

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 122-2023/V1/21032023**

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en espondilitis anquilosante

**Fecha de publicación: 21/03/2023**

## INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades reumáticas interrelacionadas que comparten características clínicas, patogénicas, genéticas, radiográficas, epidemiológicas y de respuesta terapéutica. Basándonos en la clínica predominante los pacientes con EspA se pueden dividir en dos grupos: la espondiloartritis axial (EspAax) que incluye la espondilitis anquilosante (EA) y la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) y la espondiloartritis periférica (donde destaca la artritis psoriásica periférica) (1,2).

Tradicionalmente el diagnóstico de la EspAax se basaba en los criterios diagnósticos modificados de New York de 1984, lo que suponía un retraso diagnóstico importante, ya que requerían la presencia de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas detectable en la radiografía simple. La introducción de la resonancia magnética nuclear en el diagnóstico y clasificación de la EspAax (criterios de clasificación de la *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) de 2009) ha permitido la detección precoz de alteraciones agudas a nivel de las articulaciones sacroilíacas, no detectables radiográficamente (2).

En base a los criterios de clasificación ASAS de la EspAax, actualmente distinguimos dos subgrupos de pacientes: pacientes con EA o espondiloartritis axial radiográfica (ambos términos son intercambiables (3)) y pacientes con EspAax-nr.

La prevalencia de la EA en la población general se encuentra en un rango de 9 a 30 casos por cada 10.000 habitantes, dependiendo de la población estudiada, su localización geográfica, la definición de caso y del diseño del estudio (4). En Europa se estima que puedan existir entre 1,30 y 1,56 millones de personas con EA (5). En España la prevalencia estimada es de 0,26% (6) y la incidencia anual estimada es de 7,2 casos por cada 100.000 habitantes (7).

La EA es más frecuente en varones (ratio hombres/mujeres 2:1) y suele debutar en la década de los 30 años (8). Se sabe desde hace mucho que la susceptibilidad y la gravedad de la EA están determinadas en gran medida genéticamente, siendo la presencia del antígeno de histocompatibilidad (HLA) B27 la que presenta mayor importancia determinando el 20% del riesgo genético (9).

La EA afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral), cuya lesión característica es la sacroileítis (10) y su principal

síntoma es el dolor lumbar crónico inflamatorio. Otra sintomatología característica es la artritis periférica, dactilitis y entesitis (11). Durante la evolución de la enfermedad pueden aparecer manifestaciones extraarticulares (extramuculoesqueléticas), tales como, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis anterior (12), siendo esta última la manifestación extramuculoesquelética más frecuente afectando al 20% de los pacientes (13). Se pueden observar además comorbilidades asociadas importantes como la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis (14). Y otras menos frecuentes como manifestaciones renales, neurológicas y pulmonares (15).

El pronóstico es variable y se encuentra determinado, en parte, por la presencia y el número de manifestaciones extramuculoesqueléticas. Generalmente conlleva un importante deterioro de la movilidad y funcionalidad (16), lo que supone una importante limitación física y social que interfiere en el ámbito laboral y educativo (17).

El objetivo del tratamiento es alcanzar la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural (18). Para alcanzar este objetivo los pacientes necesitan una combinación de tratamiento no farmacológico y farmacológico.

El abordaje inicial se basa en la terapia física y cambios del estilo de vida, sumándose si hay síntomas, con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como tratamiento farmacológico de primera línea. En pacientes que no responden, que no pueden recibir tratamiento prolongado o presentan contraindicaciones se recomienda tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), que son fármacos con diferentes mecanismos de acción que se utilizan en la EA para reducir la inflamación, aliviar los síntomas y evitar la progresión del daño estructural (19)

Existen 2 tipos de FAME que se usan en el tratamiento de la EA: los FAME sintéticos que a su vez pueden ser convencionales (FAMEsc: metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxiclороquina) o dirigidos (FAMEsd: inhibidores de las quinasas de Janus (iJAK): upadacitinib, tofacitinib); y los FAME biológicos (FAMEb), divididos en: inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF: infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept y golimumab) e inhibidores de la interleuquina 17A (anti-IL17A: secukinumab e ixekizumab) (20). En la Tabla 1 del anexo se muestran las alternativas similares.

Los factores predictivos de respuesta identificados incluyen: la edad, el tabaco, la presencia de manifestaciones extramucosqueléticas, el sexo, la presencia de HLA-B27, la capacidad funcional, el tiempo de evolución de la enfermedad, la elevación de la proteína C reactiva (PCR) (21) y la obesidad (22).

Los FAMEsc presentan una eficacia modesta en la EA, pero pueden resultar de utilidad cuando existe componente de artritis periférica. Con respecto a los FAMEb, los anti-TNF y anti-IL17A, han supuesto una mejora en el tratamiento de la EA, al demostrar eficacia en casi todas las manifestaciones de la enfermedad (23). En la actualidad, se recomienda iniciar tratamiento con FAMEb en aquellos pacientes con elevada actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento convencional (19).

Es frecuente, que el paciente diagnosticado de una enfermedad crónica como esta, se vea afectado emocionalmente, requiriendo ser valorada su derivación a un especialista (24).

### TOFACITINIB (XELJANZ®)

Tofacitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional.

Además, tofacitinib está autorizado en artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), artritis idiopática juvenil y en colitis ulcerosa. La dosis recomendada de tofacitinib en EA es de 5 mg dos veces al día, por vía oral, con o sin alimentos, si bien, estas recomendaciones posológicas, están siendo actualmente objeto de revisión.

La dosis total diaria debe reducirse a la mitad (5 mg una vez al día) en pacientes que estén tomando inhibidores potentes o moderados del citocromo P450 CYP3A4 o inhibidores potentes del CYP2C19. También debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o insuficiencia renal severa (CrCl < 30 ml/min, incluidos los pacientes que están en hemodiálisis) (25).

Tofacitinib está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa e infecciones graves y activas, en insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), embarazo y lactancia (25).

Según los datos disponibles, se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con EA que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento (25).

### Farmacología

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En las células humanas, tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos 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 (25).

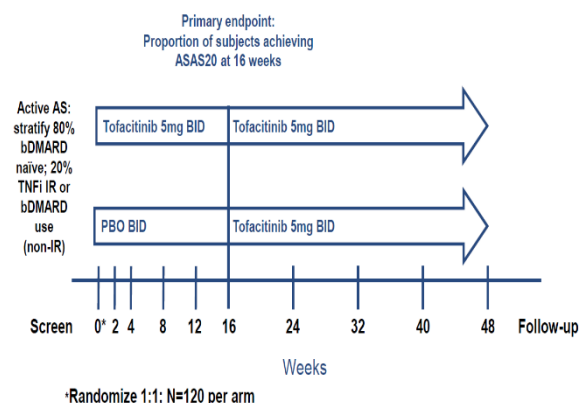
### Eficacia (25-27)

La eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, se evaluó en un ensayo clínico de fase III A3921120 (Estudio AS-I) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 48 semanas de duración. Se incluyeron 269 pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a al menos 2 AINE, y que no habían recibido tratamiento previo con FAMEb o no habían respondido al tratamiento con anti-TNF o que habían recibido tratamiento previo con FAMEb con respuesta adecuada (NCT03502616).

La dosis utilizada en el estudio A3921120 proviene del ensayo clínico de fase II A3921119 (multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos) donde se evaluaron distintos rangos de dosis de tofacitinib versus placebo durante un periodo de tratamiento de 12 semanas.

El estudio A3921120 comprendía un periodo de tratamiento inicial controlado con placebo de 16 semanas (doble ciego) seguido de un periodo de tratamiento abierto de 32 semanas, en el que todos los pacientes recibieron tofacitinib 5 mg BID. En la Figura 1 se muestra el diseño del estudio.

Figura 1. Diseño del estudio pivotal A3921120 (27)



Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años con EA definida por los criterios modificados de Nueva York 1984, con enfermedad activa definida por una puntuación para el Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la

Espondilitis Anquilosante [BASDAI, por sus siglas en inglés]  $\geq 4$  y una puntuación de dolor de espalda (pregunta 2 de BASDAI)  $\geq 4$  en una escala numérica de 0 a 10, a pesar del tratamiento previo con AINE (al menos 2 diferentes) o FAME. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticoides orales. Los pacientes debían presentar un buen estado funcional, con parámetros bioquímicos y hematológicos normales, sin historia ni sospecha de anquilosis de columna vertebral, sin antecedentes de problemas cardiovasculares o cerebrovasculares importantes, sin problemas de malabsorción. Se excluyeron del estudio pacientes con inmunodeficiencias, cáncer, otras enfermedades reumáticas, tuberculosis activa, infección activa, crónica o recurrente, con antecedentes de trastornos linfoproliferativos y con antecedentes de artritis inflamatoria diferente de EspA axial. No se permitió la vacunación de cualquier vacuna viva dentro de las 6 semanas previas, ni tratamiento previo con inhibidores JAK, FAMEb y talidomida. Asimismo, los pacientes que estaban con otro tratamiento en investigación o ya comercializado debían suspenderlo por lo menos 4 semanas antes para ser incluidos en el estudio. Los pacientes que tomaran medicación por otras patologías, no contraindicada en el estudio, podían mantenerla pero a dosis estables según el protocolo del estudio.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta en la escala de evaluación ASAS de al menos el 20% (ASAS20) en la semana 16. La puntuación de la escala ASAS de al menos el 40% (ASAS40) en la semana 16 fue el principal criterio de valoración secundario. Otras variables secundarias que se analizaron fueron: ASDAS-PCR (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score using C-Reactive Protein*, puntuación de ASDAS que se puede clasificar en estados de actividad de la enfermedad y categorías de respuesta por PCR), BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, índice de movilidad espinal en pacientes con EA), junto con otras medidas indicativas de la actividad de la enfermedad, de calidad de vida y de función física y la calidad de vida evaluada con los cuestionarios EuroQoL EQ-5D3L y EQ-VA y SF-36, en la semana 16 y 48.

Se incluyeron 269 pacientes que fueron aleatorizados (1:1) a recibir tofacitinib 5 mg BID por vía oral ( $n=133$ ) o placebo BID por vía oral ( $n=136$ ) durante 16 semanas. Después de la semana 16, en la fase de extensión abierta del estudio los pacientes asignados al brazo de placebo podían cruzar para recibir tofacitinib 5 mg BID hasta 32 semanas. Durante las 16 semanas del periodo inicial, nueve (3,3%) pacientes abandonaron el fármaco del estudio; 4 (3,0%) del grupo de tofacitinib y 5 (3,7%) del grupo control. A las 48 semanas, 29 (10,8%) pacientes habían abandonado el fármaco del estudio (15 (11,3%) y 14 (10,3%), respectivamente). La suspensión del tratamiento fue principalmente por efectos adversos (37,9%) o por respuesta inadecuada (34,5%).

La aleatorización se estratificó 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-TNF-RI) 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). Se consideró intolerancia a anti-TNF en aquellos pacientes que habían recibido 1-2 fármacos con este mecanismo de acción, durante un tiempo mínimo (3 meses para adalimumab, certolizumab y etanercept, 4 infusiones de infliximab o 3 inyecciones de golimumab) y en los que hubo que suspender el tratamiento por motivos de seguridad, tolerabilidad o por falta de respuesta.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en los pacientes aleatorizados que habían recibido al menos una dosis del fármaco del estudio.

Las características demográficas y de la enfermedad, estuvieron en general equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mayoría fueron hombres (83,3%), de raza blanca (79,2%) y europeos (39,4%). La edad media fue de 41,1 años (rango: 20-70), un 2,2% eran  $\geq 65$  años y no hubo pacientes  $\geq 75$  años. Un 87,4% de los pacientes presentaban HLA-27 positivo. El 99,6% de los pacientes había recibido previamente AINE y el 58,4% FAMEsc. El 77% no había recibido tratamiento previo con FAMEb. Del 23% restante, el 72,9% presentaba respuesta inadecuada a un anti-TNF y el 27,1% a dos anti-TNF.

Se observó un mayor uso de corticosteroides orales en pacientes previamente tratados (anti-TNF-RI y FAMEb-no RI) del brazo tofacitinib (19,4%) en comparación con el brazo placebo (6,5%). Esta diferencia no se observó en los pacientes FAMEb-naïve (12,7 vs. 13,3%, respectivamente). También fue similar la proporción de sujetos que recibieron FAMEsc previo en ambos grupos de tratamiento, siendo la sulfasalazina el más frecuente (49,6% vs. 50,7%, respectivamente). El número de pacientes FAMEb-naïve o anti-TNF-RI o FAMEb-no RI, fue similar entre grupos de tratamiento. Los FAMEb previos recibidos con más frecuencia fueron etanercept (10,0%) y adalimumab (9,7%).

A fecha de corte de datos de 19-diciembre-2019, un 97,0% de los pacientes del grupo de tofacitinib y un 96,3% en el brazo de placebo habían completado el periodo de 16 semanas. El estudio cumplió con el criterio principal de valoración, tofacitinib 5 mg BID mostró superioridad sobre el placebo en la respuesta ASAS20 en la semana 16 (56,4% y 29,4% para tofacitinib y placebo, respectivamente, diferencia de 27% (IC 95%: 15,6%, 38,4%);  $p<0,0001$ ). La eficacia de tofacitinib se mostró tanto en pacientes FAMEb-naïve como en los pacientes anti-TNF-RI o FAMEb-no RI. También la tasa de respuesta ASAS40 (variable secundaria) fue favorable al grupo de tofacitinib en comparación con placebo en la semana 16 (40,6% vs. 12,5%, diferencia del 28,1% (IC 95%: 18,3, 38,1);  $p<0,0001$ ). Las tasas de respuesta ASAS20 y ASAS40 se mantuvieron con tofacitinib 5 mg BID después de la

semana 16 hasta el final del estudio (semana 48) en los pacientes que recibieron tofacitinib.

Las respuestas ASAS20 y ASAS40 con tofacitinib se observaron desde la semana 2 y semana 4, respectivamente. Sin embargo, se observó un ligero descenso en la semana 16 respecto a la semana 12, -7,5% para ASAS20 (del 63,9% en la semana 12 al 56,4% en la semana 16) y -2,3% para ASAS40, aunque posteriormente volvió a aumentar en la semana 24 alcanzando una meseta a partir de entonces.

Los principales resultados de eficacia del estudio A3921120, se muestran en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1: Respuestas ASAS20 y ASAS40 en la semana 16 del estudio A3921120 (25)**

	Placebo (N=136)	Tofacitinib 5 mg BID (N=133)	Diferencia respecto a placebo (IC 95%)
Respuesta ASAS20*, %	29	56	27 (16; 38)**
Respuesta ASAS40*, %	13	41	28 (18; 38)**

Abreviaturas: ASAS= Assessment of SpondyloArthritis international Society; BID= dos veces al día; IC= intervalo de confianza;

\* Controlado por error de tipo I.

\*\* p < 0,0001.

Los datos disponibles sugieren que se observa una mejoría clínica en la EA dentro de las 16 semanas posteriores al inicio del tratamiento con tofacitinib. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestren mejoría clínica dentro de este periodo de tiempo.

La mejora de otras medidas de la actividad de la enfermedad fue mayor en tofacitinib 5 mg BID en comparación con placebo en la semana 16, como se muestra en la Tabla 2 y se mantuvieron desde la semana 16 hasta la semana 48 en pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg dos BID.

**Tabla 2: Componentes de ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad en la semana 16 del estudio A3921120 (25)**

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N = 133)		Diferencia respecto a placebo (IC 95%)
	Inicio del estudio (media)	Sem16 (cambio de LSM desde inicio estudio)	Inicio del estudio (media)	Sem16 (cambio de LSM desde inicio estudio)	
Componentes de ASAS					
Evaluación global de la actividad de enfermedad por parte del	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**

paciente (0-10) <sup>a,*</sup>					
Dolor raquideo total (0-10) <sup>a,*</sup>	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
BASFI (0-10) <sup>b,*</sup>	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
Inflamación (0-10) <sup>c,*</sup>	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Puntuación BASDAI <sup>d</sup>	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI <sup>e,*</sup>	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
PCRus <sup>f,*</sup> (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAS-CRP <sup>g,*</sup>	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

Abreviaturas: Sem: Semana; ASAS = mejoría desde el inicio del estudio; IC = intervalo de confianza; LSM = media de los mínimos cuadrados.

\* Controlado por error de tipo I.

\*\* p < 0,0001.

<sup>a</sup> Medido en una escala de valoración numérica de 0 = no activo o sin dolor, a 10 = dolor muy activo o el más intenso.

<sup>b</sup> Índice funcional de Bath de la espondilitis anquilosante (BASFI, por sus siglas en inglés) medido en una escala de valoración numérica de 0 = fácil a 10 = imposible.

<sup>c</sup> La inflamación es la media de dos autoevaluaciones de rigidez de la columna notificadas por el paciente en BASDAI.

<sup>d</sup> Puntuación total del índice de Bath de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante (BASDAI, por sus siglas en inglés).

<sup>e</sup> Índice de Bath de movilidad de la columna en espondilitis anquilosante (BASMI, por sus siglas en inglés).

<sup>f</sup> Proteína C reactiva ultrasensible.

<sup>g</sup> Puntuación de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante con proteína C reactiva (ASDAS-CRP, por sus siglas en inglés).

En la tabla 3 se muestran los resultados de las principales variables de eficacia en la semana 16 y semana 48 (27). Para las variables secundarias ASDAS-PCR, hsPCR (*high sensitivity C-reactive protein*), PGA (*Patient Global Assessment of Disease*), dolor de espalda total, BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), e inflamación, la eficacia se mantuvo o mejoró para tofacitinib después de la semana 16 hasta el final del estudio. Se observó una mejora estadísticamente significativa de la movilidad espinal, medida mediante la puntuación BASMI, pero esta diferencia no fue clínicamente relevante (diferencia <1 punto). El cambio en la mejora de la entesitis medido mediante el índice de MASES (puntuación de entesitis por EA de Maastricht) no fue estadísticamente significativo.

En la tabla 3 del anexo se muestran los resultados de las principales variables de eficacia en la semana 16 y semana 48 (27).

### *Otros resultados relacionados con la salud*

Los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg BID lograron mejoras desde el inicio del estudio en la variable calidad de vida de la espondilitis anquilosante (ASQoL, por sus siglas en inglés) (-4,0 frente a -2,0) y en la puntuación total de la evaluación funcional para el tratamiento de las enfermedades crónicas-Fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) (6,5 frente a 3,1) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 16 ( $p < 0,001$ ), y en el dominio del resumen del componente físico (RCF) del cuestionario SF-36 versión 2 (SF-36v2) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 16 (6,7 frente a 3,1,  $p < 0,0001$ ).

### *Análisis de subgrupos*

En la figura 2 del anexo se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos de la tasa de respuesta ASAS20 en la semana 16, observándose una respuesta similar en la variable principal de eficacia en los subgrupos evaluados. En el subgrupo de pacientes que había recibido tratamiento previo (FAMEb y anti-TNF-RI o FAMEb-no RI), la tasa de respuesta ASAS20 con tofacitinib fue mayor que con placebo en la semana 16, sin embargo los intervalos de confianza se solapan.

### *Limitaciones, validez y utilidad práctica*

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) (28) 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.

La falta de datos comparativos directos con otros fármacos autorizados para la misma indicación es una limitación que dificulta la contextualización de los resultados frente a las alternativas terapéuticas actualmente disponibles.

La selección del criterio de valoración principal (respuesta ASAS20 en la semana 16) se considera de una relevancia clínica reducida y está alejada de los objetivos perseguidos en la práctica clínica. Si bien se ha incluido como variable secundaria, hubiera sido más adecuada la respuesta ASAS40 como criterio de valoración principal. Además, no se incluyeron variables que permitieran monitorizar los cambios estructurales de la enfermedad, como recomienda la Directriz de la EMA (28). En práctica clínica se utilizan para evaluar los síntomas periféricos ACR 20/40/50, DAPSA y MSA, para evaluar los síntomas axiales ASAS 20/40 y ASDAS y para el daño radiográfico mSASSS (*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*) (29).

Otra de las limitaciones del estudio A3921120 es la incertidumbre con respecto a la eficacia y seguridad de

tofacitinib a largo plazo en EA, enfermedad crónica que requiere terapia a largo plazo. Los datos disponibles muestran que la eficacia de tofacitinib se mantiene hasta la semana 48, para los pacientes que han respondido en la semana 16, aunque no se ha evaluado si se producen cambios estructurales con el tratamiento. En relación a la seguridad, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido una nota de seguridad informando de un incremento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), tras publicarse los resultados preliminares del ensayo clínico ORAL Surveillance (30). En base a ello, la AEMPS ha publicado recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves (30).

El ensayo A3921120 no se diseñó para dar respuesta a cuestiones que se plantean en práctica clínica, como la posibilidad de reducir la dosis de tofacitinib o aumentar el intervalo de dosificación o incluso suspenderlo temporalmente.

### *Evaluaciones por otros organismos*

Actualmente no se dispone de evaluaciones de tofacitinib en EA por otros organismos, está pendiente una evaluación del NICE (31).

### **Seguridad (25-27)**

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con EA activa tratados con tofacitinib 5 mg BID fue consistente con el perfil de seguridad observado en artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica (APs): infecciones, principalmente infecciones respiratorias de vías altas y herpes zoster, alteraciones hematológicas (neutropenia, anemia), hepatotoxicidad por aumento de los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas (ALT y AST), alteraciones de la función renal (aumento de creatinina), síntomas gastrointestinales, cambios en el peso, alteraciones lipídicas (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia), en concordancia con los riesgos ya conocidos de los fármacos inhibidores de las JAKs. No se identificaron nuevas señales o reacciones previamente no descritas.

Los principales datos de seguridad de tofacitinib en EA provienen de 2 estudios, del ensayo de fase II A3921119 y del estudio pivotal de fase III A3921120. El análisis integrado de seguridad incluyó la combinación de los dos estudios para evaluar: 1) la seguridad a corto plazo (0-16 semanas) de tofacitinib 5 mg BID en comparación con placebo en los ensayos combinados (cohorte controlada con placebo,  $n=185$  tofacitinib 5 mg BID y  $n=187$  placebo); 2) seguridad a más largo plazo (0-48 semanas) de tofacitinib 5 mg BID en los ensayos combinados (cohorte con tofacitinib,  $n=316$ ). Un total de 253/316 (80,1%) pacientes con EA habían recibido tofacitinib 5 mg BID durante al

menos 6 meses y 108/316 (34,2%) durante al menos 12 meses.

En la cohorte controlada con placebo (exposición a corto plazo, hasta 16 semanas, 187 pacientes del grupo de placebo y 185 del grupo de tofacitinib 5 mg BID), la proporción de sujetos con acontecimientos adversos (AA) fue algo mayor con tofacitinib que con placebo (54,6% frente a 49,2%, respectivamente), los acontecimientos adversos graves (AAG) se comunicaron en el 1,6% vs. 1,1%, suspensión del tratamiento por AA en el 2,2% vs. 2,1%, reducción de la dosis o suspensión temporal del tratamiento por AA en el 6,5% vs. 3,2% y retirada del estudio por efectos adversos en el 0,5% vs. 1,6%, respectivamente. En la cohorte con tofacitinib 5 mg BID (n=316), un 63,6% de los pacientes presentaron AA, 3,2% AAG, 3,5% suspensión del tratamiento por AA, 9,5% reducción de la dosis o suspensión temporal del tratamiento por AA y un 0,6% retirada del estudio por AA.

Los AA notificados con mayor frecuencia en el grupo de tofacitinib vs. placebo fueron: infecciones e infestaciones (27,6% vs. 23%), trastornos gastrointestinales (13% vs. 15%), alteraciones de parámetros bioquímicos (11,4% vs. 4,3%) principalmente aumento de las enzimas hepáticas ALT y AST y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (8,1% vs. 11,2%). Debido al número limitado de pacientes estudiados (185 en el grupo de tofacitinib 5 mg BID en la cohorte controlada con placebo) y la corta duración del periodo controlado con placebo (hasta 16 semanas), resulta difícil evaluar la diferencia observada en la incidencia de AA; además, muchos eventos adversos que normalmente se asocian con el tratamiento con tofacitinib (como el herpes zóster) no se observan en el periodo controlado con placebo. En la cohorte de tofacitinib los AA notificados con mayor frecuencia fueron: infecciones e infestaciones (36,1%), alteraciones de parámetros bioquímicos (16,8%), trastornos gastrointestinales (16,5%) y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (11,4%).

Las frecuencias de AA en la cohorte controlada con placebo más altas (>1% de diferencia entre los grupos de tratamiento) en el grupo de tofacitinib en comparación con el grupo de placebo incluyeron: fatiga (2,2% vs. 0,5%), influenza (3,2% vs. 0,5%), infección viral del tracto respiratorio (2,2% vs. 0%), infección del tracto respiratorio superior (7,6% vs. 5,9%), aumento de ALT (3,2% vs. 0,5%), aumento de AST (2,2% vs. 0%), presencia de proteínas en la orina (2,7% vs. 1,1%) y artritis (2,2% vs. 0,5%) y para el grupo de placebo en comparación con el grupo de tofacitinib fueron: dolor abdominal (0% vs. 2,7%), artralgiás (1,6% vs. 4,3%), dolor en la columna (0,5% vs. 2,1%) y mareos (0,5% vs. 2,1%).

Los AA de especial interés (AAEI) con tofacitinib son las infecciones (infecciones graves, infecciones oportunistas, herpes zoster y tuberculosis), reactivación viral, neoplasias malignas, cáncer de piel no melanoma, acontecimientos cardiovasculares mayores (MACE), trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo

arterial, perforación gastrointestinal, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), alteración de la función hepática y renal, rhabdomiólisis y alteraciones hematológicas y lipídicas. En los ensayos en pacientes con EA no se observaron casos de neoplasias malignas, cáncer de piel no melanoma, MACE, TEV, perforación gastrointestinal ni rhabdomiólisis, y la incidencia de AAEI con tofacitinib en EA fue menor a la observada en los ensayos en pacientes con AR y APs, probablemente por el reducido número de pacientes y la limitada exposición a tofacitinib en los ensayos en EA.

No se informaron muertes en el programa clínico en EA.

Los AAG se notificaron en 10 pacientes de la cohorte con tofacitinib: hipoacusia, iridociclitis, adherencias abdominales, empeoramiento de la EA, colecistopatía hiperplásica, meningitis aséptica, fractura de costilla, lesión de tendón, artrosis espinal, migraña, ureterolitiasis, neumotórax y enfisema subcutáneo. La mayoría de los AAG fueron de gravedad leve y en general se controlaron mediante la suspensión temporal del fármaco.

Los AA, las interrupciones del tratamiento por AA y las infecciones fueron más frecuentes en mujeres en comparación con los hombres (si bien las cohortes estaban desequilibradas), en pacientes  $\geq 65$  años en comparación con los pacientes más jóvenes y en pacientes asiáticos. Los efectos por edad no son concluyentes por el reducido número de pacientes mayores de 65 años en este ensayo.

Se observó un peor perfil de seguridad en pacientes con tratamiento previo con anti-TNF o FAMEb en comparación con aquellos sin tratamiento previo (72,4% vs. 60,5%, respectivamente), así como interrupciones del tratamiento por EA (22,4% vs. 4,7%, respectivamente), en la población de seguridad agrupada. Debe tenerse en cuenta que el bajo número de pacientes previamente tratados con anti-TNF o FAMEb frente a los pacientes que no habían recibido tratamiento previo (80% vs. 20%, respectivamente).

En la cohorte con tofacitinib se informó mayor frecuencia de AA en aquellos pacientes con tofacitinib y sin tratamiento concomitante con FAMEsc en comparación con los que estaban en tratamiento con tofacitinib y FAMEsc (AA: 64,3% vs. 58,4%, AAG: 3,1% vs. 1,1%, interrupción del tratamiento por AA: 8,8% vs. 5,6%, suspensión del tratamiento por AA: 4,0% vs. 2,3%, infecciones: 37,0% vs. 30,3%; respectivamente), sin embargo los subgrupos no estaban equilibrados por lo que las diferencias observadas son difíciles de evaluar y no parece haber plausibilidad biológica.

En enero de 2021, se comunicó a la EMA un problema de seguridad con tofacitinib en relación con dos señales identificadas a partir de la revisión de los datos del estudio clínico ORAL Surveillance (A3921133) en pacientes con AR (EMA/H/C/004212/II/0044), un mayor riesgo de MACE y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con un anti-TNF. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV.

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 terapéuticas, considerando los nuevos datos de seguridad del ensayo clínico ORAL Surveillance (30). Asimismo, se utilizarán con cautela en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de los mencionados anteriormente. En los grupos de población anteriormente mencionados que deban ser tratados por no disponer de otra alternativa terapéutica, es necesario reducir la dosis para disminuir el riesgo de aparición de estas reacciones adversas graves, de acuerdo con las recomendaciones que se incluirán en la ficha técnica de cada uno de estos medicamentos (30). Además, se recomienda realizar en todos los pacientes un examen dermatológico periódico (30).

Los resultados finales del estudio ORAL Surveillance indican también una mayor incidencia de TEV, mortalidad por cualquier causa e infecciones graves, en los pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los inhibidores del TNF-alfa. Evaluada la información por el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) consideran que hay un aumento de riesgo de MACE, TEV, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas con los iJAK, considerados efecto de clase (30).

### Valoración del beneficio clínico

Tofacitinib en el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional ha mostrado eficacia superior a placebo en la variable principal ASAS20 en la semana 16, estadísticamente significativa, así como en la variable secundaria ASAS40 en la semana 16, respuestas que se mantienen hasta la semana 48, para los pacientes que responden en la semana 16. Para la variable principal, se realizó el cálculo del tamaño muestral para obtener una diferencia de, al menos, el 20% frente a placebo. Si bien la diferencia alcanzada fue estadísticamente significativa y potencialmente clínicamente relevante, no es concluyente, pues el IC95% inferior está por debajo de la diferencia mínima buscada.

Tofacitinib también mostró mejoras significativas en otras variables relacionadas con la actividad de la enfermedad como ASDAS-PCR, BASFI y BASMI, aunque la diferencia en esta última no fue clínicamente relevante. Sin embargo, la magnitud del beneficio de tofacitinib en el tratamiento de la EA activa respecto a otros fármacos en esta indicación es difícil de determinar al no disponer de comparaciones directas con upadacitinib (inhibidor de JAK), anti-TNF o anti-IL17A.

En la actualidad, los datos de seguridad a largo plazo con tofacitinib en EA son limitados y el impacto en la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con eventos cardiovasculares recientes (< 6 meses) no ha sido determinado. En general, el perfil de seguridad de tofacitinib observado en pacientes con EA activa está en línea con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR y APs.

### DISCUSIÓN

El abordaje terapéutico de los pacientes con EA se basa en la combinación del tratamiento farmacológico y no farmacológico. Dentro del tratamiento farmacológico, los AINE a dosis plenas son eficaces para el control del dolor y la rigidez en un porcentaje importante de pacientes (respuesta ASAS20 de >70%, ASAS40 >50%, y 35% remisión parcial ASAS), así como una menor tasa de mortalidad con su uso (32, 33). Por este motivo, constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico en pacientes sintomáticos (17, 32, 33). En pacientes con actividad de la enfermedad persistentemente alta a pesar de la administración de AINE, se recomienda iniciar tratamiento con FAME. Los FAMEsc han mostrado eficacia modesta y su uso sólo se considera en aquellos pacientes que presentan artritis periférica asociada a la EspAax, por lo que en práctica clínica se inicia con un FAMEb, primero con un anti-TNF y, si no hay respuesta, bien se cambia a otro anti-TNF o a un anti-IL17A. Sin embargo, a pesar de estos tratamientos solo el 45-50% de los pacientes consiguen una respuesta ASAS40, y entre el 15% y el 20% logran la remisión (34).

Tofacitinib, inhibidor de las JAK, ha sido recientemente autorizado para el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, en base a los resultados del ensayo pivotal de fase III A3921120 (25, 27). Tofacitinib 5 mg BID mostró superioridad sobre el placebo en la respuesta ASAS20 (variable principal) en la semana 16 y en la respuesta ASAS40 (variable secundaria) en la semana 16. Las respuestas se mantuvieron desde la semana 16 hasta la semana 48 en los pacientes que recibieron tofacitinib. La eficacia de tofacitinib se mostró tanto en pacientes FAMEb-naïve como en los pacientes anti-TNF-RI o FAMEb-no RI.

Los análisis de subgrupos muestran resultados consistentes tanto para ASAS20 como para ASAS40 (25, 27). En el análisis post-hoc para ASAS20 en la semana 16 para los principales subgrupos, no se encontraron diferencias importantes, excepto para la región geográfica de América del Norte y el peso corporal, sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra dificulta cualquier conclusión. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin FAME concomitantes con respecto a los criterios de valoración ASAS40 y ASDAS-PCR, así como con y sin articulaciones inflamadas (27).

En el ensayo A3921120 se incluyeron numerosas variables secundarias con objeto de evaluar la eficacia de tofacitinib

en diferentes dominios de la enfermedad. La mayoría de los criterios de valoración secundarios que miden principalmente los signos y síntomas, la inflamación y los criterios de valoración de la calidad de vida proporcionan resultados de apoyo. Para otros dominios de la enfermedad, como la movilidad espinal y la entesitis, solo se observó un efecto limitado. El criterio ASDAS-PCR, que evalúa la actividad de la enfermedad, mostró una disminución estadísticamente significativa para tofacitinib en comparación con placebo en la semana 16 y en la semana 48. Se observó una disminución estadísticamente significativa de hsPCR para tofacitinib en comparación con placebo en la semana 16, así como mejora del índice BASMI (medida de la movilidad de la columna) en la semana 16 y en la semana 48, si bien no fue clínicamente relevante (<1 punto). También en los cuestionarios de calidad de vida de la EA (ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) se mostraron mejoras con tofacitinib en la semana 16 y en la semana 48, si bien algunos de los cuestionarios utilizados no son específicos de la enfermedad (27).

La población del estudio pivotal es representativa de la población con EA activa. Los criterios de inclusión y exclusión se consideran adecuados para seleccionar una población con EA activa teniendo en cuenta el perfil de seguridad de tofacitinib. Las características demográficas y de la enfermedad, así como el tratamiento previo estaban bastante equilibradas entre los dos grupos, con algunas excepciones (un mayor número de pacientes del grupo que recibió tofacitinib en comparación con el grupo placebo tenían antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y afectación articular periférica). Sólo unos pocos pacientes tenían manifestaciones extramucoloesqueléticas al inicio del estudio. No se han evaluado los cambios estructurales ni la reducción de dosis o cambio del intervalo de dosis en pacientes con EA después de la resolución de la inflamación tras el tratamiento con tofacitinib, por lo que no hay datos que respalden el cambio del intervalo de dosis.

El perfil de seguridad observado en pacientes con EA activa tratados con tofacitinib fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR y APs, y con el perfil de seguridad de upadacitinib en EA, si bien, los datos de seguimiento a largo plazo son limitados. Se debe tener en cuenta que algunos problemas de seguridad se manifiestan con el uso a largo plazo. Previo a la nueva nota informativa de seguridad de la AEMPS para tofacitinib (30), ya se habían publicado otras alertas de seguridad de tofacitinib, que recogían las recomendaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, a raíz de la revisión de la seguridad del PRAC de los inhibidores de la JAK en pacientes con enfermedades inflamatorias (35-38). En la nueva revisión del PRAC los riesgos observados (mayor incidencia de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad en pacientes con AR con ciertos factores de riesgo) se consideran efectos de clase y aplicables a todas las indicaciones aprobadas de los inhibidores de la JAK (30, 39, 40).

Aunque hay incertidumbre con respecto a la magnitud precisa de la eficacia a largo plazo de tofacitinib en EA, los resultados del estudio A3921120 parecen apoyar un beneficio del tratamiento con tofacitinib que se manifiesta al menos hasta la semana 48, si bien se deben considerar los nuevos hallazgos de seguridad (30) en el balance beneficio-riesgo.

Según una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos controlados con placebo de FAMEb en pacientes con EA con o sin exposición previa a FAMEb, las respuestas ASAS20/ASAS40 en la semana 12-16 para tofacitinib 5 mg BID en los estudios A3921119 y A3921120 fueron similares en comparación con adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab y secukinumab (27). Otra revisión sistemática mostró resultados similares (41)

Upadacitinib, otro inhibidor de las JAKs aprobado en EA en base a los resultados del ensayo fase III SELECT-AXIS 1 (34, 42), mostró eficacia superior a placebo en la variable principal ASAS40 en la semana 14, estadísticamente significativa (51,6% vs. 25,5%, respectivamente, diferencia 26,1%,  $p < 0,001$ ), la diferencia entre los grupos de tratamiento parece observarse ya en la semana 2 y la respuesta se mantuvo hasta la semana 64. Los resultados de 5 de las 10 variables secundarias clave en la semana 14 apoyaron los resultados de la variable principal, upadacitinib comparado con placebo dio lugar a mejoras en los componentes individuales de ASAS y otras medidas de la actividad de la enfermedad como ASDAS-PCR, SPARCC MRI, BASFI y BASDAI50, si bien, en las variables ASQoL, BASMI, MASES y WPAI upadacitinib no fue estadísticamente significativa (34). En el período controlado con placebo (0-14 semanas) del estudio SELECT-AXIS 1, se notificaron AA en el 62,4% de los pacientes del grupo de upadacitinib, AA graves en el 1,1% y un 2,2% suspendieron el tratamiento por AA. Los AA más frecuentes con upadacitinib fueron las infecciones (20,4%) aunque no se informaron infecciones graves. Otros AA frecuentes con upadacitinib fueron aumento de creatina-fosfocinasa, elevación de las transaminasas, diarrea, nasofaringitis, dolor de cabeza y en el grupo de placebo diarrea y náuseas (34). No se comunicaron muertes relacionadas con el tratamiento durante el estudio (34). Si bien, también se deben considerar los efectos de clase de los iJAK (32)

La eficacia de los anti-TNF en pacientes con EA activa se ha demostrado en 24 ensayos controlados aleatorios, con mejora en la actividad de la enfermedad en el 60% al 70% de los pacientes (43), así como en los resultados informados por los pacientes, en criterios de respuesta combinada y en la inflamación de la columna y sacroilíacas en las imágenes de resonancia magnética. Las comparaciones indirectas con metaanálisis en red de ensayos clínicos no han mostrado diferencias clínicamente significativas en la eficacia a corto plazo entre los anti-TNF en el tratamiento de la EA activa (44). En una revisión Cochrane se concluye que la calidad de la evidencia de los anti-TNF para mejorar los síntomas en EA es de moderada



a alta (45). Los datos de estudios observacionales sugieren que entre el 25 y el 40% de los pacientes que cambian de un anti-TNF a otro obtendrán respuesta significativa (mejora del 50% en el índice BASDAI) al segundo anti-TNF (46-48), sin embargo, en estos estudios, no todos los pacientes cambiaron de anti-TNF debido a su ineficacia. Las comparaciones directas entre las alternativas para pacientes que no tienen o no mantienen respuestas adecuadas a un primer anti-TNF se limitan a un ensayo de infliximab frente a su biosimilar, y un ensayo abierto de infliximab frente a etanercept (49, 50). Tampoco hay estudios que comparen directamente los riesgos y beneficios de las alternativas de tratamiento en pacientes que tienen contraindicaciones para el tratamiento con anti-TNF.

Otros FAMEb son los anti-IL17A, ixekizumab y secukinumab, autorizados para el tratamiento de la EA que no ha respondido al tratamiento convencional (51, 52). Ambos han demostrado superioridad frente a placebo en base a la tasa de respondedores en la escala ASAS40, tanto en pacientes que no habían recibido un anti-TNF como en los que habían sido previamente tratados.

Ixekizumab en el ensayo COAST-V en pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a AINE y FAMEb-naïve, la respuesta ASAS40 en la semana 16 fue del 48,1% con ixekizumab 80 mg cada 4 semanas, del 33,6% con adalimumab 40 mg cada 2 semanas y del 18,4% con placebo;  $p < 0,001$  en la población naïve a anti-TNF (51). En el estudio COAST-W en pacientes previamente tratados con al menos un anti-TNF (90% con respuesta previa inadecuada, 10% intolerantes), la respuesta ASAS40 en la semana 16 fue del 25,4% con ixekizumab 80 mg cada 4 semanas y del 12,5% con placebo (51). En ambos estudios, el resultado de las variables secundarias fue consistente con la variable principal (ASAS40). La eficacia alcanzada en la semana 16 se mantuvo hasta la finalización de la fase de extensión (semana 52). Con ixekizumab se observó una respuesta ASAS40 similar en los pacientes independientemente de los niveles de PCR inicial, las puntuaciones ASDAS iniciales y las puntuaciones SPARCC. Las reacciones adversas más frecuentes con ixekizumab son las reacciones en el lugar de la inyección e infecciones del tracto respiratorio superior (con mayor frecuencia nasofaríngeas) (51).

La eficacia de secukinumab en EspAax-nr activa se ha evaluado en dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo: MEASURE-1 y MEASURE-2 (52). Un 27% de los pacientes del estudio MEASURE-1 y un 33% en MEASURE-2 habían presentado una respuesta inadecuada a un anti-TNF. Secukinumab mostró eficacia frente a placebo en base a la tasa de respondedores en la escala ASAS20 (variable principal). Alcanzaron una respuesta ASAS40 (variable secundaria) el 36,1% de los tratados con secukinumab 150 mg y un 10,8% de los tratados con placebo (52). Los resultados de otras variables secundarias (ASAS 5/6, ASAS remisión parcial, BASDAI50) fueron consistentes con el obtenido en la variable principal. El subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF obtuvo unos

resultados de eficacia consistentes con los de la población de estudio. El efecto observado a las 16 semanas se mantuvo en la fase de extensión a las 52 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes con secukinumab son las infecciones de las vías respiratorias altas, herpes, rinorrea y diarrea.

Aunque no se dispone de ensayos comparativos de secukinumab o ixekizumab con los anti-TNF, las comparaciones indirectas muestran resultados comparables (17, 53, 54).

Un metaanálisis comparativo de tofacitinib 5 mg, upadacitinib 15 mg, filgotinib 200 mg, y secukinumab concluye que tofacitinib 5 mg fue el tratamiento más efectivo en EA, mientras que el resto de iJAK y secukinumab fueron tratamientos efectivos en pacientes con EA activa que tuvieron una respuesta insuficiente o intolerancia a los AINEs y no habían sido tratados con anti-TNF (55). Si bien, las limitaciones del metaanálisis relacionadas con la duración del tratamiento relativamente corta de 12 a 16 semanas, insuficiente para establecer los efectos a largo plazo del tratamiento, la heterogeneidad en el diseño de los estudios y las características de los pacientes, la inclusión de un número limitado de estudios, que no se evaluara adecuadamente los resultados de eficacia y seguridad de los iJAK y secukinumab en pacientes con EA, y sin potencia estadística suficiente para investigar la eficacia y seguridad relativas de los fármacos a estudio, hace que los resultados deban interpretarse con cautela (55).

La ausencia de comparaciones directas e indirectas ajustadas de tofacitinib con upadacitinib, secukinumab e ixekizumab y los anti-TNF $\alpha$  no permite concluir sobre la posible existencia de diferencias entre ellos en el control de enfermedad. Los datos de eficacia y seguridad con tofacitinib se limitan a 48 semanas de tratamiento.

Las guías de práctica clínica recomiendan priorizar el uso de anti-TNF $\alpha$  como primera línea de FAMEb de forma general en la EA debido a que éstos presentan una evidencia científica mucho más extensa y una mayor experiencia de uso (1). No hay preferencia de un anti-TNF frente a otro, en base a la eficacia y seguridad que presentan. En un metaanálisis de 14 ensayos clínicos (56) en EA con anti-TNF, no se encontraron diferencias. Por tanto, los anti-TNF se consideran alternativas terapéuticas, y la elección de un determinado anti-TNF se basará en el perfil concreto de cada paciente, sus preferencias y disponibilidad.

## CONCLUSIÓN

Tofacitinib, inhibidor potente y selectivo de las quinasas Janus (JAK), ha mostrado superioridad frente a placebo en un estudio fase III, con respuestas ASAS20 (variable principal) del 56,4% vs. 29,4%, respectivamente ( $p < 0,0001$ ) y respuestas ASAS40 (variable secundaria) del 41% vs. 13% ( $p < 0,0001$ ) en la semana 16. Esta eficacia se mantuvo hasta la semana 48, sin embargo, hay

incertidumbre en la magnitud del beneficio a más largo plazo.

El tratamiento con tofacitinib, redujo significativamente los signos y síntomas de la enfermedad en comparación con placebo en la semana 16, en pacientes adultos con EA activa con o sin tratamiento previo con FAMEb y en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a anti-TNF. Para otros dominios de la enfermedad, como la movilidad espinal y la entesitis, solo se observó un efecto limitado.

En general, el perfil de seguridad de tofacitinib en pacientes con EA activa es consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR y APs, si bien, los datos de seguimiento a largo plazo son limitados. Las reacciones adversas más frecuentes con tofacitinib en el estudio pivotal EA fueron las infecciones, elevación de las transaminasas, diarrea, cefaleas, hipercolesterolemia, neutropenia, anemia y riesgo de eventos cardiovasculares. Aunque la mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada y no se comunicaron muertes relacionadas con el tratamiento durante el ensayo pivotal, se deberá tener en cuenta que hay un aumento del riesgo de MACE, 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 terapéuticas. Asimismo, se utilizarán con cautela en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de los mencionados anteriormente. En los grupos de población anteriormente mencionados que deban ser tratados por no disponer de otra alternativa terapéutica, es necesario reducir la dosis para disminuir el riesgo de aparición de estas reacciones adversas graves. Además, se recomienda realizar en todos los pacientes un examen dermatológico periódico.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento con tofacitinib en pacientes con EA que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento.

Los resultados disponibles son limitados y la relevancia clínica no es concluyente, tanto por el reducido número de pacientes, como por la falta de datos de seguimiento a largo plazo y la ausencia de comparador activo. En ausencia de comparaciones directas e indirectas ajustadas con FAMEb o con upadacitinib que demuestren diferencias en términos de eficacia y/o seguridad, y teniendo en cuenta que con upadacitinib no se incluyeron pacientes que hubiesen fracasado a una o varias terapias biológicas previas, tofacitinib es una opción terapéutica en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional en los que no se puedan utilizar FAMEb o cuando la respuesta a estos no sea la deseada, únicamente cuando no se disponga de otra alternativa terapéutica.

Teniendo en cuenta que los FAMEb presentan un mayor nivel de evidencia y más experiencia de uso, se debería

priorizar la utilización de anti-TNF como primera línea de FAMEb de forma general en la EA. Tras fracaso de los anti-TNF únicamente los inhibidores de la IL-17 han mostrado ser eficaces en pacientes con EA

## 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 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.*

## ABREVIATURAS

**AINE:** antiinflamatorio no esteroideo.

**APs:** artritis psoriásica.

**ASAS:** Assessment of SpondyloArthritis international Society.

**ASAS20** (criterio de Respuesta ASAS20): Mejoría relativa de al menos un 20% y un cambio absoluto de al menos 2/10 en al menos 3 de los 4 dominios principales (: evaluación global del paciente, dolor, función física y rigidez matutina), sin empeoramiento en el dominio restante.

**ASAS40** (criterio de Respuesta ASAS40): Mejoría relativa de al menos un 40% y un cambio absoluto de al menos 2/10 en al menos 3 de los 4 dominios principales (evaluación global del paciente, dolor, función física y rigidez matutina), sin empeoramiento en el dominio restante.

**ASDAS:** puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, por sus siglas en inglés). Es un índice compuesto que combina las siguientes 5 variables de actividad de la enfermedad: dolor espinal, dolor/inflamación de las articulaciones periféricas, duración de la rigidez matutina, PtGA y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs). Las puntuaciones más altas indican una enfermedad más activa.

**ASDAS-PCR:** la puntuación de ASDAS se puede clasificar en estados de actividad de la enfermedad y categorías de respuesta por PCR (enfermedad inactiva, actividad de enfermedad baja, importante o clínicamente)

**ASQoL:** Cuestionario de calidad de vida de la espondilitis anquilosante (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, por sus siglas en inglés). Consta de 18 ítems y evalúa conceptos como la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, el funcionamiento emocional, el dolor, la fatiga y los problemas de sueño.

**BASDAI:** índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease*

*Activity Index*, por sus siglas en inglés). Evalúa los niveles de actividad de la enfermedad y consta de 6 preguntas relacionadas con los 5 síntomas principales de EA: fatiga, dolor de columna, dolor/inflamación de las articulaciones periféricas, entesitis y rigidez matutina.

**BASFI:** índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath. Evalúa las limitaciones funcionales en la EA (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, por sus siglas en inglés). Evalúa la capacidad del sujeto para realizar actividades como vestirse, agacharse, alcanzar, girar y subir escalones.

**BASMI:** índice de movilidad espinal en pacientes con EA (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, por sus siglas en inglés).

**BASMIlin:** La puntuación compuesta de BASMI lineal (BASMIlin) se calculó utilizando los componentes de BASMI: flexión lumbar lateral; distancia del trago a la pared, flexión lumbar, rotación intermaleolar y cervical. Los puntajes para cada evaluación van de 0 a 10, y el puntaje total de BASMIlin es el promedio de los 5 puntajes de evaluación. Las puntuaciones más altas indican una disminución de la movilidad de la columna.

**BID:** dos veces al día.

**EA:** Espondilitis Anquilosante.

**EspA:** Espondiloartritis.

**EspAax:** Espondiloartritis axial.

**EspAax-nr:** Espondiloartritis axial no radiográfica.

**FAME:** fármacos modificadores de la enfermedad.

**FAMEb:** fármacos modificadores de la enfermedad biológicos.

**FAMEsc:** fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales.

**FAMEsd:** fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos.

**HAQ-DI:** medida de la función física, índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, por sus siglas en inglés).

**JAK:** quinasas de Janus.

**MASES:** Puntuación de entesitis por espondilitis anquilosante de Maastricht (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Entthesis*, por sus siglas en inglés).

**mSASSS** (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, por sus siglas en inglés): medida de resultado primaria en la evaluación de la eficacia de los tratamientos para la EA en términos de progresión del daño estructural.

**PCR:** proteína C reactiva.

**Remisión parcial ASAS:** puntuación absoluta de  $\leq 2$  unidades para cada uno de los 4 dominios identificados anteriormente.

**SPARCC:** puntuación de resonancia magnética (RM) de la columna vertebral del Consorcio Canadiense de Investigación en espondiloartritis (escala de 23 unidades discovertebrales).

**WPAI:** Productividad laboral y deterioro de la actividad.

## REFERENCIAS

1. EspoGuía 2018. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización de la EspoGuía 2015. Sociedad Española de Reumatología (SER). Disponible en: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualización-2017\\_DEF\\_web.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualización-2017_DEF_web.pdf).
2. Denis Poddubnyy. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1; 59(Suppl4):iv6-iv17. doi: 10.1093/rheumatology/keaa250
3. Boel A, Molto A, van der Heijde D et al. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1545-9.
4. Wang R, Ward MM, et al. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar; 30(2):137-143. doi: 10.1097/BOR.0000000000000475.
5. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014; 53(4):650-7.
6. Quilis N, Sivera F, Seoane-Mato D, Antón-Pagés F, Añez G, Medina F, Garrido L, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in Spain: EPISER2016 Study. *Scand J Rheumatol*. 2019;00:1-4. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1669704>
7. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010; 28(4):498-503.
8. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017; 390:73-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31591-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31591-4).
9. Hanson A, Brown MA. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Aug;43(3):401-414. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.006.
10. Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(6 Suppl 28):S6-10.
11. Dougados M and Baeten D, "Spondyloarthritis," *The Lancet*. 2011; 377 (9783):2127-2137.
12. Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, vol.4, no.6, pp.413-422, 2012.
13. Bacchiega AB, Balbi GG, Ochtrop ML, de Andrade FA, Levy RA and Baraliakos X. Ocular involvement in patients with spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2017;56(12):2060-2067.
14. Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewe RB. Comorbidities in patients with

- spondyloarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2012;38(3):523-38.
15. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Current rheumatology reports*. 2014;16(8):434.
  16. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. *Neurosurgical Focus*. 2008; 24(1).
  17. 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 Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct;71(10):1285-1299. doi: 10.1002/acr.24025.
  18. Gratacos J, Diaz del Campo Fontecha P, Fernandez-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, De Miguel Mendieta E, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. *Reumatol Clin*. 2018; 14(6): 320-333.
  19. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2022 Oct 21;ard-2022-223296. doi: 10.1136/ard-2022-223296. .
  20. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317.
  21. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, Rahman MU, Dijkmans B, Geusens P, Vander Cruyssen B, Collantes E, Sieper J, Braun J. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun; 70(6):973-81. doi: 10.1136/ard.2010.147744.
  22. Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F, Forien M, Gardette A, Pasquet B, et al. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2012 May 14;14(3):R115. doi: 10.1186/ar3841.
  23. Ortolan A, Webers C, Sepriano A. Efficacy and safety of non-pharmacological and pharmacological non-biological interventions: a systematic literature review Informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis, 2022.
  24. Plana-Veret C, Seoane-Mato D, Goicoechea García C, Vidal-Fuentes J. Evaluación del dolor en consultas de reumatología españolas: Estudio EVADOR. *Reumatología Clínica*, Vol 17, Issue 2, 2021; 88-96
  25. Ficha Técnica de Xeljanz® (tofacitinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf). (Acceso diciembre 2021).
  26. Deodhar A, Sliwiska-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*. 2021 Apr 27;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601.
  27. European Public Assessment Report (EPAR) de Xeljanz® (tofacitinib). Procedure No. EMEA/H/C/004214/II/0035. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-004214-ii-0035-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-004214-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf). (Acceso diciembre 2021).
  28. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis (EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1, Corr 1\*). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-Espondiloarthritis-Axial>.
  29. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Baraliakos X, Landewé R, Richards HB, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2019; 58 (3): 388–400. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key128>
  30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Notas de seguridad. Categoría: medicamentos de uso humano, farmacovigilancia. Referencia: MUH (FV), 08/2022. 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/> (Acceso noviembre 2022)
  31. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis [ID3865] In development [GID-TA10771]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10771>.
  32. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756–65.
  33. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1438–43.
  34. European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación (EPAR) de Rinvoq® (upadacitinib). Procedimiento EMEA/H/C/004760/II/0005. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
  35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota de seguridad. Xeljanz® (tofacitinib): nuevas precauciones de uso. Referencia: MUH (FV), 10/2021. Disponible en:

- <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/xeljanz-tofacitinib-nuevas-precauciones-de-uso/>
36. AEMPS. Nota Informativa. Tofacitinib (Xeljanz®): nuevas restricciones de uso. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Referencia: MUH (FV),18/2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/tofacitinib-xeljanz-nuevas-restricciones-de-uso/>
37. AEMPS. Tofacitinib (Xeljanz®): restricciones provisionales de uso por motivos de seguridad. Se contraindica el uso de 10 mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar. Referencia: MUH (FV), 7/2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/tofacitinib-xeljanz-restricciones-provisionales-de-uso-por-motivos-de-seguridad-se-contraindica-el-uso-de-10-mg-2-veces-al-dia-en-pacientes-con-alto-riesgo-de-embolia-pulmonar/>
38. European Medicines Agency (EMA). EMA (PRAC) starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-safety-review-janus-kinase-inhibitors-inflammatory-disorders>
39. EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>
40. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>
41. Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017 Jul;36(7):1569-1577. doi: 10.1007/s10067-017-3693-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551823>
42. Ficha Técnica de Rinvoq® (upadacitinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf). (Acceso diciembre 2021).
43. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, et al. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-8.
44. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$  Inhibitors in ankylosing spondylitis: a systematic review and bayesian network metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):481-490. doi: 10.3899/jrheum.170224.
45. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandu M, Tugwell P, Wells GA. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005468. DOI: 10.1002/14651858.CD005468.pub2. Accessed 02 June 2022.
46. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R117.
47. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor-alpha agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2011;50:714-720.
48. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther* 2016;18:71.
49. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1605-12.
50. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, Triolo G. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30:1437-40.
51. Ficha Técnica de Taltz® (ixekizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_en.pdf). (Acceso diciembre 2021).
52. Ficha Técnica de Cosentyx® (secukinumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_es.pdf). (Acceso diciembre 2021).
53. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, 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 Rheumatol* 2019;71(4):599-611.
54. Poddubnyy D, Sieper J. What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor alpha, interleukin 17, or both? *Rheumatology (Oxford)* 2017;57(7):1145-50.
55. Lee YH. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors and Secukinumab in Patients with

- Active Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacology*. 2022 Jul 11:1-8. doi: 10.1159/000525627.
56. Chen C, Zhang XL, Xiao L, Zhang XS, Ma XL. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(11).
  57. Ficha Técnica de Remicade® (infliximab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf). (Acceso diciembre 2021).
  58. Ficha Técnica de Enbrel® (etanercept). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf). (Acceso diciembre 2021).
  59. Ficha Técnica de Humira® (adalimumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf). (Acceso diciembre 2021).
  60. Ficha Técnica de Cimzia® (certolizumab pegol). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_es.pdf). (Acceso diciembre 2021).
  61. Ficha Técnica de Simponi® (golimumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_es.pdf). (Acceso diciembre 2021).

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

#### 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 Sociedad Española de Reumatología, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Liga Reumatológica Española, la Asociación ConArtritis, la Asociación Española con la Osteoporosis y la Artrosis, la Coordinadora Española de Asociaciones de Espondiloartritis, la Liga Reumatológica Catalana, la Liga Reumatológica Galega y la Fundación Internacional de Artrosis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

**ANEXO**

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (25, 42, 51, 52, 57-61)

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares									
Nombre	TOFACITINIB	UPADACITINIB	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB PEGOL	GOLIMUMAB	IXEKIZUMAB	SECUKINUMAB
<b>Presentación</b>	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos de liberación prolongada	Vial	Jeringa precargada o viales + jeringas	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada	Pluma precargada	Pluma precargada	Jeringa o pluma precargada
<b>Posología</b>	5mg 2 veces al día	15 mg/día	5 mg/ kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente 5 mg/kg cada 6 a 8 semanas	25 mg 2 veces a la semana o 50 mg cada semana	40 mg en semanas alternas	400 mg semanas 0, 2 y 4, posteriormente 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas. Después de al menos 1 año de tratamiento, en pacientes con remisión mantenida, considerar dosis mantenimiento 200 mg cada 4 semanas	50 mg cada 4 semanas	160 mg semana 0 y posteriormente 80 mg cada 4 semanas	150 mg semana 0, 1, 2, 3 y 4, y luego mensualmente durante la fase de mantenimiento De acuerdo, a la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg
<b>Indicación aprobada en FT</b>	AR, AP, CU, Artritis Idiopática Juvenil y EA	AR, AP, dermatitis atópica y EA	AR, AP, EA, EC, CU y psoriasis	AR, AP, psoriasis, Artritis Idiopática Juvenil y EspAax (EA y EspAx-nr)	AR, AP, artritis asociada a entesitis, artritis Idiopática juvenil, psoriasis, uveítis, hidradenitis supurativa, EC, CU, EspAax (EA y EspAx-nr)	AR, AP, psoriasis en placas, EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, AP, CU, EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, AP, EspAax (EA y EspAax-nr)	Psoriasis em placas, AP, EspAax (EA y EspAax-nr)
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibidor potente, selectivo y reversible de la familia de los JAK	Inhibidor selectivo y reversible de las janus quinasas ( JAK)	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibición de IL-17A e IL-17A/F	Inhibición de IL-17A
<b>Efectos adversos</b>	Neumonía, infección por herpes zoster, infección del tracto urinario, celulitis, diverticulitis y apendicitis. Infecciones oportunistas	IRVA, bronquitis, gripe, herpes zóster, herpes simple, neutropenia, hipercolesterolemia, tos, náuseas, dolor de cabeza, foliculitis, dolor abdominal, acné,	Reacciones en zona de inyección. Infecciones del TRS, sinusitis, neumonía, bronquitis infecciones por herpes, influenza, cistitis, cefalea, fiebre, dolor	Reacciones en zona de inyección. Infecciones del TRS, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas, cefalea, rinitis, mareo, molestias	Reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón) e infecciones (IRVA, infecciones de tracto respiratorio inferior, neumonía, sinusitis,	Reacciones en zona de inyección, exantema, náuseas, hepatitis, hipertensión, leucopenia, infecciones bacterianas y víricas, migraña, alteraciones sensitivas, trastornos	Reacciones en zona de inyección. IRVA, celulitis, influenza, infecciones fúngicas bronquitis,	IRVA, Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo), dolor orofaríngeo, náuseas y reacciones en el lugar de la inyección	Infección de vías respiratorias superiores, diarrea, náuseas, fatiga, herpes oral, pie de atleta, cefalea y rinorrea



Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares									
Nombre	TOFACITINIB	UPADACITINIB	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB PEGOL	GOLIMUMAB	IXEKIZUMAB	SECUKINUMAB
	como TB. Aumento dosis dependiente de TEV (TVP y EP) con respecto a los inhibidores del TNF Efecto clase iJAK; mayor incidencia de neoplasias malignas, MACE, infecciones graves, TEV y mortalidad en pacientes con ciertos factores de riesgo.	pirexia, aumento CPK, ALT y AST, aumento de peso y aumento de riesgo cardiovascular Efecto clase iJAK; mayor incidencia de neoplasias malignas, MACE, infecciones graves, TEV y mortalidad en pacientes con ciertos factores de riesgo.	abdominal, edema, fatiga, insomnio, dolor de espalda, mialgia, diarrea, estreñimiento, ERGE, conjuntivitis	gastrointestinales, reacciones alérgicas, prurito y fiebre.	nasofaringitis y neumonía por herpes virus), leucopenia, anemia, rash y dolor del músculo esquelético.	vasculares, hipertensión y trastornos de la sangre y/o del sistema linfático	anemia, depresión, sinusitis, abscesos, insomnio, depresión, trastornos GI, asma, prurito, erupción y dermatitis		
<b>Contraindicaciones</b>	Tuberculosis activas, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas. Insuficiencia hepática grave. Embarazo y lactancia.	Embarazo, lactancia, TB activa o infecciones graves activas. insuficiencia hepática grave.	Embarazo, lactancia, TB o infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas e IC moderada o grave (clase III/IV NYHA)	Embarazo, lactancia, sepsis o riesgo de sepsis e infecciones activas	Embarazo, lactancia TB activa u otras infecciones graves u oportunistas y en IC moderada o grave (clase III/IV NYHA)	Embarazo, lactancia TB activa u otras infecciones graves u oportunistas y en IC moderada o grave (clase III/IV NYHA)	Embarazo, lactancia TB activa u otras infecciones graves u oportunistas y en IC moderada o grave (clase III/IV NYHA)	Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. tuberculosis activa	Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. tuberculosis activa
<b>Conveniencia</b>	Administración vía oral	Administración vía oral	Administración intravenosa. Perfusión intravenosa durante un periodo no inferior a 2 horas. Administración por personal sanitario especializado	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección





## REvalMed SNS

### Comisión Permanente de Farmacia

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares									
Nombre	TOFACITINIB	UPADACITINIB	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB PEGOL	GOLIMUMAB	IXEKIZUMAB	SECUKINUMAB
<b>Utilización de recursos</b>	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	Administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día
<b>Otras características diferenciales</b>	Administración oral	Administración oral	Administración IV semana 2, 6 y cada 8 semanas	Administración SC 1 ó 2 veces en semana	Administración SC en semanas alternas. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada y en caso de espondiloartropatía pediátrica, se deberá estudiar y personalizar la posología	Administración SC, semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2 semanas. El fármaco no ha sido estudiado en poblaciones pediátricas ni en mayores de 65 años, por lo que será necesario ajustar la posología por el médico prescriptor.	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes)	Administración SC, una vez al mes. La información en pacientes $\geq 75$ años es escasa. No se ha estudiado en IH ni en IR	Administración SC semana 0, 1, 2, 3 y 4, posteriormente cada 4 semanas. No se ha estudiado en IH ni en IR
<p><b>Abreviaturas:</b> ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CPK: creatinina fosfoquinasa; AR: Artritis reumatoide; AP: artritis psoriásica; EA: Espondilitis anquilosante; EspAax: espondiloartritis axial; EspAax-nr: espondiloartritis axial no radiográfica; EC: Enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IC: insuficiencia cardiaca; IH: Insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IRVA: Infecciones respiratorias de las vías altas; JAK: Janus quinasa; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; TRS: tracto respiratorio superior; TB: tuberculosis; SC: subcutánea; IV: intravenoso; GI: gastrointestinal; TEV: enfermedad tromboembólica; TVP: trombosis venosa profunda y EP: embolismo pulmonar.</p> <p><i>La espondilitis anquilosante (EA) también conocida como espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r)</i></p>									

**Tabla 3. Resultados de criterios de valoración de eficacia seleccionados en la semana 16 y la semana 48 del estudio A3921120.**

	Week 16			Week 48	
	Tofacitinib 5 mg BID (N = 133)	Placebo (N = 136)	Difference From Placebo	Tofacitinib 5 mg BID (N = 133)	Placebo ->Tofacitinib 5 mg BID (N = 136)
<i>Primary efficacy endpoint (subject to hierarchical testing procedure for global Type I error-control)</i>					
ASAS20 response, n (%)	75 (56.39)	40 (29.41)	27.08***	87 (65.41)	82 (60.29)
[N1] or [95% CI] <sup>a</sup>	[129]	[131]	[15.89, 38.28]	[112]	[112]
<i>Key secondary efficacy endpoint (subject to hierarchical testing procedure for global Type I error-control)</i>					
ASAS40 response, n (%)	54 (40.60)	17 (12.50)	28.17***	67 (50.38)	61 (44.85)
[N1] or [95% CI] <sup>a</sup>	[129]	[131]	[18.26, 38.09]	[112]	[112]
<i>Secondary efficacy endpoints (subject to hierarchical testing procedure for global Type I error-control)</i>					
ΔASDAS(CRP), LSM (SE)	-1.36 (0.073)	-0.39 (0.073)	-0.98***	-1.70 (0.087)	-1.50 (0.086)
[N1] or [95% CI] <sup>b</sup>	[129]	[131]	[-1.16, -0.79]	[100]	[103]
ΔhsCRP (mg/dL), LSM (SE)	-1.05 (0.096)	-0.09 (0.096)	-0.96***	-1.17 (0.081)	-1.11 (0.080)
[N1] or [95% CI] <sup>b</sup>	[129]	[131]	[-1.20, -0.72]	[100]	[103]
ΔASQoL, LSM (SE)	-4.03 (0.404)	-2.01 (0.405)	-2.02**	-5.97 (0.454)	-4.70 (0.451)
[N1] or [95% CI] <sup>c</sup>	[129]	[130]	[-3.03, -1.01]	[112]	[112]
ΔSF-36v2 PCS, LSM (SE)	6.69 (0.588)	3.14 (0.590)	3.55***	8.81 (0.720)	7.39 (0.714)
[N1] or [95% CI] <sup>c</sup>	[129]	[130]	[2.09, 5.02]	[112]	[111]
ΔBASMI Score (Linear Method), LSM (SE)	-0.63 (0.060)	-0.11 (0.060)	-0.52***	-0.69 (0.074)	-0.54 (0.073)
[N1] or [95% CI] <sup>b</sup>	[129]	[131]	[-0.67, -0.37]	[100]	[103]
ΔFACIT-F Total score, LSM (SE)	6.54 (0.795)	3.12 (0.794)	3.43**	9.54 (0.897)	7.35 (0.891)
[N1] or [95% CI] <sup>b</sup>	[129]	[131]	[1.44, 5.42]	[112]	[111]
<i>Secondary efficacy endpoints (subject to hierarchical testing procedure for Type I error-control within the family of ASAS responses)</i>					
ΔPGA, LSM (SE)	-2.47 (0.204)	-0.91 (0.204)	-1.56***	-3.47 (0.225)	-2.94 (0.223)
[N1] or [95% CI] <sup>b</sup>	[129]	[131]	[-2.07, -1.05]	[112]	[112]
ΔTotal back Pain, LSM (SE)	-2.57 (0.191)	-0.96 (0.191)	-1.62***	-3.57 (0.220)	-2.87 (0.218)
[N1] or [95% CI] <sup>b</sup>	[129]	[131]	[-2.10, -1.14]	[113]	[112]
ΔBASFI, LSM (SE)	-2.05 (0.170)	-0.82 (0.169)	-1.23***	-2.61 (0.196)	-2.32 (0.195)
[N1] or [95% CI] <sup>b</sup>	[129]	[131]	[-1.66, -0.80]	[113]	[113]
ΔInflammation, LSM (SE)	-2.69 (0.185)	-0.97 (0.185)	-1.72***	-3.46 (0.214)	-2.90 (0.213)
[N1] or [95% CI] <sup>b</sup>	[129]	[131]	[-2.18, -1.25]	[113]	[113]

Nominal \*p<0.05; \*\*p<0.001; \*\*\*p<0.0001

N = Number of patients in FAS. N1 = Number of patients with observation at visit. n: Number of responses (Percentages were based on N).

a. Normal approximation adjusting for the stratification factor (prior treatment history: bDMARD-naive versus TNFi-IR or bDMARD Use [Non-IR]) derived from clinical database via CMH approach was used. Missing response was considered as non-response.

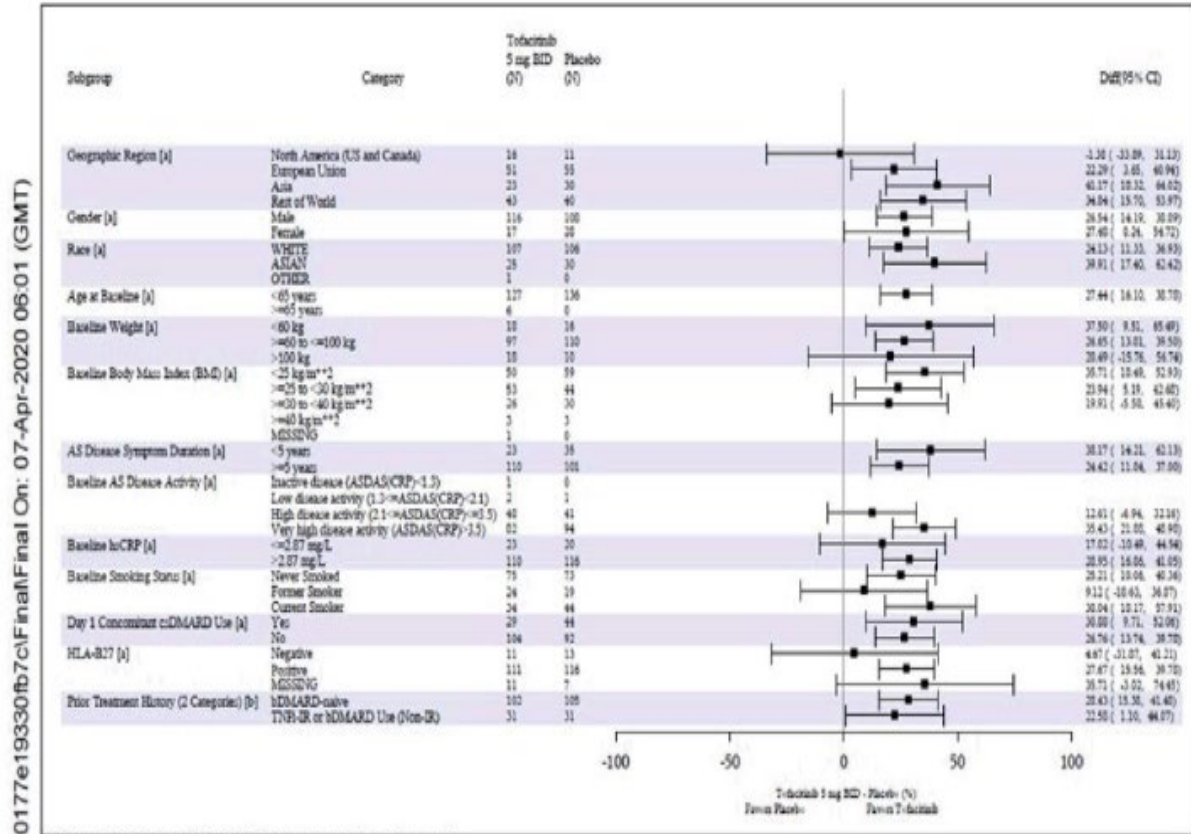
b. MMRM included fixed effect of treatment group, visit, and treatment-group by visit interaction, stratification factor derived from clinical database, stratification-factor by visit interaction, baseline value, and baseline-value by visit interaction; an unstructured covariance matrix was used. Missing value was not imputed. Results at Week 16 were from 1 MMRM model fitted using data up to Week 16 for the 2 treatments: tofacitinib 5 mg BID and placebo (Week 16 Analysis). Results at Week 48 were from another MMRM model fitted using data up to Week 48 for the 2 treatments: tofacitinib 5 mg BID and placebo -> tofacitinib 5 mg BID (Week 48 Final Analysis).

c. ANCOVA model that included fixed effects of treatment group, stratification factor derived from clinical database, and baseline value, was fitted using data at Week 16 for the 2 treatments: tofacitinib 5 mg BID and placebo for Week 16 Analysis only. Missing value was not imputed. Results at Week 16 were from this ANCOVA model. Results at Week 48 were from another MMRM model fitted using data up to Week 48 for the 2 treatments: tofacitinib 5 mg BID and placebo -> tofacitinib 5 mg BID (Week 48 Final Analysis).

Results at Week 16 were based on the Week 16 Analysis data: data cutoff 19DEC2019, data snapshot 29JAN2020. Results at Week 48 were based on Week 48 Final Analysis.



Figura 2: Forest Plot del análisis de subgrupos de la tasa de respuesta ASAS20 en la semana 16 (Población total del estudio A3921120 (Estudio AS-I) (27)



090177e19330fb7c1finalFinal On: 07-Apr-2020 06:01 (GMT)

n: Number of subjects in FAS. #NA= Missing response as non-response.  
 Full Analysis Set (FAS) - All subjects who were randomized to the study and received at least one dose of the randomized investigational product.  
 [a] Normal approximation adjusting for the stratification factor (prior treatment history: DMARD-naive vs TNF-IR or DMARD Use (Non-IR)) derived from clinical database via CMH approach was used for each category of a subgroup variable. [b] Normal approximation was used for each category of a subgroup variable.  
 ASAS20 response was defined as ≥20% and ≥1 unit improvement in at least 3 domains on a scale of 0-10 and no worsening of ≥20% and ≥1 unit in the remaining domains.  
 At a subgroup category, when one of the two treatment groups in comparison had 0 subject, no formal comparison was made. When response rate of 0% or 100% was observed in both treatment groups in comparison and in both strata, no formal comparison was performed. These included 'Other' for Race, '≥ 65 years' for Age at Baseline, '≥40 kg/m<sup>2</sup>' and 'Missing' for Baseline BMI, 'Inactive Disease' and 'Low Disease Activity' for Baseline AS Disease Activity.  
 PFIZER CONFIDENTIAL 3074 Creation: 31JAN2020 (21:10) Source Data: adas Output File: ..\unblind\_1120\A3921120\adas\_6002 Date of Generation: 01APR2020 (08:38)