

TOFACITINIB

en espondilitis anquilosante

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de elaboración: marzo 2022
Revisado en reunión GHEMA: junio 2022
Revisión final SAS: octubre 2023

ÍNDICE

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.....	3
3.2 ÁREA DESCRIPTIVA DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.2.A DESCRIPCIÓN ESTRUCTURADA DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.2.B TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD: EVIDENCIAS	4
3.3 CARACTERÍSTICAS COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES	8
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	9
4.1 MECANISMO DE ACCIÓN.....	9
4.2 INDICACIONES CLÍNICAS FORMALMENTE APROBADAS Y FECHA DE APROBACIÓN	9
4.3 POSOLOGÍA, FORMA DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.	9
4.4 UTILIZACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES.	9
4.5 FARMACOCINÉTICA.....	9
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	10
5.1.A ENSAYOS CLÍNICOS DISPONIBLES PARA LA INDICACIÓN CLÍNICA EVALUADA	10
5.1.B VARIABLES UTILIZADAS EN LOS ENSAYOS.....	10
5.2.A RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.....	13
5.2.B EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ Y DE LA UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS	17
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:.....	17
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	18
C. Relevancia clínica de los resultados	19
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.	19
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.	19
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)	19
5.2.C EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO UTILIZADAS	19
5.3 REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS, COMPARACIONES INDIRECTAS Y SUS CONCLUSIONES	19
5.3.A REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS	19
5.3.B COMPARACIONES INDIRECTAS (CCII)	20
5.3.B.1 COMPARACIONES INDIRECTAS PUBLICADAS.....	20
5.3.B.2 COMPARACIONES INDIRECTAS DE ELABORACIÓN PROPIA.....	20
5.3.B.3 COMPARACIONES INDIRECTAS FRENTE A TOFACITINIB	21

5.4 EVALUACIÓN DE FUENTES SECUNDARIAS	25
5.4.1 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	25
5.4.2 EVALUACIONES PREVIAS POR ORGANISMOS INDEPENDIENTES	25
5.4.3 OPINIONES DE EXPERTOS	25
5.4.4 OTRAS FUENTES.....	25
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	25
6.1. DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS SIGNIFICATIVOS.....	25
6.2 FUENTES SECUNDARIAS SOBRE SEGURIDAD.....	31
6.3 PRECAUCIONES DE EMPLEO EN CASOS ESPECIALES.....	32
7. AREA ECONÓMICA	32
7.1 COSTE TRATAMIENTO. COSTE INCREMENTAL	32
7.2. COSTE EFICACIA INCREMENTAL (CEI). DATOS PROPIOS	38
7.3 ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES CANDIDATOS AL TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL.....	38
7.4 ESTIMACIÓN DEL IMPACTO ECONÓMICO SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE ATENCIÓN PRIMARIA.	38
7.5 ESTIMACIÓN DEL IMPACTO ECONÓMICO GLOBAL A NIVEL AUTONÓMICO/ESTATAL	38
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	39
8.1 DESCRIPCIÓN DE LA CONVENIENCIA	39
8.2 INFLUENCIA DE LA CONVENIENCIA EN LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO	39
9. AREA DE CONCLUSIONES.	39
9.1 RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS RESPECTO A LA ALTERNATIVA Y PROPUESTAS.....	39
9.2 DECISIÓN	40
9.3 CONDICIONES DE USO	40
9.4 PLAN DE SEGUIMIENTO	40
10. BIBLIOGRAFÍA	40

Glosario:

AIJ: artritis idiopática juvenil.
AP: artritis psoriásica.
AR: artritis reumatoide.
ASAS: *Assessment of Spondyloarthritis International Society*.
AVD: años vividos con discapacidad.
BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*.
bDMARD: fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
CU: colitis ulcerosa.
EA: espondilitis anquilosante.
EspA: espondiloartritis.
ESpA-ax: espondiloartritis axial.
FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
HA: hidradenitis supurativa.
IR: intolerancia.
JAK: Janus kinasas.
TNF: factor de necrosis tumoral.

Citar este informe como:

García Giménez I, Montero Pérez O, Fénix Caballero S, Alegre del Rey EJ. TOFACITINIB en espondilitis anquilosante. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Octubre 2023.

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Tofacitinib

Indicación clínica solicitada: Espondilitis anquilosante

Autores / Revisores: Ignacio García Giménez¹, Olalla Montero Pérez², Silvia Fénix Caballero³, Emilio Jesús Alegre del Rey³

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez¹

Institut Català d'Oncologia²

Hospital Universitario Puerto Real³

Tipo de informe: Original.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de una nueva indicación de tofacitinib, cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Tofacitinib

Nombre comercial: XELJANZ®

Laboratorio: Pfizer Europe MA EEIG

Grupo terapéutico: L04AA– Inmunosupresores selectivos

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: DH

Información de registro: Aprobado por FDA noviembre 2012

Aprobado por EMA marzo 2017

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad (PVL + IVA)
XELJANZ® 5 mg comprimidos recubiertos	56	715785	14,15 €
XELJANZ® 10 mg comprimidos recubiertos	56	723498	14,15 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática que provoca generalmente inflamación en distintas zonas de la columna vertebral, pudiendo causar rigidez con el tiempo. Forma parte del grupo de patologías conocidas como espondiloartropatías (1)
Principales manifestaciones clínicas	El dolor de espalda y la rigidez pueden aparecer de forma esporádica o de forma continua. Pueden afectarse otras áreas del cuerpo (rodillas, hombros, caderas, tobillos, o costillas), apareciendo sintomatología en estas zonas.

Incidencia y prevalencia	Estudios recientes informaron que la prevalencia de EA varía dependiendo del área geográfica, la población del estudio o la fuente de datos, la definición de casos y los métodos de determinación. (2) Se estima que la incidencia es de 0,5-14 casos por 100.000 habitantes al año, y la prevalencia es de 0,1-1,4% (3). En España, la prevalencia estimada es de 0,54% (4), y una incidencia de 7,2 casos por 100.000 habitantes. (5)
Evolución / Pronóstico	El pronóstico de la enfermedad viene determinado por la afectación extraespinal, tanto en número, como en grado de afectación. (1)
Grados de gravedad / Estadiaje	Según la Sociedad Internacional de espondiloartritis (EspA), la EspA se clasifica en EspA axial (como la EA) (si dolor de espalda de más de 3 meses de evolución y en menores de 45 años, asociados a sacroileítis y otros criterios clínicos) y en EspA periférica (si entesitis, artritis o dactilitis, más rasgos clínicos de psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis, HLA-B27, las infecciones). (6)
Carga de la enfermedad	Según la Organización Mundial de la Salud, los trastornos musculoesqueléticos representan aproximadamente 149 millones de años vividos con discapacidad (AVD), el 17% de todos los AVD a nivel mundial. El principal factor que contribuye a la carga general de los trastornos musculoesqueléticos es el dolor lumbar, siendo la primera causa de salida prematura del mundo laboral. A nivel económico, el impacto de la jubilación anticipada en costes directos e indirectos es enorme. Además, los trastornos musculoesqueléticos se asocian a trastornos de la salud mental y deterioro de las capacidades funcionales.(7)

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El objetivo del tratamiento del paciente con EA es controlar los síntomas y la inflamación para mejorar su calidad de vida a largo plazo, evitar el daño progresivo de la enfermedad y preservar la funcionalidad. El tratamiento debe ir encaminado a una terapia farmacológica y no farmacológica (hábitos saludables, fisioterapia).

El tratamiento farmacológico de primera línea son los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), hasta alcanzar una dosis máxima de éstos. Éstos se encuentran indicados en pacientes con dolor y rigidez, es decir, si el paciente presenta sintomatología. El uso crónico de AINEs conlleva a un deterioro de la función renal, trastornos gastrointestinales y cardiovasculares, por lo que se debe tener en cuenta en pacientes con alguna de estas comorbilidades. Se debe administrar AINE de forma continua si tras retirar o tras una bajada de dosis aparecen de nuevo los síntomas.

El uso de analgésicos se encuentra indicado para el alivio del dolor si el tratamiento previo ha fracasado, está contraindicado o si es mal tolerado.

No se recomienda el uso de glucocorticoides a largo plazo, tanto de administración local como sistémica. El uso de glucocorticoides locales podría ser una opción terapéutica en aquellos pacientes que presenten entesitis.

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), tales como sulfasalazina, metotrexato o leflunomida, no se recomiendan en pacientes con EA (9).

En aquellos pacientes con alta actividad de la enfermedad que no han respondido a los tratamientos convencionales (AINEs y tratamiento no farmacológico) anteriormente descritos, está indicada la terapia biológica con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), encontrándose en este grupo infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol y etanercept. Cuando el tratamiento con el primer fármaco anti-TNF falla, se puede iniciar tratamiento con otro anti-TNF o con un inhibidor de la IL-17, como son secukinumab o ixekizumab.(8) Recientemente se suman al arsenal terapéutico los inhibidores de JAK, como upadacitinib. Sin embargo, esto últimos no aparecen aún en todas las guías de práctica clínica por falta de actualización de éstas.

En la Figura 1 se puede observar el algoritmo de tratamiento que se debe emplear en un paciente con espondiloartropatía axial (radiográfica o no), según la Sociedad Española de Reumatología de 2018. (9)

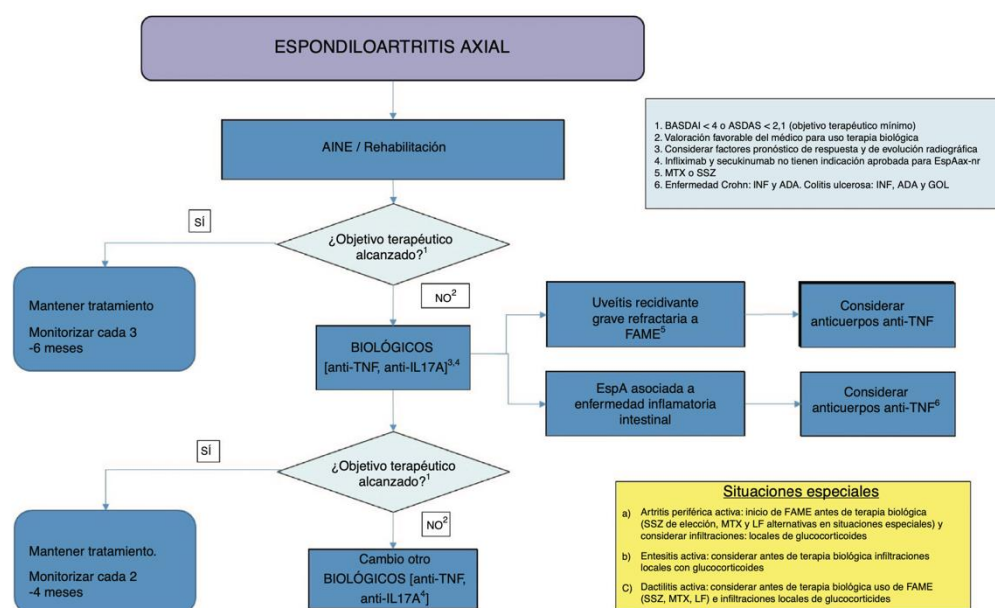


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la espondiloartritis axial.

ADA: adalimumab; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; anti-IL17: inhibidora de la interleucina 17; anti-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; GOL: golimumab; INF: infliximab; LF: leflunomida; MTX: metotrexato; SSZ: sulfasalazina.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la espondiloartritis axial. Sociedad Española de Reumatología.

Se adjuntan también los algoritmos de tratamiento de la espondiloartritis axial de Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society - European League against Rheumatism (ASAS-EULAR 2022) (figura 2) y de la espondilitis anquilosante de American College of Rheumatology 2015 (figura 3) (8,10).

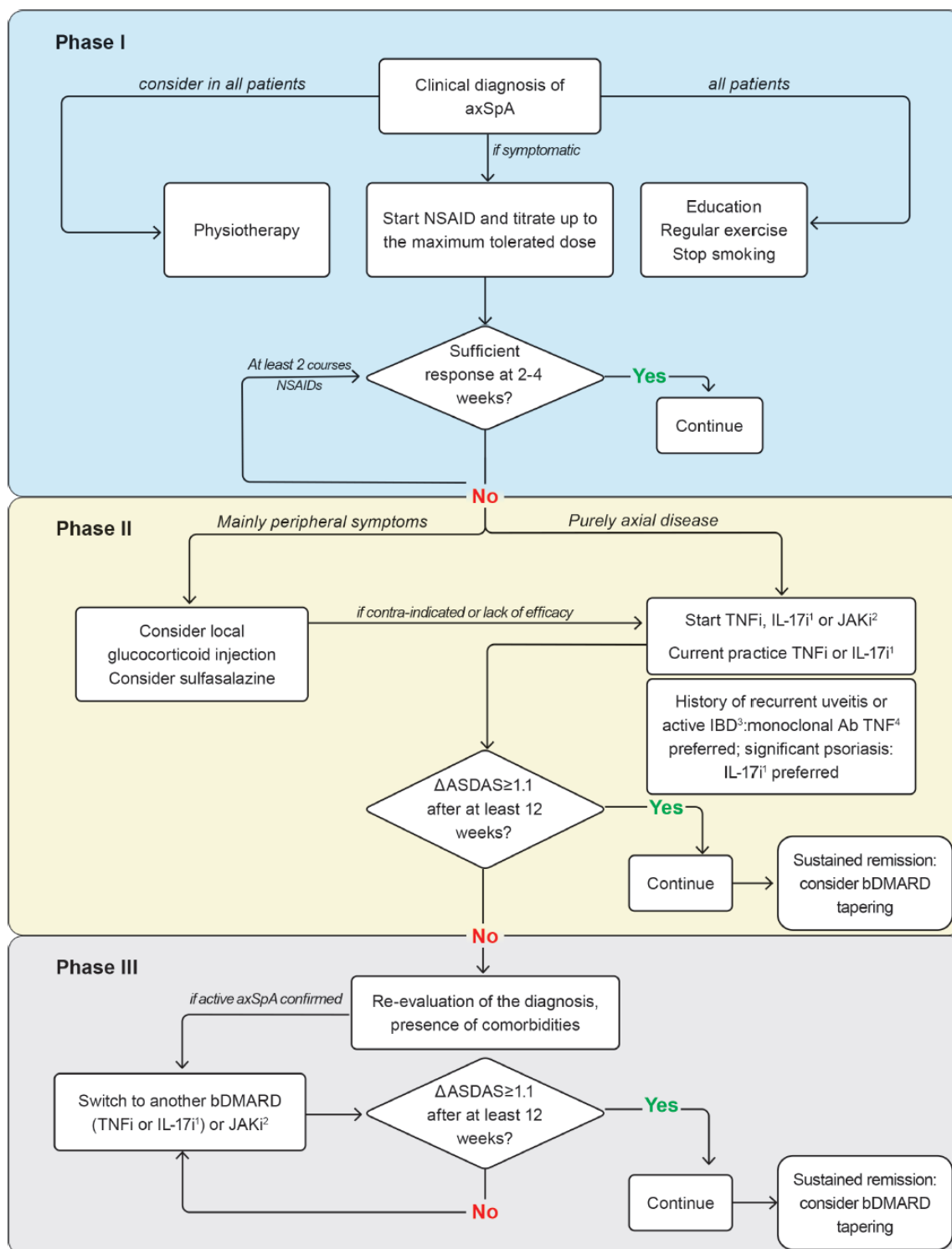


Figure 1 Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (axSpA). Ab, antibody; ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; IBD, inflammatory bowel disease; IL-17i, interleukin-17 inhibitors; JAKi, Janus kinase inhibitors; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la espondiloartritis axial. Recomendaciones de ASAS-EULAR 2022.

