

# Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

# Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide

Ciudad de Lima / Perú / Abril de 2019

---

*Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Dr. Hans Vásquez Soplopucó**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
**Directora General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD  
PÚBLICA**

---

***Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a solicitud de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

---

***Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### Autor

María Calderón<sup>1</sup>

### Revisores

Romina Tejada<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Tofacitinib para el tratamiento de artritis reumatoide. Elaborado por María Caderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Abril de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 02-2019.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

***Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **TABLA DE CONTENIDO**

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO .....	12
III. MÉTODO.....	13
IV. RESULTADOS .....	15
V. CONCLUSIONES.....	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES .....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	22
VIII. FINANCIAMIENTO .....	22
IX. REFERENCIAS .....	22
X. ANEXOS.....	25

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a solicitud de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica de curso crónico, causa multifactorial y origen autoinmune. El diagnóstico y tratamiento tempranos de la AR pueden evitar o disminuir sustancialmente la progresión del daño articular en hasta el 90% de los pacientes, previniendo así una discapacidad irreversible. En general el manejo de AR tiene una gama de alternativas como los fármacos antireumáticos modificadores de enfermedad (FARME) sintéticos convencionales (metrotexate [MTX], leflunomida, sulfasalazina) usados comúnmente como primera línea; glucocorticoides (GC); FARME biológicos; FARME biosimilares y FARME inhibidores dirigidos a quinasas como tofacitinib y baricitinib.
- El citrato de tofacitinib (TOFA), anteriormente conocido como tosacitinib, es un medicamento administrado por vía oral catalogado como FARME dirigido de molécula pequeña. El mecanismo de acción de TOFA es bloquear las enzimas llamadas quinasas de Janus (JAK) que están asociadas a la inflamación de las articulaciones en la AR, y que provocan dolor, hinchazón y rigidez de la articulación.
- La evidencia con respecto a TOFA es abundante. Basados en una RS de confianza críticamente baja que incluyó cinco ECAs, TOFA en monoterapia, en dosis de 5mg y 10mg, obtuvo mejores resultados con respecto a índices de enfermedad reumática (ACR20/50/70), resultados radiológicos y de calidad de vida que MTX en el tratamiento de primera línea de AR. En pacientes refractarios a MTX, TOFA en monoterapia presentó también mejores resultados en los índices de enfermedad reumática frente a placebo en dosis de 5mg a más. No se encontró evidencia de TOFA en monoterapia frente a otros FARME en pacientes refractarios a MTX.
- No se encontró información sobre el uso de terapias combinadas de TOFA y otros FARME como tratamiento de primera línea. En el caso de pacientes refractarios a MTX, TOFA+MTX tuvo similares resultados a adalimumab+MTX.
- Las GPC y ETS identificadas recomiendan TOFA+MTX como una alternativa en pacientes con AR de alta actividad o que han fallado al tratamiento previo con MTX. Si bien TOFA como monoterapia se considera una alternativa no existe evidencia de buena calidad al respecto.

*Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a solicitud de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

#### a. Cuadro clínico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica de curso crónico, de causa multifactorial y origen autoinmune. Se caracteriza por causar dolor y daño articular que progresivamente puede llegar a discapacidad teniendo un alto impacto en la calidad de vida del paciente. El diagnóstico y tratamiento tempranos de la AR pueden evitar o disminuir sustancialmente la progresión del daño articular en hasta el 90% de los pacientes, previniendo así una discapacidad irreversible. En general el manejo de AR tiene una gama de alternativas como los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME) sintéticos convencionales (metrotexate [MTX], leflunomida, sulfasalazina) usados comúnmente como primera línea; glucocorticoides; FARME biológicos; FARME biosimilares y FARME inhibidores específicos de las enzimas quinasas de Janus (JAK) como tofacitinib y baricitinib.

#### b. Tecnología sanitaria

El citrato de tofacitinib (TOFA), es un medicamento administrado por vía oral catalogado como FARME dirigido de molécula pequeña. El mecanismo de acción de TOFA es bloquear las enzimas JAK que están asociadas a la inflamación de las articulaciones en la AR, y que provocan dolor, hinchazón y rigidez de la articulación.

### OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de tofacitinib en artritis reumatoide.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: Medline (PubMed), LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de reumatología y agencias de tecnologías sanitarias que

---

*Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

## **RESULTADOS**

Los resultados de eficacia y seguridad se dividieron de acuerdo al esquema de tratamiento: TOFA en monoterapia (una RS con cinco ECA), y TOFA en combinación con FARME (una RS y un ECA), y dentro de éstos, de acuerdo a si el tratamiento era de 1ª o 2ª línea. Se identificaron dos GPC y dos ETS. No se encontraron EE de Perú.

