

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 121-2023/V1/21032023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis idiopática juvenil

Fecha de publicación: 21/03/2023

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de artritis crónicas de causa desconocida que aparecen antes de los 16 años y que persisten durante más de 6 semanas, una vez excluidas otras causas conocidas de artritis, como las infecciones, traumatismos, neoplasias u otras enfermedades inflamatorias.

La AIJ es una enfermedad de etiología desconocida y origen multifactorial, resultado de la interacción de mecanismos genéticos, mecanismos inmunes y exposiciones ambientales que contribuyen al mecanismo de la enfermedad. La activación de la respuesta inmune adaptativa también determina la activación de la respuesta inmunitaria innata, involucrando a macrófagos, neutrófilos y sinoviocitos, que contribuyen a la inflamación sinovial mediante la producción de otras citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF-alfa) y así perpetúa la respuesta inflamatoria. Esta respuesta inflamatoria favorece la hiperplasia de la membrana sinovial y activación de células osteoclasticas, lo que lleva a la degradación del cartilago y hueso adyacentes. La inflamación de las articulaciones y el dolor pueden limitar el movimiento en un inicio y el daño articular progresivo puede causar deformidades e incapacidad permanente (1,2). Se estima que entre el 7 y 28% de los pacientes pueden llegar a necesitar recambios articulares. La AIJ puede causar trastornos o retrasos del crecimiento en un 10-20% de los pacientes, además de reducir la masa ósea e incrementar el riesgo de osteoporosis. Por otro lado, se asocia a manifestaciones extraarticulares importantes como uveítis (30-50%) que si no se trata puede llegar a ser grave y causar disminución importante de la visión en forma de cataratas, glaucoma o edema macular en hasta un 50-70% de los casos graves (2). El diagnóstico y tratamiento tempranos son determinantes del pronóstico de la uveítis que, en general, depende de la categoría clínica de la AIJ, su gravedad, así como el momento y adecuación del tratamiento.

La clasificación de la AIJ es un área de investigación activa y en evolución continua a medida que se comprende mejor la heterogeneidad biológica de la enfermedad. En este sentido, se han sugerido distintos sistemas de clasificación aunque la clasificación creada por la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés), es el estándar y es ampliamente usada en la investigación clínica (3). La ILAR establece 7 formas clínicas de AIJ en función del número de articulaciones afectadas y la presencia de manifestaciones extraarticulares o biomarcadores: Oligoartricular (≤ 4 articulaciones

afectadas), poliarticular (≥ 5 articulaciones afectadas) factor reumatoide (FR) positivo, poliarticular FR negativo, artritis relacionada con entesitis (ARE), artritis psoriásica (APs), artritis sistémica y artritis indiferenciadas (4). La forma oligoartricular puede evolucionar a la denominada artritis oligoartricular extendida si tras 6 meses se afectan ≥ 5 articulaciones, si no es así se denomina oligoartricular persistente (2).

Con una incidencia y una prevalencia anuales aproximadas de 10 y 100/100.000 niños, la AIJ es la enfermedad reumática más frecuente en pediatría y una causa importante de discapacidad en niños (5,6). Aproximadamente, el 50% tienen AIJ oligoartricular, 40% poliarticular y el 10% presentan formas sistémicas (7). La AIJ puede continuar en la edad adulta y más de un tercio de los casos iniciales siguen precisando tratamiento (2).

El objetivo ideal de la terapia es alcanzar la remisión clínica o un estado de mínima actividad para prevenir el daño articular, maximizar la función física y promover un desarrollo y crecimiento normales (5,8). La actividad de la enfermedad se evalúa mediante escalas multidimensionales (actividad articular, analítica, limitación funcional, impacto sobre la calidad de vida, etc.) como el índice ACRped (American College of Rheumatology pediatric Index) en ensayos clínicos y la escalas JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) y cJADAS (simplificada) en la práctica clínica (9). En algunas categorías, existen objetivos adicionales como el control de los síntomas sistémicos, la uveítis o el ahorro de corticoides (5).

El tratamiento específico depende del curso de la enfermedad y no necesariamente de la clasificación ILAR inicial. En la artritis de curso poliarticular, se recomienda un empleo precoz, en la denominada ventana de oportunidad, de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) - medicamentos de acción lenta que han demostrado evitar la progresión del daño estructural e inducir la remisión - junto con medicamentos modificadores de los síntomas (principalmente AINE) a corto plazo (8,10,11). Para el tratamiento de los subtipos de AIJ objeto de este informe [poliartritis, oligoartritis extendida y artritis psoriásica (APs) juvenil], los FAME autorizados son: FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) como el metotrexato (MTX), FAME biológicos (FAMEb) [agentes anti-factor de necrosis tumoral o anti-TNF (etanercept, adalimumab, golimumab); antiCTLA4 (abatacept); anti-IL-6 (tocilizumab)] y FAME sintéticos dirigidos (FAME sd), como tofacitinib. Además, a veces se usan otros medicamentos de estos (leflunomida, infliximab o certulizumab) o de otros grupos farmacológicos

(rituximab), pero su uso es fuera de indicación en niños en el momento actual.

El FAME más utilizado es MTX, que ha demostrado eficacia en varios ensayos clínicos (12–14).

Como tratamiento adyuvante al tratamiento con FAME, también pueden usarse glucocorticoides intraarticulares (triamcinolona) en las articulaciones afectadas o sistémicos (prednisona, metilprednisolona) para controlar la inflamación sistémica en la AIJ poliarticular grave (1).

