psoriatic Arthritis in the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *The Journal of Rheumatology*, 48(5), 698–706. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200371>
- Orbai, A.-M., de Wit, M., Mease, P., Shea, J. A., Gossec, L., Leung, Y. Y., ... Ogdie, A. (2017). International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(4), 673–680. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210242>
- Papp, K. A., Menter, M. A., Abe, M., Elewski, B., Feldman, S. R., Gottlieb, A. B., ... Wolk, R. (2015). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *British Journal of Dermatology*, 173(4), 949–961. <https://doi.org/10.1111/bjd.14018>
- Salvarani, C., Olivieri, I., Pipitone, N., Cantini, F., Marchesoni, A., Punzi, L., ... Matucci-Cerinic, M. (2006). Recommendations of the Italian society for rheumatology for the use of biologic (TNF- α blocking) agents in treatment of psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(1), 70–78.
- Salvarani, C., Pipitone, N., Marchesoni, A., Cantini, F., Cauli, A., Lubrano, E., ... Italian Society for Rheumatology. (2011). Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(3 Suppl 66).
- Schoels, M. M., Aletaha, D., Alasti, F., & Smolen, J. S. (2016). Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(5), 811–818. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207507>
- Scottish Medicines Consortium. (2019). Tofacitinib, 5mg film-coated tablet (Xeljanz®) SMC2116. Healthcare Improvement Scotland. <https://scottishmedicines.org.uk/media/4011/tofacitinib-xeljanz-final-dec-2018-amended-070119-for-website.pdf>
- Singh, J. A., Guyatt, G., Ogdie, A., Gladman, D. D., Deal, C., Deodhar, A., ... Reston, J. (2019). Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis

- Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*, 71(1), 5–32. <https://doi.org/10.1002/art.40726>
- Smolen, J. S., Schöls, M., Braun, J., Dougados, M., FitzGerald, O., Gladman, D. D., ... Heijde, D. van der. (2018). Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(1), 3–17. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211734>
- Sociedad Argentina de Reumatología. (2019). Guía Argentina de diagnóstico y tratamiento en Artritis Psoriásica. *Revista Argentina de Reumatología*, 30, 6–9.
- Sociedad Española de Reumatología. (2024). *Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica*.
- Strand, V., De Vlam, K., Covarrubias-Cobos, J. A., Mease, P. J., Gladman, D. D., Chen, L., ... Hsu, M. A. (2019). Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL beyond. *RMD Open*, 5(1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000808>
- Strand, V., de Vlam, K., Covarrubias-Cobos, J. A., Mease, P. J., Gladman, D. D., Graham, D., ... Hsu, M.-A. (2019). Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden—a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*, 5(1), e000806. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000806>
- Taylor, W., Gladman, D., Helliwell, P., Marchesoni, A., Mease, P., & Mielants, H. (2006). Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665–2673. <https://doi.org/10.1002/art.21972>
- The United States Food and Drug Administration. (2021). Janus Kinase (JAK) inhibitors: Drug Safety Communication - FDA Requires Warnings about Increased Risk of Serious Heart-related Events, Cancer, Blood Clots, and Death. Retrieved from <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/janus-kinase-jak-inhibitors-drug-safety-communication-fda-requires-warnings-about-increased-risk>
- The United States Food and Drug Administration. (2025). XELJANZ® (tofacitinib) tablets, for oral use.
- Tucker, L., Allen, A., Chandler, D., Ciurtin, C., Dick, A., Foulkes, A., ... Coates, L. C. (2022). Executive summary: The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. *Rheumatology (United Kingdom)*, 61(9), 3514–3520. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac260>
- van der Heijde, D., Aletaha, D., Carmona, L., Edwards, C. J., Kvien, T. K., Kouloumas, M., ... Dougados, M. (2015). 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(1), 8–13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206350>
- van Gestel, A. M., Haagsma, C. J., & van Riel, P. L. C. M. (1998). Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis & Rheumatism*, 41(10), 1845–1850. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199810)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K)
- Viola, R., Mastorino, L., Megna, M., Damiani, G., Gisondi, P., Argenziano, G., ... Ribero, S. (2024). Multi-failure psoriasis patients: characterization of the patients and