### **TOFA en monoterapia**

En el año 2018, se publicó una RS (con cinco ECAs sobre TOFA) para evaluar la eficacia y seguridad de FARME biológicos y sintéticos dirigidas como monoterapia en el tratamiento de AR.

#### ***Tratamiento de primera línea***

Un ECA comparó la monoterapia con TOFA frente a monoterapia con MTX. A los seis meses, TOFA tuvo mayor número de pacientes que obtuvieron una remisión según puntaje de ACR20/50/70. A los dos años, las tasas de remisión de ACR20/50/70 aún eran significativamente más altas con TOFA que con MTX. Los resultados radiológicos también mejoraron significativamente a las 24 semanas con TOFA frente a MTX; y las escalas de calidad de vida a los 3, 6, 12 y 24 meses.

#### ***Tratamiento de segunda línea (refractarios a MTX)***

Cuatro estudios incluyeron pacientes tratados con TOFA (a diferentes dosis) frente a placebo. Dos estudios reportan tasas de respuesta de ACR20/50/70 más altas para TOFA frente a placebo, a las 6 y 12 semanas de tratamiento. Otro estudio, también encontró tasas de respuesta más altas, pero sólo en el indicador ACR20 con la monoterapia con TOFA que con el placebo a las 12 semanas de tratamiento. Finalmente, un cuarto estudio reportó tasas de respuesta de ACR20 más altas en el grupo que recibió TOFA frente a placebo a las 12 semanas; y de ACR50/70 a las 12 y 24 semanas.

### **TOFA combinado con otras FARME**

#### ***Tratamiento de primera línea***

En el año 2017 (búsqueda 2015) se publicó una RS Cochrane para evaluar la eficacia y seguridad de FARME biológicos y TOFA en pacientes adultos con diagnóstico de AR que no han recibido

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

previamente MTX. En esta RS no se identificó ningún estudio que incluyera TOFA combinado con otros FARME.

### ***Tratamiento de 2ª línea (refractarios a MTX)***

Se identificó un ECA (2017) que comparaba TOFA+MTX vs TOFA vs otro FARME+MTX. A los seis meses, la respuesta ACR50 se logró en 46% (173/276) de pacientes con TOFA+MTX, 38% (147/348) en TOFA y 44% (169/286) en adalimumab+MTX. Se evidenció no inferioridad para TOFA+MTX frente a versus adalimumab+MTX (diferencia 2%; IC95% -6 a 11]); pero no para TOFA frente a adalimumab+MTX (diferencia: -6; IC95%: -14 a 3) ni TOFA+MTX (diferencia: -8; IC95%: -16 a 1). Las tasas de abandono del estudio por eventos adversos fueron de 6% (23/384) en monoterapia con TOFA, 7% (26/376) en TOFA+MTX y 9% (36/386) en adalimumab+MTX.

Dos GPC (Estados Unidos de América 2015 y Europa 2017) de manejo de AR recomiendan el uso de TOFA en diferentes indicaciones. Las dos coinciden en recomendar la tecnología ante la falla de tratamiento con FARME convencionales (como MTX). Además, la primera GPC recomienda TOFA en pacientes con alta actividad de AR.

Una ETS del Reino Unido recomienda TOFA como una opción para el tratamiento de la AR en adultos cuya enfermedad ha respondido de manera inadecuada al tratamiento intensivo, combinado con un FARME sólo si la enfermedad es grave. Además, TOFA puede usarse como monoterapia para adultos a los que no se les puede indicar MTX. Otra ETS canadiense recomienda TOFA+MTX en pacientes con AR con actividad moderada a severa y TOFA monoterapia en aquellos que no son tolerantes a MTX, sólo si se demuestra una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FARME biológicos. Finalmente, una ETS chilena (2017) reconoce los beneficios de TOFA en pacientes con AR refractaria a tratamiento con FARME convencionales, por lo que se incluye dentro de las tecnologías de reembolso.

## **CONCLUSIONES**

Basados en una RS de confianza críticamente baja, TOFA en monoterapia, obtuvo mejores resultados de eficacia que MTX en el tratamiento de primera línea de AR, y que placebo en pacientes refractarios a MTX. En el caso de pacientes refractarios a MTX, TOFA+MTX tuvo similares resultados a adalimumab+MTX.

