

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis psoriásica

IPT, 41/2019. V1

Fecha de publicación: 9 de octubre de 2019†

La artritis psoriásica (APs) es una espondiloartropatía seronegativa (con factor reumatoide negativo), con afectación axial, dactilitis y entesitis, que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con psoriasis cutánea (1). Se trata de una patología crónica, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de inflamación, deformidad y destrucción articular. La prevalencia estimada en Europa es de 0,05-0,21%, afectando el 11-42% de los pacientes con psoriasis cutánea (1). La evolución de la enfermedad afecta a la calidad de vida y contribuye a la discapacidad laboral de los pacientes (2). Algunos trabajos publicados (3) estiman que el impacto de la Artritis psoriásica es comparable a la de artritis reumatoide.

El abordaje farmacológico incluye antiinflamatorios no esteroideos, corticoides intraarticulares, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, con la incorporación en la última década de agentes biológicos, en especial anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab), para las formas resistentes o de afectación más grave (1-4). Otros FAME biológicos que cuentan con la indicación son ustekinumab (antagonista IL-12/23), abatacept (CTLA4-Ig) y secukinumab (antagonista IL-17A). Estos agentes han demostrado una eficacia en la progresión de la enfermedad, pero no se hallan exentos de problemas de seguridad. Asimismo, apremilast, FAME no biológico inhibidor de la fosfodiesterasa 4, también está indicado en APs.

TOFACITINIB (XELJANZ®)

Tofacitinib está autorizado en las siguientes indicaciones (5):

- Artritis reumatoide

“Tofacitinib en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado”.

- Artritis psoriásica (objeto de este informe)

“Tofacitinib en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad”.

Colitis ulcerosa

“Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido

intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico”.

La dosis recomendada en APs y artritis reumatoide es de 5 mg administrados vía oral dos veces al día, con/sin alimentos.

La dosis diaria total de tofacitinib debe reducirse a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y en pacientes que tomen de forma concomitante 1 o más fármacos con una inhibición moderada del CYP3A4, así como una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (5).

Se establecen recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR < 30ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) (5 mg, una vez al día). Asimismo, podrían ser necesarios ajustes /o interrupciones transitorias de dosis en interacciones medicamentosas o en función de las toxicidades (anemia, linfopenia, neutropenia).

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pacientes con tuberculosis activa, infecciones graves y activas (sepsis o infecciones oportunistas), así como en el embarazo y durante la lactancia.

Farmacología (5,6)

Tofacitinib es un inhibidor de la familia de las quinasas de Janus (JAK), enzimas encargadas de la transducción de la señal intracelular desde los receptores de la superficie celular para ciertas citoquinas y factores de crecimiento, y activadores de la transcripción. Tofacitinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK3, lo cual reduce las señales de interleuquinas e interferones, modulando así la respuesta inflamatoria e inmune.

Eficacia (5,6)

La eficacia y la seguridad de tofacitinib se evaluó en 2 estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (OPAL BROADEN y OPAL BEYOND) (7,8) en pacientes adultos con APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas a la palpación) y con psoriasis en placas activa. En el estudio OPAL BROADEN (pacientes naïve a agentes anti-TNF) se incluyó además un comparador activo (adalimumab 40 mg/2 semanas, vía subcutánea).

En ambos estudios los criterios de valoración principal de eficacia se realizó mediante las co-variables “tasa de respuesta ACR20”[‡] y el cambio del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI)[§] en el mes 3 desde el inicio del estudio. Como variables secundarias se incluyeron, entre otras: tasa de respuesta ACR50 y ACR70, el índice entesítico de Leeds (LEI); de la gravedad de la dactilitis (DSS); PASI75 (“Psoriasis Area and Severity Index”, proporción de pacientes con una mejoría del 75% de la afectación cutánea, valoración del componente físico y mental de la encuesta de salud SF-36, versión 2 (“Short Form Health Survey version 2” [SF-36v2]), y evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue: FACIT-F]).

