



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 015-DETS-IETSI-2021 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOFACITINIB COMO TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA MODERADA A SEVERA Y CON FALLA O INTOLERANCIA A INFLIXIMAB

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Junio, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Cesar Alberto García Delgado – Médico gastroenterólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

El revisor clínico Dr. Cesar Alberto García Delgado declara presentar conflicto de interés por haber recibido algún tipo de financiamiento de la empresa Pfizer S.A. en los conceptos listados *“Pago por charlas de cualquier tipo incluido el servicio de portavoz”* y *“Pago por desarrollo de presentaciones educativas de cualquier tipo”*.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa y con falla o intolerancia a infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AGA	Del inglés, <i>American Gastroenterological Association</i>
BSG	Del inglés, <i>British Society of Gastroenterology</i>
CADTH	Del inglés, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDEC	Del inglés, <i>Canadian Drug Expert Committee</i>
CU	Colitis Ulcerativa
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
EC	Ensayo clínico
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guías de práctica clínica
IBDQ	Del inglés, <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
ICER	Del inglés, <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
IQWiG	Del inglés, <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
JAK	Janus quinasas
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RS	Revisiones sistemáticas
SMC	Del inglés, <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
A.	ANTECEDENTES.....	9
B.	ASPECTOS GENERALES.....	10
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TOFACITINIB.....	12
III.	METODOLOGÍA.....	15
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	15
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	16
IV.	RESULTADOS.....	17
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	22
i.	Guías de práctica clínica.....	22
ii.	Evaluaciones de tecnología sanitaria.....	25
iii.	Ensayos clínicos	30
V.	DISCUSIÓN.....	35
VI.	CONCLUSIONES.....	40
VII.	RECOMENDACIONES.....	42
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
IX.	ANEXO.....	49
	ANEXO N° 1. Condiciones de uso	49
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	50

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica, de causa desconocida y poco frecuente. La CU se caracteriza por episodios recurrentes y remitentes de inflamación que afectan a la capa mucosa del colon; produciendo episodios de diarrea que pueden estar acompañadas de sangrado. Aunque la CU puede presentarse a cualquier edad, la mayor incidencia ocurre entre los 15 y 30 años. Aunque se desconoce la incidencia de CU en Perú, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins reportó 2.1 casos por año entre los años 2001 y 2003 y el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen reportó 81 casos entre los años 2004 y 2014.
- La severidad clínica de la CU es medida por índices de actividad y severidad de la enfermedad. Estos índices clasifican la inflamación a través de criterios clínicos y endoscópicos. El índice Mayo es el más utilizado en los ensayos clínicos y puede ser utilizado en el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento. El puntaje del índice Mayo varía entre los 0 y 12 puntos (los puntajes más altos indican mayor gravedad).
- El tratamiento de la CU puede ser quirúrgico (colectomía) o farmacológico. Aunque el tratamiento quirúrgico puede ser curativo, este presenta un impacto negativo en la mortalidad, morbilidad y calidad de vida del paciente. El manejo farmacológico con inmunomoduladores tiene por objetivo lograr la mejora sintomática de la CU y la curación de la mucosa. En los casos de CU moderada a severa, se recomienda - además de los inmunomoduladores- la terapia biológica con inhibidores de TNF α (e.g., infliximab). En EsSalud, los pacientes con CU moderada a severa son tratados con infliximab; sin embargo, algunos de ellos presentan falla o intolerancia al tratamiento. Dado que estos pacientes con falla o intolerancia a infliximab no tienen otra alternativa de tratamiento, los especialistas de EsSalud sugieren el uso de tofacitinib para el tratamiento de estos pacientes.
- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de CU moderada a severa y con falla o intolerancia a infliximab.
- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura hasta marzo de 2021. Se incluyeron: Dos guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas por la American Gastroenterological Association (AGA) y la British Society of Gastroenterology (BSG); cuatro evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) desarrolladas por el

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, por sus siglas en alemán) en el 2018, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el 2018, Scottish Medicine Consortium (SMC) en el 2019, y la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en el 2019; y una publicación con los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) OCTAVE 1 y OCTAVE 2 (Sandborn et al. 2017).

- En relación a las GPC de la AGA y la BSG, ambas recomendaron el uso de tofacitinib para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa y con falla a infliximab. La recomendación de la AGA señala de forma específica la falla o intolerancia a infliximab (población de interés del presente dictamen). Por su parte, la recomendación de la BSG está dirigida a los pacientes con falla o intolerancia a cualquier inhibidor de TNF α (incluyendo infliximab). Aunque ambas entidades realizaron distintos análisis (la AGA realizó un metaanálisis en red y la BSG realizó análisis de subgrupos), estos análisis se realizaron con los resultados de los mismos ECA (OCTAVE 1 y OCTAVE 2). Debido a las limitaciones de estos análisis, sus resultados deben confirmarse con ensayos clínicos de alta calidad metodológica diseñados específicamente para comparar las tecnologías de interés en el subgrupo específico.
- Con respecto a las ETS de NICE, SMC, CADTH e IQWiG, las tres primeras recomendaron el uso de tofacitinib condicional a un descuento en el precio de lista; mientras que IQWiG concluyó que no es posible determinar si tofacitinib ofrece algún beneficio adicional. Cabe resaltar que la evidencia utilizada por las ETS no fue la misma. Así, NICE y SMC evaluaron los ECA OCTAVE 1, OCTAVE 2, OCTAVE Sustain y OCTAVE open; CADTH evaluó los mismos ECA, excepto el OCTAVE open; e IQWiG solo evaluó el ECA OCTAVE Sustain. Mediante metaanálisis en red y análisis de subgrupos, NICE, SMC y CADTH concluyeron que, comparado con placebo, tofacitinib ofrecía mejores tasas de remisión y curación de la mucosa. Además, señalaron que la incidencia de eventos adversos (EA) serios fue similar entre los grupos tofacitinib y placebo. Finalmente, debe tenerse en cuenta que la recomendación de uso de tofacitinib fue condicionada a un descuento del precio de lista. Esto sugiere que, aún para la capacidad de pago de países desarrollados como Reino Unido, Escocia y Canadá, el beneficio que se puede atribuir a tofacitinib no justifica el precio propuesto por el fabricante. En contraste, la conclusión de IQWiG se debió a que el diseño del ECA OCTAVE Sustain (único ECA con seguimiento de al menos 12 meses) no permitió comparar tofacitinib con otras terapias biológicas.
- Con respecto a los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2, ambos tienen el mismo diseño y objetivo de estudio. Así, ambos son ECA fase III, doble ciego, controlados por

placebo, de ocho semanas de seguimiento y financiados por Pfizer (fabricante de tofacitinib). El objetivo de ambos ECA fue evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de inducción con tofacitinib en pacientes con CU moderada a severa que fallaron al tratamiento con la terapia convencional o con un inhibidor de TNF α . Aunque más de la mitad de la muestra evaluada en cada ECA tuvo falla o intolerancia a inhibidores de TNF α , no se reportó qué proporción correspondía a infliximab (población de interés del presente dictamen). Por ello y porque la aleatorización estuvo estratificada según el tipo de terapia que presentó la falla o intolerancia, en este dictamen se analizaron los resultados del total de pacientes con falla o intolerancia a inhibidores de TNF α .

- Los resultados de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 sugieren que, en el corto plazo (ocho semanas), tofacitinib sería más eficaz que placebo en el subgrupo de pacientes con falla o intolerancia a inhibidores de TNF α . Así, aunque las tasas de remisión podrían considerarse bajas (12.6% en OCTAVE 1 y 12.0% en OCTAVE 2), estas fueron mayores a las reportadas en el grupo placebo (1.5% en OCTAVE1 y 0.0% en OCTAVE 2). De forma similar, la tasa de curación de la mucosa (valoración endoscópica) fue mayor en el grupo tofacitinib (24% en OCTAVE 1 y 21.8% en OCTAVE 2), en comparación con el grupo placebo (6.2% en OCTAVE 1 y en OCTAVE 2). Aunque, todos los resultados fueron estadísticamente significativos, estos deben tomarse con precaución; dado que se desconoce qué proporción de la muestra estudiada presentó falla o intolerancia a infliximab (población de interés del dictamen) y si los resultados observados se mantendrán en el largo plazo.
- Los resultados de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 también sugieren que, en el corto plazo (ocho semanas), el perfil de seguridad de tofacitinib sería similar al del placebo. La incidencia de EA serios fue similar entre los grupos tofacitinib y placebo; tanto en OCTAVE 1 (3.4% versus 4.1%, respectivamente) como en OCTAVE 2 (4.2% versus 8.0%, respectivamente); no obstante, algunos EA relevantes (i.e. infecciones serias, eventos cardiovasculares y cáncer de piel no melanoma) se desarrollaron únicamente en el grupo tofacitinib. Al respecto, es importante señalar que algunos EA reportados con el uso de la mejor terapia de soporte (azatioprina, glucocorticoides) incluyen: infecciones graves, mielosupresión, cardiovasculares (tromboembolismo venoso, hipertensión), neoplasias (linfomas, cáncer de piel no melanoma), toxicidad hepática, hematológica, cardiovascular y gastrointestinal; entre otros. Aunque algunos de estos EA son similares a los observados con tofacitinib, debe tenerse en cuenta que los EA reportados en los ECA OCTAVE1 y OCTAVE 2 ocurrieron en un corto periodo de seguimiento (ocho semanas). Por lo tanto, es necesario realizar un seguimiento cercano a los pacientes tratados con tofacitinib.

- Por consiguiente, en el presente dictamen se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: *i)* Dado que la CU es una enfermedad infrecuente, la población de interés del dictamen (pacientes con CU moderada a severa y falla o intolerancia a infliximab) sería muy pequeña; *ii)* en EsSalud, estos pacientes no cuentan con una alternativa de tratamiento para el control de la CU (vacío terapéutico); *iii)* las dos GPC evaluadas recomiendan el uso de tofacitinib en los pacientes con CU moderado a severo con falla o intolerancia a inhibidores de TNF α ; *iv)* las ETS de NICE, SMC y CADTH, mediante metaanálisis en red y análisis de subgrupos, concluyen que tofacitinib es más eficaz e igual de seguro que placebo; aunque condicionaron su uso a la reducción del precio de lista de tofacitinib; *v)* la ETS de IQWiG concluyó que la evidencia disponible con seguimiento de al menos 12 meses es insuficiente para determinar si tofacitinib ofrecía mayor beneficio que otras terapias biológicas; *vi)* los resultados a corto plazo (ocho semanas) de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 sugieren que tofacitinib tendría mayor eficacia (remisión y curación de la mucosa) y similar perfil de seguridad que placebo en el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa con falla o intolerancia inhibidores de TNF α ; y *vii)* aunque los EA relevantes presentados con tofacitinib (infecciones severas, cáncer de piel no melanoma y eventos cardiovasculares) son similares a los esperados con la mejor terapia de soporte, su aparición en un corto periodo de seguimiento (ocho semanas) nos obliga a mantener un adecuado seguimiento de los pacientes que reciben tofacitinib.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de tofacitinib en pacientes con diagnóstico de CU moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de tofacitinib, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de colitis ulcerativa (CU) moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab. Así, el Dr. César García Delgado, médico especialista en gastroenterología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico tofacitinib según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Población	Pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a terapia anti TNF (infliximab)
Intervención	Tofacitinib
Comparador	Mejor terapia de soporte
Desenlace	Remisión clínica y endoscópica Remisión histológica Tasa de recidiva Calidad de vida Mortalidad Eventos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico especialista en gastroenterología, el Dr. César García Delgado, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Estas reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta; estableciéndose como pregunta PICO validada, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de colitis ulcerativa moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab
Intervención	Tofacitinib
Comparador	Mejor terapia de soporte

Desenlace	Remisión clínica y endoscópica (índice Mayo) Necesidad quirúrgica Mortalidad Desnutrición Calidad de vida Eventos adversos
------------------	---

B. ASPECTOS GENERALES

La CU es una enfermedad inflamatoria crónica, de causa desconocida, caracterizada por episodios recurrentes y remitentes de inflamación que afectan a la capa mucosa del colon. La inflamación casi siempre involucra el recto y puede extenderse a porciones más proximales del colon. La CU se presenta generalmente entre los 15 y 30 años de edad, con un posible segundo pico entre los 50 y 80 años; aunque puede presentarse a cualquier edad (UpToDate [Internet], 2020c). La CU es una enfermedad infrecuente, cuya incidencia y prevalencia varían según la región, raza y edad (UpToDate [Internet], 2020c). Hasta el año 2016, las prevalencias más altas de CU fueron reportadas en Noruega (505 por cada 100,000 habitantes) y en EE. UU. (286 casos por cada 100,000 habitantes). En Latinoamérica, los datos epidemiológicos son escasos; siendo la incidencia de CU más alta reportada en São Paulo-Brasil (6.76 por cada 100 000 personas-año) y la prevalencia más alta reportada en Barbados (44.3 por cada 100,000 habitantes) (Ng et al., 2018). En Perú, no se tienen datos nacionales de incidencia o prevalencia de CU; pero, se tienen reportes epidemiológicos de algunos hospitales centrales. Así, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins reportó 2.1 casos por año en el periodo 2001-2003 (Vera Calderón et al., 2004) y el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen reportó 81 casos entre los años 2004 y 2014 (Paredes-Méndez et al., 2016).