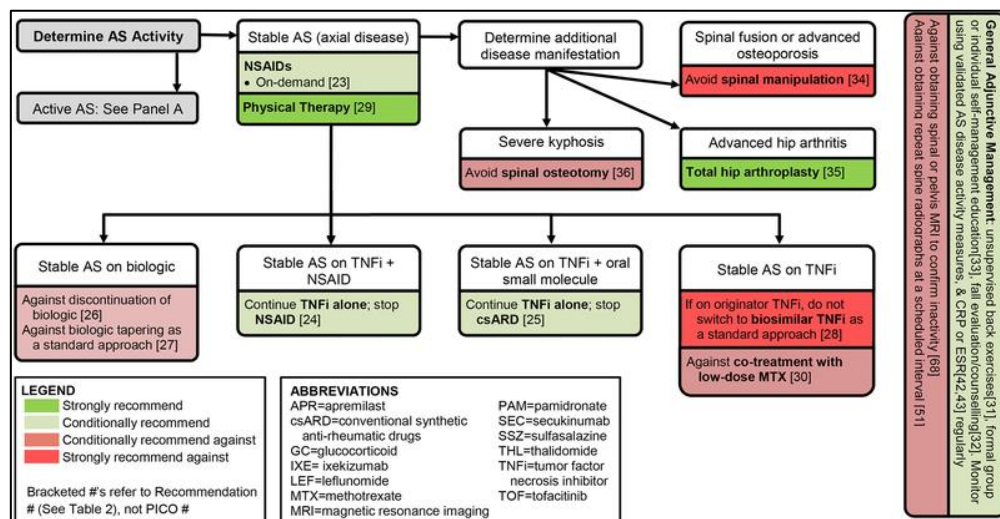


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la espondilitis anquilosante. Guía de American College of Rheumatology.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares									
Nombre	Adalimumab (11)	Certolizumab pegol(12)	Etanercept (13)	Golimumab (14)	Infliximab (15)	Ixekizumab (16)	Secukinumab (17)	Tofacitinib (18)	Upadacitinib(19)
Presentación	Jeringa o pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Jeringa o pluma precargada, polvo para solución inyectable	Pluma precargada	Polvo para solución para perfusión, jeringa o pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Comprimidos oral	Comprimidos oral
Posología	40 mg sc cada 2 semanas	400 mg sc semanas 0,2 y 4, posteriormente 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas.	25 mg sc 2 veces a la semana o 50mg sc semanal.	50 mg sc una vez al mes. Si >100 kg peso y sin respuesta tras 3-4 dosis, aumentar a 100 mg. CU: 200 mg sc semana 0, 100 mg sc semana 2. Después 50 mg sc (<80 kg) o 100 mg sc (>80 kg) cada 4 semanas.	IV: 5mg/ kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas. SC: 120 mg sc 4 semanas después tras 2 perfusiones IV a 5 mg/kg administrado con 2 semanas de diferencia.	160 mg sc semana 0, seguido de 80 mg sc cada 4 semanas. Psoriasis: 160 mg sc semana 0, seguido de 80 mg semanas 2-4-6-8-10-12; después 80 mg sc cada 4 semanas.	150-300 mg sc semana 0-1-2-3-4, seguidos de 150-300 mg una vez al mes.	AR, APs: 5 mg oral/12h. CU: 10 mg oral/12h durante 8 semanas; después 5 mg oral/12h.	15 mg/día. Dermatitis: 15 ó 30 mg al día según clínica del paciente.
Indicación aprobada en ET	AIJ, AR, EspA-ax , APs, Psoriasis, EC, CU, HA, Uveítis	AR, EspA-ax , APs, Psoriasis en placas	AR, EspA-ax , APs, Psoriasis, AIJ	AR, EspA-ax , APs, CU	AR, EspA-ax , APs, EC, CU, Psoriasis	Psoriasis, APs, EspA-ax	Psoriasis, APs, EspA-ax	AR, APs, CU, AIJ, Espondilitis anquilosante	AR, APs, Espondilitis anquilosante , Dermatitis atópica
Efectos adversos	Dolor y reacción local, cefalea, erupción, astenia, cuadro pseudogripal	Dolor y reacción local, náuseas, hepatitis, hipertensión, dolor de cabeza, leucopenia, infecciones	Reacción local, cefalea, infecciones	Infección (tracto respiratorio superior, celulitis, herpes, bronquitis), leucopenia, anemia, depresión, insomnio, mareo, cefalea, hipertensión, trastorno GI	Infección vírica y bacterianas, anemia, leucopenia, depresión, insomnio, cefalea, mareo, taquicardia, hipo-hipertensión	Infección del tracto resp. superior, herpes, náuseas, reacción local	Infección de vías respiratorias superiores, diarrea, cefalea, fatiga	Infección (gripe, zoster, ITU), anemia, cefalea, hipertensión, aumento de CPK.	Infección (gripe, zoster, ITU), anemia, cefalea, hipertensión, aumento de CPK y de ALT/AST y de peso.
Utilización de recursos	Dispensación hospitalaria sin necesidad de hospital de día	Dispensación hospitalaria sin necesidad de hospital de día	Dispensación hospitalaria sin necesidad de hospital de día	Dispensación hospitalaria sin necesidad de hospital de día	Administración en hospital de día si IV. Dispensación hospitalaria sin necesidad de hospital de día si SC.	Dispensación hospitalaria sin necesidad de hospital de día	Dispensación hospitalaria sin necesidad de hospital de día	Dispensación hospitalaria sin necesidad de hospital de día	Dispensación hospitalaria sin necesidad de hospital de día
Conveniencia	Vía SC Autoinyección	Vía SC Autoinyección	Vía SC Autoinyección	Vía SC Autoinyección	Vía IV precisa administración por personal sanitario especializado	Vía SC Autoinyección	Vía SC Autoinyección	Vía oral	Vía oral
Otras características diferenciales	Administración SC cada 2 semanas	Administración SC, semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2-4 semanas	Administración SC 1 ó 2 veces en semana	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes).	Administración IV semana 2, 6 y cada 8 semanas. Administración SC cada 4 semanas.	Administración SC cada 4 semanas en mantenimiento	Administración SC semana 0-1-2-3-4 y posteriormente cada 4 semanas	Administración oral cada 12h	Administración oral una vez al día

Alternativas disponibles para la misma indicación ordenadas alfabéticamente. IV: intravenoso. SC: subcutáneo. AIJ: Artritis idiopática juvenil. APs: artritis psoriásica. AR: artritis reumatoide. CU: colitis ulcerosa. EC: enfermedad de Crohn. EspA-ax: espondiloartritis axial. HA: hidradenitis supurativa.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Tofacitinib es un inhibidor de las Janus kinasas (JAK), las cuales son proteínas tirosín kinasa con acción fosforiladora. Cuando JAK son inhibidas, se evita la fosforilación de citocinas y del receptor del factor de crecimiento, no activándose así las proteínas STAT transductoras de señales y activadoras de la transcripción. Esta inhibición tiene una fundamental importancia en procesos inflamatorios y en enfermedades mediadas por el sistema inmunitario. (20)

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: [11-14 octubre 2021] Tofacitinib está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con espondilitis anquilosante que no han respondido adecuadamente a tratamiento convencional. (21)

AEMPS: Al ser un procedimiento centralizado de aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento, se encuentra aprobada también a nivel de la agencia nacional.

FDA: [diciembre 2021]: Tofacitinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido o presenta intolerancia a uno o más fármacos anti-TNF. (22)

Tofacitinib presenta además indicaciones aprobadas en las siguientes patologías: artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y artritis idiopática juvenil.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis establecida para el tratamiento de EA es de 5 mg cada 12 horas por vía oral, en presencia o no de alimento.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica juvenil. No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 18 años con otras indicaciones.

Mayores de 65 años: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

Insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de dosis en insuficiencia renal (IR) leve o moderada. En IR grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min), si la dosis es de 5 mg/12h, se debe reducir a 5 mg al día, y si la dosis es de 10 mg/12h, la reducción es de 5 mg/12h.

Insuficiencia hepática: En insuficiencia hepática (IH) leve (Child-Pugh A) no es necesario ajuste de dosis. En IH moderada (Child-Pugh B), si la dosis es de 5 mg/12h, se debe reducir a 5 mg al día, y si la dosis es de 10 mg/12h, la reducción es de 5 mg/12h. En IH grave (Child-Pugh C), no debe usarse este fármaco.

4.5 Farmacocinética.

- A. **Absorción:** Tofacitinib tiene una biodisponibilidad absoluta en torno al 74%, no viéndose alterado con la presencia o no de alimento. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 0,5-1h (T_{máx}).

- B. **Distribución:** Volumen de distribución: 87 litros. Aproximadamente el 40% del fármaco se une a proteínas plasmáticas, preferentemente a la albúmina y sin unirse a α -1-glicoproteína ácida.
- C. **Metabolismo:** Aproximadamente, un 70% hepático (principalmente por CYP3A4, menor grado para CYP2C19) y un 30% renal.
- D. **Eliminación:** La semivida de eliminación es de 3 horas.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realizó una búsqueda bibliográfica en los metabuscadores EMBASE y PubMed para encontrar estudios que mostrasen resultados de eficacia y seguridad con tofacitinib en pacientes con espondilitis anquilosante. A continuación, se detallan los criterios de inclusión de los estudios para el análisis de eficacia:

- Ensayos clínicos de fase II-III, aleatorizados y controlados.
- Población de estudio: pacientes adultos con espondilitis anquilosante.
- Fármaco en estudio: tofacitinib.
- Variable principal de eficacia: ASAS20 (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*).
- Variable principal o secundaria de seguridad designada en el estudio.

En Pubmed Clinical Queries, con fecha de 04/11/2021, se encontraron 9 resultados, cumpliendo los criterios de inclusión dos resultados.

En EMBASE, a fecha de 04/11/2021, se encontraron 21 resultados, cumpliendo los criterios únicamente dos de ellos.

Los dos ensayos encontrados en ambos metabuscadores son los mismos, y son los siguientes:

- Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, *et al.* Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021; 80:1004-1013. (NCT03502616).
- Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, *et al.* Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76:1340-1347. (NCT01786668).

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 1. Variables ensayo: Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, *et al.* Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:1004-1013.

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	ASAS 20 (<i>Assessment of Spondyloarthritis International Society</i>)	Mejoría de $\geq 20\%$ y de ≥ 1 unidad (en una escala de 0 a 10) en al menos 3 de los siguientes 4 componentes, sin empeoramiento $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad del componente restante. Los cuatro componentes de ASAS son: la evaluación global de la actividad de la enfermedad (PtGA), evaluación del paciente del dolor de espalda (dolor de espalda total), el Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante (BASFI) y la rigidez matinal (inflamación), definida como la media de las preguntas 5 y 6 del Índice de Actividad de Bath de Espondilitis Anquilosante (BASDAI).	Final
Variable secundaria	ASAS 40	Mejoría de $\geq 40\%$ y de ≥ 2 unidades (en una escala de 0 a 10) en al menos 3 de los siguientes 4 componentes, sin empeoramiento $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad del componente restante. Los cuatro componentes de ASAS son: la evaluación global de la actividad de la enfermedad (PtGA), evaluación del paciente	Final

		del dolor de espalda (dolor de espalda total), el Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante (BASFI) y la rigidez matinal (inflamación), definida como la media de las preguntas 5 y 6 del Índice de Actividad de Bath de Espondilitis Anquilosante (BASDAI).	
Variable secundaria	ASAS20/ASAS40 ratio	Cociente entre ASAS20 y ASAS40.	Final
Variable secundaria	SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey)	Cuestionario con 8 ítems que incluye: capacidad física, dolor, vitalidad, capacidad social, capacidad psicológica, percepción general de salud, limitaciones por problemas físicos y emocionales. Escala de 0 a 100.	Final
Variable secundaria	ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)	Cuestionario de calidad de vida específico en espondilitis anquilosante.	Final
Variable secundaria	ASAS 5/6	Mejoría $\geq 20\%$ en ≥ 5 de 6 componentes: los cuatro componentes de ASAS, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y la movilidad de la columna vertebral (flexión lateral de la columna vertebral según Índice de Metrología de Bath de la Espondilitis Anquilosante (BASMI)).	Final
Variable secundaria	ASAS partial Remission	Un valor no mayor de 2 unidades en cada componente de ASAS (escala de 0 a 10).	Final
Variable secundaria	ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)	Puntuación de actividad de la enfermedad.	Final
Variable secundaria	hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein)	Nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad	Intermedia
Variable secundaria	FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)	Cuestionario que mide el nivel de fatiga de un individuo durante sus actividades diarias habituales en la última semana.	Final
Variable secundaria	BASMI lineal (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)	Media de los cinco parámetros (escala de 0 a 10): flexión lateral, distancia trago-pared, rotación cervical, Schöber (sobre 10cm) y distancia intermaleolar.	Final
Variable secundaria	Mejoría clínicamente relevante según ASDAS	Disminución del nivel basal de ≥ 1.1 en individuos con puntuación basal ≥ 1.736 .	Final
Variable secundaria	Mejoría mayor según ASDAS	Disminución del nivel basal de ≥ 2.0 en individuos con una puntuación basal ≥ 2.636 .	Final
Variable secundaria	Baja actividad de la enfermedad según ASDAS	Puntuación en ASDAS ≤ 2.1 en individuos con una puntuación inicial ≥ 2.1 .	Final
Variable secundaria	Inactividad de la enfermedad según ASDAS	Puntuación en ASDAS ≤ 1.3 en individuos con puntuación inicial ≥ 1.3 .	Final
Variable secundaria	BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)	Índice de actividad compuesto con escalas con descriptores numéricos de 0 a 10. 6 preguntas referidas a diferentes componentes relacionados con la actividad de la enfermedad: fatiga, dolor en el esqueleto axial, dolor e inflamación en articulaciones periféricas, dolor al tacto o a la presión, la intensidad de la rigidez matutina y la duración de la rigidez matutina.	Final
Variable secundaria	BASDAI50 respuesta	Mejoría de $\geq 50\%$ del BASDAI inicial del individuo.	Final
Variable secundaria	MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)	Índice para la valoración de entesitis en 13 localizaciones, midiendo la presencia o ausencia de dolor.	Final

Variable secundaria	SJC44 (Swollen Joint Count in 44 points)	Recuento de inflamación en 44 articulaciones, teniendo cada una de ellas una puntuación diferente.	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Eventos adversos más comunes	Proporción de eventos adversos más comunes.	Final
Variable secundaria	Eventos adversos de especial interés	Proporción de eventos adversos de especial interés.	Final
Variable secundaria	% pacientes que discontinúan el tratamiento por efectos adversos	Proporción paciente que suspenden tratamiento por eventos adversos	Final
Variable secundaria	Anormalidades de laboratorio en valores analíticos	Presencia de valores anormales en los controles analíticos realizados a los pacientes.	Intermedia
Variable secundaria	Control de valores analíticos	Medición analítica de hemoglobina sérica, plaquetas en sangre, creatinina sérica, creatininkinasa en sangre.	Intermedia

Tabla 2. Variables ensayo: Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1340-1347.

