



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 34/2017. V1

Fecha de publicación: 19 de octubre de 2017¹

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de etiología autoinmune que se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial, la cual conduce a la destrucción progresiva de las estructuras articulares. La sintomatología típica consiste en dolor, tumefacción y rigidez articular, junto con la limitación funcional de las articulaciones afectadas. Puede haber también manifestaciones extra-articulares (fatiga, anorexia, nódulos subcutáneos, serositis, o vasculitis). (1)

Su prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente 1% de la población mundial, con una incidencia anual de 36/100.000 en mujeres y 14/100.000 en hombres. (2)

La prevalencia en España (adultos) es del 0,5% oscilando entre un 0,2% en hombres y un 0,8% en mujeres, con un pico de frecuencia entre la franja de edad de los 40-60 años. (3) Con respecto a la incidencia, los datos disponibles sitúan la incidencia anual de AR en 8,3 casos/100000, siendo 11,3 casos/100000 en mujeres y 5,2 casos/100000 en hombres. (4)

La AR representa un problema de salud relevante tanto para el propio paciente como para la sociedad y el sistema nacional de salud, ya que la AR es responsable de hasta un 5% de las incapacidades laborales en España. (5)

Se recomienda que el tratamiento de la AR se aborde de forma multidisciplinar, con especial énfasis en el inicio del tratamiento farmacológico específico de forma temprana. (6)

El abordaje farmacológico incluye el uso de fármacos dirigidos al control de los síntomas a corto plazo [antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoides] y el inicio simultáneo de una estrategia de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). (6)

Los FAME son medicamentos de acción relativamente lenta que además de proporcionar control sintomático han demostrado evitar la progresión del daño estructural e inducir la remisión de la enfermedad. En la actualidad, los FAME se dividen en tres grandes grupos: FAME sintéticos convencionales [metotrexato (MTX), leflunomida, hidroxiquina o sulfasalazina]; FAME biológicos [agentes anti-factor de necrosis tumoral o anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab), abatacept (anti-CTLA4), tocilizumab (anti-IL-6) y rituximab (anti-CD20)]; el tercer grupo son los FAME sintéticos dirigidos, como tofacitinib y baricitinib. (7)

Las recomendaciones actualmente vigentes en nuestro país (6, 8), recomiendan utilizar FAME convencionales como tratamiento de inicio en AR. Dentro de los FAME convencionales, el metotrexato sigue siendo el medicamento de elección. Cuando no se obtiene una respuesta adecuada al tratamiento con metotrexato, se pueden utilizar otros FAME sintéticos en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico.

El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un estado de remisión clínica sostenida o, en su defecto, un grado de baja actividad inflamatoria de forma persistente evaluado por índices objetivos y validados. Este último puede ser un objetivo en pacientes con AR de larga evolución.

TOFACITINIB (XELJANZ®)

Tofacitinib, en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea posible. (9)

Tofacitinib está disponible en comprimidos recubiertos con película. La dosis recomendada es 5mg dos veces al día, con o sin comida. Los comprimidos se pueden triturar.

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) (5mg al día). Asimismo, podrían ser necesarios ajustes de dosis y/o interrupciones transitorias o permanentes del tratamiento según la toxicidad (principalmente en caso de linfopenia, neutropenia y anemia).

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

Farmacología

Tofacitinib es un inhibidor selectivo 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 que reduce las señales de interleuquinas e interferones, modulando así la respuesta inflamatoria e inmune.

Eficacia

La eficacia se ha evaluado en seis ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados, con diseño doble ciego en adultos con enfermedad activa de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR), relevantes para evaluar eficacia a partir de primera, segunda y tercera línea de tratamiento (10). Adicionalmente, se dispone de dos ensayos abiertos de mantenimiento del efecto a largo plazo: A3921024 (en curso) y A3921041 (completado). Todos los estudios valoran la eficacia en el tratamiento de signos, síntomas (ACR, DAS-28) y función física (HAQ-DI). Algunos añadieron una valoración radiográfica del daño estructural (mTSS). Los aspectos fundamentales del diseño y las poblaciones diana se exponen en la tabla 1.