- response to biological therapy in a multicenter Italian cohort. *International Journal of Dermatology*, 63(3), 351–358. <https://doi.org/10.1111/ijd.17005>
- Ware, J., Kosinski, M., Bjorner, J., Turner-Bowker, D., Gandek, B., & Meruish, M. (2007). *User's manual for the SF-36v2 health survey* (Second). Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated.
- Wells, G. A., Boers, M., Shea, B., Brooks, P. M., Simon, L. S., Strand, C. V., ... Tugwell, P. S. (2005). Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition. *The Journal of Rheumatology*, 32(10), 2016 LP – 2024. Retrieved from <http://www.jrheum.org/content/32/10/2016.abstract>
- Winthrop, K. L., Yndestad, A., Henrohn, D., Danese, S., Marsal, S., Galindo, M., ... Cohen, S. B. (2023). Influenza Adverse Events in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ulcerative Colitis, or Psoriatic Arthritis in the Tofacitinib Clinical Development Programs. *Rheumatology and Therapy*, 10(2), 357–373. <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00507-z>
- Wong, W. K., Boscardin, W. J., Postlethwaite, A. E., & Furst, D. E. (2011). Handling missing data issues in clinical c for rheumatic diseases. *Contemporary Clinical Trials*, 32(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2010.09.001>
- Ytterberg, S. R., Bhatt, D. L., Mikuls, T. R., Koch, G. G., Fleischmann, R., Rivas, J. L., ... Connell, C. A. (2022). Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 386(4), 316–326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir tofacitinib debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Adultos con artropatía psoriásica con predominio periférico, activa, con respuesta inadecuada al tratamiento convencional ² , terapia anti-TNF disponible en EsSalud ³ y secukinumab ⁴ .
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento⁵	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: 1. Diagnóstico de artritis psoriásica, según los criterios de clasificación de CASPAR⁶. 2. Enfermedad activa definida como aquella que causa síntomas inaceptables para el paciente y que el médico tratante los atribuya a la artritis psoriásica: esto debe incluir la presencia de articulaciones inflamadas y dolorosas, y puede asociarse a dactilitis, entesitis, compromiso axial, afectación cutánea/ungueal activa, y manifestaciones extraintestinales; o un puntaje según la escala DAPSA⁷ > 4. 3. Predominio periférico definido como aquel fenotipo que causa mayor carga según evaluación clínica, y esté caracterizado por la afectación de al menos 3 de 68 articulaciones dolorosas y 3 de 66 articulaciones inflamadas o un puntaje según la escala DAPSA⁷ > 4. 4. Respuesta inadecuada al tratamiento previo con secukinumab bajo los siguientes escenarios: falla primaria, secundaria o intolerancia. ● Falla primaria: ausencia de remisión clínica (puntaje de puntaje de DAPSA⁷ > 4) tras inicio de terapia con secukinumab luego de al menos 3 meses. ● Falla secundaria: pérdida de respuesta terapéutica alcanzada tras el uso de secukinumab luego de 2 evaluaciones consecutivas en al menos 6 meses. ● Intolerancia: presencia de eventos adversos asociados a secukinumab que ameriten la discontinuación del tratamiento según la ficha técnica aprobada por DIGEMID. 5. No presentar contraindicación de uso según la ficha técnica (FT) de DIGEMID. 6. Cumplir con las condiciones establecidas en las advertencias y precauciones especiales de empleo según la FT, de corresponder.

Presentar la siguiente información⁵ en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N.º 7	Se debe enviar un informe a los seis meses adjuntando la siguiente información: 1. Evolución del cuadro clínico del paciente. 2. Actividad de la enfermedad evaluada cada 3 meses empleando las siguientes escalas: DAPSA⁷ y el número de articulaciones dolorosas e inflamadas empleando el conteo 68/66. 3. Radiografías de las articulaciones periféricas clínicamente afectadas anualmente. Evaluación empleando el índice Sharp Van Der Heijde modificado para artritis psoriásica. 4. Reporte de tratamientos concomitantes. Los profesionales que brindan servicios de salud al paciente deben identificar, notificar y registrar en la historia clínica todas las sospechas de reacciones adversas al medicamento, de presentarse, a fin de que el Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la IPRESS pueda realizar la evaluación de causalidad correspondiente⁸, en concordancia con lo establecido en el apartado “Seguridad del producto farmacéutico” del Anexo N.º 7.
Criterios para la suspensión del medicamento	• Reacciones adversas serias, de corresponder. • Infecciones graves. • Linfopenia, neutropenia o anemia⁹.