**PALABRAS CLAVES:** Tofacitinib, Artritis reumatoide, FARME, Metrotexato.

*Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### 1.1 Contexto clínico

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica de curso crónico, de causa multifactorial y origen autoinmune. Se caracteriza por causar dolor y daño articular que progresivamente puede llegar a discapacidad, teniendo un alto impacto en la calidad de vida del paciente (1). No se han encontrado datos de prevalencia peruanos, pero se ha estimado que la prevalencia de AR en Latinoamérica se encuentra entre 0,4 a 1,6% (2).

El diagnóstico y tratamiento tempranos de la AR pueden evitar o disminuir sustancialmente la progresión del daño articular en hasta el 90% de los pacientes, previniendo así una discapacidad irreversible (2). El desarrollo de nuevos instrumentos para medir la actividad de la enfermedad e identificar la presencia o ausencia de remisión ha facilitado nuevas estrategias de tratamiento para detener la AR antes de que las articulaciones se dañen irreversiblemente. Los resultados se han mejorado al reconocer los beneficios del diagnóstico temprano y la terapia temprana con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (3).

El objetivo del tratamiento es la remisión de la enfermedad o llegar a un estado de actividad al menos baja durante los primeros seis meses de tratamiento (2). El metotrexato (MTX) es un FARME que se utiliza por lo general como tratamiento de primera línea; se debe prescribir a una dosis óptima de 25 mg por semana y en combinación con glucocorticoides (GC). Aproximadamente 40% a 50% de los pacientes alcanzan la remisión o al menos la baja de la actividad con este régimen (2,3). En general el manejo de AR tiene una gama de alternativas como FARME sintéticos convencionales (MTX, leflunomida, sulfasalazina); GC; FARME biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, e infliximab), abatacept, rituximab, tocilizumab, clazakizumab, sarilumab y sirukumab; FARME

*Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

biosimilares; y FARME inhibidores específicos de la enzima quinasas de Janus (JAK) como tofacitinib y baricitinib

## **1.2 Descripción de la tecnología**

El citrato de tofacitinib (TOFA), anteriormente conocido como tosacitinib, (Xeljanz®, Jakvinus®, Pfizer) es un medicamento administrado por vía oral catalogado como FARME dirigido de molécula pequeña. El mecanismo de acción de TOFA es bloquear las JAK que están asociadas a la inflamación de las articulaciones en la AR, y que provocan dolor, hinchazón y rigidez de la articulación (4).

El TOFA se indica en pacientes adultos con diagnóstico de AR de actividad moderada a severa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al MTX, aunque se ha evaluado también como terapia de primera línea de AR debutante de alta actividad. Puede usarse como monoterapia o en combinación con MTX u otros FARME (1,4); en dosis de 5mg dos veces al día o 11mg una vez al día. La duración del tratamiento es decidida por el médico tratante dependiendo de la respuesta al tratamiento (1).

En el Perú, TOFA se encuentra autorizado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) hasta el año 2022 en presentación por vía oral de 11mg (5). También fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América en el año 2012 (6) y por la *European Medicine Academy* (EMA) en el año 2017 (7).

## **II. OBJETIVO**

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de tofacitinib en pacientes adultos con artritis reumatoide.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### III. MÉTODO

#### 3.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un solo revisor. Se presenta la pregunta de investigación en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Pregunta PICO.

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de AR - Sin tratamiento previo - Tratamiento previo con FARME convencionales
Intervención	Tofacitinib en monoterapia Tofacitinib combinado con otras FARME
Comparador	Otros FARME o combinaciones que no incluyan tofacitinib Placebo
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mortalidad</li> <li>➤ Calidad de vida</li> <li>➤ Remisión de síntomas</li> <li>➤ Dolor articular</li> <li>➤ Inflamación articular</li> <li>➤ Tasa de hospitalizaciones</li> <li>➤ Eventos adversos asociados a la aplicación de la tecnología</li> </ul>
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs)</li> <li>❖ Revisiones Sistemáticas (RS)</li> <li>❖ Estudios de calidad de vida comparativos</li> <li>❖ Guías de Práctica Clínica (GPC)</li> <li>❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)</li> <li>❖ Evaluaciones económicas (EE) y costos de Perú</li> </ul>

#### 3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: Medline (PubMed), LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de reumatología y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2018 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

### 3.3 Selección de evidencia

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) (8). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de Perú.