Las CU se caracteriza por la presencia de diarrea, que puede estar asociada con sangre. Los síntomas asociados incluyen dolor abdominal tipo cólico, tenesmo e incontinencia. Los pacientes con enfermedad principalmente distal pueden tener estreñimiento acompañado de descarga frecuente de sangre y moco. Los pacientes con CU pueden presentar también síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, pérdida de peso, disnea, palpitations debido a anemia secundaria, deficiencia de hierro por pérdida de sangre y anemia por enfermedad crónica o anemia hemolítica autoinmune. La presencia y la gravedad de los síntomas sistémicos dependen de la gravedad clínica de la enfermedad intestinal (UpToDate [Internet], 2020b).

La severidad clínica de la CU es medida por índices de actividad y severidad de la enfermedad. Estos índices clasifican la inflamación como leve, moderada o severa a través

de criterios clínicos y endoscópicos. Existen varios sistemas de evaluación como el sistema de Montreal y el índice Mayo. El sistema Montreal clasifica la gravedad de la CU y evalúa la frecuencia y la gravedad de la diarrea; así como la presencia de síntomas sistémicos y anomalías en los resultados de laboratorio (Satsangi et al., 2006). El índice Mayo (ver tabla 3) es un sistema de puntuación que se puede utilizar para evaluar la gravedad de la enfermedad y controlar a los pacientes durante el tratamiento. Los puntajes varían de 0 a 12; siendo los puntajes más altos los que indican una enfermedad más grave. Además, el índice Mayo es el más frecuentemente usado en ensayos clínicos (Schroeder et al., 1987; Xie et al., 2018).

Tabla 3. Índice Mayo

Parámetro	Puntaje			
	0	1	2	3
Frecuencia de deposiciones	Normal	1-2 más de lo normal	3-4 más de lo normal	5 o más de lo normal
Sangrado rectal	Ninguno	Hilos hemáticos en menos de la mitad de las deposiciones	Sangrado visible en la mayoría de las deposiciones	Rectorragia sin heces
Apariencia endoscópica de la mucosa	Normal	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad grave
Evaluación médica global	Normal	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad grave

Aunque el tratamiento quirúrgico de la CU (colectomía) puede ser curativo, este aumenta el riesgo de mortalidad, morbilidad y compromiso de la calidad de vida. Así, se ha reportado que los pacientes con CU de 50 años a más y los pacientes cuya cirugía fue de emergencia tienen mayor riesgo de morir (Ordás et al., 2018). Adicionalmente, el riesgo de complicaciones es elevado (47 %) y los efectos a largo plazo; tales como: pouchitis (22 %), incontinencia fecal (27 %) y obstrucción del intestino delgado (17 %), principalmente, afectan la calidad de vida de los pacientes (Bernstein et al., 2013; Feuerstein et al., 2018; Peyrin-Biroulet et al., 2016).

El manejo farmacológico de la CU tiene por objetivo lograr la mejora sintomática (resolución de la diarrea y el sangrado) y la curación completa de la mucosa. La terapia convencional incluye: 5-aminosalicilatos (mesalazina), corticosteroides, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina) e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A). La terapia biológica se realiza con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α); el cual es un elemento

clave en el proceso de inflamación de la CU (UpToDate [Internet], 2020e, 2021a). En los casos de CU moderada a severa, se recomienda iniciar con inhibidores del TNF α (e.g. infliximab), con o sin inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) (UpToDate [Internet], 2021b). Actualmente, tanto la terapia convencional, como la terapia biológica con infliximab se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2021). No obstante, algunos pacientes con CU moderada a severa presentan falla o intolerancia al tratamiento con infliximab. Los especialistas de EsSalud señalan que, en la actualidad, la única alternativa de tratamiento disponible para estos pacientes es la mejor terapia de soporte; encontrándose en un escenario de vacío terapéutico. Por ello, los especialistas sugieren que, para estos pacientes, tofacitinib permitiría el adecuado control de la enfermedad.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de CU moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TOFACITINIB

Tofacitinib (Xeljanz®) es un fármaco sintético de pequeño tamaño que inhibe las enzimas janus kinasas (JAK), sobre todo las JAK1, JAK3 y en menor medida las JAK2 y tirosina quinasa 2. Las JAK son una familia de enzimas intracelulares de tipo tirosina quinasa que fosforilan residuos hidroxilo de tirosina en sus proteínas diana; modificando su actividad. Tofacitinib se une de forma selectiva y reversible al sitio de unión del ATP (adenosina trifosfato) en la quinasa. Esta acción bloquea la transducción de señales de los receptores de varias interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 e IL-21) e interferones de tipo I y II; modulando la respuesta inflamatoria e inmunitaria (Meyer et al., 2010; Panés & Gisbert, 2019).

Tofacitinib (Xeljanz®) cuenta con autorización para el tratamiento de pacientes con CU. La Food and Drug Administration (FDA) aprobó en mayo del 2018 el uso de tofacitinib para el tratamiento de pacientes adultos con CU moderada a severa (FDA, 2018). Sin embargo, en el 2019, debido al mayor riesgo de coágulos sanguíneos y muerte con la dosis de 10 mg dos veces al día, la FDA restringió el uso de tofacitinib a pacientes con CU que han fallado o no toleran los inhibidores del TNF α (FDA [Internet], 2019). Por su parte, la European Medicines Agency (EMA) autorizó el uso de tofacitinib en el mercado europeo en julio del 2018 para tratar a pacientes adultos con CU moderada a severa y respuesta inadecuada, recaída o intolerancia a la terapia convencional o a un agente biológico (EMA, 2018).

El tratamiento con tofacitinib consta de dos etapas: inducción y mantenimiento. Durante la terapia de inducción se administran 10 mg de tofacitinib, vía oral, dos veces por día, durante 8 semanas. Si a la semana 8, el paciente no logra beneficio terapéutico adecuado, el tratamiento puede extenderse por 8 semanas más (16 semanas en total). Si en la semana 16, el paciente continúa sin mostrar beneficio terapéutico, la terapia de inducción con tofacitinib debe suspenderse. Por otro lado, durante la terapia de mantenimiento, la dosis recomendada de tofacitinib es de 5 mg, dos veces al día. Si durante la terapia de mantenimiento hubiese pérdida de respuesta a tofacitinib, la dosis puede incrementarse a 10 mg, dos veces al día, según criterio clínico (FDA, 2018; EMA, 2018).

La FDA y la EMA advierten sobre los EA observados con el uso de tofacitinib. Las etiquetas aprobadas por ambas entidades señalan que tofacitinib aumenta el riesgo de infecciones severas, perforaciones del intestino, linfomas y otras neoplasias, y riesgo cardiovascular. Por ello, recomiendan evitar el uso de tofacitinib en pacientes con infecciones localizadas o severas, con perforación del intestino o que recibieron vacunas vivas. Además, recomiendan monitorear parámetros de laboratorio en busca de posibles cambios en el recuento de linfocitos, neutrófilos, niveles de hemoglobina, enzimas hepáticas y lípidos (FDA [Internet], 2020b). En 2020, EMA concluyó, basándose en un reporte de farmacovigilancia que tofacitinib (Xeljanz®) aumentaría el riesgo de infecciones y de coágulos sanguíneos en los pulmones y en las venas profundas de pacientes con alto riesgo. Por este motivo, EMA señala que los pacientes mayores de 65 años solo deben ser tratados con tofacitinib si no tienen otro tratamiento disponible. Además, en los pacientes con alto riesgo de coágulos sanguíneos, tofacitinib (Xeljanz®) debe utilizarse con precaución y la dosis de 10 mg dos veces al día solo debe utilizarse si no haya una alternativa de tratamiento adecuada (EMA [Internet], 2020). Otros eventos adversos (EA) frecuentes (>5%) son: nasofaringitis, hipercolesterolemia, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, erupción cutánea, diarrea y herpes zoster. Cabe resaltar que estas conclusiones se basan en los datos provisionales del ensayo clínico (EC) fase IV post-marketing NCT02092467; realizado en pacientes con artritis reumatoide.

En el Perú, tofacitinib cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Xeljanz®, descrito en la Tabla 4. Sin embargo, tofacitinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Ministerio de Salud-MINSA & Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID, 2018; MINSA, 2020) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2021).

Tabla 4. Registro sanitario de tofacitinib en el Perú

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre	Laboratorio	Presentación	Costo
EE00112	25-09-2023	Xeljanz 5 mg	Pfizer SA	Tableta recubierta de 5 mg	S/ 56.25 (*)
EE05466	27-11-2022	Xeljanz 11 mg	Pfizer SA	Tableta recubierta de liberación profunda de 11 mg	--

(*) Obtenido del sistema SAP de EsSalud, fecha de consulta: 15 de junio de 2020.

Considerando las dosis aprobadas por la FDA, se estima que durante el tratamiento de inducción (8 semanas), cada paciente requeriría 224 capsulas de 5 mg de tofacitinib; lo cual equivale a S/ 12 600.00. Si el paciente necesita extender el tratamiento por 8 semanas más, el costo del tratamiento de inducción se duplicará; alcanzando los S/ 25 200.00 por persona.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de CU moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab.

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: The Cochrane Library, PubMed y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual dentro de las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) y las páginas web de organizaciones especializadas en el manejo de CU. Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web de ClinicalTrials.gov para identificar EC en curso y cuyos resultados no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda emplearse para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población y la intervención de interés. Se emplearon términos Mesh¹; así como términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library y LILACS, junto con el número de registros obtenidos, se encuentran en las tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario.