1. El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de reumatología.
2. Incluye el uso de AINES asociado o no a corticoides, y FARME sintéticos convencionales disponibles en ESSALUD
3. Etanercept, infliximab y adalimumab.
4. Asociado a un FARME sintético convencional disponible en EsSalud según tolerancia o contraindicación.
5. El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.
6. Para que un paciente cumpla con los criterios CASPAR debe de presentar al menos 3 puntos según la siguiente clasificación: 1) Psoriasis actual en la piel o cuero cabello diagnosticado por un dermatólogo o reumatólogo (2 puntos), historia personal (1 punto) e historia familiar de psoriasis (2do o 3er grado) (1 punto); 2) Distrofia ungueal psoriásica típica que incluye onicólisis, *pitting* e hiperqueratosis observados en el examen físico actual (1 punto); 3) Factor reumatoide negativo determinado por cualquier método menos látex (1 punto); 4) Dactilitis actual o previa diagnosticada por un reumatólogo (1 punto); 5) Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular en las radiografías de manos o pies (1 punto) (Taylor et al., 2006).
7. Por sus siglas en inglés de Actividad de la Enfermedad en la Artritis Psoriásica. Se valora sumando el resultado numérico obtenido a partir de 5 componentes: recuento de articulaciones inflamadas (0 a 66), recuento de articulaciones dolorosas (0 a 68), evaluación global del paciente (0 a 10 cm según escala visual analógica), evaluación del dolor del paciente (0 a 10 cm según escala visual analógica) y proteína C reactiva (mg/dL). Una sumatoria de ≤ 4 puntos se correlacionan con remisión clínica; de 4 a ≤ 14 se interpreta como actividad baja; de >14 a ≤ 28 como actividad moderada y > 28 como actividad alta (Schoels, Aletaha, Alasti, & Smolen, 2016).
8. Según lo establecido en la Directiva N.º 006-GG-ESSALUD-2026 “Disposiciones para regular el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el Seguro Social de Salud - ESSALUD” aprobada por Resolución de Gerencia General N.º 556-GG-ESSALUD-2026.⁹ Según valores de laboratorio establecidos en ficha técnica aprobada por DIGEMID.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla N.º 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2025		Resultado
Estrategia	# 1	(Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR Psoriatic Arthrit*[tiab] OR Psoriasis Arthropathic*[tiab]) AND (Tofacitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR TFNB[tiab] OR JAKi[tiab] OR JAK-STAT[tiab] OR JAK1[tiab] OR JAK2[tiab] OR JAK3[tiab] OR TYK2[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	136

Tabla N.º 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Arthritis, Psoriatic	805
	#2	(Psoriatic NEAR/1 Arthrit*):ti,ab,kw	3466
	#3	(Psoriasis NEAR/1 Arthropathic*):ti,ab,kw	9
	#4	#1 OR #2 OR #3	3467
	#5	Tofacitinib:ti,ab,kw	1361
	#6	Xeljanz:ti,ab,kw	33
	#7	TFNB:ti,ab,kw	0
	#8	JAKi:ti,ab,kw	200
	#9	JAK-STAT:ti,ab,kw	249
	#10	JAK1:ti,ab,kw	932
	#11	JAK2:ti,ab,kw	889
	#12	JAK3:ti,ab,kw	142
	#13	TYK2:ti,ab,kw	260
	#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3223
	#15	#4 AND #14	241

Tabla N.º 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2025	Resultado
---------------	--	-----------

Estrategia	#1	(MH:(Arthritis, Psoriatic) OR (Psoriatic Arthrit*) OR (Artritis Psoria*) OR (Artride Psoria*) OR (Psoriasis Arthropathic*) OR (Psoriasis Artropática*) OR (Psoriase Artropática*)) AND ((Tofacitinib) OR (Xeljanz) OR (TFNB) OR (JAKi) OR (JAK-STAT) OR (JAK1) OR (JAK2) OR (JAK3) OR (TYK2))	13
-------------------	-----------	---	----

Tabla N.º 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo.