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	ASAS 20 (Assessment of Spondyloarthritis International Society)	Mejoría de ≥ 20 % y de ≥ 1 unidad (en una escala de 0 a 10) en al menos 3 de los siguientes 4 componentes, sin empeoramiento ≥ 20 % y ≥ 1 unidad del componente restante. Los cuatro componentes de ASAS son: la evaluación global de la actividad de la enfermedad (PtGA), evaluación del paciente del dolor de espalda (dolor de espalda total), el Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante (BASFI) y la rigidez matinal (inflamación), definida como la media de las preguntas 5 y 6 del Índice de Actividad de Bath de Espondilitis Anquilosante (BASDAI).	Final
Variable secundaria	ASAS 40	Mejoría de ≥ 40 % y de ≥ 2 unidades (en una escala de 0 a 10) en al menos 3 de los siguientes 4 componentes, sin empeoramiento ≥ 20 % y ≥ 1 unidad del componente restante. Los cuatro componentes de ASAS son: la evaluación global de la actividad de la enfermedad (PtGA), evaluación del paciente del dolor de espalda (dolor de espalda total), el Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante (BASFI) y la rigidez matinal (inflamación), definida como la media de las preguntas 5 y 6 del Índice de Actividad de Bath de Espondilitis Anquilosante (BASDAI).	Final
Variable secundaria	ASAS20/ASAS40 ratio	Cociente entre ASAS20 y ASAS40.	Final
Variable secundaria	SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey)	Cuestionario con 8 ítems que incluye: capacidad física, dolor, vitalidad, capacidad social, capacidad psicológica, percepción general de salud, limitaciones por problemas físicos y emocionales. Escala de 0 a 100.	Final
Variable secundaria	ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)	Cuestionario de calidad de vida específico en espondilitis anquilosante.	Final
Variable secundaria	ASAS 5/6	Mejoría ≥ 20 % en ≥ 5 de 6 componentes: los cuatro componentes de ASAS, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y la movilidad de la columna vertebral (flexión lateral de la columna vertebral según Índice de Metrología de Bath de la Espondilitis Anquilosante (BASMI)).	Final
Variable secundaria	ASAS partial Remission	Un valor no mayor de 2 unidades en cada componente de ASAS (escala de 0 a 10).	Final
Variable secundaria	ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)	Puntuación de actividad de la enfermedad.	Final

Variable secundaria	hsCRP (<i>high-sensitivity C-reactive protein</i>)	Nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad	Intermedia
Variable secundaria	FACIT-F (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)	Cuestionario que mide el nivel de fatiga de un individuo durante sus actividades diarias habituales en la última semana.	Final
Variable secundaria	BASMI lineal (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>)	Media de los cinco parámetros (escala de 0 a10): flexión lateral, distancia trago-pared, rotación cervical, Schöber (sobre 10cm) y distancia intermaleolar.	Final
Variable secundaria	Mejoría clínicamente relevante según ASDAS	Disminución del nivel basal de ≥ 1.1 en individuos con puntuación basal ≥ 1.736 .	Final
Variable secundaria	Mejoría mayor según ASDAS	Disminución del nivel basal de ≥ 2.0 en individuos con una puntuación basal ≥ 2.636 .	Final
Variable secundaria	Baja actividad de la enfermedad según ASDAS	Puntuación en ASDAS ≤ 2.1 en individuos con una puntuación inicial ≥ 2.1 .	Final
Variable secundaria	Inactividad de la enfermedad según ASDAS	Puntuación en ASDAS ≤ 1.3 en individuos con puntuación inicial ≥ 1.3 .	Final
Variable secundaria	BASDAI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>)	Índice de actividad compuesto con escalas con descriptores numéricos de 0 a 10. 6 preguntas referidas a diferentes componentes relacionados con la actividad de la enfermedad: fatiga, dolor en el esqueleto axial, dolor e inflamación en articulaciones periféricas, dolor al tacto o a la presión, la intensidad de la rigidez matutina y la duración de la rigidez matutina.	Final
Variable secundaria	BASDAI50 respuesta	Mejoría de $\geq 50\%$ del BASDAI inicial del individuo.	Final
Variable secundaria	MASES (<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>)	Índice para la valoración de entesitis en 13 localizaciones, midiendo la presencia o ausencia de dolor.	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Eventos adversos más comunes	Proporción de eventos adversos más comunes.	Final
Variable secundaria	% pacientes que discontinúan el tratamiento por efectos adversos	Proporción paciente que suspenden tratamiento por eventos adversos	Final
Variable secundaria	Anormalidades de laboratorio en valores analíticos	Presencia de valores anormales en los controles analíticos realizados a los pacientes.	Intermedia
Variable secundaria	Control de valores analíticos	Medición analítica de hemoglobina sérica, plaquetas en sangre, creatinina sérica, creatininkinasa en sangre.	Intermedia

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 3. Referencia: Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, et al. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1004–1013. (23)

Breve descripción Ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, para evaluar eficacia y seguridad de tofacitinib en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. (Ensayo NCT03502616)

-Nº de pacientes: 269 (133 pacientes en grupo intervención, 136 pacientes en grupo control).

-Diseño: fase III, aleatorizado, doble ciego hasta la semana 16 y después abierto hasta semana 48.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: en la fase de doble ciego (semanas 0-16), los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir tofacitinib 5 mg o placebo dos veces al día. En la fase abierta (semanas 16-48), todos los pacientes recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día. Los pacientes que suspendieron el fármaco del estudio debían continuar con todas las visitas programadas regularmente para las evaluaciones de seguridad y eficacia. Todos los pacientes debían realizar una visita de seguimiento dentro de los 28 (± 7) días después de la semana 48, a menos que hubieran acabado el estudio antes de la semana 40. La estratificación según el historial de tratamiento previo: 1) sin tratamiento previo con FAMEb (FAMEb-naïve) y 2) pacientes que habían recibido anti TNF con respuesta inadecuada o intolerancia (anti-TNFR1) o que habían recibido tratamiento previo con FAMEb sin respuesta inadecuada (FAMEb-no RI) que habían suspendido el tratamiento por otras razones distintas a la falta de eficacia o intolerancia, en una proporción 80/20 (80% pacientes con FAMEb-naïve y un 20% pacientes con anti-TNF-RI o FAMEb-no RI).

-Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos mayores de 18 años.
- Con diagnóstico de espondilitis anquilosante basado en el Criterio Modificado de Nueva York para Espondilitis Anquilosante de 1984.
- Radiografía de la articulación sacroilíaca que documente el diagnóstico de espondilitis anquilosante.
- Enfermedad activa a pesar del tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o intolerancia a éstos últimos, o tratamiento con FAME. Se define enfermedad activa como una puntuación ≥ 4 en BASDAI y de dolor de espalda ≥ 4 , con una intolerancia a 2 o más AINEs.

-Criterios de exclusión:

- Antecedentes o sospecha de anquilosis completa de la columna vertebral.
- Antecedentes o sospecha de alergia, intolerancia o hipersensibilidad a lactosa o tofacitinib.
- Antecedentes de otra enfermedad reumática.
- Alguna condición que impida la absorción oral de fármacos.
- Tratamiento activo o previo con fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad (incluidos inhibidores de JAK).
- Tratamiento activo con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (anti-TNF), salvo previo periodo de lavado antes de iniciar estudio (interrupción del tratamiento durante ≥ 4 semanas o ≥ 5 vidas medias antes de la aleatorización).
- Los pacientes podían continuar con los tratamientos: AINEs, metotrexato (≤ 25 mg/semana), sulfasalazina (≤ 3 g/día) y corticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente).

-Pérdidas: de 556 paciente examinados, solo 270 fueron aleatorizados. En el grupo tofacitinib, de 134 pacientes asignados, solo 133 fueron tratados (1 paciente sin tratar y excluido del análisis). En la semana 16, en el grupo tofacitinib, 4 pacientes discontinuaron el estudio (3 por efectos adversos y 1 por falta de eficacia), y en el grupo control, 5 pacientes discontinuaron el estudio (2 por falta de eficacia, 1 por efectos adversos, 1 por pérdida del seguimiento y 1 por retirada voluntaria del estudio por parte paciente). De la semana 16 a la semana 48, hubo 11 discontinuaciones del estudio en el grupo tofacitinib (5 por efectos adversos, 5 por falta de eficacia y 1 por retirada voluntaria del estudio por parte del paciente) y 9 en el grupo placebo→tofacitinib (2 por efectos adversos, 2 por falta de eficacia y 5 por otras causas).

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificado (se incluyen aquellos pacientes que al menos toman 1 dosis del fármaco).

-Cálculo de tamaño muestral: se calculó un tamaño muestral de 120 para cada brazo, con un poder estadístico de 89% y un nivel de significación del 5% para detectar una diferencia de $\geq 20\%$ en la tasa de respuesta del ASAS20 en la semana 16 entre tofacitinib y placebo.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Tofacitinib (n=133)	Placebo (n=136)	Tofacitinib dR (IC 95%) RAR	NNT Tofacitinib (IC 95%)	Diferencia de medias
Resultado principal					
Respuesta ASAS 20 semana 16 (%)	75 (56,4)	40 (29,4)	26,98 (15,59 a 38,37)	4 (3 a 7)	-
Resultados secundarios de interés					
Respuesta ASAS 40 semana 16 (%)	54 (40,6)	17 (12,5)	28,10 (18,07 a 38,13)	4 (3 a 6)	-
Respuesta ASAS 5/6 semana 16 (%)	58 (43,6)	10 (7,4)	36,26 (26,75 a 45,76)	3 (3 a 4)	-
Variación hsCRP semana 16 (SE) (N)	-1,05 (0,10) (129)	0,09 (0,10) (131)	-	-	-1,14
Variación puntuación BASDAI semana 16 (SE) (N)	-2,55 (0,18) (129)	-1,11 (0,17) (131)	-	-	-1,44

Variación puntuación del dominio de función SF-36 semana 16 (SE) (N)	6,69 (0,59) (129)	3.14 (0,59) (130)	-	-	3,55
Variación puntuación ASQoL semana 16 (SE) (N)	-4,03 (0,40) (129)	-2.01 (0,41) (130)	-	-	-2,02
Respuesta ASAS parcial Remisión semana 16 (%)	20 (15,0)	4 (2,9)	12,10 (5,39 a 18,80)	8 (6 a 19)	-
Baja actividad de la enfermedad según ASDAS (%) (N)	51 (38,9) (131)	11 (8,1) (136)	30,84 (21,32 a 40,37)	3 (3 a 5)	-
Inactividad de la enfermedad según ASDAS (%) (N)	9 (6,8) (133)	0 (0) (136)	6,77 (2,5 a 11,04)	15 (9 a 40)	-
Variación de <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> (FACIT-F) (SE) (N)	6,54 (0,8) (129)	3,12 (0,79) (131)	-	-	3,42
-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe.					

Tabla 4. Referencia: Van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1340–1347. (24)

Breve descripción Ensayo fase II, aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, para evaluar eficacia, seguridad y rango de dosificación de tofacitinib en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

-Nº de pacientes: 208 (52 pacientes en cada grupo tofacitinib (2 mg, 5 mg y 10 mg) y 51 pacientes en grupo control).

-Diseño: fase II, aleatorizado, doble ciego, seguimiento de 16 semanas.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: en el grupo intervención, los pacientes recibieron tofacitinib 2 mg/12h, tofacitinib 5 mg/12h o tofacitinib 10 mg/12h, por vía oral, durante 12 semanas. En el grupo control, los pacientes recibieron placebo durante 12 semanas. Después hubo 4 semanas adicionales de seguimiento,

-Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos mayores de 18 años.
- Con diagnóstico de espondilitis anquilosante basado en el Criterio Modificado de Nueva York para Espondilitis Anquilosante de 1984.
- Radiografía de la articulación sacroilíaca que documente el diagnóstico de espondilitis anquilosante.
- Enfermedad activa a pesar del tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o intolerancia a éstos últimos. Se define enfermedad activa como una puntuación ≥ 4 en BASDAI y de dolor de espalda ≥ 4 , con una intolerancia a 2 ó más AINEs.

-Criterios de exclusión:

- Antecedentes o sospecha de alergia, intolerancia o hipersensibilidad a lactosa o tofacitinib.
- Antecedentes de otra enfermedad reumática.
- alguna condición que impida la absorción oral de fármacos.
- Tratamiento activo o previo con fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad (incluidos inhibidores de JAK).
- Tratamiento activo o previo con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (como anti-TNF).
- Los pacientes podían continuar con los tratamientos: AINEs, metotrexato (≤ 25 mg/semana), sulfasalazina (≤ 3 g/día) y corticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente).

-Pérdidas: De 445 paciente examinados, solo 207 fueron aleatorizados. En los grupos de tofacitinib, fueron asignados 52 pacientes a cada uno de los 3 grupos, y 51 pacientes al grupo placebo. Sólo 196 pacientes completaron el ensayo. En el grupo de tofacitinib de 10 mg, un paciente fue retirado por pérdida de seguimiento, 3 pacientes retiraron el consentimiento informado y otro paciente tuvo eventos adversos relacionados con la medicación. En el grupo de tofacitinib 5 mg, un paciente no siguió el ensayo por eventos adversos relacionados con el tratamiento. En el grupo de tofacitinib de 2 mg, un paciente fue retirado por pérdida de seguimiento. En el grupo placebo, una paciente fue retirada por embarazo, otro paciente retiró el consentimiento informado y dos pacientes tuvieron efectos adversos relacionados con el tratamiento.

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificado (se incluyen aquellos pacientes que al menos toman 1 dosis del fármaco).

-Cálculo de tamaño muestral: El tamaño de la muestra se determinó mediante simulaciones de ensayos clínicos utilizando el modelo Emax para estimar los verdaderos respondedores de ASAS20 en la semana 12 con diferentes dosis. Las simulaciones se realizaron bajo varias posibilidades plausibles, asumiendo 50 pacientes por grupo de tratamiento (200 en total).

Resultados							
Variable evaluada en el estudio	Tofacitinib 2 mg (n=52)	Tofacitinib 5 mg (n=52)	Tofacitinib 10 mg (n=52)	Placebo (n=51)	Tofacitinib 5 mg dR (IC 95%) RAR	NNT Tofacitinib (IC 95%)	Tofacitinib 5 mg Diferencia de medias (IC 95%)
Resultado principal							
Respuesta ASAS 20 semana 12 (%)	(51,9%)	(80,08%)	(55,8%)	(41,2%)	38,88 (21,55 a 56,21)	3 (2 a 5)	-
Resultados secundarios de interés							
Respuesta ASAS 40 semana 12 (%)	(42,3%)	(46,2%)	(38,5%)	(19,6%)	26,60 (9,21 a 43,99)	4 (3 a 11)	-
Respuesta ASAS 5/6 semana 12 (%)	(19,2%)	(50%)	(38,5%)	(15,7%)	34,30 (17,44 a 51,16)	3 (2 a 6)	-
Variación hsCRP semana 12 (SD)	-0,6 (1,0)	-0,7 (0,9)	-0,8 (1,3)	-0,1 (1,8)	-	-	-0,6
Variación puntuación BASDAI semana 12 (SD)	-2,8 (0,3)	-2,9 (0,3)	-2,7 (0,3)	-1,9 (0,3)	-	-	-1
Respuesta ASAS parcial Remisión semana 12 (%)	17,3%	19,2%	15,4%	11,8%	7,4 (-6,49 a 21,29)	NS	-
Baja actividad de la enfermedad según ASDAS (%)	40,4%	53,9%	36,5%	19,6%	34,30 (16,91 a 51,69)	3 (1 a 6)	-
Inactividad de la enfermedad según ASDAS (%)	13,5%	13,5%	15,4%	7,8%	5,7 (-6,15 a 17,55)	NS	-
-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe.							

En el ensayo clínico fase III de *Deodhar et al.*, los pacientes se encontraban pre-estratificados por tratamiento previo con un fármaco anti-TNF. En la siguiente tabla se muestran los resultados arrojados del número de pacientes que alcanzan ASAS20 y ASAS40 según tratamiento previo con anti-TNF.

Tabla 5. Resultados por subgrupos tratamiento previo con anti-TNF vs naïve para las variables de eficacia ASAS20 y ASAS40.						
	ASAS20			ASAS40		
	Tofacitinib 5 mg	Placebo	RAR (IC 95%)	Tofacitinib 5 mg	Placebo	RAR (IC 95%)
Pacientes naïve (%)	61,8 %	33,3 %	28,5 (17,06 a 39,94)	45,1%	14,3 %	30,80 (20,50 a 41,10)
Pacientes con tratamiento previo con anti-TNF (%)	38,7 %	16,1%	22,60 (12,27 a 32,93)	25,8 %	6,5 %	19,30 (10,79 a 27,81)

Interacción de subgrupos para ASAS20: 5,90 (-9,51 a 21,31)
Interacción de subgrupos para ASAS40: 11,50 (-1,86 a 24,86)

No hay diferencia significativa entre los subgrupos tanto para las variables ASAS20 y ASAS40. Sin embargo, el número de pacientes con tratamiento previo anti-TNF es limitado (n= 31 en ambos grupos), por lo que supone un sesgo a la hora de evaluar los resultados.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El ensayo NCT03502616 es un estudio en fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlados con placebo (hasta la semana 16) en pacientes adultos con espondilitis anquilosante que no han respondido a tratamiento convencional con AINEs o intolerancia a éstos últimos y que podían haber recibido o no FAME biológicos. La aleatorización fue en proporción 1:1 (tofacitinib 5 mg o placebo). A lo largo de todo el seguimiento se mantiene la comparabilidad de las características basales de los grupos.