¹ Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

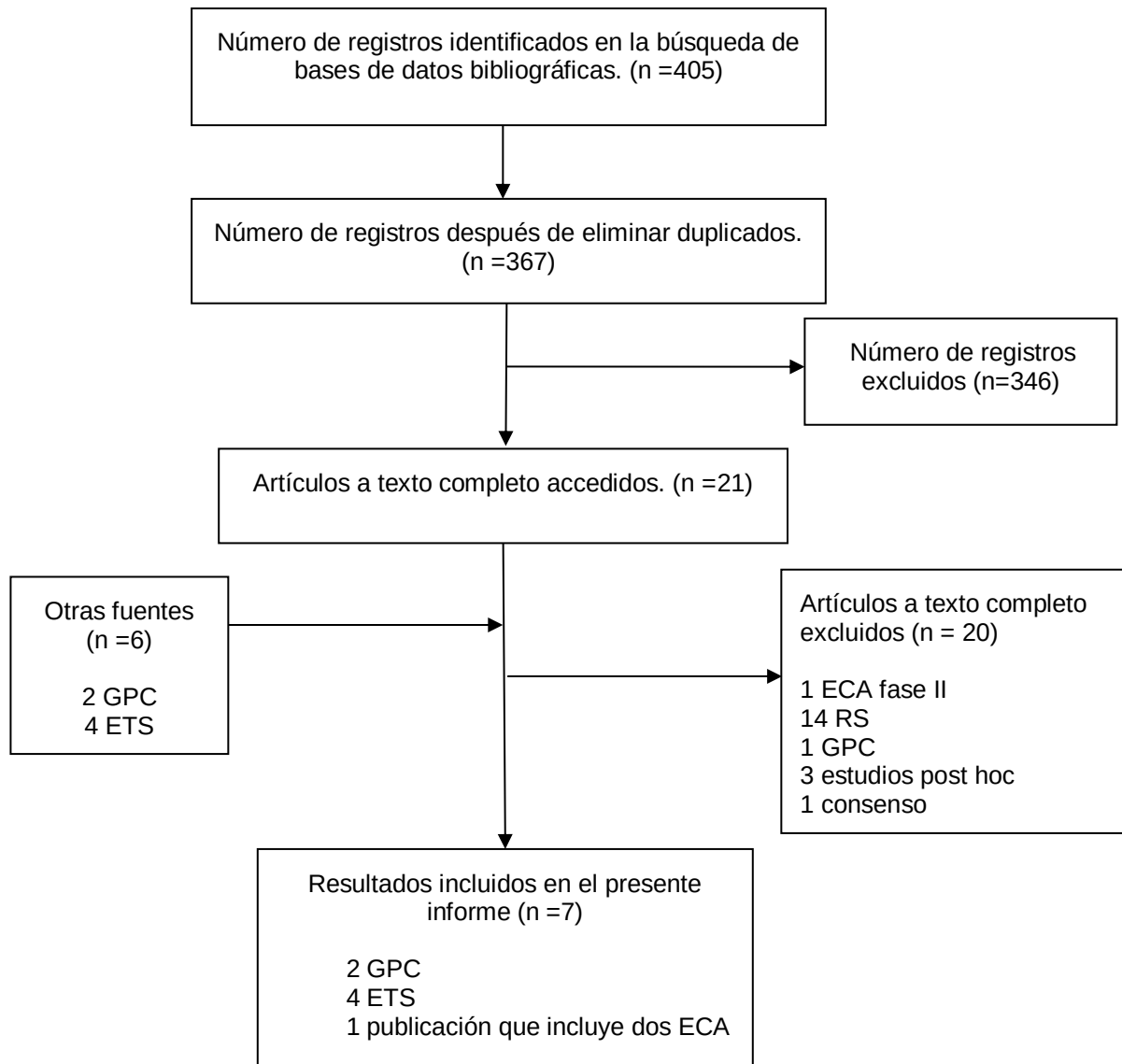
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda bibliográfica se centró en GPC, evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos, con y sin metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fase III.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica se importaron a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de los estudios se llevó a cabo evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, y seleccionando aquellos que posteriormente serían evaluados a texto completo. Sólo se incluyeron documentos en inglés o español. El proceso de selección está descrito en el flujograma de selección de bibliografía en la sección de resultados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de Bibliografía Encontrada (David Moher, 2009)



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

La presente sinopsis describe la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib como tratamiento de pacientes adultos con CU moderada a severa y con falla o intolerancia a infliximab, según el tipo de publicación.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- American Gastroenterological Association (AGA), 2020. “AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis” (Feuerstein et al., 2020).
- British Society of Gastroenterology (BSG), 2019. “British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults” (Lamb et al., 2019).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente guía fue excluida porque solo presenta los lineamientos de una ETS, también elaborada por NICE (incluida en el presente dictamen). Además, no presenta sistemas de graduación para el nivel de evidencia ni el grado de recomendación.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019. “NG 130 :Ulcerative colitis: management” (NICE guideline, 2019).

La siguiente guía fue excluida porque se trata de un consenso de expertos y no presenta la metodología utilizada para la valoración del nivel de evidencia y el grado de recomendación.

- French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group, 2021 – “Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus” (Amiot et al., 2021)

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). “Tofacitinib (ulcerative colitis) – Commission No. A18-52” (IQWiG, 2018).

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *“Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis”* (TA:547). (NICE, 2018).
- Scottish Medicine Consortium (SMC). *“SMC2122: tofacitinib 5mg, 10mg film-coated tablets (Xeljanz®)”*. (SMC Scottish Medicines Consortium, 2019).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *“CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Tofacitinib (Xeljanz — Pfizer Canada Inc.)”*. (CADTH, 2019).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes RS fueron excluidas porque evaluaron a poblaciones con patologías distintas a la CU o reportaron resultados para el conjunto de pacientes con alguna enfermedad inflamatoria intestinal (CU o enfermedad de Crohn):

- Olivera et al., 2020. *“Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis”* (Olivera et al., 2020).
- Bonovas et al., 2018. *“Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis”* (Bonovas et al., 2018).

La siguiente RS fue excluida porque ninguno de los estudios incluidos evaluó tofacitinib.

- Stawowczyk et al., 2018. *“A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for Ulcerative Colitis”* (Stawowczyk & Kawalec, 2018).

Las siguientes RS fueron excluidas porque solo una de las publicaciones incluidas (Sandborn et al.) reportó resultados en pacientes con falla a inhibidores del TNF α , entre ellos infliximab (población de interés del presente dictamen). La publicación de Sandborn et al. está incluida en el presente dictamen y será descrita en la sección de ECA.

- Singh et al., 2018. *“Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis”* (S. Singh et al., 2018).

- Singh et al., 2020. *“First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis”* (Siddharth Singh et al., 2020).
- Trigo-Vicente et al., 2018. *“A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for Ulcerative Colitis”* (Trigo-Vicente et al., 2018).
- Welty et al., 2020. *“Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis”* (Welty et al., 2020).
- Kokkinidis et al., 2017. *“Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review”* (Kokkinidis et al., 2017).
- Lohan et al., 2019. *“Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation”* (Lohan et al., 2019).
- Lucaciu et al., 2020. *“Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? - a systematic review”* (Lucaciu et al., 2020).
- Ma et al., 2019. *“Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease”* (Ma et al., 2019).
- Pantavou et al., 2019. *“Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses”* (Pantavou et al., 2019).
- Paschos et al., 2018. *“Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis”* (Paschos, Katsoula, Giouleme, et al., 2018).
- Paschos et al., 2018. *“Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life”* (Paschos, Katsoula, Salanti, et al., 2018).

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Sandborn et al., 2017. *“Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis”* (Sandborn et al., 2017).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

El siguiente EC fue excluido porque se trata de un EC fase II que no reporta resultados de los pacientes con falla o intolerancia a inhibidores del TNF α .

- Sandborn et al., 2012. *“Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis”* (Sandborn et al., 2012).

Las siguientes publicaciones fueron excluidas porque los desenlaces reportados no corresponden a los desenlaces de interés del presente dictamen o ya fueron reportados en la publicación de Sandborn et al (ya incluida en el presente dictamen).

- Sandborn et al., 2021. *“Efficacy and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis Based on Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Failure Status”* (Sandborn et al., 2021).
- Dubinsky et al., 2020. *“Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Items in Phase 3 Randomized Controlled Induction Studies”* (Dubinsky et al., 2020).
- Winthrop et al., 2020. *“Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis: Analysis of Infection Rates from the Ulcerative Colitis Clinical Programme”* (Winthrop et al., 2020).

Ensayos clínicos en curso o no publicados:

Hasta la fecha del presente dictamen no se encontraron registros de ningún EC en curso que evalúe tofacitinib como tratamiento de pacientes con CU moderada a severa y falla o intolerancia a infliximab u otro inhibidor del TNF α .

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

American Gastroenterological Association (AGA), 2020. “AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis” (Feuerstein et al., 2020)

Esta GPC fue desarrollada por la *American College of Gastroenterology* (AGA) para el manejo de pacientes adultos con CU moderada a severa. El desarrollo y revisión técnica de la guía fue financiada en su totalidad por la AGA. Esta GPC no aborda el tratamiento quirúrgico de la CU, solo el farmacológico. El desarrollo de la guía siguió los parámetros establecidos por la AGA; en el cual se utiliza el sistema de evaluación según *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(Sultan et al., 2013) y la recomendaciones del Institute of Medicine (Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, 2011) para evaluar el nivel de evidencia y la solidez de las recomendaciones. De este modo, el nivel de evidencia fue clasificado como “alto”, “moderado”, “bajo”, “muy bajo” y “brecha de evidencia”; y la fuerza de recomendación se calificó como “fuerte”, “condicional” o “ninguna recomendación”. Respecto a los conflictos de interés, uno de los cinco autores principales de la GPC, declaró tener vínculos con Pfizer, empresa que produce tofacitinib.

Recomendaciones

Recomendación 2c. En pacientes ambulatorios adultos con CU moderada a severa previamente expuestos a infliximab, particularmente aquellos sin respuesta primaria, la AGA sugiere el uso de ustekinumab o tofacitinib, en lugar de vedolizumab o adalimumab, para la inducción de remisión (recomendación: condicional², nivel de evidencia: bajo).

Esta recomendación se basa en los resultados de una RS con metaanálisis en red que evaluó diferentes medicamentos para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa. Uno de los metaanálisis en red se realizó en pacientes previamente tratados con inhibidores del TNF α . Este metaanálisis en red incluyó siete ECA; de los cuales, solo los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 evaluaron tofacitinib (comparado con placebo) como terapia de inducción. Este metaanálisis en red estimó que tofacitinib ofrecía mejores resultados que placebo en los desenlaces: remisión clínica (OR = 11.88, IC 95 %: 2.32 – 60.89) y mejora endoscópica (OR = 4.71, IC 95 %: 2.23 – 9.92) (Siddharth Singh et al., 2020).

² La recomendación condicional quiere decir que existen diferentes opciones de tratamiento apropiadas y es importante considerar otros factores para la toma de decisiones del tratamiento a elegir.

Análisis

La AGA señala que el equipo técnico presentó la nueva evidencia al panel elaborador de la GPC para su revisión y aprobación; sin embargo, no se describe el proceso utilizado para la búsqueda y selección de la evidencia. Debido a la falta de información, no es posible evaluar el riesgo de sesgo en la búsqueda y selección de la evidencia. Sin embargo, los ECA utilizados por la RS utilizada por la GPC coinciden los con los ECA identificados e incluidos en el presente dictamen; lo cual confiere confianza en su proceso de búsqueda y selección de la evidencia.

Por otro lado, la GPC menciona que las recomendaciones se formularon utilizando la metodología GRADE; la cual es ampliamente utilizada en la elaboración de GPC. Luego, aunque la GPC señala algunas limitaciones de la evidencia utilizada para formular la recomendación de interés del presente dictamen, no se realiza un análisis de los beneficios y riesgos para la salud de los pacientes.

Adicionalmente, aunque se indica que la GPC estuvo totalmente financiada por la AGA, uno de los cinco autores declaró tener conflictos de interés con Pfizer (empresa que produce tofacitinib). Por lo tanto, las recomendaciones deben tomarse con precaución.

Finalmente, debe destacarse que la recomendación de la GPC y la evidencia utilizada fueron calificadas como condicional y de bajo nivel, respectivamente. Esto quiere decir que la decisión de uso de tofacitinib dependerá del contexto. Además, la continuidad de la recomendación dependerá de los resultados provenientes de nuevos ECA con mayor calidad metodológica.

British Society of Gastroenterology (BSG), 2019. “British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults” (Lamb et al., 2019)

Esta GPC fue desarrollada por la British Society of Gastroenterology para el manejo de pacientes adultos (mayores de 16 años) con enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo CU). Se realizó una búsqueda sistemática de evidencia en las bases de datos Medline y EMBASE entre marzo del 2017 y marzo del 2018. No se incorporaron límites; a fin de incluir la mayor cantidad de evidencia posible. Posteriormente, la búsqueda de evidencia se actualizó hasta junio del 2019.

Se utilizó la metodología de GRADE (Guyatt et al., 2008) para la calificación, evaluación y desarrollo de las recomendaciones. El nivel de evidencia se clasificó como “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja” y la fuerza de recomendación como “fuerte” o “débil”. El

proceso de consenso se realizó utilizando el método de Delphi modificado. El manuscrito completo fue revisado por pares antes de su publicación.

Se conformaron grupos de trabajo conformados por representantes de diversas asociaciones médicas, representantes de los pacientes y profesionales externos con experiencia relevante. Respecto a los conflictos de interés, 10 de los 83 miembros del panel declararon tener vínculos con Pfizer, la empresa farmacéutica productora de tofacitinib.

Recomendaciones

Recomendación 11. Tofacitinib puede utilizarse como tratamiento de inducción y mantenimiento para los pacientes con CU y falla al tratamiento con inhibidores del TNF α (grado de recomendación: fuerte, nivel de evidencia: alto, acuerdo: 91.1 %).