Hasta el 30% de los pacientes con AIJ continúan teniendo actividad a pesar de las terapias con FAMEsc y FAMEb (15,16). En los pacientes con intolerancia o fracaso de un FAMEsc (persistencia de enfermedad moderada-severa basada en cJADAS-10 > 2.5 en las formas poliarticulares y $\geq 1,5$ en las oligoarticulares) (9,10), el tratamiento combinado permite en muchos casos alcanzar períodos prolongados de niveles bajos de actividad y, en un número limitado de casos, inactividad completa de la enfermedad (1,5). En la Tabla 1 del anexo se encuentran descritos los tratamientos autorizados con indicación en el tratamiento de la AIJ poliarticular activa o artritis psoriásica juvenil tras fracaso con tratamiento con FAMEsc: etanercept (autorizado para AIJp en $\geq 2a$ y APs juvenil en $\geq 12a$) (2,17–19), adalimumab (autorizado para AIJp en $\geq 2a$) (20), golimumab (autorizado para AIJp en $\geq 2a$) (21), tocilizumab (autorizado en AIJp en $\geq 2a$) (22), abatacept (autorizado en AIJp en $\geq 6a$) (23) y secukinumab (autorizado en APs juvenil en $\geq 6a$) (24).

TOFACITINIB (XELJANZ®)

Tofacitinib está autorizado en la UE para el tratamiento de la AIJ poliarticular activa (poliartritis con FR positivo o negativo y oligoartritis extendida) y la APs juvenil en pacientes de 2 años de edad o mayores, que han respondido inadecuadamente a tratamientos previos con FAME. Se puede administrar en combinación con MTX o en monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado. Esta indicación es objeto de este informe.

Además, tofacitinib está autorizado para el tratamiento en adultos de la artritis reumatoide moderada-severa, de la artritis psoriásica tras intolerancia o fracaso de FAME y para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional, así como de la colitis ulcerosa moderada-severa tras fracaso o intolerancia a terapia convencional o biológicos.

Se presenta en comprimidos 5 mg o en solución oral 1 mg/ml. La dosis recomendada varía en función del peso:

- 10 - <20kg: 3,2mg (3,2 ml de solución oral) 2 veces al día
- 20 - <40kg: 4mg (4 ml de solución oral) 2 veces al día
- ≥ 40 kg: 5 mg (5 ml de solución oral o un comprimido de 5mg) 2 veces al día.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento si no hay evidencia de mejoría clínica después de 18 semanas.

Farmacología (25)

Tofacitinib es un potente y selectivo inhibidor de la familia de las enzimas JAK, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

Tofacitinib es metabolizado mayoritariamente por el CYP3A4 (con una contribución menor del CYP2C19) y, por ello, sus concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas con la coadministración de inhibidores o inductores potentes de dichos citocromos, por lo que:

- No se recomienda su administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4.
- La dosis diaria se debe reducir a la mitad (5 mg una vez al día en vez de dos) si se administran inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej., 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 (por ej., fluconazol).

Eficacia (15,25,26)

Los datos de eficacia proceden de un ensayo de fase 3 finalizado (estudio JIA-I [A3921104]).

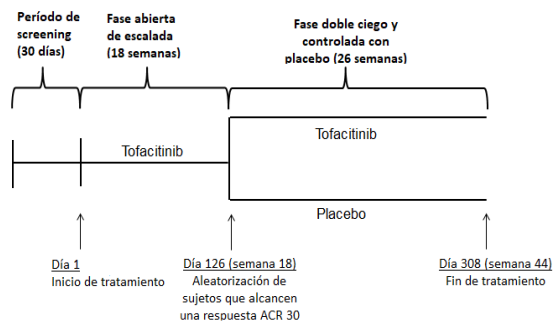
Diseño

El estudio JIA-I es un ensayo clínico de 2 fases y multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Figura 1):

- La fase 1 del estudio fue abierta y todos los pacientes recibieron tofacitinib durante 18 semanas o hasta brote de AIJ (si se produjo).
- La fase 2 del estudio fue doble ciego y sólo los pacientes respondedores (que lograron al menos una respuesta ACRped30 en AIJ) al final de la fase abierta fueron aleatorizados (1:1) para recibir bien tofacitinib (5 mg en comprimidos o en solución oral) o placebo durante otras 26 semanas de duración.

Aquellos pacientes que no lograron una respuesta ACRped30 en AIJ al final de la fase inicial abierta o que tuvieron un episodio de brote de la enfermedad en algún momento, fueron retirados del estudio.

Figura 1. Diseño del estudio.



Población

El estudio incluyó pacientes de 2 - <18 años de edad con dos poblaciones distintas: el conjunto AIJp (poliartricular) (poliartritis FR+, poliartritis FR-, oligoartritis extendida o AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales) y el conjunto de APs juvenil y artritis relacionada con entesitis (ARE), que habían tenido respuesta inadecuada o intolerancia a, al menos, 1 FAME (ya fuera MTX o biológicos) y tenían actividad en un mínimo de 5 articulaciones (3 en caso de APs o ARE).

Se permitió el tratamiento con dosis estables de AINEs, glucocorticoides orales (a dosis máxima equivalente a 0.2 mg/kg de prednisona o 10mg día por ≥ 2 semanas previas) o MTX (a dosis máxima de 25mg/semana o 20mg/m²/sem por ≥ 3 meses previos). En caso de psoriasis, se permitieron, además, tratamientos tópicos con corticoides y ácido salicílico únicamente en cara y zonas acras y en el cuero cabelludo.

Aquellos con historia de uveítis en los últimos meses fueron excluidos, así como aquellos con fracaso tras 3 biológicos distintos.

