

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en Colitis Ulcerosa

IPT, 40/2019. V1

Fecha de publicación: 9 de octubre de 2019†

La Colitis Ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica e idiopática de la mucosa del colon. Afecta de forma prácticamente constante la mucosa rectal y se extiende en sentido proximal y de forma continua, y puede afectar la totalidad de la mucosa cólica. La CU se clasifica fenotípicamente, por la extensión de la afectación del colon, desde una proctitis hasta una colitis extensa (1).

La evolución de la CU, en términos de actividad clínica, ha sido analizada recientemente en una revisión sistemática (2). En este trabajo se observó que la mayoría de pacientes con CU tienen una actividad clínica leve-moderada, con un predominio de la actividad en el período más próximo al diagnóstico. De todas formas, hay que tener en cuenta que durante el curso de la enfermedad hasta el 20-30% de los pacientes requieren hospitalización por un brote grave. Además, de forma general, el riesgo de presentar nuevos brotes pasados 10 años del diagnóstico es del 70-80%, y el de hospitalización, del 50%. Otro aspecto clínicamente muy relevante es que el 10-15% de pacientes requerirán una colectomía tras 5-10 años desde el diagnóstico (2).

Según los datos españoles más recientes, recogidos en un estudio epidemiológico multicéntrico en el que han participado 55 unidades de Gastroenterología, donde se asisten a más de 41.815 pacientes con CU en España, se presenta una tasa de prevalencia de 88,7 por 100.000 habitantes (3).

Los objetivos actuales del tratamiento farmacológico son: control de la sintomatología clínica (signos y síntomas de la CU) asociada a enfermedad activa, remisión clínica (mantener la remisión clínica a largo plazo y minimizar la pérdida de respuesta del paciente evitando nuevos brotes), mantener un estado nutricional adecuado y conseguir un adecuado crecimiento y desarrollo en la edad pediátrica. El control adecuado de la inflamación de la mucosa, disminuye además, el desarrollo de lesiones malignas a largo plazo. Para los pacientes resulta además de importancia la inducción y mantenimiento de la remisión sin corticoides, y minimizar la necesidad de una colectomía, así como obtener un incremento en la calidad de vida, con una integración adecuada en su medio laboral y social, ya que la CU se asocia con síntomas físicos considerables e impactos psicosociales.

La terapéutica actual para el abordaje de la CU depende de varios factores como el debut, la gravedad y el patrón evolutivo, que incluye frecuencia de recaídas, evolución individual, respuesta a tratamientos previos, efectos secundarios de los tratamientos previos y manifestaciones extraintestinales.

Generalmente en las guías de consenso (4,5) sus autores proponen un tratamiento escalonado en el brote agudo leve-moderado, que se inicia con la mesalazina, en sus formas oral y/o tópica, ante el fracaso o intolerancia al anterior, el siguiente paso es el uso de corticoides orales y si la respuesta es insuficiente, corticoides intravenosos. En el paciente con brote grave de CU se debe iniciar tratamiento con corticoides endovenosos y en caso de fracaso, se recomienda el

tratamiento de rescate con ciclosporina (inhibidor de calcineurina) o con infliximab (anti-TNF), ambos de uso intravenoso.

Para mantener la remisión clínica, una vez alcanzada, disponemos de diversos fármacos que igualmente se pueden utilizar de forma secuencial, frente al fracaso o intolerancia al anterior, comenzando por los salicilatos orales, los inmunosupresores tiopurínicos (azatioprina /6-mercaptopurina) y finalmente, los fármacos biológicos tipo anti-TNF como infliximab (uso intravenoso), adalimumab (uso subcutáneo) y golimumab (uso subcutáneo) y tratamiento biológico tipo anti-integrinas como vedolizumab (uso intravenoso), aunque en pacientes que requieren tratamiento biológico para inducir la remisión se suele utilizar el mismo tratamiento para mantener la remisión.

## TOFACITINIB (XELJANZ®)

Tofacitinib está indicado en pacientes adultos con CU activa moderada a grave, que han tenido respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta, o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. Son comprimidos para administración por vía oral que contienen lactosa.

Para el tratamiento de la CU, la dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día por vía oral para la inducción durante las primeras 8 semanas y, a continuación, 5 mg o 10 mg dos veces al día como mantenimiento, según respuesta. En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total), seguidas de 5 mg dos veces al día como mantenimiento. Si después de 16 semanas, a dosis de 10 mg dos veces al día, no hay beneficio terapéutico, suspender. Usar la dosis más baja efectiva para mantener la remisión (6).

En algunos pacientes, como aquellos en los que ha fracasado el tratamiento previo con anti-TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día como mantenimiento a fin de mantener el beneficio terapéutico (6).

En aquellos que experimenten una disminución de la respuesta al tratamiento de mantenimiento con tofacitinib 5 mg, se pueden beneficiar con 10 mg dos veces al día (6).

Se debe interrumpir el tratamiento en los pacientes que contraen una infección grave.

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) (6).

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) (ver ficha técnica). Asimismo, podrían ser necesarios ajustes y/o interrupciones transitorias de dosis en interacciones medicamentosas o en función de las toxicidades (anemia, linfopenia, neutropenia) (6).

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 (6).

## 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 (7).

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de abril de 2019.

## Eficacia

La evidencia de la eficacia clínica y seguridad de tofacitinib proviene principalmente de tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de fase III, dos de inducción (OCTAVE Induction 1 y 2) y uno de mantenimiento (OCTAVE Sustain), publicados en dos artículos (8,9).

Los ensayos clínicos de inducción OCTAVE Induction 1 y 2 incluyeron 598 y 541 pacientes, respectivamente, que presentaban un cuadro de CU con actividad de moderada a grave (puntuación de 6 a 12 en el índice de Mayo, con una subpuntuación endoscópica  $\geq 2$  y una subpuntuación de sangrado rectal  $\geq 1$ ) y que habían fracasado o habían sido intolerantes al menos a un tratamiento convencional, incluyendo corticosteroides, inmunomoduladores y/o un inhibidor del TNF. Aproximadamente el 50% de los pacientes había fracasado al tratamiento con anti-TNF, entre un 1 y un 4% de los pacientes había fracasado a un medicamento biológico distinto a anti-TNF, el 70% al tratamiento con corticoides y el 70% al tratamiento inmunosupresor. Los pacientes tenían una duración media de la enfermedad de 6 años, una puntuación media en el índice Mayo de 9 puntos y el 47% tomaban corticoides orales. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos y corticosteroides orales (una dosis diaria máxima de prednisona 25 mg o equivalente) en los ensayos de inducción; con la reducción gradual de los corticosteroides hasta la interrupción estipulada en las 15 semanas posteriores a la inclusión en el estudio de mantenimiento. No se permitió el uso concomitante de anti-TNF, azatioprina, metotrexato y mercaptopurina (8).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo (ratio 4:1). Fueron estratificados en base a tratamiento previo con anti-TNF, corticoides orales y región geográfica.

La variable principal de los estudios de inducción (OCTAVE 1 y 2) fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 8, y la variable secundaria clave fue la proporción de pacientes con curación de la mucosa en la semana 8. La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación total  $\leq 2$  en el índice de Mayo sin subpuntuación individual  $> 1$ ) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0. La curación de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de los ensayos de inducción OCTAVE 1 y 2.

En el ensayo de inducción OCTAVE 1 el porcentaje de pacientes en remisión de los enfermos tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día, a las ocho semanas fue 18,5 % frente 8,2% en el grupo placebo con una diferencia de 10,3% IC 95% (4,3 a 16,3). En el ensayo de inducción OCTAVE 2, la tasa de remisión de los enfermos tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día, a las ocho semanas fue 16,6% frente 3,6% en el grupo placebo con una diferencia de 13% IC 95% (8,1 a 17,9). En los dos estudios se observó una mejoría significativa en la curación de la mucosa y en la respuesta clínica a las 8 semanas con respecto a placebo.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso del tratamiento previo con un inhibidor del TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión y la cicatrización de la mucosa en la semana 8 en comparación con placebo.

## Tabla 1. Resultados de eficacia en los ensayos de inducción OCTAVE 1 y 2 (ver al final del documento)

El ensayo clínico de mantenimiento OCTAVE Sustain incluyó 593 pacientes, que habían tenido respuesta clínica al tratamiento de inducción (definida como una disminución de la puntuación en el índice de Mayo respecto a los valores al inicio del estudio de  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$ , junto a una disminución de la subpuntuación de sangrado rectal  $\geq 1$  punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tofacitinib 5 mg, 10 mg (ambos dos veces al día) o placebo. La variable principal fue la remisión a las cincuenta y dos semanas. Las variables secundarias clave fueron, curación mucosa y remisión sostenida libre de corticoides entre los pacientes en remisión al inicio de OCTAVE Sustain. Los resultados del ensayo OCTAVE Sustain se presentan en la Tabla 2.

## Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo de mantenimiento OCTAVE (ver al final documento)

En el ensayo de mantenimiento, un 34,3% de los pacientes mantuvieron la remisión a las cincuenta y dos semanas, con dosis de tofacitinib de 5 mg dos veces al día, un 40,6% con dosis de tofacitinib de 10 mg dos veces al día y un 11,1% con placebo. En ambas dosificaciones de tofacitinib, existió mayor remisión que con placebo con significación estadística ( $p < 0,001$ ). Con respecto a las variables secundarias clave, una proporción significativamente mayor de pacientes con ambas dosis de tofacitinib lograron curación de la mucosa y remisión sostenida libre de corticoides que con placebo.

En ambos subgrupos de pacientes con o sin fracaso previo del inhibidor de TNF, una mayor proporción de pacientes tratados con ambas dosis de tofacitinib alcanzaron las siguientes variables en la semana 52 en comparación con placebo: remisión, curación de la mucosa o remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52. Un análisis *post-hoc* demostró que en pacientes con fracaso previo de anti-TNF la dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día resultó más eficaz, por lo que en estos pacientes se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día como mantenimiento.

En el segundo artículo (9), se publican los resultados de las variables de calidad de vida de los ensayos OCTAVE Induction 1 y 2 y OCTAVE sustain.

En los ensayos OCTAVE Induction 1 y 2, se observaron diferencias significativas en la puntuación del cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) a la semana 8 respecto a la puntuación basal [40,7 y 44,6] con tofacitinib 10 mg dos veces al día respecto a placebo [21,0 y 25,0;  $p < 0,0001$ ]. También se observaron diferencias significativas a la semana 8 respecto a la puntuación basal en los componentes físico (PCS) y mental (MCS) del cuestionario SF-36v2 con tofacitinib 10 mg dos veces al día [PCS: 6,8 y 6,8; MCS: 6,8 y 7,6] respecto a placebo [PCS: 2,5 y 4,6; MCS: 3,5 y 4,4;  $p < 0,01$ ]. En el ensayo OCTAVE Sustain a la semana 52, los cambios en el cuestionario IBDQ se mantuvieron con tofacitinib 5 mg [+3,7] y 10 mg dos veces al día [+4,8] y fueron superiores a placebo [-26,5;  $p < 0,0001$ ]. Los cambios en el cuestionario SF-36v2 PCS/MCS también se mantuvieron con tofacitinib 5 mg [PCS: 0,0; MCS: -1,0] y 10 mg dos veces al día [PCS: 0,3; MCS: 0,1] respecto a placebo [PCS: -5,2; MCS: -6,7;  $p < 0,0001$ ] (9).

### Estudio de extensión abierto OCTAVE OPEN (6)

Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 y 2) pudieron ser incluidos en un estudio de extensión abierto (OCTAVE Open). Después de 8 semanas adicionales tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día en el estudio OCTAVE Open, el 53% (154/293) de los pacientes alcanzó la respuesta clínica y el 14% (42/293) de los pacientes alcanzó la remisión.

A los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en los estudios de inducción con tofacitinib 10 mg dos veces al día pero experimentaron un fracaso del tratamiento después de reducir su dosis a tofacitinib 5 mg dos veces al día o después de la interrupción del tratamiento en OCTAVE Sustain (es decir, se habían aleatorizado al grupo placebo), se les aumentó la dosis a tofacitinib 10 mg dos veces al día en OCTAVE Open. Después de 8 semanas con tofacitinib 10 mg en OCTAVE Open, la remisión se alcanzó en el 35% (20/58) de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día en OCTAVE Sustain y en el 40% (40/99) de los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento en OCTAVE Sustain. En el mes 12 de OCTAVE Open, el 52% (25/48) y el 45% (37/83) de estos pacientes alcanzó la remisión, respectivamente.

Además, en el mes 12 del estudio OCTAVE Open, el 74% (48/65) de los pacientes que alcanzaron la remisión al final del estudio OCTAVE Sustain tomando tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día siguieron en remisión mientras recibían tofacitinib 5 mg dos veces al día.

### Seguridad

Los datos de seguridad de tofacitinib en la indicación de CU provienen de los estudios en fase II y III y del estudio de extensión. En total, 1.157 pacientes se trataron con tofacitinib con al menos una dosis de 5 o 10 mg dos veces al día con una duración media de 1,4 años y con una exposición total acumulada de 1.613 pacientes-año durante un periodo de hasta 4,4 años (10).

En los estudios de inducción, la proporción de pacientes con infecciones fue del 21,1% con tofacitinib 10 mg dos veces al día comparado con el 15,2% (43 pacientes) con placebo. En el estudio de mantenimiento, la proporción de pacientes con infecciones fue del 35,9% con tofacitinib 5 mg y del 39,8% con tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con el 24,2% con placebo.

La infección notificada con más frecuencia en los estudios fue la nasofaringitis, que se presentó en el 18,2% de los pacientes.

El perfil de seguridad de tofacitinib en CU es consistente con el de tofacitinib en artritis reumatoide y artritis psoriásica y similar al de otros biológicos autorizados para la colitis ulcerosa, a excepción de las tasas de incidencia de infección por herpes zóster y la reactivación de dichas infecciones.

El uso de tofacitinib aumenta el riesgo de infecciones (OR 1,51, 95% CI 1,05-2,19, I2: 0% GRADE: Moderado) pero la incidencia de infecciones graves es similar a la encontrada en los grupos de pacientes tratados con placebo (11).

En los ensayos de inducción (n=1.139) y mantenimiento (n=593 pacientes), 5 pacientes sufrieron cáncer de piel no melanoma, y 5 pacientes sufrieron eventos cardiovasculares. Tras 5,4 años de seguimiento se produjeron 5 muertes.

Se ha observado una relación dosis dependiente en el riesgo de infección por herpes zóster y cáncer de piel no melanoma con tofacitinib, similar a otros fármacos biológicos, en este último escenario. Además, se ha observado que existe una tendencia al aumento de riesgo de infección por herpes zóster y cáncer de piel no melanoma en el subgrupo de pacientes con fallo a anti-TNF.

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

### Infecciones

En CU, la frecuencia de infecciones fue más elevada en pacientes  $\geq 65$  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 zóster en pacientes tratados con tofacitinib. Parece existir un riesgo incrementado de reactivación en los pacientes japoneses y coreanos. El riesgo de infección por herpes zóster se eleva en pacientes con recuentos absolutos de linfocitos  $< 1.000$  células/mm<sup>3</sup>.

Aunque su eficacia en la reducción del riesgo no está clara, se debe considerar la vacunación frente al herpes zóster 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.

### Alteraciones hematológicas/pruebas de laboratorio (6)

El tratamiento con tofacitinib se ha asociado a descensos dosis-dependiente del recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos. Por ello se recomienda no iniciar el tratamiento en pacientes con recuentos absolutos de linfocitos  $< 750$  células/mm<sup>3</sup> o neutrófilos  $< 1.000$  células/mm<sup>3</sup>.

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

En base a estos hallazgos, se recomienda monitorizar los niveles de neutrófilos, de linfocitos y de hemoglobina y se han establecido recomendaciones sobre ajuste de dosis en base a los niveles observados (6).

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 (6).

Durante el tratamiento con tofacitinib, se han reportado casos de cáncer cutáneo no-melanoma. El riesgo de padecerlo puede ser mayor en los pacientes tratados 10 mg dos veces al día. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel (6). También se han observado casos

de enfermedad pulmonar intersticial y perforaciones gastrointestinales, cuya posible relación con tofacitinib no se ha establecido. 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.

Debido al riesgo de incremento en el efecto inmunosupresor y al riesgo de infecciones, su uso concomitante con otros inmunosupresores debe evitarse.

Los pacientes  $\geq 65$  años de edad tienen un riesgo incrementado de efectos adversos y efectos adversos graves durante el tratamiento con tofacitinib. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

No existe información en niños ni en lactantes ni en pacientes con comorbilidades. No existen estudios clínicos bien controlados ni adecuados en mujeres embarazadas.

Datos procedentes del estudio de postautorización A3921133 realizado en pacientes con artritis reumatoide mayores de 50 años y al menos un factor de riesgo cardiovascular muestran un aumento de riesgo de tromboembolismo pulmonar con tofacitinib a dosis de 10 mg cada 12 h en comparación con los tratados con anti-TNF y un aumento de muerte en comparación con dosis de 5 mg cada 12 h o tratamiento con anti-TNF. Por lo tanto, la prescripción de 10 mg cada 12 h se debería realizar con precaución o reconsiderar en pacientes con antecedentes cardiovasculares y monitorizarse los signos y síntomas relacionados con el embolismo pulmonar (12).

## DISCUSIÓN

Los objetivos del tratamiento de la CU moderada-grave son la remisión clínica y, si es posible, alcanzar la curación mucosa.

Tofacitinib es un inhibidor de las quinasas de Janus que ha sido autorizado en la UE para su uso en el tratamiento de la CU moderada-grave en pacientes adultos, que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional y/o a un medicamento biológico, en base a los resultados obtenidos en la inducción a la remisión, en la inducción a la curación mucosa y en el mantenimiento de la remisión.

En los ensayos clínicos de inducción (8 semanas) y mantenimiento (52 semanas), tofacitinib ha demostrado aumentar significativamente el porcentaje de pacientes con remisión clínica y con curación de la mucosa respecto al grupo placebo. Estas diferencias se observaron tanto en pacientes con o sin fracaso previo del inhibidor de TNF. También se observaron diferencias en las variables de calidad de vida (SF-36, IBDQ, EQ-5D) con respecto a placebo.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, está en línea con el perfil de reacciones previamente descritas para agentes biológicos, con una mayor incidencia de infección por herpes zóster. 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 CU.

El número de eventos adversos asociados al tratamiento con tofacitinib es similar a los medicamentos biológicos (10).

Se ha observado una relación dosis dependiente en el riesgo de infección por herpes zóster y cáncer de piel no melanoma con tofacitinib, aunque similar a otros fármacos biológicos, como los anti-TNF, en este último escenario. Además, se ha observado que existe una tendencia al aumento de riesgo de infección por herpes zóster y cáncer de piel no melanoma en el subgrupo de pacientes con fallo a anti-TNF (12)

La cuestión de la infección por herpes zóster sigue siendo un tema de relevancia, dada la frecuencia de aparición y posible

gravedad de la manifestación clínica. Los factores de riesgo identificados en relación con ella son: edad  $\geq 65$  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 (es una vacuna de virus vivos atenuados) y en pacientes de alto riesgo, siempre que el paciente no se encuentre inmunodeprimido, por el riesgo de infección diseminada.

No existen comparaciones directas entre tofacitinib y los fármacos biológicos, tanto anti-TNF como anti-integrinas, lo que limita la capacidad del establecimiento de posibles ventajas de tofacitinib en relación con las otras alternativas terapéuticas.

En una reciente revisión sistemática con metanálisis en red que incluyó 15 ensayos clínicos comparados con placebo, mediante comparaciones indirectas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tofacitinib y las terapias biológicas actuales (infliximab, adalimumab, golimumab y vedolizumab) en cuanto porcentaje de éxito en la inducción ni en el mantenimiento en remisión en los pacientes con CU moderada-grave sin tratamiento previo con un anti-TNF (13).

Sin embargo, en otro metanálisis en red, utilizando las probabilidades SUCRA (Surface under the cumulative ranking), en pacientes también sin tratamiento previo a anti-TNF (incluyendo 12 ensayos clínicos comparados con placebo), infliximab y vedolizumab son los fármacos que obtienen mejores resultados en inducción a la remisión clínica (SUCRA 0,85 y 0,82 respectivamente) y a la curación de la mucosa (SUCRA 0,91 y 0,81, también respectivamente). En relación a los pacientes previamente tratados con agentes anti-TNF, mediante comparaciones indirectas, el porcentaje de éxito tanto en la inducción a la remisión clínica (SUCRA 0,96) como en la inducción a la curación mucosa (SUCRA 0,99) fue superior en tofacitinib con respecto a vedolizumab y adalimumab (14).

Las comparaciones indirectas presentan limitaciones y generan incertidumbre y carecen del adecuado poder estadístico de las comparaciones para detectar posibles diferencias entre las alternativas disponibles, por lo que hay que mirar con cautela los resultados de los metanálisis anteriores.

No es posible establecer si existen grandes diferencias en términos de eficacia y/o seguridad entre los diferentes medicamentos biológicos y tofacitinib, por lo que este medicamento constituye una alternativa más de tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con CU de moderada a grave que hayan fracasado al tratamiento con terapia convencional o con medicamentos biológicos.

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 biológicos.

## CONCLUSIÓN

En los dos ensayos clínicos de inducción, tofacitinib 10 mg administrado vía oral dos veces al día obtuvo una diferencia en la variable principal de remisión a las ocho semanas de tratamiento de un 10-13% frente a placebo en pacientes que habían fracasado o que eran intolerantes a tratamiento convencional y/o biológico. Los resultados en el ensayo de mantenimiento para la variable principal de remisión a las cincuenta y dos semanas de tratamiento con tofacitinib mostraron diferencias del 30 y 23% frente a placebo para la administración oral de 10 mg o 5 mg dos veces al día respectivamente.

No se dispone de datos comparativos directos con las alternativas terapéuticas. Los resultados de los estudios disponibles no permiten

establecer una diferencia relevante entre tofacitinib y medicamentos biológicos en esta situación, por lo que este medicamento puede considerarse una opción válida de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a tratamiento convencional o biológico, si bien debe tenerse en cuenta la mayor incidencia dosis dependiente de infecciones por herpes zóster observada con tofacitinib y el aumento del riesgo de tromboembolismo pulmonar observado con tofacitinib a dosis de 10 mg cada 12 h en pacientes con artritis reumatoide mayores de 50 años y al menos un factor de riesgo cardiovascular.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Xeljanz® ha sido financiado en pacientes adultos con colitis ulcerosa 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.*

*Tras conocer la decisión de financiación y precio, el GCPT no considera necesario modificar las conclusiones de este informe. Además, la selección entre tofacitinib y sus alternativas deberá considerar criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Eng J Med 2009;361:2066-2078.
2. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:343-356.
3. Marin-Jimenez, I., et al., Epidemiology and hospital resources use in the treatment of ulcerative colitis at gastroenterology units in Spain (EPICURE study). Drugs Context, 2018. 7: p. 212505.
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohn Colitis 2017;11:769-784.
5. Gomollon F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J, Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y CU. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU. Gastroenterol Hepatol 2013;36:104-114.
6. Ficha técnica XELJANZ®. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171178003/FT\\_1171178003.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171178003/FT_1171178003.html.pdf)
7. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Pharmacol Res 2013;76:1-8.
8. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Eng J Med 2017;376:1723-1736.
9. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. J Crohns Colitis 2018;12:145-156.
10. EPAR disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
11. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E et al. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Ann Gastroenterol 2018;31:572-582.
12. Información disponible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/DH-PC-Xeljanz-Tofacitinib-27-3-19.pdf>
13. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47(4):454-465.
14. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:162-175.



## **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**

**Diego Ledro Cano**

Especialista en Aparato Digestivo.

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

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Gastroenterología, la Confederación ACCU de Crohn y Colitis Ulcerosa, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

**Tabla 1. Resultados de eficacia en los ensayos de inducción OCTAVE 1 y 2**

**Table 2. Efficacy Outcomes in the OCTAVE Induction 1 and OCTAVE Induction 2 Trials.\***

End Point	OCTAVE Induction 1				OCTAVE Induction 2			
	Placebo (N=122)	Tofacitinib, 10 mg (N=476)	Difference (95% CI)	P Value	Placebo (N=112)	Tofacitinib, 10 mg (N=429)	Difference (95% CI)	P Value
	percentage points				percentage points			
<b>Based on Mayo score†</b>								
Primary end point: remission at wk 8 — no. (%)	10 (8.2)	88 (18.5)	10.3 (4.3 to 16.3)	0.007	4 (3.6)	71 (16.6)	13.0 (8.1 to 17.9)	<0.001
Mucosal healing at wk 8 — no. (%)	19 (15.6)	149 (31.3)	15.7 (8.1 to 23.4)	<0.001	13 (11.6)	122 (28.4)	16.8 (9.5 to 24.1)	<0.001
Clinical response at wk 8 — no. (%)	40 (32.8)	285 (59.9)	27.1 (17.7 to 36.5)	<0.001	32 (28.6)	236 (55.0)	26.4 (16.8 to 36.0)	<0.001
Clinical remission at wk 8 — no. (%)	10 (8.2)	88 (18.5)	10.3 (4.3 to 16.3)	0.007	4 (3.6)	72 (16.8)	13.2 (8.3 to 18.1)	<0.001
Endoscopic remission at wk 8 — no. (%)	2 (1.6)	32 (6.7)	5.1 (1.9 to 8.3)	0.04	2 (1.8)	30 (7.0)	5.2 (1.8 to 8.6)	0.04
Symptomatic remission at wk 8 — no. (%)	7 (5.7)	56 (11.8)	6.0 (1.0 to 11.1)	0.06	3 (2.7)	46 (10.7)	8.0 (3.9 to 12.2)	0.009
Deep remission at wk 8 — no. (%)	0	31 (6.5)	6.5 (4.3 to 8.7)	0.004	2 (1.8)	22 (5.1)	3.3 (0.1 to 6.6)	0.14
Change from baseline in total Mayo score at wk 8	-1.8±0.3	-3.8±0.1	-1.9 (-2.5 to -1.4)	<0.001	-2.1±0.3	-3.7±0.1	-1.6 (-2.2 to -1.0)	<0.001
<b>Based on IBDQ score‡</b>								
Remission at wk 4 — no. (%)	42 (34.4)	233 (48.9)	14.5 (5.0 to 24.1)	0.004	28 (25.0)	178 (41.5)	16.5 (7.2 to 25.8)	0.002
Remission at wk 8 — no. (%)	46 (37.7)	250 (52.5)	14.8 (5.1 to 24.5)	0.004	29 (25.9)	212 (49.4)	23.5 (14.1 to 32.9)	<0.001
Treatment response at wk 4 — no. (%)	63 (51.6)	342 (71.8)	20.2 (10.5 to 30.0)	<0.001	57 (50.9)	309 (72.0)	21.1 (10.9 to 31.3)	<0.001
Treatment response at wk 8 — no. (%)	67 (54.9)	333 (70.0)	15.0 (5.3 to 24.8)	0.001	56 (50.0)	315 (73.4)	23.4 (13.3 to 33.6)	<0.001

\* Plus-minus values are least-squares means ±SE.

† Definitions of all efficacy end points that are based on the Mayo score are provided in Table S1 in the Supplementary Appendix. The total Mayo score ranges from 0 to 12, with higher scores indicating more severe disease.

‡ The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) score ranges from 32 to 224, with higher scores indicating better quality of life. An IBDQ score of 170 or higher is indicative of remission, and an IBDQ score at least 16 points higher than the baseline score in the induction trial is indicative of a treatment response.

**Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo de mantenimiento OCTAVE**

**Table 3. Efficacy Outcomes in the OCTAVE Sustain Trial.**

End Point	OCTAVE Sustain						
	Placebo (N=198)	Tofacitinib, 5 mg (N=198)	Difference vs. Placebo (95% CI)	P Value	Tofacitinib, 10 mg (N=197)	Difference vs. Placebo (95% CI)	P Value
	percentage points				percentage points		
<b>Based on Mayo score*</b>							
Primary end point: remission at wk 52 — no. (%)	22 (11.1)	68 (34.3)	23.2 (15.3–31.2)	<0.001	80 (40.6)	29.5 (21.4–37.6)	<0.001
Sustained remission — no. (%)	10 (5.1)	44 (22.2)	17.2 (10.6–23.7)	<0.001	50 (25.4)	20.3 (13.5–27.1)	<0.001
Remission at wk 52 among patients in remission at baseline — no./total no. (%)	6/59 (10.2)	30/65 (46.2)	36.0 (21.6–50.3)	<0.001	31/55 (56.4)	46.2 (31.0–61.4)	<0.001
Sustained remission among patients in remission at baseline — no./total no. (%)	3/59 (5.1)	24/65 (36.9)	31.8 (18.8–44.8)	<0.001	26/55 (47.3)	42.2 (27.9–56.5)	<0.001
Sustained and glucocorticoid-free remission among patients in remission at baseline — no./total no. (%)	3/59 (5.1)	23/65 (35.4)	30.3 (17.4–43.2)	<0.001	26/55 (47.3)	42.2 (27.9–56.5)	<0.001
Mucosal healing at wk 52 — no. (%)	26 (13.1)	74 (37.4)	24.2 (16.0–32.5)	<0.001	90 (45.7)	32.6 (24.2–41.0)	<0.001
Sustained mucosal healing — no. (%)	13 (6.6)	55 (27.8)	21.2 (14.1–28.3)	<0.001	65 (33.0)	26.4 (19.0–33.8)	<0.001
Mucosal healing at wk 52 among patients with mucosal healing at baseline — no./total no. (%)	12/101 (11.9)	44/105 (41.9)	30.0 (18.7–41.4)	<0.001	49/89 (55.1)	43.2 (31.1–55.3)	<0.001
Sustained mucosal healing among patients with mucosal healing at baseline — no./total no. (%)	9/101 (8.9)	35/105 (33.3)	24.4 (13.8–35.0)	<0.001	44/89 (49.4)	40.5 (28.7–52.3)	<0.001
Clinical response at wk 52 — no. (%)	40 (20.2)	102 (51.5)	27.8 (18.9–36.7)	<0.001	122 (61.9)	41.7 (32.9–50.5)	<0.001
Sustained clinical response — no. (%)	38 (19.2)	97 (49.0)	29.8 (20.9–38.7)	<0.001	117 (59.4)	40.2 (31.4–49.0)	<0.001
<b>Based on IBDQ score†</b>							
Remission at wk 52 — no. (%)	40 (20.2)	95 (48.0)	27.8 (18.9–36.7)	<0.001	113 (57.4)	37.2 (28.3–46.0)	<0.001
Treatment response at wk 52 — no. (%)	43 (21.7)	102 (51.5)	29.8 (20.8–38.8)	<0.001	117 (59.4)	37.7 (28.7–46.6)	<0.001

\* Definitions for all efficacy end points that are based on the Mayo score are provided in Table S1 in the Supplementary Appendix. End points were considered to be sustained if they occurred at both 24 and 52 weeks and were considered to be glucocorticoid-free if they occurred without the administration of glucocorticoids for at least 4 weeks before the assessment. Baseline information was obtained at entry in the OCTAVE Sustain trial.

† The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) score ranges from 32 to 224, with higher scores indicating better quality of life. An IBDQ score of 170 or higher is indicative of remission, and an IBDQ score at least 16 points higher than the baseline score in the induction trial is indicative of a treatment response.