Se definió respuesta inadecuada al tratamiento previo, para la inclusión en el estudio, como la interrupción de la terapia debida a la falta de eficacia, un evento adverso, o ambos.

La población incluida en estos estudios se considera representativa de la población diana y el diseño de los estudios en línea con los requerimientos establecidos a nivel europeo.

En todos los ensayos clínicos se incluyeron variables co-primarias de eficacia con un análisis secuencial jerarquizado, incluyendo pacientes que cumplen criterios ACR 20 o ACR 70 (esta última en el estudio de pacientes *naïve* a MTX) y una de las siguientes: cambio en el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud HAQ-DI, pacientes en remisión (DAS28-4

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 4 de julio de 2017

(ESR) <2.6) o cambio en mTSS. Estas variables coprimarias fueron registradas a los 3 o 6 meses. Además, se midieron las variables de eficacia pacientes que cumplen criterios ACR 50 y ACR 70 en todos los estudios, así como otras variables secundarias que permiten una evaluación completa del efecto en síntomas/signos, función física, daño estructural (pruebas radiológicas), calidad de vida (cuestionario *Short Form Health Survey*; SF-36) y grado de fatiga (escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* (FACIT-F)). Los ensayos clínicos compararon tofacitinib 5 o 10mg frente a placebo como control, añadidos al tratamiento previo, excepto el ORAL Start, realizado en pacientes *naïve* a MTX, que empleó este fármaco. El estudio ORAL Standard incluyó además otra rama de tratamiento activo con adalimumab.

Tabla 1. Descripción de los ensayos en fase III de tofacitinib 5 y 10 mg 2 veces al día (10)

ORAL Start A3921069 N=956	ORAL Sync A3921046 N=792	ORAL Solo A3921045 N=610	ORAL Standard A3921064 N=717	ORAL Scan A3921044 N=797	ORAL Step A3921032 N=399
Población					
MTX- <i>naïve</i>	FAME-RI	FAME-RI	MTX-RI	MTX-RI, incluye RX	TNFi-RI
Línea de Tratamiento (como mínimo), claves específicas					
1ª lín. Incluye RX	2ª lín, varios FAME	2ª lín, monoterapia	2ª lín, rama con ADA	2ª lín, incluye RX	3ª lín, post-TNFi
Tratamiento, concomitante					
Ninguno	FAMEcs	Ninguno	MTX	MTX	MTX
Tratamiento Control					
Control	MTX	placebo	placebo	placebo	placebo
FAME (CS) previos					
MTX					
65 (6,8)	668 (84,3)	518 (84,9)	717 (100)	796 (99,9)	393 (98,5)
Otros FAME sintéticos					
368 (38,7)	791 (99,9)	405 (66,4)	397 (55,4)	493 (61,9)	123 (30,8)
Anti-TNF					
2 (0,2)	52 (6,6)	99 (16,2)	51 (7,1)	127 (15,9)	396 (99,2)
Otros biológicos					
0 (0,0)	23 (2,9)	41 (6,7)	15 (2,1)	37 (4,6)	46 (11,5)
Variables coprimarias de eficacia (valoración secuencial jerarquizada)					
Mes 6: mTSS ACR70	Mes 6: ACR20 DAS28 <2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28 <2,6	Mes 6: ACR20 DAS28 <2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28 <2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28 <2,6
Duración total					
2 años	1 año	6 meses	1 año	2 años	6 meses

ADA: adalimumab; MTX: metotrexato; RI: respuesta inadecuada; RX: valoración radiológica.

Se permitió cruzamiento en varios estudios:

-En los estudios ORAL Scan, ORAL Sync y ORAL Standard, los pacientes del grupo placebo que, en el mes 3, no habían alcanzado ACR20, pasaron a recibir tofacitinib. El resto de pacientes en el grupo control recibió tofacitinib a partir del mes 6.

-En los estudios ORAL Step y ORAL Solo, todos los pacientes del grupo placebo fueron tratados con tofacitinib a partir del mes 3.

Resultados

Respuesta ACR

En todos los estudios analizados, los pacientes que recibieron tofacitinib a dosis de 5 o 10 mg dos veces al día, obtuvieron mejores resultados, con diferencias estadísticamente significativas en ACR20, ACR50 y ACR70 en los meses 3 y 6, al compararlos con el grupo control (placebo o MTX) (tabla 2, datos con tofacitinib 5 mg).

El efecto del tratamiento fue similar independientemente del estado del factor reumatoide, edad, sexo, raza o estado de la enfermedad. En cuanto a la respuesta, el tiempo de inicio fue rápido (semana 2 en estudios ORAL Solo, ORAL Sync y ORAL Step), y su magnitud siguió mejorando con la duración del tratamiento.

Tabla 2. Proporción de pacientes con respuesta ACR (adaptada de la ficha técnica de tofacitinib)

Porcentaje de respuesta ACR en ensayos clínicos fase 3			
Oral Solo: FAME-RI			
Variable	Tiempo (mes)	Placebo N=122	Tofacitinib 5 mg BID monoterapia N=241
ACR20	3	26	60***
ACR50	3	12	31***
ACR70	3	6	15*
Oral Sync: FAME-RI			
Variable	Tiempo (mes)	Placebo N=158	Tofacitinib 5 mg BID + FAME N=312
ACR20	6	31	53***
ACR50	6	13	54***
ACR70	6	3	13***
Oral Standard: MTX-RI			
Variable	Tiempo (mes)	Placebo N=105	Tofacitinib 5 mg BID + MTX N=198
ACR20	6	28	51***
ACR50	6	12	36***
ACR70	6	2	19***
Oral Scan: MTX-RI			
Variable	Tiempo (mes)	Placebo N=105	Tofacitinib 5 mg BID + MTX N=316
ACR20	6	25	50***
ACR50	6	8	32***
ACR70	6	1	14***
Oral Step: antiTNF-RI			
Variable	Tiempo (mes)	Placebo N=132	Tofacitinib 5 mg BID + MTX N=133
ACR20	3	24	41
ACR50	3	8	26***
ACR70	3	2	14***
Oral Start: MTX-naïve			
Variable	Tiempo (mes)	Placebo N=184	Tofacitinib 5 mg BID monoterapia N=370
ACR20	6	51	71***
ACR50	6	27	46***
ACR70	6	12	25***

*p<0,05, ***p<0,001, ****p<0,0001 versus placebo (versus MTX en ORAL Start), c2s = cada 2 semanas, N = número de pacientes analizados, RI = Respuesta Inadecuada

Respuesta DAS28-4 (ESR)

Se observaron reducciones significativas de DAS28-4(ESR) en el mes 3, con una mejoría media de 1,8-2,0 en pacientes tratados con la dosis de 5mg (tabla 3), en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7-1,1).

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con remisión clínica de acuerdo a esta escala DAS28-4 ESR<2.6 (tomada de la ficha técnica de tofacitinib)

	Tiempo	N	%
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	133	6
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 3	134	8*
Placebo + MTX	Mes 3	132	2
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Mes 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Mes 6	315	11***
Placebo	Mes 6	158	3
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Mes 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC c2s + MTX	Mes 6	199	6*
Placebo + MTX	Mes 6	105	1

*p <0,05,**p<0,0001 versus placebo, SC=subcutáneo, c2s=cada 2 semanas, N=número de pacientes analizados, DAS28 = índice de actividad de enfermedad con el recuento de dolor en 28 articulaciones, VSG = Velocidad de sedimentación globular.

Respuesta radiológica

Se considera progresión radiológica un cambio en el índice total de Sharp modificado (mTSS) superior a 0,5 (10). En segunda línea de tratamiento no se observaron diferencias significativas con la dosis de 5 mg y sí con la de 10 mg.

En el estudio ORAL scan, el 78% de los pacientes en el grupo de placebo con MTX, no experimentaron progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de tofacitinib (más MTX) dos veces al día, respectivamente (ambas diferencias significativas frente a placebo más MTX). En el estudio ORAL start, el 70% de los pacientes en el grupo de MTX, no experimentó progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 83% y el 90% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de tofacitinib dos veces al día, respectivamente, siendo la diferencia significativa en ambos grupos frente a MTX, diferencias que se mantienen a los 12 meses.

Función física

Tofacitinib, solo o en combinación con MTX, mostró en ambos regímenes posológicos una mejoría significativa en la función física medida por el cuestionario HAQ-DI en comparación con placebo, tanto en el mes 3 (estudios ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard y ORAL Step) como en el 6 (estudios ORAL Sync y ORAL Standard). Esta mejora, además, pudo observarse en la semana 2 (estudios ORAL Sync y ORAL Standard). Al final de los estudios la mejoría del grupo con tofacitinib respecto a placebo fue superior a la diferencia mínima clínicamente importante (0,22) (tabla 5).

Otras variables

La calidad de vida (medida por el cuestionario SF-36), la fatiga (FACIT-F) y el insomnio (escalas I y II de MOS-Sleep) mostraron mejorías significativas en el mes 3 respecto a los niveles basales, en comparación con placebo. Estos resultados se mantienen durante 12 meses en el estudio ORAL Scan y Oral standard (excepto para el SF-36).

Respecto a la duración de las respuestas se observa que se mantienen según las mediciones de las escalas ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI y DAS28-4(ESR) tras dos años de seguimiento, siendo confirmado con los datos de dos estudios de extensión de 7 años de seguimiento.

Tabla 4. Cambios radiológicos a los 6 y 12 meses (tomada de la ficha técnica de tofacitinib)

	ORAL Scan: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX				
	Placebo + MTX N=139 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX N=277 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX N=290 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX Diferencia media respecto a placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	33 (42) 0,5 (2,0)	31 (48) 0,1 (1,7)	-	37 (54) 0,1 (2,0)	-
Mes 6	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Mes 12			-0,6 (-1,3; 0,0)		-0,9 (-1,5; -0,2)
ORAL Start: MTX-naïve					
	MTX N = 168 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día N = 344 Media (DE) ^a	Tofacitinib 5 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día N = 368 Media (DE) ^a	Tofacitinib 10 mg dos veces al día Diferencia media respecto a MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	16 (29) 0,9 (2,7)	20 (41) 0,2 (2,3)	-	19 (39) 0,0 (1,2)	-
Mes 6	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,5)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 12			-0,9 (-1,4; -0,4)		-1,3 (-1,8; -0,8)

^a DE = Desviación estándar

^b La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos placebo (IC del 95% = intervalo de confianza del 95%)

^c Los datos del mes 6 y el mes 12 representan el cambio medio con respecto a los valores iniciales

^d La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de tofacitinib menos MTX (IC del 95% CI = intervalo de confianza del 95%)

Resultados en relación a tratamiento estándar en pacientes refractarios a FAME-CS

El estudio oral standard incorporó un brazo comparador activo con adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas. La comparación entre ambos fármacos no se incluyó como un objetivo primario del estudio, por lo que este no se diseñó para probar una hipótesis de superioridad o de no inferioridad de tofacitinib en comparación con el adalimumab. No se observaron diferencias significativas en las variables principales.

Tabla 5. Cambio medio respecto a los valores iniciales en el HAQ-DI en el mes 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + MTX	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + MTX	Adalimumab 40 mg c2s + MTX
ORAL Standard: Pacientes con respuesta inadecuada a MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + FARME(s)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día + FARME(s)	Tofacitinib 10 mg dos veces al día + FARME(s)	
ORAL Sync: Pacientes con respuesta inadecuada a FARME			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p<0,0001, tofacitinib vs. placebo + MTX, MC = mínimos cuadrados, N = número de pacientes, c2s = cada 2 semanas, NA = no aplicable, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Incapacidad

Seguridad

El perfil de seguridad de tofacitinib ha sido extensamente caracterizado. La base de datos que apoya la autorización de comercialización incluye un total de 6.194 pacientes tratados con alguna de las dosis testadas durante el desarrollo clínico, con una duración media de 3,13 años, y una exposición total acumulada de 19.405,8 pacientes-año y datos de hasta 8 años de exposición continua.

Todos los pacientes estudiados tenían AR de moderada a grave, una edad media de 52,1 años y de ellos un 83,2% fueron mujeres.

Las reacciones adversas graves más comunes fueron infecciones graves (neumonía, celulitis, herpes zoster, infecciones del tracto

urinario, diverticulitis y apendicitis). Entre las infecciones oportunistas, se han notificado tuberculosis e infecciones por otras micobacterias, criptococos, histoplasmosis, candidiasis esofágica, CMV, infecciones por poliomavirus y listeriosis. En algunos casos se presentaron como infecciones diseminadas.

Las reacciones adversas más comunes durante los primeros 3 meses de tratamiento fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náusea e hipertensión. Un 3,8% de los pacientes discontinuaron el tratamiento en los 3 primeros meses debido a reacciones adversas, las más frecuentes fueron neumonía y herpes zoster.

A continuación se describen algunos de los efectos adversos más relevantes:

Infecciones

Las tasas de infecciones en los ensayos clínicos en los 3 primeros meses de tratamiento fueron del 21,3% con tofacitinib 5mg/12h + FAME vs 18,4% en el grupo placebo + FAME. Las infecciones más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior y faringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente). La incidencia global de infecciones fue de 43,8 pacientes con eventos por 100 paciente-año (5mg/12h), 48,9 eventos por 100 pacientes-año en monoterapia y 41,0 eventos por 100 pacientes-año en la combinación con FAME.

La incidencia de infecciones graves en los estudios con hasta 2 años de seguimiento en tratamiento con tofacitinib 5 mg/12h monoterapia fue de 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año vs 1,9 pacientes con evento por 100 pacientes-año en el grupo de MTX. En combinación con FAME, la incidencia fue de 3,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-año vs 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo placebo + FAME. La incidencia global de infecciones graves a largo plazo fue de 2,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para la dosis de 5 mg/12h. Las infecciones graves más comunes fueron neumonía, herpes zoster, infecciones del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis.

La frecuencia de infecciones fue más elevada en pacientes ≥ 65 años, pacientes diabéticos y de origen asiático. Asimismo, a mayor grado de linfopenia mayor riesgo de infecciones.

No se recomienda iniciar tratamiento con tofacitinib en pacientes con infecciones activas. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con infecciones recurrentes, con historia de infecciones oportunistas o infecciones graves, en pacientes que residen o han viajado a zonas con micosis endémicas, o con condiciones concomitantes que predisponen 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 viral

Se han notificado casos de reactivación del virus herpes, en particular del virus herpes zoster en pacientes tratados con tofacitinib. Parece existir un riesgo incrementado de reactivación en los pacientes japoneses, coreanos y aquellos con una enfermedad de larga evolución que han recibido 2 o más FAME biológicos. El riesgo de infección por herpes zoster se eleva en pacientes con recuentos absolutos de linfocitos < 1.000 cels/mm³.

Aunque su eficacia en la reducción del riesgo no está clara, se debe considerar la vacunación frente al herpes zoster previa al inicio del tratamiento, en particular en pacientes con alto riesgo de reactivación.

El riesgo de reactivación de hepatitis virales crónicas se desconoce.

Reactivación tuberculosis

Existe un riesgo aumentado de reactivación de tuberculosis latente, en particular en pacientes previamente expuestos o que viven en zonas endémicas. Se recomienda descartar la presencia de infección latente o activa previa al inicio del tratamiento y monitorizar la aparición de signos/síntomas durante el mismo.

Vacunación

No se recomienda la vacunación con virus vivos durante el tratamiento con tofacitinib por el riesgo de infección primaria. La vacunación se debe realizar al menos 2-4 semanas antes del inicio de tratamiento.

Pruebas de laboratorio

Se han observado descensos del recuento absoluto de linfocitos, incluso por debajo de 500cel/mm³, en pacientes tratados con tofacitinib. Descensos por debajo de 750 células/mm³ se asociaron a un aumento de infecciones graves. Por este motivo no se recomienda iniciar o continuar tratamiento en pacientes con recuentos absolutos de linfocitos < 750 cel/mm³. Se recomienda monitorización basal y cada 3 meses durante el tratamiento con tofacitinib.

Asimismo, se han observado descensos en el recuento absoluto de neutrófilos, en ningún caso < 500 cel/mm³ y sin clara asociación con el riesgo de infecciones. No se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con < 1.000 cels/mm³. También se han observado descensos de los niveles de hemoglobina, por lo que no se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con valores de Hb < 9 g/dL. Se deben monitorizar los niveles de neutrófilos, y de hemoglobina a nivel basal, tras 4-8 semanas de tratamiento, y posteriormente de forma regular cada 3 meses.

Se establecen 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) en algunos pacientes, en particular cuando se utiliza en combinación con MTX. Se recomienda monitorización de niveles de transaminasas. En caso de sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos se debe interrumpir el tratamiento hasta que ésta se descarte.

Se han observado elevaciones en parámetros lipídicos al inicio del tratamiento con tofacitinib (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos), generalmente en el primer mes, con estabilización posterior y resolución completa al discontinuar el tratamiento. En general, los cambios lipídicos tienen una buena respuesta al tratamiento con estatinas. Los ratios de LDL/HDL y apoB/ApoA1 permanecieron sin cambios.

Tofacitinib no ha sido estudiado en pacientes con AR en combinación con FAME de origen biológico tales como anti-TNF, anti-IL-1R, anti-IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20, moduladores de la co-estimulación selectivos, y potentes inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus. Debido al riesgo de incremento en el efecto inmunosupresor y al riesgo de infecciones, su uso concomitante debe evitarse.

Los pacientes ≥ 65 años de edad tienen un riesgo incrementado de efectos adversos y efectos adversos graves durante el tratamiento con tofacitinib.

Durante el tratamiento con tofacitinib, se han reportado casos de cáncer cutáneo no-melanoma, por lo que se recomienda control en pacientes con riesgo aumentado. También se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial y perforaciones gastrointestinales, cuya posible relación con tofacitinib no se ha establecido. Además, se han notificado casos de neoplasias, en línea con lo observado con otros fármacos para el tratamiento de la AR. Todos ellos considerados riesgos potenciales dentro del Plan de Gestión de

Riesgos de tofacitinib, que serán seguidos de forma estrecha tras la comercialización del producto.

En comparación con fármacos biológicos, y concretamente con anti-TNF, el estudio ORAL-Standard con adalimumab muestra una incidencia similar de aparición de reacciones adversas para ambos fármacos, presentes en un 52% de pacientes para tofacitinib 5 mg (dosis finalmente aprobada), 51,5% para adalimumab y 47,2% con placebo, durante los tres primeros meses. Las reacciones adversas graves aparecieron en un 5,9%, 2,5% y 1,9%, respectivamente; las infecciones graves, en un 1,5%, 0% y 0,9%; y las retiradas de tratamiento por reacciones adversas, en un 6,9%, 4,9% y 2,8%.

DISCUSIÓN

Tofacitinib ha sido autorizado en la UE para su uso en combinación con metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME. Puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con MTX no sea posible.

La autorización de comercialización se basa fundamentalmente en la demostración de eficacia de tofacitinib en combinación con MTX en el control de signos y síntomas, y en la mejoría de la actividad funcional en pacientes con respuesta inadecuada (o intolerancia) a FAME sintéticos convencionales así como en pacientes con respuesta inadecuada (o intolerancia) a anti-TNF, lo que constituyen segunda y tercera líneas de tratamiento.

El uso de tofacitinib en primera línea (estudio ORAL Start en paciente MTX-naïve), a pesar de que demostró ser superior a MTX tanto en la variable primaria ACR70 como en otras variables relevantes (ACR20, ACR50 y mTSS), no se encuentra actualmente con indicación aprobada.

En la actualidad, el objetivo recomendado en las guías es tratar para alcanzar remisión de la AR o baja actividad inflamatoria. En los EC entre el 6-8% de los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg en segunda línea de tratamiento alcanzaron remisión (DAS28-4 (ESR) <2.6), porcentaje bajo y posiblemente de relevancia clínica cuestionable. Teniendo en cuenta estas recomendaciones la utilización de ACR20 como variable principal en pacientes con AR activa de moderada a grave que tienen de media 22-29 articulaciones dolorosas y 14-19 articulaciones inflamadas es poco exigente. Más relevante, desde el punto de vista clínico, sería cumplir el criterio de ACR50 (32-37% de los pacientes tratados con tofacitinib 5mg) o ACR70, este último es difícil de alcanzar en la mayoría de los pacientes.

Los estudios presentados también han demostrado beneficio en la prevención del daño estructural y en la calidad de vida, grado de fatiga e insomnio de los pacientes.

Tofacitinib, en monoterapia, ha demostrado eficacia en el control de síntomas/signos y mejoría en la actividad funcional, pero hasta que no haya datos de eficacia comparada frente a la combinación y, en línea con otros fármacos de origen biológico, este uso queda limitado a pacientes que no puedan continuar tratamiento con MTX.

Uno de los estudios que avala la indicación autorizada incluyó una rama control frente a una de las combinaciones estándar de tratamiento. Sin embargo, este estudio no estaba diseñado para hacer una comparación formal. Recientemente se han publicado los resultados del estudio ORAL Strategy (11), un estudio fase 3b/4, aleatorizado, doble ciego, que compara la eficacia de tofacitinib en monoterapia (5mg dos veces al día) vs tofacitinib (5mg dos veces al día) + MTX vs adalimumab (40 mg cada dos semanas) + MTX, en pacientes con artritis reumatoide e insuficiente respuesta a MTX. El estudio demuestra la no-inferioridad de las combinaciones de

tratamiento en términos de tasa de respuesta ACR 50 a los 6 meses de iniciado el tratamiento (tofacitinib + MTX (ACR 50: 46%) vs adalimumab + MTX (ACR 50: 44%), diferencia 2%, IC -6, 11, pero no para tofacitinib en monoterapia vs adalimumab + MTX (-6 [-14 a 3]) o tofacitinib + MTX (-8 [-16 a 1]). Se observaron resultados consistentes en el resto de variables estudiadas. En la actualidad no se dispone de datos comparativos directos con otros anti-TNF.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, está en línea con el perfil de reacciones previamente descritas para agentes biológicos. 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 AR.

El número de eventos adversos asociados al tratamiento con tofacitinib es similar a adalimumab y MTX. Sin embargo, se observan eventos adversos graves más frecuentes en los pacientes que recibieron tofacitinib en comparación con adalimumab.

La cuestión de la infección por herpes zóster sigue siendo un tema de relevancia, dada la frecuencia de aparición y la gravedad de la manifestación clínica.

Su incidencia en pacientes que reciben tofacitinib es mayor que la detectada en pacientes con placebo y adalimumab, y aún mayor cuando se administró en combinación con FAME. Los factores de riesgo identificados para la infección por herpes zóster son: edad ≥ 65 años, uso de corticosteroides al inicio, diabetes y raza asiática.

La mayoría de pacientes se recuperaron tras la infección, y no hubo muertes relacionadas, por lo que, cabe destacar, que se trata de una infección clínicamente manejable. La vacunación sólo debe considerarse antes del inicio de tofacitinib y en pacientes de alto riesgo, siempre que el paciente no se encuentre inmunocomprometido, por el riesgo de infección diseminada.

En el manejo de pacientes con AR se deben seguir los principios generales establecidos en las guías clínicas de consenso (7, 8). De acuerdo a estas recomendaciones, se debe iniciar un tratamiento efectivo tan pronto como se tenga el diagnóstico de AR, con el objetivo de alcanzar una remisión completa de la actividad (o al menos baja actividad de la enfermedad en los casos más avanzados). Hasta que este objetivo se alcance, se debe hacer un seguimiento estrecho del paciente y se debe considerar el cambio o intensificación del tratamiento en pacientes con actividad persistente a pesar del mismo.

De acuerdo a las guías de práctica clínica relevantes en nuestro entorno, MTX debe formar parte del tratamiento inicial de pacientes con AR (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 csFAME) se reserva a pacientes con fallo a los fármacos convencionales (csFAME).

No se han encontrado grandes diferencias en términos de eficacia y/o seguridad entre los diferentes FAME biológicos, ni entre FAME biológicos y tofacitinib. Asimismo, no es posible posicionar tofacitinib frente a baricitinib, un inhibido selectivo del JAK 1 y JAK 2 recientemente autorizado, debido a la ausencia de datos comparativos. 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 csFAME.

La conveniencia de la vía oral con tofacitinib se considera un aspecto relevante a considerar, aunque no debe ser la base de la selección del tratamiento entre este fármaco y los FAME biológicos

CONCLUSIÓN

Tofacitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas JAK1 y JAK3, autorizado en combinación con MTX para el tratamiento de artritis reumatoide activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAME. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando este fármaco no sea adecuado.

Tofacitinib, a la dosis aprobada de 5 mg dos veces al día, tanto en monoterapia como en combinación con MTX, ha mostrado beneficio clínicamente relevante, frente a placebo, en los signos, síntomas, función física y calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa (ACR50 26%-40%, en la semana 12 de tratamiento). 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 no presenta señales de alarma diferenciales con los FAME biológicos, excepto una mayor incidencia de herpes zoster, con un 5,9% de reacciones adversas graves para tofacitinib 5 mg, 2,5% para adalimumab 40 mg y 1,9% para placebo, incluyendo un 1,5%, 0% y 0,9% de infecciones graves, respectivamente.

Tofacitinib puede considerarse una opción válida de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada a FAMES sintéticos convencionales o a anti-TNF.

Los resultados de los estudios disponibles no permiten establecer una diferencia relevante entre tofacitinib y otros fármacos biológicos en esta situación. Asimismo, dada la ausencia de comparaciones directas entre baricitinib y tofacitinib, los resultados de los ensayos clínicos de cada uno de ellos no permiten establecer diferencias clínicamente relevantes en relación a la respuesta.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizados los análisis farmacoeconómicos, la selección entre tofacitinib y sus alternativas se basará en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. Kelley's and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2017.
2. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*2001; 27(2):269-81.
3. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology.*2002; 41: 793-800.
4. J. Carbonell, T. Cobo, A. Balsa, M. A. Descalzo, L. Carmona and SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology.* 2008;47:1088-1092
5. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *An Rheum Dis* 2001;60:1040-1045.
6. Sociedad Española de Reumatología. Guía De Práctica Clínica Para El Manejo De La Artritis Reumatoide En España. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIP CAR 2007/GUIPCAR 2011 V7 definitiva.pdf>. [último acceso: febrero 2017].
7. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 06 March 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. (Acceso 03/2017)
8. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2015; 11(5):279-294
9. Ficha Técnica de Xeljanz®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf.
10. EPAR de Xeljanz®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004214/WC500224913.pdf.
11. Roy Fleischmann, Eduardo Mysler, Stephen Hall, et al. on behalf of the ORAL Strategy investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Published Online: June 2017 at <http://www.thelancet.com>. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31618-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5).



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.

Comunidad Autónoma de Andalucía.

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid.

Concepción Payares

IIS Puerta de Hierro. Grupo de Farmacología clínica. Hospital Puerta de Hierro.

Arantxa Sancho

IIS Puerta de Hierro. Grupo de Farmacología clínica. Hospital Puerta de Hierro.

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

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