Variables de resultados

La variable primaria de eficacia fue la proporción de sujetos con brote de enfermedad (según los criterios PRCSG/PRINTO: empeoramiento de $\geq 30\%$ en ≥ 3 variables del índice ACR, con ≤ 1 mejorando $\geq 30\%$) desde el inicio de la parte 2 (semana 18) hasta el final del estudio (semana 44). La discontinuación del tratamiento (no derivada de la remisión clínica) fue registrada como brote de enfermedad.

Las variables secundarias clave fueron las respuestas ACR 30, 50 y 70 (reflejan mejoría de al menos 3 de las 6 variables descritas en el índice, de al menos un 30%, 50% o 70%; sin empeoramiento de más de 1 de las 3 restantes en más de un 30%) y cambios en el índice de discapacidad CHAQ.

Resultados

Se incluyeron un total de 225 pacientes en la fase inicial abierta. El 82% (184) tenían AIJcp y el 9% (20) APs (el 9% restante, 21, tenían ARE). La duración media de la enfermedad fue de 2,5 años, con un 98% (221) presentando alta actividad de enfermedad según la escala JADAS. El

65,8% recibían MTX y el 33,3% recibían corticoides orales concomitantemente. El 92% y el 38% habían recibido FAME convencionales y FAME biológicos, respectivamente.

Del total de 225 incluidos en la parte 1, 173 (76,9%) pacientes fueron elegibles para ser aleatorizados en la parte 2 o fase doble ciego para recibir bien tofacitinib 5 mg dos veces al día (n = 88) o bien placebo (n = 85). No hubo diferencias en las características basales entre ambos grupos. El uso de medicaciones concomitantes fue similar en ambos grupos a excepción de un mayor uso de corticoides en el grupo de tofacitinib (12,7% de diferencia) lo que podría haber favorecido al tofacitinib en el análisis de eficacia (15). Se produjo discontinuación del tratamiento en el 30,7% de los sujetos del grupo de tofacitinib y en el 55,3% del grupo placebo, siendo la principal razón la falta de eficacia, 25% y 51,8% respectivamente.

Se establecieron distintas poblaciones para el análisis de eficacia:

- La población de eficacia de AIJ curso poliarticular (AIJcp) (N=142) que incluía los subgrupos con poliartritis FR+, poliartritis FR- y oligoartritis extendida (133 pacientes en total) y el subgrupo de AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales (9 pacientes). En la tabla 1 se muestran los resultados principales para el total de la población incluida en el análisis de eficacia. Tras un análisis de sensibilidad, se observaron resultados no concluyentes en el subgrupo de pacientes con AIJ sistémica.
- Los pacientes con APs juvenil se incluyen como subgrupo de eficacia separado (15 pacientes en total).
- Los pacientes con ARE (N=16) no se incluyen en el análisis de eficacia.

Tabla 1. Variables primarias y secundarias de eficacia en pacientes con AIJcp (N=142) en la semana 44* del estudio JIA-I (todos los valores p<0,05).

Variable primaria (controlada por error de tipo I)	Grupo de tratamiento	Tasa de aparición	Diferencia (%) respecto a placebo (IC del 95%)
Aparición de brotes	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N=72)	29%	-23.7 (-39.4, -8.0)
	Placebo (N=70)	53%	
Variable secundaria (controlada por error de tipo I)	Grupo de tratamiento	Tasa de respuesta	Diferencia (%) respecto a placebo (IC del 95%)
AIJ ACR30	Tofacitinib 5mg dos veces al día (N=72)	71%	23.7 (8.0, 39.4)
	Placebo (N=70)	47%	
AIJ ACR50	Tofacitinib	67%	19.5 (3.6,

	5mg dos veces al día (N=72)		35.5)
	Placebo (N=70)	47%	
AIJ ACR70	Tofacitinib 5mg dos veces al día (N=72)	54%	17.0 (0.9, 33.2)
	Placebo (N=70)	37%	
Variable secundaria (controlada por error de tipo I)	Grupo de tratamiento	Media de LS (SEM)	Diferencia (%) respecto a placebo (IC del 95%)
Cambio desde el inicio de la fase doble ciego en el índice de discapacidad CHAQ	Tofacitinib 5mg dos veces al día (N=72; n=49)	-0.09 (0.04)	-0.12 (-0.22, -0.01)
	Placebo (N=70; n=33)	0.03 (0.04)	
<p><i>ACR = Colegio Americano de Reumatología; CHAQ = cuestionario de evaluación de la salud infantil (Childhood Health Assessment Questionnaire); IC = intervalo de confianza; LS = mínimos cuadrados; n = número de pacientes con observaciones en la visita; N = número total de pacientes; AIJ = artritis idiopática juvenil; SEM = error estándar de la media</i></p> <p><i>* La fase doble ciego de 26 semanas de duración abarca desde la semana 18 hasta la semana 44 y tras el día de la aleatorización.</i></p> <p><i>Las variables de eficacia controladas por error de tipo I se analizan en el siguiente orden: Aparición del brote, AIJ ACR50, AIJ ACR30, AIJ ACR70, Índice de discapacidad CHAQ.</i></p>			

AIJ de curso poliarticular (AIJcp)

De los 184 pacientes con AIJcp que participaron en la fase 1, el 77% (142) fueron elegibles para la fase 2, en la que se aleatorizaron a recibir tofacitinib (n=72) o placebo (n=70). Los participantes que recibieron tofacitinib tuvieron una tasa de brote de enfermedad menor de forma estadísticamente significativa (21/72, 29% vs 37/70, 53%; p=0.0031). El tiempo hasta brote también fue significativamente menor con placebo (mediana de 155 días) que con tofacitinib (mediana no alcanzada, 71% sin brotes a las 44 semanas, HR 0.46, IC 95% 0.27-0.79; log-rank p=0.0037).

En cuanto a las variables clave secundarias, un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo tofacitinib logró respuestas ACRped30, 50 y 70 en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 26.

Además, estos resultados también fueron favorables para tofacitinib para aquellos pacientes con AIJcp que habían sido tratados previamente con FAME biológicos [n = 39 (29%)] y para aquellos que no habían recibido FAME biológicos previamente [n = 94 (71%)].

Artritis psoriásica (APs) juvenil

Aunque el estudio A3921104 incluyó un pequeño número de personas con APs juvenil (n=7 tofacitinib, n=8 placebo), esta población no se incluyó en el análisis de eficacia para la variable primaria.

Tras la evaluación de los datos enviados, los resultados en esta subpoblación fueron favorables para tofacitinib en la prevención del brote de la enfermedad y la respuesta ACR (fueron similares a los de la cohorte de AIJp), así como en el área de superficie corporal afectada por la psoriasis; pero

los resultados exactos de las variables primarias en este subgrupo no son de acceso público. El CHMP concluyó que los resultados sugieren que tofacitinib es clínicamente efectivo en comparación con el placebo, pero la evidencia es muy limitada (27).

Evaluaciones por otros organismos

NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Reino Unido) (27)

Tofacitinib en combinación con MTX (o en monoterapia si intolerancia a MTX) se recomienda como una opción en la AIJ poliarticular o oligoarticular extendida y en la artritis psoriásica juvenil en niños de 2 años de edad o más que no han respondido a FAME convencional, pero restringe su uso tras mala respuesta o intolerancia a anti-TNF.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania) (28)

Considera que el beneficio añadido no ha sido demostrado en ningún escenario (ni tras respuesta inadecuada a FAME convencional – incluyendo MTX -, ni a uno o más FAME biológicos).

HAS (Haute Autorité de Santé) (29)

No proporciona ninguna mejora adicional (ASMR V) en el tratamiento de la AIJ poliarticular (artritis con FR+ o FR- y oligoartritis extensa) y la APs juvenil en pacientes de 2 años de edad y mayores que han mostrado una respuesta inadecuada a la terapia previa con FAME.

Seguridad (15,25,26)

Los datos de seguridad que apoyaron la indicación provienen del ensayo de fase 3 finalizado (estudio JIA-I [A3921104]) con sólo 44 semanas de exposición y los datos de apoyo procedentes de los estudios A3921103 (fase 1, 26 pacientes) y A3921145 (fase 2/3 abierto, análisis intermedio con 227 pacientes). Los datos finales del ensayo de extensión a largo plazo (A3921145), que incluyen 251 pacientes expuestos con una duración media del periodo de exposición de 511 días, aún no están disponibles, ya que el estudio sigue en marcha.

Estudio JIA-I [A3921104]

En el período máximo total de exposición (de 44 semanas), el 84%, 2% y 4% del total de 225 pacientes incluidos sufrieron algún evento adverso, un evento adverso grado 3-4, o un evento grave; respectivamente (26).

En la fase 2 del estudio (de 26 semanas), el 77% del grupo tofacitinib (68/88) y el 74% del grupo placebo (63/85) sufrieron algún evento adverso. Sólo el 1 y 2% sufrieron eventos adversos graves, respectivamente (15,26).

Los eventos adversos más frecuentes fueron las infecciones, notificadas en el 48% de los 225 pacientes expuestos en el período total de exposición, de las cuales la mayoría (72%) fueron leves y sólo el 2% fueron graves (26). Otros eventos frecuentes fueron la cefalea (12,4%) y los vómitos (10%).

En la parte 1, se produjeron discontinuaciones del tratamiento permanentes por aparición de eventos adversos en 26 (12%) de 225 pacientes. En la parte 2, se produjeron discontinuaciones del tratamiento permanentes en 16 (18%) de 88 pacientes que recibieron tofacitinib y 29 (34%) de 85 pacientes que recibieron placebo, siendo la principal razón la falta o pérdida de eficacia (26). La discontinuación por motivos de seguridad, fue principalmente debida a infecciones graves y ocurrió con poca frecuencia (2,4% de la población total expuesta en todos los estudios) (15).

Población de seguridad integrada (estudios A3921104, A3921103 y A3921145) (25)

Las reacciones adversas en los pacientes con AIJ fueron consistentes en tipo y en frecuencia con las observadas en pacientes adultos con AR, con la excepción de algunas infecciones (gripe, faringitis, sinusitis, infección viral) y trastornos gastrointestinales o generales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, pirexia, dolor de cabeza, tos), que fueron más frecuentes en la población pediátrica con AIJ.

Infecciones

Siete pacientes sufrieron infecciones graves: neumonía, empiema epidural (con sinusitis y absceso subperióstico), quiste pilonidal, apendicitis, pielonefritis por *Escherichia*, absceso en una extremidad e infección del tracto urinario.

Tres pacientes tuvieron eventos no graves de herpes zóster (HZ), lo que representa una tasa de incidencia de 0,82 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Eventos hepáticos

Los pacientes del estudio pivotal de AIJ tenían que tener unos niveles de AST y ALT inferiores o iguales a 1,5 veces el límite superior de lo normal (LSN) para ser incluidos en el estudio. En la población de seguridad integrada, hubo 2 pacientes con aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 2 visitas consecutivas. Ninguno de los eventos cumplió con los criterios de la Ley de Hy. Ambos pacientes estaban en tratamiento con MTX y ambos eventos se resolvieron después de la suspensión de MTX y la interrupción de tofacitinib.

Pruebas analíticas

Tofacitinib puede producir linfopenia, neutropenia y anemia. Se debe realizar hemograma basal y monitorizar cada 3 meses. Los pacientes del estudio pivotal de AIJ debían tener un recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/mm³ para ser elegibles para el reclutamiento, por lo tanto, no hay información disponible de pacientes con AIJ con un recuento de plaquetas < 100.000 células/mm³ antes del inicio del tratamiento con tofacitinib.

Tofacitinib también puede producir cambios en los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL y HDL), sin cambios relevantes en el ratio LDL/HDL. Sin embargo, no se notificaron eventos adversos cardiovasculares mayores en la población de AIJ, aunque se requieren evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Otros aspectos de seguridad

Seguridad a largo plazo

La compañía debe realizar estudios de seguridad a largo plazo post-autorización, que incluyan la vigilancia de eventos de interés como los efectos de tofacitinib en el desarrollo y crecimiento, la respuesta a la vacunación, los eventos cardiovasculares o la aparición de neoplasias.

Vacunación

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

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un filtrado glomerular (FG) >30 ml/min. Con FG <30 ml/min se reducirá a la mitad de dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.

En insuficiencia hepática moderada se reducirá a la mitad de dosis y en insuficiencia hepática grave está contraindicado.

Su uso está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa o infecciones graves y activas (sepsis o infecciones oportunistas).

Asimismo, podrían ser necesarios ajustes y/o interrupciones transitorias del tratamiento con tofacitinib si existieran interacciones medicamentosas o en función de las toxicidades (por ej., anemia, linfopenia o neutropenia).

Limitaciones y utilidad clínica

La fase 2 del estudio JIA-I que corresponde a la comparación de tofacitinib frente a placebo, incluyó sólo los pacientes que respondieron previamente al tratamiento con tofacitinib en la fase 1 en la que no hubo grupo comparador.

Las principales debilidades del estudio son el bajo número de pacientes y la ausencia de comparador activo (especialmente la falta de comparación frente al estándar de tratamiento, los anti-TNF).

Además, no se ha demostrado eficacia en la remisión de la actividad (nivel de mínima actividad) de la enfermedad ni se evalúa el efecto sobre la prevención del daño estructural. Por otro lado, se dispone de datos limitados en APs juvenil y no se dispone de datos en ARE a pesar de lo cual se ha autorizado su uso en APs juvenil.

En cuanto a la seguridad, los datos de seguridad se refieren a un período de tratamiento corto en una población especial (pediátrica) y el perfil de seguridad es complejo (infecciones y citopenias).

Valoración del beneficio clínico

En la Tabla 2 del Anexo puede consultarse la magnitud del beneficio reportado según las variables primaria y secundarias (tasa de brote de enfermedad, respuestas

ACRped30/50/70 y cambios en el índice CHAQ) en términos de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para tofacitinib.

DISCUSIÓN

AIJ de curso poliarticular

Varias categorías de AIJ pueden desarrollar artritis de curso poliarticular. El objetivo del tratamiento es evitar el daño articular permanente y se recomienda de manera general una terapia intensiva inicial al comienzo del curso de la AIJ en la llamada ventana de oportunidad para inducir la remisión precozmente y mejorar los resultados a largo plazo (8,11). Los FAMEsc son la primera línea de tratamiento, siendo MTX el más utilizado, con efectos adversos gastrointestinales y de toxicidad hepática. En aquellos pacientes con intolerancia o insuficiente respuesta a MTX, pueden usarse FAME biológicos. Sobre la base de la amplia experiencia de uso, se sigue dando prioridad en nuestro entorno al uso de anti-TNF frente a otros FAMEb (11). Los FAMEb existentes tienen como desventajas la administración parenteral y el potencial desarrollo de anticuerpos anti-fármaco que pueden resultar en pérdida de eficacia con el tiempo. De hecho, alrededor de un 45-52% de los pacientes mantienen actividad de la enfermedad a pesar de usar 2 o más FAMEb de forma secuencial, por lo que persiste la necesidad de desarrollo de nuevos agentes terapéuticos (30).

Tofacitinib 5 mg 2 veces al día ha demostrado eficacia frente a placebo en la disminución del porcentaje de brotes de enfermedad tras 26 semanas de tratamiento en la AIJ de curso poliarticular (29% vs 53%) (variable primaria). El beneficio de tofacitinib se ve apoyado por la consecución de mayores porcentajes de respuesta ACRped30/50/70 y mejoría del índice de discapacidad CHAQ (variables secundarias clave) respecto a placebo. Dicha eficacia fue consistente en los diferentes subtipos de AIJ incluidos en la indicación autorizada (poliartritis FR+/- y oligoartritis extendida) y en los grupos *naive* y pretratados con biológicos (15). Como limitaciones, la eficacia en la consecución de la remisión de la enfermedad (mínima actividad de la enfermedad) no fue demostrada y no se evaluó el efecto sobre la prevención del daño estructural (15). No puede establecerse la eficacia relativa frente al estándar de tratamiento actual en el escenario de segunda línea tras MTX - los anti-TNF - ni los otros tratamientos autorizados, debido a la falta de estudios comparativos directos.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, está en línea con el perfil de reacciones previamente descritas para agentes biológicos a corto plazo. Si bien se trata de un perfil de seguridad complejo, que requiere monitorización estrecha, estas necesidades de seguimiento no parecen diferir sustancialmente de las que manejan habitualmente los médicos especialistas en AIJ. No hay datos suficientes sobre el perfil de seguridad de tofacitinib utilizado en combinación con otros FAMEsc distintos del MTX (25). Otra limitación importante son las incertidumbres sobre la