Autor (año)	Título	Razón de exclusión
Guías de práctica clínica		
(Sociedad Española de Reumatología, 2024)	Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica	Población diferente (No se enfoca en pacientes con falla previa a FARMEb)
(Fernández-Ávila et al., 2023)	<i>Clinical practice guideline for the treatment of psoriatic arthritis in Colombia</i>	Población diferente (No se enfoca en pacientes con falla previa a FARMEb)
(Tucker et al., 2022)	<i>Executive summary: The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs</i>	Población diferente (No se enfoca en pacientes con falla previa a FARMEb)
(Chinese Medical Association, 2022)	<i>Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Psoriasis in China: 2019 Concise Edition</i>	No reporta un sistema de gradación de recomendaciones
(Gossec et al., 2020)	<i>EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update</i>	Versión antigua de una publicación ya incluida
(Smolen et al., 2018)	<i>Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force</i>	No contiene recomendación relacionada al uso de inhibidores JAK
(Marchesoni et al., 2017)	<i>Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology</i>	Población diferente (No se enfoca en pacientes con falla previa a FARMEb)
(National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017)	<i>Psoriasis: assessment and management</i>	Población diferente (No se enfoca en artritis psoriasica)
(Gossec et al., 2016)	<i>European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update</i>	Version antigua de una publicación ya incluida
(Gossec et al., 2012)	<i>European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies</i>	Version antigua de una publicación ya incluida
(Menter et al., 2011)	<i>Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions</i>	No contiene recomendación relacionada al uso de inhibidores JAK
(Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010)	Guía de Práctica Clínica GPC Uso de Terapia anti-TNF en Artritis Psoriásica del Adulto Evidencias y Recomendaciones	No contiene recomendación relacionada al uso de inhibidores JAK

(Salvarani et al., 2011)	<i>Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology.</i>	No contiene recomendación relacionada al uso de inhibidores JAK
(Salvarani et al., 2006)	<i>Recommendations of the Italian society for rheumatology for the use of biologic (TNF-α blocking) agents in treatment of psoriatic arthritis</i>	No contiene recomendación relacionada al uso de inhibidores JAK
Revisiones sistemáticas		
(Kerschbaumer et al., 2024)	<i>Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis</i>	Incluye un solo estudio primario relacionado a tofacitinib que ha sido incluido en el presente dictamen
Ensayos clínicos		
(Nash et al., 2021a)	<i>Safety and efficacy of tofacitinib up to 48 months in patients with active psoriatic arthritis: final analysis of the OPAL Balance long-term extension study</i>	Resultados finales de la fase de extensión de los ensayos clínicos OPAL Beyond y OPAL Broaden. En el presente dictamen se ha incluido un estudio que considera ambos con un tiempo de seguimiento mayor
(Nash et al., 2020)	<i>Safety and Efficacy of Tofacitinib in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study</i>	Resultados interinos de la fase de extensión de los ensayos clínicos OPAL Beyond y OPAL Broaden. En el presente dictamen se ha incluido un estudio que considera ambos con un tiempo de seguimiento mayor
(Merola et al., 2020)	<i>Tofacitinib in psoriatic arthritis patients: skin signs and symptoms and health-related quality of life from two randomized phase 3 studies</i>	Combina resultados de los ensayos OPAL Beyond y OPAL Broaden y realiza una evaluación del componente dérmico de la artritis psoriásica
(Strand, de Vlam, et al., 2019)	<i>Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden—a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>	Población diferente (Evalúa a pacientes con falla a FARMEsc)
(Philip Mease et al., 2017)	<i>Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis</i>	Población diferente (Evalúa a pacientes con falla a FARMEsc)
(Leng et al., 2023)	<i>Efficacy and safety of tofacitinib in Chinese patients with active psoriatic arthritis: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study</i>	Población diferente (Evalúa a pacientes con falla a FARMEsc, no se excluyó a pacientes que habían sido expuestos a anti-TNF). En el presente dictamen se ha incluido un estudio que mostró los resultados de aquellos con respuesta inadecuada a anti-TNF
Estudios observacionales		

(Galíndez- Agirregoikoa et al., 2021)	<i>Treatment With Tofacitinib in Refractory Psoriatic Arthritis: A National Multicenter Study of the First 87 Patients in Clinical Practice</i>	Estudio retrospectivo de un solo brazo tipo evidencia de la vida real
---	---	---

Tabla N.º 5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II.

Dominios e ítems	EULAR 2023	GRAPP A 2021	PANLAR 2024	CMR 2021	SBR 2021	APLAR 2025	SAR 2019	ACR/ FNP 2019
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración								
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7	7	7	7	6	6	7
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	6	7	7	7	7	6	7
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	3	7	1	1	1	1	1
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7	7	3	3	5	7	7
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	1	7	1	1	1	1	1
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	3	7	2	2	1	2	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	1	4	2	1	4	1	3
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7	2	5	1	1	2	1	2
Subtotal del dominio	48	30	51	24	23	27	25	35
	83%	46%	90%	33%	31%	40%	35%	56%
Dominio 6 - Independencia Editorial								
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	4	1	1	7	7	4	7	4
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador.	4	4	4	2	1	2	2	7
Subtotal del dominio	8	5	5	9	8	6	9	11
	50%	25%	25%	58%	50%	33%	58%	75%
Total	67%	35%	57%	46%	41%	36%	47%	66%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo).

EULAR: Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología; GRAPPA: Grupo para la Investigación y Medición de la Psoriasis y de la Artritis Psoriásica; PANLAR: Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología; CMR: Colegio Mexicano de Reumatología; SBR: Sociedad Brasileña de Reumatología; APLAR: Liga de Asociaciones de Reumatología de Asia Pacífico; SAR: Sociedad Argentina de Reumatología. ACR/FNP: Colegio Americano de Reumatología/Fundación Nacional del Reumatología.

Tabla N.º 6. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane del ECA OPAL Beyond.

Desenlace	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Respuesta clínica					a,b		c
Calidad de vida					d		c
Eventos adversos					e		

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos alto riesgo de sesgo, y los amarillos riesgo de sesgo poco claro.

^a Se ha identificado la discontinuación de participantes de forma desigual para los brazos de placebo 14.5% y tofacitinib 5mg 6.8%. El 23% de los que han discontinuado presentaron una respuesta clínica insuficiente. Adicionalmente, los resultados se basaron en el 91.4% de los datos.

^b Se empleó *Last Observation Carried Forward* como método de imputación. Este método toma el último dato observado para completar aquellos datos perdidos. Dentro de sus principales limitaciones se incluyen que se podrían generar resultados sesgados al no reflejar si los pacientes mejoraron o empeoraron.

^c El análisis jerárquico pre-planificado en base a resultados respuesta clínica y calidad de vida se truncó debido a la no significancia de una de las comparaciones. Esto limita la validez de los resultados posteriormente obtenidos.

^d Se ha identificado la discontinuación de participantes de forma desigual para los brazos de placebo 14.5% y tofacitinib 5mg 6.8%. El 23% de los que han discontinuado presentaron una respuesta clínica insuficiente. Adicionalmente, los resultados se basaron en el 91.1% de los datos.

^e Se ha identificado la discontinuación de participantes de forma desigual para los brazos de placebo 14.5% y tofacitinib 5mg 6.8%. El 29% de los que han discontinuado presentaron un evento adverso relacionado al placebo o a tofacitinib.

Tabla 7. Evaluación metodológica de estudios no aleatorizados incluidos según el instrumento ROBINS-I.

Desenlace (estudio)	Sesgo debido a factores de confusión	Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos	Sesgo en la medición de resultados	Sesgo en la selección del resultado informado	Sesgo global
Eventos adversos (Gladman D, et al., 2025)	Serio ¹	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Serio ²	Serio ³

¹ Se consideró como serio debido a la presencia de confusores esperado en este estudio post-hoc, que, a pesar de emplear un ajuste por el tiempo de exposición a la intervención, no se han considerado otras relevantes para el contexto como la severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades, las cuales pueden condicionar la aparición de distintos eventos adversos.

² Se consideró como serio dado que la evaluación de los eventos adversos (EA) puede verse influenciada por el conocimiento del evaluador al realizar un monitoreo más exhaustivo o esperar el desarrollo de ciertos EA. Si bien este estudio post-hoc combinó distintos estudios, el ECOPAL Balance se dio bajo un diseño etiqueta abierta y representó el mayor tiempo de seguimiento.

³ Calificación final debido a que al menos un criterio fue categorizado como "serio", según lo descrito por el instrumento ROBINS-I.