Cabe mencionar que esta recomendación está basada en los resultados de un resumen presentado en una conferencia anual. En esta publicación se analizaron los datos agrupados de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2. Así, en el subgrupo de pacientes con falla a inhibidores del TNF α , la incidencia de remisión clínica calculada en la octava semana de seguimiento fue 0.8 % en el grupo placebo y 11.4 % en el grupo tofacitinib 10 mg, dos veces al día (diferencia = 10.6 %, IC 95 %: 7.3 % - 13.9 %) (Dubinsky et al., 2017).

Análisis

Esta GPC cumple con realizar una búsqueda sistemática de la evidencia; sin embargo, no describe el proceso de selección de la evidencia; lo cual introduce riesgo de sesgo. Tal es así, que la evidencia utilizada para la elaborar la recomendación relevante para el presente dictamen está basada en un resumen presentado en una conferencia anual; en lugar de utilizar las publicaciones a texto completo de los ECA evaluados en dicha publicación (OCTAVE1, OCTAVE 2 y OCTAVE sustain).

Por otro lado, aunque la GPC describe los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones y la valoración de la calidad de evidencia (incluso calificándola como evidencia de nivel alto), el resultado es un análisis por subgrupos de datos agregados provenientes de dos ECA (OCTAVE 1 y OCTAVE 2). Aunque ambos ECA tienen el mismo diseño, la población con falla a inhibidores del TNF α es un subgrupo de la población evaluada. Además, la poca precisión del resultado estimado (reflejado en el intervalo de confianza amplio) nos advierte que este resultado debe ser interpretado con precaución. En consecuencia, los resultados de este estudio deben considerarse como resultados exploratorios que deben ser confirmados con ECA de mayor calidad metodológica.

Finalmente, en cuanto al conflicto de interés, se señala que para la toma de decisiones de cada recomendación se procedió a votar, absteniéndose aquellos que manifestaron presentar algún tipo de conflicto de interés. Diez, de los 83 autores, reportaron tener vínculos con Pfizer. Para la recomendación número 11 (recomendación de interés para el presente dictamen), participaron 56 autores; de los cuales 5 se abstuvieron de votar. Es probable que los 6 autores restantes que tuvieron conflictos de interés con Pfizer no hayan participado de la votación, sin embargo, no queda claro dado que no describen quienes conformaron los 56 votantes.

En conclusión, esta GPC recomienda el uso de tofacitinib para la terapia de inducción de los pacientes adultos con CU moderada a severa que no responden a terapia con inhibidores del TNF α . Aunque la evidencia utilizada para elaborar la recomendación es un resumen presentado en una conferencia, los ECA evaluados en dicho resumen son los mismos ECA evaluados en la GPC de la AGA e incluidos en el presente dictamen. Esto reduce el riesgo de sesgo de selección de la GPC. No obstante, el resultado estimado aún debe evaluarse críticamente.

ii. Evaluaciones de tecnología sanitaria

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). “Tofacitinib (ulcerative colitis) – Commission No. A18-52” (IQWiG, 2018)

Esta ETS, elaborada por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG por sus siglas en alemán), tuvo por objetivo evaluar el beneficio adicional de tofacitinib, en comparación con la terapia comparativa apropiada (TCA), en pacientes adultos con CU activa moderada a severa que no respondieron adecuadamente, perdieron la respuesta o no toleraron la terapia convencional o el tratamiento con un agente biológico. Las TCA incluyeron: inhibidores de TNF α (adalimumab, infliximab o golimumab) e inhibidores de integrina (vedolizumab).

La evaluación utilizó el expediente presentado por la empresa farmacéutica responsable de la fabricación de tofacitinib. Dicha evaluación se realizó según los parámetros descritos en el manual metodológico de IQWiG (IQWiG, 2017). El comité de IQWiG consideró que eran necesarios, al menos, 12 meses de seguimiento para observar algún beneficio adicional con tofacitinib. No obstante, el comité señala que la empresa consideró adecuado una duración mínima de 20 semanas de estudio (6 meses aproximadamente).

El comité señaló que la empresa farmacéutica no presentó estudio alguno que permitiera realizar comparaciones directas entre tofacitinib y las TCA especificadas por IQWiG.

Adicionalmente, la empresa farmacéutica señaló que la evidencia que había identificado no permitía realizar comparaciones indirectas con las TCA especificadas por IQWiG. En consecuencia, el comité de IQWiG concluyó que el beneficio adicional con tofacitinib, en comparación con las TCA, no ha sido demostrado.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis” (TA:547). (NICE, 2018)

Esta ETS desarrollada por NICE expone los resultados de la evaluación de tofacitinib (Xeljanz®) como tratamiento para pacientes con CU activa moderada a severa. El proceso de elaboración de las ETS de NICE están descritas en su página web. Brevemente, NICE solicita a la compañía farmacéutica evidencia relevante (publicada o no) e invita a las partes interesadas (expertos clínicos, comisionados y pacientes) a formar parte del comité evaluador. Luego, un Grupo de Revisión de la Evidencia analiza críticamente la evidencia enviada por la empresa farmacéutica y prepara un reporte. Finalmente, este reporte es enviado al comité evaluador para que elabore sus recomendaciones.

En esta ETS, el comité evaluador recomienda el uso de tofacitinib como una alternativa para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa moderada a severa que responden inadecuadamente, pierden la respuesta o son intolerantes a la terapia convencional o un agente biológico. Además, es importante recalcar que tofacitinib solo es recomendado si la empresa farmacéutica lo proporciona con un descuento. El monto del descuento es confidencial. La evidencia de la efectividad clínica provino de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 para la fase de inducción; y del ECA OCTAVE Sustain para la fase de mantenimiento (Sandborn et al., 2017).

Respecto a la fase de inducción con tofacitinib (intervención de interés del presente dictamen), NICE concluye que tofacitinib es más eficaz que placebo para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa; independientemente del uso previo de inhibidores del TNF α . Esta conclusión se basa en la mayor tasa de remisión observada a las 8 semanas de tratamiento con tofacitinib, en comparación con placebo, en los ECA OCTAVE 1 (18.5 % versus 8.2 %, $p=0.007$) y OCTAVE 2 (16.6 % versus 3.6 %, $p<0.001$). NICE también señala que esta diferencia estadística se mantuvo en el análisis estratificado por el antecedente de uso de inhibidores del TNF α .

Respecto a la seguridad, NICE concluye que el perfil de seguridad de tofacitinib es aceptable. Esta conclusión se basa en la baja tasa de eventos adversos serios (menos del 10 % de todos los participantes de los estudios OCTAVE) y la baja mortalidad (5 muertes; de la cuales solo una se consideró relacionada a tofacitinib). Las infecciones serias solo

ocurrieron en los pacientes que recibieron tofacitinib. La empresa farmacéutica también realizó comparaciones indirectas para el desenlace de infecciones serias. Debido a la ausencia de eventos en el grupo placebo, los intervalos de credibilidad fueron muy amplios. Por ello, el Grupo de Revisión de la Evidencia de NICE, realizó un análisis alternativo; agregando 0.5 eventos, en lugar de 0 eventos. El resultado fue que la diferencia de riesgos de infecciones serias no fue estadísticamente significativa.

Con respecto a la costo-efectividad, esta se basó en los resultados de un metaanálisis en red estratificado según el antecedente de tratamiento con inhibidores del TNF α . En el subgrupo de pacientes que utilizó inhibidores del TNF α , se comparó tofacitinib con placebo y vedolizumab. Así, comparado con placebo, el costo incremental de tofacitinib por QALY ganado es de £ 10 311 y comparado con vedolizumab, el ahorro incremental por QALY perdido fue de £ 7 838 381. Adicionalmente, la costo-efectividad de tofacitinib, comparado con vedolizumab, se mantuvo al considerar el acuerdo comercial de vedolizumab y otros escenarios propuestos por el Grupo de Revisión de la Evidencia. Por ello, NICE concluye que tofacitinib es una alternativa costo-efectiva para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa, cuando la terapia convencional o la biológica no puede ser tolerada, la enfermedad no responde adecuadamente o se pierde la respuesta al tratamiento.

Scottish Medicine Consortium (SMC). “SMC2122: tofacitinib 5mg, 10mg film-coated tablets (Xeljanz®)”. (SMC Scottish Medicines Consortium, 2019)

Esta ETS, desarrollada por Scottish Medicine Consortium, presenta la evaluación de tofacitinib (Xeljanz ®) para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa moderada a severa y que tuvieron respuesta inadecuada, perdieron la respuesta o fueron intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico. Las recomendaciones brindadas por la SMC consideran las necesidades de los pacientes y opinión de los expertos clínicos y se aplican al sistema de salud escocés.

Luego de la evaluación de evidencia, el comité encargado aceptó el uso de tofacitinib, dentro del sistema de salud de Escocia, para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa moderada a severa, que tuvieron respuesta inadecuada, perdieron la respuesta o fueron intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico. Esta recomendación toma en cuenta los beneficios del esquema de acceso a los pacientes; el cual mejora la costo-efectividad de tofacitinib. Por ello, esta recomendación está sujeta a la continuidad de dicho esquema o a la reducción del precio de lista a un valor equivalente o menor al acordado en el esquema de acceso a los pacientes.

La conclusión del comité de SMC se basó en los resultados de los estudios OCTAVE 1, OCTAVE 2 (fase de inducción) y OCTAVE Sustain (fase de mantenimiento). Con respecto a la eficacia, el SMC consideró la alta tasa de remisión a las 8 semanas de seguimiento observada con tofacitinib, en comparación con placebo (18 % versus 8.2 % en OCTAVE 1 y 17 % versus 3.6 % en OCTAVE 2). Estos resultados se mantuvieron en los análisis por subgrupos; según el antecedente de falla al tratamiento con inhibidores del TNF α . La diferencia a favor de tofacitinib, en comparación con placebo, también se presentó para los desenlaces de curación de la mucosa (16 % en OCTAVE 1 y 17 % en OCTAVE 2), respuesta clínica (27 % en OCTAVE 1 y 26 % en OCTAVE 2) y remisión endoscópica (5.1 % en OCTAVE 1 y 5.2 % en OCTAVE 2).

Con respecto a la calidad de vida, esta fue evaluada con el “Inflammatory Bowel Disease Questionnaire” (IBDQ). Brevemente, los resultados del IBDQ varían entre los 32 y 224 puntos (a mayor puntaje, mayor calidad de vida). Se consideró como desenlace obtener un resultado de 170 o más puntos. Este desenlace también fue favorable para tofacitinib, en comparación con placebo (43 % versus 26 % en OCTAVE 1 y 40 % versus 18 % en OCTAVE 2, $p < 0.01$ en ambos estudios). Tofacitinib también mostró mejores resultados que placebo en los componentes físico y mental de la versión corta del SF-36, los componentes laborales (solo en el ECA OCTAVE 1) y no laborales del Work Productivity and Activity Impairment-Ulcerative Colitis y los resultados globales del Euroqol-5 dimensions.

Los resultados del ECA OCTAVE sustain (fase de mantenimiento), con respecto a los desenlaces de eficacia y calidad de vida, coinciden con lo reportado en los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 (fase de inducción).

Con respecto a la seguridad, tofacitinib y placebo mostraron similar perfil de seguridad. Así, la incidencia de EA entre los que recibieron tofacitinib y placebo fue 56 % versus 60 %, respectivamente, en OCTAVE 1 y 54 % versus 53 %, respectivamente, en OCTAVE 2. La incidencia de EA serios entre los que recibieron tofacitinib y placebo fue 3.4 % versus 4.1 %, respectivamente, en OCTAVE 1 y 4.2 % versus 8.0 %, respectivamente, en OCTAVE 2. La tasa de discontinuación debido a EA (incluyendo el empeoramiento de la CU) entre los que recibieron tofacitinib y placebo fue 3.8 % versus 1.6 %, respectivamente, en OCTAVE 1 y 4.0 % versus 7.1 %, respectivamente, en OCTAVE 2.