Asimismo, en el estudio OPAL BROADEN, la progresión del daño articular estructural (variable secundaria) se evaluó radiográficamente utilizando el índice total de Sharp modificado (mTSS) por van der Heijde y la proporción de pacientes con progresión radiográfica (aumento del mTSS desde el inicio del estudio mayor de 0,5) se evaluó en el mes 12. En ambos estudios se incluyeron dos dosis de tofacitinib, 5mg y 10mg. No obstante, solo la dosis de 5mg/2 veces al día se autorizó, por lo que este informe se centra en la dosis autorizada de tofacitinib.

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de febrero de 2019.

[‡] American College of Rheumatology

[§] Del inglés, Disability Index of the Health Assessment Questionnaire

El estudio OPAL BROADEN evaluó a 422 pacientes con respuesta inadecuada previa o intolerancia a un FAME (MTX en el 92,7% de los pacientes); el 32,7% de los pacientes había tenido una respuesta previa inadecuada a más de 1 FAME. Todos los pacientes eran naïve a anti-TNF y recibieron 1 FAME convencional de forma concomitante (83,9% MTX, 9,5% sulfasalazina y el 5,7% leflunomida) durante el estudio. La mediana de la duración de la APs fue de 3,8 años. La mayoría de los pacientes incluidos (99,1%) tenían ≥ 5 articulaciones afectadas y el 79,9% y el 56,2% de los pacientes padecían entesitis y dactilitis, respectivamente.

Los pacientes fueron aleatorizados (2:2:2:1:1) a: tofacitinib 5mg/dos veces al día; tofacitinib 10mg/dos veces al día; adalimumab 40mg/2 semanas y placebo. Los pacientes inicialmente aleatorizados a tofacitinib y adalimumab continuaron el tratamiento durante 12 meses, mientras que los asignados a placebo fueron re-aleatorizados de forma ciega a la semana 12 (1:1) a tofacitinib 5mg o 10mg y se trataron hasta el mes 12. Se les permitió mantener dosis estables de AINE, corticoides, opioides y paracetamol durante el estudio (6), así como rescate con paracetamol y opioides.

El estudio OPAL BEYOND evaluó a 394 pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un anti-TNF, de los cuales 36% presentaban respuesta inadecuada a más de 1 FAME biológico. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con 1 FAME convencional (71,6% MTX; 15,7% sulfasalazina y 8,6% leflunomida). La mediana de la duración de la AP fue de 7,5 años. Al inicio del estudio, el 80,7% y el 49,2% de los pacientes padecían entesitis y dactilitis, respectivamente.

Los pacientes fueron aleatorizados (2:2::1:1) a: tofacitinib 5mg/dos veces al día; tofacitinib 10mg/dos veces al día; y placebo. Los pacientes inicialmente aleatorizados a tofacitinib continuaron el tratamiento durante 6 meses, mientras que los asignados a placebo fueron re-aleatorizados de forma ciega a la semana 12 (1:1) a tofacitinib 5mg o 10mg y se trataron hasta el mes 6.

Los pacientes que participaron en los ensayos pivotaes podían participar en un estudio de extensión, abierto y con seguimiento a largo plazo (estudio A3921092, OPAL BALANCE). En este estudio se incluyeron un total de 685 pacientes (ambas dosis de tofacitinib+FAME convencional) y continúa en marcha en el momento de elaboración de este informe.

Resultados

Los principales resultados de eficacia se resumen en las tablas 1 y 2.

El tratamiento con tofacitinib 5mg produjo tasas de respuesta ACR20 significativamente mayores en comparación con el placebo en el mes 3, tanto en pacientes naïve a anti-TNF (OPAL BROADEN) como en aquellos que con respuesta inadecuada anti-TNF (OPAL BEYOND). La tasa de respuesta HAQ-DI (definida como una disminución desde el inicio del estudio $\geq 0,35$) en el mes 3 en ambos estudios fue del 53% y el 50%, respectivamente (OPAL BROADEN y OPAL BEYOND), en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, del 31% y el 28%, respectivamente, en pacientes que recibieron placebo, y del 53% en pacientes que recibieron adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (OPAL BROADEN).

Los resultados del resto de variables secundarias y de en los subgrupos relevantes fueron consistentes.