En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un solo revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo al tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para el reporte de RS y meta-análisis (9, 10).

### 3.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### 3.5 Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR-2 (*Measurement Tool to Assess Reviews*) (11). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. La confianza en una RS puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas). Para ECAs se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane, la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo (12).

## IV. RESULTADOS

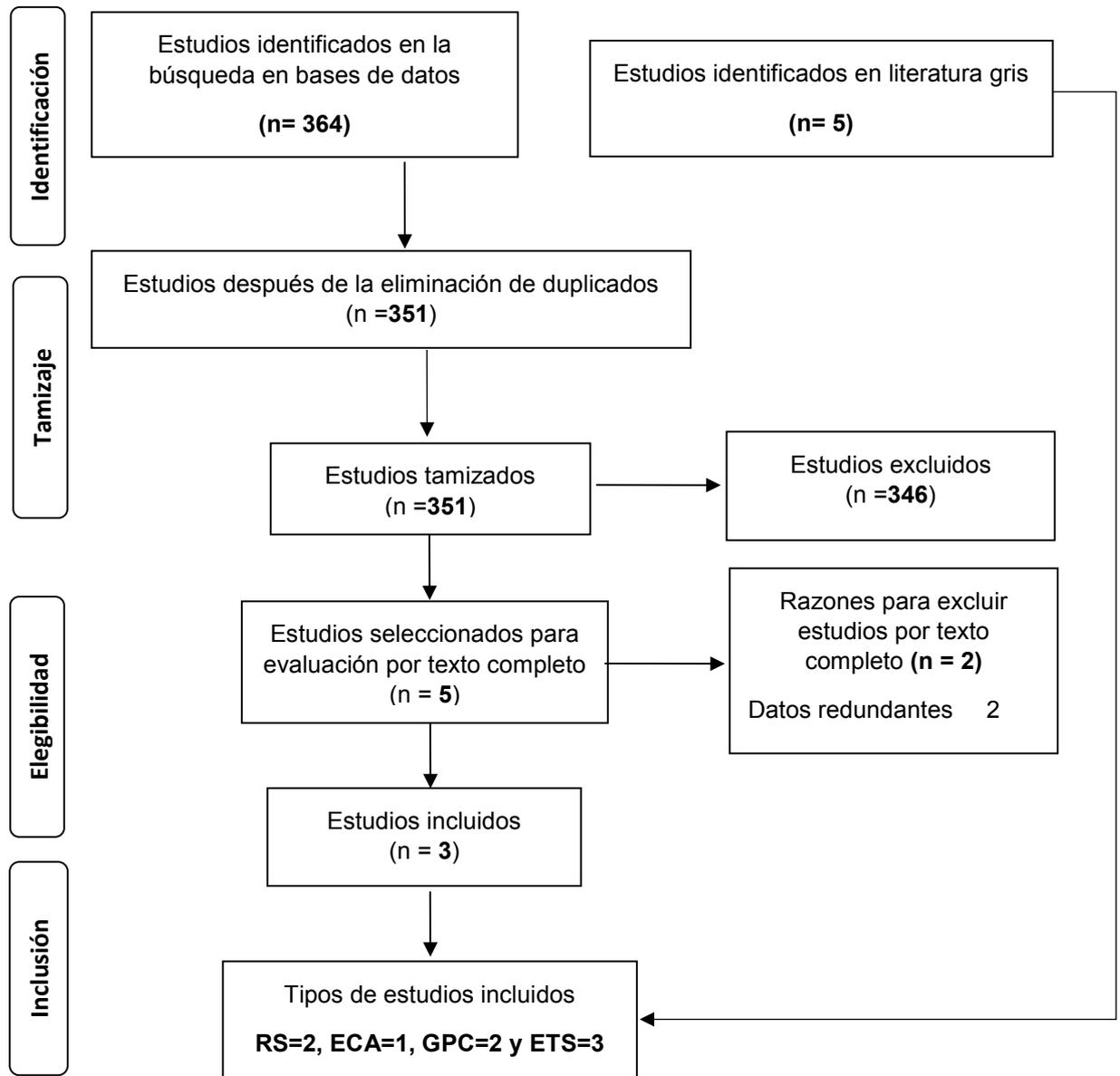
Los resultados de eficacia y seguridad se dividieron de acuerdo al esquema de TOFA: TOFA en monoterapia (una RS que incluye cinco ECAs) y TOFA en combinación de otros FARME (una RS y un ECA), y dentro de los mismo según el tratamiento fuera de primera o segunda línea. Se identificaron dos GPC y dos ETS. No se encontraron ETS, ni EE de Perú. El flujograma de selección de estudios se presenta en la **Figura 1**.