Con respecto al análisis de costo-efectividad, la empresa farmacéutica presentó su análisis comparando tofacitinib con otras terapias biológicas (infliximab, adalimumab, golimumab y vedolizumab). Así, el costo incremental luego de aplicar el descuento del esquema de acceso a pacientes fue £ 271, comparado con adalimumab; -£ 667, comparado con golimumab; -£ 4 153, comparado con infliximab y -£ 8 725, comparado con vedolizumab. Aunque este análisis tuvo limitaciones, como la ausencia de evidencia directa que compare

tofacitinib con las otras alternativas de tratamiento y la inclusión de diferentes valores de incidencia de EA para cada tecnología (esto podría no ser consistente con la metodología del análisis de minimización de costos. No obstante, SMC considera que estas limitaciones no afectan las conclusiones obtenidas. Por todo lo expuesto, SMC concluye que tofacitinib es una alternativa costo-efectiva para el tratamiento de pacientes con CU activa moderada a severa, cuando la terapia convencional o la biológica no puede ser tolerada, la enfermedad no responde adecuadamente o se pierde la respuesta al tratamiento.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). “CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Tofacitinib (Xeljanz — Pfizer Canada Inc.)”. (CADTH, 2019)

Esta ETS, desarrollada por CADTH a través del “Canadian Drug Expert Committee” (CDEC), evaluó el tratamiento con tofacitinib en pacientes con CU activa moderada a severa con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o a inhibidores del TNF α . La finalidad de esta ETS fue elaborar recomendaciones de reembolso.

Luego de evaluar la evidencia, el CDEC recomienda el reembolso de tofacitinib para el tratamiento de los pacientes adultos con CU activa moderada a severa, con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un inhibidor de TNF α . Esta recomendación es válida si se cumplen las siguientes condiciones: i) el costo de la terapia con tofacitinib (10 mg dos veces al día) no exceda el costo de tratamiento con el inhibidor de TNF α menos costoso, ii) el tratamiento de tofacitinib (10 mg dos veces al día) se suspenderá, si luego de 8 semanas no se ha logrado la respuesta esperada y iii) la prescripción de tofacitinib estará restringida a los médicos gastroenterólogos.

Esta recomendación se basó en los resultados de los ECA OCTAVE 1, OCTAVE 2 y OCTAVE Sustain (Sandborn et al., 2017). El comité tomó en cuenta la mayor tasa de remisión observada con tofacitinib, en comparación con placebo, a las 8 semanas. Así, las diferencias reportadas en los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 (fase de inducción) fueron 10.3 % (IC 95 %: 4.3 % - 16.3 %; $p = 0.007$) y 13.0 % (IC 95 %: 8.1 % - 17.9 %; $p < 0.001$). Esta diferencia a favor de tofacitinib se mantuvo a la semana 52 de seguimiento, según los reportado en el OCTAVE Sustain (fase de mantenimiento). Adicionalmente, el CDEC tomó en cuenta que las comparaciones indirectas con otros medicamentos (dos publicaciones y un reporte de la empresa farmacéutica) sugieren que la tasa de remisión durante la fase de remisión con tofacitinib es similar a infliximab, adalimumab, golimumab y vedalizumab.

Entre otros aspectos discutidos por el CDEC, dos son especialmente relevantes para el presente dictamen. El primero es la administración oral de tofacitinib; lo cual podría ser más conveniente para los pacientes (en lugar de las inyecciones de otros agentes biológicos). El segundo es la mayor incidencia de herpes zoster reportada con tofacitinib durante la fase de mantenimiento (5.1 % con la dosis de 10 mg y 1.0 % con la dosis de 5 mg versus 0.5 % con placebo).

iii. Ensayos clínicos

Sandborn et al., 2017. “Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis” (Sandborn et al., 2017)

Esta publicación presenta los resultados de tres ECA: OCTAVE 1 (NCT01465763), OCTAVE 2 (NCT01458951) y OCTAVE Sustain (NCT01458574). Los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 evaluaron el uso de tofacitinib en la fase de inducción y el ECA OCTAVE Sustain los evaluó en la fase de mantenimiento. La población objetivo fue: pacientes con CU moderada a severa con falla a terapia convencional o terapia con inhibidor de TNF α . Esta población incluye a la población de interés del presente dictamen (pacientes con falla o intolerancia a infliximab). A continuación, se presentarán los métodos y resultados de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2; dado que son los que evalúan tofacitinib en la fase de inducción (intervención de interés del presente dictamen).

Los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 tienen el mismo diseño de estudio. Ambos son ECA de fase III, doble ciego, controlados por placebo, aleatorizados, multicéntricos, de 8 semanas de seguimiento. Ambos ECA fueron financiados por la compañía farmacéutica Pfizer, (fabricante de tofacitinib).

Se incluyeron a pacientes de 18 años a más, con diagnóstico confirmado de CU activa moderada a severa (índice Mayo de 6 a 12 puntos, 1 a 3 puntos en el subpuntaje de sangrado rectal y 2 a 3 puntos en el subpuntaje endoscópico) durante al menos 4 meses. Además, los pacientes debían presentar falla o eventos adversos inaceptables con al menos uno de los siguientes tratamientos: glucocorticoides orales o intravenosos, azatioprina, mercaptopurina, infliximab o adalimumab. Se excluyeron pacientes que tuvieran hallazgos sugestivos de enfermedad de Crohn, CU limitada a los 15 cm distales del colon, signos clínicos de colitis fulminante, megacolon tóxico u otros tipos de colitis (indeterminada, microscópica, isquémica o infecciosa).

En ambos estudios, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos tofacitinib (10 mg dos veces al día) y placebo, en un ratio 4:1. La asignación aleatoria de la

intervención estuvo estratificada según: El antecedente de tratamiento previo con inhibidores del TNF α , el uso de glucocorticoides en la línea de base y la región geográfica.

Los desenlaces de relevancia para el presente dictamen fueron: La tasa de remisión (desenlace primario de ambos ECA) y la tasa de curación de la mucosa. La remisión de la CU se definió como el cumplimiento de los siguientes tres criterios: Puntaje total del índice Mayo ≤ 2 puntos, 0 o 1 punto en todos los subpuntajes del índice Mayo y 0 puntos en el subpuntaje de sangrado rectal. La curación de la mucosa se definió como la obtención de 0 o 1 punto en el subpuntaje de evaluación endoscópica del índice Mayo. Los desenlaces fueron medidos a las 8 semanas de tratamiento.

El análisis estadístico de las tasas de remisión y de curación de la mucosa se realizó con la prueba chi-cuadrado estratificada de Cochran-Mantel-Hanzel. Los pacientes con datos faltantes en el desenlace fueron evaluados como si no hubiesen logrado el desenlace. Los desenlaces de eficacia fueron evaluados en todos los sujetos aleatorizados y los desenlaces de seguridad fueron evaluados en los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. Los autores estimaron que un tamaño de muestra de 545 participantes en cada ECA proporcionaría un poder estadístico del 90 % para detectar diferencias de 17.5 unidades porcentuales en la comparación entre los grupos tofacitinib y placebo (asumiendo que las tasas de remisión y curación de la mucosa en el grupo placebo son 15 % y 35 %, respectivamente).

Resultados

A continuación, se describirán los resultados del subgrupo de pacientes con tratamiento previo con inhibidores del TNF α ; dado que incluye a la población de interés del presente dictamen (pacientes con falla o intolerancia a infliximab).

OCTAVE 1: Este ECA evaluó a 598 pacientes; de los cuales 319 (53.3 %) tuvieron antecedente de tratamiento previo con inhibidores el TNF α y 307 (51.3 %) presentaron falla al tratamiento previo con inhibidores del TNF α . De los 319 pacientes con antecedente de tratamiento previo con inhibidores del TNF α , 65 recibieron placebo y 254 recibieron tofacitinib. De los 307 pacientes que presentaron falla al tratamiento previo con inhibidores del TNF α , 64 recibieron placebo y 243 recibieron tofacitinib.

OCTAVE 2: Este ECA evaluó a 541 pacientes; de los cuales 299 (55.3 %) tuvieron antecedente de tratamiento previo con inhibidores el TNF α y 282 (52.1 %) presentaron falla al tratamiento previo con inhibidores del TNF α . De los 299 pacientes con antecedente de tratamiento previo con inhibidores del TNF α , 65 recibieron placebo y 234 recibieron tofacitinib. De los 282 pacientes que presentaron falla al tratamiento previo con inhibidores del TNF α , 60 recibieron placebo y 222 recibieron tofacitinib.

El estudio no menciona cuántos pacientes presentaron falla al tratamiento previo con infliximab (población de interés del presente dictamen).

Tasa de remisión

OCTAVE 1: En el subgrupo de pacientes con antecedente de tratamiento con inhibidores del TNF α , el 12.6 % (32/254) de pacientes del grupo tofacitinib y el 1.5 % (1/65) del grupo placebo lograron remisión (diferencia de 11.1 %). En el subgrupo de pacientes con falla al tratamiento previo con inhibidores del TNF α , el 11.1 % (27/243) de pacientes del grupo tofacitinib y el 1.6 % (1/64) del grupo placebo lograron remisión (diferencia de 9.5 %).

OCTAVE 2: En el subgrupo de pacientes con antecedente de tratamiento con inhibidores del TNF α , el 12.0 % (28/234) de pacientes del grupo tofacitinib y ningún paciente del grupo placebo lograron remisión (diferencia de 12.0 %). En el subgrupo de pacientes con falla al tratamiento previo con inhibidores del TNF α , el 11.7 % (26/222) de pacientes del grupo tofacitinib y ningún paciente del grupo placebo lograron remisión (diferencia de 11.7 %).

El estudio no reporta los valores de p ni los intervalos de confianza de estos resultados. Sin embargo, la figura S4 del material suplementario sí muestra que ninguno de los IC 95 % de las diferencias reportadas cruza el valor cero. En otras palabras, sí habría diferencia estadísticamente significativa en las tasas de remisión de los grupos tofacitinib y placebo en la subpoblación de pacientes con antecedente de tratamiento con inhibidores del TNF α y en la subpoblación de pacientes con falla al tratamiento previo con inhibidores del TNF α . Los valores de los límites de los IC 95 % no son reportados en el artículo científico ni en el material suplementario.

Curación de la mucosa

A continuación, se reportan los resultados del subgrupo de pacientes con antecedente de tratamiento previo con inhibidores del TNF α . No se reportaron los resultados del subgrupo de pacientes con falla al tratamiento con inhibidores del TNF α .

OCTAVE 1: El 24.0 % (61/254) de los pacientes del grupo tofacitinib y el 6.2 % (4/65) del grupo placebo lograron curación de la mucosa (diferencia de 17.9 %). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.001$).

OCTAVE 2: El 21.8 % (51/234) de los pacientes del grupo tofacitinib y el 6.2 % (4/65) del grupo placebo lograron curación de la mucosa (diferencia de 15.6 %). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.004$).

Eventos adversos

El estudio reportó las incidencias de EA y EA serios (según el grupo de tratamiento) sin estratificar por el antecedente de uso de inhibidores del TNF α .

OCTAVE 1: Las incidencias de EA, EA serios y discontinuación del tratamiento fueron similares entre los grupos tofacitinib y placebo. Así, el 56.5 % (269/476) de los pacientes del grupo tofacitinib y el 59.8 % (73/122) del grupo placebo presentaron EA. El 3.4 % (16/476) del grupo tofacitinib y el 4.1 % (5/122) del grupo placebo presentaron EA serios. Las infecciones serias solo ocurrieron en el grupo tofacitinib (1.3 % [6/476]). Otros EA, aunque infrecuentes, también ocurrieron únicamente en el grupo tofacitinib (1 paciente con perforación intestinal, 1 con cáncer de piel no melanoma y 2 con eventos cardiovasculares). Por otro lado, el 6.5 % (31/476) del grupo tofacitinib y el 3.3 % (4/122) del grupo placebo discontinuó el tratamiento. Asimismo, el 3.8 % (18/476) del grupo tofacitinib y el 1.6 % (2/122) del grupo placebo discontinuaron el tratamiento debido a los EA (incluyendo el empeoramiento de la CU).