seguridad a largo plazo (la mayoría de datos proceden de exposiciones de 44 semanas), cuyo perfil se establecerá cuando se finalice el estudio de extensión y con la experiencia post-comercialización. Especialmente relevantes en población pediátrica son las preocupaciones sobre eventos con larga latencia de aparición como los efectos en el desarrollo y crecimiento, la respuesta a la vacunación, los eventos cardiovasculares o la aparición de neoplasias. En la experiencia post-comercialización en adultos con AR, se ha visto un mayor riesgo de mortalidad global, neoplasias malignas, infecciones graves, trombosis y eventos cardiovasculares en algunas poblaciones (con factores de riesgo tromboembólico y mayores de 65) tratadas con tofacitinib en comparación con aquellos tratados con anti-TNF (25,31,32). Estos riesgos se consideran efectos de clase para todos los inhibidores de la quinasa Janus indicados en enfermedades inflamatorias. Por ello, las recomendaciones más recientes incluyen evitar el tratamiento en mayores de 65, fumadores o exfumadores que han fumado durante un largo periodo de tiempo, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias si existen otras alternativas terapéuticas adecuadas. Si no se dispone de alternativa terapéutica, se deberá reducir la dosis. Se recomienda realizar a todos los pacientes un examen dermatológico periódico (32).

La conveniencia de la vía oral con tofacitinib no debe ser la base de la selección del tratamiento entre este fármaco y los FAMEb.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que la presencia de manifestaciones extraarticulares (p.ej., psoriasis, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal) puede también condicionar las decisiones terapéuticas(10), favoreciendo la elección de medicamentos que hayan demostrado utilidad en esas complicaciones (p.ej., adalimumab en uveítis).

APs juvenil

No se dispone de resultados publicados separadamente en esta indicación ya que sólo se incluyeron 15 pacientes, 7 tratados con tofacitinib y 8 con placebo. No obstante, el CHMP, en base a una generalización de los datos de eficacia de tofacitinib en AIJcp y APs en adultos, concluyó que los resultados sugieren que tofacitinib es clínicamente efectivo en comparación con placebo, pero que la información disponible es muy limitada.

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta las limitaciones de que los pacientes que se incluyeron en ensayo frente a placebo fueron los que previamente habían respondido a tofacitinib en un estudio previo sin comparador, tofacitinib ha demostrado eficacia frente a placebo en la disminución de la tasa de brotes de enfermedad tras 26 semanas de tratamiento en la AIJ de curso poliarticular (29% vs 53%). El beneficio de tofacitinib se ve apoyado por la consecución de los objetivos secundarios de control de actividad (mayores tasas de respuesta ACRped30/50/70) y mejoría del índice de discapacidad CHAQ. No ha demostrado eficacia en la

consecución de la remisión de la enfermedad (mínima actividad de la enfermedad) y no se evaluó la prevención del daño estructural.

En APs juvenil los datos son muy limitados (N=15).

No puede establecerse la eficacia relativa de tofacitinib en AIJ frente a los estándares de tratamiento actuales en el escenario de segunda línea tras MTX (anti-TNF) ni frente a los otros tratamientos autorizados, debido a la falta de estudios comparativos directos.

En general, la seguridad de tofacitinib en pacientes con AIJ es consistente con el perfil de seguridad ya establecido en artritis reumatoide, complejo y que requiere monitorización estrecha. El perfil de seguridad a largo plazo no está establecido, frente a la larga experiencia de uso de los anti-TNF, siendo esto especialmente relevante en la población pediátrica.

Aunque la decisión de tratamiento para cada paciente ha de individualizarse y, si bien tofacitinib ha demostrado ser una alternativa tras fracaso a la terapia convencional, teniendo en cuenta que los FAMEb presentan un mayor nivel de evidencia y más experiencia de uso, y atendiendo al perfil de seguridad de tofacitinib, se debería priorizar la utilización de anti-TNF como primera línea de FAMEb de forma general en la AIJ.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de Xeljanz® (tofacitinib) en la indicación de artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoide positivo [FR+], poliartritis con factor reumatoide negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la artritis psoriásica juvenil (APs) en pacientes de 2 años de edad o mayores, que no han respondido de forma adecuada a la terapia previa con FARME, pudiendo administrarse en combinación con metotrexato (MTX) o como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea adecuado. 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.

ABREVIATURAS

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

AIJcp: Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular

AIJp: Artritis Idiopática Juvenil poliarticular

APs: Artritis Psoriásica

ACR: American College of Rheumatology

ACRped: American College of Rheumatology pediatric Index

Anti-TNF: Anti- Factor de Necrosis Tumoral

ARE: artritis relacionada con entesitis

CHAQ: cuestionario de evaluación de la salud infantil (Childhood Health Assessment Questionnaire)

FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad

FAMEb: FAME biológicos

FAMEsc: FAME sintéticos convencionales

FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos

FR: Factor Reumatoide

LSN: Límite Superior de Normalidad

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score

ILAR: Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología

MTX: Metotrexato

REFERENCIAS

- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. 2006 [citado 8 de enero de 2022]; Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
- National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. 16 de diciembre de 2015 [citado 8 de enero de 2022]; Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta373
- Eng SWM, Duong TT, Rosenberg AM, Morris Q, Yeung RSM. The biologic basis of clinical heterogeneity in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ) [Internet]. 1 de diciembre de 2014 [citado 8 de enero de 2022];66(12):3463-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25200124/>
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol [Internet]. 2004;31(2). Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/31/2/390.long>
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2015 Revision on the Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. 2015 [citado 12 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation->

- medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis_en.pdf
6. Camba AR, Loza SM, Gascón CU. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica. Artritis idiopática juvenil oligoarticular. Soc Española Reumatol Pediátrica [Internet]. 2020 [citado 12 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_aij_oligoarticular.pdf
 7. Barbar-Smiley F, Ashley Cooper M, Edelheit B, Flanagan E, Gillispie-Taylor M, Hays K, et al. American College of Rheumatology (ACR) Juvenile Idiopathic Arthritis Guideline Project Plan 2021. [citado 11 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/JIA-Guideline-Project-Plan-2021.pdf>
 8. Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 6 de mayo de 2015 [citado 12 de enero de 2022];11(5):290-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25561365/>
 9. De J, Arocena I, Gascón CU. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica. Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad. Soc Española Reumatol Pediátrica [Internet]. 2020 [citado 13 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03_aij.pdf
 10. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 11 de enero de 2022];71(6):717-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021516/>
 11. Sevilla Pérez B, Pérez S, Artritis B. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica. Artritis idiopática juvenil poliarticular. Soc Española Reumatol Pediátrica [Internet]. 2020 [citado 13 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/05_aij_poliarticular.pdf
 12. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med [Internet]. 16 de abril de 1992 [citado 8 de enero de 2022];326(16):1043-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1549149/>
 13. Woo P, Southwood TR, Prieur A-M, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43(8):1849-57.
 14. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, De Oliveira SKF, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum [Internet]. julio de 2004 [citado 8 de enero de 2022];50(7):2191-201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15248217/>
 15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. Tofacitinib (Xeljanz) [Internet]. [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>
 16. Otten MH, Prince FHM, Anink J, Ten Cate R, Hoppenreijns EPAH, Armbrust W, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. Ann Rheum Dis [Internet]. mayo de 2013 [citado 29 de septiembre de 2022];72(5):721-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730374/>
 17. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med [Internet]. 16 de marzo de 2000 [citado 8 de enero de 2022];342(11):763-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10717011/>
 18. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum [Internet]. 1 de abril de 2003 [citado 8 de enero de 2022];48(4):1093-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12687553/>
 19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de etanercept (Enbrel). [citado 8 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf
 20. Committee for Medicinal Products for Human Use

- (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de adalimumab (Humira). [citado 11 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de golimumab (Simponi). [citado 13 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_es.pdf
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de tocilizumab (RoActemra). [citado 8 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf
23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de abatacept (Orencia). [citado 8 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_es.pdf
24. CHMP. Cosentyx (secukinumab). European Public Assessment report. 19 de mayo de 2022 [citado 29 de septiembre de 2022]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de tofacitinib (Xeljanz). [citado 11 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf
26. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting T V., Mendoza CA, Spindler A, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 27 de noviembre de 2021 [citado 16 de enero de 2022];398(10315):1984-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767764/>
27. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA735]. Tofacitinib for treating juvenile idiopathic arthritis [Internet]. 2021 [citado 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA735>
28. IQWiG. [A21-121] Tofacitinib (jPsA and pJIA) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. 2021 [citado 12 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-121.html>
29. Haute Autorité de Santé - XELJANZ (tofacitinib) - Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire [Internet]. [citado 16 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3337941/fr/xeljanz-tofacitinib-arthrite-juvenile-idiopathique-polyarticulaire
30. Brunner HI, Schanberg LE, Kimura Y, Dennos A, Co DO, Colbert RA, et al. New Medications Are Needed for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 13 de enero de 2022];72(11):1945-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32524767/>
31. Tofacitinib (▼Xeljanz): nuevas restricciones de uso - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 11 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/tofacitinib-xeljanz-nuevas-restricciones-de-uso/>
32. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Almudena Ramírez-García. Servicio Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda)

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas. Subnodo de Patología reumática/dermatológica.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Liga Reumatológica Española, la Sociedad Española de Reumatología, la Asociación ConArtritis, la Acción psoriasis, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares							
Nombre	Tofacitinib (Xeljanz) (25)	Etanercept (Enbrel) (19)	Adalimumab (Humira) (20)	Golimumab (Simponi) (21)	Tocilizumab (RoActemra) (22)	Abatacept (Orencia) (23)	Secukinumab (Cosentyx) (24)
Presentación	Comprimidos 5 mg Solución oral 1 mg/ml	10 o 25mg polvo para solución inyectable	20 mg solución inyectable en jeringa precargada	45 mg/0,45 ml solución inyectable en pluma precargada	20 mg/ml concentrado para solución para perfusión o 162 mg solución inyectable en jeringa precargada	250 mg polvo para perfusión o solución inyectable en jeringa precargada	75 mg Jeringa o pluma precargada
Posología	Vía oral: 3,2, 4 o 5mg 2 veces al día , según peso	0,4-0,8mg/kg hasta un máximo de 25-50mg inyección subcutánea cada 3-4d (semanal)	20 o 40mg según peso en inyección subcutánea en cada 2 semanas	30 mg/m2 cada 4 semanas (máximo 50mg/4 semanas)	8-12mg/kg en infusión intravenosa cada 4 semanas o 162mg por inyección subcutánea cada 1-3 semanas según peso	10mg/kg Infusión intravenosa o inyección subcutánea cada 4 semanas	75/150 mg sem 0, 1, 2, 3 y 4, posteriormente cada 4 semanas.
Indicación aprobada en FT	- poliartritis, oligoartritis extendida y artritis psoriásica juvenil , en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥ 2 años con respuesta inadecuada a FAME. Otras de interés en adultos: - artritis reumatoide - artritis psoriásica	- poliartritis (con FR +/-) y oligoartritis extendida en ≥ 2 años con intolerancia o respuesta inadecuada al MTX. - artritis psoriásica en ≥ 12 a con intolerancia o respuesta inadecuada al MTX. Otras de interés en niños: - artritis relacionada con entesitis en ≥ 12 a con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional.	- poliartritis , en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥ 2 años con respuesta inadecuada al MTX. Otras de interés en niños: - Artritis asociada a entesitis en ≥ 6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional. - Uveítis anterior crónica en ≥ 2 años con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional. En adultos: - artritis reumatoide - artritis psoriásica	- poliartritis , en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥ 2 años con respuesta inadecuada al MTX. Otras de interés en niños: - AIJ sistémica activa, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX) en ≥ 2 años con respuesta insuficiente a terapias anteriores con AINEs y corticoides sistémicos.	- poliartritis y oligoartritis extendida , en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥ 2 años con respuesta inadecuada al MTX. Otras de interés en niños: - AIJ sistémica activa, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX) en ≥ 2 años con respuesta insuficiente a terapias anteriores con AINEs y corticoides sistémicos.	- poliartritis moderada-grave , en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en ≥ 6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento previo con FAMEs.	- artritis psoriásica , en combinación con MTX o en monoterapia, en ≥ 6 a con intolerancia o respuesta inadecuada al MTX. Otras de interés en niños: - Artritis asociada a entesitis , en combinación con MTX o en monoterapia en ≥ 6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional. - Psoriasis en placas

Efectos adversos	Infecciones del tracto respiratorio superior, trastornos gastrointestinales o generales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, pirexia, dolor de cabeza, tos), anemia, hipertensión, elevación de CK .	Infecciones del tracto respiratorio, urinarias o cutáneas y reacciones locales.	Infecciones del tracto respiratorio, leucopenia, anemia, hiperlipidemia, cefalea, efectos gastrointestinales, rash, mialgias, hipertransaminasemia y reacciones locales.	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis), leucopenia, anemia, reacciones alérgicas, autoanticuerpo positivo, hipertransaminasemia, reacciones locales, astenia y pirexia	Infecciones del tracto respiratorio, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y alteraciones hepáticas.	El efecto adverso más común son las infecciones del tracto respiratorio superior (muy frecuentes) y las infecciones de las vías respiratorias inferiores, infección de las vías urinarias, infecciones por herpes, neumonía, gripe (frecuentes).	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior Frecuentes: herpes, rinorrea, diarrea, náuseas Poco frecuentes: urticaria, conjuntivitis, neutropenia, candidiasis oral, pie de atleta, otitis externa Raros: anafilaxia Otros: sd pseudogripal, fatiga, cefalea
Utilización de recursos	Monitorización estrecha clínica y analítica	Debe instruirse la administración	Debe instruirse la administración	Debe instruirse la administración	Monitorización estrecha clínica y analítica Debe instruirse la administración	Debe instruirse la administración	Debe instruirse la administración
Conveniencia	Vía oral	Iny sc	Iny sc	Iny sc	Iv o iny sc	Iv o iny sc	Iny sc
Otras características diferenciales	Se debe considerar suspender si no hay mejoría en 18 sem. No se dispone de datos en <2 años. Si se presenta una infección grave, o alteraciones analíticas se debe interrumpir hasta el control. No hay datos suficientes sobre el perfil de seguridad utilizado en combinación con otros FAME sintéticos convencionales distintos de MTX.	Se debe suspender si no hay respuesta en 4 meses. No se debe usar en niños <2a. Puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes. Si se presenta una infección grave, debe interrumpir hasta el control. Si se presenta una infección grave, debe interrumpir hasta el control.	Se debe suspender si no hay respuesta en 3 meses. No se debe usar en niños <2a. Puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes. Si se presenta una infección grave, lupus o insuficiencia cardíaca, debe interrumpir hasta el control. Se recomienda utilizar con MTX.	Se debe suspender si no hay respuesta en 3 meses. No se debe usar en niños <2a. Puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes. Si se presenta una infección grave, lupus o insuficiencia cardíaca, debe interrumpir hasta el control. Se recomienda utilizar con MTX.	Se debe suspender si no hay respuesta en 3 meses. No se debe usar en niños <2a. Puede producir la formación de anticuerpos anti-fármaco. Si se presenta una infección grave, o alteraciones analíticas se debe interrumpir hasta el control.	Se debe suspender si no hay respuesta en 6 meses. No se debe usar en niños <6a. Puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes. Si se presenta una infección grave, debe interrumpir hasta el control.	Se debe suspender si no hay respuesta en 4 meses. Si se presenta una infección grave, debe interrumpir hasta el control.

Tabla 2. Resultados de las variables primarias y secundarias

Variables primarias y secundarias de eficacia en pacientes con AIJcp (N=142) en la semana 44* del estudio JIA-I (todos los valores p<0,05).				
Variable evaluada en el estudio	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N=72)	Placebo (N=70)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto(15)	NNT (IC 95%)
VARIABLE PRIMARIA				
Aparición de brotes	21 (29%)	37 (53%)	23.7 (39.4, 8.0)	5 (3-13)
VARIABLES SECUNDARIAS				
AIJ ACR30	51 (71%)	33 (47%)	23.7 (8.0, 39.4)	5 (3-13)
AIJ ACR50	48 (67%)	33 (47%)	19.5 (3.6, 35.5)	5 (3-25)
AIJ ACR70	39 (54%)	26 (37%)	17.0 (0.9, 33.2)	6 (4-100)
Cambio desde el inicio de la fase doble ciego en el índice de discapacidad CHAQ [Media de LS (SEM)]	-0.09 (0.04) (n=49)	0.03 (0.04) (n=33)	-0.12 (-0.22, -0.01)	
Cambio desde el inicio de la fase doble ciego del JADAS27-CRP	0.03 (0.91) (n=49)	4.39 (1.00) (n=32)	-4.36 (-7.02, -1.71)	
* La fase doble ciego de 26 semanas de duración abarca desde la semana 18 hasta la semana 44 y tras el día de la aleatorización.				