### 4.1 Estudios comparativos de eficacia y seguridad de TOFA en monoterapia

En el año 2018, Emery at al., (13) publicaron una RS para evaluar la eficacia y seguridad de FARME biológicos y sintéticos dirigidos como monoterapia en el tratamiento de AR. La búsqueda finalizó en abril del 2017. Con respecto a TOFA, se seleccionaron cuatro ECAs que la comparaban con placebo en pacientes que no responden o son intolerantes a FARME convencionales (como MTX) y un ECA que comparaba TOFA frente a MTX en pacientes que no habían recibido previamente MTX (*naïve*). No se encontraron estudios que compararan TOFA frente a TOFA combinado con otros FARME. La mayoría de los desenlaces son medidos a través del puntaje del *American College of Rheumatology* (ACR) para establecer la efectividad de tratamientos en ECAS.

*Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019*

**Figura 1.** Flujoograma PRISMA de selección de estudios.



*Adaptado de:* Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Este puntaje comprende una evaluación general y clínica del paciente, evolución de dolor, evaluación de discapacidad y parámetros inflamatorios de laboratorio. El puntaje ACR es reportado en porcentaje de mejora comparado con la línea de base (por ejemplo, ACR20 es 20% de mejora). Otro desenlace de efectividad se evalúa a través del puntaje DAS28 que evalúa la actividad de enfermedad en base a parámetros clínicos de 28 articulaciones. Los resultados de los ECAs incluidos en la RS se describen a continuación.

#### **Tratamiento de primera línea (*naïve*)**

La RS seleccionada (13) incluyó un ECA (ORAL START) realizado en pacientes sin tratamiento previo con MTX el cual comparó la monoterapia con TOFA (5 y 10 mg dos veces al día) frente a la monoterapia con MTX (10–20 mg por semana). A los seis meses de tratamiento, el número de pacientes que obtuvieron remisión de ACR20/50/70 ( $p < 0,0001$  en todos los casos) y DAS28 ( $p < 0,05$  en dosis de 5mg; y  $p < 0,001$  en dosis de 10mg) demostró ser significativamente mayor a MTX. A las 104 semanas, las tasas de remisión de ACR20/50/70 y DAS28 aún eran significativamente más altas con TOFA que con MTX ( $p < 0,05$  para la mayoría de los resultados). Los resultados radiológicos también mejoraron significativamente con TOFA a las 24 semanas en comparación con MTX ( $p < 0,05$ ). Además, los análisis de dos subgrupos de respuesta mostraron que una mayor proporción de pacientes logró otros resultados clínicos con TOFA, incluida la baja actividad y remisión de la enfermedad comparado con MTX a los seis meses. Se observaron mayores mejoras con respecto al valor basal con TOFA frente a MTX para las escalas de calidad de vida a 3, 6, 12 y 24 meses ( $p < 0,05$  para la mayoría de los resultados evaluados).

#### **Tratamiento de segunda línea (refractarios a MTX)**

La RS seleccionada (13) incluyó un estudio (ORAL-SOLO Fase III) comparó 5 y 10 mg de TOFA con placebo, utilizando un diseño de estudio en el que los pacientes fueron tratados durante tres meses, y luego los pacientes que recibieron placebo fueron reasignados aleatoriamente a 5 o 10 mg de dosis TOFA por otros tres meses. A los tres meses, las tasas de respuesta de ACR20/50/70 fueron significativamente más altas para ambas dosis de TOFA frente a placebo ( $p < 0,003$  en todos los desenlaces y dosis). El porcentaje de pacientes que lograron la remisión de DAS28 fue numéricamente más alto para ambas dosis de TOFA frente a placebo, pero las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas. Después de los primeros tres meses de tratamiento, los pacientes que recibieron monoterapia con TOFA también informaron mejoras

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

estadísticamente significativas y clínicamente significativas en varios desenlaces reportados por el paciente en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