Al revisar el material suplementario (sección 9) se observó la descripción narrativa de una muerte ocurrida durante el desarrollo del estudio OCTAVE 1. Esta descripción señala que un paciente en el grupo de tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día murió de disección de aneurisma aórtico el día 31 del estudio. El paciente era un hombre de 40 años de Ucrania sin antecedentes médicos relevantes (incluida hipertensión) o factores de riesgo conocidos para la disección aórtica. La autopsia confirmó disección de aneurisma aórtico y taponamiento cardíaco. Al respecto, los investigadores calificaron este evento como no relacionado con el fármaco del estudio. Es de notar que este hecho no se reportó en el artículo científico publicado, sino en el material suplementario de la publicación.

OCTAVE 2: Las incidencias de EA y EA serios fueron similares entre los grupos tofacitinib y placebo y la discontinuación del tratamiento fue mayor en el grupo placebo. Así, el 54.1 % (232/429) del grupo tofacitinib y el 52.7 % (59/112) del grupo placebo presentaron EA. El 4.2 % (18/429) del grupo tofacitinib y el 8.0 % (9/112) del grupo placebo presentaron EA serios. La incidencia de infecciones serias (1 caso), perforación intestinal (1 caso), cáncer de piel no melanoma (1 caso) y eventos cardiovasculares (2 casos) solo ocurrieron en el grupo tofacitinib y fueron igual de infrecuentes que en el ECA OCTAVE 1. Por otro lado, el 7.5 % (32/429) del grupo tofacitinib y el 13.4 % (15/112) del grupo placebo discontinuó el tratamiento. Asimismo, la discontinuación del tratamiento debida a EA fue 4.0 % (17/429) en el grupo tofacitinib y 7.1 % (8/112) en el grupo placebo.

Análisis crítico

Los resultados reportados en los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 sugieren que el tofacitinib es más eficaz (mayor tasa de remisión y curación de la mucosa) y tiene similar perfil de

seguridad que el placebo; sin embargo, ambos ECA presentan limitaciones que afectan su validez.

Respecto a la validez interna, una de las principales limitaciones es la falta de información sobre algunos resultados. Así, el estudio asume que los participantes con datos perdidos no han desarrollado el evento de interés. Dado que los eventos de interés son desenlaces positivos (remisión y curación de la mucosa), asumir que no desarrollaron el evento es una posición conservadora. No obstante, el estudio no reporta el número de sujetos con datos faltantes en los desenlaces. A mayor número de participantes con datos faltantes, mayor es el riesgo de introducir sesgo en los resultados. Este riesgo de sesgo se refuerza por la ausencia del reporte de la muerte ocurrida en el ECA OCTAVE 1 (solo reportada en el material suplementario del estudio). Esta muerte fue causada por una disección aórtica en un paciente sin factores de riesgo para disección aórtica. Aunque esta muerte no fue atribuida al tratamiento, no se reportó en la publicación de Sandborn et al; aun siendo un evento de relevancia clínica. Por lo tanto, se desconoce si otros eventos relevantes tampoco fueron reportados en la publicación de Sandborn et al. o en el material suplementario. Ambas fuentes de sesgo obligan a tomar estos resultados con suma precaución.

Adicionalmente, debido a que la empresa fabricante de tofacitinib, financió el desarrollo de los ensayos clínicos (OCTAVE 1 y OCTAVE 2) y tiene vínculos laborales con los investigadores (principal y su equipo de trabajo), bajo los cargos de consultores o investigadores clínicos; existe la posibilidad de aumentar el riesgo de sesgo a favor del medicamento en estudio (Lundh et al., 2018).

Por otro lado, los resultados relevantes para el presente dictamen corresponden a análisis de subgrupos; por lo tanto, tienen carácter exploratorio. La población de interés del presente dictamen consiste en pacientes que han presentado falla o intolerancia a infliximab (un inhibidor del TNF α); por lo tanto, los resultados de interés son los correspondientes a las subpoblaciones de pacientes con antecedente de uso de inhibidores del TNF α y de pacientes con falla a inhibidores del TNF α . Aunque la asignación aleatoria de la intervención estuvo estratificada según el antecedente de tratamiento previo con inhibidores del TNF α y el análisis estadístico tomó en cuenta las múltiples comparaciones, estos análisis no dejan de ser exploratorios. Por lo tanto, estos resultados deben ser confirmados por estudios de alta calidad metodológica que evalúen la eficacia y seguridad de tofacitinib en dichas subpoblaciones. Esta situación cobra mayor relevancia al tomar en cuenta que se desconoce la proporción de pacientes que utilizó el inhibidor del TNF α infliximab. Por lo tanto, se desconoce si la población de interés del presente dictamen (pacientes con falla o intolerancia a infliximab) realmente formó parte de la muestra evaluada en los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes adultos con CU moderada a severa y con falla o intolerancia a infliximab. Los desenlaces de interés fueron: Remisión clínica, remisión endoscópica (índice Mayo), necesidad quirúrgica, mortalidad, desnutrición, calidad de vida y EA.

Dada la baja incidencia de la CU, la proporción de pacientes con CU de grado moderado a severo y con falla o intolerancia a infliximab (población de interés del presente dictamen) sería muy pequeña. Como se ha descrito, en dos hospitales más grandes de EsSalud, solo se han reportado de 2.1 a 8.1 casos de CU por año (Vera Calderón et al., 2004, Paredes-Méndez et al., 2016). En consecuencia, el número de pacientes nuevos con CU de grado moderado a severo y con falla o intolerancia a infliximab (población de interés del presente dictamen) sería aún menor. Debido a ello, es de esperar que la cantidad de alternativas de tratamiento con evidencia científica para esta subpoblación de pacientes con CU sea escasa. En este sentido, la evidencia incluida en el presente dictamen está dirigida a una población más amplia.

La búsqueda sistemática de la literatura hasta marzo de 2021 identificó dos GPC (la guía de la AGA del 2020 y la guía de la BSG del 2019), cuatro ETS (desarrolladas por IQWiG en el 2018, NICE en el 2018, SMC en el 2019 y CADTH en el 2019) y una publicación realizada por Sanborn et al. 2017 que presenta los resultados de tres ECA de fase III OCTAVE 1, OCTAVE 2 y OCTAVE Sustain.

En relación con las dos GPC incluidas, ambas recomiendan el uso de tofacitinib para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa con falla a infliximab. La GPC de la AGA es específica en señalar la falla a infliximab (población de interés del presente dictamen). Por su parte, la GPC de la BSG se refiere a la falla al tratamiento con inhibidores del TNF α ; familia de medicamentos a la cual pertenece infliximab. Para formular estas recomendaciones, ambas entidades analizaron la misma evidencia (los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2); sin embargo, utilizaron distintos análisis. Por un lado, la AGA realizó un metaanálisis en red; mientras que la BSG realizó un análisis de subgrupos. Aunque los ECA son considerados como evidencia de alto nivel, los metaanálisis en red realizan comparaciones indirectas y los análisis por subgrupos de estos estudios fueron exploratorios. Debido a estas limitaciones, los resultados de estos análisis deben confirmarse con ensayos clínicos de alta calidad metodológica diseñados específicamente para comparar directamente las tecnologías de interés en la población del subgrupo específico.

Con respecto a las ETS de IQWiG, NICE, SMC y CADTH. La ETS de IQWiG concluyó que no es posible determinar si tofacitinib ofrece algún beneficio adicional. Las tres ETS restantes sí recomendaron el uso de tofacitinib; pero, condicional a un descuento en el precio de lista. Cabe resaltar que la evidencia utilizada por estas ETS no fue la misma. Así, NICE y SMC evaluaron los ECA OCTAVE 1, OCTAVE 2, OCTAVE Sustain y OCTAVE open; CADTH evaluó los mismos ECA, excepto el OCTAVE open; e IQWiG solo evaluó el ECA OCTAVE Sustain. El comité de IQWiG estableció que los ECA necesitan al menos 12 meses de seguimiento para valorar un beneficio adicional. En consecuencia, el único estudio que cumplía con este requisito fue el ECA OCTAVE Sustain (fase de mantenimiento). Pero, debido al diseño del estudio OCTAVE Sustain, no fue posible comparar (directa o indirectamente) tofacitinib con otras terapias. Por lo tanto, no se pudo determinar si tofacitinib ofrecía un beneficio adicional, con respecto a otras terapias.

Mediante metaanálisis en red y análisis de subgrupos, NICE, SMC y CADTH concluyeron que, comparado con placebo, tofacitinib ofrecía mejores tasas de remisión y curación de la mucosa. Es importante resaltar que los comités reconocieron las limitaciones de los análisis por subgrupos realizados en los ECA OCTAVE (e.g. la falta de poder estadístico para detectar diferencias dentro de los subgrupos). Adicionalmente, los comités señalaron que, debido a la heterogeneidad de los estudios y escasez de evidencia, no es posible formular conclusiones sobre la eficacia de tofacitinib, en comparación con otras terapias biológicas o terapia convencional. Por otro lado, tras el análisis de costo-efectividad, la recomendación de uso de tofacitinib por parte de NICE, SMC y CADTH fue condicionada a un descuento del precio de lista. Esto nos muestra que aún para la capacidad de pago de países desarrollados como Reino Unido, Escocia y Canadá el beneficio que se puede atribuir a tofacitinib no justifica el precio propuesto por el fabricante. Por lo tanto, a pesar de la conclusión favorable a tofacitinib, debe tenerse presente que los estudios analizados presentaron limitaciones y que tuvo que acordarse un descuento al precio de lista de tofacitinib a fin de mejorar el acceso al paciente y lograr que el uso de tofacitinib sea costo-efectivo para sus respectivos sistemas de salud.

Adicionalmente, NICE, SMC y CADTH señalaron que la incidencia de eventos adversos EA serios fue similar entre los grupos tofacitinib y placebo; no obstante, otro desenlace relevante para la valoración de la seguridad es la tasa de mortalidad. Así, la ETS de NICE reportó las muertes ocurridas en el estudio OCTAVE open; incluyendo una muerte relacionada al tratamiento con tofacitinib. En contraste, la ETS de SMC -que también evaluó el ECA OCTAVE open- no hizo mención alguna de estas muertes. Lo mismo ocurre con la muerte ocurrida en el estudio OCTAVE 1 (estudio evaluado en las ETS de NICE, SMC y CADTH); la cual solo fue reportada en el material suplementario de la publicación y no es mencionada por ninguna de las ETS. Aunque el dato de mortalidad (especialmente de las muertes relacionadas al uso de una tecnología) es importante para valorar el balance

riesgo-beneficio de una tecnología, este no fue reportado por todas las ETS como parte del análisis para formular sus recomendaciones.

La publicación de Sandborn et al. presentó los resultados de los ECA OCTAVE 1, OCTAVE 2 y OCTAVE Sustain; sin embargo, solo los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 presentaron resultados para el subgrupo de pacientes con falla a la terapia con inhibidores del TNF α (parte de la población de interés del presente dictamen). Los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 son de fase III, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, que evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib, comparado con placebo, en pacientes con CU moderada a severa y con falla o intolerancia a la terapia convencional o a inhibidores del TNF α . Más del 50 % de la muestra evaluada en cada ECA fueron pacientes con falla o intolerancia a inhibidores de TNF α (infliximab o adalimumab); sin embargo, no se indicó qué proporción de este subgrupo presentó falla o intolerancia sólo a infliximab (población de interés del presente dictamen).

Aunque las tasas de remisión y curación de la mucosa (valoración endoscópica) fueron favorables a tofacitinib, comparado con placebo, las limitaciones del análisis obligan a tomar estos resultados con precaución. Primero, dado que los resultados provienen de análisis en el subgrupo de pacientes con falla o intolerancia a inhibidores del TNF α , estos deben tomarse como exploratorios; dado que el estudio no fue diseñado para realizar estos análisis. Segundo, al desconocerse qué proporción de pacientes de este subgrupo tuvo falla a infliximab (población de interés del presente dictamen), no es posible valorar si la población de interés del dictamen estuvo adecuadamente representada en la muestra. Estas limitaciones introducen riesgo de sesgo en los resultados; los cuales deben tenerse en cuenta al momento de interpretar los resultados.

Otras limitaciones provienen de los análisis estadísticos. Así, estos resultados forman parte de una serie de análisis por subgrupos. Al aumentar el número de análisis, se incrementa la probabilidad de cometer error tipo I; es decir, se incrementa la probabilidad de obtener resultados estadísticamente significativos solo por azar. Por lo tanto, la amplitud de los IC 95 % y los puntos de corte para la significancia estadística y también debieron corregirse para incluir el efecto de estas múltiples comparaciones (así como se hizo para el desenlace primario y secundario principal). Adicionalmente, debemos señalar que el estudio no reportó los IC 95 % ni los valores-p de estos análisis. Aunque el material suplementario contiene una figura donde se observa que los intervalos de confianza de estas diferencias no cruzan el valor 0 (no diferencia entre tofacitinib y placebo), la ausencia de los valores del IC 95 % impide valorar la precisión de los resultados. Esto, sumado al efecto de las múltiples comparaciones obliga a interpretar estos resultados con precaución.

Aunque los resultados del ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 sugieren que el perfil de seguridad de tofacitinib es similar al del placebo, algunos EA que ponen en riesgo la vida del paciente solo se presentaron en el grupo que recibió tofacitinib. Las incidencias de EA, EA serios y discontinuación del tratamiento debido a EA fueron similares entre los grupos tofacitinib y placebo en los OCTAVE 1 y OCTAVE 2. Aun así, eventos serios, tales como: infecciones serias, cáncer de piel no melanoma, eventos cardiovasculares y una muerte solo ocurrieron en el grupo tofacitinib. Debido a los EA asociados al uso de tofacitinib, la FDA en Estados Unidos, la EMA en Europa y la DIGEMID en Perú han limitado el uso de tofacitinib (como tratamiento de CU moderada a severa) a aquellos pacientes que han presentado respuesta inadecuada o son intolerantes a los inhibidores de TNF α (población de interés del presente dictamen) (DIGEMID, 2021; EMA [Internet], 2020; FDA [Internet], 2019).

En EsSalud, los pacientes con CU moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab no cuentan con una alternativa de tratamiento; enmarcándose en un escenario de vacío terapéutico. La mejor terapia de soporte que reciben estos pacientes consiste en brindar medicamentos de la terapia convencional, tales como glucocorticoides o azatioprina. Dado que la población de interés del presente dictamen ya presentó falla o intolerancia o a estos medicamentos; es improbable que su uso como terapia soporte logre un adecuado control de la enfermedad. Por el contrario, su uso prolongado aumenta el riesgo de EA que pueden afectar la salud y la calidad de vida del paciente. Así, los glucocorticoides producen exacerbación, diseminación o reactivación de infecciones graves y/o latentes, eventos cardiovasculares (tromboembolismo venoso, hipertensión), supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y síndrome de Cushing, hiperglucemia, mayor riesgo de perforación gastrointestinal, fracturas y problemas oculares como catarata y glaucoma (FDA [Internet], 2020a; UpToDate [Internet], 2020d). A su vez, azatioprina aumenta el riesgo de linfoma, linfoma hepatoesplénico de células T (una forma agresiva de linfoma de células T), cáncer de piel no melanoma, infecciones graves y a veces fatales (bacterianas, virales, micóticas, protozoarias y oportunistas), reactivación de infecciones latentes debido a que causa inmunosupresión crónica, toxicidad hematológica (leucopenia, trombocitopenia y anemias, incluida anemia macrocítica y / o pancitopenia), toxicidad gastrointestinal (vómitos, diarrea, erupción cutánea, fiebre, malestar, mialgia, hipotensión) y toxicidad hepática (elevación de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) (FDA [Internet], 2018; UpToDate [Internet], 2020a). En consecuencia, la mejor terapia de soporte actualmente disponible en EsSalud para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab también presenta riesgo para la seguridad de los pacientes.

De este modo, considerando que: i) Dado que la CU es una enfermedad infrecuente, la población de interés del dictamen (pacientes con CU moderada a severa y falla o intolerancia a infliximab) sería muy pequeña; ii) en EsSalud, estos pacientes no cuentan con una alternativa de tratamiento para el control de la CU (vacío terapéutico); iii) las dos

GPC evaluadas recomiendan el uso de tofacitinib en los pacientes con CU moderado a severo con falla o intolerancia a inhibidores de TNF α ; iv) las ETS de NICE, SMC y CADTH, mediante metaanálisis en red y análisis de subgrupos, concluyen que tofacitinib es más eficaz e igual de seguro que placebo; aunque condicionaron su uso a la reducción del precio de lista de tofacitinib; v) la ETS de IQWiG concluyó que la evidencia disponible con seguimiento de al menos 12 meses es insuficiente para determinar si tofacitinib ofrecía mayor beneficio que otras terapias biológicas; vi) los resultados a corto plazo (ocho semanas) de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 sugieren que tofacitinib tendría mayor eficacia (remisión y curación de la mucosa) y similar perfil de seguridad que placebo en el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa con falla o intolerancia inhibidores de TNF α ; y vii) aunque los EA relevantes presentados con tofacitinib (infecciones severas, cáncer de piel no melanoma y eventos cardiovasculares) son similares a los esperados con la mejor terapia de soporte, su aparición en un corto periodo de seguimiento (ocho semanas) nos obliga a mantener un adecuado seguimiento de los pacientes que reciben tofacitinib. Se concluye que tofacitinib puede ser usada como una alternativa para el tratamiento de los pacientes con CU moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib comparado con la mejor terapia de soporte para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de CU moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab.
- Luego de la búsqueda sistemática de la literatura se identificaron dos GPC (AGA, BSG), 4 ETS desarrolladas por IQWiG, NICE, SMC y CADTH y una publicación de Sandborn que presenta los resultados de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2.
- Las GPC de la AGA y la BSG recomiendan el uso de tofacitinib para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa y con falla a infliximab. Debido a las limitaciones de los análisis realizados por estas GPC (la AGA realizó un metaanálisis en red y la BSG realizó análisis de subgrupos), sus recomendaciones deben tomarse con precaución.
- Con respecto a las ETS de NICE, SMC, CADTH e IQWiG, las tres primeras recomendaron el uso de tofacitinib condicional a un descuento en el precio de lista; mientras que IQWiG concluyó que no es posible determinar si tofacitinib ofrece algún beneficio adicional. Pero, la recomendación de uso de tofacitinib fue condicionada a un descuento del precio de lista. Esto sugiere que el beneficio observado con tofacitinib no justifica el precio propuesto por el fabricante.
- Los resultados de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 sugieren que, en el corto plazo (ocho semanas), tofacitinib sería más eficaz que placebo en el subgrupo de pacientes con falla o intolerancia a inhibidores de TNF α y el perfil de seguridad de tofacitinib sería similar al del placebo.
- Para el presente dictamen se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) Dado que la CU es una enfermedad infrecuente, la población de interés del dictamen (pacientes con CU moderada a severa y falla o intolerancia a infliximab) sería muy pequeña; ii) en EsSalud, estos pacientes no cuentan con una alternativa de tratamiento para el control de la CU (vacío terapéutico); iii) las dos GPC evaluadas recomiendan el uso de tofacitinib en los pacientes con CU moderado a severo con falla o intolerancia a inhibidores de TNF α ; iv) las ETS de NICE, SMC y CADTH, mediante metaanálisis en red y análisis de subgrupos, concluyen que tofacitinib es más eficaz e igual de seguro que placebo; aunque condicionaron su uso a la reducción del precio de lista de tofacitinib; v) la ETS de IQWiG concluyó que la evidencia disponible con seguimiento de al menos 12 meses es insuficiente para

determinar si tofacitinib ofrecía mayor beneficio que otras terapias biológicas; vi) los resultados a corto plazo (ocho semanas) de los ECA OCTAVE 1 y OCTAVE 2 sugieren que tofacitinib tendría mayor eficacia (remisión y curación de la mucosa) y similar perfil de seguridad que placebo en el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa con falla o intolerancia inhibidores de TNF α ; y vii) aunque los EA relevantes presentados con tofacitinib (infecciones severas, cáncer de piel no melanoma y eventos cardiovasculares) son similares a los esperados con la mejor terapia de soporte, su aparición en un corto periodo de seguimiento (ocho semanas) nos obliga a mantener un adecuado seguimiento de los pacientes que reciben tofacitinib.

- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de tofacitinib en pacientes con diagnóstico de CU moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con tofacitinib. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-016. Finalmente, se recomienda realizar la evaluación del paciente respecto al desarrollo de infecciones graves, malignidad, eventos cardiovasculares y otras reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amiot, A., Bouguen, G., Bonnaud, G., Bouhnik, Y., Hagege, H., Peyrin-Biroulet, L., & French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. (2021). Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 53(1), 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.018>

Bernstein, C. N., Ng, S. C., Lakatos, P. L., Moum, B., Loftus, E. V., & Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of the Study of Inflammatory Bowel Disease. (2013). A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: Milestones of the seriousness of the disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(9), 2001-2010. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281f3bb>

Bonovas, S., Lytras, T., Nikolopoulos, G., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2018). Systematic review with network meta-analysis: Comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(4), 454-465. <https://doi.org/10.1111/apt.14449>

CADTH. (2019). *CADTH common drug review: Tofacitinib. Project number: SR0572-000*. CADTH.Ca. <https://www.cadth.ca/tofacitinib-5>

DIGEMID. (2021). *XELJANZ®(Tofacitinib)-Tabletas Recubiertas. Etiqueta aprobada por DIGEMID*. LLD_Per_USPI_LAB-0445-19.0_12Dec2019_v1

Dubinsky, M. C., DiBonaventura, M., Fan, H., Bushmakina, A. G., Cappelleri, J. C., Maller, E., Thorpe, A. J., Salese, L., & Panés, J. (2020). Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Items in Phase 3 Randomized Controlled Induction Studies. *Inflammatory Bowel Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa193>

Dubinsky, M. C., Peyrin-Biroulet, L., Melmed, G. Y., Hou, J. K., Woodworth, D. A., Friedman, G. S., Zhang, H., Maller, E., Quirk, D., Nduaka, C. I., & Su, C. (2017). Efficacy of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment Status: Results From OCTAVE Induction and Maintenance Studies: 640. *American Journal of Gastroenterology*, 112, S354.

EMA. (2018, septiembre 17). *Xeljanz (tofacitinib)* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>

EMA [Internet], D. (2020). *EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>

EsSalud. (2021). *Petitorio Farmacológico de EsSalud*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normativ.html

FDA. (2018). *Xeljanz (tofacitinib) Tablets*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000TOC.cfm

FDA [Internet]. (2018). *Azathioprine. Etiqueta aprobada por FDA*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/016324s039lbl.pdf

FDA [Internet]. (2020a). *Prednisone. Etiqueta aprobada por la FDA. Fecha de acceso 29 agosto 2020*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202020s000lbl.pdf

FDA [Internet]. (2020b). *XELJANZ® (tofacitinib) tablets for oral administration*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203214s000lbl.pdf

FDA [Internet], C. for D. E. and. (2019). FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and>

Feuerstein, J. D., Curran, T., Alosilla, M., Cataldo, T., Falchuk, K. R., & Poylin, V. (2018). Mortality Is Rare Following Elective and Non-elective Surgery for Ulcerative Colitis, but Mild Postoperative Complications Are Common. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(3), 713-722. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4922-x>

Feuerstein, J. D., Isaacs, K. L., Schneider, Y., Siddique, S. M., Falck-Ytter, Y., Singh, S., & AGA Institute Clinical Guidelines Committee. (2020). AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 158(5), 1450-1461. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., Schünemann, H. J., & GRADE Working Group. (2008). GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 336(7650), 924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. (2011). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust* (R. Graham, M. Mancher, D. Miller Wolman, S. Greenfield, & E. Steinberg, Eds.). National Academies Press (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>

IQWiG. (2017, julio 10). *General Methods: Version 5.0 [online]*. https://www.iqwig.de/download/GeneralMethods_Version-5-0.pdf

IQWiG. (2018). [A18-52] *Tofacitinib (Colitis)—Benefit assessment according to §35a Social Code Book V*. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-52-tofacitinib-colitis-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.10485.html>

Kokkinidis, D. G., Bosdelekidou, E. E., Iliopoulou, S. M., Tassos, A. G., Texakalidis, P. T., Economopoulos, K. P., & Kousoulis, A. A. (2017). Emerging treatments for ulcerative colitis: A systematic review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(9), 923-931. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1326163>

Lamb, C. A., Kennedy, N. A., Raine, T., Hendy, P. A., Smith, P. J., Limdi, J. K., Hayee, B., Lomer, M. C. E., Parkes, G. C., Selinger, C., Barrett, K. J., Davies, R. J., Bennett, C., Gittens, S., Dunlop, M. G., Faiz, O., Fraser, A., Garrick, V., Johnston, P. D., ... Hawthorne, A. B. (2019). British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>

Lohan, C., Diamantopoulos, A., LeReun, C., Wright, E., Bohm, N., & Sawyer, L. M. (2019). Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: A systematic

review, network meta-analysis and economic evaluation. *BMJ Open Gastroenterology*, 6(1), e000302. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000302>

Lucaciu, L. A., Seicean, R., & Seicean, A. (2020). Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: Which one, when and why? - a systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32(6), 669-677. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001730>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2018). Industry sponsorship and research outcome: Systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 44(10), 1603-1612. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7>

Ma, C., Lee, J. K., Mitra, A. R., Teriaky, A., Choudhary, D., Nguyen, T. M., Vande Casteele, N., Khanna, R., Panaccione, R., Feagan, B. G., & Jairath, V. (2019). Systematic review with meta-analysis: Efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 50(1), 5-23. <https://doi.org/10.1111/apt.15297>

Meyer, D. M., Jesson, M. I., Li, X., Elrick, M. M., Funckes-Shippy, C. L., Warner, J. D., Gross, C. J., Dowty, M. E., Ramaiah, S. K., Hirsch, J. L., Saabye, M. J., Barks, J. L., Kishore, N., & Morris, D. L. (2010). Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *Journal of Inflammation*, 7(1), 41. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-41>

Ministerio de Salud-MINSA, & Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID. (2018). Petitorio nacional único de medicamentos esenciales para el sector salud: Perú 2018. *Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas*. <http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/xmlui/handle/DIGEMID/149>

MINSA. (2020). *Anexo que modifica el Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales (PNUME)*. Resolución Ministerial N° 302-2020-MINSA. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/724052/RM_N_302-2020-MINSA.pdf

Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2018). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*, 390(10114), 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

NICE. (2018). [TA547] *Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/chapter/1-Recommendations>

NICE guideline. (2019, mayo 3). *Ulcerative colitis: Management*. NICE guideline [NG130]. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>

Olivera, P. A., Lasa, J. S., Bonovas, S., Danese, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2020). Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 158(6), 1554-1573.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.001>

Ordás, I., Domènech, E., Mañosa, M., García-Sánchez, V., Iglesias-Flores, E., Rodríguez-Moranta, F., Márquez, L., Merino, O., Fernández-Bañares, F., Gomollón, F., Vera, M., Gutiérrez,

A., LLaó, J., Gisbert, J. P., Aguas, M., Arias, L., Rodríguez-Lago, I., Muñoz, C., Alcaide, N., ... ENEIDA registry of GETECCU. (2018). Post-operative morbidity and mortality of a cohort of steroid refractory acute severe ulcerative colitis: Nationwide multicenter study of the GETECCU ENEIDA Registry. *The American Journal of Gastroenterology*, 113(7), 1009-1016. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0057-0>

Panés, J., & Gisbert, J. P. (2019). Efficacy of tofacitinib treatment in ulcerative colitis. *Gastroenterología Y Hepatología*, 42(6), 403-412. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.03.002>

Pantavou, K., Yiallourou, A. I., Piovani, D., Evripidou, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Bonovas, S., & Nikolopoulos, G. K. (2019). Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *United European Gastroenterology Journal*, 7(10), 1285-1303. <https://doi.org/10.1177/2050640619883566>

Paredes-Méndez, J., Otoyá-Moreno, G., Mestanza-Rivas-Plata, A. L., Lazo-Molina, L., Acuña-Ordoñez, K., Arenas-Gamio, J. L., Huamán-Egoavil, E., & Juliao-Baños, F. (2016). Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de referencia de Lima-Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 36(3), 209-218.

Paschos, P., Katsoula, A., Giouleme, O., Sarigianni, M., Liakos, A., Athanasiadou, E., Bekiari, E., & Tsapas, A. (2018). Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*, 31(5), 572-582. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0276>

Paschos, P., Katsoula, A., Salanti, G., Giouleme, O., Athanasiadou, E., & Tsapas, A. (2018). Systematic review with network meta-analysis: The impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 48(11-12), 1174-1185. <https://doi.org/10.1111/apt.15005>

Peyrin-Biroulet, L., Panés, J., Sandborn, W. J., Vermeire, S., Danese, S., Feagan, B. G., Colombel, J.-F., Hanauer, S. B., & Rycroft, B. (2016). Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 14(3), 348-354.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.001>

Sandborn, W. J., Ghosh, S., Panes, J., Vranic, I., Su, C., Rousell, S., Niezychowski, W., & Study A3921063 Investigators. (2012). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 367(7), 616-624. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112168>

Sandborn, W. J., Peyrin-Biroulet, L., Sharara, A. I., Su, C., Modesto, I., Mundayat, R., Gunay, L. M., Salese, L., & Sands, B. E. (2021). Efficacy and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis Based on Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Failure Status. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.043>

Sandborn, W. J., Su, C., Sands, B. E., D'Haens, G. R., Vermeire, S., Schreiber, S., Danese, S., Feagan, B. G., Reinisch, W., Niezychowski, W., Friedman, G., Lawendy, N., Yu, D., Woodworth, D., Mukherjee, A., Zhang, H., Healey, P., Panés, J., & OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. (2017). Tofacitinib as Induction and Maintenance

Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*, 376(18), 1723-1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>

Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6), 749-753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>

Schroeder, K. W., Tremaine, W. J., & Ilstrup, D. M. (1987). Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England Journal of Medicine*, 317(26), 1625-1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>

Singh, S., Fumery, M., Sandborn, W. J., & Murad, M. H. (2018). Systematic review with network meta-analysis: First- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(2), 162-175. <https://doi.org/10.1111/apt.14422>

Singh, Siddharth, Murad, M. H., Fumery, M., Dulai, P. S., & Sandborn, W. J. (2020). First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>

SMC Scottish Medicines Consortium. (2019). *Tofacitinib 5mg, 10mg film-coated tablets (Xeljanz®)*. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4133/tofacitinib-citrate-xeljanz-final-jan-2019-amended-060219-for-website.pdf>

Stawowczyk, E., & Kawalec, P. (2018). A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for Ulcerative Colitis. *PharmacoEconomics*, 36(4), 419-434. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0601-6>

Sultan, S., Falck-Ytter, Y., & Inadomi, J. M. (2013). The AGA institute process for developing clinical practice guidelines part one: Grading the evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 11(4), 329-332. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.001>

Trigo-Vicente, C., Gimeno-Ballester, V., García-López, S., & López-Del Val, A. (2018). Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(6), 1411-1419. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>

UpToDate [Internet]. (2020a). *Azathioprine: Drug information*. Fecha de acceso: 29 agosto 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/azathioprine-drug-information?search=ulcerative%20colitis%20severe&topicRef=4060&source=see_link

UpToDate [Internet]. (2020b). *Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults* -Fecha de acceso: 12 junio 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?search=colitis%20ulcerativa&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1

UpToDate [Internet]. (2020c). *Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease in adults*—Fecha de acceso: 09 Enero 2021.

https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease-in-adults?search=colitis%20ulcerativa&topicRef=4067&source=see_link

UpToDate [Internet]. (2020d). *Major side effects of systemic glucocorticoids*—Fecha de acceso: 29 agosto 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids?search=ulcerative%20colitis%20severe&topicRef=4060&source=see_link

UpToDate [Internet]. (2020e). *Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects*. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects?search=inhibidores%20de%20TNF&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

UpToDate [Internet]. (2021a). *Infliximab (including biosimilars of infliximab): Drug information*. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/infliximab-including-biosimilars-of-infliximab-drug-information?search=inhibidores%20de%20TNF&topicRef=7970&source=see_link

UpToDate [Internet]. (2021b). *Management of the hospitalized adult patient with severe ulcerative colitis*. Fecha de acceso: 09 febrero 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/management-of-the-hospitalized-adult-patient-with-severe-ulcerative-colitis?search=colitis%20ulcerativa&topicRef=4067&source=see_link#H3428060875

Vera Calderón, A., Frisancho Velarde, O., Yoza Yoshidaira, M., & Ruiz Barahona, E. (2004). Perfil clínico y epidemiológico de la colitis ulcerativa en un Hospital de Lima. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 24(2), 135-142.

Welty, M., Mesana, L., Padhiar, A., Naessens, D., Diels, J., van Sanden, S., & Pacou, M. (2020). Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 36(4), 595-606. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1716701>

Winthrop, K. L., Loftus, E. V., Baumgart, D. C., Reinisch, W., Nduaka, C. I., Lawendy, N., Chan, G., Mundayat, R., Friedman, G. S., Salese, L., Thorpe, A. J., & Su, C. (2020). Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis: Analysis of Infection Rates from the Ulcerative Colitis Clinical Programme. *Journal of Crohn's & Colitis*. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa233>

Xie, T., Zhang, T., Ding, C., Dai, X., Li, Y., Guo, Z., Wei, Y., Gong, J., Zhu, W., & Li, J. (2018). Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterology Report*, 6(1), 38-44. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox016>

IX. ANEXO

ANEXO N° 1. Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de tofacitinib 10 mg dos veces al día vía oral, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N° 07 de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con diagnóstico de colitis ulcerativa (CU) moderada a severa con falla o intolerancia a infliximab.
Grupo etario	Adultos (mayores de 18 años).
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	16 semanas.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[†]	Se deben cumplir con los siguientes 2 criterios: - Diagnóstico de colitis ulcerativa de grado moderado a severo diagnosticado según endoscopia e índice mayo o UCEIS. - Falla al tratamiento de con infliximab: no respuesta o pérdida de la respuesta clínica[‡]; o intolerancia (p. ej. reacción adversa durante la infusión) a infliximab[‡] según informe de evaluación del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del hospital**.
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento[†] con el Anexo N° 07	Reporte del seguimiento clínico por el médico gastroenterólogo tratante (examen clínico, puntaje del índice Mayo, entre otros), reporte laboratorio (examen de heces, hemograma, otros), reporte de imágenes (endoscopia) y reporte reacciones adversas a tofacitinib [§] a través del informe del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la institución.
Criterios para la suspensión del medicamento	- Progresión de la enfermedad[¶] o toxicidad inaceptable. - Otros, según información de la etiqueta del producto.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de gastroenterología.

[†] El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

[‡]La respuesta clínica se define como alcanzar un puntaje total en el índice Mayo ≤2 puntos, 0 puntos en el subpuntaje de sangrado rectal y 0 o 1 punto en los demás subpuntuajes del índice Mayo; y/o ocurrencia de complicaciones de necesidad quirúrgica.

[‡] Intolerancia: presenta eventos adversos severos que ameriten la discontinuación del tratamiento con infliximab, reportados a través del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la institución (previa notificación de sospecha de reacción adversa a infliximab en hoja amarilla).

[§]Las reacciones adversas más frecuentes (>5%) descritas en la etiqueta aprobada por DIGEMID son: nasofaringitis, elevación del colesterol, dolor de cabeza, infecciones del tracto respiratorio superior, incremento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, rash, diarrea y herpes zoster.

[¶]No respuesta o pérdida de la respuesta clínica.

** Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2021		Resultado
Estrategia	#1	Tofacitinib[Supplementary Concept] OR Tofacitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Tasocitinib[tiab]	1704
	#2	Colitis, Ulcerative[Mesh] OR Ulcerative Colitis[tiab] OR Proctocolitis[tiab] OR Inflammatory Bowel[tiab]	83448
	#3	#1 AND #2	99

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2021		Resultado
Estrategia	#1	Tofacitinib:ti,ab,kw	811
	#2	Xeljanz:ti,ab,kw	18
	#3	Tasocitinib:ti,ab,kw	21
	#4	#1 OR #2 OR #3	822
	#5	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1616
	#6	(Ulcerative NEAR/2 Colitis):ti,ab,kw	4953
	#7	Proctocolitis:ti,ab,kw	46
	#8	(Inflammatory NEAR/1 Bowel):ti,ab,kw	3236
	#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	6901
	#10	#4 AND #9	170

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 11 de marzo de 2021		Resultado
Estrategia	#1	Tofacitinib OR Xeljanz OR Tasocitinib [Words]	12