La estratificación se produjo en función de tratamiento previo o no con un fármaco biológico modificador de la enfermedad (fármacos con mecanismo de acción anti-TNF): pacientes naïve para tratamiento con terapia biológica (76,95% de los pacientes), o anti-TNF usado con anterioridad o intolerancia a este último (23,04% de los pacientes; de estos últimos, el 72,9% presentaba respuesta inadecuada a un anti-TNF y el 27,1% a dos anti-TNF). Se define intolerancia a anti-TNF como aquellos pacientes que hayan recibido al menos 1 pero no más de 2 fármacos con este mecanismo de acción, siendo administrados durante un tiempo mínimo (3 meses para adalimumab, certolizumab y etanercept, 4 infusiones de infliximab o 3 inyecciones de golimumab) y se detuvo el tratamiento por motivos de seguridad o tolerabilidad o por falta de respuesta.

El comparador elegido (placebo) no es el más adecuado al existir alternativas terapéuticas para comparar el principio activo.

Dado que tofacitinib pertenece a una nueva clase terapéutica en la indicación de EA y el estudio incluye pacientes sin tratamiento biológico previo, la Directriz de la EMA sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la espondiloartritis axial (EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) recomienda un comparador activo aceptado. Por tanto, la principal limitación del estudio pivotal es la ausencia de control activo. El placebo (grupo control) no es una alternativa real de tratamiento en pacientes con EA activa que no han respondido a una primera línea de tratamiento. Por tanto, el placebo no es un comparador adecuado, al existir alternativas que han demostrado ser eficaces. (25)

Todos los sujetos son sometidos a un seguimiento exhaustivo, siendo doble ciego el estudio hasta la semana 16, y donde los brazos del estudio son tofacitinib 5 mg/12h y placebo. Desde la semana 16 hasta la semana 48, los pacientes que continúan en el brazo placebo cambian a tratamiento con tofacitinib 5 mg/12h, rompiéndose el ciego del estudio (se mantiene enmascarado para pacientes, investigadores y equipo de estudio del promotor). Aunque se mantiene el enmascaramiento en estos últimos, el cegamiento del estudio ya se encuentra comprometido de la semana 16 hasta la semana 48.

El análisis del ensayo se realiza por intención de tratar modificado.

En cuanto a las variables empleadas en el estudio, la variable principal de eficacia fue el número de pacientes que alcanzan una respuesta ASAS20. Esta variable tiene una relevancia clínica reducida. Podría haberse optado por una variable algo más exigente clínicamente, como ASAS40 (variable de eficacia secundaria en el estudio).

Tabla 6. Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane): Evaluaciones del riesgo de sesgo

Ítem	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			

Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: "Randomisation was stratified by bDMARD treatment history: bDMARD-naïve and TNFi-IR or prior bDMARD use without IR. Allocation of patients to treatment arms was performed using an Interactive Response Technology system."	Aleatorización realizada según tratamiento previo o no con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación		Uso de Sistema IRT	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: "The double-blind phase was masked to the patients, investigators and sponsor study team. The patients, investigators and sponsor study team remained blinded to the double-blind phase treatment assignments for the duration of the study, until week 48 database release."	Cegamiento del estudio asegurado hasta la semana 16	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Cita: "The patients, investigators and sponsor study team remained blinded to the double-blind phase treatment assignments for the duration of the study, until week 48 database release."	Cegamiento de todos ellos hasta la finalización del seguimiento	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado			Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	En la Figura 1 del artículo del ensayo se muestra el número de pacientes que discontinúan el ensayo y el motivo.	Por reacciones adversas, por falta de eficacia, pérdida de seguimiento.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Cita: "Online supplementary figure S1Efficacy of tofacitinib 5 mg BID vs placebo at Week 16: (A) ASAS20 response and (B) ASAS40 response, stratified by bDMARD treatment history."	En la figura S1 del apéndice, se muestran los resultados en función de tratamiento previo biológico.	Bajo riesgo

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El comparador usado en este ensayo es placebo. Se podría haber comparado eficacia y seguridad frente a un fármaco anti-TNF, que son los fármacos empleados en primera línea de tratamiento cuando no son eficaces los AINEs o hay intolerancia a estos últimos.

La variable de eficacia es medida durante 16 semanas, tiempo insuficiente para la eficacia a largo plazo en una patología crónica. Aunque hay un seguimiento hasta la semana 48, en esta etapa no hay comparador (brazo placebo pasa a tomar tofacitinib a 5 mg/12h en la semana 16).

Tabla 7. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI / NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	El grupo control es tratado con placebo. Se podría haber usado como comparador un fármaco anti-TNF.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Sí	Los datos obtenidos son estadísticamente significativos y se observa una mejoría clínica comparada con placebo.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	ASAS20 es una variable (la principal en el estudio) adecuada para medir la respuesta, aunque sería más adecuada ASAS40 por mayor relevancia clínica (se mide como variable secundaria).
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	No	Se incluyen pacientes con tratamiento previo anti-TNF. Al incluirse paciente que ya han recibido tratamiento biológico previo no permite en principio compararlo con fármacos que están actualmente en primera línea.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	No	Se deben evaluar la eficacia y eficiencia con el resto de las alternativas existentes actualmente para tratar la patología.

Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	No	
---	----	--

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En el ensayo de tofacitinib NCT03502616 se incluyeron pacientes naive y pacientes con historial de tratamiento previo con fármacos biológicos anti-TNF (tanto respondedores como no respondedores o intolerantes).

Según los datos arrojados en el estudio, el fármaco evaluado aporta una eficacia superior frente al comparador placebo. Aunque la variable ASAS20 no es la más adecuada en cuanto a relevancia clínica como hemos mencionado en apartados anteriores, los resultados de esta variable junto a otras variables secundarias del estudio (ASAS40, ASAS 5/6, remisión parcial ASAS, entre otras) pueden considerarse relevantes para el paciente desde el punto de vista clínico. Estas variables son medidas en otros estudios de fármacos usados en el tratamiento frente EA, por lo que, al no disponer de comparaciones directas entre FAMEs, permite una comparación indirecta ajustada entre las alternativas disponibles actualmente.

Para el cálculo del tamaño muestral, se estableció un poder estadístico de 89% y un nivel de significación del 5% para detectar una diferencia de $\geq 20\%$ en la tasa de respuesta del ASAS20 en la semana 16 entre tofacitinib y placebo. El resultado obtenido en la variable principal de eficacia ASAS20 en RAR (IC 95%) entre tofacitinib y placebo, con $p < 0,0001$, es 26,98 (15,59-38,37). Se considera estadísticamente significativo y potencialmente clínicamente relevante pero no concluyente, ya que, aunque RAR obtenido es mayor a la diferencia establecida en el estudio como la mínima relevante, hay una parte de pacientes que puede que no se beneficien del tratamiento con el fármaco (límite inferior del IC por debajo de la diferencia mínima buscada).

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No hay evidencia de equivalencia terapéutica publicadas al tratarse de una nueva indicación de tofacitinib.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Se consideran alternativas terapéuticas equivalentes tras la comparación indirecta ajusta realizada en el apartado **5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**. Se llega a la conclusión siguiente: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab, upadacitinib y tofacitinib son alternativas equivalentes terapéuticas.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

La hsPCR (proteína C reactiva de alta sensibilidad) se correlaciona con los parámetros de actividad clínica de la EA, mejor que la PCR estándar. Sin embargo, no se mantiene esa correlación en la espondilitis axial no radiográfica.(26)

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No se encuentran publicadas revisiones que incluyan tofacitinib en espondilitis anquilosante.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No hay publicadas comparaciones indirectas que incluyan tofacitinib en espondilitis anquilosante.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Se decide elaborar una búsqueda bibliográfica de los 9 fármacos indicados para la espondilitis anquilosante, con los siguientes criterios de inclusión basados en las características de ensayos de autorización:

- Diseño: ensayo clínico aleatorizado, de fase 2 ó 3, doble ciego, controlado con placebo u otro fármaco indicado en EA.
- Pacientes adultos con diagnóstico de espondilitis anquilosante.
- Variable de eficacia: ASAS40.
- Tiempo de seguimiento: 12 a 16 semanas.
- Dosis y posología empleada según ficha técnica del fármaco.
- Idioma del artículo publicado: inglés, español.

Se realizó la búsqueda en bases de datos Pubmed y Embase. Los criterios de búsqueda fueron los siguientes:

1. Criterios de búsqueda en EMBASE: **fármaco and spondyl*** en título, aplicando filtros de Age: **Adults**, Study type: **Clinical trial, Randomized Trial**; Publication Type: **Articles**.
2. Criterios de búsqueda en Pubmed: Clinical Queries y Narrow. **Fármaco[ti] and spondyl***, aplicando filtros de **Clinical and Randomized Trial**; **Adults+19, Classical and Journal Article**; Idiomas: **English, Spanish**.

Los ensayos aceptados en la búsqueda bibliográfica se reflejan en la Tabla 8.

Tabla 8. Ensayos aceptados en la búsqueda bibliográfica				
	Eventos tto / N° de pacientes (n1/N)	Eventos control / N° de pacientes (n2/N)	dR (IC 95%)	p
Huang F. (27) Adalimumab vs Placebo ASAS40	102 (44,5%)/229	11 (9,6%)/115	34,08 (26,59 a 43,36)	<0,05
Lambert R. (28) Adalimumab vs Placebo ASAS40	17 (44,7%)/38**	4 (9,1%)/44**	35,65 (17,70 a 53,59)	<0,05
Van der Heijde (29) Adalimumab vs Placebo ASAS40	83 (39,9%)/208	14 (13,1%)/107	26,82 (17,59 a 36,05)	<0,05
Haibel H (30) Adalimumab vs Placebo ASAS40	12 (54,5%)/22	3 (12,5%)/24	42,05 (17,39 a 66,7)	<0,05
Landewé R (31) Certolizumab 200 vs Certolizumab 400 vs Placebo ASAS40	200 mg/2sem: 26 (40%)/65	11 (19,3%)/57	20,70 (4,99 a 36,41)	<0,05
	400 mg/4sem: 28 (50%)/56		30,70 (14,07 a 47,33)	
SPINE (32) Etanercept vs Placebo ASAS40	17 (44%)/39	10 (23%)/43	20,33 (0,29 a 40,38)	<0,05

Van der Heijde (33) Etanercept 50mg/sem vs Etanercept 25mg/2xsem ASAS40	Etanercept 50: 90 (58,1%)/155 Etanercept 25: 80 (53,3%)/150	11 (21,6%)/51	36,50 (22,79 a 50,20) 31,76 (17,94 a 45,59)	<0,05
Deodhar A (34) Ixekizumab 80mg/2sem vs Ixekizumab 80mg/4sem vs Placebo ASAS40	Ixekizumab/4sem: 29 (25,4%)/114	13 (12,5%)/104	12,94 (2,72 a 23,15)	<0,05
COASTV (35) Ixekizumab 80mg/2sem vs Ixekizumab 80mg/4sem vs Adalimumab vs Placebo ASAS40	Ixekizumab/4sem: 39 (48%)/81	Placebo: 16 (18%)/87	29,76 (16,17 a 43,35)	<0,05
SELECT-AXIS 1 (36) Upadacitinib vs Placebo ASAS40	48 (52%)/93	24 (26%)/ 94	26,08 (12,63 a 39,53)	<0,05
MEASURE 2 (37) Secukinumab 150 vs Secukinumab 75 vs Placebo	Secukinumab 150: 26 (36%)/72	8 (11%)/74	25,30 (12,14 a 38,46)	<0,05
Van der Heijde(24) Tofacitinib 2 vs Tofacitinib 5 vs Tofacitinib 10 vs Placebo ASAS40	Tofacitinib 5: 24 (46,2%)/52	10 (19,6%)/51	26,55 (9,16 a 43,93)	<0,05
Deodhar A (38) Tofacitinib vs Placebo ASAS40	54 (40,6%)/133	17 (12,5%)/136	28,1 (18,07 a 38,13)	<0,05
Bao C (39) Golimumab vs Placebo ASAS40	29 (26,9%)/108**	10 (9,6%)/105**	17,33 (7,26 a 27,40)	<0,05
Inman R (40) Golimumab 50 vs golimumab 100 vs Placebo ASAS40	62 (45%)/138	12 (15%)/78	29,54 (18,01 a 1,08)	<0,05
ASSERT (41) Infliximab vs Placebo ASAS40	99 (49,3%)/201	10 (12,8%)/78	36,43 (26,29 a 46,57)	<0,05

**Datos extraídos de Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. Rheumatol Ther. England. 2016.

5.3.b.3 Comparaciones indirectas frente a Tofacitinib

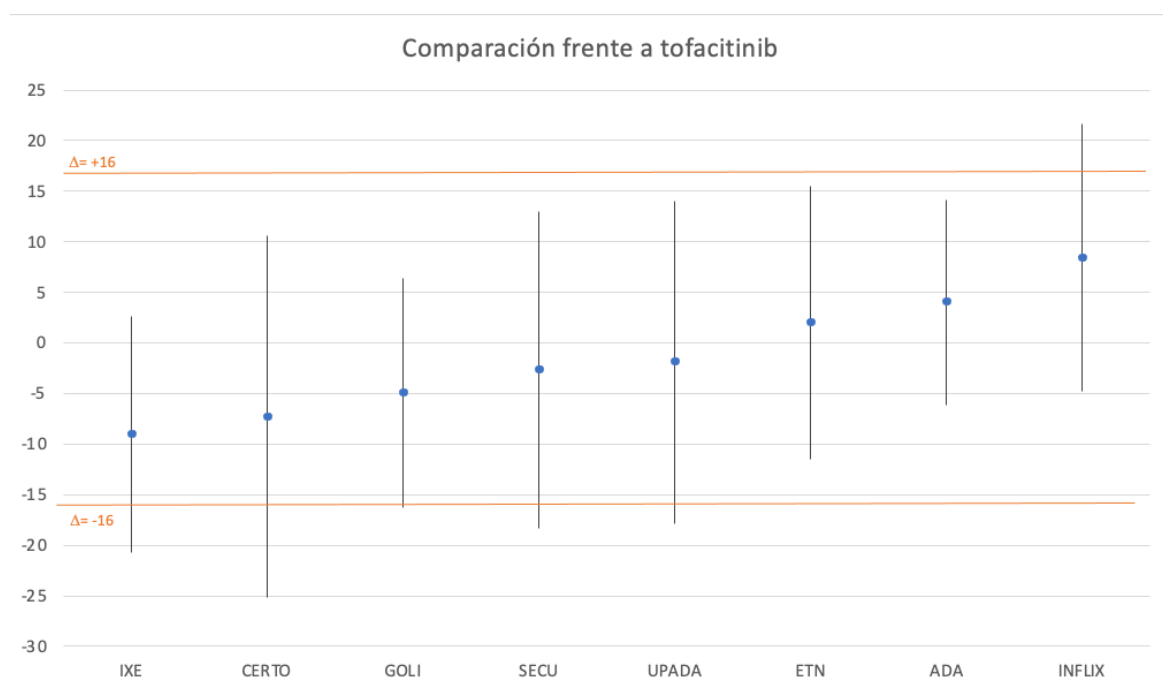
Usando la calculadora de metanálisis, se calcula la diferencia de respuesta combinada para los fármacos con más de un estudio extraído de la búsqueda bibliográfica. Se decide comparar todos los fármacos frente a infliximab (presenta mayor dR) y frente a tofacitinib. En la siguiente tabla se muestran los resultados de los dR combinados, y las comparaciones indirectas ajustadas frente a infliximab y tofacitinib para ASAS40.