También se incluyeron otros dos ECAs de monoterapia con TOFA frente a placebo fueron estudios de rango de dosis de fase 2 que compararon un rango más amplio de dosis de TOFA. El primer ECA comparó cinco dosis de TOFA (1, 3, 5, 10 y 15 mg dos veces al día) frente a placebo. Las tasas de respuesta de ACR20 fueron estadísticamente significativamente más altas con la monoterapia con TOFA que con el placebo a las 12 semanas ( $p < 0,05$  en todas las dosis). Las tasas de respuesta ACR50/70 y las tasas de remisión DAS28 también fueron significativamente mayores con TOFA pero a partir de dosis de 5 mg o más dos veces al día, que con placebo a las 12 semanas ( $p < 0,05$ ). El segundo ECA comparó TOFA a dosis de 5, 15 y 30 mg dos veces al día frente a placebo. A las seis semanas, las tasas de respuesta de ACR20/50/70 fueron significativamente más altas con la monoterapia con TOFA que con el placebo ( $p < 0,05$  en todos los casos) y el porcentaje de pacientes que obtuvieron una buena respuesta según el score EULAR fue mayor para todas las dosis de TOFA comparado placebo (13).

Finalmente, se incluyó un ECA comparó placebo frente a 1) monoterapia de TOFA en dosis de 1, 3, 5, 10 y 15 mg administrados, o 2) adalimumab en dosis de 40mg cada dos semanas. A las 12 semanas, las tasas de respuesta de ACR20 fueron significativamente más altas para dosis de  $\geq 3$ mg de TOFA que para placebo ( $p \leq 0,05$  en todos los casos) y la remisión de DAS28 fue significativamente mayor para dosis de  $\geq 10$ mg de TOFA que para placebo ( $p \leq 0,05$ ). A las 12 semanas, las tasas de respuesta de ACR50 fueron significativamente más altas en comparación con el placebo en los grupos que recibieron  $\geq 5$ mg de dosis de TOFA, y ACR70 para los que recibieron  $\geq 10$ mg dos veces al día. De Manera similar, a las 24 semanas se observó mejor respuesta en el ACR50 en los grupos que recibieron  $\geq 3$ mg, y de ACR70 en los que recibieron  $\geq 5$ mg dos veces al día. No se realizaron comparaciones de TOFA frente a adalimumab (13).

## **4.2 Estudios comparativos de eficacia y seguridad de TOFA con otros FARME**

### **Tratamiento de primera línea (naïve)**

En el año 2017, Singh et al., (14) publicaron una RS Cochrane para evaluar la eficacia y seguridad de FARME biológicos y TOFA en pacientes adultos con diagnóstico de AR que no han recibido previamente MTX. En este estudio se evaluaron las siguientes intervenciones: abatacept,

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab y frente a un comparador que incluya MTX o no. La búsqueda finalizó en junio del 2015. En esta RS no se identificó ningún estudio que incluyera nuestra tecnología de interés combinada con otra droga.

### **Tratamiento de segunda línea (refractarios a MTX)**

Se identificó un ECA (15) fase 3b/4 publicado en el año 2017 y realizado en 194 centros de 25 países (n=1 146 pacientes) que comparaba 1) 384 sujetos en monoterapia de TOFA oral (5mg dos veces al día), 2) 376 en TOFA oral (5 mg dos veces al día) más MTX, y 3) 386 en adalimumab subcutáneo (40mg cada dos semanas) más MTX. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que obtuvieron una respuesta ACR50 en el sexto mes. Además, se evaluó la no inferioridad de las comparaciones (definida como un nivel inferior del intervalo de confianza (IC) mayor a -13%). A los seis meses de tratamiento, la respuesta ACR50 se logró en 38% (147/384) de pacientes en el grupo de TOFA monoterapia, 46% (173/376) con TOFA+MTX y 44% (169/386) en adalimumab+MTX. Se evidenció no inferioridad para TOFA+MTX frente a adalimumab+MTX (diferencia: 2%; IC: -6 a 11). No se demostró la no-inferioridad para las TOFA en monoterapia frente a adalimumab+MTX (diferencia: -6; IC: -14 a 3) o TOFA+MTX (diferencia: -8; IC -16 a 1). En relación a la seguridad, 6% (23/384) de pacientes que recibieron monoterapia con TOFA, 7% (26/376) en TOFA+MTX y 9% (36/386) en adalimumab+MTX dejaron el estudio por eventos adversos.

### **4.3 Guías de práctica clínica**

Si bien, se identificaron otras GPC para AR, se incluyeron sólo las que se publicaron considerando la evidencia disponible de la tecnología. Algunas GPC identificadas fueron publicadas hace más de 10 años siendo la tecnología aprobada en el mundo después del 2012.