Los datos disponibles (estudios pivotaes y datos preliminares del estudio abierto de extensión) indican que la eficacia de tofacitinib 5mg se mantiene al menos hasta el mes 15 de tratamiento.

Tabla 1. Proporción (%) de pacientes con APs que alcanzaron una respuesta clínica y cambio medio respecto a los valores iniciales en los estudios OPAL BROADEN y OPAL BEYOND

Grupo de tratamiento	Pacientes con respuesta inadecuada a FARME sintéticos convencionales ^a (que no habían recibido iTNF previamente)			Pacientes con respuesta inadecuada a iTNF ^b	
	Placebo	OPAL BROADEN ^c	OPAL BEYOND ^c	Placebo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día
		Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Adalimumab 40 mg SC q2W		
N	105	107	106	131	131
ACR20	33%				
Mes 3	NA	50% ^{d,*}	52% [*]	24%	50% ^{d,***}
Mes 6	NA	59%	64%	NA	60%
Mes 12	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
Mes 3	10%	28% ^{e,***}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Mes 6	NA	38%	42%	NA	38%
Mes 12	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
Mes 3	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
Mes 6	NA	18%	30%	NA	21%
Mes 12	NA	23%	29%	-	-
Δ LEIF					
Mes 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Mes 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Mes 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
Δ DSS ^f					
Mes 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Mes 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Mes 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Mes 3	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
Mes 6	N	46%	55%	NA	34%
Mes 12	NA	56%	56%	-	-

*p nominal $\leq 0,05$; ** p nominal $< 0,001$; *** p nominal $< 0,0001$ para el tratamiento activo frente a placebo en el mes 3.

a Respuesta inadecuada a al menos 1 FAME convencional.

b Respuesta inadecuada a al menos 1 anti-TNF debido a falta de eficacia y/o intolerancia.

c OPAL BEYOND tuvo una duración de 6 meses.

d Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor $p \leq 0,05$ por el análisis descendente pre-especificado.

e Alcanzó la significación estadística dentro de las respuestas ACR (ACR50 y ACR70) a un valor $p \leq 0,05$ por el análisis descendente pre-especificado.

f Para pacientes con una puntuación al inicio del tratamiento > 0 .

g Para pacientes con un ASC (área de Superficie Corporal) al inicio del tratamiento $\geq 3\%$ y PASI > 0 .

Tabla 2: Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en los estudios de APs OPAL BROADEN y OPAL BEYOND

Grupo de tratamiento	Cambio en la media de los mínimos cuadrados desde el inicio del estudio en el HAQ-DI				
	Pacientes con respuesta inadecuada a FARME sintéticos convencionales ^a (que no habían recibido iTNF previamente)			Pacientes con respuesta inadecuada a iTNF ^b	
	Placebo	OPAL BROADEN ^c	OPAL BEYOND ^c	Placebo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día
		Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Adalimumab 40 mg SC q2W		
N	104	107	106	131	129
Mes 3	-0,18	-0,35 ^{e,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{e,***}
Mes 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Mes 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* p nominal $\leq 0,05$; *** p nominal $< 0,0001$ para el tratamiento activo frente a placebo en el mes 3.

a Respuesta inadecuada a al menos 1 FAME.

b Respuesta inadecuada a al menos 1 anti-TNF.

c Alcanzó la significación estadística globalmente a un valor $p \leq 0,05$ por el análisis descendente pre-especificado

Con respecto a la progresión radiológica del daño articular estructural, evaluado con mTSS a los 12 meses en el estudio OPAL BROADEN, el 96% de los pacientes que recibieron tofacitinib

5mg/12h y 98% de los que recibieron adalimumab no presentaron progresión radiológica (aumento del mTSS desde el inicio del estudio menor o igual a 0,5).

Seguridad (5,6)

Los datos de seguridad en la indicación de APs provienen principalmente de los 2 estudios pivotaes y el estudio de extensión. En total, 738 pacientes se trataron con tofacitinib (ambas dosis) en el programa de APs.

Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con tofacitinib 5mg (al mes 3) fueron: nasofaringitis (5,9%), infección del tracto respiratorio superior (5,0%), cefalea (3,8%) y diarrea (3,4%), en comparación con los tratados con placebo (2,5%, 4,7%, 4,7% y 0,4%, respectivamente) o adalimumab (4,7%, 2,8%, 4,7% y 0,9%, respectivamente). Un 2,1% de pacientes tratados con tofacitinib 5mg discontinuaron el tratamiento por efectos adversos en los 3 primeros meses del periodo controlado con placebo, principalmente por infecciones, en comparación con 2,5% y 1,9% de discontinuaciones en los tratados con placebo y adalimumab, respectivamente.

Con respecto a eventos adversos graves durante el periodo controlado con placebo, fueron notificados en 1,7%, de pacientes, tratados con tofacitinib 5mg, y con placebo y en 0,9% de los tratados con adalimumab.

En líneas generales, el perfil de seguridad observado en pacientes con APs activa tratados con tofacitinib es consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide, en términos del tipo y frecuencia de efectos adversos observados. No se detectaron nuevas señales.

A continuación se describen algunos de los efectos adversos de especial interés.

Infecciones

Los datos disponibles a 12 meses de la cohorte de tratamiento indican una incidencia de infecciones graves (por 100 pacientes-año) de 1,99 en los tratados con tofacitinib 5mg/12h, en comparación con 1,08 en el grupo de adalimumab. La infección grave más frecuente fue la neumonía. La frecuencia fue ligeramente más elevada en pacientes diabéticos y aquellos previamente tratados con anti-TNF o con uso concomitante de corticoides sistémicos.

Al igual que en la indicación de artritis reumatoide, en pacientes con APs no se recomienda iniciar tratamiento con tofacitinib en pacientes con infecciones activas y se recomienda precaución en aquellos pacientes con infecciones recurrentes, u otras situaciones concomitantes que predispongan a la infección. Además, se recomienda seguimiento de los pacientes por la posible aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con tofacitinib. El tratamiento debe interrumpirse en caso de infecciones graves o infecciones oportunistas.

Reactivación de infecciones latentes

La incidencia de infección por herpes zóster (por 100 pacientes-año) en la cohorte de tratamiento a 12 meses fue 1,5 en los tratados con tofacitinib 5mg/12h, mientras que no se notificó ningún caso en los pacientes tratados con placebo o adalimumab.

La mayoría de los casos notificados afectaban a un solo dermatoma y no se notificó ningún caso de infección diseminada por herpes zóster.

Al igual que en la indicación en artritis reumatoide, el riesgo de infección parece ser más alto en ciertos grupos de pacientes: >65 años, origen japonés o coreano, antecedente de tratamiento previo con anti-TNF.

Con respecto a la vacunación frente al herpes zoster, debe considerarse la vacunación previa al inicio del tratamiento con

tofacitinib, en particular, en pacientes con alto riesgo de reactivación. Para ello deben de tenerse en cuenta las guías de vacunación vigentes.

Se desconoce el riesgo de reactivación de otras infecciones virales, como la hepatitis viral.

No se notificaron casos de tuberculosis ni de otras infecciones oportunistas en pacientes del programa de APs.

Alteraciones hematológicas/pruebas de laboratorio (5)

El tratamiento con tofacitinib se ha asociado a descensos dosis-dependiente del recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos. Por ello se recomienda no iniciar o continuar tratamiento en pacientes con recuentos absolutos de linfocitos <750 células/mm³ o neutrófilos <1.000 células/mm³.

Se han observado también descensos de los niveles de hemoglobina, por lo que no se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con valores de Hb <9g/dl.

En base a estos hallazgos, se recomienda monitorizar los niveles de neutrófilos, de linfocitos y de hemoglobina a nivel basal, tras 4-8 semanas de tratamiento, y posteriormente de forma regular cada 3 meses. Asimismo, se han establecido recomendaciones sobre ajuste de dosis en base a los niveles de neutrófilos, linfocitos y hemoglobina.

El tratamiento con tofacitinib se ha asociado a elevaciones de enzimas hepáticas (ALT y AST) y a elevaciones en parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, y HDL) en algunos pacientes. Por ello se recomienda monitorizar enzimas hepáticas y parámetros lipídicos antes de iniciar tratamiento con tofacitinib y de forma periódica durante el mismo.

En el desarrollo clínico de APs se observaron 10 neoplasias, con una tasa de 0,72/100 pacientes-año (6).

DISCUSIÓN

Las guías de práctica clínica relevantes en nuestro entorno, recomiendan MTX como tratamiento inicial de elección en pacientes con APs por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis. En caso de intolerancia o contraindicación a MTX se pueden utilizar otros FAME sintéticos convencionales como por ejemplo, leflunomida, o sulfasalazina. En general, el uso de FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos (de forma preferente en combinación con FAME convencionales) se reserva a pacientes con fallo a los FAME convencionales. Sobre la base de la amplia experiencia de uso, se sigue dando prioridad en nuestro entorno al uso de anti-TNFs frente a otros FAME biológicos en pacientes con insuficiente respuesta a FAME convencionales. Asimismo, las guías clínicas a nivel nacional y europeo aún no han incorporado en sus algoritmos de tratamiento algunas de las nuevas moléculas autorizadas en APs, como los FAME dirigidos.

Tofacitinib es un inhibidor de las Kinasas JAK 1 y 3 que está autorizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica (objeto de este informe) y colitis ulcerosa.

La eficacia de tofacitinib en APs se ha evaluado en dos estudios fase III (OPAL BEYOND y OPAL BROADEN), aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ambos ensayos) y adalimumab (solo OPAL-BROADEN). Ambos estudios se llevaron a cabo en pacientes con artritis psoriásica y con psoriasis. La población incluida se considera representativa de la población diana.

Tofacitinib 5mg cada 12h +FAME convencional demostró ser superior a placebo (+FAME convencional) en las co-variables principales (ACR20, HAQ-DI) en ambos estudios pivotaes. El uso de ACR20 como variable principal es requerido desde el punto de vista regulatorio, sin embargo, el cumplir los criterios de ACR50 y ACR70 se considera más relevante desde el punto de vista clínico.

En los estudios pivotaes, 28-30% de los pacientes tratados con tofacitinib 5mg/12h lograron un ACR50 (mes 3). Con respecto al ACR70, criterio habitualmente difícil de alcanzar en la mayoría de los pacientes, el 17% de pacientes lo alcanzaron, aunque los resultados fueron estadísticamente significativos solo en el estudio OPAL-BROADEN (pacientes naïve a biológicos). Los estudios pivotaes también han demostrado beneficio en la prevención del daño estructural, en la calidad de vida y el grado de fatiga y dolor de los pacientes.

El estudio OPAL-BROADEN incluía una rama control con adalimumab a dosis habituales. En dicho estudio, adalimumab obtuvo resultados consistentes con su perfil conocido. No obstante, no se dispone de datos de la comparación estadística formal entre tofacitinib y adalimumab ya que el estudio no estaba diseñado para ello (6,7), por lo que en la actualidad no se dispone de datos comparativos directos con anti-TNF, FAME convencionales (clásicos o dirigidos) o FAME biológicos.

En los pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF (estudio OPAL-BEYOND), los resultados obtenidos fueron similares a los de la población global de ambos estudios. Con respecto a los resultados en pacientes con entesitis y/o dactilitis parecen menos consistentes que en otros grupos de pacientes, aunque podría deberse a que el estudio no disponía de poder estadístico para detectar diferencias. Asimismo, existen pocos datos sobre el uso de tofacitinib en pacientes con afectación axial, si bien este hecho es compartido con otros FAME. Esta limitación deberá tenerse en cuenta a la hora de valorar las opciones de tratamiento para pacientes con esta afectación predominantemente.

El número de pacientes en tratamiento concomitante con FAME distintos a MTX (leflunomida y sulfasalazina) ha sido muy bajo en los ensayos clínicos, lo cual refleja la práctica clínica asistencial, donde el número de pacientes tratados con estos FAME convencionales es mucho menor que los tratados con MTX.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, está en línea con el perfil de reacciones previamente descritas en la indicación de artritis reumatoide. No obstante, la tasa de neoplasias observada para tofacitinib (0,72/100 pacientes-año) fue ligeramente superior a la observada con otras terapias utilizadas en la artritis psoriásica (0,35-0,50/100 pacientes-año) (6). Se trata de un riesgo conocido para FAME, en particular los biológicos. La evidencia disponible actualmente no parece sugerir un mayor riesgo para tofacitinib en comparación con otros FAME. En la actualidad, la seguridad de tofacitinib se está evaluando en un estudio post-autorización (6).

Si bien se trata de un perfil de seguridad complejo, que requiere monitorización estrecha, estas necesidades de seguimiento no parecen diferir sustancialmente de las que manejan habitualmente los médicos especialistas en APs.

En el manejo de pacientes con APs se deben seguir los principios generales establecidos en las guías clínicas de consenso (9,10). De acuerdo a estas recomendaciones, se debe iniciar el tratamiento farmacológico de forma precoz con el objetivo de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida. Se debe hacer un seguimiento estrecho del paciente hasta que este objetivo se alcance y se debe considerar el cambio o intensificación del tratamiento en pacientes con actividad persistente a pesar del mismo.

La conveniencia de la vía oral con tofacitinib se considera un aspecto diferencial, aunque no debe ser la base de la selección del tratamiento ya que no se dispone de evidencia que sugiera que este hecho mejore la calidad de vida o el cumplimiento de los pacientes en comparación con otras alternativas.

CONCLUSIÓN

Tofacitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las kinasas JAK1 y JAK3, autorizado en combinación con MTX en el tratamiento de APs activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

Tofacitinib, a la dosis aprobada de 5 mg dos veces al día, ha mostrado beneficio clínicamente relevante, frente a placebo, en los signos, síntomas, función física y calidad de vida en pacientes con artritis psoriásica activa de moderada a grave (ACR50 28-30%, en la semana 12 de tratamiento, frente a 10-15% con placebo). Los resultados favorables se confirman tanto en pacientes que no han recibido aún FAME biológicos como en los que presentaron respuesta inadecuada a FAME sintético convencional o biológicos.

El perfil de seguridad de tofacitinib es complejo pero consistente con el observado en la indicación de artritis reumatoide y no se han observado nuevas señales de alarma. El perfil de seguridad se está evaluando en estudios post-autorización.

Tofacitinib puede considerarse una alternativa de tratamiento oral en pacientes con respuesta inadecuada a FAMES sintéticos convencionales y a anti-TNF.

Los datos en pacientes con afectación axial son limitados.

Los resultados de los estudios disponibles no permiten establecer una diferencia relevante entre tofacitinib y FAME biológicos en la indicación de artritis psoriásica.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Xeljanz® (tofacitinib), en la indicación de artritis psoriásica, ha sido financiado en pacientes con respuesta inadecuada a FAMES sintéticos convencionales y a anti-TNF. En este escenario, en la elección entre tofacitinib y las alternativas, se deberán tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Tintle SJ., Gottlieb AB. Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. *Dermatol Clin* 33 (2015) 127–148.
2. Mease P.J., Menter M.A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:685-704.
3. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Aug; 28(8):1842-6.
4. Menter M.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:137-74.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. CIMA. Ficha técnica de XELJANZ. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima. [Acceso: noviembre 2018].
6. European Medicines Agency [Internet]. European Public Assessment Report for XELJANZ. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>. [Acceso: noviembre 2018].
7. Mease P., Hall S., FitzGerald O., van der Heijde D., Merola J.F, Avila-Zapata F. et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50.
8. Gladman D., Rigby W., Azevedo VF, Behrens F, Blanco R Kaszuba A. et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients



with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:1525-36.

9. Torre Alonso JC, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. Reumatol Clin. 2018;14(5):254–268
10. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2016;75:490-498.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Concepción Payares Herrera

IIS Puerta de Hierro. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid)

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Reumatología y la Asociación de Pacientes de Psoriasis y Familiares han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.