Tabla 9						
Cálculo de dR combinada de aquellos fármacos con más de un estudio extraído para la comparación indirecta ajustada.						
	Eventos tto / N° de pacientes (n1/N)	Eventos control / N° de pacientes (n2/N)	dR combinada (IC 95%)	p	I²	p de Q de Cochrane
Huang F. Adalimumab vs Placebo ASAS40	102 (44,5%)/229	11 (9,6%)/115	32 (27-38)	<0,05	-21	0,47887
Lambert R. Adalimumab vs Placebo ASAS40	17 (44,7%)/38**	4 (9,1%)/44**				
Van der Heijde Adalimumab vs Placebo ASAS40	83 (39,9%)/208	14 (13,1%)/107				
Haibel H Adalimumab vs Placebo ASAS40	12 (54,5%)/22	3 (12,5%)/24				
SPINE Etanercept 50mg/sem vs Placebo ASAS40	17 (44%)/39	10 (23%)/43	30 (20-41)	<0,05	24	0,25190
Van der Heijde Etanercept 50 mg/sem vs Etanercept 25mg/2xsem vs Placebo ASAS40	Etanercept 50: 90 (58,1%)/155 Etanercept 25: 80 (53,3%)/150	11 (21,6%)/51				
Deodhar A Ixekizumab 80mg/4sem vs Placebo ASAS40	29 (25,4%)/114	13 (12,5%)/104	19 (11-27)	<0,05	73	0,05249
COASTV Ixekizumab 80mg/4sem vs Placebo ASAS40	39 (48%)/81	16 (18%)/87				
Bao C Golimumab 50mg/4sem vs Placebo ASAS40	29 (26,9%)/108**	10 (9,6%)/105**	23 (15-30)	<0,05	59	0,11789
Inman R Golimumab 50mg/4sem vs Placebo ASAS40	62 (45%)/138	12 (15%)/78				
Van der Heijde Tofacitinib 2 vs Tofacitinib 5 vs Tofacitinib 10 vs Placebo ASAS40	Tofacitinib 5: 24 (46,2%)/52	10 (19,6%)/51	28 (19-36)	<0,05	-4234	0,87927
Deohdar A Tofacitinib vs Placebo ASAS40	54 (40,6%)/133	17 (12,5%)/136				
Comparación indirecta ajustada frente a tofacitinib: ASAS40						
	dR (IC 95%)		p			
ADALIMUMAB	4 (-6,12 a 14,12)		0,4387			
CERTOLIZUMAB	-7,30 (-25,16 a 10,56)		0,4231			
ETANERCEPT	2 (-11,51 a 15,51)		0,7717			

GOLIMUMAB	-5 (-16,34 a 6,34)	0,3873
INFLIXIMAB	8,43 (-4,80 a 21,66)	0,2118
IXEKIZUMAB	-9 (-20,67 a 2,67)	0,1307
SECUKINUMAB	-2,70 (-18,37 a 12,97)	0,7355
UPADACITINIB	-1,92 (-17,83 a 13,99)	0,8130
Comparación indirecta ajustada frente a infliximab: ASAS40		
ADALIMUMAB	-4,43 (-15,97 a 7,11)	0,4516
CERTOLIZUMAB	-15,73 (-34,43 a 2,97)	0,0992
ETANERCEPT	-6,43 (-21,03 a 8,17)	0,3879
GOLIMUMAB	-13,43 (-26,04 a -0,82)	0,0369
TOFACITINIB	-8,43 (-21,66 a 4,80)	0,2118
IXEKIZUMAB	-17,43 (-30,35 a -4,51)	0,0082
SECUKINUMAB	-11,13 (-27,74 a 5,48)	0,1892
UPADACITINIB	-10,35 (-27,19 a 6,49)	0,2285

Calculamos el valor delta (Δ) a partir de los datos obtenidos del metaanálisis. Para ello, usamos como valor delta la mitad de la diferencia de respuesta (dR) obtenida para la variable ASAS40 en el metaanálisis. Retiramos del cálculo aquellos dR que no presenten una heterogeneidad baja (es decir, presenten un valor de $I^2 \geq 25\%$) (como los resultados obtenidos de dR de ixekizumab y golimumab). Los datos obtenidos son los siguientes: dR metaanálisis= 32 (28 a 35), y valor de delta= 16 (14 a 17,5). Si incluimos en el cálculo aquellos dR con heterogeneidad no baja ($I^2 \geq 25\%$), dR de metanálisis= 29 (26 a 32) y valor delta= 14,5 (13 a 16). Por otra parte, en artritis psoriásica, el valor delta establecido en comparaciones indirectas ajustadas de la variable ACR50 (criterio de American College of Rheumatology) (variable similar a ASAS 40) también es de 16. (42)

A continuación, se muestra la representación gráfica de los resultados:

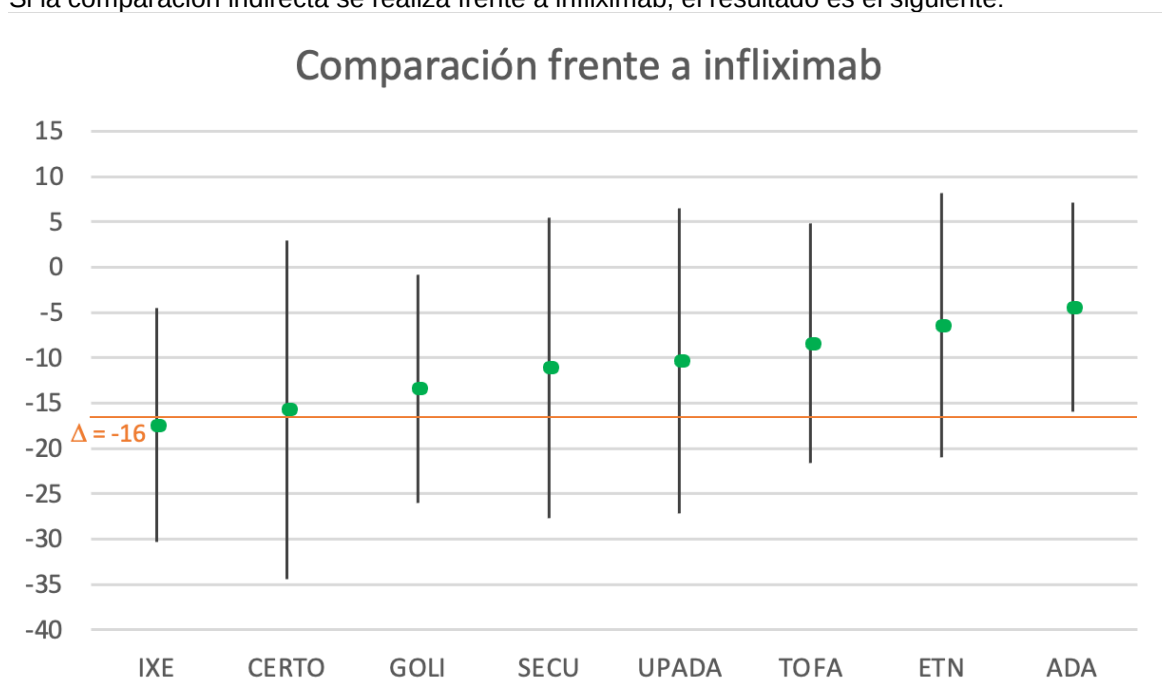


Por consiguiente, obtenemos los siguientes resultados de la interpretación de la diferencia frente a tofacitinib basándonos en la Guía de Alternativas Terapéuticas(43):

- Situación A (equivalente): adalimumab (ADA), etanercept (ETN).
- Situación C (probable equivalencia clínica): infliximab (INFLIX), upadacitinib (UPADA), secukinumab (SECU), golimumab (GOLI), certolizumab (CERTO) e ixekizumab (IXE).

Aunque la mayoría de los fármacos se encuentran en una situación de probabilidad de equivalencia clínica, el fracaso terapéutico no supondría un perjuicio grave o irreversible para el paciente ante la posibilidad de utilizar otra línea de tratamiento. Por lo tanto, todos son considerados como equivalentes terapéuticos de tofacitinib.

Si la comparación indirecta se realiza frente a infliximab, el resultado es el siguiente:



Por consiguiente, obtenemos los siguientes resultados de la interpretación de la diferencia frente a tofacitinib basándonos en la Guía de Alternativas Terapéuticas(43):

- Situación A (equivalente): adalimumab (ADA).
- Situación C (probable equivalencia clínica): tofacitinib (TOFA), etanercept (ETN), upadacitinib (UPADA), secukinumab (SECU), certolizumab (CERTO).
- Situación D (diferencia probablemente irrelevante): golimumab (GOLI).
- Situación F (diferencia probablemente relevante): ixekizumab (IXE).

Tanto aquellos en situación C como el que está en situación D, se consideran equivalentes terapéuticos de infliximab ya que el fracaso terapéutico no supondría un perjuicio grave o irreversible para el paciente ante la posibilidad de utilizar otra línea de tratamiento. Ixekizumab no se considera alternativa terapéutica de infliximab.

Se decide comparar adalimumab frente a ixekizumab (segundo fármaco con mayor dR frente a placebo). El resultado es el siguiente:

Comparación indirecta ajustada frente a ixekizumab: ASAS40		
	dR (IC 95%)	p
ADALIMUMAB	2,24 (-12,42 a 16,90)	0,7646

Basándonos en la Guía de Alternativas Terapéuticas (37), se encontraría en una situación C (probable equivalencia clínica). Como ya se ha comentado en casos anteriores con tofacitinib o infliximab, el fracaso terapéutico no supondría ningún perjuicio grave o irreversible en el paciente, por lo que se consideran alternativas equivalentes terapéuticas (ixekizumab y adalimumab).

Por tanto, aunque en los análisis de ixekizumab frente infliximab no muestren un resultado de ATE, sí se podrían considerar como tal, ya que hemos comprobado la situación de equivalencia frente a adalimumab, el cuál presenta segunda mayor eficacia frente placebo. Como conclusión, consideramos estos 9 fármacos como alternativas terapéuticas entre ellas.

Por otra parte, la población a estudio (la totalidad de los pacientes incluidos n=218) en el ensayo COAST-W de ixekizumab de Deodhar A. son pacientes refractarios a tratamiento anti-TNF previo, por lo que cabría esperar que los siguientes tratamientos biológicos muestren menor eficacia y, por tanto, los resultados arrojados en el estudio pueden ser más modestos. Otros estudios incluidos

para la comparación indirecta ajustada, como MEASURE 2 de secukinumab, certolizumab de Landewé R. o tofacitinib de Deodhar A., incluyen pacientes con tratamiento anti-TNF previo (85, 36 y 62 pacientes respectivamente) pero en menor cantidad comparado con el número de pacientes naïve (134, 142 y 178 pacientes respectivamente).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

En la guía de práctica clínica de 2018 de la Sociedad Española de Reumatología no se encuentra recogido el uso de inhibidores de JAK para el tratamiento de la EA.(5)

La European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) en su guía de 2022 si incluye inhibidores de JAK, incluido tofacitinib. (44)(44)

La American College of Rheumatology, en su guía de práctica clínica en 2019, establecía el uso de anti-TNF o inhibidores de IL-17 en EA preferentemente antes que tofacitinib, ya que contaba con poca evidencia de uso.(45)

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

El Haute Autorité de Santé (HAS) publicó el informe de financiación de la nueva indicación de tofacitinib en enero de 2023. En éste se recalca que tofacitinib no proporciona ningún valor clínico añadido a la terapia actual. (46)

En marzo de 2023 se publica el Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib en EA, que concluye alegando falta de datos y relevancia clínica no concluyente por el tamaño muestral, por el beneficio a largo plazo y por la ausencia de comparador activo. (25)

5.4.3 Opiniones de expertos

No procede.

5.4.4 Otras fuentes.

No procede.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos

En el ensayo fase III *Deodhar A et al.* de tofacitinib, se produjeron en la semana 16 del ensayo, 73 eventos adversos (EA) en pacientes en tratamiento con tofacitinib y 70 en el grupo placebo, siendo en 2 pacientes un evento adverso de especial interés en el grupo intervención y en 1 paciente en el grupo placebo. A la semana 48, se produjeron EA en el grupo tofacitinib en un total de 103 pacientes, y en el grupo placebo en 93 pacientes. Los eventos de especial interés ocurrieron en 7 pacientes en el grupo intervención y en 2 en el grupo control, en la semana 48.

Según ficha técnica de tofacitinib, las reacciones adversas más comunes vistas previamente en otras indicaciones que presenta el fármaco son:

- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecciones (neumonía, herpes zoster, gripe, etc), trastornos del sistema nervioso (cefalea), trastornos de la sangre y sistema linfático (anemia), trastornos gastrointestinales (diarrea, náusea, vómitos, etc), trastornos vasculares

(hipertensión arterial), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (artralgia), exploraciones complementarias (elevación de la creatinfosfo kinasa en sangre).

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): infecciones (tuberculosis, herpes simplex, etc), neoplasias, trastornos de la sangre y sistema linfático (leucopenia, linfopenia, neutropenia, trastornos cardíacos (infarto), trastornos vasculares (tromboembolismo venoso), trastornos hepatobiliares.

Referencia: Ficha técnica de tofacitinib. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento
Agencia Europea del Medicamento.

Nº pacientes con eventos adversos (incluye toda la cohorte de pacientes con tofacitinib 5 mg de los ensayos de fase 2 y fase 3 (fase doble ciego) de tofacitinib en EA)

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Tofacitinib 5 mg	Placebo N	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Pacientes evaluables para eventos adversos	185	187			-
-Nº eventos adversos	205	205			-
-Pacientes con eventos adversos	101 (54,6%)	92 (49,2%)	5,4 (-4,74 a 15,54)	NS	-
-Pacientes con eventos adversos serios	3 (1,6%)	2 (1,1%)	0,55 (-1,79 a 2,89)	NS	-
-Pacientes con eventos adversos graves	3 (1,6%)	3 (1,6%)	0,02 (-2,54 a 2,58)	NS	-
-Pacientes que discontinuaron el estudio por eventos adversos	1 (0,5%)	3 (1,6%)	-1,06 (-3,15 a 1,02)	NS	-
-Pacientes que discontinuaron el fármaco por eventos adversos	4 (2,2%)	4 (2,1%)	0,02 (-2,93 a 2,97)	NS	-

NS: no significativo estadísticamente.

Referencia: Ficha técnica de tofacitinib. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento
Agencia Europea del Medicamento.

Nº pacientes con eventos adversos (incluye toda la cohorte de pacientes con tofacitinib 5 mg de los ensayos de fase 2 y fase 3 (fase doble ciego) de tofacitinib en EA) agrupado por System Organ Class (SOC) y término preferente

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Tofacitinib 5 mg N= 185 (%)	Placebo N= 187 (%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Trastornos de la sangre y de la linfa	2 (1,1%)	4 (2,1%)	-1,06 (-3,61 a 1,5)	NS	-
-Trastornos gastrointestinales	24 (13,0%)	28 (15%)	-2 (-9,04 a 5,04)	NS	-
-Infecciones e infestaciones	51 (27,6%)	43 (23%)	4,57 (-4,25 a 13,40)	NS	-
-Influenza	6 (3,2%)	1 (0,5%)	2,71 (-0,05 a 5,47)	NS	-
-Nasofaringitis	13 (7%)	13 (7%)	0,08 (-5,11 a 5,26)	NS	-
-Infección del tracto resp. sup.	14 (7,6%)	8 (4,3%)	3,29 (-1,5 a 8,08)	NS	-
-Aumento de ALT	6 (3,2%)	1 (0,5%)	2,71 (-0,05 a 5,47)	<0,05	46 (24 a 1509)
-Aumento de AST	4 (2,2%)	0	2,16 (0,07 a 4,26)	NS	-
-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	15 (8,1%)	21 (11,2%)	-3,12 (-9,12 a 2,87)	NS	-
-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10 (5,4%)	10 (5,3%)	0,06 (-4,53 a 4,64)		-

NS: no significativo estadísticamente.

Referencia: Ficha técnica de tofacitinib. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento
Agencia Europea del Medicamento.

Ratio incidencia/100 por año exposición paciente (incluye toda la cohorte de pacientes con tofacitinib 5 mg de los ensayos de fase 2 y fase 3 (fase doble ciego) de tofacitinib en EA)

Resultados de seguridad		
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Tofacitinib 5 mg N= 185	Placebo N= 187
-Infecciones graves	1,77 (0 a 5,89)	-
-Infección del tracto urinario	3,53 (0 a 8,92)	1 (0,14 a 7,07)
-Elevación de creatina kinasa	5,26 (0 a 11,2)	1,5 (0,25 a 9)
-Insuficiencia renal aguda	8,92 (0,78 a 17,05)	2,57 (0,5 a 13,27)
-Esteatosis hepática	3,54 (0 a 8,94)	-
-Elevación de transaminasas	14,27 (4,38 a 24,16)	4,03 (0,86 a 18,97)
-Hipertensión	7,14 (0 a 14,51)	2,05 (0,37 a 11,17)
-Hiperlipemia	7,11 (0 a 14,08)	2,01 (0,37 a 10,95)
-Linfopenia	1,73 (0 a 5,88)	-
-Trombocitopenia	1,77 (0 a 5,91)	-

Cuando se realizó el análisis de subgrupos por el tratamiento previo que había recibido el paciente, se dividieron en 2 subgrupos: sin tratamiento previo a bDMARDs (aproximadamente 80%), y con respuesta inadecuada a antiTNF o uso previo de esto últimos sin respuesta inadecuada (aproximadamente 20%). Teniendo en cuenta el ensayo fase 2 *Van der Heijde D et al* de tofacitinib, en total se compararon 58 pacientes que no habían recibido nunca un bDMARDs (en tratamiento con tofacitinib 5 mg) frente a 362 pacientes que habían estado en tratamiento con antiTNF (en tratamiento con cualquier dosis de tofacitinib). Se observó un aumento de eventos adversos e infecciones en paciente con tratamiento previo con bDMARDs, mostrado en la siguiente tabla. Sin embargo, el grupo de pacientes tratados previamente con un bDMARDs es pequeño, por lo que no se puede llegar a una conclusión robusta a pesar de la plausibilidad biológica.

Referencia: Ficha técnica de tofacitinib. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento
Agencia Europea del Medicamento.

Ratio incidencia/100 por año exposición paciente (IC 95%) en tratamiento con tofacitinib que incluye toda la cohorte de pacientes con tofacitinib 5 mg de los ensayos de fase 2 y fase 3 (fase doble ciego) de tofacitinib en EA

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	bDMARD naïve N= 362	bDMARD previo N= 58
-Nº eventos adversos	148,31 (125,95 a 173,49)	201,32 (145,09 a 272,12)
-Interrupción del tratamiento	6,44 (3,33 a 11,25)	30,02 (15,08 a 51,33)

Tabla 10. Comparativa de uso en embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil

Fármaco	Uso en embarazo ^a	Uso en lactancia ^b	Uso en mujeres en edad fértil ^a
Adalimumab	Solo debe usarse en caso de ser claramente necesario	Seguro	MAC
Certolizumab	Tratamiento biológico de elección	Seguro	MAC
Etanercept	Solo debe usarse en caso de ser claramente necesario	Seguro	MAC
Golimumab	Solo debe usarse en caso de ser claramente necesario	Seguro	MAC
Infliximab	Evitar su uso durante el embarazo, a menos que los beneficios sean claramente superiores a cualquier riesgo posible para la madre y el feto	Seguro	MAC
Ixekizumab	Es preferible evitar su uso en el embarazo	Interrumpir lactancia o tratamiento ^a	MAC
Secukinumab	Es preferible evitar su uso en el embarazo	Bastante seguro. Riesgo leve.	MAC
Tofacitinib	Contraindicado	Contraindicado	MAC
Upadacitinib	Contraindicado	Contraindicado ^a	MAC

MAC: medidas anticonceptivas.

^aDatos extraídos de Guía de fármacos en embarazo, lactancia y fertilidad de la Sociedad Española de Farmacia hospitalaria. (47)

^bDatos extraídos de <https://www.e-lactancia.org>.

Los fármacos anti-TNF pueden ser empleados durante el embarazo si es necesario, siendo de elección en este caso el certolizumab, a diferencia de los inhibidores de JAK que están totalmente contraindicados durante este período. (47)

Por otra parte, los inhibidores de IL17 se aconsejan evitar durante la gestación ya que no hay estudios que aporten datos de seguridad en embarazo, aunque ensayos en animales no sugieren efectos perjudiciales en el embrión.

Durante la lactancia, los fármacos anti-TNF se establecen como seguros para el niño. Los inhibidores de IL17 presentan riesgo leve para el lactante (secukinumab) o se aconseja interrumpir el tratamiento o lactancia (ixekizumab) por falta de estudios de seguridad. Los inhibidores de JAK no deben usarse en la lactancia por riesgo alto de daño al niño.

Tabla 11. Comparativa de eventos adversos más frecuentes según ficha técnica de cada fármaco									
	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Ixekinumab	Secukinumab	Tofacitinib	Upadacitinib
Infecciones del tracto respiratorio	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Leucopenia	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuente	Frecuentes	Frecuentes	-	-	Poco frecuentes	-
Anemia	Muy frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuente	Frecuentes	Frecuentes	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Hiperlipidemia	Muy frecuentes	Dislipemia: poco frecuente	-	Poco frecuentes	Dislipemia: frecuentes	-	-	Poco frecuentes	-
Cefalea	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Náuseas y vómitos	Muy frecuentes	Frecuentes	-	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Aumentos de enzimas hepáticas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	-	-	Poco frecuentes	Frecuentes
Dolor musculoesquelético	Muy frecuentes	Poco frecuentes	-	-	Frecuentes	-	-	Poco frecuentes	-
Reacción en el lugar de inyección	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes	-	-

Tabla 12. Comparativa de eventos adversos más graves según ficha técnica de cada fármaco									
	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Ixekinumab	Secukinumab	Tofacitinib	Upadacitinib
Sepsis	Frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuentes	-	-	Raras	-
Infecciones oportunistas y tuberculosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Raras	Raras	-	-	Raras	-
Reactivación de VHB	Raras	No especificado	Frecuencia desconocida	Raras	Raras	-	-	-	-
Neoplasias	Cáncer de piel no melanoma: Frecuentes	Poco frecuentes	Cáncer de piel no melanoma: Poco frecuentes	Poco frecuentes	Raras	-	-	Cáncer de piel no melanoma, o de pulmón: Poco frecuentes	-
Pancitopenia	Raras	Raras	Raras	Poco frecuentes	Raras	-	-	-	-
Enf. desmielinizante	Raras	Poco frecuente	Raras	Raras	Raras	-	-	-	-
Lupus eritomasos sistémico, síndrome tipo lupus	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Raras	Poco frecuentes	-	-	-	-
Sind. De Stevens-Johnson	Raras	Raras	Raras	-	Poco frecuentes	-	-	-	-
Insuficiencia cardíaca congestiva	Poco frecuentes	Poco frecuente	Poco frecuentes	Raras	Poco frecuentes	-	-	-	-

Reacción de hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuente	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Raras	Frecuencia no conocida	-
Neumonía	Muy frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	-	-	Frecuentes	Poco frecuentes
Herpes Zóster	Frecuentes	Frecuentes	Raras	-	-	-	-	Frecuentes	Frecuentes
Infección del tracto urinario	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes	-	Frecuentes	-	-	Frecuentes	-
Celulitis	Frecuentes	-	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	-	Poco frecuentes	-
Diverticulitis	Poco frecuentes	-	Sin dato	-	Poco frecuentes	-	-	Poco frecuentes	-

El perfil de seguridad, tanto en frecuencia y tipo de reacciones adversas, así como seguridad en embarazo y lactancia, son similares en inhibidores de JAK (tofacitinib y upadacitinib), los dos únicos fármacos orales. Sin embargo, tofacitinib presenta una alerta de seguridad emitida por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en julio de 2021 (apartado 6.2 Fuentes secundarias sobre seguridad). (18,19)

6.2 Fuentes secundarias sobre seguridad

En julio de 2021, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una alerta sobre uso de tofacitinib. En ella refleja los datos preliminares del estudio *ORAL Surveillance* (A3921133), que muestra el aumento de incidencia de eventos adversos cardiovasculares y de neoplasias malignas (no incluido cáncer de piel no melanoma) comparado con el tratamiento con un anti-TNF. Se expresa que pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de desarrollo de neoplasias, no deben ser tratados con tofacitinib si existe otra alternativa terapéutica. (48)

Tasa de incidencia y cociente de riesgo (HR) de eventos cardiovasculares mayores (MACE) e infarto agudo de miocardio en pacientes de 65 años o mayores de tofacitinib frente a anti-TNF		
	Tofacitinib 5 mg/12h	Tofacitinib 10 mg/12h
MACE HR (IC 95%)	1,24 (0,81 a 1,91)	1,43 (0,94 a 2,18)
Infarto de miocardio fatal HR (IC 95%)	0	1,03 (0,21 a 5,11)

Tasa de incidencia y cociente de riesgo (HR) de neoplasias malignas excluyendo cáncer de piel no melanoma (CPNM) de tofacitinib frente a anti-TNF		
	Tofacitinib 5 mg/12h	Tofacitinib 10 mg/12h
Neoplasias malignas (sin CPNM) HR (IC 95%)	1,47 (1,00 a 2,18)	1,48 (1,00 a 2,19)
Cáncer de pulmón HR (IC 95%)	1,84 (0,74 a 4,62)	2,5 (1,04 a 6,02)
Linfomas HR (IC 95%)	3,99 (0,45 a 35,70)	6,24 (0,75 a 51,86)

En enero de 2022 se publicaron los datos definitivos del estudio *ORAL Surveillance*. Es un estudio de no inferioridad, abierto, post autorización y con variables finales de seguridad que incluyó a pacientes con artritis reumatoide (AR) independientemente del uso de MTX.

Para investigar los desenlaces de interés, el estudio incluyó a pacientes con ≥ 50 años de edad y que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular en una ratio 1:1:1 a recibir tofacitinib en dosis de 5 mg o 10 mg o un anti- TNF.

Los dos objetivos principales fueron la determinación de eventos cardíacos adversos mayores y neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma.

Otros eventos cardiovasculares, incluidos tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar e infecciones, se incluyeron como objetivos secundarios.

Las variables de seguridad evaluadas fueron:

- Variable primaria: eventos cardiovasculares (CV) mayores que incluían muerte por causas CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal.
- Variables secundarias: infecciones graves incluyendo infecciones oportunistas: herpes zoster y tuberculosis, hepatitis, cáncer de piel no melanoma, muertes por cualquier causa, tromboembolismo venoso incluyendo: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar; tromboembolismo arterial, y otros eventos CV distintos de los eventos CV mayores (MACE).

Debido a posibles problemas de seguridad observados con tofacitinib, la FDA ordenó este estudio fase 3b-4, que compara tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día con los anti-TNF (adalimumab o etanercept) en pacientes con AR activa y respuesta insuficiente a metotrexato.

El estudio se diseñó como de no inferioridad, con el margen de no inferioridad establecido como el límite superior del IC del 95 % en $< 1,8$ para la comparación primaria entre las 2 dosis combinadas de tofacitinib frente a los anti-TNF.

La no inferioridad quedaría demostrada si el límite superior del IC 95% del HR para ambas dosis de tofacitinib combinadas vs. anti TNF era inferior a 1,8 o bien inferior a 2 para la dosis de tofacitinib de 10 mg comparada con la de 5 mg.

El estudio no logró alcanzar su objetivo principal, es decir, tofacitinib no demostró la no inferioridad frente a los anti-TNF para los MACE y neoplasias malignas.

No se demostró la no inferioridad de tofacitinib vs. anti-TNF en la variable eventos CV mayores (MACE) para las dosis combinadas de tofacitinib vs. anti-TNF ya que el límite superior del IC 95% del HR fue superior a 1,8. Además, hubo un aumento en la incidencia de tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con tofacitinib, observado principalmente en el grupo de 10 mg. El riesgo de infección también aumentó con ambas dosis de tofacitinib frente a los anti-TNF, sobre todo el herpes zóster.

Respecto a la variable neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, no se demostró la no inferioridad entre las dosis combinadas de tofacitinib vs. anti-TNF (49).

6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

1. **Pediatría:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de tofacitinib en niños menores de 2 años en niños con artritis idiopática juvenil y artritis psoriásica juvenil, ni en menores de 18 años en el resto de indicaciones.
2. **Pacientes de edad avanzada:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.
3. **Insuficiencia renal:** es necesario ajuste de dosis en paciente con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, reduciéndose ésta a 5 mg al día.
4. **Insuficiencia hepática:** debe reducirse la dosis en pacientes con IH moderada (Child-Pugh B) a 5 mg al día. No se debe administrar tofacitinib en pacientes con IH grave (Child-Pugh C).
5. **Contraindicaciones:**
 - a. Embarazo o lactancia.
 - b. Insuficiencia hepática grave.
 - c. Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.
 - d. Infecciones graves y activas, infecciones oportunistas o tuberculosis activa.
6. **Interacciones:** No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con tofacitinib. La dosis diaria total de tofacitinib se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y en pacientes que estén tomando de forma concomitante 1 o más medicamentos que den como resultado una inhibición moderada del CYP3A4, así como una inhibición potente del CYP2C19.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Al considerarse todos los fármacos como alternativas terapéuticas equivalentes según los datos obtenidos en el apartado de comparaciones indirectas ajustadas, realizamos el análisis de minimización de costes, teniendo en cuenta el precio notificado y aplicando un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta posibles reducciones de precio.

La evaluación económica se ha realizado según los precios notificados a día 09/10/2023, usando como referencia (PVL-descuento oficial del 7,5%) + IVA 4%.

Tabla 13. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s (PVL-descuento oficial del 7,5%)+ IVA 4%.^a

	Adalimumab Pluma o jeringa precargada 40 mg	Certolizumab pegol Pluma precargada 200 mg	Etanercept Biosimilar Pluma precargada 50 mg	Golimumab Pluma precargada 50 mg	Infliximab 100 mg. 1 mg vial optimizado	Infliximab 120 mg jeringa precargada	Ixekizumab 80 mg jeringa precargada	Secukinumab 150 mg jeringa precargada	Tofacitinib 5 mg comprimidos	Upadacitinib 15 mg comprimidos
Precio unitario (PVL+IVA) *	481,23 €	455,99 €	197,81 €	1.117 €	4,58 €	501,96 €	971,62 €	549,84 €	14,54 €	33,6 €
Posología	40 mg sc / 2 semanas	400mg sc semanas 0,2 y 4, posteriormente 200mg c/2 sem.	25 mg sc 2 veces por semana o 50 mg semanales	50mg sc una vez al mes. Dosis 100 mg si ≥100 kg y sin respuesta a dosis 50 mg.	5 mg/kg iv semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas	120 mg sc 4 semanas después tras 2 perfusiones IV a 5 mg/kg administrado con 2 semanas de diferencia. Después 120 mg cada 2 semanas.	160 mg sc semana 0, seguido de 80 mg sc cada 4 semanas.	150-300 mg sc semana 0-1-2-3- 4, seguidos de 150-300 mg una vez al mes	5 mg/12h	15 mg/día
Coste día	34,37 €	Inducción: 97,71 € Meses siguientes: 32,57 €	28,26 €	37,23 €	-Inducción: 114,4 € -Meses siguientes: 28,6 €	-Inducción: 88,28 € - Meses siguientes: 35,9 €	Inducción: 69,40 € Meses siguientes: 34,70 €	Si 150 mg: a) Inducción: 98,18 € b) Meses siguientes: 19,64 € Si 300 mg: a)Inducción: 196,36 € b)Meses siguientes: 39,28 €	29,08 €	33,6 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	12.545,05 €	1er año: 12.768,25 € Sigüientes años: 10.977,03 €	10.313,73 €	13.588,95 €	1er año: 14.042,6 € Sigüientes años: 10.439 €	1er año: 15.266,8 € Sigüientes años: 13.103,5 €	1er año: 13.638,70 € Sigüientes años: 12.665,5 €	Si 150 mg: 1er año: 9.365,99 € Sigüientes años: 7.168,6 € Si 300 mg: 1er año: 18.731,98 €	10.614,93 €	12.264 €

								Siguientes años: 14.337,2 €		
Costes directos asociados **	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Coste medio administración en Hospital de día ^b : 146,12 €/perfusión 1er año: 1315,08 € Siguientes años: 876,72 €	Coste medio administración en Hospital de día ^b : 146,12 €/perfusión Dos primeras infusiones iv: 292,24 € Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes
Coste global *** o coste global tratamiento/año	12.545,05 €	1er año: 12.768,25 € Siguientes años: 10.977,03 €	10.313,73 €	13.588,95 €	1er año: 15.357,68 € Siguientes años: 14.919,32 €	1er año: 15.595,7 € Siguientes años: 13.103,5 €	1er año: 13.638,70 € Siguientes años: 12.665,5 €	Si 150 mg: 1er año: 9.365,99 € Siguientes años: 7.168,6 € Si 300 mg: 1er año: 18.731,98 € Siguientes años: 14.337,2 €	10.614,93 €	12.264 €
Coste diferencial **** respecto a la terapia de referencia	1.930,12 €	1er año: 2.153,32 € Siguientes años: 362,10 €	-301,20 €	2.974,02 €	1er año: 4.742,75 € Siguientes años: 4.304,39 €	1er año: 4.980,77 € Siguientes años: 2.488,57 €	1er año: 3.023,77 € Siguientes años: 2.050,57 €	Si 150 mg: 1er año: -1.248,94 € Siguientes años: -3.446,33 € Si 300 mg: 1er año: 8.117,05 € Siguientes años: 3.722,27 €	Referencia	1.649,07 €
* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.										

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo, otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.
***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.
****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado (Coste fármaco – Coste tofacitinib).
^a Se realiza el cálculo para un paciente estándar de 70 kg.
^b Coste de administración medio en hospital de día de infliximab, tocilizumab, abatecept y rituximab.(50)

Se realiza un análisis de sensibilidad aplicando las siguientes posibles reducciones de precio a cada fármaco: adalimumab 32%, certolizumab pegol 28%, etanercept 11%, golimumab 20%, infliximab vial 9%, infliximab jeringa 42%, ixekizumab 35%, secukinumab 16%, tofacitinib 57%, y upadacitinib 44%.

Tabla 14. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s (PVL-descuento oficial del 7,5%)+ IVA 4%. ^a										
	Medicamento									
	Adalimumab Pluma o jeringa precargada 40 mg	Certolizumab pegol Pluma precargada 200 mg	Etanercept Biosimilar Pluma precargada 50 mg	Golimumab Pluma precargada 50 mg	Infliximab 100 mg. 1 mg vial optimizado	Infliximab 120 mg jeringa precargada	Ixekizumab 80 mg jeringa precargada	Secukinumab 150 mg jeringa precargada	Tofacitinib 5 mg comprimidos	Upadacitinib 15 mg comprimidos
Precio unitario (PVL+IVA) *	326,04 €	327,08 €	175,83 €	886,18 €	4,18 €	292,81 €	629,18 €	459,34 €	6,21 €	18,96 €
Posología	40 mg sc / 2 semanas	400mg sc semanas 0,2 y 4, posteriormente 200mg c/2 sem.	25 mg sc 2 veces por semana o 50 mg semanales	50mg sc una vez al mes. Dosis 100 mg si ≥100 kg y sin respuesta a dosis 50 mg.	5 mg/kg iv semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas	120 mg sc 4 semanas después tras 2 perfusiones IV a 5 mg/kg administrado con 2 semanas de diferencia. Después 120 mg cada 2 semanas.	160 mg sc semana 0, seguido de 80 mg sc cada 4 semanas.	150-300 mg sc semana 0-1-2-3-4, seguidos de 150-300 mg una vez al mes	5 mg/12h	15 mg/día

Coste día	23,29 €	Inducción: 70,09€ Meses siguientes: 23,36 €	25,12 €	29,54 €	-Inducción: 104,50 € -Meses siguientes: 26,13 €	-Inducción: 76,63 € - Meses siguientes: 20,9 €	Inducción: 44,94 € Meses siguientes: 22,47 €	Si 150 mg: a) Inducción: 82,03 € b) Meses siguientes: 16,41 € Si 300 mg: a) Inducción: 164,06 € b) Meses siguientes: 32,82 €	12,42 €	18,96 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	8.500,85 €	1er año: 9.834,84 € Sigüientes años: 8.526,4 €	9.168,8 €	10.782,1 €	1er año: 12.828,99 € Sigüientes años: 9537,45 €	1er año: 9.969,16 € Sigüientes años: 7.628,5 €	1er año: 8.830,71 € Sigüientes años: 8.089,2 €	Si 150 mg: 1er año: 7.827,1 € Sigüientes años: 5.989,65 € Si 300 mg: 1er año: 15.654,2 € Sigüientes años: 11.979,3 €	4.530,93 €	6.920,4 €
Costes directos asociados **	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Coste medio administración en Hospital de Día ^b : 146,12 €/perfusión 1er año: 1315,08 € Sigüientes años: 876,72 €	Coste medio administración en Hospital de Día ^b : 146,12 €/perfusión Dos primeras infusiones iv: 292,24 € Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes
Coste global *** o coste global tratamiento/año	8.500,85 €	1er año: 9.834,84 € Sigüientes años: 8.526,4 €	9.168,8 €	10.782,1 €	1er año: 14.144,07 € Sigüientes años: 10.414,22 €	1er año: 10.261,4 € Sigüientes años: 7.628,5 €	1er año: 8.830,71 € Sigüientes años: 8.089,2 €	Si 150 mg: 1er año: 7.827,1 € Sigüientes años: 5.989,65 €	4.530,93 €	6.920,4 €

								Si 300 mg: 1er año: 15.654,2 € Sigüientes años: 11.979,3 €		
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	3.969,92 €	1er año: 5.303,91 € Sigüientes años: 3.995,47 €	4.637,87 €	6.251,17 €	1er año: 9.613,14 € Sigüientes años: 5.883,29 €	1er año: 5.730,47 € Sigüientes años: 3.097,57 €	1er año: 4.299,78 € Sigüientes años: 3.558,27 €	Si 150 mg: 1er año: 3.296,17 € Sigüientes años: 1.458,72 € Si 300 mg: 1er año: 11.123,27 € Sigüientes años: 7.448,37 €	Referencia	2.389,47 €
* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc. **Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo, otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. ***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento. ****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado. ^a Se realiza el cálculo para un paciente estándar de 70 kg. ^b Coste de administración medio en hospital de día de infliximab, tocilizumab, abatecept y rituximab.(50)										

7.2. Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
	VARIABLE evaluada	Eficacia de tofacitinib 5 mg	Eficacia de placebo	Diferencia de eficacia (IC95%)	NNT	Coste incremental	CEI (IC95%)
ECA Tofacitinib vs Placebo (38)	ASAS40	54 (40,6)	17 (12,5)	28,10 (18,07 a 38,13)	4 (3 a 6)	4.530,93 €	18.123,72 (13.592,79 a 27.185,58)

Según los datos de eficacia procedentes del ensayo fase III de tofacitinib de *Deodhar A, et al*, por cada paciente que alcanza ASAS40 en un año, el coste incremental estimado es de 18.123,72 €, compatible también con un coste incremental entre 13.592,79 y 27.185,58€.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
200	4.530,93 €	4	906.186 €	50
14	4.530,93 €	4	63.432,88 €	3,5
10	4.530,93 €	4	45.309,3 €	2,5

Para una población de 500.000 habitantes atendidos por el hospital, con una prevalencia de EA de 0,54%, se estima que podrían ser tratados un total de 200 pacientes con tofacitinib.

El coste anual adicional para el hospital será aproximadamente de 906.000 €.

El número estimado de pacientes que obtendrían beneficio durante el período de un año sería de 50 (ASAS40 a la semana 16).

Si se introduce el fármaco como tratamiento en pacientes de inicio con terapia biológica, se estima que el número total de estos pacientes sería 14 al año, con un coste para el hospital aproximadamente de 63.500 €.

Si tenemos en cuenta además los cambios de tratamiento biológico por fracaso a otra terapia biológica activa, el número de pacientes estimados al año es de 10, con un coste al hospital aproximadamente de 45.000 €.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Para una población autonómica de 8.500.000 habitantes, se estiman un total de 2.839 pacientes con EA en tratamiento con terapia biológica, 238 inicios de tratamientos y 170 cambios de tratamiento biológico, en un año.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel autonómico, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
2.839	4.530,93 €	4	12.863.281,9 €	709,75
238	4.530,93 €	4	1.078.361,34 €	59,5
170	4.530,93 €	4	770.258,1 €	42,5

Para la población a nivel autonómico antes mencionada, asumiendo que todos ellos son tratados con tofacitinib, el coste es aproximadamente 13 millones de euros, beneficiándose en un año del tratamiento 710 pacientes.

Si únicamente fueran tratados los pacientes que inician terapia biológica (238 pacientes), se estima un coste aproximado de 1 millones de euros. Por otro lado, si se trataran con el fármaco los cambios de tratamiento por fracaso a la terapia biológica previa (170 pacientes), el coste estimado aproximado sería de 770 mil euros.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

En lo referente al aspecto clínico del fármaco, tofacitinib ha demostrado eficacia en pacientes adultos con EA frente a placebo. Hubiera sido más conveniente disponer de una comparación directa con un comparador activo empleado también para tratar la EA, ya que existen 8 alternativas terapéuticas actualmente. Se han elaborado comparaciones indirectas ajustadas con el resto de los fármacos para la EA, demostrándose la equivalencia de tofacitinib con todos ellos. Otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento con tofacitinib, a raíz de la alerta sanitaria del 5 de julio de 2021 emitida por la AEMPs, son las cuestiones de seguridad, revisándose así la edad del paciente (no debe usarse en pacientes mayores de 65 años), hábito tabáquico, otros factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias.

En lo respectivo al coste dada su eficacia similar respecto a las otras alternativas disponibles, el coste de tofacitinib marcará su posicionamiento en la terapéutica debido a criterios de eficiencia. El coste global es 4.530,93 € al año, y el CEI frente a placebo es 18.123,72 € por ASAS40 conseguido al año.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

Una de las principales ventajas de tofacitinib, frente a sus alternativas, es la vía de administración de éste: vía oral (upadacitinib también se administra por esta vía). Sin embargo, la posología del tratamiento de tofacitinib (cada 12 horas diariamente) es un potencial riesgo de olvido de tomas, pudiendo afectar a la adherencia al tratamiento. Además, esa posología que tiene dicho fármaco hace recordar al paciente la enfermedad.

Una de las principales ventajas de tofacitinib, diferenciándolo de sus alternativas (salvo con upadacitinib) está relacionada con su conservación, no es necesario mantenerlo refrigerado. Junto al resto del arsenal terapéutico para la EA, son tratamientos ambulatorios, sin necesidad de acudir a un centro hospitalario para su administración (salvo infliximab que se administra en perfusión).

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

En lo referente a los aspectos clínicos del fármaco, tofacitinib ha demostrado su eficacia en términos de ASA20 (variable principal) y ASAS40 (principal variable secundaria) frente a placebo en pacientes adultos con EA a corto plazo, tras 16 semanas y de forma no comparada hasta la semana 48. No se dispone de datos de eficacia a largo plazo. Adicionalmente, hubiera sido más conveniente realizar la comparación con un comparador activo empleado también para tratar la EA, ya que existen 8 alternativas terapéuticas actualmente y el XX% de los pacientes incluidos en el estudio pivotal habían recibido un FAME biológico previamente.

Con los resultados de eficacia obtenidos en las comparaciones indirectas ajustadas con el resto de fármacos para la EA, se podría considerar tofacitinib como alternativa terapéutica a todos ellos.

En cuanto al perfil de seguridad, tampoco se dispone de datos de seguridad a largo plazo. Otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento con tofacitinib, a raíz de la

alerta sanitaria del 5 de julio de 2021 emitida por la AEMPs, son las cuestiones de seguridad, debe tenerse en consideración la edad del paciente (no debe usarse en pacientes mayores de 65 años), el hábito tabáquico, otros factores de riesgo cardiovascular o de neoplasias debido al riesgo incrementado de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), tromboembolismo venoso (TEV), neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas con los inhibidores de la JAK. La AEMPS para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves en pacientes a partir de los 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos con factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, recomienda utilizar inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de otras alternativas terapéutica. Además, no puede usarse en lactancia, ni embarazo al estar totalmente contraindicado.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

En lo respectivo al coste, debido a que se ha considerado tras la realización de comparaciones indirectas ajustadas que su eficacia es similar respecto a las otras alternativas disponibles, el coste de tofacitinib marcará su posicionamiento en la terapéutica debido a criterios de eficiencia. El coste global es 4.530,93 € al año, y el CEI frente a placebo es 18.123,72 € por ASAS40 conseguido al año.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores es de clasificar al fármaco como D-1: SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para la indicación de Xeljanz® (tofacitinib) en la indicación de tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional. La financiación se restringe a aquellos pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado, como queda reflejado en el Informe de Posicionamiento Terapéutico emitido en marzo de 2023. (25)

Por otra parte, se deben tener en cuenta las recomendaciones emitidas en la nota de seguridad para el prescriptor de la AEMPS en junio 2023 sobre el uso de los inhibidores de JAK en pacientes > 65 años, con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo de neoplasias malignas.

9.3 Condiciones de uso

El uso de tofacitinib se restringirá para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, en aquellos pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.

9.4 Plan de seguimiento

No procede.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Basics. Espondilitis anquilosante Puntos importantes sobre la espondilitis anquilosante.
2. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: An update. Vol. 30, Current Opinion in Rheumatology. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 137-43.

3. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. *Neurosurg Focus* [Internet]. 1 de enero de 2008 [citado 30 de noviembre de 2021];24(1):E12. Disponible en: <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/24/1/article-pE12.xml>
4. Puig L, Ruiz De Morales JG. La Prevalencia de las diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas en España. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2019 [citado 29 de noviembre de 2021];93. Disponible en: www.msc.es/resp
5. Guía Clínica Espondiloartritis axial 2017.
6. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33.
7. Trastornos musculoesqueléticos [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
8. Heijde D van der, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Bosch F van den, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 3 de noviembre de 2021];76(6):978-91. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/76/6/978>
9. Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 1 de noviembre de 2018;14(6):320-33.
10. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 25 de abril de 2022];68(2):282-98. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5123840/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26512384/)
11. Ficha Técnica Humira 80 Mg Solucion Inyectable En Pluma Precargada [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256021/FT_103256021.html
12. Ficha Técnica Cimzia 200 Mg Solucion Inyectable En Jeringa Precargada [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544001/FT_109544001.html
13. Ficha Técnica Enbrel 25 Mg Solucion Inyectable En Jeringas Precargadas [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126013/FT_99126013.html
14. Ficha Técnica Simponi 100 Mg Solucion Inyectable En Pluma Precargada [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109546005/FT_109546005.html
15. Ficha Técnica Remsima 120 Mg Solucion Inyectable En Jeringa Precargada [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1130853006/FT_1130853006.html
16. Ficha Técnica Taltz 80 Mg Solucion Inyectable En Jeringa Precargada [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151085004/FT_1151085004.html

17. Ficha Técnica Cosentyx 150 Mg Solución Inyectable En Pluma Precargada [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980005/FT_114980005.html
18. Ficha Técnica Xeljanz 5 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. [citado 23 de abril de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html
19. Ficha Técnica Rinvoq 15 mg comprimidos de liberación prolongada [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html
20. Inhibidores de la quinasa Janus para trastornos reumatológicos y otros trastornos inflamatorios: biología, principios de uso y efectos adversos - UpToDate [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/janus-kinase-inhibitors-for-rheumatologic-and-other-inflammatory-disorders-biology-principles-of-use-and-adverse-effects?search=tofacitinib&source=search_result&selectedTitle=3~96&usage_type=default&display_rank=2
21. Xeljanz: Pending EC decision | European Medicines Agency [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/xeljanz-2>
22. fda, cder. Highlights Of Prescribing Information [Internet]. Disponible en: www.fda.gov/medwatch.
23. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1 de agosto de 2021;80(8):1004-13.
24. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 11 de noviembre de 2021];76(8):1340-7. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/76/8/1340>
25. Comisión Permanente de Farmacia. REvalMed SNS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en espondilitis anquilosante. 2023.
26. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Sieper J. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de julio de 2010 [citado 24 de enero de 2022];69(7):1338-41. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/69/7/1338>
27. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: Results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1 de marzo de 2014;73(3):587-94.
28. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1 de diciembre de 2007 [citado 9 de noviembre de 2021];56(12):4005-14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.23044>
29. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*

- [Internet]. 1 de julio de 2006 [citado 9 de noviembre de 2021];54(7):2136-46. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21913>
30. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1 de julio de 2008 [citado 10 de noviembre de 2021];58(7):1981-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.23606>
 31. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. enero de 2014 [citado 9 de noviembre de 2021];73(1):39-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24013647/>
 32. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2011 [citado 10 de noviembre de 2021];70(5):799-804. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/70/5/799>
 33. van der Heijde D, da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de diciembre de 2006 [citado 10 de noviembre de 2021];65(12):1572-7. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/65/12/1572>
 34. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 10 de noviembre de 2021];71(4):599-611. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40753>
 35. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 8 de diciembre de 2018 [citado 10 de noviembre de 2021];392(10163):2441-51. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618319469/fulltext>
 36. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet* [Internet]. 7 de diciembre de 2019 [citado 10 de noviembre de 2021];394(10214):2108-17. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619325346/fulltext>
 37. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 24 de diciembre de 2015 [citado 11 de

- noviembre de 2021];373(26):2534-48. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505066>
38. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 11 de noviembre de 2021];80(8):1004-13. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/80/8/1004>
 39. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 11 de noviembre de 2021];53(9):1654-63. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/53/9/1654/1873601>
 40. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Sung IK, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1 de noviembre de 2008 [citado 11 de noviembre de 2021];58(11):3402-12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.23969>
 41. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* [Internet]. 1 de febrero de 2005 [citado 11 de noviembre de 2021];52(2):582-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20852>
 42. Fénix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 1 de agosto de 2013 [citado 24 de noviembre de 2021];38(4):286-93. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.12045>
 43. Alegre EJ, Rey D, Fénix S, Rocío C, Lara C, Sierra F, et al. Instrucciones nivel 2 Programa Madre GÉNESIS-SEFH. Versión nº 4.0 2012.
 44. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 14 de febrero de 2022];76(6):978-91. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/76/6/978>
 45. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 31 de julio de 2023];82(1):19-34. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/82/1/19>
 46. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(10):1599-613.
 47. Haute Autorité de Santé - XELJANZ (tofacitinib) - Spondylarthrite anquilosante [Internet]. [citado 31 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3403968/en/xeljanz-tofacitinib-spondylarthrite-ankylosante

48. García Martín E., Ais Larisgoiti A., Borrás Blasco J., de la Cruz Murie P. Guía de fármacos en embarazo, lactancia y fertilidad. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2020;
49. Xeljanz (tofacitinib): nuevas precauciones de uso - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/xeljanz-tofacitinib-nuevas-precauciones-de-uso/>
50. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine [Internet]. 27 de enero de 2022 [citado 31 de julio de 2023];386(4):316-26. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2109927>
51. Nolla JM, Martín E, Llamas P, Manero J, de la Serna AR, Fernández-Miera MF, et al. An estimate of the cost of administering intravenous biological agents in Spanish day hospitals. Ther Clin Risk Manag [Internet]. 14 de marzo de 2017 [citado 23 de noviembre de 2021];13:325. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5360410/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3360410/)

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** Ignacio García Giménez¹, Olalla Montero Pérez², Silvia Fénix Caballero³, Emilio Jesús Alegre del Rey³

– **Institución en la que trabaja:**

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez¹

Institut Català d'Oncologia²

Hospital Universitario Puerto Real³

– **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.
(contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a: Ignacio García Giménez.

2-Tutor/a: Olalla Montero Pérez.

3-Revisor/a externo/a: Silvia Fénix Caballero, Emilio Jesús Alegre del Rey.

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

☐ SI

☒ NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

☐ SI

☒ NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA: 26 de abril de 2022

FIRMA

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: Olalla Montero Pérez

Alegaciones al borrador público de: TOFACITINIB en ESPONDILITIS ANQUISOLANTE EN ADULTOS		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Jesús Martín Muñoz (Gerente de Acceso de Inmunología de AbbVie)	En la tabla 12, el coste día del Tofacitinib 5mg está mal calculado. Teniendo en cuenta que el precio unitario (PVL+IVA) es 14,15€, el coste unitario debería ser 28,3€; en lugar de 22,06€.	Aceptado y modificado.
Jesús Martín Muñoz (Gerente de Acceso de Inmunología de AbbVie)	En la tabla 13, se hace una llamada "c" desde "Upadacitinib 15 mg comprimidos" que pone: "Upadacitinib se encuentra pendiente de financiación por el Sistema Nacional de Salud para la indicación de espondilitis anquilosante". Desde el 1 de abril de 2022 upadacitinib 15mg (Rinvoq 15mg) se encuentra aprobada su financiación por el Sistema Nacional de Salud.	Aceptado y modificado.
Jesús Martín Muñoz (Gerente de Acceso de Inmunología de AbbVie)	En el apartado 5.3.b.3: se ha aplicado la Guía de Alternativas Terapéuticas para considerar ATEs a los distintos tratamientos. Esta guía explica que los fármacos en situación "C", "no concluyentes", se consideran "probable equivalencia terapéutica" cuando el fallo no se asocia con un perjuicio grave o irreversible. Sin embargo, como dice la Espoguía 2018, la espondilitis anquilosante es una enfermedad que puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa que conduce a la anquilosis irreversible de la columna. Además, se ha observado que una mayor actividad de la enfermedad (ASDAS), como en los fallos al tratamiento, se asocia con mayor progresión radiográfica. Como esta progresión es irreversible, no se deberían considerar, a los fármacos en situación "C", como equivalentes terapéuticos.	No se acepta. En la Guía de Práctica Clínica del 2017 de la Sociedad Española de Reumatología, recomienda monitorizar el tratamiento con un AINE cada 3-6 meses , y con un biológico cada 2-4 meses. En las recomendaciones de ASAS-EULAR de 2016 para la espondiloartritis axial, recomienda la monitorización del tratamiento cada 12 semanas. Entendemos así que la falta o pérdida de eficacia del tratamiento usado en la espondilitis anquilosante no compromete la vida del paciente a corto plazo. Extraído de: - Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. Reumatología Clínica (English Edition). 2018 Nov 1;14(6):320–33. - Heijde D van der, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Bosch F van den, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Nov 3];76(6):978–91. Available from: https://ard.bmj.com/content/76/6/978.
Miguel Ángel Espinosa Martínez (Relaciones Institucionales y Acceso de Lilly S. A. U.)	El concepto de precio por unidad de la página 31 (PVL – deducción el 7,5% RDL) + IVA 4% es diferente al que aparece en la página 3 PVL+IVA, y aparece la misma cifra numérica.	No se acepta. Corresponden ambos al (PVL-descuento oficial del 7,5%)+ IVA 4% como se detalla en el apartado 7.1.
Miguel Ángel Espinosa Martínez (Relaciones Institucionales y Acceso de Lilly S. A. U.)	En la tabla 12, Infliximab aparece con una presentación de 1 mg vial optimizado. La presentación comercializada es de 100mg, aunque luego se optimice el precio.	Aceptado y modificado.
Miguel Ángel Espinosa Martínez (Relaciones Institucionales y Acceso de Lilly S. A. U.)	En la tabla 12, siendo Tofacitinib el comparador de referencia vemos una discrepancia en el coste/día, donde debe ser 28,30€, arrastrando así el error al resto de cálculos.	Aceptado y modificado.
Miguel Ángel Espinosa Martínez (Relaciones Institucionales y Acceso de Lilly S. A. U.)	En la table 13, el cálculo del coste día de ixekizumab correcto para inducción sería: (44,22€) y para meses siguientes (22,11€), arrastrándose el error en el resto de cálculos.	No se acepta. Revisamos los cálculos realizados en el informe y son correctos.

Miguel Ángel Espinosa Martínez (Relaciones Institucionales y Acceso de Lilly S. A. U.)	En la conclusión general del informe, si bien se considera que ixekizumab es un equivalente terapéutico dentro de las 9 alternativas terapéuticas analizadas, consideramos que los ensayos de ixekizumab utilizados en el análisis de la eficacia, incluyen un alto grado de heterogeneidad en el metaanálisis. Esta heterogeneidad viene derivada del estudio COAST-W, que es el único ensayo del análisis que incluye en su totalidad población refractaria a 1 o 2 anti-TNF. Este hecho, hace que la población de este estudio sea especialmente difícil de tratar en comparación con los ensayos clínicos de las otras moléculas, arrojando resultados de eficacia de ixekizumab más modestos. En este sentido, solicitamos que dentro de los criterios de selección de estudios para metaanálisis excluyan estudios que en su totalidad incluyan población refractaria a anti-TNF con el fin de hacer comparativas homogéneas o, en su defecto, de ser incluidos, que se resalte de una manera explícita en el texto que la heterogeneidad de la población COAST-W potencialmente vaya en perjuicio de los resultados agregados de ixekizumab.	Aceptado y modificado. Añadimos aclaración en el texto.
Pfizer	En apartado 3.2.b, no se alude a las guías más actuales de manejo de la EA. Nuestra propuesta es la siguiente: Las recomendaciones más actuales publicadas, de ACR, incluyen que en la tercera línea, cuando el tratamiento con el primer fármaco anti-TNF falla, se puede iniciar tratamiento con otro anti-TNF o con un inhibidor de la IL-17, como son secukinumab o ixekizumab o bien tofacitinib.	Aceptado y modificado. Se incluyen algoritmos de la American College of Rheumatology y de Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society - European League against Rheumatism (ASAS-EULAR).
Pfizer	En apartado 4.1, nuestra propuesta respecto al mecanismo de acción de acuerdo con la ficha técnica es el siguiente: Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En ensayos enzimáticos, tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Por el contrario, tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras quinasas en el genoma humano. En las células humanas, tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricas que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.	No se acepta. El mecanismo de acción del fármaco se detalla en el informe, la profundización en este tema no aporta nueva información relevante para su posicionamiento.
Pfizer	Proponemos actualizar en las referencias, la referencia 17, sobre la FT de Tofacitinib 5 MG, CHA TECNICA XELJANZ 5MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2022 Marzo 2022]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171178003/FT_1171178003 y revisar en bibliografía que en el documento alude a FT Xeljanz 10mg y debería ser FT Xeljanz 5 mg que es la dosificación indicada para espondilitis anquilosante.	Aceptado y modificado.
Pfizer	En apartado 5.2.b - A se indica: En cuanto a las variables empleadas en el estudio, la variable principal de eficacia fue el número de pacientes que alcanzan una respuesta ASAS20. Esta variable tiene una relevancia clínica reducida, aunque es la que se busca en los ensayos clínicos de todos los fármacos en EA hasta la fecha realizados. Podría haberse optado por una variable algo más exigente clínicamente, como ASAS40 (variable de eficacia secundaria en el estudio). Nuestra propuesta es añadir: "en este caso se perdería una alineación con los estudios de EA realizados hasta la fecha y la variable ASAS20 es la estandarizada por las agencias EMA y FDA".	No se acepta. La Agencia Europea del Medicamento establece que "aunque el porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta ASAS 20 se ha aceptado como criterio de valoración primario para una serie de productos, se espera una mayor magnitud de la respuesta clínica para los medicamentos biológicos o los productos de una nueva clase terapéutica. Por tanto, el criterio de respuesta ASAS 40 sería el criterio de valoración primario preferido". Texto extraído de: <i>Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis End of consultation (deadline for comments). 2017 [cited 2022 Apr 23]; Available from: www.ema.europa.eu/contact.</i>
Pfizer	En apartado 5.2.b - B se indica: La variable de eficacia es medida durante 16 semanas, tiempo insuficiente para la eficacia a largo plazo en una patología crónica. Aunque hay un seguimiento hasta la semana 48, en esta etapa no hay comparador (brazo placebo pasa a tomar tofacitinib a 5 mg/12h en la semana 16). Nuestra propuesta sería añadir: "de acuerdo a las consideraciones éticas para no dejar de tratar a los pacientes rama de placebo con tofacitinib todo el tiempo".	No se acepta. Estas situaciones son las que se derivan de realizar ensayos clínicos controlados con placebo cuando existen comparadores activos.

Pfizer	En la apartado 5.2 - C.1 se indica en Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica "Para el cálculo del tamaño muestral, se estableció un poder estadístico de 89% y un nivel de significación del 5% para detectar una diferencia de $\geq 20\%$ en la tasa de respuesta del ASAS20 en la semana 16 entre tofacitinib y placebo. El resultado obtenido en la variable principal de eficacia ASAS20 en RAR (IC 95%) entre tofacitinib y placebo, con $p < 0,0001$, es 26,98 (15,59-38,37). Se considera estadísticamente significativo y potencialmente clínicamente relevante pero no concluyente, ya que, aunque RAR obtenido es mayor a la diferencia establecida en el estudio como la mínima relevante, hay una parte de pacientes que puede que no se benefician del tratamiento con el fármaco (límite inferior del IC por debajo de la diferencia mínima buscada)" Debido a que no hemos encontrado en la bibliografía (Deodhar 2021 o FT) tanto los datos del IC como la diferencia establecida en el estudio como mínima relevante nuestra propuesta sería eliminar esta última frase.	No se acepta. RAR e IC obtenidos mediante calculadora para variables binarias CASPe (tabla 3 en el informe). En el ensayo NCT03502616, establece como diferencia mínima relevante al menos un 20% en ASAS20 en la semana 16 entre tofacitinib y placebo.
Pfizer	En apartado 5.2.c se indica: La hsPCR (proteína C reactiva de alta sensibilidad) se correlaciona con los parámetros de actividad clínica de la EA, mejor que la PCR estándar. Sin embargo, no se mantiene esa correlación en la espondilitis axial no radiográfica.(24). Nuestra propuesta sería indicar: "Tofacitinib no tiene la indicación de nr-EspA-ax, por lo que no vemos se aplique en este caso"	No se acepta. No aporta información relevante para el informe.
Pfizer	Apartado 7.3. y 7.4. en la Tabla de ambos apartados, se utiliza un "coste incremental por paciente" multiplicado por la NNT. Entendemos que este número podría ser una errata, debiendo corresponder con el coste incremental calculado en la anterior tabla apartado 7.2 y coincidente con la metodología de informes ya publicados por GHEMA. Es decir, el coste incremental por paciente correspondería con 7.314,6€ en lugar de 29.258,4€. Asimismo, esta modificación cambiaría los impactos económicos anuales estimados basados en el número anual de pacientes. Siendo, para la tabla de 7.3 de población del Hospital, 1.462,9€ para 200 pacientes, 102.404,4€ para 14 pacientes y 73.146€ para 10 pacientes; y para la tabla 7.4 de población autonómica, 7.420.766.1496,4€ para 2.839 pacientes, 1.740.874,8€ para 238 pacientes y 1.243.482€ para 170 pacientes (debiendo ser corregida esta información en el texto posterior).	Aceptado y modificado tras volver a recalcular.
Pfizer	Apartado 7.1, en la Tabla 12, el precio coste día de Tofacitinib 5mg, según la posología mencionada, debería ser 28,31€/día (en lugar de 22,06€) – asimismo, esto aplicaría a la tabla del apartado 3.1. donde el coste por unidad de la presentación de 10 mg, debería cuadrar con 28,31€.	Aceptado y modificado.
Pfizer	Apartado 7.1, en la Tabla 12, costes directos asociados, se utiliza el coste medio de administración en Hospital de Día; dicho coste se extrae de una referencia que data de 2017. Metodológicamente, sugerimos actualizarlo a precio del presente año 2022 basándonos en la calculadora IPC (Fuente: https://www.ine.es/calcula/). De este modo, correspondería un coste de 161,9€ (en lugar de 146,12€).	No se acepta. Los precios de las estancias hospitalarias, pruebas médicas, etc. no necesariamente se modifican exactamente de manera proporcional al IPC. La última actualización de coste asociado a administración en hospital de día a la que tenemos acceso es al precio reflejado en la tabla 12. Entendemos y asumimos el posible sesgo al no disponer de cifras más actuales, que sería despreciable al tener en cuenta el precio de las opciones terapéuticas.
Pfizer	Apartado 7.1, en la Tabla 12, pie de página referencia C, según el último acta de la CIPM Upadacitinib, ya estaría indicado para tratamiento de EA activa en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional (Fuente: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20220303_ACUERDOS_CIPM_221.pdf)	Aceptado y modificado.
Pfizer	Apartado 7.1, matizaríamos que el precio notificado utilizado, corresponde con el Precio venta laboratorio (PVL) notificado con IVA, descontando si aplica la deducción del Real Decreto (RD 8/2010)	Aceptado y modificado. Estas consideraciones se habían tenido en cuenta en los cálculos, pero se añade en el texto a modo aclaratorio.
Pfizer	Apartado 7.1, en la Tabla 12, el precio unitario de Golimumab (PVL notificado con IVA descontando el Real Decreto), correspondería con 1.074,55€ en lugar de 978,36€.	Aceptado y modificado. Dato en tabla 12 obtenido del precio fijado en Nomenclátor.