En el año 2017, la *European League Against Rheuma* (EULAR) publica una GPC para el manejo de AR (16). Este documento menciona que se debe considerar TOFA cuando no se ha llegado a una buena respuesta al tratamiento y el pronóstico no es bueno después de tratamiento con FARME convencionales. Sin embargo, menciona que en estos casos la práctica actual sería considerar primero un FARME biológico antes de TOFA. Además, menciona que se debe considerar TOFA si posteriormente se encuentra falla de tratamiento con un FARME biológico.

*Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

En el año 2015, el ACR publica una GPC para el manejo de AR (17). En este documento se recomienda TOFA como una opción en el tratamiento de AR de actividad moderada y alta, mencionándose que antes de decidir utilizar TOFA (monoterapia o combinación) se debe considerar el uso de un anti TNF-alfa. Se menciona además que si el paciente está recibiendo TOFA y la actividad de la enfermedad es baja, se prefiere seguir con el tratamiento que discontinuarlo. Toda la información de la que se basa las recomendaciones que incluyen TOFA en estas GPC es de baja a moderada calidad metodológica.

#### **4.4 Evaluación de tecnologías sanitaria**

En el año 2017, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido publica una ETS para evaluar TOFA en AR (18). Se menciona que TOFA+MTX se recomienda como una opción para el tratamiento de la AR en adultos cuya enfermedad ha respondido de manera inadecuada al tratamiento intensivo con un FARME sólo si la enfermedad es grave y se proporciona un descuento acordado para la cobertura a los pacientes de ese sistema de salud. Además, mencionan que TOFA puede usarse como monoterapia para adultos a los que no se les puede indicar MTX porque está contraindicado o debido a la intolerancia, sólo si la enfermedad es grave y se proporciona un descuento acordado para la cobertura a los pacientes de ese sistema de salud. Según los beneficios y costos relacionados con la salud en comparación con los FARME convencionales y biológicos, se recomienda el uso de TOFA como una alternativa rentable para la AR grave. Otras alternativas recomendadas son baricitinib, certolizumab pegol (después de un inhibidor de TNF-alfa), adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab y abatacept (después de los FARME convencionales), tocilizumab, golimumab (después de FARME), adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab y abatacept (después de un inhibidor de TNF-alfa).

En el año 2017, el Ministerio de Salud de Chile publica una ETS para evaluar golimumab, tocilizumab y TOFA (19). En este documento se menciona que TOFA+MTX, como las otras tecnologías, sin hacer una preferencia de una por sobre otra. Este documento es utilizado para tomar la decisión de incorporar la tecnología en las políticas de reembolso del país.

En el año 2015, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) publica una ETS para evaluar tofacitinib (20). En este documento se recomienda TOFA+MTX en pacientes con

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

AR con actividad moderada a severa y TOFA como monoterapia en aquellos que no son tolerantes a MTX, sólo si se demuestra una respuesta inadecuada o intolerancia a otros biológicos FARME.

#### **4.5 Evaluaciones económicas de Perú**

No se encontraron EE ni costos de la tecnología en el Perú.

#### **4.6 Valoración del riesgo de sesgo**

Una de las RS identificadas recibió una calificación de confianza críticamente baja debido a que los autores no proporcionaban una lista de los estudios excluidos ni justificaban dichas exclusiones, y tampoco realizaron una investigación adecuada del sesgo de publicación o su posible impacto en los resultados (13). La segunda RS encontrada recibió una calificación de confianza alta (14). El ECA incluido recibió una calificación global de alto riesgo de sesgo, debido a que las pérdidas en el seguimiento fueron elevadas (17 a 19%) aunque similares entre grupos; así mismo, se dio una calificación de riesgo incierto en Otras fuentes de sesgo debido a que el financiador (Pfizer) estuvo involucrado en la recolección, análisis y reporte de los hallazgos (15). Las valoraciones se pueden ver en el **Anexo 2**.

## **V. CONCLUSIONES**

- La evidencia con respecto a TOFA es abundante. Basados en una RS de confianza críticamente baja que incluyó cinco ECAs, TOFA, en dosis de 5mg y 10mg, obtuvo mejores resultados con respecto a índices de enfermedad reumática que MTX en el tratamiento de primera línea de AR. En pacientes refractarios a MTX, TOFA presentó mejores resultados frente a placebo en dosis de 5mg a más.
- No se encontró información sobre el uso de terapias combinadas de TOFA y otros FARME como tratamiento de primera línea. En el caso de pacientes refractarios a MTX, TOFA+MTX tuvo similares resultados a adalimumab+MTX.
- Las GPC y ETS identificadas recomiendan TOFA+MTX como una alternativa en pacientes con AR de alta actividad o que han fallado al tratamiento previo con MTX. Si bien TOFA como monoterapia se considera una alternativa no existe evidencia de buena calidad al respecto.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

MC formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## **IX. REFERENCIAS**

1. Acevedo E. Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú. Rev Soc Peru Interna. 2012;25(I).
2. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. Reumatol Clin. 2013;9(2):106-12.
3. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018;320(13):1360-72.
4. Uttley L, Bermejo I, Ren S, Martyn-St James M, Wong R, Scott DL, et al. Tofacitinib for Treating Rheumatoid Arthritis After the Failure of Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2018;36(9):1063-72.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

5. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: Xeljanz XR 11mg. Perú: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID); 2018. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle\\_Prod\\_Farm.asp?id=EE05466%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE05466%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=).
6. Xeljanz (tofacinib). Estados Unidos de América: Food and Drug Administration (FDA); 2012. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/203214s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203214s018lbl.pdf).
7. Xeljanz (R) tofacitinib. Europa: European Medicines Agency; 2017. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz#authorisation-details-section>.
8. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Disponible en: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed). 2017;358:j4008.
12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.
13. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Adv Ther. 2018;35(10):1535-63.
14. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:Cd012591.
15. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10093):457-68.
16. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-77.

***Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

17. Darzi A, Harfouche M, Arayssi T, Alemadi S, Alnaqbi KA, Badsha H, et al. Correction to: Adaptation of the 2015 American College of Rheumatology treatment guideline for rheumatoid arthritis for the Eastern Mediterranean Region: an exemplar of the GRADE Adolopment. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):214.
18. Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis. Reino Unido: Instituto Nacional de Excelencia en Salud; 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta480/resources/tofacitinib-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82605019770565>.
19. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible: Golimumab, Tocilizumab y Tofacitinib. Chile: Ministerio de Salud de Chile; 2017. Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/artritis\\_reumatoide.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/artritis_reumatoide.pdf).
20. CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Tofacitinib. Disponible en: <https://www.cadth.ca/tofacitinib-5>

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **X. ANEXOS**

---

*Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 01

### DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 1.1.** Estrategias de búsqueda en bases de datos.

Fuentes de búsqueda	Estrategia	Número de estudios
Medline (PubMed)	(Tofacitinib[MeSH] OR tasocitinib[tiab] OR tofacitinib citrate[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR CP 690,550[tiab] OR CP690550[tiab] OR CP-690550[tiab] OR CP 690550[tiab] OR CP-690,550[tiab]) AND (Arthritis, Rheumatoid[MeSH] OR Rheumatoid arthritis[tiab])	352
Lilacs	(tw:(tofacitinib) AND tw:(rheumatoid arthritis)) AND (instance:"regional") AND ( db:("LILACS"))	6
Cochrane	("tofacitinib":ti,ab,kw or "Xeljanz":ti,ab,kw (Word variations have been searched)) and (rheumatoid arthritis (Word variations have been searched))	6

**Tabla 1.2.** Estrategias de búsqueda en literatura gris.

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
<u>TRIPDATABASE</u> , <u>GOOGLE SCHOLAR</u> , <u>PROYECTO DIME</u>	"tofacitinib", " Xeljanz", " Arthritis", " rheumatoid arthritis", " artritis reumatoide", "health technology assessment", "economic evaluation", "clinical guidelines", " evaluación de tecnología sanitaria", "guía de práctica clínica"

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 02

### RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

**Tabla 2.1.** Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR.

Criterios	Emery (2018)	Singh (2017)
2. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí
3. <b>¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	Sí	Sí
4. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Sí	Sí
5. <b>¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?</b>	Sí	Sí
6. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	No menciona	Sí
7. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	No menciona	Sí
8. <b>¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	No	Sí
9. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Sí	Sí
10. <b>¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	Sí	Sí
11. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Sí
12. <b>¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	Sí	Sí
13. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí
14. <b>¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	Sí	Sí
15. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
16. <b>¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	No	Sí
17. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí	Sí
<b>Calificación global</b>	<b>Críticamente baja</b>	<b>Alta</b>

*Tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 02-2019*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Tabla 2.2.** Evaluación de los ensayos clínicos identificados, mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane.

Autor y año de publicación	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
Fleischmann (2017)	+	+	+	+	¿?	+	¿?

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo.