

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**



**TESIS DOCTORAL**

Efectividad, coste-efectividad, persistencia, adherencia y seguridad de  
baricitinib y tofacitinib en artritis reumatoide  
Estudio a largo plazo en una práctica clínica real

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alberto Calvo García

DIRIGIDA POR

María Rosario García de Vicuña Pinedo

Esther Ramírez Herráiz

Juana María Benedí González



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE FARMACIA



PROGRAMA DE DOCTORADO FARMACIA

**TESIS DOCTORAL**

**EFFECTIVIDAD, COSTE-EFFECTIVIDAD, PERSISTENCIA, ADHERENCIA Y  
SEGURIDAD DE BARICITINIB Y TOFACITINIB EN ARTRITIS  
REUMATOIDE. ESTUDIO A LARGO PLAZO EN PRÁCTICA CLÍNICA  
REAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**ALBERTO CALVO GARCÍA**

DIRECTORAS

DRA. MARÍA ROSARIO GARCÍA DE VICUÑA PINEDO

DRA. ESTHER RAMÍREZ HERRÁIZ

DRA. JUANA MARÍA BENEDÍ GONZALEZ





## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**



## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

A mis directoras de tesis, Esther, Txaro y Juana, por vuestro apoyo, esfuerzo y horas dedicadas en este proyecto. Por vuestros consejos y por pensar siempre en lo mejor para mí y mi trabajo. Habéis conseguido que este tiempo invertido se haya convertido en una experiencia enriquecedora. Txaro tu experiencia y conocimiento aportado a este proyecto ha sido clave para conseguir sacarlo adelante. Esther, decirte que fuiste tú quien me convenció para empezar este camino y no te puedo estar más agradecido por ello, gracias, de verdad.

A mis jefes, Alberto y Ainhoa, por vuestros consejos, por aportarme vuestra experiencia, por esa visión en la que yo no había pensado, por ofrecerme siempre vuestra ayuda en este camino y por contribuir a mi crecimiento profesional.

A mis compañeros del Hospital Universitario de la Princesa, gracias por el apoyo durante este camino, por ayudarme con los problemas y dudas, y por contribuir a formarme y convertirme en el farmacéutico que soy hoy. Ese rato del desayuno juntos siempre ha sido y será ese respiro que necesito para conseguir superar con positivismo el día.

A mis padres, los que me vieron crecer en casa y los que me dejaron ir cuando llegó el momento con lo que eso significaba para ellos. Me lo habéis dado todo. Me habéis apoyado en las decisiones importantes, las que han salido bien y las que no han salido tan bien. Siempre confiando en mí. Muchas gracias por ser el sitio donde volver. Nos os lo digo lo suficiente, pero os quiero.

A mi hermano, mi confidente y ese apoyo constante e inquebrantable, aunque a veces no se lo haya puesto fácil. Sé que siempre vas a estar ahí dispuesto a todo cuando lo necesite y eso me hace sentir muy afortunado. No te lo digo lo suficiente, pero te quiero.

A mis tías, tíos y primas, esa gran familia que me siento tan afortunado de tener. Gracias por esas reuniones familiares y esas sobremesas eternas. Mi prima Tania, a ti quiero decirte que la alegría que me has aportado y los momentos vividos juntos han sido fundamentales para ser quien soy hoy. Ana, Deina y María, siempre seréis mis primas enanas.

A mis abuelos, que siempre tuvisteis la ilusión de verme acabar la carrera y ser farmacéutico. No pudo ser así, al igual que no habéis podido acompañarme en esta aventura. Sé que os hubieseis sentido muy orgullosos, no solo de verme como farmacéutico, sino también de verme convertido en Doctor.

A mis amigos, los de toda la vida, sé que últimamente nos vemos menos y sé que soy un desastre para responder vuestros mensajes. Gracias por preocuparos por mí igualmente. Gracias por

estar siempre ahí cuando os hago una visita, por estar siempre disponibles para una cena, unas cervezas o unos bailes en las noches de verano. Son esos momentos los que me hacen volver a cuando éramos jóvenes despreocupados, esa época de la que guardo tantos bonitos recuerdos e historias que contar siempre entre risas. Alba y Cris, mis chicas de Sotillo, vuestro nombre quería que quedase grabado en este capítulo de mi vida.

A mis amigos de aquí, los de Madrid, porque os merecéis que os nombre a cada uno de vosotros. Adrián, Ake, Alex, Anto, Cristobal, David, Edu, Jago, Javi, Luis, Nacho, Ovi, Raúl, Rubén, Sara y Sergio. Tantos y tan distintos. Tantas y tantas horas juntos. Tantos y tantos momentos. Tantos y tantos bailes. Tantas y tantas temporadas (y las que quedan). Que deciros. Gracias por preguntarme por mis problemas, por interesaros por la tesis constantemente, por levantarme cuando me he caído, por ayudarme a salir de los baches que he tenido y por vuestra ilusión por mis avances durante este camino. Aunque alguna vez tenga que ponerme serio, las risas juntos, cada tontería en bucle, nuestras bromas, vuestro cariño, vuestros consejos y apoyo; han contribuido a ser la persona que hoy quiero ser y a estar en el sitio y momento en el que quiero estar. No hace falta que os lo diga porque ya lo sabéis, pero os quiero mucho a cada uno de vosotros.

A Juan, mi pilar, mi todo y esa persona que adoro con locura. Se me hace difícil poder resumirlo en palabras, pero realmente no hay nada que pueda dejar aquí plasmado que no sepas. Has aportado algo a mi vida que nadie antes había aportado, y has conseguido que sea más feliz de lo nunca antes había sido. La cuarentena, los ratitos para nosotros, nuestras canciones, nuestras escapadas y nuestros viajes, nuestros paseos, nuestras rutinas, nuestras conversaciones, nuestras tardes de películas y series, todos los baches superados, nuestros ratos con Sia, la ilusión por avanzar hacia lo nuevo y la tristeza de dejar atrás parte de nuestra historia... Es imposible poder enumerar cada momento y emoción vivida contigo, y como todos y todas ellas me han dado fuerzas cuando la tesis no iba bien, el tiempo jugaba en mi contra, yo me bloqueaba o pensaba en tirar la toalla. Siempre tan atento y pendiente para que todo sea perfecto. Muchas gracias, Juan, de verdad. No sabes todo lo que te admiro. Me has hecho crecer, superar mis miedos e inseguridades y no puedo sentirme más afortunado de tenerte conmigo todos los días, y más orgulloso de lo que hemos construido en estos cuatro años y medio juntos. Pensar en seguir escribiendo nuestro camino juntos es todo lo que necesito. Te quiero mucho todo el ratito. Viejitos juntos.

Haz en la vida todo lo que sientas y todo lo que te haga feliz. Nunca mires atrás.

# ÍNDICE



## ÍNDICE

I.	RESUMEN .....	23
II.	ABSTRACT .....	31
III.	ABREVIATURAS .....	37
1.	INTRODUCCIÓN .....	45
1.1.	DEFINICIÓN .....	45
1.2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	45
1.3.	ETIOPATOGENIA Y FACTORES GENÉTICOS.....	45
1.4.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMORBILIDADES.....	47
1.4.1.	AFECTACIÓN A NIVEL MÚSCULO-ESQUELÉTICO .....	47
1.4.2.	MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES, COMORBILIDADES Y COMPLICACIONES.....	48
1.5.	CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.....	51
1.6.	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO .....	53
1.7.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	56
1.7.1.	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO .....	56
1.7.2.	TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD.....	57
1.8.	DATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS PIVOTALES DE BARICITINIB Y TOFACITINIB .....	62
1.8.1.	EFICACIA DE TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE.....	62
1.8.2.	SEGURIDAD DE TOFACITINIB.....	67
1.8.3.	EFICACIA DE BARICITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE .....	68
1.8.4.	SEGURIDAD DE BARICITINIB.....	71
1.9.	FARMACOECONOMÍA DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE .....	72
2.	JUSTIFICACIÓN .....	77
3.	OBJETIVOS.....	81
3.1.	OBJETIVO GENERAL .....	81
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	81

<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	85
<b>4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	85
<b>4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO</b> .....	85
<b>4.2.1. ÁMBITO ESPACIAL</b> .....	85
<b>4.2.2. ÁMBITO TEMPORAL</b> .....	85
<b>4.3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	86
<b>4.3.1. POBLACIÓN DIANA</b> .....	86
<b>4.3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES Y MÉTODO DE MUESTREO</b> .....	87
<b>4.3.3. TAMAÑO MUESTRAL</b> .....	87
<b>4.3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	87
<b>4.3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	88
<b>4.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES</b> .....	88
<b>4.4.1. VARIABLES DEPENDIENTES O DE RESULTADO</b> .....	88
<b>4.4.2. VARIABLES INDEPENDIENTES</b> .....	90
<b>4.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROCEDIMIENTO</b> .....	93
<b>4.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS</b> .....	95
<b>4.7. CUESTIONES ÉTICAS</b> .....	96
<b>5. RESULTADOS</b> .....	99
<b>5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b> .....	99
<b>5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD</b> .....	99
<b>5.3. PATRONES DE TRATAMIENTO</b> .....	101
<b>5.4. EFECTIVIDAD</b> .....	103
<b>5.4.1. ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE EFECTIVIDAD POR SUBGRUPOS</b> .....	107
<b>5.5. ANÁLISIS DE COSTES, COSTES ANUALES Y COSTE-EFECTIVIDAD</b> .....	109
<b>5.6. PERSISTENCIA</b> .....	110
<b>5.6.1. ANÁLISIS DE PERSISTENCIA POR GRUPOS ESTRATIFICADOS</b> .....	115
<b>5.7. ADHERENCIA</b> .....	121
<b>5.8. SEGURIDAD</b> .....	121

<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	129
6.1.	PERFIL DE LA POBLACIÓN Y PATRONES DE TRATAMIENTO	129
6.2.	EFFECTIVIDAD	131
6.2.1.	EFFECTIVIDAD DE BARICITINIB	131
6.2.2.	EFFECTIVIDAD DE TOFACITINIB	133
6.3.	ANÁLISIS DE COSTES, COSTES ANUALES, Y COSTE-EFFECTIVIDAD	135
6.4.	PERSISTENCIA	137
6.4.1.	PERSISTENCIA DE BARICITINIB	137
6.4.2.	PERSISTENCIA DE TOFACITINIB	139
6.5.	ADHERENCIA	141
6.6.	SEGURIDAD	142
6.6.1.	SEGURIDAD DE BARICITINIB	143
6.6.2.	SEGURIDAD DE TOFACITINIB	145
6.7.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	148
7.	CONCLUSIONES	151
8.	BIBLIOGRAFÍA	155
9.	ANEXOS	179
9.1.	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	179
9.2.	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE	182
9.3.	THE COMPLIANCE QUESTIONNAIRE RHEUMATOLOGY 19 ITEM VERSION	184
9.4.	VERSIÓN EN ESPAÑOL DEL COMPLIANCE QUESTIONNAIRE RHEUMATOLOGY 19 ITEM VERSION	185
9.5.	CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	187
9.6.	CÁLCULO E INTERPRETACIÓN DEL DISEASE ACTIVITY SCORE MEDIDO EN 28 ARTICULACIONES-PROTEÍNA C REACTIVA EN AR	194
9.7.	CALCULADORA DEL COMPLIANCE QUESTIONNAIRE RHEUMATOLOGY 5 ITEM VERSION	195
9.8.	APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS	196

9.9.	APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE ENMIENDA PARA EL SEGUIMIENTO TELEFÓNICO DE LA ADHERENCIA .....	199
10.	PUBLICACIONES .....	205
10.1.	PUBLICACIONES EN REVISTAS .....	205
10.2.	COMUNICACIONES A CONGRESOS.....	205

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Criterios de clasificación del American College of Rheumatology y la European League against Rheumatism del 2010.....	52
Tabla 2. Criterios de respuesta de la European League Against Rheumatism basados en el Disease Activity Score medido en 28 articulaciones .....	55
Tabla 3. Interleuquinas y las isoenzimas Janus kinase asociadas a sus receptores .....	60
Tabla 4. Resultados de eficacia de los ensayos clínicos de tofacitinib .....	62
Tabla 5. Resultados de eficacia de los ensayos clínicos de baricitinib .....	68
Tabla 6. Características sociodemográficas por grupo de tratamiento.....	99
Tabla 7. Características clínicas por grupo de tratamiento.....	100
Tabla 8. Características farmacológicas por grupo de tratamiento.....	101
Tabla 9. Efectividad de tratamiento con baricitinib .....	103
Tabla 10. Efectividad de tratamiento con tofacitinib .....	104
Tabla 11. Efectividad de baricitinib (n=61) por grupos estratificados.....	107
Tabla 12. Efectividad de tofacitinib (n=20) por grupos estratificados.....	108
Tabla 13. Análisis de costes y costes anuales.....	109
Tabla 14. Análisis de coste-efectividad.....	109
Tabla 15. Toxicidad del tratamiento con baricitinib (n=61).....	121
Tabla 16. Variación de parámetros hematológicos en el grupo de baricitinib.....	123
Tabla 17. Toxicidad del tratamiento con tofacitinib (n=20).....	124
Tabla 18. Variación de parámetros hematológicos en el grupo de tofacitinib .....	125

## **INDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la artritis reumatoide. Interacción de las principales células implicadas en la fisiopatología de la sinovitis, resorción ósea, liberación de enzimas y daño tisular.....	47
Figura 2. Articulaciones dolorosas y tumefactas incluidas en el cálculo del <i>Disease Activity Score</i> medido en 28 articulaciones.....	54
Figura 3. Dianas farmacológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide.....	58
Figura 4. Figura 4. Diseño del estudio.....	86
Figura 5. Programa de historia clínica electrónica HCIS.....	93
Figura 6. Programa de análisis clínicos Modulab.....	93
Figura 7. Programa de dispensación a pacientes externos (Dominón®).....	94
Figura 8. Programa de gestión económica (Dominón®).....	94
Figura 9. Exposición previa a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos y/o sintéticos dirigidos en el grupo de baricitinib (n=41) y tofacitinib (n=17).....	102
Figura 10. Tratamiento en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales en el grupo de baricitinib (n=51) y tofacitinib (n=16).....	102
Figura 11. Variación del <i>Disease Activity Score</i> medido en 28 articulaciones-proteína C reactiva durante los meses de tratamiento con baricitinib (n=61) (A) y tofacitinib (n=20) (B).....	105
Figura 12. Tasas de remisión/baja actividad a los 6, 12 y 24 de tratamiento con baricitinib (n=61) y tofacitinib (n=20).....	106
Figura 13. Análisis de persistencia del tratamiento con baricitinib (n=61).....	110
Figura 14. Análisis de persistencia en los pacientes con baricitinib que suspendieron tratamiento por pérdida de efectividad (n=16) (A), y pacientes que suspendieron tratamiento por toxicidad (n=13) (B).....	111
Figura 15. Análisis de persistencia del tratamiento con tofacitinib (n=20).....	112

Figura 16. Análisis de persistencia en los pacientes con tofacitinib que suspendieron tratamiento por pérdida de efectividad (n=9) (A), y pacientes que suspendieron tratamiento por toxicidad (n=7) (B).....	113
Figura 17. Tasas de retención por mes de tratamiento en los grupos de baricitinib (n=61) y tofacitinib (n=20).....	114
Figura 18. Análisis de persistencia en los pacientes con baricitinib y factor reumatoide y/o anticuerpos anti-péptido citrulinado positivos (n=48), vs. factor reumatoide y/o anticuerpos anti-péptido citrulinado negativos (n=13).....	115
Figura 19. Análisis de persistencia en los pacientes con baricitinib naive a fármacos modificadores de la enfermedad biológicos y/o fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético dirigido (n=20), vs. pacientes con previa exposición (n=41).....	116
Figura 20. Análisis de persistencia en los pacientes con baricitinib en concomitancia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (n=51), vs. pacientes en monoterapia con baricitinib (n=10).....	117
Figura 21. Análisis de persistencia en los pacientes con tofacitinib y factor reumatoide y/o anticuerpos anti-péptido citrulinado positivos (n=16), vs. factor reumatoide y/o anticuerpos anti-péptido citrulinado negativos (n=4).....	118
Figura 22. Análisis de persistencia en los pacientes con tofacitinib naive a fármacos modificadores de la enfermedad biológicos y/o fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético dirigido (n=5), vs. pacientes con previa exposición (n=15).....	119
Figura 23. Análisis de persistencia en los pacientes con tofacitinib en concomitancia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (n=16), vs. pacientes en monoterapia con tofacitinib (n=4).....	120
Figura 24. Algoritmo de tratamiento para minimizar el riesgo asociado a inhibidores de Janus Kianasa en pacientes con artropatías.....	147



## I. RESUMEN



## I. RESUMEN

**TÍTULO:** “Efectividad, coste-efectividad, persistencia, adherencia y seguridad de baricitinib y tofacitinib en artritis reumatoide. Estudio a largo plazo en práctica clínica real”

### INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones, pero puede incluir manifestaciones extraarticulares. Los síntomas predominantes de la AR son el dolor, la rigidez y la hinchazón de las articulaciones periféricas. En España, la prevalencia de esta enfermedad se estimó de 0,82% en el año 2016.

La AR se considera una patología autoinmune, y en la mayoría de los pacientes se detecta una respuesta de autoanticuerpos frente a autoantígenos, siendo el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPA) los autoanticuerpos más frecuentes. El estatus seropositivo define una enfermedad con mayor riesgo de erosiones, enfermedad extraarticular y comorbilidad cardiovascular.

De acuerdo con las recomendaciones de las guías americanas y europeas, el tratamiento de la AR debe ir dirigido a conseguir la remisión o baja actividad mediante el uso de tratamiento modificador de la enfermedad destinado a modular la actividad autoinmunitaria. Entre los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) se encuentran los FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd). Tofacitinib (TOF) y baricitinib (BAR) son inhibidores de Janus kinasas (JAKi) y fueron los primeros FAMEsd autorizados en España para tratar la AR. Actualmente, BAR y TOF están incluidos en las principales guías de tratamiento de la AR como una alternativa a los FAME biológicos (FAMEb), tras fracaso al tratamiento con FAME sintéticos convencionales (FAMEsc), ya sea en monoterapia o en combinación con estos.

La reciente incorporación de los JAKi a la farmacoterapia de la AR hace necesario más estudios y datos de la efectividad y persistencia del tratamiento en condiciones de *real-world evidence*. Además, en los últimos años se han incorporado al arsenal terapéutico los biosimilares de los FAMEb que, junto con la elevada carga económica de la AR y los reajustes de precios, hacen necesario llevar a cabo evaluaciones económicas de los JAKi.

La adherencia al tratamiento con JAKi es otro factor importante, ya que su administración oral puede interferir en la misma desencadenando a su vez pérdida de efectividad temprana y cambios precoces de tratamiento.

Los FAMEsd se diferencian en su estructura química y en su mecanismo de acción de los FAMEb, por lo que van a presentar variaciones en el perfil de seguridad. En 2021, las agencias reguladoras emitieron la recomendación de utilizar TOF únicamente cuando no se disponga de alternativa en pacientes >65 años, fumadores o exfumadores, con factores de riesgo cardiovascular (CV) o de malignidad. En el caso de BAR, también se ha descrito mayor incidencia de infecciones graves y cáncer en pacientes >65 años con antecedentes de tabaquismo, eventos CV arterioscleróticos, cáncer, diabetes mellitus, hipertensión o hipercolesterolemia. Por ello es necesario la farmacovigilancia y estudios de seguridad de estos nuevos fármacos.

## **OBJETIVOS**

Analizar la efectividad, coste-efectividad, persistencia y adherencia de TOF y BAR en el tratamiento de pacientes con AR en práctica clínica habitual.

Como objetivos específicos:

- Definir el perfil clínico de los pacientes y los patrones de tratamiento.
- Analizar la efectividad de TOF y BAR estratificada según los siguientes subgrupos de pacientes: pacientes seropositivos vs. pacientes seronegativos, exposición previa a tratamiento con fármacos FAMEb/sd vs. pacientes *naive*, y pacientes en monoterapia con JAKi vs. pacientes en tratamiento con FAMEsc concomitante.
- Analizar la persistencia del tratamiento con TOF y BAR estratificada según los siguientes subgrupos de pacientes: pacientes seropositivos vs. pacientes seronegativos, exposición previa a tratamiento con fármacos FAMEb/sd vs. pacientes *naive* y pacientes en monoterapia con JAKi vs. pacientes en tratamiento con FAMEsc concomitante.
- Describir el perfil de seguridad de TOF y BAR.

## **METODOLOGÍA**

Estudio observacional, ambispectivo, unicéntrico, de utilización en práctica clínica habitual de TOF y BAR en pacientes con AR. Se incluyeron retrospectivamente todos los pacientes con AR que iniciaron tratamiento con TOF y BAR entre septiembre de 2017 y septiembre de 2019, y de forma prospectiva, todos los pacientes que iniciaron tratamiento entre septiembre de 2019 y junio de 2021. El periodo de seguimiento de los pacientes comprendió desde septiembre de 2017 hasta diciembre de 2021, garantizando un seguimiento mínimo de seis meses.

La efectividad fue medida por tres desenlaces: variación media en el *Disease Activity Score* medido en 28 articulaciones-proteína C reactiva (DAS28PCR); el porcentaje de pacientes que

alcanzaron el objetivo terapéutico de baja actividad o remisión de la enfermedad al final del seguimiento o del tratamiento; y la respuesta EULAR al final del seguimiento o del tratamiento. El coste-efectividad fue calculado como la ratio entre el coste medio anual por paciente y la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico. La persistencia se expresó como mediana de supervivencia en meses y en tasas de pacientes en tratamiento activo en diferentes puntos temporales. La adherencia fue calculada por dos métodos: la tasa de posesión de medicación (TPM) y el *Compliance Questionnaire Rheumatology 5 item version* (CQR5). Para describir el perfil de seguridad se registró cualquier efecto adverso (EA) durante el tratamiento y se clasificó su grado basándose en la versión 5.0 del *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

## RESULTADOS

De los 78 pacientes que iniciaron tratamiento con JAKi, 61 pacientes estuvieron expuestos en algún momento a BAR y 20 a TOF. En el grupo de BAR, 51 pacientes (83,6%) fueron mujeres, con una media de  $58,1 \pm 15,4$  años; mientras que en el grupo de TOF, 17 (85,0%) pacientes fueron mujeres con una media de  $61,3 \pm 13,2$  años.

En el grupo de BAR, la duración media de la enfermedad fue  $13,9 \pm 8,3$  años; 47 (77,0%) y 43 (70,5%) pacientes fueron FR y ACPA positivos, respectivamente; 10 (16,4%) pacientes recibieron BAR en monoterapia y sólo 20 (32,8%) fueron *naive* al tratamiento con FAMEb/sd. En el grupo de TOF, la duración media de la enfermedad fue  $11,8 \pm 6,5$  años; 15 (75,0%) y 14 (70,0%) pacientes fueron FR y ACPA positivos, respectivamente; 4 (20,0%) pacientes recibieron TOF en monoterapia y sólo 5 (25,0%) fueron *naive* al tratamiento con FAMEb/sd.

BAR demostró efectividad con una reducción media estadísticamente significativa de  $-1,2$  puntos ( $p = 0,000$ ) en el DAS28PCR. Además, 6 (9,8%) pacientes alcanzaron baja actividad de la enfermedad, y 37 (60,7%) consiguieron la remisión al final del tratamiento o periodo de seguimiento. En cuanto a la respuesta EULAR, 43 (70,5%) pacientes en tratamiento con BAR alcanzaron una buena o moderada respuesta al final de tratamiento o periodo de seguimiento. TOF demostró efectividad con una reducción media estadísticamente significativa de  $-1,3$  puntos ( $p = 0,022$ ) en el DAS28PCR. Además, 2 (10,0%) pacientes alcanzaron baja actividad de la enfermedad, y 8 (40,0%) consiguieron la remisión al final del tratamiento o periodo de seguimiento. En cuanto a la respuesta EULAR, 12 (60,0%) pacientes en tratamiento con TOF alcanzaron una buena o moderada respuesta al final de tratamiento o periodo de seguimiento.

En el grupo de BAR, se observó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión o baja actividad de la enfermedad en aquellos pacientes *naive* al tratamiento con FAMEb/sd vs. pacientes con tratamiento previo (95,0% vs. 58,5%,  $p = 0,014$ ). En el grupo de TOF, también se observó esta tendencia, pero no se alcanzó significación estadística.

El coste-efectividad medio (CEm) anual en el grupo de BAR fue de 13.081 euros, con un 70,5% de los pacientes alcanzando el objetivo terapéutico. En el grupo de TOF, el CEm fue 18.938 euros, con el 50,0% de los pacientes alcanzando el objetivo terapéutico.

La tasa de persistencia a los 24 meses fue del 68% para BAR y 50% para TOF. La mediana de persistencia en el grupo de BAR fue de 31,2 (9,3-53,1) meses, siendo mayor en pacientes *naive* al tratamiento con FAMEb/sd vs. pacientes con tratamiento previo (44,0 [IC 95% 11,4-76,5] vs. 9,7 [IC 95% 6,1-13,3] meses). La mediana de persistencia en el grupo de TOF fue de 38,5 (7,1-69,9) meses, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes *naive* al tratamiento con FAMEb/sd vs. pacientes con tratamiento previo.

En el grupo de BAR, el 98,3% y el 100% de los pacientes fueron adherentes al tratamiento acorde a la TPM y el CQR5. En el grupo de TOF, el 80,0% y el 78,0% de los pacientes fueron adherentes al tratamiento acorde a la TPM y el CQR5.

La tasa de incidencia por 100 pacientes-año de cualquier EA y EA grave (EAG) en el grupo de BAR fue de 15,2 (IC 95% 15,1-15,4) y 3,5 (IC 95% 3,3-3,7), respectivamente. Además, 13 (21,3%) pacientes suspendieron tratamiento con BAR debido a EA. Se registró un evento trombótico venoso y 3 neoplasias. En el grupo de TOF, la incidencia por 100 pacientes-año de cualquier EA y EAG fue de 8,6 (IC 95% 18,4-18,8) y 2,3 (IC 95% 1,8-2,8), respectivamente. Además, 4 (20,0%) pacientes suspendieron tratamiento con TOF debido a EA. Se registró un evento trombótico venoso. No se registraron eventos CV mayores ni muertes con ninguno de los dos JAKi.

## CONCLUSIONES

En condiciones de práctica clínica real, BAR y TOF se utilizaron en una población con AR de larga evolución y múltiples criterios de severidad, con exposición mayoritaria previa a varios FAMEb/sd, y principalmente en combinación con FAMEsc. Pese a estas características, BAR y TOF demostraron efectividad en varios desenlaces, con mayor beneficio de BAR en pacientes no expuestos previamente a FAMEb/sd. Junto al control de la enfermedad, una elevada adherencia y el perfil de seguridad aceptable contribuyen a una alta persistencia. Ambos JAKi demostraron ser coste-efectivos. En nuestra experiencia a largo plazo, y pese a la cautela por las limitaciones de diseño y tamaño muestral, todos los hallazgos anteriores

soportan una buena relación riesgo/beneficio del tratamiento con los JAKi BAR y TOF en práctica clínica real.



## II. ABSTRACT



## II. ABSTRACT

**TITLE:** "The Effectiveness, Cost-Effectiveness, Persistence, Adherence, and Safety of Baricitinib and Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. A long-Term Study in the Real Clinical Practice"

### INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that primarily affects the joints but may include extra-articular manifestations. The predominant symptoms of RA are pain, stiffness, and swelling of peripheral joints. In Spain, the prevalence of this disease was estimated to be 0.82% in 2016.

RA is considered an autoimmune disease, and in most patients, an autoantibody response to autoantigens is detected, being rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) the most common autoantibodies. Seropositive status often defines a disease with increased risk of erosions, extra-articular disease and cardiovascular comorbidity.

According to American and European guidelines, RA treatment should be guided, in a treat to target strategy, to achieve remission or low disease activity through the use of disease-modifying treatment aimed at modulating autoimmune activity. Those Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) include targeted synthetic DMARDs (tsDMARD). Tofacitinib (TOF) and baricitinib (BAR) are Janus kinase inhibitors (JAKi) and were the first tsDMARDs authorized in Spain to treat RA. Currently, BAR and TOF are included in the main RA treatment guidelines as an alternative to biological DMARDs (bDMARD) after the failure of conventional synthetic DMARDs (csDMARD), either as monotherapy or in combination.

The recent incorporation of JAKi into RA pharmacotherapy demands further studies and data collection on the effectiveness and persistence of treatment under real-world conditions. Additionally, in recent years, progressive incorporation of biosimilars of bDMARD into the therapeutic arsenal along with the high economic burden of RA and budget adjustment requirements, warrants economic evaluations of JAKi.

Adherence to treatment with JAKi is another important issue, as their oral administration could interfere with treatment compliance, triggering early loss of effectiveness and premature treatment modifications.

The tsDMARDs differ in their chemical structure and mechanism of action from bDMARDs, leading to variations in their safety profile. In 2021, regulatory agencies endorsed recommendations for using TOF only when no alternative is available in patients over 65 years old, smokers or former smokers, or those with cardiovascular (CV) or malignancy risk factors. For BAR, higher incidences of serious infections and cancer have also been described in patients over 65 years old with a history of smoking, atherosclerotic CV events, cancer, diabetes mellitus, hypertension, or hypercholesterolemia. Therefore, pharmacovigilance and real-world safety studies of these new drugs are needed.

## **OBJECTIVE**

To analyse the effectiveness, cost-effectiveness, persistence and adherence of TOF and BAR in the treatment of RA patients in routine clinical practice.

Specific objectives:

- To define the clinical profile of the patients and the patterns of treatment.
- To analyse the effectiveness of TOF and BAR stratified in the following subgroups: seropositive vs. seronegative patients, previous exposure to b/tsDMARD vs. *naïve* patients, and patients on monotherapy with JAKi vs. patients on concomitant csDMARD therapy.
- To analyse the persistence of TOF and BAR treatment stratified in the following subgroups: seropositive vs. seronegative patients, previous exposure to b/tsDMARDs vs. *naïve* patients, and patients on monotherapy with JAKi vs. patients on concomitant csDMARD therapy.
- To describe the safety profile of TOF and BAR.

## **METHODOLOGY**

This was an observational, ambispective, unicentric study of the use of TOF and BAR in routine clinical practice in RA patients. All RA patients who started treatment with TOF and BAR between September 2017 and September 2019 was retrospectively included, and onwards patients who started treatment between September 2019 and June 2021, were prospectively recruited. The follow-up period for patients ranged from September 2017 to December 2021, ensuring a minimum follow-up of six months.

Effectiveness was assessed through three outcomes: mean change in the Disease Activity Score measured in 28 joints-C reactive protein (DAS28CRP); the percentage of patients who achieved the therapeutic goal of low disease activity or disease remission at the end of follow-up or treatment; and the EULAR response at the end of follow-up or treatment. Cost-

effectiveness was estimated by the ratio between the average annual cost per patient and the proportion of patients achieving the therapeutic goal. Persistence was expressed as median survival in months. Adherence was calculated by two methods: the medication possession ratio (MPR) and the Compliance Questionnaire Rheumatology 5-item version (CQR5). To describe the safety profile, any adverse events (AE) during treatment were collected and their severity were classified based on version 5.0 of the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

## RESULTS

From 78 patients who started treatment with JAKi, 61 patients were exposed to BAR treatment at any time and 20 to TOF treatment. In the BAR group, 51 patients (83.6%) were women, with a mean age of  $58.1 \pm 15.4$  years; in the TOF group, 17 patients (85.0%) were women with a mean age of  $61.3 \pm 13.2$  years.

In the BAR group, the mean disease duration was  $13.9 \pm 8.3$  years; 47 (77.0%) and 43 (70.5%) patients were RF and ACPA positive, respectively; 10 (16.4%) patients received BAR as monotherapy and only 20 (32.8%) were *naive* to b/tsDMARD treatment. In the TOF group, the mean disease duration was  $11.8 \pm 6.5$  years; 15 (75.0%) and 14 (70.0%) patients were RF and ACPA positive, respectively; 4 (20.0%) patients received TOF as monotherapy and only 5 (25.0%) were *naive* to b/tsDMARD treatment.

BAR demonstrated effectiveness with a statistically significant mean reduction of  $-1.2$  points ( $p = 0.000$ ) in DAS28PCR. Additionally, 6 (9.8%) patients achieved low disease activity, and 37 (60.7%) achieved remission at the end of follow-up period or treatment. Regarding the EULAR response, 43 (70.5%) patients on BAR treatment achieved a good or moderate response at the end of follow-up period or treatment. TOF demonstrated effectiveness with a statistically significant mean reduction of  $-1.3$  points ( $p = 0.022$ ) in DAS28PCR. Additionally, 2 (10.0%) patients achieved low disease activity, and 8 (40.0%) achieved remission at the end of follow-up period or treatment. Regarding the EULAR response, 12 (60.0%) patients on TOF treatment achieved a good or moderate response at the end or follow-up period or treatment.

In the BAR group, a higher percentage of patients achieved remission or low disease activity in those *naive* to b/tsDMARD treatment compared to patients with previous treatment (95.0% vs. 58.5%,  $p = 0.014$ ). In the TOF group, this trend was also observed but did not reach statistical significance.

The mean annual cost-effectiveness (CE) in the BAR group was 13.081 euros, with 70.5% of patients achieving the therapeutic goal. In the TOF group, the CE was 18.938 euros, with 50.0% of patients achieving the therapeutic goal.

The persistence rate at 24 months was 68% for BAR and 50% for TOF. The median persistence in the BAR group was 31.2 (9.3-53.1) months, being higher in patients *naive* to b/tsDMARD treatment vs. patients with previous treatment (44.0 [95% CI 11.4-76.5] vs. 9.7 [95% CI 6.1-13.3] months). The median persistence in the TOF group was 38.5 (7.1-69.9) months, and no statistically significant differences were found between patients *naive* to b/tsDMARD treatment vs. patients with previous treatment.

In the BAR group, 98.3% and 100% of patients were adherent to treatment according to MPR and CQR5, respectively. In the TOF group, 80.0% and 78.0% of patients were adherent to treatment according to MPR and CQR5, respectively.

The incidence rate per 100 patient-years of any AE and severe AE in the BAR group was 15.2 (95% CI 15.1-15.4) and 3.5 (95% CI 3.3-3.7), respectively. Additionally, 13 (21.3%) patients discontinued BAR treatment due to AE. One venous thrombotic event and 3 cancers were recorded. In the TOF group, the incidence per 100 patient-years of any AE and severe AE was 8.6 (95% CI 18.4-18.8) and 2.3 (95% CI 1.8-2.8), respectively. Additionally, 4 (20.0%) patients discontinued TOF treatment due to AEs. One venous thrombotic event was recorded. No major CV events or deaths were reported with either JAKi.

## CONCLUSIONS

In our real-world practice study, BAR and TOF were mainly used in patients with moderate, erosive, seropositive and long-standing RA, mostly of them with previous exposure to several b/tsDMARDs. JAKi were mainly prescribed in combination with csDMARD. Despite these population characteristics, BAR and TOF demonstrated effectiveness in several outcomes, with a greater benefit of BAR in patients not previously exposed to b/tsDMARDs. In addition to disease control, high adherence and an acceptable safety profile contribute to a high persistence. Both JAKi were shown to be cost-effective. In our long-term experience, and despite caution due to design and sample size limitations, all the previous findings support a good risk/benefit ratio of treatment with the JAKi BAR and TOF in real-world clinical practice.

### III. ABREVIATURAS



### III. ABREVIATURAS

ABT:	Abatacept
AC:	Anticuerpo
ACPA:	Anticuerpos anti-péptidos citrulinados
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA:	Adalimumab
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINEs:	Antiinflamatorios no esteroideos
ALAT:	Alanina aminotransferasa
AP-1:	<i>Activator protein-1</i>
AR:	Artritis reumatoide
ASAT:	Aspartato aminotransferasa
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad
BAR:	Baricitinib
CAM:	Comunidad Autónoma de Madrid
CDAI:	<i>Clinical disease activity index</i>
CEI:	Coste-efectividad incremental
CEm:	Coste-efectividad medio
CI:	Consentimiento informado
COX:	Ciclooxigenasa
CPNM:	Cáncer de piel no melanoma
CQR19:	<i>Compliance Questionnaire Rheumatology 19 item version</i>
CQR5:	<i>Compliance Questionnaire Rheumatology 5 item version</i>
CRD:	Cuaderno de recogida de datos

CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTZ:	Certolizumab pegol
CV	Cardiovascular
DAS28VSG:	<i>Disease Activity Score</i> basado en recuentos de 28 articulaciones
DAS28PCR:	<i>Disease Activity Score</i> basado en recuentos de 28 articulaciones y Proteína C reactiva
DAS28VSG:	<i>Disease Activity Score</i> basado en recuentos de 28 articulaciones y velocidad de sedimentación globular
DE:	Desviación estándar
EA:	Evento adverso
EAG	Efecto adverso grave
EMA:	Agencia Europea de Medicamentos
EPO:	Eritropoyetina
ETN:	Etanercept
EULAR:	<i>European League against Rheumatism</i>
FAME:	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
FAMEb:	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos
FAMEsc:	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales
FAMEsd:	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos
FIL:	Filgotinib
FR:	Factor reumatoide
GC:	Glucocorticoide
GM-CFS:	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
GOL:	Golimumab

HAQ:	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HCE	Historia clínica electrónica
HCQ:	Hidroxicloroquina
HDL:	<i>High-density lipoprotein-cholesterol</i>
HLA:	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HZ	Hazard ratio
CMH:	Complejo mayor de histocompatibilidad
HS:	Herpes simple
HZ:	Herpes zóster
IC 95%:	Intervalo de confianza del 95%
IFD:	Interfalángica distal
IFN $\alpha$ :	Interferón alfa
IFN $\gamma$ :	Interferón gamma
IFP:	Inter-falángica proximal
IL:	Interleucina
INF:	Infliximab
ITU:	Infección del tracto urinario
JAK:	<i>Janus Kinases</i>
JAKi:	Inhibidores de las JAK
LDL:	<i>Low-density lipoproteins-cholesterol</i>
LEF:	Leflunomida
mCD:	Célula dendrítica
MCF:	Metacarpofalángicas
MMP1:	<i>Matrix metallopeptidase 1</i>

MO:	Médula ósea
MTX:	Metotrexato
NA:	No aplica
NAD:	Número de articulaciones dolorosas
NAT:	Número de articulaciones tumefactas
NFAT:	<i>Nuclear factor of activation T-cells</i>
NF-KB:	<i>Nuclear factor KB</i>
NNT:	Número necesario de pacientes a tratar
PCR:	Proteína C reactiva
PMN:	Leucocitos polimorfonucleares
PVL:	Precio de venta al público
RANKL:	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand</i>
RI:	Rango intercuartílico
RTX:	Rituximab
SAR:	Sarilumab
SC:	Subcutáneo
SDAI:	<i>Simplified disease activity index</i>
SPSS:	<i>Statistical Product and Service Solutions</i>
SSZ:	Sulfasalazina
STAT:	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TCZ:	Tocilizumab
TEP:	Tromboembolismo pulmonar
TGFb:	<i>Transforming growth factor beta.</i>
Th17:	Linfocitos T <i>helper</i> 17

TNF- $\alpha$ :	<i>Tumour necrosis factor alpha</i>
TNFi	Inhibidor del <i>Tumour necrosis factor alpha</i>
TOF:	Tofacitinib
TPM:	Tasa de posesión de medicación
TI	Tasa de incidencia
TVP:	Trombosis venosa profunda
Tyk2	<i>Tyrosin-kinasa 2</i>
UPA:	Upadacitinib
EVA:	Escala visual analógica
VGEM:	Valoración global de la enfermedad por el médico
VGEP:	Valoración global de la enfermedad por el paciente
VLN:	Valor límite de normalidad
VRS:	Virus respiratorio sincitial
VSG:	Velocidad de sedimentación globular



# 1. INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades inflamatorias crónicas más prevalentes. Estas enfermedades se caracterizan por la aparición de dolor e inflamación en alguna parte del organismo, una alta morbilidad y discapacidad, una disminución en la calidad de vida del paciente y un alto coste al sistema de salud. Por otro lado, dentro de las patologías reumáticas, la AR se incluye dentro de las artritis crónicas, cuyo órgano diana es la membrana sinovial y donde se engloban otras enfermedades, como las espondiloartritis y la artritis psoriásica (1).

### 1.1. DEFINICIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones, pero puede incluir manifestaciones extraarticulares como nódulos reumatoides, enfermedad pulmonar intersticial o vasculitis, y se acompaña de otras comorbilidades sistémicas con mayor frecuencia que en la población general (2). Los síntomas predominantes de la AR son el dolor, la rigidez y la hinchazón de las articulaciones periféricas. La evolución clínica de la enfermedad es variable, desde una AR de moderado grado de actividad hasta una AR de rápida evolución, progresiva, erosiva y con una inflamación multisistémica (3).

### 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Los datos del estudio EPISER 2016 llevado a cabo en España, muestran una prevalencia de la AR de 0,82%, siendo mayor en las mujeres y en las áreas urbanas (4) (5). La incidencia anual se ha estimado en 8,3 casos por cada 100.00 adultos mayores de 16 años (6).

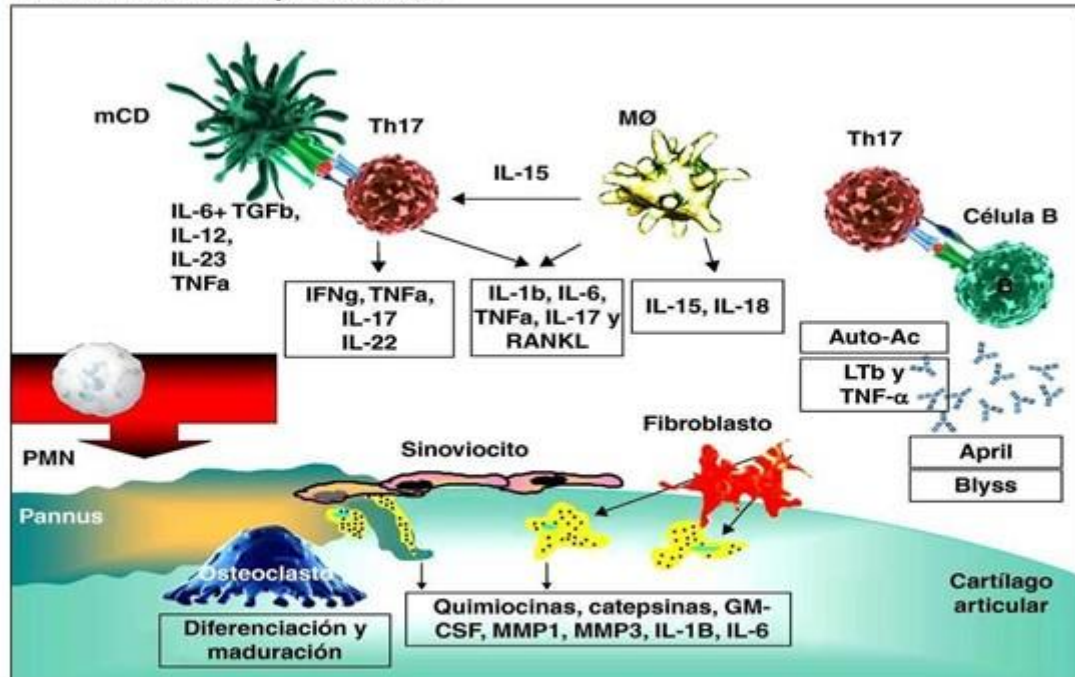
### 1.3. ETIOPATOGENIA Y FACTORES GENÉTICOS

La sinovitis de la AR se caracteriza por una hiperplasia de la membrana sinovial acompañada de infiltración de células mieloides y linfoides, principalmente macrófagos y linfocitos T y B. Este conglomerado forma un frente invasivo denominado *pannus* que, junto a los osteoclastos activos, produce la destrucción del cartílago y del hueso adyacente. También se han descrito procesos de neoangiogénesis similar al que acompaña al crecimiento de los tumores y que contribuiría a la hiperplasia sinovial (2).

La AR se considera una patología autoinmune, detectándose en la mayoría de los pacientes una respuesta de autoanticuerpos a autoantígenos (2). El modelo patogénico actual propone que diferentes variantes de determinados genes, junto con los factores ambientales (como el tabaco, la contaminación, el consumo de sal o la obesidad), y diversos factores psicosociales (como bajo nivel socioeconómico), se pueden asociar con un mayor riesgo de padecer la enfermedad y provocar heterogeneidad en el curso evolutivo de la misma (7).

Los genes de los Antígenos Leucocitarios Humanos, abreviados HLA por sus siglas en inglés (*Human Leukocyte Antigen*), constituyen la principal relación entre el genoma y la AR. Estos genes, localizados en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HMC) humano en el cromosoma 6, codifican una serie de proteínas de superficie celular implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario. La hipótesis de los epítomos compartidos sugiere que algunos alelos de estos genes, como el HLA-DRB1\*04, están asociados con la patogenia de la enfermedad. A través de estas proteínas, las células dendríticas actuarían como presentadoras de autoantígenos a los linfocitos T *naive*, resultando en su diferenciación a linfocitos T *helper* o Th17 y reguladores. Estos linfocitos T activados estimularían a los linfocitos B para la producción de autoanticuerpos. Se ha descrito que estos autoanticuerpos podrían formar complejos con distintas proteínas y estar implicados en la activación del complemento, de neutrófilos y monocitos productores de citoquinas proinflamatorias, de fibroblastos o de osteoclastos (Figura 1) (8) (9). Dos de los autoanticuerpos que más frecuentemente se encuentran en el suero de pacientes con AR son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPA; *Anti-citrullinated peptide antibodies*), que permiten definir subgrupos de la enfermedad en AR seropositiva y seronegativa (2). Se conoce más de una treintena de genes cuyas variantes alélicas se han asociado a la susceptibilidad y/o gravedad de la AR (8).

Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la artritis reumatoide. Interacción de las principales células implicadas en la fisiopatología de la sinovitis, resorción ósea, liberación de enzimas y daño tisular.



Obtenida y con permiso de Sánchez-Ramón et al. (9).

mCD: célula dendrítica, Th17: linfocitos T helper17; IL: interleucina; TGFβ: factor de crecimiento transformante beta; TNFα: *alfa tumour necrosis factor*; IFNγ: interferón gamma; RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear K B; MØ: médula ósea; AC: anticuerpo; PMN: leucocitos poli morfonucleares; GM-CSF: *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; MMP: *matrix metallopeptidase*.

#### 1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMORBILIDADES

La AR afecta preferentemente a las articulaciones diartrodiales de forma simétrica, pero también puede acabar afectando a otros tejidos del organismo.

##### 1.4.1. AFECTACIÓN A NIVEL MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- **Dolor articular.** Puede ser constante y aumenta con el reposo.
- **Inflamación articular.** Se produce como consecuencia de la hipertrofia sinovial o por el aumento del volumen articular por derrame de líquido sinovial. En las manos, la sinovitis en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángica proximal (IFP) es frecuente en la mayoría de los pacientes con AR. Además, suele ir acompañada por tenosinovitis, que puede condicionar la aparición de un síndrome de túnel carpiano. Los carpos y los codos pueden verse afectados tanto en fases

tempranas como avanzadas de la enfermedad, a diferencia de los hombros y la cadera, que lo hacen en fases más avanzadas. La afectación a nivel de la columna vertebral se limita normalmente al área superior del raquis cervical, generando una subluxación cervical, que puede ir acompañada de compresión de las estructuras neurológicas (2).

- **Rigidez articular.** Se define como la dificultad para mover las articulaciones tras un periodo de reposo. Es muy característica la rigidez matutina superior a 30 minutos. Se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad.
- **Deformación articular.** Se debe al pinzamiento y erosiones óseas, y a las luxaciones y subluxaciones que condicionan las lesiones capsulares y de ligamentos. Aparece en fases avanzadas de la enfermedad, pero puede producirse de forma temprana sin un control adecuado de la misma.
- **Tenosinovitis.** Es la inflamación del revestimiento de la vaina que rodea al tendón.
- **Debilidad y atrofia muscular.** Se produce por desuso de las articulaciones y contribuye al grado de incapacidad (10).

#### 1.4.2. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES, COMORBILIDADES Y COMPLICACIONES

Las manifestaciones extraarticulares derivan de la propia actividad inflamatoria de la enfermedad en otros órganos y sistemas, y junto a las comorbilidades y complicaciones contribuyen a la afectación sistémica de la AR.

Suelen aparecer en la enfermedad establecida o en las AR más severas, pero en ocasiones pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Además, se han relacionado con una mayor mortalidad.

A continuación, se detallan las **manifestaciones extraarticulares** más relevantes (11):

- **Afectación cutánea.** La afectación cutánea más frecuente son los **nódulos reumatoides** que aparecen en el tejido celular subcutáneo. Su localización puede ser variable, pero frecuentemente se localizan en zonas extensoras, de roce o presión. Estos nódulos aparecen en el 15-20% de los pacientes con AR. Algunos factores como el tabaquismo y la seropositividad se han relacionado con la aparición de estos nódulos reumatoides. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes son las úlceras cutáneas crónicas, el eritema plantar o la púrpura palpable.

- **Afectación pulmonar.** Pueden aparecer en distintas localizaciones dentro del pulmón y en forma de distintas entidades. En general la prevalencia de las manifestaciones pulmonares varía entre el 12-56% de los pacientes con AR y se ha descrito que contribuyen a la mortalidad de la enfermedad entre un 10-20%. La **afectación pleural** suele manifestarse como pleuritis y derrame pleural. En la mayoría de los casos esta afectación pleural suele ser asintomática, con pronóstico favorable y resolución espontánea. Otra afectación pulmonar son los **nódulos reumatoides** de localización pleural, que también suelen tener un buen pronóstico y no requieren tratamiento específico. La **enfermedad pulmonar intersticial** es otra de las afectaciones pulmonares. La neumonía intersticial usual y neumonía intersticial no específica son las formas más comunes, pero se han descrito otras formas anatomopatológicas. Los factores de riesgo que se han relacionado con la enfermedad pulmonar intersticial son: la edad, el sexo masculino, el tabaquismo y los niveles altos de FR y ACPA. La **afectación de las vías aéreas**, que puede darse hasta en el 60% de los pacientes, puede afectar a cualquiera de las vías aéreas. La **afectación vascular**, en forma de hipertensión pulmonar, es menos frecuente y puede afectar hasta al 30% de los pacientes. Por último, mencionar que determinados tratamientos para la AR, como el metotrexato (MTX), la leflunomida (LFN) y los fármacos inhibidores del *Tumour necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ ) (TNFi) pueden causar afectación pulmonar o empeorar la existente.
- **Afectación ocular.** Una de las afectaciones oculares es la **queratoconjuntivitis seca** en el contexto del síndrome de Sjögren. Otras afectaciones oculares menos frecuentes son la queratitis ulcerativa, la escleritis y la escleromalacia.
- **Afectación cardíaca.** Se puede manifestar en forma de **pericarditis, miocarditis y endocarditis**.
- **Afectación hematológica.** La afectación más común es la **anemia** que, en la mayoría de los pacientes, se manifiesta como anemia leve normocrómica o hipocrómica, y normocítica. Se produce como consecuencia de la incapacidad de incorporar el hierro a los depósitos de los glóbulos rojos por la inflamación. Algunos tratamientos de la AR, como los inhibidores de tirosin-quinasas, también pueden producir anemia. Otra afectación hematológica es el **síndrome de Felty**, que consiste en una neutropenia y esplenomegalia, acompañada de vasculitis e infecciones de repetición.

- **Afectación del sistema nervioso.** La implicación de la AR en el sistema nervioso central puede darse a nivel central por compresión de la médula espinal por luxación atlo-axoidea, o a nivel periférico como en el caso del síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano.
- **Afectación renal.** La enfermedad renal es poco frecuente en AR, relacionándose principalmente con el tratamiento con AINEs.
- **Vasculitis.** Se manifiesta en vasos de mediano y pequeño calibre. Se trata de la afectación extraarticular más grave de la AR. Entre los factores de riesgo que se ha relacionado con esta afectación están el sexo masculino, la larga evolución y la severidad de la AR, y los depósitos de inmunocomplejos. Su incidencia ha disminuido en los últimos años debido a los nuevos tratamientos para la AR como los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos (FAMEb) y los FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd).
- **Amiloidosis.** Se trata de una amiloidosis secundaria a la inflamación sostenida y actualmente es una complicación infrecuente debido a la disponibilidad de FAMEb/sd, capaces de un control más estricto del proceso inflamatorio. Los depósitos de proteína amiloide A pueden producirse en cualquier órgano y manifestarse como proteinuria e insuficiencia renal, hepatomegalia, miocardiopatía, anomalías en el tránsito intestinal o persistencia de reactantes de fase aguda elevados, como el caso de la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Las **comorbilidades** son más frecuentes que en la población general y pueden derivarse de un mal control de la inflamación, junto a complicaciones de los diversos tratamientos. A continuación, se enumeran las más prevalentes (11):

- **Enfermedad cardiovascular (CV) arteriosclerótica.** Constituye la principal causa de muerte en pacientes con AR y no se explica sólo por los factores de riesgo clásicos. Por ello, el adecuado control de la inflamación en la enfermedad reduce el riesgo CV. Algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la AR como los AINEs o los glucocorticoides (GC) influyen negativamente en la morbimortalidad CV, mientras que otros como el MTX y los TNFi pueden mejorarla.

- **Osteoporosis.** Junto a los factores de riesgo clásicos, la AR contribuye, con factores relacionados con la enfermedad y con el efecto de alguno de los tratamientos (como los GC), a la aparición de la osteoporosis. Por ello, los pacientes con AR presentan doble riesgo de fractura ósea en distintas localizaciones.
- **Afectación gastrointestinal.** Se trata de una complicación derivada principalmente del tratamiento de la AR. Se ha relacionado la enfermedad péptica en pacientes con AR con el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o la enfermedad hepática con el tratamiento con MTX, LFN y AINEs.
- **Infecciones.** La AR activa aumenta el riesgo de infecciones graves, incluidas infecciones oportunistas, sobre todo en el tracto respiratorio, la piel y a nivel articular. A este riesgo se une la inmunosupresión derivada del uso de GC y FAME, especialmente de FAMEb/sd, por lo que la gestión del riesgo y vigilancia en estos pacientes es fundamental.
- **Malignidad.** La AR se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón; y con una menor incidencia de cáncer colorrectal y de mama. Por otro lado, no se ha conseguido demostrar la relación entre los FAMEb utilizados en AR y la aparición de tumores.
- **Manifestaciones del estado de ánimo y salud mental.** Son muy frecuentes la ansiedad y el trastorno adaptativo, la depresión y los trastornos del sueño.

### 1.5. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de la AR es, principalmente, clínico. La evaluación clínica de síntomas y signos debe ir acompañada de pruebas complementarias que confirmen el diagnóstico (12).

El *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European League against Rheumatism* (EULAR) publicaron en 2010 los criterios de clasificación de la AR aplicables a pacientes con al menos una articulación inflamada durante la anamnesis. Estos criterios se dividen en cuatro dominios que están recogidos en la Tabla 1.

<b>Tabla 1. Criterios de clasificación del <i>American College of Rheumatology</i> y la <i>European League against Rheumatism</i> del 2010</b>	
<b>Dominio A: Afectación articular (0-5 puntos) (a)</b>	
Una articulación afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
>10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<b>Dominio B: Serología (al menos un análisis; 0-3 puntos) (b)</b>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos	2
FR y/o ACPA positivos altos	3
<b>Dominio C: Reactantes de fase aguda (al menos un análisis; 0-1 puntos) (c)</b>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<b>Dominio D: Duración de los síntomas (d)</b>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1
<p>(a) La afectación articular hace referencia a cualquier articulación dolorosa o tumefacta durante la examinación del paciente. Podría confirmarse presencia de sinovitis en una prueba de imagen.</p> <p>(b) Negativo significa igual o menor al valor límite de normalidad (VLN). Positivos bajos se refieren a &lt;3xVLN. Positivos altos se refieren a ≥3xVLN.</p> <p>(c) Los valores normales y elevados se rigen por los estándares locales de los laboratorios.</p> <p>(d) Duración de los síntomas reportados por los pacientes.</p> <p>FR: factor reumatoide; ACPA: anticuerpos anti-péptido citrulinado (<i>Anti-citrullinated peptide antibodies</i>); VSG: velocidad sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.</p>	

La puntuación total se obtiene de la suma de las puntuaciones de cada dominio. Se considera AR establecida si la puntuación total es  $\geq 6$ . Con estos criterios se puede realizar un diagnóstico precoz de la AR en pacientes con enfermedad poco evolucionada, favoreciendo el inicio precoz de tratamiento, el mejor manejo clínico de los pacientes y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos (13).

Estos criterios también pueden utilizarse para establecer el diagnóstico de pacientes con AR evolucionada siempre que se cumpla la condición de presentar las erosiones articulares típicas de AR (14).

El ACR define tres estadios de la enfermedad basándose en los síntomas de los pacientes con AR activa y en el tratamiento con FAME: la AR temprana, o con síntomas inferiores a 6 meses de evolución; la AR intermedia, o con síntomas entre los 6 y 24 meses de evolución; y la AR de larga evolución, o con síntomas de más de 24 meses (15).

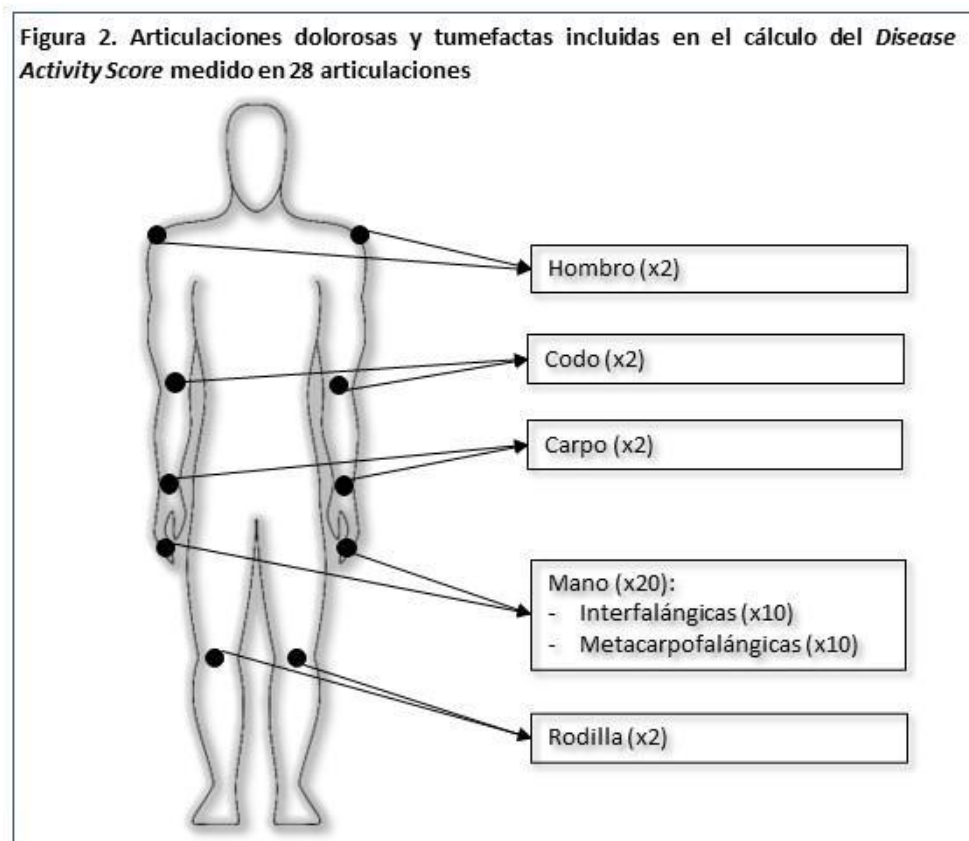
#### 1.6. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con AR debe ir dirigido a obtener como objetivo terapéutico la remisión y, siempre que no sea posible, la baja actividad de la enfermedad. Esta estrategia se conoce como “*treat to target*”, e idealmente debe ser consensuada entre el reumatólogo y el paciente. Por ello es fundamental que en cada revisión con el reumatólogo se establezca el grado de actividad de la enfermedad mediante los distintos índices compuestos disponibles, de tal manera que, en función de los resultados, el médico tome la decisión clínica correspondiente para alcanzar dicho objetivo (16) (17).

Los índices de actividad compuestos permiten calcular la actividad de la enfermedad a partir del estado reportado por el paciente y percibido por el clínico en la exploración, junto a los marcadores de inflamación (17). A estos deben añadirse la evaluación funcional y de las manifestaciones extraarticulares, así como el estudio radiológico (18).

Los índices más habitualmente utilizados en práctica clínica para valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento son los siguientes:

- El **Disease Activity Score medido en 28 articulaciones (DAS28)**. Se trata de una versión simplificada del DAS44 sobre 28 articulaciones (Figura 2).



Se calcula a partir del recuento del número de articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT) de un total de 28, de la VSG, y de la valoración global de la enfermedad por el paciente (VGEP) en una escala visual analógica (EVA) del 1 al 100. En muchas ocasiones no se dispone de la VGEP, por lo que también se puede calcular el DAS28 sin este valor (19) (20) (21). La PCR se puede utilizar como alternativa a la VSG para calcular el DAS28. Existen varios estudios que indican que, aunque el cálculo del DAS28PCR se correlaciona bien con el DAS28VSG, existe una tendencia a dar valores más bajos cuando se utiliza la PCR (en torno a 0,2 puntos), y por tanto no son totalmente intercambiables entre sí (22) (23) (24) (25). Sin embargo, evita muchos de los componentes no inflamatorios que interfieren en el valor de VSG, entre ellos el sexo. El DAS28PCR ha sido validado para su utilización en la medida de la actividad de la enfermedad en pacientes con AR (26). Según los valores del DAS28 se define la actividad de la enfermedad y se clasifica la AR en:

AR en remisión: DAS28 menor que 2,6.

AR de bajo grado de actividad: DAS28 entre 2,6 y 3,1.

AR de moderado grado de actividad: DAS28 entre 3,2 y 5.

AR de alto grado de actividad: DAS28 mayor o igual que 5,1.

Además, a partir del DAS28 también se han definido los criterios de respuesta EULAR (27). Estos criterios permiten la valoración de la respuesta al tratamiento, teniendo en cuenta no solo el valor actual del DAS28, sino también la disminución del mismo sobre el valor basal. En la Tabla 2 se detallan los criterios de respuesta EULAR (27).

<b>Tabla 2. Criterios de respuesta de la <i>European League Against Rheumatism</i> basados en el <i>Disease Activity Score</i> medido en 28 articulaciones</b>		
<b>Respuesta EULAR</b>	<b>DAS28 objetivo</b>	<b>Variación de DAS28 desde basal</b>
<b>Buena respuesta</b>	≤3,2	>1,2
<b>Moderada respuesta</b>	>3,2 y ≤5,1	>0,6 y ≤1,2
<b>Ausencia de respuesta</b>	>5,1	≤0,6

EULAR: *European League Against Rheumatism*; DAS28: *Disease Activity Score* medio en 28 articulaciones.

- **Respuesta ACR20, 50, 70.** Se define como una mejoría de más del 20%, 50% o 70% respectivamente, del recuento de NAD y NAT, y de al menos tres de los siguientes parámetros: valoración global de la enfermedad por el médico (VGEM), VGEP, dolor, capacidad funcional y un reactante de fase aguda (28).
- **El índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI).** Se calcula a partir del recuento de NAD y NAT, de la PCR, de la VGEP y de la VGEM. Este índice puede ser calculado como complementario del DAS28 (29).
- **El índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI).** Se obtiene a partir del recuento de NAD y NAT y de la VGEP. Es el único índice que no incorpora en su cálculo ningún reactante de fase aguda, lo que facilita su utilización y es especialmente útil en la valoración de pacientes tratados con inhibidores del receptor de IL-6, que tienen bloqueada la producción de PCR, incluso en presencia de cierta actividad clínica. Al igual que el SDAI, puede ser complementario del DAS28 (30).

Todos estos índices deben aplicarse de manera individualizada. El clínico debe tener en cuenta tanto la actividad de la enfermedad como la respuesta al tratamiento farmacológico actual, clasificando la respuesta al mismo en satisfactoria (que se alcanzan los objetivos de tratamiento con remisión o baja actividad de la enfermedad) o no satisfactoria (sin respuesta o con leve respuesta al tratamiento) (31).

Existen factores que van a predisponer un mal pronóstico de la AR. Se han descrito los siguientes (32):

- **Enfermedad extraarticular.**
- **FR o ACPA positivos.**
- **Enfermedad ósea erosiva (documentada radiológicamente).**
- **Alto recuento de articulaciones inflamadas o gran limitación funcional al inicio.**

## 1.7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los nuevos tratamientos farmacológicos han permitido disminuir la sintomatología de la enfermedad, reducir su progresión y prevenir complicaciones. De acuerdo con las recomendaciones ACR y EULAR, el tratamiento de la AR debe tener dos enfoques: tratamiento sintomático y tratamiento modificador de la enfermedad destinado a modular la actividad autoinmunitaria. El tratamiento deber iniciarse lo más rápido posible desde el diagnóstico, ya que el tratamiento precoz de la AR se relaciona con una buena evolución de la misma (33) (34).

### 1.7.1. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

En los brotes agudos de la enfermedad se utilizan los AINEs que reducen la inflamación y ayudan al control del dolor derivado. Los AINEs inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX), concretamente la isoenzima COX-2, cuya expresión se aumenta durante las fases de la inflamación. Entre los AINEs más usados en AR se encuentran el naproxeno, ibuprofeno o los coxibs (etoricoxib y celecoxib). El problema de estos fármacos, principalmente en tratamientos prolongados, es su toxicidad. Los AINEs se han relacionado con la úlcera gastrointestinal, aumento del riesgo de sangrado, fallo renal y fallo cardiaco, entre otros.

Estos efectos adversos (EA) pueden disminuirse utilizando inhibidores selectivos de la COX-2, como los coxibs (35).

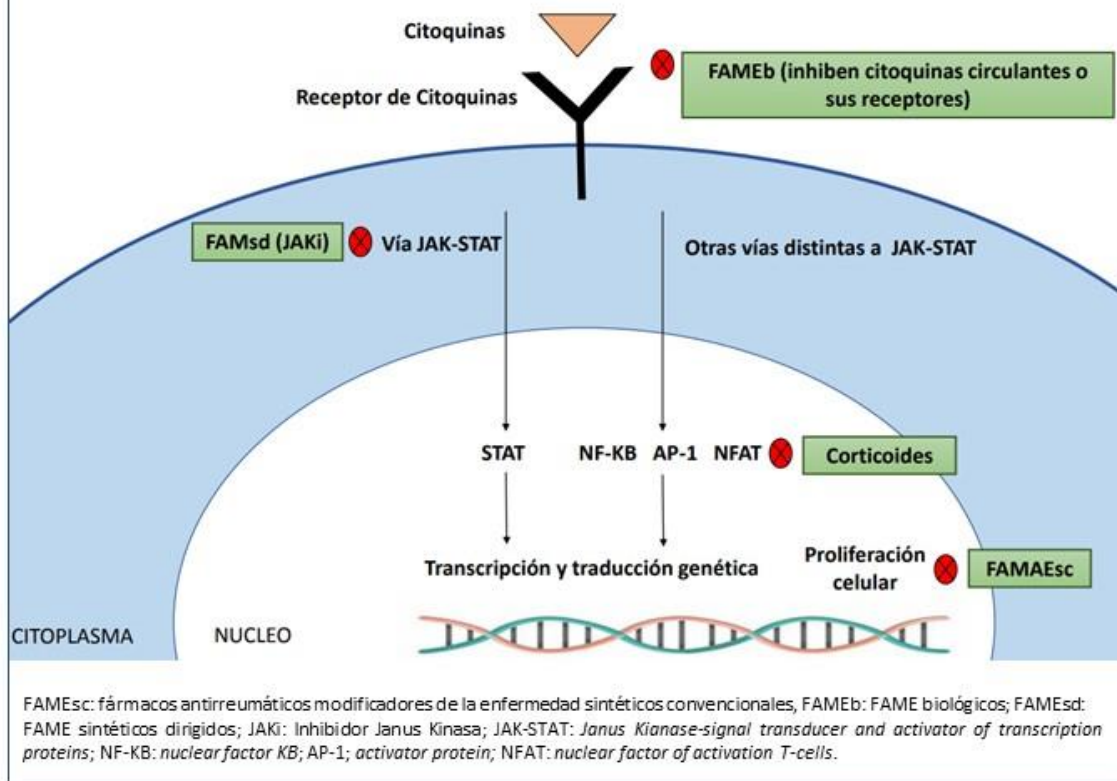
Los GC son otros de los fármacos usados en las fases agudas de la AR. Uno de los CG más utilizado es la prednisona, pero también se pueden utilizar otros como la dexametasona o prednisolona. Estos fármacos tienen un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, y presentan una mayor potencia que los AINEs, por lo que se recomiendan para el control rápido de la inflamación al inicio de la enfermedad o para el control de un brote activo. Entre los EA a largo plazo producidos por los GC se encuentra el aumento de peso, la retención de líquidos, la debilidad muscular, la osteoporosis o la diabetes. Por esta razón se recomienda su uso durante cortos periodos de tiempo y en la menor dosis posible, para el control del brote activo en combinación con AINEs, o como terapia puente hasta que se alcanza la efectividad de los FAME. Además, se debe hacer una retirada progresiva con disminución de dosis (36).

#### 1.7.2. TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

Los FAME son fármacos que buscan conseguir la remisión de la enfermedad mediante la inhibición de diferentes vías inflamatorias y del daño tisular que provocan el deterioro estructural radiológico. El tratamiento con FAME debe iniciarse lo antes posible para conseguir mejores resultados ya que son fármacos que tardan en alcanzar su efectividad máxima entre 6 semanas y 6 meses (37). Los FAME se dividen en FAME sintéticos convencionales (FAMEsc), FAMEb, y FAMEsd (38). En la Figura 3 se muestran las distintas dianas farmacológicas en AR.

**Figura 3. Dianas farmacológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide**

Los FAMEsc son inmunosupresores no específicos que interfieren en la proliferación de células del sistema inmune. Los FAMEb son moléculas de gran tamaño que no entran en las células y que ejercen su acción uniéndose a citoquinas circulantes o sus receptores de membrana, bloqueando su acción. Por último, los FAMEsd son moléculas de pequeño tamaño que entran en las células del sistema inmune e inhiben tirosinas quinasas, concretamente las distintas isoenzimas JAK. Los FAMEb y los FAMEsd interfieren en procesos de transcripción, traducción y proliferación celular.



En pacientes de reciente diagnóstico se utilizan como primera línea de tratamiento los FAMEsc. Cuando esta primera línea de tratamiento con FAMEsc es ineficaz o no es tolerada por el paciente, se escala a FAMEb y FAMEsd en monoterapia o en combinación con FAMEsc (39).

Los **FAMEsc** más utilizados en AR son MTX, LEF, hidroxicloroquina (HCQ) y sulfasalazina (SSZ). Estos fármacos se caracterizan por producir una inmunosupresión no selectiva (37). La ACR, en la actualización del 2021 de su guía para el tratamiento de la AR, recomienda la utilización de MTX como primera línea de tratamiento en monoterapia o combinado con otros FAMEsc por su perfil de efectividad, seguridad y administración, así como por su bajo coste (33).

Los **FAMEb** son anticuerpos monoclonales (humanos, humanizados o quiméricos), o proteínas de fusión, dirigidos contra una diana o molécula específica que producen el bloqueo de dicha molécula, de su receptor de superficie celular o la lisis de un subtipo celular (40). Estos fármacos se utilizan cuando no existe respuesta adecuada a los FAMEsc o aparece toxicidad asociada a los mismos. Pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con algún FAMEsc y se administran por vía parenteral (intravenosa o subcutánea), en frecuencias de administración que pueden oscilar de unos pocos días a semanas o meses (33). Los FAMEb actualmente autorizados en España para el tratamiento de la AR (40) son los siguientes:

- **TNFi**. Adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CTZ), etanercept (ETN), golimumab (GOL), e infliximab (INF).
- **Agentes reductores de linfocitos B (antagonistas CD20)**. Rituximab (RTX).
- **Bloqueantes de la coestimulación de linfocitos T o unión CD80 y CD86 (antagonistas CD28)**. Abatacept (ABT).
- **Antagonistas del receptor de interleucina 6 (IL-6)**. Tocilizumab (TCZ) y sarilumab (SAR).
- **Antagonistas de receptores de IL-1**. Anakinra.

Un factor a tener en cuenta en la utilización de los FAMEb es la disponibilidad de los primeros biosimilares, como es el caso de ETN, ADA, INF, RTX y, recientemente, TCZ.

La selección del FAMEb para el tratamiento individualizado de cada paciente, debe tener en cuenta factores como las propiedades farmacodinámicas, la efectividad, el perfil de toxicidad y tolerancia, la persistencia al tratamiento y el coste (41).

Los **FAMEsd** son moléculas sintéticas pequeñas dirigidas contra dianas terapéuticas relacionadas con vías específicas de transducción de señales de cinasas intranucleares. Los FAMEsd, a diferencia de los FAMEb, se administran por vía oral diariamente (40). Los FAMEsd disponibles en la actualidad son inhibidores de las enzimas *Janus Kinasas* (JAK).

Las enzimas JAK son una familia de proteínas tirosin-kinasas que modulan la señalización intracelular mediante la activación de factores de transcripción STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*). La unión de la citoquina al receptor extracelular genera la autofosforilación del receptor y la fosforilación de las enzimas JAK. A su vez estas enzimas activan las proteínas STAT, también por fosforilación, lo que genera su translocación al

núcleo y su implicación en procesos de transcripción. Existen cuatro isoenzimas JAK: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosin-kinasa 2 (Tyk2). JAK1, JAK2 y Tyk2 se expresan ampliamente en varios tejidos. JAK1 está implicado en la señal de las citoquinas inflamatorias y JAK2 está relacionada con la maduración de los hematíes, entre otros procesos. Por otro lado, JAK3 tiene una expresión más restringida a las células del sistema inmune, desempeñando un papel en el control inmunitario y la función de los linfocitos (42). Las distintas isoenzimas JAK se asocian de manera selectiva, y normalmente en pares, con los distintos receptores de citoquinas, implicándose en la expresión de genes y en las distintas funciones celulares. En la Tabla 3 se muestran los pares de isoenzimas JAK asociados a cada receptor de citoquinas y los procesos celulares implicados (43).

<b>Tabla 3. Interleuquinas y las isoenzimas <i>Janus kinase</i> asociadas a sus receptores</b>		
<b>Interleuquina</b>	<b>Pares de isoenzimas JAK asociados al receptor</b>	<b>Proceso celular regulado</b>
IL-6	JAK1, JAK2	Inflamación
IFN $\alpha$	TYK2, JAK1	Respuesta inmunitaria innata
IL-2, IL-4, IL-15	JAK1, JAK3	Proliferación linfocitaria y homeostasis
IFN $\gamma$	JAK2, JAK1	Respuesta innata antiviral
GM-CFS, EPO	JAK2, JAK2	Eritropoyesis, mielopoyesis y producción de plaquetas
<p>JAK: Janus Kinasa; IL: interleuquinas; IFN<math>\gamma</math>: interferón gamma; GM-CFS: <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>; EPO: eritropoyetina.</p>		

Los inhibidores de las JAK (JAKi) actúan inhibiendo la actividad quinasa de estas enzimas en la fase posterior a la unión de las citoquinas, inhibiendo la fosforilación de STAT.

En la actualidad, existen cuatro JAKi aprobados en España para el tratamiento de la AR: dos de primera generación, tofacitinib (TOF) y baricitinib (BAR), y dos de segunda generación, upadacitinib (UPA) y filgotinib (FIL):

- **TOF.** Fue el primer JAKi desarrollado para el tratamiento de la AR, aprobado en España en el año 2017 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). TOF es un inhibidor preferencial de las isoenzimas JAK1 y JAK3, y con menor selectividad JAK2. La dosis aprobada en la ficha técnica del medicamento para AR es un comprimido de 5 mg cada 12 horas o un comprimido de liberación prolongada de 11 mg una vez al día (44).
- **BAR.** También se autorizó en España para el tratamiento de la AR en el año 2017. BAR es un inhibidor preferencial y reversible de las isoenzimas JAK1 y JAK2. La dosis aprobada en la ficha técnica del medicamento para el tratamiento de la AR es de 1 comprimido de 4 mg cada 24 horas. En pacientes mayores de 75 años o pacientes que alcancen baja actividad o remisión de la enfermedad, se puede reducir la dosis de BAR a un comprimido de 2 mg cada 24 horas (45).
- **UPA.** Este JAKi se autorizó en España para el tratamiento de la AR en el año 2020. UPA es un inhibidor competitivo e irreversible con mayor selectividad para la isoenzima JAK1, aunque también inhibe la isoenzima JAK3. La dosis aprobada en la ficha técnica del medicamento para el tratamiento de la AR es un comprimido de liberación prolongada de 15 mg cada 24 horas (46).
- **FIL.** Autorizado también en España para el tratamiento de la AR en el año 2020, es un inhibidor competitivo y reversible con mayor selectividad para la isoenzima JAK1. La dosis aprobada en la ficha técnica del medicamento para el tratamiento de la AR es un comprimido de 200 mg cada 24 horas. En adultos con mayor riesgo de tromboembolismo venoso, eventos CV adversos mayores y neoplasia maligna se recomienda la dosis de un comprimido de 100 mg cada 24 horas (47).

Existen otros JAKi aún no autorizados en España para el tratamiento de la AR o en fases de investigación, como son: peficitinib (inhibidor de las isoenzimas JAK3 y JAK1), decernotinib (inhibidor de la isoenzima JAK3), ruxolitinib (inhibidor de las isoenzimas JAK1 y JAK2) e itacitinib (inhibidor de la isoenzima JAK1) (37).

Actualmente, BAR y TOF están incluidos en las principales guías de tratamiento de AR como una alternativa a los FAMEb tras fracaso al tratamiento con FAMEsc (33) (34).

## 1.8. DATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS PIVOTALES DE BARICITINIB Y TOFACITINIB

### 1.8.1. EFICACIA DE TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE

La eficacia de TOF en AR se evaluó en siete ensayos clínicos aleatorizados, dobles ciego, controlados y multicéntricos, llevados a cabo en pacientes mayores de edad con AR diagnosticada de acuerdo con los criterios ACR. En la tabla 4 se muestran las características de cada ensayo y los resultados de eficacia.

<b>Tabla 4. Resultados de eficacia de los ensayos clínicos de tofacitinib<sup>(1)</sup></b>			
<b>ORAL Solo (TOF en monoterapia, en pacientes con respuesta inadecuada a FAMEsc) (48)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Mes</b>	<b>Grupos placebo (n=122)</b>	<b>Grupo TOF (n=241)</b>
% de pacientes con respuesta ACR20	3	26	60
	6	NA	69
% de pacientes con respuesta ACR50	3	12	31
	6	NA	42
% de pacientes con respuesta ACR70	3	6	15
	6	NA	22
% de pacientes con remisión o baja actividad (DAS28VSG≤3,2)	3	10	18
	6	22	32
<b>ORAL Sync (TOF en combinación con FAMEsc, en pacientes con respuesta inadecuada a FAMEsc) (49)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Mes</b>	<b>Grupos placebo (n=158)</b>	<b>Grupo TOF (n=312)</b>
% de pacientes con respuesta ACR20	3	27	56
	6	31	53
	12	NA	51
	3	9	27

% de pacientes con respuesta ACR50	6	13	34	
	12	NA	33	
% de pacientes con respuesta ACR70	3	2	8	
	6	3	13	
	12	NA	19	
% de pacientes con remisión (DAS28VSG<2,6)	6	3	8	
<b>ORAL Standard (TOF en combinación con MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a MTX, y comparado con ADA) (50)</b>				
Variable	Mes	Grupos placebo (n=105)	Grupo TOF (n=198)	Grupo ADA 40mg SC cada dos semanas (n=199)
% de pacientes con respuesta ACR20	3	26	59	56
	6	28	51	46
	12	NA	48	48
% de pacientes con respuesta ACR50	3	7	33	24
	6	12	36	27
	12	NA	36	33
% de pacientes con respuesta ACR70	3	2	12	9
	6	2	19	9
	12	NA	22	17
% de pacientes con remisión (DAS28VSG<2,6)	6	1	6	7
<b>Oral Scan (TOF en combinación con MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a MTX) (51)</b>				

Variable	Mes	Grupos placebo (n=156)	Grupo TOF (n=316)
% de pacientes con respuesta ACR20	3	27	55
	6	25	50
	12	NA	47
	24	NA	40
% de pacientes con respuesta ACR50	3	8	28
	6	8	32
	12	NA	32
	24	NA	28
% de pacientes con respuesta ACR70	3	3	10
	6	1	14
	12	NA	18
	24	NA	17
% de pacientes con remisión o baja actividad (DAS28VSG $\leq$ 3,2)	6	5	22
	12	NA	34
<b>ORAL Step (TOF en combinación con MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF-<math>\alpha</math>) (52)</b>			
Variable	Mes	Grupos placebo (n=132)	Grupo TOF (n=133)
% de pacientes con respuesta ACR20	3	24	41
	6	NA	51
% de pacientes con respuesta ACR50	3	8	26
	6	NA	37
	3	2	14

% de pacientes con respuesta ACR70	6	NA	16
% de pacientes con remisión o baja actividad (DAS28VSG $\leq$ 3,2)	3	7	14
	6	NA	14
<b>ORAL Start (TOF en monoterapia, en pacientes MTX-naive) (53)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Mes</b>	<b>Grupos MTX (n=184)</b>	<b>Grupo TOF (n=370)</b>
% de pacientes con respuesta ACR20	3	52	69
	6	51	71
	12	51	67
	24	42	63
% de pacientes con respuesta ACR50	3	20	40
	6	27	46
	12	33	49
	24	28	48
% de pacientes con respuesta ACR70	3	5	20
	6	12	25
	12	15	28
	24	15	34
% de pacientes con remisión o baja actividad (DAS28VSG $\leq$ 3,2)	6	22	42
	12	30	52
	24	26	56
<b>ORAL Strategy (TOF en monoterapia y en combinación con MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a MTX, y comparado con ADA) (54)</b>			

Variable	Mes	Grupo TOF monoterapia (n=384)	Grupo TOF + MTX (n=376)	Grupo ADA + MTX (n=386)
% de pacientes con respuesta ACR20	3	63	70	69
	6	63	73	71
	12	62	70	68
% de pacientes con respuesta ACR50	3	32	41	37
	6	38	46	44
	12	39	48	46
% de pacientes con respuesta ACR70	3	14	19	15
	6	18	25	21
	12	21	29	26
% de pacientes con remisión o baja actividad (DAS28VSG $\leq$ 3,2)	6	31	39	39
	12	34	42	50
<p>(1) En esta tabla sólo se han incluido los datos del grupo de pacientes tratados con la dosis de TOF 5 mg cada 12h, ya que fue la que finalmente se autorizó en España para el tratamiento de la AR.</p> <p>TOF: tofacitinib; FAMEsc: fármacos modificadores de la enfermedad sintético convencionales; ACR20, 50, 70: respuesta según criterios del <i>American College of Rheumatology</i>; NA: no aplica; DAS28VSG: Disease Activity Score medido en 28 articulaciones-velocidad de sedimentación globular; MTX: metotrexato; ADA: adalimumab; SC: subcutáneo, TNF-<math>\alpha</math>: <i>tumour necrosis factor alpha</i>.</p>				

En resumen, TOF demostró eficacia en el tratamiento de la AR de moderada a grave, en monoterapia o en combinación con MTX, en pacientes que no responden o intolerantes a FAMEsc, así como en pacientes con respuesta inadecuada a TNFi (51) (52) (53). Además, también demostró no inferioridad frente a ADA en pacientes con AR y respuesta inadecuada a MTX (54).

### 1.8.2. SEGURIDAD DE TOFACITINIB

Según la ficha técnica de TOF (44), las infecciones graves fueron las reacciones adversas graves más frecuentemente detectadas en pacientes con AR tratados con TOF durante los ensayos clínicos. Las más frecuentes fueron la neumonía (1,7%), la infección por herpes zóster (HZ) (0,6%), la infección del tracto urinario (ITU) (0,4%), las celulitis (0,4%), las diverticulitis (0,3%) y las apendicitis (0,2%). Además, también se detectaron casos de otras infecciones oportunistas como tuberculosis, citomegalovirus, candidiasis esofágica o infecciones por el virus BK. Otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos con TOF en AR fueron cefalea (3,9%), diarrea (2,9%), náuseas (2,7%) e hipertensión (2,2%) (44).

Además, se reportaron reacciones adversas relacionadas con la toxicidad hematológica de TOF, como la leucopenia, la linfopenia, la neutropenia y la anemia (44).

También se describieron trastornos hepáticos que cursaron con elevación de transaminasas, y alteraciones del perfil lipídico, como el aumento del colesterol total y del tipo *low-density lipoproteins-cholesterol* (LDL) en plasma (44).

Por último, hay que mencionar los acontecimientos graves de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) reportados en pacientes tratados con TOF, que en alguno de los casos llegaron a ser mortales. En un ensayo de seguridad post-autorización aleatorizado llevado a cabo en pacientes diagnosticados de AR con 50 o más años de edad, y que presentaban algún factor de riesgo CV adicional, se observó que el riesgo de tromboembolismo venoso en los pacientes tratados con TOF fue dosis dependiente en comparación con los pacientes tratados con TNFi (55). En este ensayo también se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma [CPNM]), en particular cáncer de pulmón y linfoma, en los pacientes tratados con TOF en comparación con los tratados con TNFi (55). Basándose en los resultados de este estudio, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la AEMPS publicaron en el año 2021 una recomendación sobre la utilización de TOF: en pacientes mayores de 65 años, fumadores o exfumadores, con factores adicionales de riesgo CV, o con otros factores de riesgo de malignidad, se debería utilizar TOF sólo cuando no se disponga de una alternativa adecuada (56). Además, estudios posteriores han arrojado nuevos datos respecto a estos aspectos de seguridad de TOF (57) (58). En una población de AR enriquecida con riesgo CV, se encontraron subpoblaciones clínicamente identificables que mostraron un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y neoplasia (pacientes con más de 65 años y/o antecedentes sustanciales de tabaquismo) y de evento CV mayor (historia previa de evento CV

arteriosclerótico) con TOF vs. TNFi (57) (58). En pacientes sin estos factores de riesgo no se pudo detectar un mayor riesgo de neoplasias malignas (excluyendo CPNM), evento CV mayor, tromboembolismo venoso o muerte por todas las causas hasta los 6 años de seguimiento (57) (58). En los grupos de bajo riesgo, el riesgo absoluto se mantuvo bajo, y esto se corroboró utilizando datos con hasta 10 años de observaciones de todos los programas de desarrollo de AR, artritis psoriásica y colitis ulcerosa de TOF (57) (58).

### 1.8.3. EFICACIA DE BARICITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE

Se llevaron a cabo cuatro ensayos clínicos fase III aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, para evaluar la eficacia de BAR en AR en pacientes mayores de edad con AR diagnosticada de acuerdo con los criterios ACR/EULAR 2010. En la Tabla 5 se muestran las características de cada ensayo y los resultados de eficacia.

<b>Tabla 5. Resultados de eficacia de los ensayos clínicos de baricitinib</b>				
<b>RA-BEGIN (BAR 4mg en monoterapia vs. BAR 4mg concomitante con MTX vs. MTX, en pacientes <i>naive</i> a MTX) (59)</b>				
<b>Variable</b>	<b>Semana</b>	<b>MTX (n=210)</b>	<b>BAR 4mg (n=159)</b>	<b>BAR 4mg + MTX (n=215)</b>
% de pacientes con respuesta ACR20	12	59	79	77
	24	62	77	78
	52	56	73	73
% de pacientes con respuesta ACR50	12	33	55	60
	24	43	60	63
	52	38	57	62
% de pacientes con respuesta ACR70	12	16	31	34
	24	21	42	40
	52	25	42	46
	12	30	47	56

% de pacientes con remisión o baja actividad (DAS28PCR $\leq$ 3,2)	24	38	57	60
	52	38	57	63
<b>RA-BEAM (BAR 4mg en combinación con MTX vs. ADA en combinación con MTX, vs. MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a MTX) (60)</b>				
Variable	Semana	MTX (n=488)	BAR 4mg + MTX (n=487)	ADA + MTX (n=330)
% de pacientes con respuesta ACR20	12	40	70	61
	24	37	74	66
	52	NA	71	62
% de pacientes con respuesta ACR50	12	17	45	35
	24	19	51	45
	52	NA	56	47
% de pacientes con respuesta ACR70	12	5	19	13
	24	8	30	22
	52	NA	37	31
% de pacientes con remisión o baja actividad (DAS28PCR $\leq$ 3,2)	12	14	44	35
	24	19	52	48
	52	NA	56	48
<b>RA-BUILD (BAR 4mg en combinación con FAMEsc vs. BAR 2mg en combinación con FAMEsc vs. FAMEsc, en pacientes con respuesta inadecuada a FAMEsc) (61)</b>				
Variable	Semana	FAMEsc (n=228)	BAR 2mg + FAMEsc (n=229)	BAR 4mg + FAMEsc (n=227)

% de pacientes con respuesta ACR20	12	39	66	62
	24	42	61	65
% de pacientes con respuesta ACR50	12	13	33	34
	24	21	41	44
% de pacientes con respuesta ACR70	12	3	18	18
	24	8	25	24
% de pacientes con remisión o baja actividad (DAS28PCR $\leq$ 3,2)	12	17	36	39
	24	24	46	52
<b>RA-BEACON (BAR 4mg en combinación con FAMEsc vs. BAR 2mg en combinación con FAMEsc vs. FAMEsc, en pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF-<math>\alpha</math>)</b>				
(62)				
Variable	Semana	FAMEsc (n=176)	BAR 2mg + FAMEsc (n=174)	BAR 4mg + FAMEsc (n=177)
% de pacientes con respuesta ACR20	12	27	49	55
	24	27	45	46
% de pacientes con respuesta ACR50	12	8	20	28
	24	13	23	29
% de pacientes con respuesta ACR70	12	2	13	11
	24	3	13	17
% de pacientes con remisión o baja actividad (DAS28VSG $\leq$ 3,2)	12	9	24	32
	24	11	20	33

BAR: baricitinib; MTX: metotrexato; ACR20, 50, 70: respuesta según criterios del *American College of Rheumatology*; DAS28PCR: *Disease Activity Score* medido en 28 articulaciones-proteína C reactiva; ADA: adalimumab; NA: no aplica; FAMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; TNF- $\alpha$ : *tumour necrosis factor alpha*.

En resumen, BAR demostró eficacia en el tratamiento de la AR de moderada a grave, en monoterapia o en combinación con MTX, en pacientes que no responden o intolerantes a FAMEsc (59) (60) (61), así como en pacientes con respuesta inadecuada a TNFi (62). Además, BAR en combinación con MTX también demostró superioridad frente a ADA más MTX en algunos desenlaces de actividad tempranos (60).

#### 1.8.4. SEGURIDAD DE BARICITINIB

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante los ensayos clínicos (45) fueron el aumento de colesterol (26,0%), seguidas de las infecciones del tracto respiratorio superior (16,9%), cefaleas (5,2%), infecciones por herpes simple (HS) (3,2%) e ITU (2,9%).

Entre las infecciones, las neumonías graves y las infecciones por HZ fueron poco frecuentes en los pacientes con AR. Estas últimas, fueron más frecuentes en pacientes mayores de 65 años y que hubiese en estado en tratamiento previo con FAMEsc o FAMEb, y GC (45).

Al igual que sucede con TOF, en los ensayos clínicos de BAR también se reportaron casos de aumento de transaminasas, leucopenia, linfopenia, neutropenia y de anemia (45).

Se han notificado casos de TVP y TEP en pacientes tratados con BAR, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales de tromboembolismo (45). En este sentido, en un metaanálisis reciente donde se analizaron los datos de seguridad de BAR en los ensayos clínicos tanto en las indicaciones de AR como en las indicaciones de dermatología (63), se describió cómo los pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo, con antecedentes de tabaquismo, historia de eventos CV arterioscleróticos o de cáncer, diabetes mellitus, hipertensión o hipercolesterolemia, presentaron mayor incidencia de infecciones graves y cáncer. Por otro lado, los pacientes menores de 65 años sin los factores de riesgo mencionados anteriormente, fueron menos propensos a desarrollar EA como el evento CV mayor, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo venoso, cáncer de pulmón o muerte por todas las causas (63).

## 1.9. FARMACOECONOMÍA DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La evaluación económica de los fármacos debe realizarse en términos de eficiencia, ya que de esta manera se tiene en cuenta el coste y la efectividad de los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes.

Los estudios de eficiencia y coste-efectividad en las patologías inflamatorias crónicas, son cada vez de mayor importancia y utilidad debido a dos factores. En primer lugar, se trata de patologías frecuentes en la población y de curso crónico que suponen una elevada carga económica para la sociedad. En segundo lugar, el creciente gasto sanitario por el elevado coste de los nuevos tratamientos, como los FAMEb y FAMEsd en el caso de la AR, puede contribuir a la sobrecarga económica y a la sostenibilidad del sistema sanitario (64).

La eficiencia de un fármaco va asociada a sus condiciones de utilización. Esto significa que un fármaco puede ser más eficiente que otro para el tratamiento de una determinada enfermedad o en un determinado grupo de población, pero perder esta condición si se analiza en otra enfermedad o distinto grupo de población.

Los costes asociados a una enfermedad pueden clasificarse en directos e indirectos. Los costes directos, ya sean médicos o no médicos, son aquellos relacionados con la propia atención sanitaria (por ejemplo, la adquisición de un medicamento o su administración). Por otro lado, los costes indirectos, son los derivados de la pérdida de productividad o de calidad de vida por parte del individuo (65).

Por lo tanto, una evaluación económica supone llevar a cabo una comparativa de distintas alternativas terapéuticas, tanto en términos de coste como de efectos sobre la salud (beneficios o resultados). Existen varios tipos de evaluaciones económicas completas (66):

- **Análisis de coste-efectividad.** Se comparan dos o más alternativas terapéuticas en términos de resultados en salud o efectividad. Por esta razón, solo se puede aplicar este análisis cuando las dos alternativas comparadas tienen las mismas unidades en salud. Se puede definir el coste-efectividad de un tratamiento (A) como el coste asociado a cada unidad de efectividad con dicho tratamiento. Así se puede obtener la ratio coste-efectividad medio (CEm):

$$\text{Coste-Efectividad A} = \text{Coste A} / \text{Efectividad A}$$

También puede obtenerse el coste-efectividad incremental (CEI) de un tratamiento (A) respecto de otro (B), es decir, la diferencia de costes que representa uno respecto a otro por unidad de efectividad adicional conseguida:

$$\text{CEI (A/B)} = \frac{\text{Coste A} - \text{Coste B}}{\text{Efectividad A} - \text{Efectividad B}} = \frac{\Delta \text{ Coste A-B}}{\Delta \text{ Efectividad A-B}}$$

Por último, también se puede calcular el CEI a partir del número necesario de pacientes a tratar (NNT) para que uno de ellos se beneficie:

$$\text{CEI} = \Delta \text{ Coste A-B} * \text{NNT}$$

- **Análisis de coste-utilidad.** Es similar al análisis de coste-efectividad, pero utilizando la calidad de vida relacionada con la salud como resultado clínico comparativo entre las alternativas terapéuticas. Esta calidad de vida relacionada con la salud se puede cuantificar en años de vida ajustados a la calidad de vida (AVAC). Existen diversos cuestionarios de calidad de vida relacionado con la salud validados, algunos de tipo genérico y otros específicos de determinadas patologías.
- **Análisis de coste-beneficio.** En este análisis se miden los resultados en salud en unidades monetarias, permitiendo establecer la alternativa terapéutica que presenta mayor beneficio/coste. Como inconveniente presenta la dificultad para expresar en unidades monetarias los beneficios en salud.
- **Análisis de minimización de costes.** Consiste en la comparación de costes de dos alternativas terapéuticas con el mismo resultado en salud. Este análisis sólo debe utilizarse cuando los resultados en salud de los dos tratamientos son idénticos, por lo que es necesario demostrar que existe evidencia clínica de equivalencia entre ambos.

En relación a los costes de la AR, un estudio llevado a cabo por Lajas *et al.* (67) en 2003 estimó un coste promedio de 10.929\$ para un paciente con AR en nuestro país, determinado fundamentalmente por el grado de discapacidad y la duración de la enfermedad, y donde el 70% de los costes correspondían a costes indirectos. En este sentido, Navarro *et al* (68). en el año 2004, calcularon que los costes anuales de la AR llegaban a los 1.120 millones de euros en España, puesto que se estimaban más de 230.000 pacientes, en su mayoría en edad laboral. Estos costes supondrían en su mayoría costes directos (farmacológicos y no farmacológicos), pero también costes indirectos debido a las bajas laborales y el impacto en la calidad de vida de los pacientes con AR (68).

Estos costes han ido aumentando en los últimos años con la incorporación de los nuevos tratamientos con FAMEb. Así, los resultados del estudio EmARII de la Sociedad Española de Reumatología, realizado entre 2010 y 2011, estimaron un coste medio directo por paciente de  $24.291 \pm 45.382$  € durante los dos años del estudio (69). Los principales determinantes fueron el coste de los fármacos biológicos, la edad del paciente y las comorbilidades. Si se excluían los FAMEb, el coste medio directo se reducía a  $3.742 \pm 3.711$  €, por lo que el mayor coste directo estuvo determinado por estos fármacos. En los últimos 10 años hay que tener en cuenta además la incorporación creciente de los primeros fármacos biosimilares y su influencia en el coste de la enfermedad.

## 2. JUSTIFICACIÓN



## 2. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de la AR ha ido evolucionando en las últimas décadas. A los FAMEsc se han ido añadiendo nuevos fármacos como los FAMEb introducidos en la farmacoterapia de la AR a principios de este siglo y más recientemente los FAMEsd, como BAR y TOF, autorizados en España hace seis años.

La justificación del presente estudio se debe a los siguientes puntos:

- Los JAKi han sido incorporados en las guías terapéuticas de la AR de las distintas sociedades científicas como una alternativa más de tratamiento junto con los FAMEb, en monoterapia o en combinación con los FAMEsc. Por esta razón, los FAMEsd son fármacos cada vez más utilizados en los pacientes con AR.
- La relativa reciente incorporación a la farmacoterapia de la AR hace necesario más estudios y datos de la efectividad y persistencia del tratamiento en condiciones de *real-world evidence*, puesto que los resultados de los ensayos clínicos pueden diferir de los obtenidos posteriormente en práctica clínica habitual.
- La elevada carga económica de la AR, la disponibilidad de las distintas alternativas de tratamiento, la incorporación de los biosimilares de los FAMEb y el consiguiente reajuste de precios, así como los pocos estudios disponibles de coste-efectividad de JAKi en AR, hacen necesario más evaluaciones económicas de estos fármacos.
- Los FAMEsd se diferencian en su estructura química y en su mecanismo de acción de los FAMEb, por lo que van a presentar variaciones en el perfil de seguridad. Por otro lado, debido a su reciente comercialización, es vital la farmacovigilancia y el seguimiento de estos fármacos. Estos dos factores, junto con las recientes alertas por parte de las agencias reguladoras sobre determinadas reacciones adversas y precauciones de utilización en determinado perfil de pacientes, hace necesario más estudios sobre la seguridad en práctica clínica habitual de los JAKi.
- La administración oral diaria de los JAKi puede interferir en la adherencia al tratamiento de los pacientes con AR, a diferencia de la administración subcutánea o intravenosa de los FAMEb que es más espaciada en el tiempo. La falta de adherencia al tratamiento puede estar relacionada con pérdida de efectividad temprana y cambios precoces de tratamiento, que conducirían al agotamiento de alternativas terapéuticas para el paciente. Por esta razón, es necesario el seguimiento de la adherencia al tratamiento de los pacientes con JAKi.



### 3. OBJETIVOS



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

- Analizar la efectividad, coste-efectividad, persistencia y adherencia de TOF y BAR en la práctica clínica habitual en el tratamiento de pacientes con AR, en el Hospital Universitario de La Princesa.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con AR a los que se prescribe tratamiento con TOF y BAR.
- Analizar la efectividad de TOF y BAR en la práctica clínica habitual en diferentes subgrupos de pacientes, estratificados según las características clínicas de los mismos (pacientes seropositivos o con FR y/o ACPA positivos vs. pacientes seronegativos, y pacientes con exposición previa a tratamiento con FAMEb/sd vs. pacientes *naive*) y las características del tratamiento (uso de monoterapia con JAKi frente al tratamiento con FAMEsc concomitante).
- Analizar la persistencia de TOF y BAR en la práctica clínica habitual en diferentes subgrupos de pacientes, estratificados según las características clínicas de los mismos (pacientes seropositivos o con FR y/o ACPA positivos vs. pacientes seronegativos, y pacientes con exposición previa a tratamiento con FAMEb/sd vs. pacientes *naive*), y las características del tratamiento (uso de monoterapia con JAKi frente al tratamiento con FAMEsc concomitante).
- Describir el perfil de seguridad de TOF y BAR en práctica clínica habitual en pacientes con AR, con los distintos tipos de EA y su gravedad



## 4. METODOLOGÍA



## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, ambispectivo, unicéntrico, de utilización en práctica clínica habitual de TOF y BAR en pacientes con AR. Estudio no intervencionista.

En ningún caso se interfirió en la decisión del investigador sobre el cuidado médico o tratamiento más adecuado para el paciente. Al tratarse de un estudio no intervencionista, los pacientes que se seleccionaron para participar en el estudio recibieron el tratamiento y los cuidados médicos para su enfermedad según los criterios clínicos de su reumatólogo. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta estuvo determinada por la práctica clínica habitual y/o asistencial.

### 4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

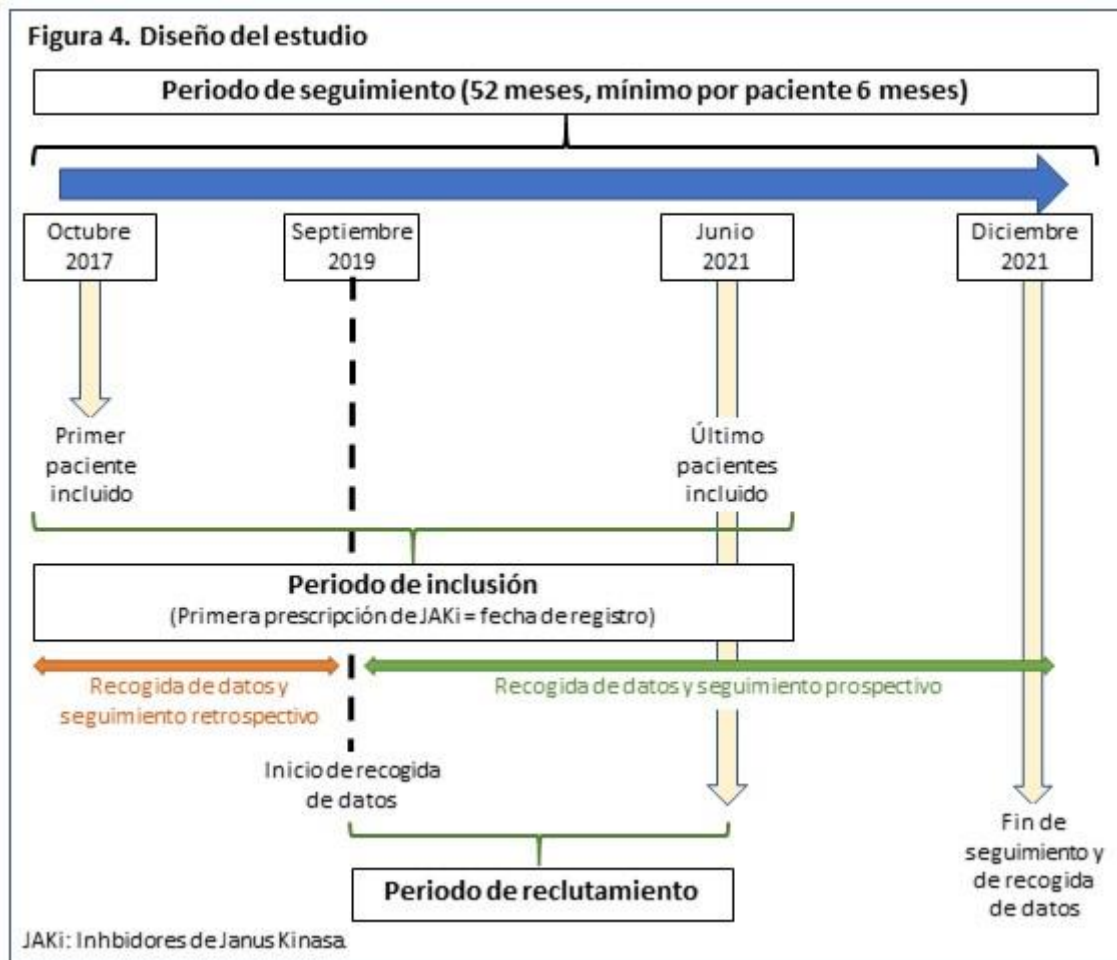
#### 4.2.1. ÁMBITO ESPACIAL

Servicio de Farmacia y Servicio de Reumatología del Hospital de la Princesa. El Hospital Universitario de la Princesa es un hospital docente, de gestión pública de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) clasificado como de nivel 4 en el Sistema Nacional de Salud (70), y que cuenta con 500 camas de hospitalización y un Instituto de Investigación Sanitaria acreditado.

#### 4.2.2. ÁMBITO TEMPORAL

El periodo global del estudio fue de 52 meses de duración, desde octubre 2017 hasta el final del periodo de seguimiento en diciembre de 2021. Las distintas fases del estudio, recogidas en la Figura 4, fueron las siguientes:

- **Periodo válido para la inclusión de pacientes.** Inclusión de pacientes retrospectivos en tratamiento con TOF o BAR desde octubre del 2017 hasta septiembre del 2019; y reclutamiento de pacientes prospectivos desde septiembre del 2019 hasta junio del 2021.
- **Periodo de reclutamiento.** El reclutamiento se inició en septiembre de 2019 y terminó en junio de 2021.
- **Periodo de seguimiento:** Desde septiembre del 2017 hasta diciembre del 2021, garantizando un seguimiento mínimo de seis meses.



El registro de datos se inició en septiembre de 2019 pero la revisión de historias clínicas electrónicas (HCE) cubre el periodo desde octubre de 2017 a diciembre de 2021. Para los pacientes que iniciaron JAKi antes de septiembre de 2019, se recopilaron datos retrospectivamente hasta esa fecha; posteriormente, estos pacientes fueron seguidos junto con el resto de los pacientes hasta diciembre de 2021, para asegurar que los pacientes que iniciaron BAR o TOF en junio de 2021 tuvieran un seguimiento mínimo de 6 meses.

#### 4.3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

##### 4.3.1. POBLACIÓN DIANA

Pacientes atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Universitario de la Princesa, diagnosticados de AR según los criterios de clasificación publicados en 2010 por el ACR/EULAR (13) (14), y que por su situación clínica precisaran iniciar o cambiar su tratamiento con FAME. Los pacientes debían cumplir además los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio.

#### 4.3.2. SELECCIÓN DE PACIENTES Y MÉTODO DE MUESTREO

La selección de pacientes con carácter retrospectivo se llevó a cabo a través del registro de dispensaciones del programa de dispensación de pacientes externos de Farmacia Hospitalaria. La selección de pacientes con carácter prospectivo se llevó a cabo de forma consecutiva en la consulta de Atención Farmacéutica durante la primera dispensación del JAKi. A los pacientes se les explicó en qué consistía el estudio, así como sus objetivos. Se les entregó una hoja de información (Anexo 9.1) y, en caso de acceder a la participación en el presente estudio, se les facilitó un consentimiento informado (CI) (Anexo 9.2) para que firmasen. En ambos casos sólo se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.

#### 4.3.3. TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño de la muestra de la población se calculó en base a datos de los registros electrónicos de prescripciones de la farmacia del hospital, donde un promedio de 75 pacientes con AR por año era elegible para comenzar o cambiar a FAMEb o JAKi. Empleando un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, junto con una pérdida esperada del 15-20% durante el período de seguimiento, se determinó que un tamaño de muestra de 80 pacientes representaría adecuadamente a nuestra población.

#### 4.3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión del estudio se recogen a continuación:

- Pacientes con una edad igual o superior a 18 años.
- Pacientes diagnosticados de AR según los criterios del ACR/EULAR del 2010 (13) (14) en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de La Princesa.
- Pacientes que iniciasen tratamiento con los JAKi BAR o TOF según criterio de su médico responsable.

#### 4.3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión del estudio se recogen a continuación:

- Pacientes con una edad menor de 18 años.
- Pacientes que durante el periodo del estudio estuviesen participando en cualquier ensayo clínico o hubiesen participado en un ensayo clínico con JAKi.
- Pacientes incluidos retrospectivamente con pérdida de seguimiento clínico anterior a los 3 meses de exposición al fármaco.

#### 4.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES

##### 4.4.1. VARIABLES DEPENDIENTES O DE RESULTADO

- **Efectividad.** Se define como la medida de los resultados clínicos de un tratamiento farmacológico o procedimiento clínico en condiciones de práctica clínica habitual (71). En el este estudio la efectividad fue medida por tres variables:
  - a) La variación media del DAS28PCR desde el inicio del tratamiento hasta los meses 6, 12, 24, 36, 48, y al final del seguimiento o tratamiento. El DAS28PCR se calculó a partir del NAD y NAT de un total de 28 articulaciones y del valor de la PCR (19) (20) (21). Variable cuantitativa continua.
  - b) El porcentaje (tasa) de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico de baja actividad o remisión de la enfermedad en el mes 6, 12, 24, 36, 48, y al final del seguimiento o tratamiento. Se definió como pacientes con baja actividad de la enfermedad aquellos con un DAS28PCR $\leq$ 3,2 y pacientes en remisión aquellos con un DAS28PCR $<$ 2,6 (27). Variable cuantitativa continua.
  - c) Respuesta EULAR al final del seguimiento o tratamiento. Se definió como una respuesta terapéutica buena, moderada o ausencia de respuesta, según criterios basados en la consecución del DAS28PCR objetivo y la variación del DAS28PCR desde el basal al final del seguimiento/tratamiento (27). Variable cualitativa politómica.
- **Coste anual medio por paciente.** Se calculó como la suma de los costes del tratamiento con BAR o TOF de cada paciente dividido entre el número de pacientes totales para cada fármaco y los años de tratamiento. Para el cálculo de esta variable se valoró el precio de venta al público (PVL)-IVA notificado de cada medicamento (Xeljanz® [TOF] 5 mg = 824€;

Olumiant® [BAR] 2 mg = 340€; y Olumiant® [BAR] 4 mg = 780€). Variable cuantitativa continua.

- **Coste-efectividad medio anual.** Se obtuvo mediante la ratio entre el coste medio anual por paciente y la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico (pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad). Variable cuantitativa continua.
- **Persistencia.** Se definió como el tiempo máximo que cada paciente estuvo en tratamiento con cada uno de los JAKi. Se calculó en base a los registros electrónicos de prescripción y dispensación de fármacos de Farmacia Hospitalaria y los datos de la HCE. Para el global de la población de pacientes se expresó como mediana de persistencia o supervivencia en meses (72). Junto a la persistencia global, se analizó diferencialmente la persistencia en pacientes que discontinuaron el tratamiento por falta/pérdida de efectividad o por toxicidad/intolerancia. Variable cuantitativa continua. Se estimaron, asimismo, las tasas de pacientes que permanecían en tratamiento activo con cada JAKi a los 6, 12, 24, 36 meses y al final del seguimiento o tratamiento. Variable cuantitativa continua.
- **Adherencia.** Se define como el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, se ajustó a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario (73) (74). La adherencia al tratamiento con JAKi se calculó por dos métodos.
  - a) La tasa de posesión de medicación (TPM). Es una medida directa de adherencia calculada a partir del número total de comprimidos dispensados dividido entre el total de días de tratamiento. Se considera al paciente no adherente cuando la  $TPM < 0,8$  (75). Variable cuantitativa continua.
  - b) El *Compliance Questionnaire Rheumatology 5 item version (CQR5)*. Es una medida indirecta de adherencia basada en la versión española y simplificada de 5 preguntas del *Compliance Questionnaire Rheumatology 19 item version (CQR19)*, cuestionario de adherencia validado para la AR (76) (77) (78). La versión del CQR19 en inglés y español se adjunta en el Anexo 9.3 y en el Anexo 9.4 respectivamente. Clasifica a los pacientes en “buenos” adherentes y “malos” adherentes. Variable cualitativa dicotómica.
- **Seguridad.** Se registraron todos los eventos adversos (EA) reportados en la HCE y se estimó la incidencia global (proporción) y la tasa de incidencia (TI) ajustada por exposición (TI por 100 pacientes-año) de los EA y los EA graves (EAG). Los EA se

clasificaron de acuerdo a la gravedad establecida en la versión 5.0 de *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* (79).

#### 4.4.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

##### 4.4.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- **Sexo.** Toma valores de hombre o mujer. Variable cualitativa dicotómica.
- **Edad.** Toma el valor en años del paciente al inicio del tratamiento con JAKi. Variable cuantitativa continua.
- **Tiempo de evolución de la enfermedad.** Toma el valor en años transcurridos desde el diagnóstico de la AR hasta el inicio del tratamiento con JAKi. Variable cuantitativa continua.

##### 4.4.2.2. VARIABLES CLÍNICAS Y DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

- **Manifestaciones extraarticulares de la AR.** Variable codificada con las principales manifestaciones extraarticulares de la AR (Síndrome de Sjögren, nódulos reumatoides, vasculitis, amiloidosis, pleuritis, neumonitis intersticial, Síndrome de Raynaud, pericarditis, Síndrome de Felty, subluxación atloaxoidea y neuropatía) (80). Variable cualitativa politómica.
- **Enfermedad erosiva.** Se definió como la presencia de erosión en las articulaciones diagnosticada mediante prueba de imagen radiográfica (81). Variable cualitativa dicotómica.
- **FR positivo/negativo.** Se definió como la presencia o ausencia de FR en suero. Variable cualitativa dicotómica.
- **ACPA positivo/negativo.** Se definió como la presencia o ausencia de ACPA en suero, según determinación de anti-CCP2 IgG ELISA (*Euro Diagnostica Immunoscan CCPlus®*, *Arnhem, The Netherlands*). Variable cualitativa dicotómica.
- **NAD.** Número de articulaciones dolorosas a la palpación durante la exploración en un recuento de 28 articulaciones. Variable cuantitativa discreta.
- **NAT.** Número de articulaciones inflamadas o tumefactas durante la exploración en un recuento de 28 articulaciones. Variable cuantitativa discreta.

- **PCR.** Concentración en sangre (mg/dl) de PCR (reactante de fase aguda circulante no específico). Variable cuantitativa continua.
- **VSG.** Reactante de fase aguda, definido como la velocidad con la que decantan los glóbulos rojos de la sangre en una hora (ml/h). Variable cuantitativa continua.
- **DAS28PCR.** De definió como el DAS28PCR calculado a partir del NAD y NAT de un total de 28 articulaciones y del valor de la PCR (19) (20) (21). Variable cuantitativa continua.
- **Recuento de linfocitos.** Concentración en sangre (en miles de células/mm<sup>3</sup>) de linfocitos. Variable cuantitativa continua.
- **Recuento de neutrófilos.** Concentración en sangre (miles de células/mm<sup>3</sup>) de neutrófilos. Variable cuantitativa continua.
- **Hemoglobina.** Concentración en sangre (g/dl) de hemoglobina. Variable cuantitativa continua.

#### 4.4.2.3. VARIABLES FARMACOLÓGICAS Y DE TRATAMIENTO

- **Fármaco.** JAKi con el que el paciente inicia tratamiento en el momento de inclusión en estudio. Variable cualitativa dicotómica.
- **Posología del JAKi.** Variable expresada como dosis en miligramos del fármaco utilizado y frecuencia de administración. Variable cuantitativa discreta.
- **Prescripción de tratamiento concomitante con GC.** Definida como la utilización de GC concomitante con JAKi. Variable cualitativa dicotómica.
- **Prescripción de tratamiento concomitante con FAMEsc.** Definida como la utilización de otro tratamiento concomitante con algún FAMEsc. Variable cualitativa dicotómica.
- **Tipo de tratamiento concomitante FAMEsc.** Variable codificada con el tipo de FAMEsc prescrito en combinación con JAKi (MTX, LEF, HCQ o SSZ). Variable cualitativa politómica.
- **Paciente *naive* a tratamiento con FAMEb/sd.** Pacientes sin exposición previa a FAMEb/sd cuando se inició la prescripción del tratamiento con JAKi. Variable cualitativa dicotómica.
- **Número de FAMEb/sd previos.** Cuantificación de los FAMEb/sd prescritos previamente al inicio de JAKi. Variable cuantitativa discreta.

- **Switch.** Se define como el cambio de tratamiento entre los dos JAKi, de BAR a TOF o viceversa. Variable cualitativa politómica.
- **Fecha de inicio de tratamiento con JAKi.** Expresada como día, mes y año de inicio de tratamiento con JAKi.
- **Variación de la dosis de JAKi.** Se definió como el cambio de dosis durante el tratamiento. Variable cualitativa dicotómica.
- **Motivo de variación de dosis.** Variable codificada en ajuste por función renal, desescalada de dosis por baja actividad o remisión de la enfermedad, y ajuste por toxicidad. Variable cualitativa politómica.
- **Finalización del tratamiento.** Se definió como la interrupción definitiva del tratamiento con JAKi. Variable cualitativa dicotómica.
- **Motivo de finalización de tratamiento.** Variable codificada como no interrupción, interrupción por ausencia o pérdida de respuesta (inefectividad), interrupción por intolerancia o toxicidad, y otros. Variable cualitativa politómica.
- **Duración del tratamiento con JAKi.** Variable que cuantificó en meses la duración del tratamiento con JAKi. Variable cuantitativa continua.

#### 4.4.2.4. VARIABLES DE SEGURIDAD

- **Recuento de linfocitos a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses; y fin de tratamiento/seguimiento.** Variable cuantitativa continua.
- **Recuento de neutrófilos a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses; y fin de tratamiento/seguimiento.** Variable cuantitativa continua.
- **Hemoglobina a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses; y fin de tratamiento/seguimiento.** Variable cuantitativa continua.
- **EA.** Registro de cualquier EA que apareciese durante el tratamiento con JAKi, ya fuese reportado por el paciente u observado por el clínico. Las desviaciones de laboratorio se definieron de acuerdo a las especificaciones de las fichas técnicas de TOF y BAR (44) (45).
- **Grado de toxicidad.** Clasificación de la gravedad de un EA basándose en la versión 5.0 del *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (79). Variable cualitativa politómica.

- **Interrupción temporal por toxicidad.** Parada del tratamiento con JAKi por toxicidad y posterior reinicio del mismo. Variable cualitativa dicotómica.

#### 4.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROCEDIMIENTO

La información obtenida se recogió en un cuaderno de recogida de datos (CRD) que se adjunta en el Anexo 9.5.

Para la obtención de la información se revisaron las HCE de los pacientes incluidos en el estudio a través del programa HCIS (Figura 5), del programa de análisis clínicos de laboratorio Modulab (Figura 6), y de los registros de dispensación del programa de dispensación a pacientes externos (Dominion®) (Figura 7).

**Figura 5. Programa de historia clínica electrónica HCIS**

**Figura 6. Programa de análisis clínicos Modulab**



Las variables de efectividad del tratamiento se valoraron en el mes 6, 12, 24, 36, 48 de tratamiento con JAKi y al final del periodo de seguimiento. El DAS28PCR se calculó a partir de tres variables: el NAD y el NAT de un total de 28 articulaciones y del valor de la PCR, ya que la VGEP no estaba disponible en muchas de las revisiones con el reumatólogo. El porcentaje de pacientes que alcanzaron baja actividad o remisión de la enfermedad se calculó a partir de los pacientes con un  $DAS28PCR \leq 3,2$  o  $DAS28PCR < 2,6$ , respectivamente, respecto de un total de cien pacientes (Ver Anexo 9.6).

Los cálculos de los costes se realizaron teniendo en cuenta el PVL-IVA proporcionado por el programa de Gestión Económica de Dominion® (Figura 8) para Xeljanz® 5 mg comprimidos, y para Olumiant® 2 mg y 4 mg comprimidos. En este valor se incluyó el descuento del 7,5% del Real Decreto 8/2010. Para el cálculo del coste-efectividad se tuvieron en cuenta aquellos pacientes que habían alcanzado remisión o baja actividad de la enfermedad.



Para la realización de las curvas de persistencia se tuvo en cuenta la primera fecha de dispensación de medicación en el programa de dispensación a pacientes externos (Dominion®) y la fecha de finalización del tratamiento obtenida de las HCE. El porcentaje de pacientes que permanecían en tratamiento se midió en el mes 6, 12, 24, 36, 48 de tratamiento con JAKi y al final del periodo de seguimiento.

Los cuestionarios de adherencia CQR5 (Anexo 9.4) se aplicaron a los pacientes en la consulta de Atención Farmacéutica del Área de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia de forma presencial o vía telefónica, en el primer mes de tratamiento con JAKi, y posteriormente cada seis meses. Únicamente se aplicó a aquellos pacientes con seguimiento prospectivo. Para calcular el grado de adherencia según el cuestionario CQR5, se utilizó una hoja de cálculo Excel predeterminada, proporcionada por Hughes *et al.* (77), quienes validaron la versión de 5 preguntas del CQR19 (Anexo 9.7). La TPM se calculó a partir del total de comprimidos dispensados (restando los comprimidos devueltos por el paciente en el caso que procediese) obtenidos del programa de dispensación a pacientes externos (Dominion®), y la duración del tratamiento con JAKi.

Los datos de toxicidad (EA) se obtuvieron de la HCE. Para los valores analíticos se calculó la diferencia entre el valor basal medio y el valor medio al finalizar el tratamiento con JAKi o el periodo de seguimiento.

Tras la revisión de las HCE, no se incluyeron aquellos pacientes en los que no se dispusiese de datos para calcular el DAS28PCR de tres variables, o que por cualquier otro motivo no se pudiese cumplimentar correctamente el CRD.

#### 4.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se diseñó una base de datos informatizada en formato Excel, donde se recopilaban todos los datos del estudio. Esta base de datos se analizó posteriormente con el programa informático *Statistical Product and Service Solutions (SPSS)* versión 15.0.

Para las variables cuantitativas, los resultados se expresaron como media y desviación estándar (DE), o como mediana y rango intercuartílico (RI). Las variables cualitativas se expresaron en número y porcentaje de pacientes.

Para el análisis de la efectividad comparando el DAS28PCR basal y el DAS28PCR al final del tratamiento o seguimiento del estudio, se aplicó la prueba de los rangos con signo de

Wilcoxon, al igual que para las variaciones de los valores analíticos de laboratorio. Para el análisis de la efectividad en grupos estratificados se aplicó el test de Chi-cuadrado.

La persistencia de ambos tratamientos se evaluó mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el análisis de la persistencia en grupos estratificados se aplicó la prueba de Mantel-Cox.

Para evaluar la seguridad se calculó la incidencia global (proporción) y la TI ajustada por exposición (TI por 100 pacientes-año) de los EA y EAG, así como el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) en cada grupo de tratamiento. Las desviaciones en los valores de laboratorio se definieron según las especificaciones en las fichas técnicas de cada JAKi.

Se asumió significación estadística para valores de  $p \leq 0,05$ .

#### 4.7. CUESTIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa (número de aprobación 3742) (Anexo 9.8). Además, el mismo comité aprobó la enmienda al protocolo inicial, por la cual se permitía el seguimiento de la adherencia al tratamiento vía telefónica, además de presencial, en las consultas de Atención Farmacéutica (Anexo 9.9).

Los investigadores del estudio garantizaron la confidencialidad de los datos de todos los pacientes incluidos en el estudio y aseguraron el cumplimiento del Reglamento General de Protección de Datos 2016/679 de diciembre, la ley orgánica 03/2018 de 5 de diciembre de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

La información referente a la identidad de los pacientes se consideró confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en la hoja de recogida de datos se documentaron de manera anónima. La base de datos del estudio fue gestionada por el investigador del estudio y no contuvo identificación alguna del paciente. Durante el transcurso del estudio, todos los documentos relacionados con el mismo estuvieron localizados en un área segura del hospital. Al final del estudio el investigador es responsable de conservar la documentación necesaria durante los periodos establecidos por la normativa legal.

## 5. RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Un total de 78 pacientes iniciaron tratamiento con JAKi durante el periodo de inclusión, pero sólo 72 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio y fueron considerados para el análisis estadístico. De los 72 pacientes, en 9 de ellos se realizó un cambio (*switch*) entre JAKi durante el periodo del estudio: 7 pacientes de BAR a TOF y 2 pacientes de TOF a BAR; de tal manera que un total de 61 pacientes estuvieron en tratamiento con BAR y 20 en tratamiento con TOF. En la Tabla 6 se recogen las características sociodemográficas de los pacientes por grupo de tratamiento con cada JAKi. El tiempo medio de seguimiento en el grupo de BAR fue de  $19,1 \pm 1,4$  meses, con una mediana de exposición al fármaco de 12,4 (6,6-31,2) meses. En el grupo de TOF el tiempo medio de seguimiento fue de  $23,4 \pm 16,8$  meses, con una mediana de exposición al fármaco de 29,9 (6,6-38,1) meses.

<b>Tabla 6. Características sociodemográficas por grupo de tratamiento</b>		
	<b>BAR (n=61)</b>	<b>TOF (n=20)</b>
Edad (años)*	58,1 $\pm$ 15,4	61,3 $\pm$ 13,2
Sexo (mujeres)+	51 (83,6%)	17 (85,0%)

\*Expresado en media  $\pm$  desviación estándar. +Expresado en n (%).  
BAR: baricitinib; TOF: tofacitinib.

### 5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

En la Tabla 7 se muestran las características clínicas de los pacientes al inicio del estudio para los grupos de tratamiento con BAR y TOF.

<b>Tabla 7. Características clínicas por grupo de tratamiento</b>		
	<b>BAR (n=61)</b>	<b>TOF (n=20)</b>
Duración de la enfermedad (años)*	13,9 ± 8,3	11,8 ± 6,5
FR positivo <sup>+</sup>	47 (77,0)	15 (75,0)
ACPA positivo <sup>+</sup>	43 (70,5)	14 (70,0)
Enfermedad erosiva <sup>+</sup>	34 (55,7)	11 (55,0)
Manifestaciones extraarticulares <sup>+</sup>	26 (42,6)	9 (45,0)
Nódulos reumatoides	10 (16,4)	4 (20,0)
Síndrome de Sjögren	7 (11,5)	2 (10,0)
Neumonitis intersticial	4 (6,6)	1 (5,0)
Neuropatía	2 (3,3)	-
Vasculitis	1 (1,6)	2 (10,0)
Síndrome de Raynaud	1 (1,6)	-
Síndrome de Felty	1 (1,6)	-
DAS28PCR basal*	3,9 ± 0,9	4,4 ± 1,5
PCR basal (mg/dl)*	2,0 ± 0,8	1,7 ± 0,2
VSG basal (ml/h)*	27,8 ± 3,2	30,9 ± 9,2
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> )*	2.641 ± 1.101	2.371 ± 1.007
Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> )*	4.198 ± 1.126	3.874 ± 1.189
Hemoglobina (g/dl)*	13,5 ± 1,5	13,1 ± 1,7
*Expresado en media ± desviación estándar. *Expresado en n (%).		
BAR: baricitinib; TOF: tofacitinib; FR: factor Reumatoide; ACPA: anticuerpos anti-péptido citrulinado; DAS28PCR: <i>Disease Activity Score</i> medido en 28 articulaciones-proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.		

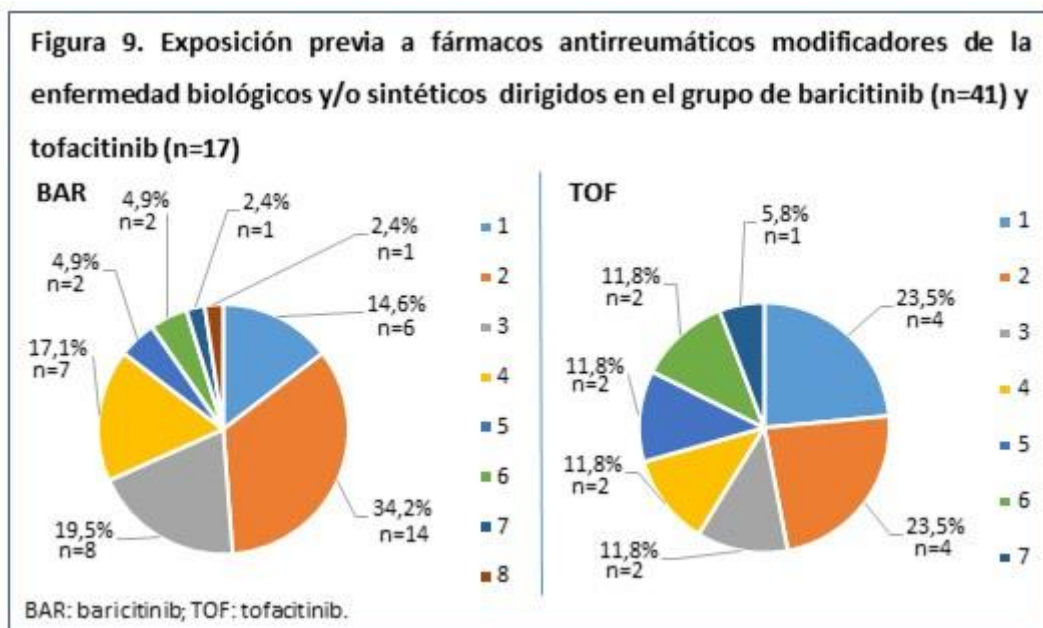
En el grupo de BAR, un total de 48 pacientes (78,7%) tuvieron FR y/o ACPA positivos. En el grupo de TOF, un total de 16 pacientes (80,0%) tuvieron FR y/o ACPA positivos. La media de DAS28PCR al inicio del estudio en el grupo de BAR y TOF fue de  $3,9 \pm 0,9$ , y  $4,4 \pm 1,5$ , respectivamente. Con estos valores de DAS28PR y según la clasificación EULAR, en ambos grupos la AR se pudo clasificar de moderado grado de actividad.

### 5.3. PATRONES DE TRATAMIENTO

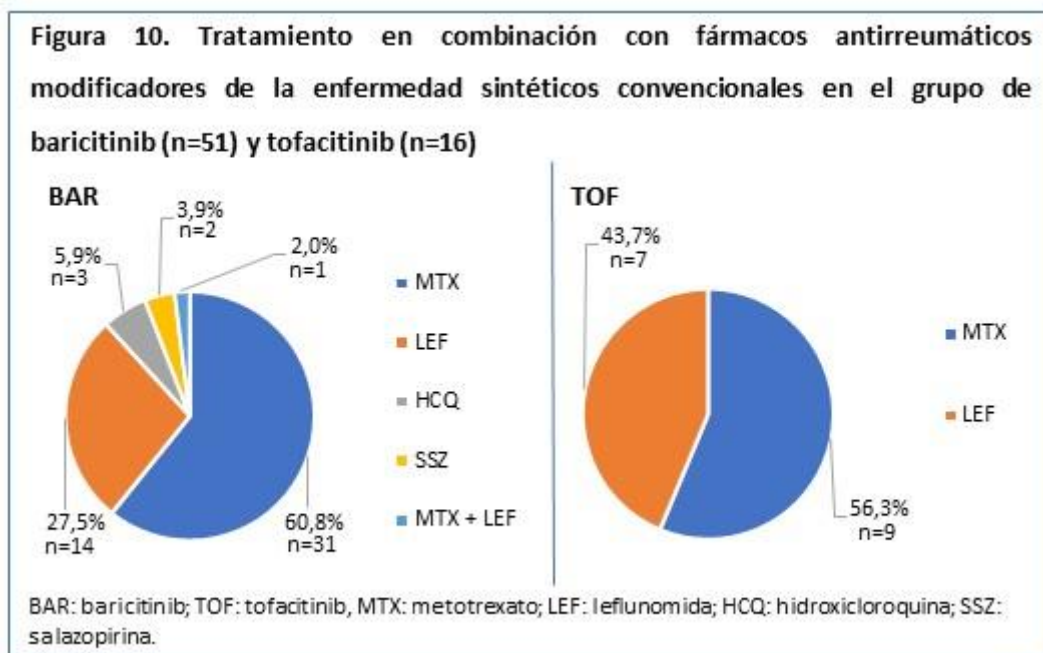
En la Tabla 8 se recogen las características de los pacientes al inicio del estudio, en función del tratamiento previo, uso de GC o el uso de JAKi en monoterapia/combinación con FAMEsc.

<b>Tabla 8. Características farmacológicas por grupo de tratamiento</b>		
	<b>BAR (n=61)</b>	<b>TOF (n=20)</b>
Pacientes con GC <sup>+</sup>	33 (54,1)	13 (65,0)
Pacientes con JAKi en monoterapia <sup>+</sup>	10 (16,4)	4 (20,0)
Pacientes <i>naive</i> a FAMEb/sd <sup>+</sup>	20 (32,8)	5 (25,0)
<sup>+</sup> Expresado en n (%).  BAR: baricitinib; TOF: tofacitinib; GC: glucocorticoides; JAKi: inhibidores de Janus Kinasas; FAMEb: fármacos modificadores de la enfermedad biológicos; FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos.		

En el grupo de BAR la mediana de FAMEb/sd previos fue de 2 (0-4) mientras que en el grupo de TOF fue de 2 (0-7). En la Figura 9 se representa la exposición previa a FAMEb/sd por número de fármacos para los grupos de BAR y TOF.



En la Figura 10 se representan los pacientes en tratamiento con JAKi en combinación con los distintos FAMEsc, observándose que el MTX fue el mayoritario, tanto en el grupo de BAR como en el grupo de TOF.



En cuanto a la posología de BAR, 47 (77,0%) pacientes mantuvieron la dosis de 4mg cada 24h durante todo el tratamiento, 7 (11,5%) pacientes iniciaron BAR con dosis de 2mg cada 24h por edad superior a 75 años, en 4 (6,6%) pacientes se redujo la dosis a 2mg cada 24h por remisión de la enfermedad, manteniéndose hasta el final de seguimiento, y en 3 (4,9%) pacientes se redujo la dosis a 2mg cada 24h por toxicidad, manteniéndose en todos ellos esta posología hasta el final de seguimiento del estudio.

En el grupo de TOF, 17 (85,0%) pacientes mantuvieron la dosis de 5mg cada 12h y en 3 (15,0%) pacientes se redujo la dosis a 5mg cada 24h por remisión de la enfermedad manteniéndose en todos ellos esta posología hasta el final de seguimiento del estudio.

#### 5.4. EFECTIVIDAD

##### Variación media en el DAS28PCR

Uno de los desenlaces por los que se evaluó la efectividad del tratamiento con ambos JAKi fue la variación media de DAS28PCR entre el inicio del tratamiento y el final del tratamiento o del periodo de seguimiento. También se valoró el DAS28PCR medio en diferentes puntos temporales del seguimiento.

En la Tabla 9 se recoge la variación del DAS28PCR, de la PCR y de la VSG en el grupo de BAR.

<b>Tabla 9. Efectividad de tratamiento con baricitinib</b>			
	<b>Basal</b>	<b>Final</b>	<b>p</b>
DAS28PCR*	3,9 ± 0,9	2,7 ± 1,3	0,000
PCR (mg/dl)*	2,0 ± 0,8	1,1 ± 0,7	0,105
VSG (ml/h)*	27,8 ± 3,2	25,7 ± 2,9	0,604
*Expresado en media ± desviación estándar.			
DAS28PCR: <i>Disease Activity Score</i> medido en 28 articulaciones-proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.			

Se observó una reducción estadísticamente significativa de la actividad medida por DAS28PCR tras el tratamiento con BAR (diferencia -1.2,  $p = 0,000$ ), que según la clasificación EULAR se correspondería con una baja actividad de la enfermedad.

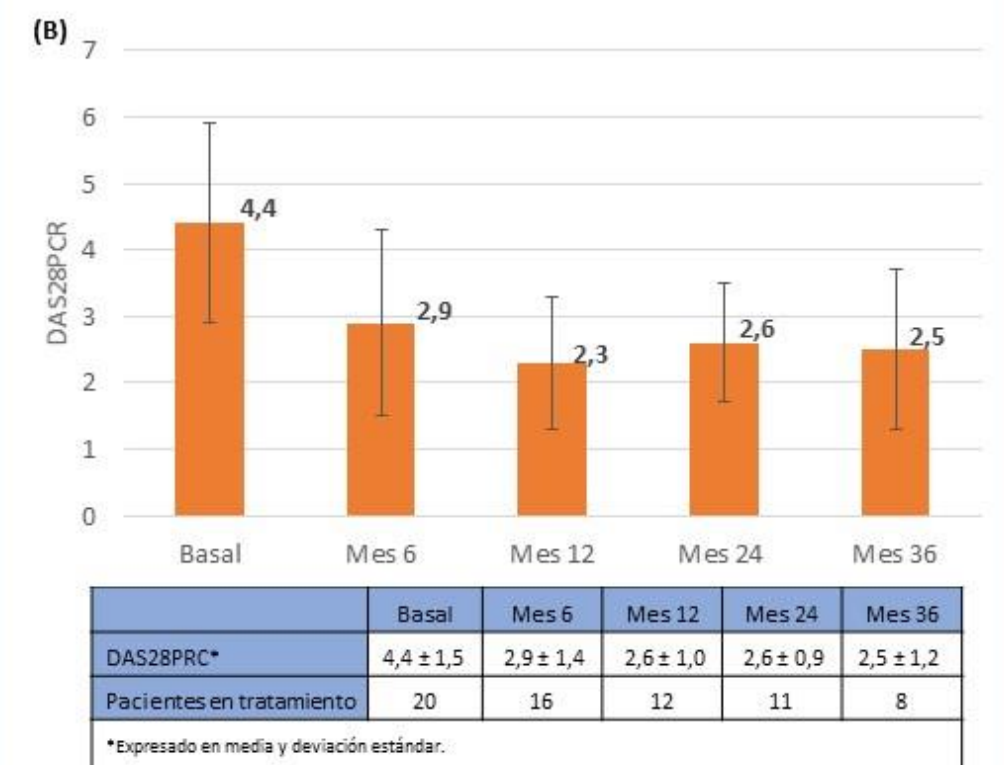
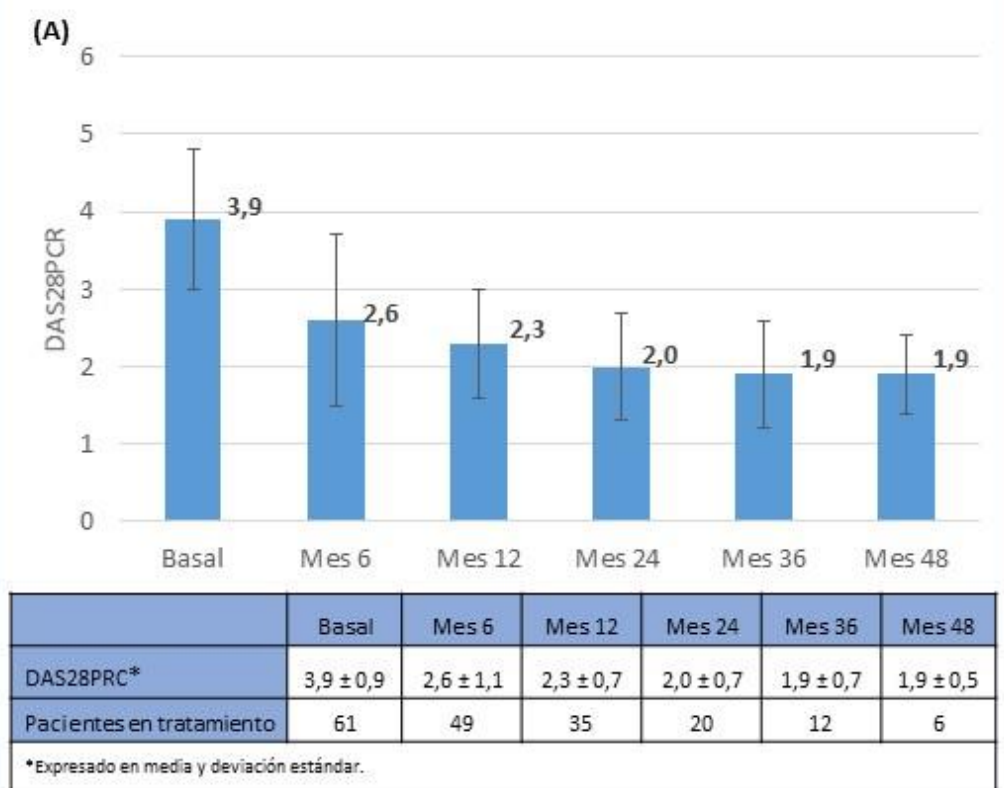
En la Tabla 10 se recoge la variación del DAS28PCR, de la PCR y de la VSG en el grupo de TOF.

<b>Tabla 10. Efectividad de tratamiento con tofacitinib</b>			
	<b>Basal</b>	<b>Final</b>	<b>p</b>
DAS28PCR*	4,4 ± 1,5	3,1 ± 1,3	0,022
PCR (mg/dl)*	1,7 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,073
VSG (ml/h)*	30,9 ± 9,2	21,8 ± 6,9	0,067
*Expresado en media ± desviación estándar.			
DAS28PCR: Disease Activity Score medido en 28 articulaciones-proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.			

Se observó una reducción estadísticamente significativa de la actividad medida por DAS28PCR tras el tratamiento con TOF (diferencia -1.3,  $p = 0,022$ ), que según la clasificación EULAR se correspondería con una baja actividad de la enfermedad.

La evolución del DAS28PCR medio durante los meses de tratamiento de ambos JAKi se representa en la Figura 11.

**Figura 11. Variación del Disease Activity Score medido en 28 articulaciones- proteína C reactiva durante los meses de tratamiento con baricitinib (n=61) (A) y tofacitinib (n=20) (B)**



DAS28PCR: Disease Activity Score medido en 28 articulaciones- proteína C reactiva; BAR: baricitinib; TOF: tofacitinib.

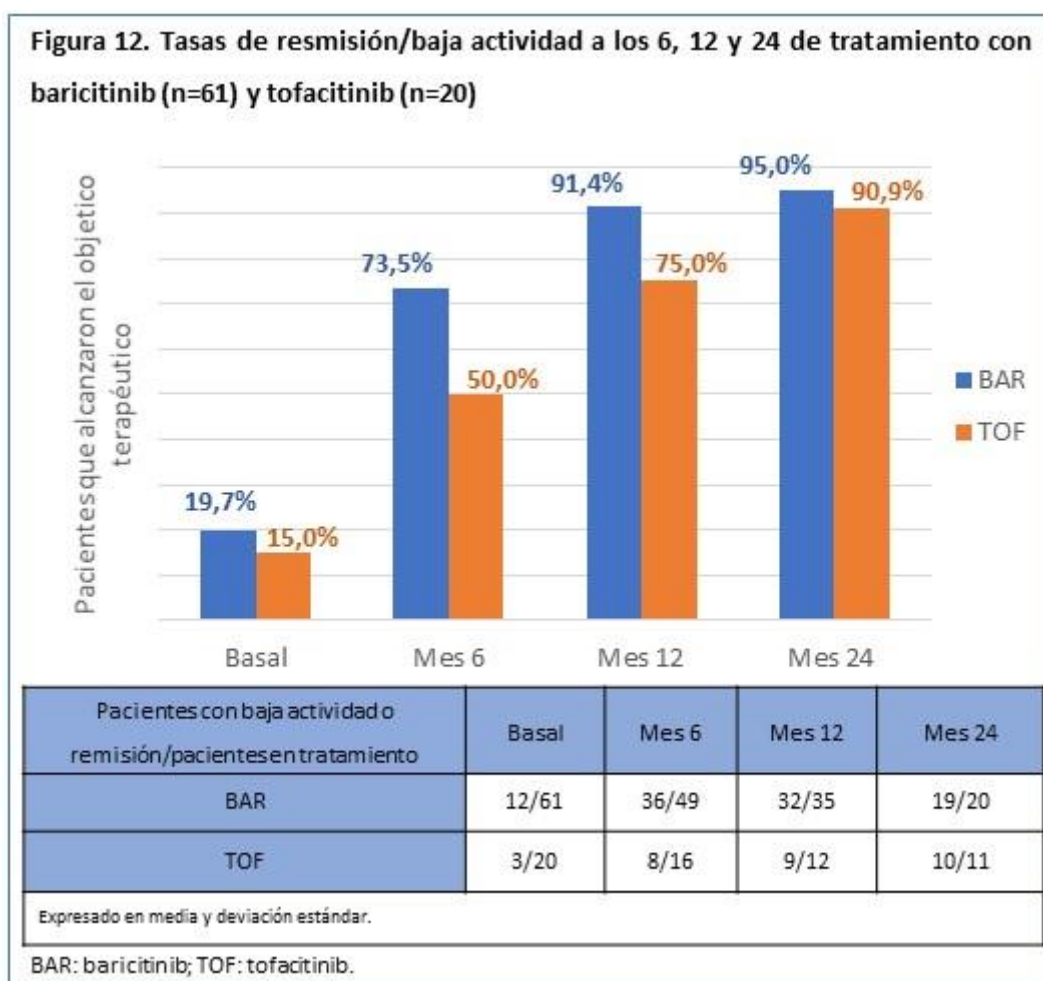
### Porcentaje de pacientes con objetivo terapéutico alcanzado

Se calculó el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico (baja actividad o remisión de la enfermedad) en los distintos meses de seguimiento y al final del periodo de seguimiento.

En el grupo de BAR, 6 (9,8%) pacientes alcanzaron baja actividad de la enfermedad, y 37 (60,7%) consiguieron la remisión de la enfermedad al final del periodo de seguimiento.

En el grupo de TOF, 2 (10,0%) pacientes alcanzaron baja actividad de la enfermedad y 8 (40,0%) pacientes la remisión de la enfermedad al final del tratamiento o periodo de seguimiento.

Las tasas de baja actividad/remisión de la enfermedad a los 6, 12 y 24 meses de tratamiento de ambos JAKi se representan en la Figura 12. A partir del mes 24 de seguimiento, todos los pacientes en seguimiento estaban dentro del objetivo terapéutico de baja actividad o remisión de la enfermedad.



## Respuesta EULAR

En el grupo de BAR, al final del tratamiento o periodo de seguimiento del estudio, un total de 33 (54,1%) pacientes consiguieron una buena respuesta EULAR al tratamiento, 10 (16,4%) pacientes consiguieron una respuesta EULAR moderada y sólo 18 (29,5%) pacientes no consiguieron respuesta EULAR.

En el grupo de TOF, al final del tratamiento o periodo de seguimiento del estudio, un total de 9 (45,0%) pacientes consiguieron una buena respuesta EULAR al tratamiento, 3 (15,0%) pacientes consiguieron una respuesta EULAR moderada y 8 (40,0%) pacientes no consiguieron respuesta EULAR.

### 5.4.1. ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE EFECTIVIDAD POR SUBGRUPOS

Para el análisis de la efectividad por grupos de pacientes estratificados según diferentes características (seronegativos vs. seropositivos; *naive* a tratamiento con FAMEb/sd vs. previa exposición a FAMEb/sd; y tratamiento combinado con JAKi y FAMEsc vs. monoterapia con JAKi) se utilizó la tasa de baja actividad/remisión de la enfermedad. Los resultados de dicho análisis se muestran en la Tabla 11 para el grupo de BAR.

Tabla 11. Efectividad de baricitinib (n=61) por grupos estratificados		
	Pacientes con baja actividad o remisión	p
Pacientes con FR y/o ACPA positivo (n=48) <sup>+</sup>	34 (70,8)	0,911
Pacientes con FR y/o ACPA negativo (n=13) <sup>+</sup>	9 (69,2)	
Pacientes <i>naive</i> a FAMEb/sd (n=20) <sup>+</sup>	19 (95,0)	0,014
Pacientes no <i>naive</i> a FAMEb/sd (n=41) <sup>+</sup>	24 (58,5)	
Pacientes en monoterapia (n=10) <sup>+</sup>	7 (70,0)	0,970
Pacientes en combinación con FAMEsc (n=51) <sup>+</sup>	36 (70,6)	
<sup>+</sup> Expresado en n (%).  FR: factor Reumatoide; ACPA: anticuerpos anti-péptido citrulinado; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; FAMEsd: FAME sintético dirigido; FAMEsc: FAME sintético convencionales.		

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes *naive* a FAMEb/sd y los pacientes con previa exposición a estos fármacos.

Además, al analizar la efectividad de BAR en función del número de FAMEb/sd previos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes *naive*, pacientes con un único fármaco previo y pacientes con dos o más fármacos previos: 19/20 (95,0%), 4/6 (66,7%), y 20/35 (57,1%) pacientes alcanzaron el objetivo terapéutico, respectivamente (p=0,04).

Los resultados del análisis estratificado por grupos con TOF se muestran en la Tabla 12.

<b>Tabla 12. Efectividad de tofacitinib (n=20) por grupos estratificados</b>		
	<b>Pacientes con baja actividad o remisión</b>	<b>p</b>
Pacientes con FR y/o ACPA positivo (n=16) <sup>+</sup>	9 (56,3)	0,276
Pacientes con FR y/o ACPA negativo (n=4) <sup>+</sup>	1 (25,0)	
Pacientes <i>naive</i> a FAMEb/sd (n=5) <sup>+</sup>	4 (80,0)	0,117
Pacientes no <i>naive</i> a FAMEb/sd (n=15) <sup>+</sup>	6 (40,0)	
Pacientes en monoterapia (n=4) <sup>+</sup>	2 (50,0)	1,000
Pacientes en combinación con FAMEsc (n=16) <sup>+</sup>	8 (50,0)	
<sup>+</sup> Expresado en n (%). FR: factor Reumatoide; ACPA: anticuerpos anti-péptido citrulinado; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; FAMEsd: FAME sintético dirigido; FAMEsc: FAME sintético convencionales.		

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos estratificados.

Además, al analizar la efectividad de TOF en función del número de FAMEb/sd, agrupados como pacientes *naive*, pacientes con un único fármaco previo y pacientes con dos o más fármacos previos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas: 2/3 (66,7%), 3/5 (60,0%), y 5/12 (41,7%), pacientes alcanzaron el objetivo terapéutico, respectivamente (p=0,377).

## 5.5. ANÁLISIS DE COSTES, COSTES ANUALES Y COSTE-EFECTIVIDAD

Para el análisis de costes y coste-efectividad se tuvieron en cuenta los PVL-IVA notificados de ambos fármacos. El análisis de coste y los costes anuales del tratamiento con BAR y TOF se muestran en la Tabla 13.

<b>Tabla 13. Análisis de costes y costes anuales</b>		
	<b>BAR (n=61)</b>	<b>TOF (n=20)</b>
Coste total del tratamiento en el periodo del estudio (4,3 años) <sup>+</sup>	782.470	348.729
Coste anual medio por paciente <sup>+</sup>	9.157	9.469
*Expresado en euros. BAR: Baricitinib; TOF: Tofacitinib.		

El coste-efectividad se calculó teniendo en cuenta los pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico (baja actividad o remisión de la enfermedad) al final del tratamiento o periodo de seguimiento: en el grupo de BAR fueron 43 (70,5%) pacientes y en el grupo de TOF 10 (50,0%) pacientes. En la Tabla 14 se muestra el análisis de coste-efectividad completo.

<b>Tabla 14. Análisis de coste-efectividad</b>		
	<b>BAR (n=61)</b>	<b>TOF (n=20)</b>
Pacientes que alcanzaron objetivo terapéutico *	43 (70,5)	10 (50,0)
CEm anual <sup>+</sup>	12.988	18.938
*Pacientes con DAS28PCR $\leq$ 3,2. Expresado en n (%). <sup>+</sup> Expresado en euros/paciente en remisión o baja actividad por DAS28PRC-año. BAR: baricitinib; TOF: tofacitinib; CEm: coste-efectividad medio; DAS28PCR: Disease Activity Score medio en 28 articulaciones-Proteína C Reactiva.		

Al comparar el coste-efectividad de TOF respecto a BAR, el tratamiento con el segundo fue más coste-efectivo, con un CEI de 5.950 euros menos al año. Es decir, el coste para conseguir que un paciente en tratamiento con TOF alcance el objetivo terapéutico respecto a BAR, es de aproximadamente unos 6.000 euros más al año.

## 5.6. PERSISTENCIA

En el grupo de BAR un total de 31 (50,8%) pacientes permanecían en tratamiento al final del periodo de seguimiento del estudio, con una mediana global de persistencia de 31,2 (IC 95% 9,3-53,1) meses. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier de todos los pacientes en tratamiento con BAR se muestra en la Figura 13. En 16 (26,2%) pacientes se suspendió el tratamiento por pérdida de efectividad, en 13 (21,3%) pacientes por toxicidad y 1 (1,6%) paciente abandonó tratamiento por decisión propia. Las curvas de Kaplan-Meier de los pacientes que suspendieron tratamiento por pérdida de efectividad y toxicidad se muestran en la Figura 14.

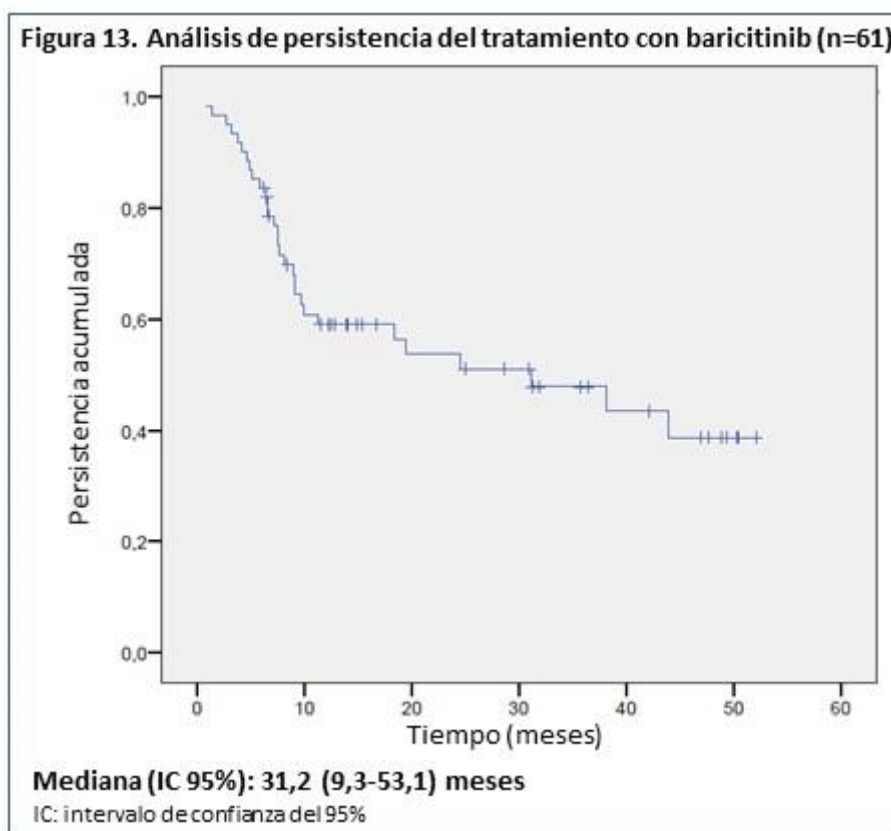
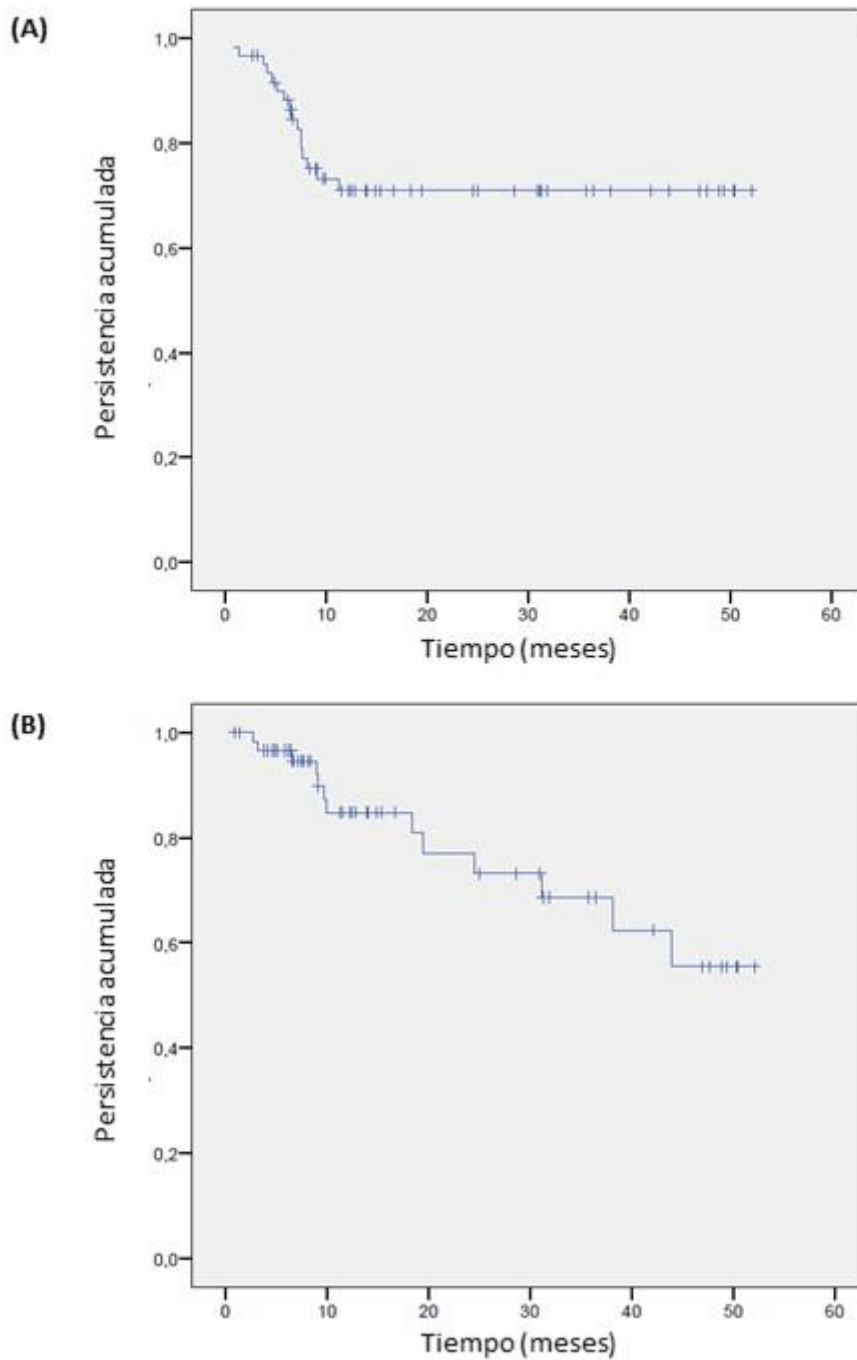


Figura 14. Análisis de persistencia en los pacientes con baricitinib que suspendieron tratamiento por pérdida de efectividad (n=16) (A), y pacientes que suspendieron tratamiento por toxicidad (n=13) (B)



IC: intervalo de confianza del 95%.

En el grupo de TOF un total de 9 (45,0%) pacientes permanecían en tratamiento al final del periodo de seguimiento del estudio, con una mediana global de persistencia de 38,5 (IC 95% 7,1-69,9) meses. La curva de Kaplan-Meier de todos los pacientes en tratamiento con TOF se muestra en la Figura 15. En 7 (35,0%) pacientes se suspendió el tratamiento por pérdida de efectividad y en 4 (20,0%) pacientes por toxicidad. Las curvas de Kaplan-Meier de los pacientes que suspendieron tratamiento por pérdida de efectividad y toxicidad se muestran en la Figura 16.

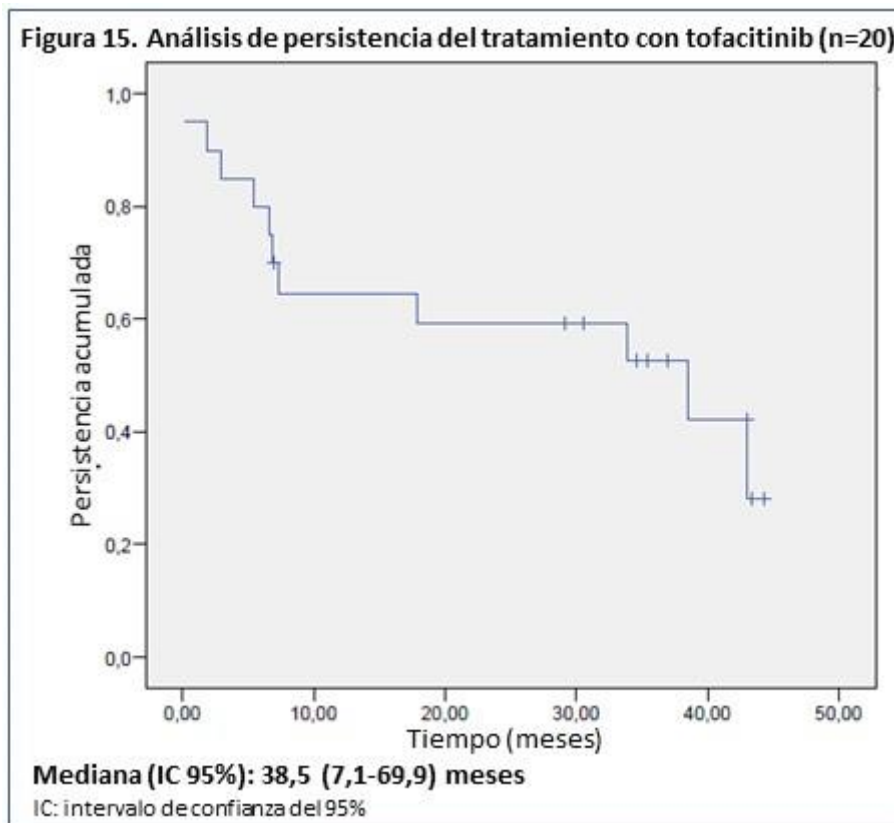
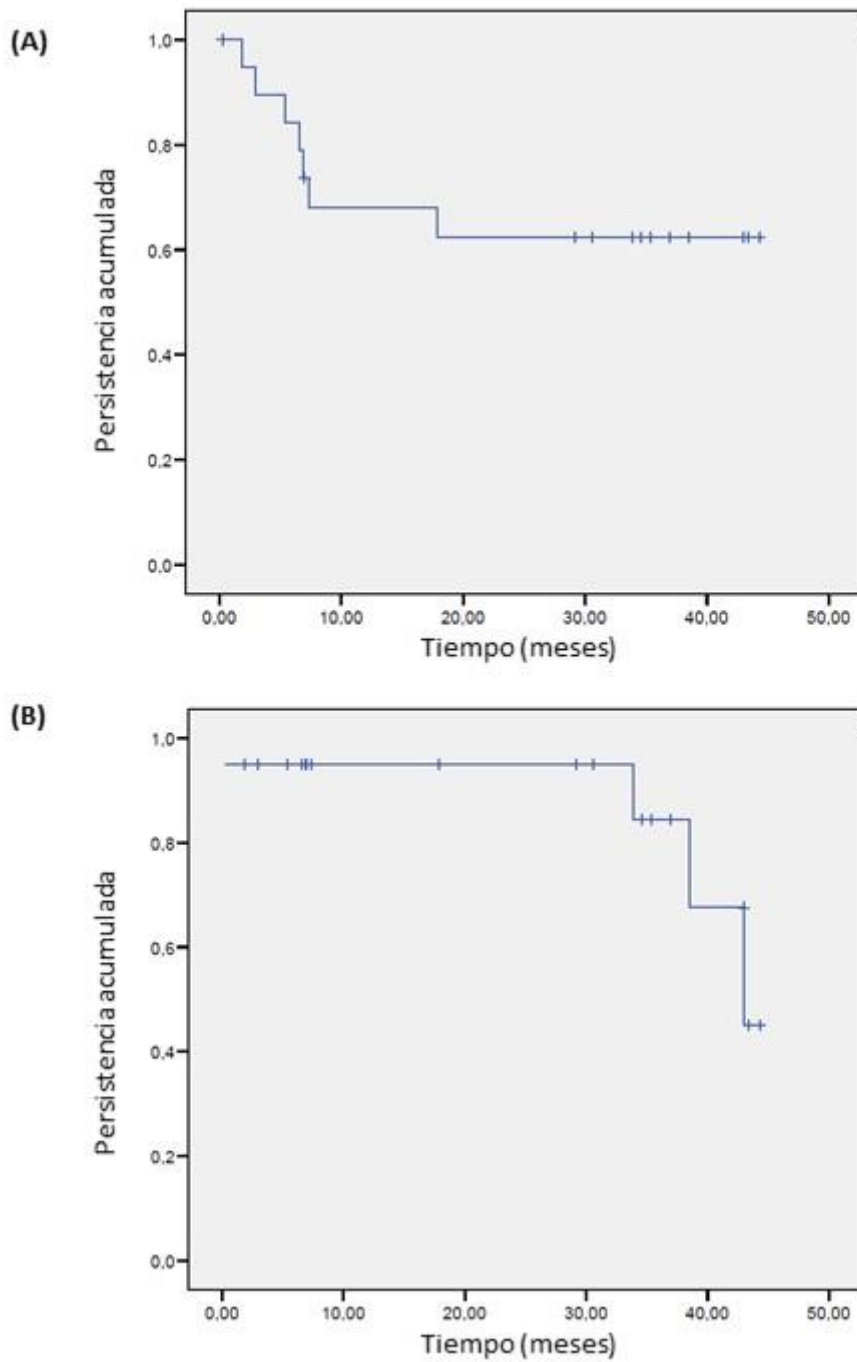
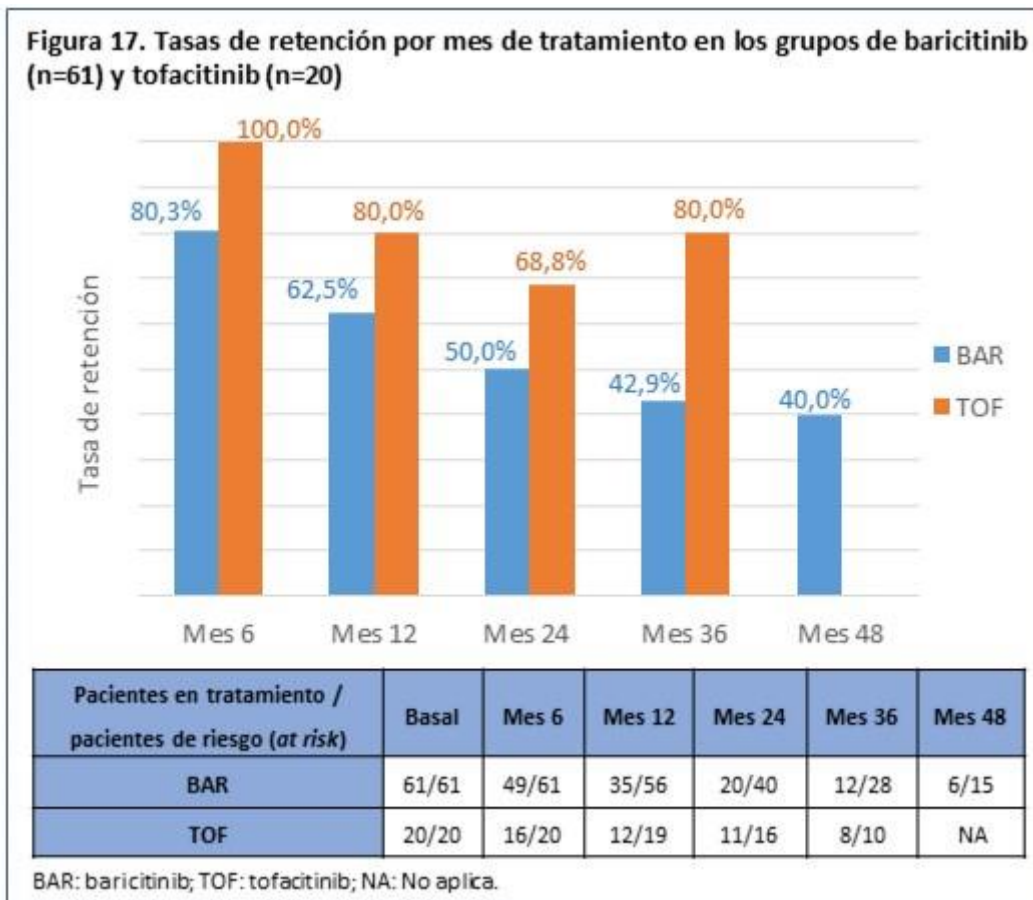


Figura 16. Análisis de persistencia en los pacientes con tofacitinib que suspendieron tratamiento por pérdida de efectividad (n=9) (A), y pacientes que suspendieron tratamiento por toxicidad (n=7) (B)



IC: intervalo de confianza del 95%

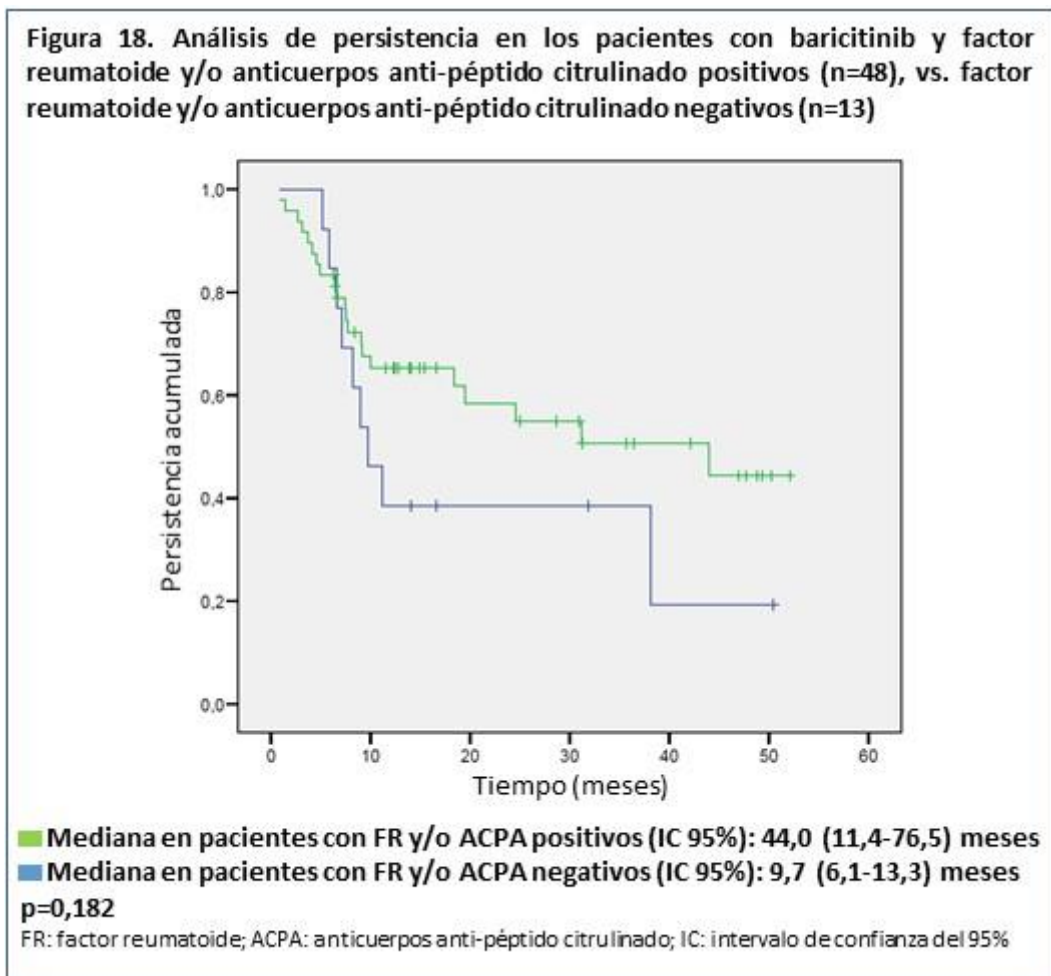
Por último, en la Figura 17, se muestran las tasas de retención en el grupo de BAR y TOF en los meses 6, 12, 24, 36, y 48. En el caso de TOF ningún paciente alcanzó el mes 48 de seguimiento.



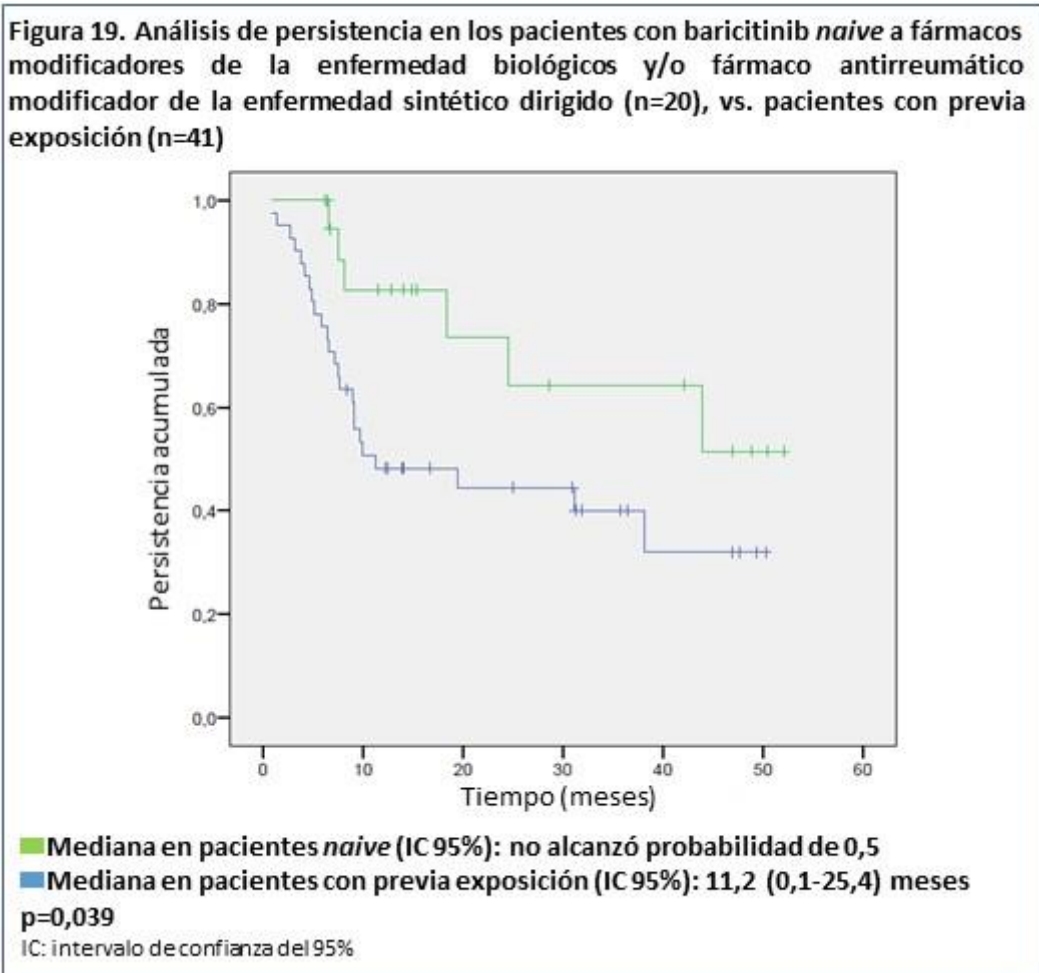
### 5.6.1. ANÁLISIS DE PERSISTENCIA POR GRUPOS ESTRATIFICADOS

Para comparar las medianas de persistencia de los pacientes por grupos estratificados según diferentes características, se aplicó el test de Mantel-Cox.

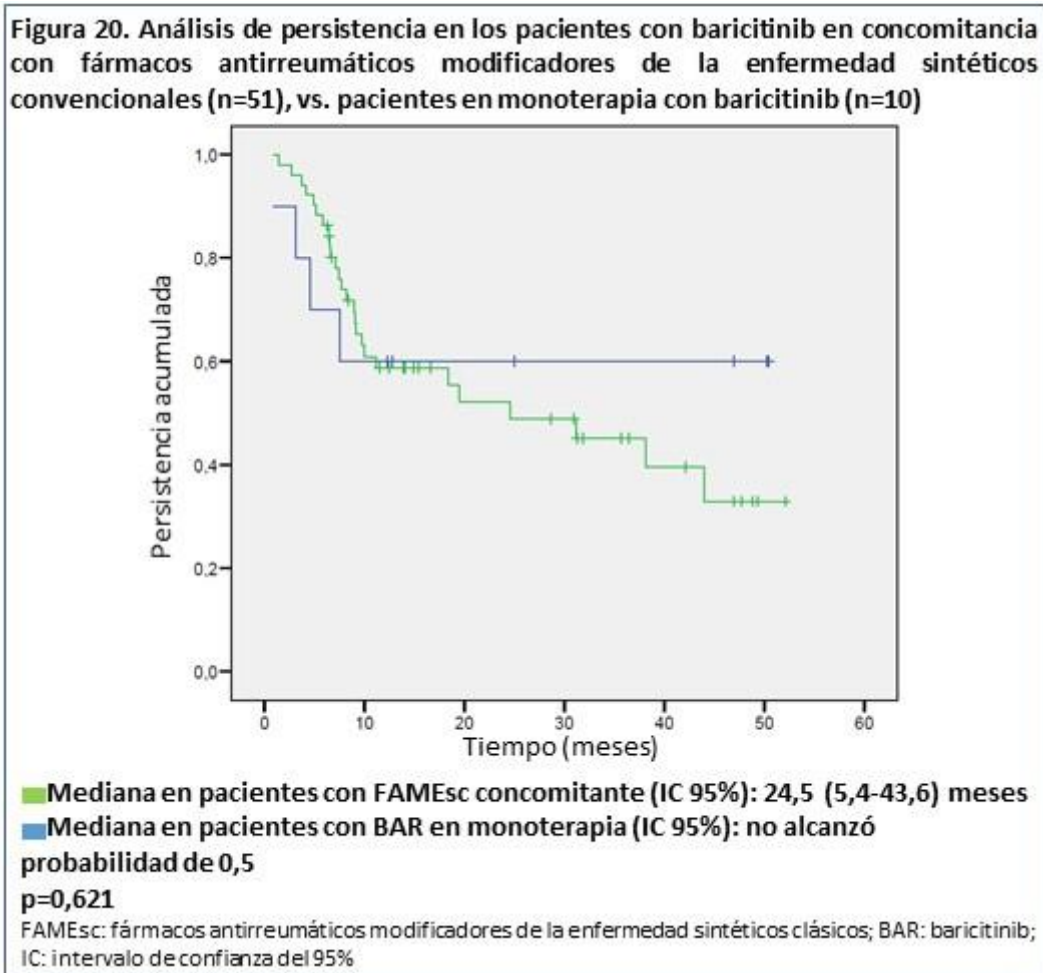
En los pacientes del grupo de BAR con FR y/o ACPA positivos la mediana de persistencia fue de 44,0 (IC 95% 11,4-76,5) meses vs. 9,7 (IC 95% 6,1-13,3) meses en los pacientes con estatus negativo (Figura 18). A pesar de la tendencia a una mayor supervivencia en el grupo de pacientes seropositivos, las diferencias no alcanzaron significación estadística (test *log-rank*,  $p=0,182$ ).



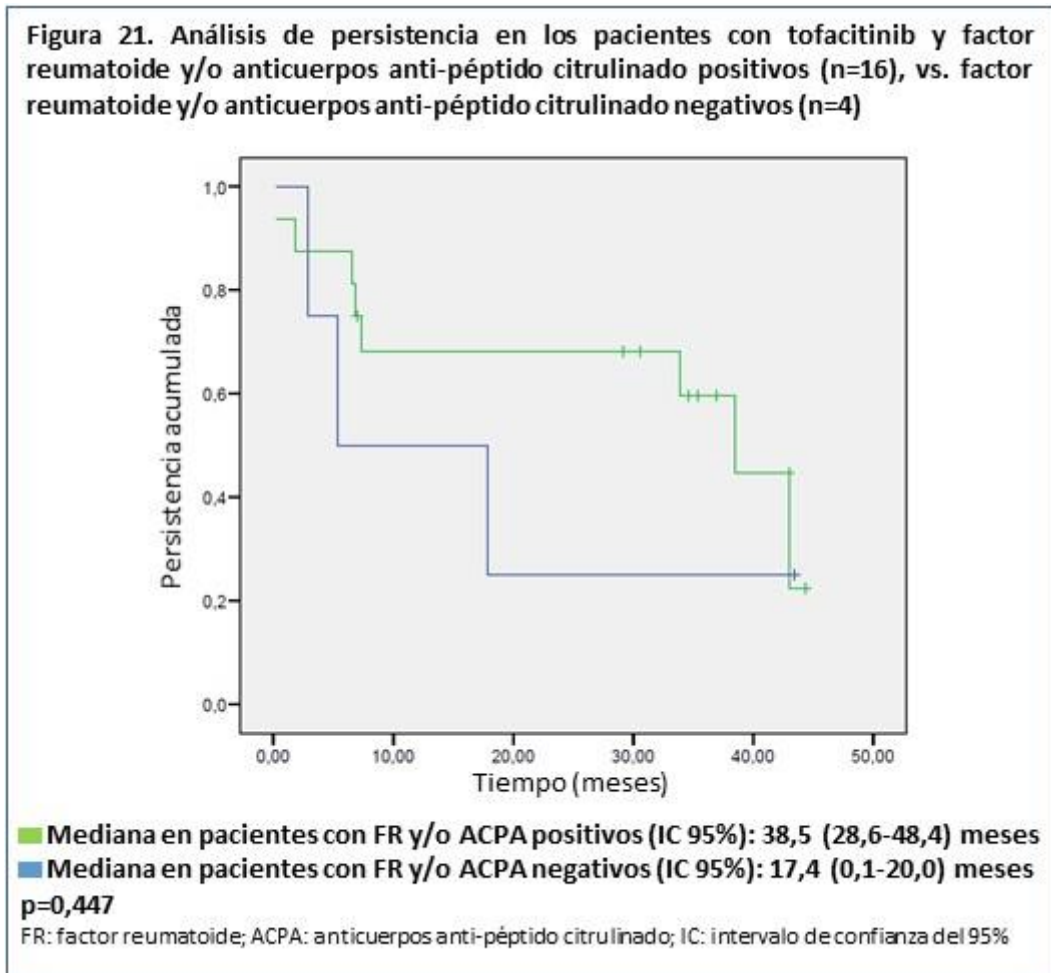
La mediana de persistencia de los pacientes del grupo de BAR con previa exposición a FAMEb/sd fue de 11,2 (IC 95% 0,1-25,28) meses y no pudo calcularse dicha mediana en los pacientes *naive* (la mediana no alcanzaba un 0,5 de probabilidad) (Figura 19). De acuerdo al test de *log-rank*, las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,039$ ).



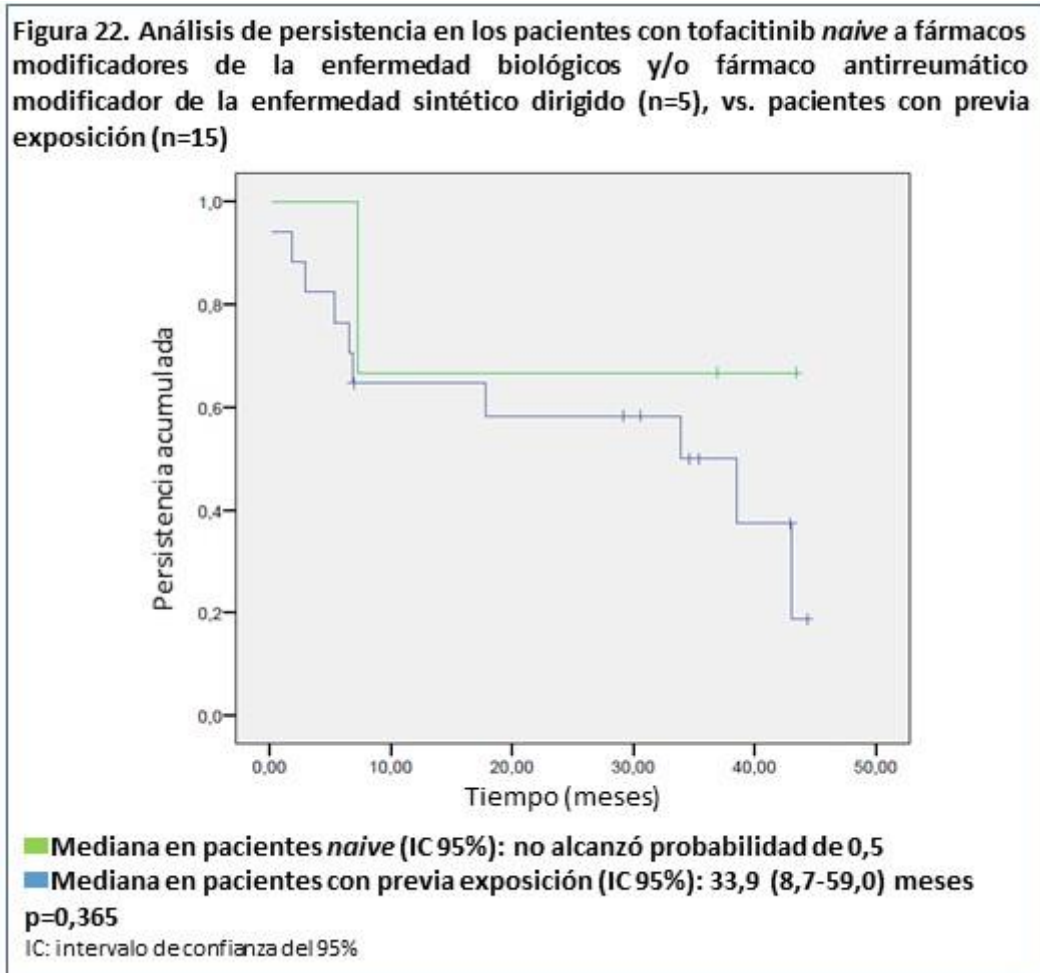
Los pacientes en tratamiento concomitante con BAR y FAMEsc tuvieron una mediana de persistencia de 24,5 (IC 95% 5,4-43,6) meses vs. los pacientes en monoterapia con BAR donde la mediana no alcanzó una probabilidad de 0,5 y no pudo ser calculada (Figura 20). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (test *log-rank*,  $p=0,621$ ).



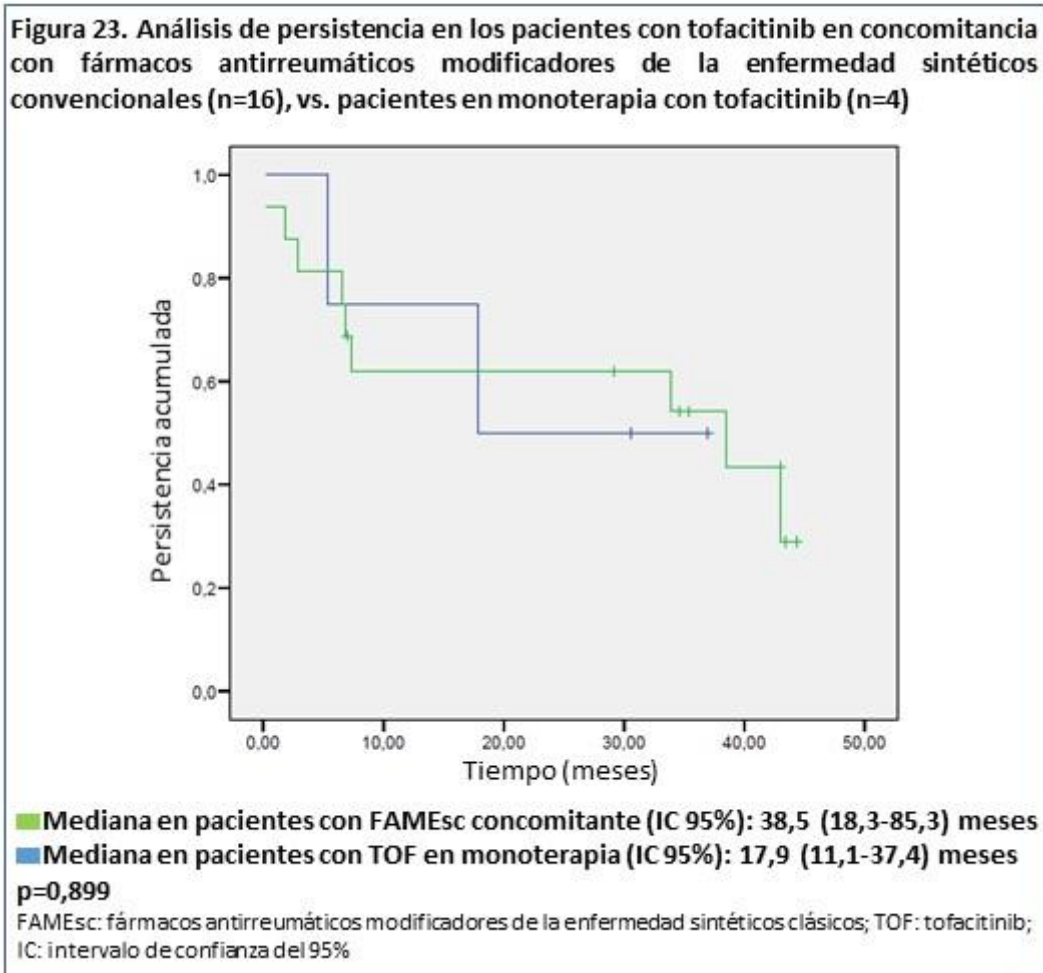
En los pacientes de grupo de TOF con FR y/o ACPA positivos la mediana de persistencia fue de 38,5 (IC 95% 28,6-48,4) meses vs. 17,4 (IC 95% 0,1-20,0) meses en los pacientes con estatus negativo (Figura 21). Las diferencias no alcanzaron significación estadística (test *log-rank*,  $p=0,447$ ).



La mediana de persistencia de los pacientes del grupo de TOF con previa exposición a FAMEb/sd fue de 33,9 (IC 95% 8,70-59,00) meses mientras que en los pacientes *naive* no se alcanzó dicha mediana (Figura 22) y las diferencias no fueron estadísticamente significativas (test *log-rank*,  $p=0,365$ ).



Los pacientes en tratamiento concomitante con TOF y FAMEsc tuvieron una mediana de persistencia de 38,5 (IC 95% 18,3-85,3) meses vs. 17,9 (IC 95% 11,1-37,4) meses de los pacientes en monoterapia con TOF (Figura 23). Las diferencias no alcanzaron significación estadística (test *log-rank*,  $p=0,899$ ).



## 5.7. ADHERENCIA

La adherencia al tratamiento con los dos JAKi se evaluó mediante dos métodos, uno de ellos directo, la TPM; y otro indirecto, el CQR5.

En el grupo de BAR, todos los pacientes menos uno (98,3%) fueron adherentes al tratamiento con una TPM media de 0,96 (0,08). El cuestionario CQR5 fue realizado por 46 pacientes (aquellos con seguimiento prospectivo, ya que no pudo ser cumplimentado por aquellos pacientes con seguimiento retrospectivo que previamente habían suspendido el tratamiento). Todos los pacientes se clasificaron como “buenos adherentes”.

En el grupo de TOF, 16 (80,0%) pacientes fueron adherentes al tratamiento con una TPM media de 0,88 (0,16). El cuestionario CQR5 fue realizado por 16 pacientes (aquellos con seguimiento prospectivo, ya que no pudo ser cumplimentado por aquellos pacientes con seguimiento retrospectivo que previamente habían suspendido el tratamiento). Cuatro (25,0%) pacientes se clasificaron como “malos adherentes”.

## 5.8. SEGURIDAD

En el grupo de BAR, 40 (65,6%) pacientes presentaron algún EA y la TI por 100 pacientes-año fue 15,2 (IC 95% 15,1-15,4). Un total de 9 (14,8%) pacientes tuvo algún EAG, siendo la TI por 100 pacientes-año de 3,5 (IC 95% 3,3-3,7). Los EA más frecuentes fueron: anemia que ocurrió en 24 (39,3%) pacientes, algún tipo de infección que sucedió en 22 (36,1%) pacientes, hipercolesterolemia que apareció en 20 (32,8%) pacientes, y el aumento de transaminasas detectado en 19 (31,1%) pacientes. Siete (11,5%) pacientes tuvieron infección por HZ. En la Tabla 15 se recogen todos los EA en el grupo de BAR expresados en proporción y TI por 100 pacientes-año.

<b>Tabla 15. Seguridad del tratamiento con baricitinib (n=61)</b>		
<b>Tipo de EA</b>	<b>Proporción de pacientes*</b>	<b>TI por 100 pacientes-año<sup>+</sup></b>
<b>Pacientes con algún EA (EA totales=100)</b>	<b>40 (65,6)</b>	<b>15,2 (15,1-15,4)</b>
Anemia	24 (39,3)	9,1 (9,0-9,2)
Infecciones	22 (36,1)	8,4 (8,2-8,6)
HZ	7 (11,5)	2,7 (2,4,-3,0)

Infección del tracto respiratorio superior	7 (11,5)	2,7 (2,4,-3,0)
Infección de piel y tejidos blandos	5 (8,2)	1,9 (1,7-2,1)
Neumonía bacteriana	3 (4,9)	1,1 (0,8-1,4)
Gripe A	2 (3,3)	0,8 (0,6-1,0)
HS oral	2 (3,3)	0,8 (0,6-1,0)
Hipercolesterolemia	20 (32,8)	7,6 (7,4-7,8)
Aumento de transaminasas (ASAT y/o ALAT)	19 (31,1)	7,2 (6,9-7,5)
Náuseas y/o vómitos	4 (6,6)	1,5 (1,3-1,7)
Alopecia	2 (3,3)	0,8 (0,6-1,0)
Trastornos de la piel	2 (3,3)	0,8 (0,6-1,0)
Astenia	2 (3,3)	0,8 (0,6-1,0)
Aumento de peso	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)
Evento trombotico venoso <sup>^</sup>	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)
Hipertrigliceridemia	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)
Rabdomiolisis	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)
Aumento de plaquetas	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)
<b>Pacientes con EAG (EAG totales=11)</b>	<b>9 (14,8)</b>	<b>3,5 (3,3-3,7)</b>
Neumonía bacteriana que requirió tratamiento intravenoso	3 (4,9)	1,1 (0,8-1,4)
Cáncer <sup>&amp;</sup>	3 (4,9)	1,1 (0,8-1,4)
Aumento de transaminasas (ASAT y/o ALAT)	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)
Evento trombotico venoso <sup>^</sup>	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)
Hipertrigliceridemia	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)
Trastornos de la piel (Urticaria)	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)

Trombocitosis <sup>≠</sup>	1 (1,6)	0,4 (0,2-0,6)
<p>*Expresado en n (%). <sup>+</sup>Expresado en TI por 100 pacientes-año (Intervalo confianza del 95%). <sup>^</sup>El evento trombotico venoso registrado fue una trombosis de vena retiniana superior. <sup>≠</sup>Trombocitosis con plaquetas &gt;1.000.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. <sup>&amp;</sup>Dos pacientes con carcinoma de pulmón y una paciente con carcinoma de mama.</p> <p>EA: efecto adverso; TI: tasa de incidencia; HZ: <i>Herpes zoster</i>; HS: <i>Herpes simple</i>; VRS: virus respiratorio sincitial; ASAT: aspartato aminotransferasa; ALAT: alanina aminotransferasa; EAG: efecto adverso grave.</p>		

En la Tabla 16 se recogen las variaciones de los parámetros analíticos referentes a posibles toxicidades hematológicas en el grupo de BAR. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la hemoglobina basal media y la hemoglobina media al final del tratamiento o del periodo de seguimiento.

<b>Tabla 16. Variación de parámetros hematológicos en el grupo de baricitinib</b>			
<b>Parámetro analítico</b>	<b>Basal</b>	<b>Final de tratamiento/seguimiento</b>	<b>p</b>
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> ) *	2.641 ± 1.101	2.482 ± 1.505	0,154
Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> ) *	4.198 ± 1.126	4.157 ± 2.132	0,865
Hemoglobina (g/dl) *	13,5 ± 1,5	12,9 ± 1,4	0,000
* Expresado en media ± desviación estándar.			

Trece (21,3%) pacientes suspendieron el tratamiento con BAR por toxicidad, lo que supuso una TI por cada 100 pacientes-año de 2,8 (IC 95% 2,7-2,9). De estos, 3 (30,0%) pacientes suspendieron tratamiento por infección por HZ, 3 por proceso tumoral (de los cuales 2 fueron carcinoma de pulmón y uno carcinoma de mama), 2 (20,0%) pacientes por anemia grado dos, 2 (20,0%) pacientes por aumento de transaminasas grado dos, 1 (10,0%) paciente por hipertrigliceridemia grado cuatro, aumento de transaminasas grado cuatro y urticaria grado tres, 1 (10,0%) paciente por aumento de plaquetas grado cuatro, y por último, 1 (10,0%) paciente por evento trombotico venoso (oclusión de la vena retiniana superior). No se registraron eventos cardiovasculares mayores ni muertes durante el tratamiento con BAR.

En el grupo de TOF, 16 (80,0%) de los pacientes presentaron algún EA y la TI por 100 pacientes-año fue 18,6 (IC 95% 18,4-18,8). Sólo 2 (10,0%) pacientes tuvieron EAG, siendo la TI por 100 pacientes-año de 2,3 (IC 95% 1,8-2,8). Los EA más frecuentes fueron anemia que ocurrió en 7 (35,0%) pacientes, algún tipo de infección, que sucedió en 6 (30,0%) pacientes, e hipercolesterolemia, que apareció en 5 (25,0%) pacientes. Sólo 2 (10,0%) de los pacientes tuvieron infección por HZ. En la Tabla 17 se recogen todos los EA en el grupo de TOF expresados en proporción y TI por 100 pacientes-año.

<b>Tabla 17. Seguridad del tratamiento con tofacitinib (n=20)</b>		
<b>Tipo de EA</b>	<b>Proporción de pacientes*</b>	<b>TI por 100 pacientes-año<sup>+</sup></b>
<b>Pacientes con algún EA (EA totales=23)</b>	<b>16 (80,0)</b>	<b>18,6 (18,4-18,8)</b>
Anemia	7 (35,0)	8,1 (7,8-8,4)
Infecciones	6 (30,0)	7,0 (6,6-7,4)
HZ	2 (10,0)	2,3 (1,8-2,8)
Infección del tracto respiratorio superior	2 (10,0)	2,3 (1,8-2,8)
Infección de piel y tejidos blandos	1 (5,0)	1,2 (0,8-1,6)
Gripe A	1 (5,0)	1,2 (0,8-1,6)
HS oral	1 (5,0)	1,2 (0,8-1,6)
Hipercolesterolemia	5 (25,0)	5,8 (5,4-6,2)
Aumento de transaminasas (ASAT y/o ALAT)	2 (10,0)	2,3 (1,8-2,8)
Náuseas y/o vómitos	1 (5,0)	1,2 (0,8-1,6)
Astenia	1 (5,0)	1,2 (0,8-1,6)
Evento trombotico venoso <sup>^</sup>	1 (5,0)	1,2 (0,8-1,6)
<b>Pacientes con EAG (EAG totales=2)</b>	<b>2 (10,0)</b>	<b>2,3 (1,8-2,8)</b>
Anemia	1 (5,0)	1,2 (0,8-1,6)
Evento trombotico venoso <sup>^</sup>	1 (5,0)	1,2 (0,8-1,6)

\* Expresado en n (%). \*Expresado en TI por 100 pacientes-año (Intervalo confianza del 95%). ^El evento trombótico venoso registrado fue una trombosis de vena central de la retina.

EA: Efecto adverso; TI: tasa de incidencia; HZ: *Herpes zoster*; HS: *Herpes simple*; ASAT: aspartato aminotransferasa; ALAT: alanina aminotransferasa; EAG: efecto adverso grave.

En la Tabla 18 se recogen las variaciones de los parámetros analíticos referentes a posibles toxicidades hematológicas en el grupo de TOF. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales medios y los valores medios al final del tratamiento o del periodo de seguimiento.

<b>Tabla 18. Variación de parámetros hematológicos en el grupo de tofacitinib</b>			
<b>Parámetro analítico</b>	<b>Basal</b>	<b>Final de tratamiento/seguimiento</b>	<b>p</b>
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> ) *	2.371 ± 1.007	3.154 ± 1.903	0,619
Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> ) *	3.874 ± 1.189	4.355 ± 1.580	0,758
Hemoglobina (g/dl)*	13,1 ± 1,7	12,7 ± 1,5	0,088
* Expresado en media ± desviación estándar.			

Cuatro pacientes (20,0%) suspendieron el tratamiento con TOF por toxicidad lo que supuso una TI por cada 100 pacientes-año de 4,7 (IC 95% 4,4-5,0). De estos, 2 (50,0%) pacientes suspendieron tratamiento por anemia grado tres, 1 (25,0%) paciente por evento trombótico venoso (trombosis de vena central de la retina), y 1 (25,0%) paciente por infección por HZ de repetición. No se registraron eventos cardiovasculares mayores ni muertes durante el tratamiento con TOF.



## 6. DISCUSIÓN



## 6. DISCUSIÓN

Los FAMEsd son la familia de fármacos que más recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico de la AR. Se diferencian de los FAMEb por su estructura química y su mecanismo de acción, y aunque igualmente interfieren específicamente en la respuesta inmune modulando su actividad para controlar la enfermedad, presentan diferencias en su perfil de utilización. Este nuevo mecanismo de acción actúa mediante la inhibición de la actividad de una o más de las enzimas de la familia de las JAK (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2), interfiriendo así con la vía de señalización JAK-STAT y la producción de citoquinas (82). Los JAKi BAR y TOF demostraron eficacia y un perfil de seguridad favorable en el tratamiento de la AR de moderada a grave, lo que supuso su autorización y comercialización en España para el tratamiento de esta enfermedad en el 2017 (44) (45), y la inclusión de ambos en las principales guías de tratamiento de las distintas sociedades científicas (33) (34).

En la práctica clínica, BAR y TOF se han postulado como una de las alternativas terapéuticas para las necesidades no cubiertas en pacientes con AR, aunque los recientes problemas de seguridad con TOF (55) han propiciado que las agencias reguladoras aprueben medidas para minimizar el riesgo de todos los JAKi en enfermedades inflamatorias crónicas. Además, la constante incorporación de nuevos fármacos de esta familia al tratamiento de la AR, así como de los biosimilares de los FAMEb, y la elevada carga económica de la enfermedad, hace necesarios datos de coste-efectividad de estos tratamientos.

En este estudio se lleva a cabo un análisis de la utilización de BAR y TOF en el contexto de práctica clínica real (*real world setting*). Se han analizado datos de efectividad, coste efectividad, persistencia, adherencia y toxicidad de todos los pacientes con AR que iniciaron tratamiento con BAR y/o TOF desde su comercialización en España en el año 2017 hasta el año 2021, con un tiempo medio de seguimiento de 19 y 23 meses, respectivamente.

### 6.1. PERFIL DE LA POBLACIÓN Y PATRONES DE TRATAMIENTO

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio es la efectividad y persistencia de ambos JAKi en una población de AR establecida de larga duración, mayoritariamente expuesta a FAMEb previos. De hecho, nuestra cohorte presenta numerosas características basales que han sido relacionadas con una AR de evolución más severa y una mayor dificultad para conseguir remisión de la enfermedad sin tratamiento con FAMEb/sd (83) (84) (85): larga duración de la enfermedad, alta tasa de seropositividad (mayor para TOF), enfermedad erosiva en la mitad de los pacientes, manifestaciones extraarticulares en un tercio de los

pacientes con BAR y la mitad de los pacientes en el grupo de TOF, una subpoblación minoritaria de pacientes *naive a* FAMEb, y el uso frecuente de BAR y TOF tras el fracaso a dos o más FAMEb/sd. Este perfil coincide con el descrito en varios estudios publicados de vida real (86) (87) (88) (89) y difiere de la población de Rosas *et al.* con más de un 50% de los pacientes no expuestos a FAMEb/sd (90) o Miyazaki *et al.* (88), que incluyeron en su estudio pacientes con enfermedad de menor duración. En este sentido, el estudio internacional colaborativo JAK-POT, que incluyó más de 3.800 pacientes en tratamiento con TOF o BAR en 19 registros diferentes (91), concluye que las poblaciones son bastante similares en términos de edad, sexo, duración y actividad de la enfermedad en los diferentes países, pero muestra una amplia variabilidad en relación con el estatus de seropositividad, número de FAMEb previos y uso concomitante de FAMEsc.

En nuestra población más numerosa, la de pacientes tratados con BAR, las características de la población (edad alrededor de 60 años, AR de larga duración con factores de mal pronóstico y pocos pacientes sin exposición previa a FAMEb o JAKi) están en línea con la mayoría de los estudios publicados en vida real (86) (92) (93). Por otro lado, nuestro uso de BAR en monoterapia es menos frecuente que el de la mayoría de los estudios publicados, los cuales también muestran una amplia heterogeneidad geográfica (91) (93).

El tiempo medio de evolución de la AR al inicio del tratamiento con JAKi en el registro JAK-POT (91) fue superior a 10 años, similar al registrado en este estudio tanto en el grupo de BAR como en el de TOF. Este largo lapso hasta el inicio de JAKi se podría explicar por la evolución de las recomendaciones de tratamiento de la AR con FAMEsd, que sólo recientemente han posicionado a los JAKi al mismo nivel que los TNFi y otros FAMEb (32) (34), y por la experiencia e imperativos de eficiencia en práctica clínica habitual. En la práctica clínica diaria, la disponibilidad de varios biosimilares de TNFi y el uso bien conocido de otros biológicos con diferentes mecanismos de acción, hace que los FAMEsd se hayan ido introduciendo más tardíamente en la escalada terapéutica.

Respecto a la actividad de la enfermedad basal, tanto en el grupo de BAR como en el grupo de TOF, la AR se clasificó de moderado grado de actividad según los valores de DAS28PCR obtenidos y la clasificación EULAR.

En cuanto al tratamiento concomitante, en nuestro estudio, tanto en el grupo de BAR como en el grupo de TOF, el porcentaje de pacientes en monoterapia fue muy bajo, en contraposición al uso más generalizado en múltiples países del estudio JAK-POT (91) siendo el fármaco más usado MTX. Cabe mencionar que más de la mitad de los pacientes, tanto en

el grupo de BAR como en el grupo de TOF, recibían tratamiento concomitante de GC al inicio del tratamiento con JAKi, reforzando la idea de una población evolucionada y más refractaria.

Las características clínicas y los patrones de tratamiento observados en el presente estudio, demuestran que BAR y TOF se utilizaron acorde a las guías de tratamiento de la AR (33) (34), y la ficha técnica del medicamento (44) (45): en pacientes con una AR de moderado grado de actividad, tras fracaso a otros FAMEsc, en concomitancia con FAMEsc, y con la peculiaridad que se utilizó principalmente tras fracaso previo de otros FAMEb.

## 6.2. EFECTIVIDAD

El mismo registro multicéntrico JAK-POT ya mencionado, evaluó la efectividad de JAKi comparado con FAMEb en una población de vida real de más de 30.000 pacientes (91). Los resultados revelaron que, comparado con los pacientes que recibían FAMEb, los tratados con JAKi recibían con mayor frecuencia monoterapia, tenían mayor PCR y actividad basal de la enfermedad y habían sido expuestos a un mayor número de FAMEb/sd. Estas diferencias deben ser consideradas a la hora de comparar la efectividad en vida real entre diferentes fármacos, países y estudios.

### 6.2.1. EFECTIVIDAD DE BARICITINIB

Una extensa revisión de la literatura publicada en el año 2023, demuestra que la efectividad de BAR descrita en los ensayos clínicos se ve también reflejada en el contexto de vida real (92). Sin embargo, otra revisión sistemática reciente revela que la mayoría de los estudios en vida real con este JAKi describen las tasas de baja actividad/remisión de la enfermedad tras un seguimiento limitado a seis meses (93). Nuestro estudio reporta tasas de remisión en periodos más extensos, así como la respuesta EULAR al final de un seguimiento superior a 3 años. La disminución rápida del DAS28PCR pudo detectarse en los primeros 6 meses de tratamiento, que se consolidó como respuesta sostenida, ya que más del 70% de los pacientes alcanzaron remisión/baja actividad de la enfermedad a los 6 meses y más del 90% de los pacientes a los 12 o sucesivos meses de tratamiento. Por último, como cabría esperar, en los meses 36 y 48 de tratamiento todos los pacientes en tratamiento se encontraban dentro del objetivo terapéutico.

Aunque en nuestro estudio tuvimos un bajo porcentaje de desescalada de dosis por remisión de la enfermedad, tanto los pacientes con dosis de 4mg como con 2mg de BAR, mantuvieron el control de enfermedad hasta final del seguimiento.

Todos estos hallazgos corroboran la efectividad de BAR observada en otros estudios en contexto de *real world setting* entre los primeros 3 y 6 meses de tratamiento (89) (94) (95) (96) (98). En el caso de la cohorte de Iwamoto *et al.* (89), la población del estudio presentaba unas características basales similares a las de nuestra población. Otras cohortes como la de Takagi *et al.* (94) y Fitton *et al.* (95), describieron poblaciones con menor proporción de pacientes sin exposición previa a FAMEb/sd (10% y 15%, respectivamente); o en el caso de las cohortes de Takahashi *et al.* (97) y Barbulescu *et al.* (96), con una menor proporción de pacientes en tratamiento combinado con FAMEsc. Otras cohortes consiguieron respuestas al tratamiento con BAR sostenidas hasta el mes 12 de seguimiento, como la publicadas por Hernández-Cruz *et al.* (98), Spinelli *et al.* (99) y González-Freire *et al.* (100), con unas características basales de la población similares a las descritas en este estudio. Por último, en la cohorte española publicada por González Mazarío *et al.* (101), también se alcanzó una reducción sostenida de la actividad de la enfermedad hasta el mes 24 de tratamiento.

En el presente estudio, la efectividad de BAR se vio afectada por la exposición previa a FAMEb/sd. En los pacientes *naive* a estos fármacos, se observó un mayor porcentaje que lograba alcanzar el objetivo terapéutico de baja actividad o remisión de la AR. La efectividad de BAR se vio afectada, además, por el número de FAMEb/sd previos, ya que el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico fue menor en los que habían recibido dos o más fármacos previos, respecto a los que habían recibido uno, y a los que eran *naive* al tratamiento con FAMEb/sd. Esta mayor efectividad en pacientes *naive* coincide con lo publicado en los estudios de Iwamoto *et al.* (89), Guidelli *et al.* (102) y Rosas *et al.* (90); pero difiere de Spinelli *et al.* (99), donde no se vieron diferencias de efectividad entre ambos grupos. Por otro lado, en el estudio de Takahashi *et al.* (97), la ausencia de tratamiento previo con FAMEb/sd fue un factor predictor de buena respuesta al tratamiento con BAR. Acorde a estos hallazgos, en AR refractarias al tratamiento y con varias fármacos biológicos previos, cabe esperar que los pacientes se beneficien menos del tratamiento con BAR.

Retuerto *et al.* (103) llevó a cabo un estudio con 31 pacientes en tratamiento con JAKi en los que se realizó *switch* de BAR a TOF, y viceversa; observándose que el 74% de los pacientes que recibían un segundo JAKi mantenía efectividad independientemente de si el primer JAKi había sido suspendido por pérdida de efectividad o toxicidad para un tiempo de seguimiento de 20 meses. En el presente estudio no se analizó la posible variación en la efectividad por

el *switch* entre los dos JAKi debido al bajo número de pacientes en los que se había producido.

No se encontraron diferencias significativas en la efectividad de BAR entre pacientes seropositivos y seronegativos para FR y/o ACPA coincidiendo con los estudios publicados por Takahasi *et al.* (97) y Guidelli *et al.* (102).

Por último, la efectividad del tratamiento con BAR tampoco se vio afectada por el tratamiento en monoterapia vs. el tratamiento concomitante con FAMEsc, en concordancia a la mayoría de estudios observacionales publicados (96) (99) (104); pero en contraposición al estudio de Iwamoto *et al.* (89), en el que los pacientes en tratamiento combinado de BAR con MTX alcanzaron mejores respuestas al tratamiento.

#### 6.2.2. EFECTIVIDAD DE TOFACITINIB

El patrón de respuesta al tratamiento con TOF fue bastante similar al de BAR, con una reducción rápida y sostenida del DAS28PCR y altas tasas de remisión/baja actividad en los meses 12, 24 y 36 de tratamiento.

Esta respuesta al tratamiento corrobora la efectividad descrita por otros estudios observacionales en los primeros 6 meses de tratamiento (89) (95) (96) (105) (106) (107) (108). En el caso de la cohorte de Iwamoto *et al.* (89), y Ju *et al.* (105), las poblaciones presentaban características basales similares a las descritas en nuestra población. Por otro lado, las poblaciones de las cohortes de Fitton *et al.* (95), Barbulescu *et al.* (96), Mueller *et al.* (106) y Phatak *et al.* (107), presentaban una menor proporción de pacientes *naive* al tratamiento con FAMEb/sd y mayor uso de monoterapia, en comparación con nuestra población de estudio. Por el contrario, Kuwana *et al.* (108), consigue buenos resultados a 6 meses, pero en una población con un 47% de pacientes *naive* al tratamiento con FAMEb/sd, muy superior a la descrita en nuestra población. También existen publicaciones con cohortes donde se obtuvieron una reducciones del DAS28 sostenidas hasta el mes 12 de tratamiento, como la de Bilgin *et al.* (109), D'Alessandro *et al.* (110) o González-Freire *et al.* (100) con unas características basales similares a nuestra población; o las de Haraoui *et al.* (111) y Pappas *et al.* (112), cuyas poblaciones fueron menos refractarias al tratamiento con FAMEb/sd (proporciones que oscilaban entre <2% y 52%). Por último, existen cohortes de mayor tiempo de seguimiento donde la consolidación de la remisión de la AR se alarga hasta los dos años (101), o hasta los cinco años como en el estudio publicada por Pehlivan *et al.* (113), donde un 32% de los pacientes consiguieron mantener remisión de la enfermedad,

en una población con una enfermedad menos refractaria (65% de los pacientes *naive* al tratamiento con FAMEb/sd).

Aunque la desescalada de dosis con TOF no esté recogida en su ficha técnica (44), en 3 pacientes de nuestro estudio se redujo la dosis a 5mg cada 24h por remisión de la enfermedad, manteniéndose en todos ellos buen control de la AR hasta final del seguimiento del estudio. Debido a la larga experiencia de utilización de TOF en práctica clínica habitual en otros países, se ha planteado esta reducción de dosis o incluso la interrupción del tratamiento cuando se alcance remisión sustancial de la enfermedad. En la cohorte presentada por Mori *et al.* (114), donde seleccionaron pacientes con largo control de la AR, inicio temprano de tratamiento y en remisión de la enfermedad, a los que se les suspendía TOF u otro FAMEb, observaron un bajo porcentaje de brotes, buen control de los mismos y una baja progresión radiológica a los 3 años. En nuestra cohorte de pacientes, las características de una población más evolucionada, erosiva y refractaria, con inicio más tardío de TOF, descartaron el planteamiento de una suspensión total.

En este estudio no se consiguió demostrar mayor efectividad en los pacientes *naive* frente a los expuestos a tratamiento previo con FAMEb/sd, aunque sí se observó una tendencia favorable en el grupo de pacientes *naive*. El bajo número de pacientes en cada grupo estratificado, como consecuencia del pequeño tamaño muestral del grupo de TOF, podría ser la causa de que las diferencias no alcanzaran significación estadística. La influencia de la exposición previa a FAMEb/sd en la efectividad del tratamiento con TOF ha sido ampliamente descrita en estudios de vida real con resultados dispares (89) (106) (109) (110) (111) (115). En estudios como el de Iwamoto *et al.* (89) el número de FAMEb/sd previos se asoció de forma independiente a una peor respuesta DAS28 con BAR, pero no con TOF, mientras que en Bilgin *et al.* (109) la ausencia de exposición previa a FAMEb/sd fue un factor predictor de buena respuesta. En este sentido, Mueller *et al.* (106), D'Alessandro *et al.* (110), Haraoui *et al.* (111), o Santos-Moreno *et al.* (115) observaron que los pacientes sin exposición previa a FAMEb/sd alcanzaron mejores tasas de respuesta al tratamiento, aunque en el último estudio las diferencias no alcanzaron significación estadística. Por tanto, mientras la efectividad de BAR en pacientes *naive* parece tener mayor respaldo en estudios de vida real (ver apartado 6.2.1) la influencia en la respuesta a TOF no es tan robusta y podría estar indicando diferentes predictores de respuesta a los dos JAKi.

Por último, no se encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento entre los pacientes con y sin FR y/o ACPA; ni entre los pacientes en tratamiento concomitante de TOF con FAMEsc, y aquellos que recibieron TOF en monoterapia. Estos hallazgos son similares a los

publicado en otros estudios (89) (116) (117) (118), con excepción del estudio de Bilgin *et al.* (109), en el que se describe la ausencia de FR como predictor de buena respuesta al tratamiento con TOF.

### 6.3. ANÁLISIS DE COSTES, COSTES ANUALES, Y COSTE-EFECTIVIDAD

El desarrollo en la investigación de nuevos fármacos y técnicas aplicadas en el ámbito sanitario son cada vez más costosas, lo que genera a su vez que su comercialización e implementación suponga un mayor coste para el sistema sanitario.

Los análisis de costes de nuevos medicamentos son de utilidad con el fin de poder discernir cuales son más eficientes, garantizando la sostenibilidad del sistema sanitario y a su vez que el paciente se beneficie del tratamiento más efectivo y beneficioso para su enfermedad y su calidad de vida.

En el caso concreto de la AR, otros factores a tener en cuenta son el curso crónico de la enfermedad y la incorporación reciente de los biosimilares de los primeros FAMEb que, tras su comercialización, han contribuido a una variación en los costes de los fármacos y por tanto en la carga económica de la enfermedad.

La mayoría de los estudios publicados de coste-efectividad de BAR y TOF, son modelos de simulación de costes en distintos escenarios, como la incorporación de BAR (119) (120) o TOF (68) (121) (122) (123) (124) (125) a la secuencia de tratamiento de la AR, o la comparación con otros FAMEb (126) (127) (128) (129) (130). Esto hace complicado comparar los resultados con la bibliografía existente. Además, hay que tener en cuenta que en este estudio se ha utilizado el euro como unidad monetaria en el cálculo de costes y coste-efectividad, existiendo estudios con otras unidades monetarias en función del país de origen.

En nuestro estudio, BAR supuso un coste total de aproximadamente 782.470 euros. Este valor vino determinado principalmente por el mayor número de pacientes en tratamiento, ya que al ponderar por paciente y año se obtuvo un coste de 9.157 euros. El análisis de coste-efectividad nos indica que cada paciente tratado con BAR que alcanzó el objetivo terapéutico supuso un coste de 13.081 euros. Este valor se encuentra por encima del indicador farmacoterapéutico de coste anual por paciente del Servicio de Salud de la CAM, como es lógico, al no conseguir la totalidad de los pacientes la remisión o baja actividad de la enfermedad.

Como se ha mencionado anteriormente, los estudios disponibles de coste-efectividad de BAR en AR son modelos de simulación. En España, el estudio de simulación realizado por Schlueter *et al.* (128), demostró que la utilización de BAR frente a ADA en pacientes con AR de moderada a severa y fracaso previo a FAMEsc, era coste-efectiva. En otro estudio de simulación llevado a cabo en Reino Unido, BAR demostró ser coste-efectivo en el tratamiento de la AR en monoterapia o combinación con MTX en todos los pacientes, salvo los pacientes con mala respuesta a TNFi (120). Van De Laar *et al.* (127), demostró en un estudio de simulación realizado en Países Bajos, que BAR era coste efectivo frente a FAMEb en pacientes con AR refractarios a FAMEsc. Por último, Li *et al.* (119), realizó un estudio de simulación en China añadiendo BAR a distintas secuencias de tratamiento actuales, concluyendo que BAR era coste-efectivo en primera, segunda, tercera y cuarta línea tras fracaso previo con FAMEsc en AR de moderada a grave.

En cuanto al TOF, supuso un coste total de 348.729 euros. Este coste es más discreto debido al pequeño número de pacientes en tratamiento. Cuando se ponderó por paciente y año se obtuvo un coste de 9.469 euros, ligeramente superior a BAR. Sin embargo, el análisis de coste-efectividad nos muestra que cada paciente tratado con TOF que alcanzó el objetivo terapéutico supuso un coste de 18.938 euros, el doble del indicador de coste anual por paciente de la CAM y muy superior al de BAR. Este mayor CEm se debe al mayor PVL de TOF y la menor proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico.

En el caso de TOF la variabilidad de estudios de simulación de costes es más extensa. Existen varios estudios de simulación llevados a cabo en países asiáticos, que han demostrado el coste-efectividad de TOF junto con FAMEsc vs. monoterapia con FAMEsc (122), y vs. ADA o ETN en primera línea (129) (130). En España, Navarro *et al.* (68) realizó un estudio de simulación de distintas secuencias de tratamiento empezando con TOF y en el que se incluían otros fármacos TNFi e inhibidores de la IL-6. TOF demostró ser coste-efectivo tras fracaso previo a FAMEsc y FAMEb en pacientes con AR de moderada a grave, siendo más coste-efectivo en el caso de enfermedad refractaria a TNFi que a inhibidores de la IL-6 (68). Existen otros estudios de simulación de incorporación de TOF a secuencias de tratamiento realizados en otros países que han demostrado el coste-efectividad de TOF en primera, segunda y sucesivas líneas de tratamiento tras fracaso de FAMEsc en el tratamiento de la AR moderada a grave (121) (123) (124) (125).

Respecto a la comparación entre varios JAKi, Atsumi *et al.* (126) publicó recientemente un estudio basado en dos meta-análisis con datos de población global y japonesa, que evaluó el coste-efectividad de BAR, TOF y UPA en pacientes con AR y respuesta inadecuada a

FAMEsc. En este estudio, UPA concomitante con FAMEsc demostró en las semanas 12 y 24 del tratamiento un coste-efectividad (valorado por la remisión de la enfermedad en términos de DAS28PCR y NNT) más favorable, seguido de BAR y por último TOF. Estos hallazgos no son comparables a nuestro estudio, ya que nuestra población incluye mayoritariamente pacientes con respuesta inadecuada o expuestos a FAMEb/sd, y el pequeño tamaño muestral en el grupo de TOF, hace que las diferencias entre ambos deban ser interpretadas con cautela.

Por tanto, apoyándonos en los resultados de nuestro estudio, tanto BAR como TOF han demostrado ser fármacos coste-efectivos, con un perfil más favorable para BAR. La incorporación de los nuevos JAKi, como UPA o FIL, va a tener un papel fundamental en las estrategias de *treat-to-target* y en el coste-efectividad de la AR en los próximos años que habrá que valorar en futuros estudios.

#### 6.4. PERSISTENCIA

La persistencia de los tratamientos permite conocer el tiempo que los pacientes se benefician de un fármaco. En enfermedades de curso crónico, como es el caso de la AR, la persistencia de los distintos tratamientos es fundamental, ya que los fármacos con mayores persistencias van a suponer menos cambios de tratamiento y que los pacientes no agoten las distintas alternativas terapéuticas para tratar su enfermedad (131). Por otro lado, en algunas ocasiones, los datos de persistencia de los fármacos pueden conocerse con mayor certeza en estudios de vida real con periodos de seguimiento más largos, a diferencia de los ensayos clínicos que pueden tener una mayor limitación temporal.

##### 6.4.1. PERSISTENCIA DE BARICITINIB

En nuestra población, BAR demostró una elevada persistencia con una mediana de 31 meses y con la mitad de los pacientes permaneciendo en tratamiento al final del periodo del seguimiento. Las tasas de retención en los meses 6, 12 y 24, fueron 80,3% 62,5% y 50,0%, respectivamente; similares a las descritas en otros estudios observacionales (89) (98) (96) (97) (99) (132) (133) (134), pero inferiores a las descritas por una cohorte japonesa (135) y dos italianas (136) (137), con una supervivencia de BAR superior al 70% a los 2 años. En los primeros 6 meses de tratamiento, estudios como el de Iwamoto *et al.* (89), Takahashi *et al.* (97) y Alten *et al.* (132), reportaron tasas de persistencia que oscilaron entre el 76-87%, destacando que en los tres estudios la población presentó un porcentaje similar de

pacientes *naive* al tratamiento con FAMEb/sd, pero menor en cuanto a tratamiento combinado con FAMEsc, en comparación con nuestro estudio. Por otro lado, las tasas de retención en el mes 12 de los estudios publicados por Hernández-Cruz *et al.* (98), Barbulescu *et al.* (96), Spinelli *et al.* (99), Deprez *et al.* (133) y Scheepers *et al.* (134), oscilaron entre el 40-74%, con patrones de tratamiento similares a los descritos en nuestra cohorte, a excepción de la cohorte australiana de Scheepers *et al.* (134), que presentó menor exposición previa a FAMEb/sd.

Se dispone de pocos estudios de vida real con datos para tiempos de seguimiento más largos (135) (136) (137) (138) (139). En nuestro estudio, alrededor del 40% de nuestra población refractaria que alcanzó el seguimiento de 36 o 48 meses, seguían aún en tratamiento. Mejorando estos resultados, la reciente cohorte italiana multicéntrica retrospectiva con 478 pacientes publicada por de Parisi *et al.* (137), alcanzó una tasa de persistencia del 53,4% a 48 meses. Sin embargo, comparada con nuestra población, esta cohorte presentaba una AR de menor duración, menor prevalencia de seropositividad y menor proporción de pacientes expuestos a FAMEb (variando entre el 1,7-34% según los diferentes fármacos). Por otro lado, en la publicación de Egeberg *et al.* (138), donde se recogieron los datos de una extensa cohorte de pacientes con AR en tratamiento con distintos FAMEb y FAMEsd, la mediana de persistencia para el mes 30 en el grupo de BAR no pudo calcularse ya que no se había alcanzado. De hecho, en las curvas de Kaplan-Meier de este estudio se puede observar como el BAR fue el segundo fármaco en tiempo de persistencia al tratamiento, sólo superado por RTX. Estos resultados, más cercanos a nuestros hallazgos, son llamativos, ya que la proporción de pacientes *naive* en el grupo de BAR fue tan solo del 3% (138). Otro estudio de extensión a largo plazo publicado por Smolen *et al.* (139), describió una tasa de interrupción de BAR a los 36 meses inferior a la nuestra (23% para el BAR en monoterapia y 30% para BAR en combinación con MTX), pero hay que tener en cuenta que los pacientes fueron reclutados en ensayos clínicos, reflejando una población seleccionada lejos del contexto de *real world setting*.

En el análisis de persistencia de los pacientes que suspendieron tratamiento con BAR por pérdida de efectividad se observó una rápida caída en los primeros meses de tratamiento, estabilizándose en los meses posteriores. Este patrón indica que las principales discontinuaciones de tratamiento con BAR podrían clasificarse como fallo primario ya que tiene lugar durante los primeros meses de tratamiento cuando aún no se ha conseguido alcanzar el objetivo terapéutico, al igual que ocurre en otros estudios publicados (90) (96) (97). Las discontinuaciones de tratamiento con BAR debidas a toxicidad fueron más

graduales en el tiempo, indicando que estas se dieron en tratamientos más avanzados de manera similar también a otros estudios publicados (132) (135) (136) (137); y en concordancia con otros JAKi (95) (135) (140). Ambas tendencias pueden observarse además en la curva global de persistencia de BAR.

En nuestro estudio, la presencia o ausencia de FR y/o ACPA no impactó en la persistencia del tratamiento con BAR. No obstante, se observó que la mediana de persistencia en pacientes con estado seropositivo fue de 44 meses, lejos de los menos de 8 meses obtenidos en pacientes con estado seronegativo. Esta tendencia se ha descrito también en una cohorte española (98) y en un estudio multicéntrico italiano (102), pero contrasta con lo publicado en estudio unicentrico reciente, también llevado a cabo en Italia (136).

En los pacientes *naive* al tratamiento con FAMEb/sd, la mediana de persistencia no se alcanzó en el periodo del estudio, lo que indica que estos pacientes se beneficiaron más tiempo del tratamiento con BAR, frente a los que habían recibido FAMEb/sd previamente, donde la mediana de persistencia fue tan sólo de 11 meses. Esta diferencia fue también descrita en el estudio llevado a cabo en España por Hernández Cruz *et al.* (98), y en la exhaustiva revisión de estudios de vida real de Taylor *et al.* (92). Sin embargo, en la cohorte retrospectiva japonesa ANSWER publicada por Ebina *et al.* (135), el número de FAMEb o JAKi previos no afectó a las tasas de retención del tratamiento con JAKi (BAR y TOF), como también se ha descrito en otros estudios que analizan persistencia global de varios JAKi (140). Por el contrario, Iwamoto *et al.* (89) sí encontró impacto de la exposición a FAMEb previos en la persistencia de BAR, pero no de TOF por lo que es posible que los factores que afectan la respuesta clínica y la persistencia a cada uno de los JAKi sean también diferentes. Finalmente, la persistencia al tratamiento de BAR no se vio afectada por su utilización en monoterapia frente a la combinación con FAMEsc, en concordancia con otros estudios con poblaciones similares a nuestro estudio (89) (98) (135), aunque se ha descrito que el tratamiento en combinación podría beneficiar más a la persistencia de BAR que a TOF (89).

#### 6.4.2. PERSISTENCIA DE TOFACITINIB

En el grupo de pacientes en tratamiento con TOF se obtuvo una mediana de persistencia de 39 meses, superior a los 30 meses de la extensa cohorte de Egeberg *et al.* (138), los 25 meses de la cohorte de Bilgin *et al.* (109), o los 22 meses en la cohorte china publicada por Shi *et al.* (141). Estos resultados son llamativos, ya que únicamente la cohorte de Bilgin *et al.* (109) presentó menos refractariedad al tratamiento con FAMEb/sd.

Las tasas de retención obtenida en el grupo de TOF fueron elevadas hasta el mes 36 de tratamiento, donde se mantuvo en un 80%, superior a otros estudios publicados (96) (109) (134) (135). En la cohorte de Fitton *et al.* (95), a los 6 meses de tratamiento la tasa de retención fue tan sólo del 44%, con una población con menor proporción de pacientes *naive* a FAMEb/sd y de tratamiento concomitante con FAMEsc. Otras cohortes con seguimiento hasta el primer año de tratamiento también reportaron tasas de retención menores que oscilaron entre 54-64% (en todas ellas con menor proporción de tratamiento combinado con FAMEsc que nuestra cohorte) (96) (109) (134). Por último, la cohorte de Ebian *et al.* (135) (también con menor proporción de tratamiento combinado con FAMEsc), reportó una tasa de retención del 41% a los dos años de tratamiento. A diferencia de lo que sucedía con BAR, existe un estudio sobre la experiencia de TOF a 5 años en un único centro publicado por Pehlivan *et al.* (113), donde la tasa de retención descrita fue del 54%, en una población menos refractaria a FAMEb/sd.

En la curva de Kaplan-Meier de los pacientes que suspendieron tratamiento con TOF por pérdida de efectividad y por toxicidad, se observó el mismo patrón que en el grupo de BAR: la mayoría de los pacientes que finalizaron TOF por pérdida de efectividad lo hicieron como fallo de efectividad primario durante los primeros meses de tratamiento, mientras que las discontinuaciones de tratamiento por toxicidad fueron más graduales en el tiempo.

Al comparar la persistencia de pacientes con seropositividad y seronegatividad para FR y/o ACPA, se observó una clara tendencia favorable en los pacientes seropositivos con una mediana de casi 39 meses vs. pacientes seronegativos con una mediana de 17 meses. Esta diferencia no alcanzó significación estadística, probablemente por el bajo número de pacientes en tratamiento con TOF, y por tanto en cada subgrupo, y porque ambas curvas se cruzan en los primeros y últimos meses de tratamiento.

Cuando se comparó la persistencia de los pacientes *naive* y con exposición previa a FAMEb/sd, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, sin poder descartar la influencia del tamaño muestral de TOF. Como ya se ha mencionado en el apartado 6.4.1, el impacto de la exposición previa a FAMEb/sd en la persistencia de TOF es menos robusto que con BAR. Algunos estudios no encuentran diferencias (89) (135) (142), frente a otros que hablan de persistencias más largas en los pacientes *naive* a FAMEb/sd (109) (143) (144) (145).

Por último, la persistencia en pacientes en tratamiento con TOF en combinación con FAMEsc fue muy superior respecto a los que recibieron tratamiento en monoterapia, aunque no se

alcanzó significación estadística, debido nuevamente al bajo número de pacientes y al cruce de las curvas. Esta tendencia favorable de mayor persistencia en pacientes tratados con combinación de TOF y FAMEsc coincide con los datos publicados por Bird *et al.* (117) donde, además, la proporción de pacientes con TOF en primera línea fue similar en el grupo de monoterapia y tratamiento combinado (63% y 67%, respectivamente). Por el contrario, Ebina *et al.* (135), no consiguió relacionar el tratamiento combinado con una mayor persistencia, con una proporción de pacientes *naive* a FAMEb/sd similar a la descrita en nuestro estudio.

## 6.5. ADHERENCIA

La adherencia al tratamiento farmacológico puede influir en su efectividad y depende de varios factores. La Organización Mundial de la Salud clasifica los factores predictores de adherencia en cinco grupos: factores sociales y económicos, relacionados con el sistema sanitario y equipo asistencial, con la enfermedad, con el tratamiento, y con el paciente (146).

BAR se administra en una dosis por vía oral de 4 mg cada 24 horas, pudiendo desescalar a 2mg cada 24 horas en pacientes mayores de 75 años o que alcanzan remisión o baja actividad de la enfermedad (45); mientras que TOF se administra también por vía oral a una dosis de 5 mg dos veces al día (44). Esta diferencia en la posología de administración diaria respecto a los FAMEb, que se administran más espaciados en el tiempo, puede ser un factor determinante en la adherencia al tratamiento con BAR y TOF.

Otro factor determinante en la adherencia al tratamiento con JAKi, es la complejidad del tratamiento concomitante de los pacientes con AR, derivada de las comorbilidades que pueden presentar.

Por tanto, es muy relevante detectar pacientes no adherentes y los posibles factores relacionados. De esta manera se pueden evitar posibles fracasos terapéuticos, cambios a otros tratamientos, agotamiento de las opciones terapéuticas y aumento de costes.

La adherencia al tratamiento con BAR fue muy elevada rozando el 100%, tanto expresada por la TPM, como estimada por el CQR5. En el caso de TOF, aunque los datos de adherencia son ligeramente inferiores medidos por ambos métodos, también se pueden considerar adecuados al estar en torno al 80%. Esta menor adherencia al tratamiento con TOF puede deberse a la administración dos veces al día, la cual puede favorecer los olvidos de medicación por parte de los pacientes respecto a la administración única diaria de BAR.

Marras *et al.* (147), realizó un estudio en España con fármacos antirreumáticos orales (en el que no se incluyeron JAKi), donde se reportó una tasa de adherencia de un 79% estimada por el CQR5, dato inferior al obtenido para BAR, pero similar al de TOF.

Hasta el momento, apenas existen estudios de adherencia al tratamiento específicos de JAKi en AR y en vida real, siendo los resultados de adherencia bastante dispares entre ellos. Algunos reportaron altas tasas de adherencia en AR, como el de Codes-Méndez *et al.* (148), realizado en España con BAR y TOF, donde la TPM fue de 91% en ambos grupos, o el estudio prospectivo de Barbich *et al.* (149), que estimó un 83% de pacientes adherentes al tratamiento con TOF según el CQR5.

Por el contrario, otros estudios reportaron tasa menores o bajas de adherencia como el llevado a cabo por Harnett *et al.* (150), donde entre un 60-70% de pacientes en tratamiento con TOF presentaron una TPM>80%; o el realizado en Estados Unidos por Bergman *et al.* (151), donde solamente un 32% de pacientes fueron adherentes en el grupo de BAR y un 43% en el grupo de TOF (adherencia medida por la proporción de días de tratamiento cubiertos). Por último, un reciente estudio de adherencia comparativo entre TOF y TNFi en pacientes con AR, estimó el porcentaje de pacientes no adherentes en 15% y 30%, respectivamente, concluyéndose que no existían diferencias entre ambos grupos de pacientes (152).

En el presente estudio no se llevó a cabo un análisis de las variables que podía influir en la adherencia, ya que las tasas de adherencia fueron notablemente altas. Marras *et al.* (147), identificó en su estudio al perfil de pacientes no adherentes como pacientes jóvenes y hombres. Por otro lado, Barbich *et al.* (149), identificó la edad avanzada como variable relacionada con la no adherencia al tratamiento. Estos perfiles apoyarían alta adherencia al tratamiento con JAKi en nuestra población, donde nuestros pacientes presentaban una edad media de 60 años y eran predominantemente mujeres.

## 6.6. SEGURIDAD

Como se ha mencionado anteriormente, los JAKi ejercen su acción a nivel intracelular en las cascadas de señalización, a diferencia de los FAMEb que se unen a receptores extracelulares o proteínas circulantes. Ambos van a producir finalmente una interferencia en el sistema inmune del paciente, la cual es responsable de la propia acción del fármaco contra la enfermedad, pero que también va a ser responsable de sus posibles EA. Esta diferencia en el mecanismo de acción hace necesario conocer bien el perfil de toxicidad de los JAKi ya que,

a pesar de compartir EA con los FAMEb, pueden presentar algunos propios y su manejo es clave en el seguimiento de los pacientes. Por otro lado, la reciente alerta emitida por las agencias reguladoras sobre el riesgo CV y de malignidad en los pacientes tratados con TOF (56), así como los resultados de estudios de seguridad llevados a cabo con BAR (63) y TOF (55) hace necesaria la farmacovigilancia y seguimiento de los aspectos que conciernen a la seguridad de los JAKi.

La comparación con estudios similares publicados en el contexto de vida real supone un reto, ya que se trata de cohortes con periodos de seguimiento más cortos que los nuestros y no estiman TI ajustadas por exposición. Por lo tanto, debemos utilizar publicaciones de bases de datos o registros nacionales, teniendo en cuenta que los valores de este estudio reflejan IR crudos y no estandarizados

#### 6.6.1. SEGURIDAD DE BARICITINIB

BAR demostró un buen perfil de seguridad, puesto que, aunque más de la mitad de los pacientes tuvo algún EA, en la mayoría de los casos se trató de EA leves-moderados y sólo en nueve pacientes se registró EAG. Además, cuando el número de EA se ajusta por 100 pacientes-año, las TI de EA se aproximan más a las publicadas en los análisis integrados de seguridad de los ensayos clínicos y estudios de extensión, o en grandes bases de datos de vida real. Respecto a suspensiones por toxicidad se llevó a cabo en trece pacientes, lo que supuso 2,8 (IC 95% 2,7-2,9) interrupciones por cada 100 paciente-año. Este dato es algo inferior al obtenido en el estudio de la cohorte JAK-pot (153). Además, en este estudio, se evaluaron las interrupciones de tratamiento con JAKi y otros FAMEb, y no se encontraron mayores tasas en el grupo de JAKi frente a TNFi ni otros FAMEb (4,3 vs. 3,3 vs. 4,4 interrupciones por cada 100 paciente-año, respectivamente) (153).

El principal EA descrito en el grupo de BAR fue la anemia, acompañada además de una disminución significativa de los valores de hemoglobina desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento. Estos resultados contrastan con los descritos por Takahashi *et al.* (97), y Deprez *et al.* (133), quienes detallan una normalización de los valores de hemoglobina tras la disminución inicial de los primeros meses de tratamiento. La anemia producida por BAR se puede atribuir a su propio mecanismo de acción, ya que inhibe la isoenzima JAK2 asociada al receptor de la eritropoyetina, lo que produce una disminución de su acción, y consiguientemente una disminución en la síntesis de hemoglobina (154). No se observó

variación significativa de linfocitos y neutrófilos durante el tratamiento con BAR similar a otros estudios publicados (97) (133).

El segundo EA más frecuente fue la infección, siendo el HZ el tipo de infección con mayor incidencia (TI por 100 pacientes-año 2,7 [IC 95% 2,4,-3,0]), y una de las principales causas de interrupción del tratamiento con BAR. Estos datos se sitúan entre los más bajos de los márgenes descritos en otros estudios, donde la TI osciló entre 0-8-4 por 100 pacientes-año (89) (97) (155) (156) (157) (158). En una revisión sistemática y meta-análisis de BAR, TOF y UPA, publicado por Bechamn *et al.* (159), el riesgo de infección por HZ fue superior para BAR respecto a los otros JAKi, pero no se consiguió alcanzar la significación estadística. Hay que mencionar que, en nuestro estudio, todos los pacientes que presentaron HZ salvo uno, estaban en tratamiento con GC en el momento de la infección. La edad avanzada y el tratamiento concomitante con GC han sido descritos como factores de riesgo para la infección con HZ en pacientes en tratamiento con JAKi (160). En la actualidad se recomienda la vacunación contra el HZ en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con JAKi, y se podría considerar en aquellos que ya están en tratamiento activo (161).

El aumento de colesterol fue el tercer EA más frecuente, sin embargo, no se reportó ningún evento CV mayor. Este aumento se puede explicar por la inhibición de la isoenzima JAK1, la cual está asociada al receptor de IL-6, entre otros receptores de IL. La IL-6 estimula la movilización de ácidos grasos hacia tejidos periféricos, disminuyendo su concentración plasmática, por lo que la inhibición de su acción generaría el efecto contrario (162). A pesar de ello, en el meta-análisis publicado por Qiu *et al.* (163), no se consiguió demostrar asociación entre el aumento del riesgo CV y el aumento del colesterol producido por BAR (ni del tipo LDL, ni del tipo *high-density lipoprotein-cholesterol* [HDL]). En relación a los EAG CV, además del ensayo Surveillance llevado a cabo con TOF, existen otros estudios con JAKi en contexto de vida real en los que se ha descrito un aumento del riesgo de evento CV mayor o tromboembolismo en pacientes mayores de 65 años y con presencia de factores de riesgo CV clásicos (164) (165) (166). En nuestro estudio, no se registró ningún evento CV mayor y únicamente se reportó un evento trombótico en el grupo de BAR (oclusión de vena retiniana superior), en concordancia con el estudio de Salinas *et al.* (167) en el que se llevó a cabo una evaluación de los eventos CV mayores y tromboembolismos en varias bases de datos en práctica clínica habitual con BAR (0,22 y 0,26 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente).

Por último, mencionar que tres pacientes interrumpieron el tratamiento con BAR por diagnóstico de cáncer durante el estudio (dos pacientes por carcinoma de pulmón y una

paciente por carcinoma de mama). Esto supone una TI por cada 100 pacientes-año de 1,1 (IC 95% 0,8-1,4), una cifra similar a otros estudios publicados con TI por 100 pacientes-año que oscilan entre 1, 1-0,6 (94) (155). Los dos pacientes con carcinoma de pulmón tenían  $\geq 65$  años y eran fumadores, condición que hubiese contraindicado el tratamiento con BAR siguiendo las recomendaciones actuales.

#### 6.6.2. SEGURIDAD DE TOFACITINIB

A pesar de que el 80% de los pacientes tratados con TOF presentaron algún EA, la mayoría de ellos fueron EA leves-moderados y sólo dos pacientes presentaron EAG. Por otro lado, sólo en 4 pacientes se suspendió el tratamiento por toxicidad, correspondiendo a 4,7 (IC 95% 4,4-5,0) interrupciones por cada 100 pacientes-año, similar a los datos de la cohorte JAK-pot (153).

El EA más frecuente en los pacientes en tratamiento con TOF fue la anemia, con una disminución no significativa de la hemoglobina durante el seguimiento, aunque sólo en un paciente, la anemia grado 1 supuso la interrupción definitiva del tratamiento. En otros estudios similares, también se observó esta disminución de la hemoglobina, como en el de Mueller *et al.* (106), y Deprez *et al.* (133), aunque en este último los valores se normalizaron tras la disminución inicial y en ninguno de ellos se interrumpió tratamiento por anemia. Aunque TOF inhibe con menor selectividad que BAR la isoenzima JAK2, una cierta inhibición podría explicar la alteración de los valores de hemoglobina (154). En el presente estudio no se observaron fenómenos de linfopenia o neutropenia, descritas con una baja TI en otros estudios, como en el publicado por Bilgin *et al.* (109) (6 por cada 100 pacientes-año y 1 por cada 100 pacientes-año, respectivamente); y por Mueller *et al.* (106) (linfopenia en 3 por cada 100 pacientes-año).

Las infecciones fueron el segundo EA más prevalente en los pacientes tratados con TOF, siendo el HZ el principal agente causal (TI 2,3 [1,8-2,8] por 100 pacientes-año), al igual que en otros estudios publicados, en los que la incidencia por 100 pacientes-año oscila entre 0,6-10,2 (109) (111) (113) (157) (158) (168) (169) (170) (171) (172). Al igual que en BAR, los dos pacientes que presentaron HZ estaban en tratamiento con GC en el momento de la infección. Además, estos pacientes presentaron tres características que se han descrito como factores de riesgo para padecer infección por HZ durante el tratamiento con TOF: edad avanzada (por encima de 65 años), elevada proporción de mujeres y elevada proporción de tratamiento concomitante con FAMEsc (172) (173). Recientemente, Tanaka *et al.* (174),

demostró en su estudio la relación entre la linfopenia y el riesgo de infección por HZ, de tal manera que aquellos pacientes con valores de linfocitos  $<0,5 \times 10^3$  células/ $m^3$ , presentaban un riesgo incrementado de desarrollar infección por HZ con una hazard ratio (HR) de 3,32 (IC 95% 0,70-15,68). Al igual que en pacientes con FAMEb, la vigilancia de posibles infecciones en los pacientes tratados con TOF debe extremarse, ya que un riesgo incrementado de infección con TOF ha sido descrito por varios autores como Pawar *et al.* (175) (con una HR asociada a TOF de 1,41 [IC 95% 1,15-1,73] vs. ETN, de 1,20 [IC 95% 0,97-1,49] vs. ABT, de 1,23 [IC 95% 0,94-1,62] vs. GOL, y 1,17 [IC 95% 0,89-1,53] vs. TCZ); y Balanescu *et al.* (176) (con una HR de 1,28 [IC 95% 1,18-1,38] en el grupo de pacientes en tratamiento con TOF vs. los pacientes en tratamiento con TNFi).

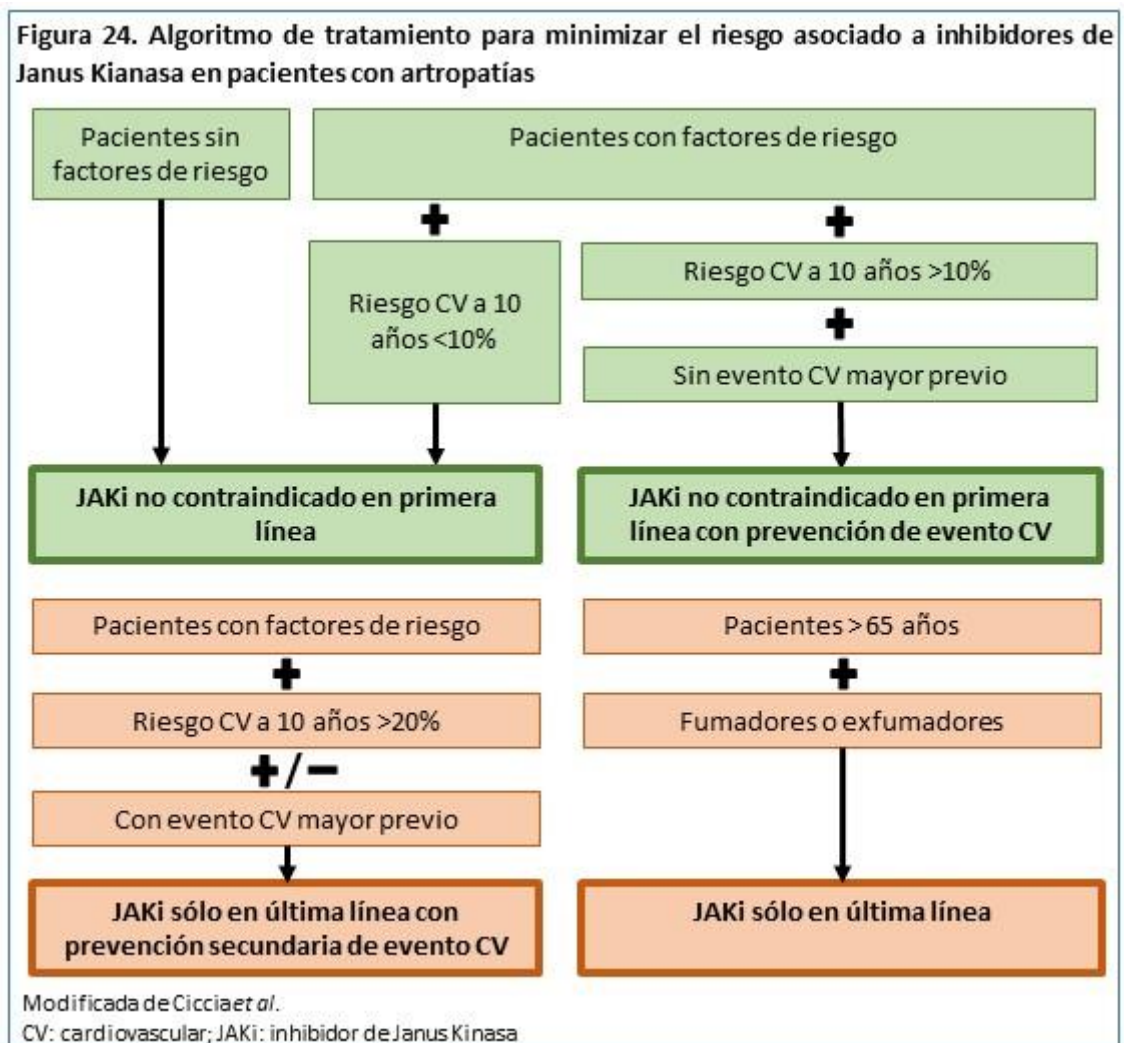
El aumento de los niveles de colesterol fue otro de los EA observados en el grupo de TOF (109). Sin embargo, sólo en un paciente se diagnosticó un evento tromboembólico (trombosis de la vena central retiniana), que requirió suspender el tratamiento, y no se registraron eventos CV mayores. Esto supuso una baja tasa de eventos tromboembólicos, similar a otros estudios publicados con TI inferiores a 1 (105) (111) (177) (178). La relación entre el tratamiento con TOF y un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos ha sido ampliamente analizada en estudios observacionales (164) (165) (166) (171) (179) (180) (181). Además, los datos ya descritos para BAR apuntan a un posible efecto de clase, en el que Goldman *et al.* (166), describieron que la mayoría de los eventos CV ocurrían durante el primer año de tratamiento con JAKi.

En el año 2021 se llevó a cabo un ensayo aleatorizado post-autorización para evaluar la seguridad de TOF vs. TNFi, en pacientes con AR con 50 o más años y algún factor de riesgo CV asociado. Los resultados de este estudio publicados en el año 2022, mostraron un aumento de los eventos CV mayores, incluidos los infartos agudos de miocardio en los pacientes tratados con TOF respecto a los tratados con TNFi (55). Por esta razón, las agencias reguladoras española y europea emitieron una nota informativa alertando de estos hallazgos, y recomendando que TOF sólo debe utilizarse si no se dispone de una alternativa terapéutica adecuada en aquellos pacientes mayores de 65 años, fumadores o exfumadores, o con factores adicionales de riesgo CV (56).

En nuestra cohorte no se reportó ningún caso de neoplasia en el grupo de TOF durante el periodo de estudio, aunque el tamaño muestral fue muy limitado. En este sentido, la cohorte multicéntrica de Uchida *et al.* (160), que reunió 296 pacientes en tratamiento con JAKi, registró 11 casos de cáncer. En el ensayo Surveillance (55), ya mencionado, que evaluó la seguridad del TOF vs. TNFi, se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas en el

grupo de TOF, excluyendo CPNM, y en particular de cáncer de pulmón, en pacientes mayores de 65 años y fumadores o exfumadores. Por ello, la EMA y la AEMPS recomendaron en el año 2022, la utilización de TOF sólo cuando no se disponga de otra alternativa terapéutica en pacientes mayores de 65 años y con antecedentes de malignidad y/o tabaquismo (56).

En enero de 2024, y en base a toda la evidencia acumulada, Ciccía *et al.* (182) proponen un algoritmo de tratamiento con cualquier JAKi en enfermedades reumáticas (Figura 24). En sus recomendaciones, el uso de JAKi debe estar guiado por una correcta estratificación de los pacientes según la estimación del riesgo de enfermedad CV a 10 años o de cáncer de pulmón asociada al tabaquismo.



## 6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Las principales limitaciones del estudio son aquellas inherentes al diseño observacional y parcialmente retrospectivo del mismo: el escaso control de los posibles factores de confusión sobre los resultados del estudio, los posibles sesgos de selección, clasificación y seguimiento y los datos perdidos por no estar disponibles en la HCE.
- No disponemos de grupo control sin exposición a BAR o TOF.
- El diseño unicéntrico limita la generalización de resultados, aunque los resultados son bastante consistentes con otros estudios unicéntricos y multicéntricos realizados en nuestro país (98) (100) (101).
- El tamaño muestral del grupo de pacientes tratados con TOF fue muy pequeño, lo que limitó el análisis estadístico de alguno de los objetivos del estudio. Los resultados preliminares del estudio Surveillance (55) liberados de forma temprana por el comité de farmacovigilancia de la EMA o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (56), con las consiguientes alertas sobre el tratamiento con TOF en determinados pacientes, pudo influir en su menor utilización en vida real.
- No se incluyeron en el estudio variables como el tabaco, el índice de masa corporal antecedentes de malignidad u otras variables que pudieron ser confusoras en la interpretación de los resultados de efectividad, persistencia o seguridad.
- Para la medida de la efectividad de los JAKi se utilizó la variación del DAS28PCR. No se incluyeron otras medidas de efectividad como el SDAI o el CDAI, que son más exigentes a la hora de definir remisión.
- Para el análisis de costes se tuvo en cuenta únicamente los costes directos de los fármacos. No se tuvieron en cuenta otros costes médicos directos, ni tampoco costes indirectos. Además, la ausencia de índices de discapacidad o calidad de vida no permitió el cálculo de AVAC que hubiera mejorado la evaluación económica con un análisis de coste-utilidad.

## 7. CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

1. En condiciones de práctica clínica real, BAR y TOF se utilizaron mayoritariamente en una población con AR de larga evolución, moderado grado de actividad, con elevada proporción de seropositividad, enfermedad erosiva y manifestaciones extraarticulares, y con exposición previa a más de un FAMEb/sd. Estas características se relacionan con una AR de evolución más severa y con mayor dificultad para conseguir los objetivos terapéuticos. Ambos JAKi fueron prescritos principalmente en concomitancia con FAMEsc.
2. El tratamiento con BAR y TOF demostró efectividad en esta población, con una disminución media significativa del DAS28PCR y una alta tasa de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico de baja actividad o remisión de la enfermedad a los 6, 12 y 24 meses.
3. BAR demostró mayor efectividad en pacientes *naive* al tratamiento con FAMEb/sd, un hallazgo que no se consiguió demostrar con TOF, donde el número de pacientes en cada subgrupo del análisis estratificado fue más reducido.
4. Tanto BAR como TOF demostraron ser tratamientos coste-efectivos, con un perfil más favorable para BAR, aunque el tamaño limitado de la población expuesta a TOF obliga a interpretar con cautela estas diferencias.
5. En este estudio a largo plazo, BAR y TOF demostraron alta supervivencia, con una mediana de persistencia global de 2,7 y 3,2 años respectivamente. La persistencia de BAR fue significativamente mayor en pacientes *naive* frente a aquellos con exposición previa a FAMEb/sd, con una tendencia similar para TOF que no alcanzó significación estadística.
6. La adherencia al tratamiento con ambos JAKi, medida tanto por la tasa media de posesión como por el *Compliance Questionnaire for Rheumatology*, fue notablemente elevada, con un cumplimiento superior para BAR.
7. En condiciones de práctica real, TOF y BAR presentaron un perfil de seguridad aceptable, en una población no seleccionada por las recomendaciones más recientes de las agencias reguladoras para evitar riesgo de efectos adversos graves y que obligan a valorar el riesgo-beneficio en determinados subgrupos de pacientes.
8. En nuestra experiencia de vida real a largo plazo, todos los hallazgos soportan una buena relación riesgo-beneficio del tratamiento de la AR con los JAKi BAR y TOF. Las

limitaciones en el diseño y el tamaño muestral exigen cautela a la hora de generalizar los resultados.

## 8. BIBLIOGRAFÍA



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Tornero Molina, J. Reumatología: concepto. Historia y clasificación de las enfermedades reumáticas. En: Tratado de enfermedades reumáticas. Eds. Balsa, Díaz-González, Alvaro-Gracia, Bustabad, Carreira, Gómez Puerta, Mena, Pérez Ruiz. Capítulo 1, 3-8. 2022. Editorial médica Panamericana SA. ISBN: 978-84-1106-033-2.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
3. Lee DM, Weinblat ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06075-5.
4. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, *et al*. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(2):90-96. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.06.009.
5. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, *et al*. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020;10(1):2155. DOI: 10.1038/s41598-020-76511-6.
6. García de Yébenes MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio-sanitario. *Reumatol Clin Supl*. 2018;14(2):3-6.
7. Firestein G, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017; 46(2):183-96. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.006.
8. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:2661–70. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa232.
9. Sánchez-Ramón S, Javier López-Longo F, Carreño L. Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines. *Reumatol Clin*. 2011;6S3:S20-4. DOI: 10.1016/j.reuma.2010.11.010.
10. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):ITC1-ITC16. DOI: 10.7326/AITC201901010.

11. Ortiz García A. Artritis reumatoide: clínica y diagnóstico. En: Tratado de enfermedades reumáticas. Eds. Balsa Criado A, Díaz-González F, Alvaro-Gracia Álvaro JM, Bustabad Reyes S, Carreira Delgado P, Gómez Puerta JA, Mena Vázquez N, Pérez Ruiz F. Capítulo 55, 388-396. 2022. Editorial Médica Panamericana SA. ISBN: 978-84-1106-033-2.
12. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Med Clin North Am.* 2021;105(2):355-65. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.10.006.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovitis J, Felson DT, Bingham CO, *et al.* American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. DOI: 10.1002/art.27584.
14. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:vi5-9. DOI: 10.1093/rheumatology/kes279
15. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic DMARDs. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762–84. DOI: 10.1002/art.23721.
16. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, *et al.* Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919.
17. Cardiel MH. Estrategia « treat to target » en la artritis reumatoide: beneficios reales. *Reum Clin [Internet]. SEGO.* 2013;9(2):101–5.
18. Aletaha D, Smolen J. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.
19. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, *et al.* Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in development disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916-20. DOI: 10.1136/ard.49.11.916.
20. van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20(3):538-41.

21. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S40-S44.
22. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, *et al*. DAS28 using CRP underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using ESR in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1221-6. DOI: 10.1136/ard.2006.063834.
23. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):407-9. DOI: 10.1136/ard.2006.054205.
24. Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuña R, Lopez-Bote JP, Humbría A, Carmona L, *et al*. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):769-75.
25. Castrejón I, Ortiz AM, Toledano E, Castañeda S, García-Vadillo A, Patiño E, *et al*. Estimated cutoff points for the 28-joint disease activity score based on C-reactive protein in a longitudinal register of early arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1439-43. DOI: 10.3899/jrheum.091333.
26. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, *et al*. Validation of the DAS28 and EULAR response criteria based on C against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):954-60. DOI: 10.1136/ard.2007.084459.
27. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):745-57,vii-viii. DOI: 10.1016/j.rdc.2009.10.001.
28. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, *et al*. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):727-35. DOI: 10.1002/art.1780380602.
29. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, *et al*. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57. DOI: 10.1093/rheumatology/keg072.

30. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
31. Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. [En línea] <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>. Acceso: 12 de junio del 2022.
32. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, *et al*. 2012 Update of the 2008 ACR for the Use of DMARDs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care Res*. 2012;64(5):625–39. DOI: 10.1002/acr.21641.
33. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St. Clair EW, Arayssi T, Carandang K, *et al*. American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73:924–39. DOI: 10.1002/acr.24596.
34. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, *et al*. EULAR recommendations for the management of RA with s/bDMARDs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. DOI: 10.1136/ard-2022-223356.
35. Moura MDG, Lopes LC, Silva MT, Barberato-Filho S, Motta RHL, Bergamaschi CC. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine*. 2018;97:e12658. DOI: 10.1097/MD.00000000000012658.
36. Hua C, Buttgereit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Current status and future studies. *RMD Open*. 2020;6:e000536. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000536.
37. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. DOI: 10.3390/cells10112857.
38. Castañeda S, González-Álvaro I. Novedades en el panorama terapéutico de la Artritis Reumatoide. *Reumatol Clin*. 2017;13(2):63-65. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.02.001.
39. Monti S, Klersy C, Gorla R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Pellerito R, *et al*. Factors influencing the choice of first and second line biologic for treatment of rheumatoid arthritis: Real-life data from the LORHEN registry. *Clin. Rheumatol*. 2017;36:753–61. DOI: 10.1007/s10067-016-3528-y.

40. Morán-Álvarez P, Arroyo-Palomo J, Revenga Martínez M, Bachiller Corral FJ, Vázquez Díaz M. Artritis reumatoide: tratamiento. *Medicine*. 2021;13(30):1681-93. DOI: 10.1016/j.med.2021.03.028
41. Akram MS, Pery N, Butler L, Shafiq MI, Batool N, Rehman MFU, *et al*. Challenges for biosimilars: focus on rheumatoid arthritis. *Crit Rev Biotechnol*. 2021;41(1):121-53. DOI: 10.1080/07388551.2020.1830746.
42. Damsky W, Peterson D, Ramseier J, Al-Bawardy B, Chun H, Proctor D, *et al*. The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):814-26. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.022.
43. Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Di Paolo JA. JAK selectivity and implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:865–75. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219012.
44. Agencia Española de Medicamentos y Productor Sanitarios (AEMPs). Ficha técnica del Xeljanz (Tofacitinib). [En línea] [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171178003/FT\\_1171178003.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html). Acceso: 12 de junio del 2022.
45. Agencia Española de Medicamentos y Productor Sanitarios (AEMPs). Ficha técnica del Olumiant (Baricitinib). [En línea] [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170010/FT\\_1161170010.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170010/FT_1161170010.pdf). Acceso: 12 de junio del 2022.
46. Agencia Española de Medicamentos y Productor Sanitarios (AEMPs). Ficha técnica del Rinvoq (Upadacitinib). [En línea] [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191404001/FT\\_1191404001.html#5-propiedades-farmacologicas](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html#5-propiedades-farmacologicas). Acceso: 12 de junio del 2022.
47. Agencia Española de Medicamentos y Productor Sanitarios (AEMPs). Ficha técnica del Jyselec (Filgotinib). [En línea] [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1201480001/FT\\_1201480001.html#4-datos-cl-nicos](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1201480001/FT_1201480001.html#4-datos-cl-nicos). Acceso: 12 de junio del 2022.

48. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, *et al.* Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507. DOI: 10.1056/NEJMoa1109071.

49. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, *et al.* Tofacitinib in combination with nonbiologic DMARDs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:253-61. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.

50. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, *et al.* Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:508-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112072.

51. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, *et al.* Tofacitinib in patients with RA receiving methotrexate: twelve-month data from a 24 month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559-70. DOI: 10.1002/art.37816.

52. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, *et al.* Tofacitinib in combination with MTX in patients with active RA with an inadequate response to TNFi: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.

53. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley J, Gruben D, *et al.* Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2377-86. DOI: 10.1056/NEJMoa1310476.

54. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, *et al.* Efficacy and safety of TOF monotherapy, TOF with MTX, and ADA with MTX in RA: a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):457-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5.

55. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, *et al.* Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927.

56. Agencia Española de Productos Sanitarios (AEMPs). Xeljanz: Aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares y neoplasias malignas con tofacitinib frente a TNFi. [En línea]

<https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2021/DHPC-XELJANZ.pdf>. Acceso: 16 de julio del 2022.

57. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, *et al.* Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance Annals of the Rheumatic Diseases 2023;82:901-910. DOI: 10.1136/ard-2022-223715.

58. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, *et al.* Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history. of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):119-129. DOI: 10.1136/ard-2022-222259.

59. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, *et al.* Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With RA and No or Limited Prior DMARDs Treatment. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):506-17. DOI: 10.1002/art.39953.

60. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, *et al.* Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2017;376:652-62. DOI: 10.1056/NEJMoa1608345.

61. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, *et al.* Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum. 2017;76:88-95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210094.

62. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivicio C, Krogulec M, Xie L, *et al.* Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2016;374(13):1243-52. DOI: 10.1056/NEJMoa1507247.

63. Taylor PC, Bieber T, Alten R, Witte T, Galloway J, Deberdt W, *et al.* Baricitinib Safety for Events of Special Interest in Populations at Risk: Analysis from Randomised Trial Data Across Rheumatologic and Dermatologic Indications. Adv Ther. 2023;40(4):1867-83. DOI: 10.1007/s12325-023-02445-w.

64. Ferriols Lisart, R. Curso On-Line de la SVFH: Actualización de Procesos Transversales de La Farmacia Hospitalaria: Farmacoeconomía. [En línea] <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/12/M%c3%93DULO-6.-FARMACOECONOM%c3%8dA.pdf>. Acceso: 16 de julio del 2022.
65. Erraste F. Principios de Gestión Sanitaria. Ed. Díaz de Santos. 1997. Madrid.
66. Soto J. Gasto farmacéutico en España: Presente y futuro. Módulo 1. Análisis farmacoeconómico: principios y prácticas. Pharmacoeconomics Formación Médica Continuada.2005: 3-9.
67. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, *et al.* Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum.* 2003;15;49(1):64-70. DOI: 10.1002/art.10905.
68. Navarro F, Martínez-Sesmero JM, Balsa A, Peral C, Montoro M, Valderrama M, Gómez S, *et al.* Cost-effectiveness analysis of treatment sequences containing tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Clin Rheumatol.* 2020;39(10):2919-30. DOI: 10.1007/s10067-020-05087-3.
69. Leon L, Abasolo L, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA, Hernández-García C. Direct medical costs and its predictors in EMAR-II cohort. *Reumatol Clin.* 2018;14(1):4-8. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.09.006.
70. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Clasificación Hospitales - Cluster. [En línea]. [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2008/CLASIFICACION\\_HOSPITALESCLUSTER.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2008/CLASIFICACION_HOSPITALESCLUSTER.pdf). Acceso: 01 de julio de 2024.
71. Bosques-Padilla FJ, Corral-Guerreo LC. Efectividad vs. eficacia: ¿es tiempo de cambiar nuestra forma de pensar?. *Med Univers.* 2013;15(60):99-100.
72. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care.* 2013;51(8 Suppl 3):S11-21. DOI: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a.

73. Ibarra Barrueta O, Navaro Ruiz A. Definición e importancia de la adherencia. En: Lo que debes sobre la adherencia al tratamiento. Eds. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Capítulo 1, 5-12. 2017. Euromedice Vivactis. ISBN: 978-84-697-7198-3.
74. World Health Organization. (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. [En línea]. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>. Acceso 12 de junio del 2022.
75. Martínez-López de Castro N, Álvarez-Payero M, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, Piñeiro-Corrales G, Pego Reigosa JM, *et al.* Adherence to biological therapies in patients with chronic inflammatory arthropathies. *Fam Hosp.* 2019;43(4):134-9. DOI: 10.7399/fh.11183.
76. de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, van der Linden S. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2469-75.
77. Hughes LD, Done J, Young A. A 5-item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) successfully identifies low adherence to DMARDs. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:286. DOI: 10.1186/1471-2474-14-286.
78. Fernández-Avila DG, Accini M, Tobón M, Moreno S, Rodríguez V, Matín Gutierrez J. Validación y calibración al español del CQR para la adherencia a la terapia antirreumática en grupo pacientes colombianos con AR. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;26(2):105-10. DOI: 10.1016/j.rcreu.2019.03.001.
79. United States Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017. [En línea] [https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE\\_v5.pdf](https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE_v5.pdf). Acceso: 19 de diciembre de 2022.
80. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102776. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102776.
81. Shiraishi M, Fukuda T, Igarashi T, Tokashiki T, Kayama R, Ojiri H. Differentiating Rheumatoid and Psoriatic Arthritis of the Hand: Multimodality Imaging Characteristics. *Radiographics.* 2020;40(5):1339-54. DOI: 10.1148/rg.2020200029.

82. McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet*. 2021;398(10302):803-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00438-4.
83. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102400. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102400.
84. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):174-87. DOI: 10.1016/j.berh.2018.10.005.
85. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, *et al*. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(2):102735. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102735
86. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, Watson KD, Lunt M, Buch MH, *et al*. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1405-12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213378.
87. Chaves Chaparro LM, Salvatierra Ossorio J, Raya Álvarez E. Factores predictores de respuesta a terapias biológicas en la artritis reumatoide [Predictors of response to biologic therapies in rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin*. 2011;7(2):141-4. DOI: 10.1016/j.reuma.2010.11.004.
88. Miyazaki Y, Nakano K, Nakayamada S, Kubo S, Inoue Y, Fujino Y, *et al*. Efficacy and safety of tofacitinib versus baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1130-1136. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219699.
89. Iwamoto N, Sato S, Kurushima S, Michitsuji T, Nishihata S, Okamoto M, *et al*. Real-world comparative effectiveness and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):197. DOI: 10.1186/s13075-021-02582-z.
90. Rosas J, Senabre-Gallego JM, Santos-Soler G, Bernal JA, Pons Bas A. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Conventional Synthetic DMARDs and/or Biological DMARDs: Data from a Local Registry. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;S1699-258X(20)30088-7. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.04.011.

91. Lauper K, Iudici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, *et al.* Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(10):1358-66. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222586.
92. Taylor PC, Laedermann C, Alten R, Feist E, Choy E, Haladyj E, *et al.* A JAK Inhibitor for Treatment of Rheumatoid Arthritis: The Baricitinib Experience. *J Clin Med.* 2023;12(13):4527. DOI: 10.3390/jcm12134527.
93. Hernández-Cruz B, Kiltz U, Avouac J, Treuer T, Haladyj E, Gerwien J. *et al.* Literature Review of Real-World Evidence on Baricitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2023;10(6):1417-57. DOI: 10.1007/s40744-023-00591-9.
94. Takagi M, Atsumi T, Matsuno H, Tamura N, Fujii T, Okamoto N. Safety and Effectiveness of Baricitinib for Rheumatoid Arthritis in Japanese Clinical Practice: 24-Week Results of All-Case Post-Marketing Surveillance. *Mod Rheumatol.* 2022:roac089. DOI: 10.1093/mr/roac089.
95. Fitton J, Melville AR, Emery P, Nam JL, Buch MH. Real-world single centre use of JAK inhibitors across the rheumatoid arthritis pathway. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(9):4048-54. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa858.
96. Barbulescu A, Askling J, Chatzidionysiou K, Forsblad-d'Elia H, Kastbom A, Lindström U, *et al.* Effectiveness of baricitinib and tofacitinib compared with bDMARDs in RA: results from a cohort study using nationwide Swedish register data. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(10):3952-62.
97. Takahashi N, Asai S, Kobayakawa T, Kaneko A, Watanabe T, Kato T, *et al.* Predictors for clinical effectiveness of baricitinib in AR patients in routine clinical practice: data from a Japanese multicenter registry. *Sci Rep.* 2020;10(1):21907. DOI: 10.1093/rheumatology/keac068.
98. Hernández-Cruz B, Rosas J, Díaz-Torné C, Belzunegui J, García-Vicuña R, Inciarte-Mundo J, *et al.* Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes of Baricitinib in RA Patients in Spain: Results of a Multicenter, Observational Study in Routine Clinical Practice (The ORBIT-RA Study). *Rheumatol Ther.* 2022;9(2):589-608. DOI: 10.1007/s40744-021-00423-8.
99. Spinelli FR, Ceccarelli F, Garufi C, Duca I, Mancuso S, Cipriano E, *et al.* Effectiveness and safety of baricitinib in rheumatoid arthritis: a monocentric, longitudinal, real-life experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):525-31. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/lfg83z.

100. González-Freire L, Giménez-Candela RM, Castro-Luaces S, Veiga-Villaverde AB, Crespo-Diz C. Baricitinib and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: results of regular clinical practice. *Farm Hosp.* 2021;45(4):165-69. DOI: 10.7399/fh.11586.
101. González Mazarío R, Fragío Gil JJ, Ivorra Cortés J, Grau García E, Cañada Martínez AJ, González Puig L, *et al.* Efectividad y seguridad en el mundo real de los inhibidores de JAK en la artritis reumatoide: Estudio unicéntrico. *Reumatol Clin.* 2022;18(9):523-30. DOI: 10.1016/j.reumae.2021.08.004.
102. Guidelli GM, Viapiana O, Luciano N, De Santis M, Boffini N, Quartuccio L, *et al.* Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(4):868-73. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/pudtpo.
103. Retuerto M, Trujillo E, Valero C, Fernandez-Espartero C, Soleto CY, Garcia-Valle A, *et al.* Efficacy and safety of switching Jak inhibitors in rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):453-5. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/cbanza.
104. Bayat S, Tascilar K, Bohr D, Krönke G, Simon D, Knitza J, *et al.* Efficacy and drug persistence of baricitinib monotherapy is similar to combination therapy in patients with active RA: a prospective observational study. *RMD Open.* 2022;8(2):e002674. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002674.
105. Ju JH, Sung YK, Jo JY, Jeon JY, Yoo HJ, Lee EB. Safety and effectiveness of tofacitinib in Korean adult patients with rheumatoid arthritis: Post-marketing surveillance study. *Mod Rheumatol.* 2022;roac136. DOI: 10.1093/mr/roac136.
106. Mueller RB, Hasler C, Popp F, Mattow F, Durmisi M, Souza A, *et al.* Effectiveness, Tolerability, and Safety of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Analysis of Real-World Data from the St. Gallen and Aarau Cohorts. *J Clin Med.* 2019;8(10):1548. DOI: 10.3390/jcm8101548.
107. Phatak S, Khenat A, Malandkar M, Amin S. Real-world evidence of the effectiveness and safety of generic tofacitinib in rheumatoid arthritis patients: a retrospective, single-centre analysis from Western India. *Clin Rheumatol.* 2022;41(10):2961-6. DOI: 10.1007/s10067-022-06205-z.

108. Kuwana M, Sugiyama N, Momohara S, Atsumi T, Takei S, Tamura N, *et al.* ix-month safety and effectiveness of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis in Japan: Interim analysis of post-marketing surveillance. *Mod Rheumatol.* 2024;34(2):272-86. DOI: 10.1093/mr/road063.
109. Bilgin E, Ceylan F, Duran E, Farisoğullari B, Bölek EÇ, Yardimci GK, *et al.* Efficacy, retention, and safety of tofacitinib in real-life: Hur-bio monocentric experience. *Turk J Med Sci.* 2021;51(1):297-308. DOI: 10.3906/sag-2007-123.
110. D'Alessandro F, Cazzato M, Laurino E, Morganti R, Bardelli M, Frediani B, *et al.* ToRaRI. Effectiveness, safety profile of tofacitinib and concordance between patient-reported outcomes and physician's global assessment of disease activity in a retrospective study in Central-Italy. *Clin Rheumatol.* 2024;43(2):657-65. DOI: 10.1007/s10067-023-06836-w.
111. Haraoui B, Khraishi M, Choquette D, Lisnevskaja L, Teo M, Kinch C, *et al.* Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Canadian Patients with Rheumatoid Arthritis: Primary Results from a Prospective Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(2):240-51. DOI: 10.1002/acr.24966.
112. Pappas DA, O'Brien J, Moore PC, Dodge R, Germino R, Masri KR, *et al.* Treatment Patterns and Effectiveness of Tofacitinib in Patients Initiating Therapy for Rheumatoid Arthritis: Results from the CorEvitas Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol.* 2024;51(5):452-61. DOI: 10.3899/jrheum.2023-0752.
113. Pehlivan O. Real-life experience of tofacitinib in patients with treatment-resistant rheumatoid arthritis: A 5-year follow-up: Monocentric experience. *North Clin Istanbul.* 2022;9(4):376-84. DOI: 10.14744/nci.2022.05863.
114. Mori S, Okada A, Koga T, Ueki Y. Long-term outcomes after discontinuing biological drugs and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2022;17(6):e0270391. DOI: 10.1371/journal.pone.0270391.
115. Santos-Moreno P, Martinez S, Ibata L, Villarreal L, Rodríguez-Flórida F, Rivero M, *et al.* Tofacitinib Effectiveness in Patients with Rheumatoid Arthritis Better After Conventional Than After Biological Therapy? - A Cohort Study in a Colombian Population. *Biologics.* 2022;16:107-17. DOI: 10.2147/BTT.S361164.

116. Hirose W, Harigai M, Amano K, Hidaka T, Itoh K, Aoki K, *et al.* Real-world effectiveness and safety of tofacitinib and abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Adv Pract.* 2022;6(3):rkac090. DOI: 10.1093/rap/rkac090.
117. Bird P, Littlejohn G, Butcher B, Smith T, O'Sullivan C, Witcombe D, *et al.* Real-world evaluation of effectiveness, persistence, and usage patterns of monotherapy and combination therapy tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia. *Clin Rheumatol.* 2022;41(1):53-62. DOI: 10.1007/s10067-021-05853-x.
118. Shouval A, Lidar M, Reitblat T, Zisman D, Balbir-Gurman A, Mashiach T, *et al.* Real-world effectiveness of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(6):1378-84. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/do2uxu.
119. Li S, Li J, Peng L, Li Y, Wan X. Cost-Effectiveness of Baricitinib for Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis After Methotrexate Failed in China. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):863-76. DOI: 10.1007/s40744-021-00308-w.
120. Ren S, Bermejo I, Simpson E, Wong R, Scott DL, Young A, *et al.* Baricitinib for Previously Treated Moderate or Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(7):769-78. DOI: 10.1007/s40273-018-0616-7.
121. Tian L, Xiong X, Guo Q, Chen Y, Wang L, Dong P, *et al.* Cost-Effectiveness of Tofacitinib for Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in China. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(12):1345-58. DOI: 10.1007/s40273-020-00961-z.
122. Ha SY, Shim YB, Lee MY, Koo BS, Kim JH, Jeon JY, *et al.* Comparative Cost-Effectiveness of Tofacitinib with Continuing Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs for Active Rheumatoid Arthritis in South Korea. *Rheumatol Ther.* 2021;8(1):395-409. DOI: 10.1007/s40744-021-00278-z.
123. Tan C, Li S, Yi L, Zeng X, Peng L, Qin S, *et al.* Tofacitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in China: A Cost-Effectiveness Analysis Based on a Mapping Algorithm Derived from a Chinese Population. *Adv Ther.* 2021;38(5):2571-85. DOI: 10.1007/s12325-021-01733-7.

124. Claxton L, Taylor M, Gerber RA, Gruben D, Moynagh D, Singh A, *et al.* Modelling the cost-effectiveness of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(11):1991-2000. DOI: 10.1080/03007995.2018.1497957.

125. Lee MY, Park SK, Park SY, Byun JH, Lee SM, Ko SK, *et al.* Cost-effectiveness of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in South Korea. *Clin Ther.* 2015;37(8):1662-76. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.07.001.

126. Atsumi T, Asakura E, Doi M, Sawant R, Kawaguchi I, Sasaki N, *et al.* Number needed to treat and cost per responder of Janus kinase inhibitors approved for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2023;33(1):54-63. DOI: 10.1093/mr/roac015.

127. Van De Laar CJ, Oude Voshaar MAH, Fakhouri WKH, Zaremba-Pechmann L, De Leonardis F, De La Torre I, *et al.* Cost-Effectiveness of a JAK1/JAK2 Inhibitor vs a Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug (bDMARD) in a Treat-to-Target Strategy for Rheumatoid Arthritis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2020;12:213-22. DOI: 10.2147/CEOR.S231558.

128. Schlueter M, Finn E, Díaz S, Dilla T, Inciarte-Mundo J, Fakhouri W. Cost-effectiveness analysis of baricitinib versus adalimumab for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019;11:395-403. DOI: 10.2147/CEOR.S201621.

129. Fatemi B, Rezaei S, Taheri S, Peiravian F. Cost-effectiveness analysis of tofacitinib compared with adalimumab and etanercept in the treatment of severe active rheumatoid arthritis; Iranian experience. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021;21(4):775-84. DOI: 10.1080/14737167.2021.1834384.

130. Chen DY, Hsu PN, Tang CH, Claxton L, Valluri S, Gerber RA. Tofacitinib in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis compared with adalimumab in Taiwan. *J Med Econ.* 2019;22(8):777-87. DOI: 10.1080/13696998.2019.1606813.

131. Peter ME, Zuckerman AD, DeClercq J, Choi L, James C, Cooper K, *et al.* Adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis at an integrated health system specialty pharmacy. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27(7):882-90. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.7.882.

132. Alten R, Burmester GR, Matucci-Cerinic M, Salmon JH, Lopez-Romero P, Fakhouri W, *et al.* The RA-BE-REAL Multinational, Prospective, Observational Study in Patients with Rheumatoid

Arthritis Receiving Baricitinib, Targeted Synthetic, or Biologic Disease-Modifying Therapies: a 6-Month Interim Analysis. *Rheumatol Ther.* 2022;1–21. DOI: 10.1007/s40744-022-00500-6.

133. Deprez V, Le Monnier L, Sobhy-Danial JM, Grados F, Henry-Desailly I, Salomon-Goëb S, *et al.* Therapeutic Maintenance of Baricitinib and Tofacitinib in Real Life. *J Clin Med.* 2020;9(10):3319. DOI: 10.3390/jcm9103319.

134. Scheepers L, Yang Y, Chen YL, Jones G. Persistence of Janus-kinase (JAK) inhibitors in rheumatoid arthritis: Australia wide study. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;64:152314. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152314.

135. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, Yamamoto W, Hashimoto M, Murata K, *et al.* Factors affecting drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):134. DOI: 10.1038/s41598-021-04075-0.

136. Baldi C, Berlengiero V, Falsetti P, Cartocci A, Conticini E, D'Alessandro R, *et al.* Baricitinib retention rate: 'real-life' data from a mono-centric cohort of patients affected by rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1176613. DOI: 10.3389/fmed.2023.1176613.

137. Parisi S, Andrea B, Chiara DM, Alberto LG, Maddalena L, Palma S, *et al.* Analysis of survival rate and persistence predictors of baricitinib in real-world data from a large cohort of rheumatoid arthritis patients. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2024;6:100178. DOI: 10.1016/j.crphar.2024.100178.

138. Egeberg A, Lippert Rosenø NA, Aagaard D, Hillo Lørup E, Nielsen ML, Nymand L, *et al.* Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis - A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;53:151979. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.151979.

139. Smolen JS, Xie L, Jia B, Taylor PC, Burmester G, Tanaka Y, *et al.* Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment: results from a long-term study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2256-66. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa576.

140. Martínez-Molina C, Gich I, Díaz-Torné C, Park HS, Feliu A, Vidal S, *et al.* Patient-related factors influencing the effectiveness and safety of Janus Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: a real-world study. *Sci Rep.* 2024;14(1):172. DOI: 10.1038/s41598-023-50379-8.
141. Shi Y, Xie Y, Zhang G, Feng Y. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: a real-world study in China. *Intern Emerg Med.* 2022;17(3):703-14. DOI: 10.1007/s11739-021-02852-3.
142. Jung JY, Lee E, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Efficacy and drug retention of tofacitinib in rheumatoid arthritis: from the nationwide Korean College of Rheumatology Biologics registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;41(5):1034-41. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/6fcyza.
143. Kyburz D, Riek M, Herzog L, Scherer A, Gabay C, Dudler J, *et al.* Real-world use of tofacitinib in rheumatoid arthritis: data from the Swiss clinical quality management RA registry [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016;68 Suppl 10:2043-5.
144. Mori S, Yoshitama T, Ueki Y. Tofacitinib Therapy for Rheumatoid Arthritis: A Direct Comparison Study between Biologic-naïve and Experienced Patients. *Intern Med.* 2018;57(5):663-70. DOI: 10.2169/internalmedicine.9341-17.
145. Pope J, Bessette L, Jones N, Fallon L, Woolcott J, Gruben D, *et al.* Experience with tofacitinib in Canada: patient characteristics and treatment patterns in rheumatoid arthritis over 3 years. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(3):568-74. DOI: 10.1093/rheumatology/kez324.
146. Sabaté E. The magnitude of the problem of poor adherence. En: *Adherence to long-term therapies: evidence for action.* Eds. World Health Organization. Capítulo II. 2003. ISBN 92 4 1545992.
147. Marras C, Monteagudo I, Salvador G, de Toro FJ, Escudero A, Alegre-Sancho JJ, *et al.* Identification of patients at risk of non-adherence to oral antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis using the Compliance Questionnaire in Rheumatology: an ARCO sub-study. *Rheumatol Int.* 2017;37(7):1195-02. DOI: 10.1007/s00296-017-3737-y.
148. Codes-Mendez H, Martínez-Molina C, Masip M, Riera P, Pagès Puigdemont N, Riera Magallón A, *et al.* Therapeutic adherence and persistence of tofacitinib and baricitinib in rheumatoid arthritis patients in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):1330. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2116.

149. Barbich T, Cerda OL, Schneeberger EE, Citera G. Adherence to Treatment with Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis in Daily Clinical Practice. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;S1699-258X(20)30274-6. DOI: 10.1016/j.reumae.2020.11.003.
150. Harnett J, Curtis JR, Gerber R, Gruben D, Koenig A. Initial Experience with Tofacitinib in Clinical Practice: Treatment Patterns and Costs of Tofacitinib Administered as Monotherapy or in Combination with Conventional Synthetic DMARDs in 2 US Health Care Claims Databases. *Clin Ther*. 2016;38(6):1451-63. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.03.038.
151. Bergman M, Chen N, Thielen R, Zueger P. One-Year Medication Adherence and Persistence in Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: A Retrospective Analysis of Upadacitinib, Adalimumab, Baricitinib, and Tofacitinib. *Adv Ther*. 2023;40(10):4493-4503. DOI: 10.1007/s12325-023-02619-6.
152. Michaud K, Pedro S, Tousset E, Schumacher R, Agarwal E, Vrijens B. Treatment Adherence and Adherence Patterns of Tofacitinib and Self-Injectable TNFi Use in People with Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2024;6(2):72-80. DOI: 10.1002/acr2.11622.
153. Aymon R, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, De Cock D, *et al*. Evaluation of discontinuation for adverse events of JAK inhibitors and bDMARDs in an international collaboration of rheumatoid arthritis registers (the 'JAK-pot' study). *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):421-28. DOI: 10.1136/ard-2023-224670.
154. Bousoik E, Montazeri Alianadi H. "Do We Know Jack" About JAK? A Closer Look at JAK/STAT Signaling Pathway. *Front Oncol*. 2018;8:287. DOI: 10.3389/fonc.2018.00287.
155. Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, Durez P, Smolen JS, Deberdt W, *et al*. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):335-43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221276.
156. Peng L, Xiao K, Ottaviani S, Stebbing J, Wang YJ. A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(11):1505-11. DOI: 10.1080/14740338.2020.1799975.

157. Choi W, Ahn SM, Kim YG, Lee CK, Yoo B, Hong S. Safety of JAK inhibitor use in patients with rheumatoid arthritis who developed herpes zoster after receiving JAK inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2022;41(6):1659-63. DOI: 10.1007/s10067-022-06096-0.
158. Opdam MAA, Broeder ND, van den Bemt BJB, Mulder K, van de Wiele KM, van Ballegooijen H, *et al*. Higher infection risk for JAK inhibitors tofacitinib and baricitinib compared to subcutaneous biological DMARDs. *Clin Rheumatol*. 2024;43(6):2133-2138. DOI: 10.1007/s10067-024-06980-x.
159. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, *et al*. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1755-66. DOI: 10.1093/rheumatology/kez087.
160. Uchida T, Iwamoto N, Fukui S, Morimoto S, Aramaki T, Shomura F, *et al*. Comparison of risks of cancer, infection, and MACEs associated with JAK inhibitor and TNF inhibitor treatment: a multicenter cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023:kead079. DOI: 10.1093/rheumatology/kead079.
161. Waldman RA, Sharp KL, Adalsteinsson JA, Grant-Kels JM. Herpes zoster subunit vaccine for patients initiating a Janus kinase inhibitor. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Mar;88(3):697-698. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.08.040.
162. Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;192(1):37-48. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2007.01779.x.
163. Qiu C, Zhao X, She L, Shi Z, Deng Z, Tan L, *et al*. Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):54. DOI: 10.1186/s12944-019-0994-7.
164. Gouverneur A, Avouac J, Prati C, Cracowski JL, Schaeffer T, Pariente A, *et al*. JAK inhibitors and risk of major cardiovascular events or venous thromboembolism: a self-controlled case series study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(12):1981-90. DOI: 10.1007/s00228-022-03402-2.
165. Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis

exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(2):182-8. DOI: 10.1136/ard-2022-222824.

166. Goldman A, Galper BL, Druyan A, Grossman C, Sharif K, Shechtman L, *et al.* Adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors: An analysis of postmarketing spontaneous safety reports. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;67:152461. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2024.152461.

167. Salinas CA, Louder A, Polinski J, Zhang TC, Bower H, Phillips S. *et al.* Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases. *Rheumatol Ther.* 2023;10(1):201-23. DOI: 10.1007/s40744-022-00505-1.

168. Frisell T, Bower H, Morin M, Baecklund E, Di Giuseppe D, Delcoigne B, *et al.* Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):601-610. DOI: 10.1136/ard-2022-223762.

169. Takabayashi K, Ando F, Ikeda K, Nakajima H, Hanaoka H, Suzuki T. Incidence of opportunistic infections in patients with rheumatoid arthritis treated with different molecular-targeted drugs: A population-based retrospective cohort study. *Mod Rheumatol.* 2022:roac133. DOI: 10.1093/mr/roac133.

170. Machado MAÁ, Moura CS, Guerra SF, Curtis JR, Abrahamowicz M, Bernatsky S. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):60. DOI: 10.1186/s13075-018-1539-6.

171. Song YK, Song J, Kim K, Kwon JW. Potential Adverse Events Reported with the Janus Kinase Inhibitors Approved for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Using Spontaneous Reports and Online Patient Reviews. *Front Pharmacol.* 2022;12:792877. DOI: 10.3389/fphar.2021.792877.

172. Jeong S, Choi S, Park SM, Kim J, Ghang B, Lee EY. Incident and recurrent herpes zoster for first-line bDMARD and tsDMARD users in seropositive rheumatoid arthritis patients: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):180. DOI: 10.1186/s13075-022-02871-1.

173. Curtis JR, Xie F, Yang S, Bernatsky S, Chen L, Yun H, *et al.* Risk for Herpes Zoster in Tofacitinib-Treated Rheumatoid Arthritis Patients with and Without Concomitant Methotrexate and Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(9):1249-54. DOI: 10.1002/acr.23769.

174. Tanaka Y, Takeuchi T, Valdez H, Collinge M, Zwillich SH, Toyozumi S, *et al.* Relationship between lymphocyte count and risk of infection in Japanese rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Mod Rheumatol*. 2024:roae030. DOI: 10.1093/mr/roae030.

175. Pawar A, Desai RJ, Gautam N, Kim SC. Risk of admission to hospital for serious infection after initiating tofacitinib versus biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(2):e84-e98. DOI: 10.1016/S2665-9913(19)30137-7.

176. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, *et al.* Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1491-1503. DOI: 10.1136/ard-2022-222405.

177. Qian J, Xue X, Shannon J. Characteristics of adverse event reporting of Xeljanz/Xeljanz XR, Olumiant, and Rinvoq to the US Food and Drug Administration. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022;28(9):1046-52. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.9.1046.

178. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The Risk of Cardiovascular Events Associated with Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(5):648-55. DOI: 10.3899/jrheum.200265.

179. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with TOF in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):121-30. DOI: 10.1093/rheumatology/keab294.

180. Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S, Mahevas M, El Karoui K, Roy L, *et al.* Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci Rep*. 2022;12(1):7140. DOI: 10.1038/s41598-022-10777-w.

181. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid

Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):798-804. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221915.

182. Ciccia F, Caporali R. Proposals for the rheumatological use of JAK inhibitors. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(2):65-66. DOI: 10.1038/s41584-023-01068-3.

## 9. ANEXOS



## 9. ANEXOS

### 9.1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA EL ESTUDIO DE ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD Y COSTE-EFECTIVIDAD DE TOFACITINIB Y BARICITINIB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AMB-TOF-2019-01)**



#### **¿En qué consiste este estudio?**

Debido a la reciente comercialización de tofacitinib (Xeljanz®), y baricitinib (Olumiant®) se lleva a cabo este estudio con el fin de evaluar la efectividad de estos medicamentos en artritis reumatoide en la práctica clínica habitual, y evaluar el coste-efectividad de estos tratamientos comparándolos con otros tratamientos disponibles para esta enfermedad. Le invitamos a participar en este estudio.

Para que usted pueda decidir si desea participar o no, se le entrega esta “hoja de información al paciente” rogándole por tanto que proceda a su lectura detenidamente.

#### **¿Cuáles son sus objetivos?**

El objetivo principal del estudio es evaluar la efectividad y coste-efectividad de baricitinib (Olumiant®) y tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide en la práctica clínica habitual.

#### **¿Cómo se realizará este estudio?**

El estudio se iniciará en septiembre del 2019 y finalizará en diciembre del 2021.

En primer lugar, en la primera visita (visita 0) su farmacéutico le informará de los objetivos del estudio, y si decide participar en el mismo firmará un consentimiento informado y/o aceptará vía telefónica su participación en el mismo. Además, su farmacéutico recogerá algunas variables sociodemográficas (como fecha de nacimiento y sexo, entre otras). En esta primera visita se le hará una serie de preguntas relacionadas con su tratamiento para la artritis reumatoide, así como de otros medicamentos que esté tomando. En las siguientes visitas de recogida de medicación en el Servicio de Farmacia (en el mes 1 de la visita 0 y posteriormente cada dos meses), en la consulta de Atención Farmacéutica, su farmacéutico le pedirá que cumplimente un cuestionario sobre su adherencia con Olumiant® o Xeljanz® o le hará las preguntas verbalmente en caso de que se lleve a cabo la atención farmacéutica por vía telefónica. Además, le realizará unas preguntas referentes a posibles EA del tratamiento, así como medicación concomitante que esté tomando usted, con el fin de detectar posibles interacciones. Su

farmacéutico revisará con usted todos los datos del cuestionario que ha rellenado durante la visita y/o vía telefónica.

### **¿Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio?**

Su participación en el estudio no tendrá ningún beneficio médico directo y no supone ningún cambio en su vida habitual, pero en el futuro tanto usted como otros pacientes podrán llegar a beneficiarse de los resultados de este estudio.

Este estudio no conlleva riesgos para los participantes porque no se administrará ningún fármaco adicional ni se le realizará ninguna prueba clínica diferente a las habituales.

### **Su participación es voluntaria**

Si desea participar en este estudio debe comunicárselo a su farmacéutico. Su participación es voluntaria, y podrá retirar su consentimiento cuando lo desee, sin tener que dar ninguna explicación al equipo de investigación y sin que ello suponga ninguna alteración en la relación con su médico. En caso de retirar la autorización, no se recogerán nuevos datos a partir de esa fecha, pero los que ya se han incluido en el estudio se conservarán en el mismo.

La obtención, procesamiento y análisis de los datos se llevará a cabo según Reglamento General de Protección de Datos 2016/679 de diciembre, y la ley orgánica 03/2018 de 5 de diciembre de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. De acuerdo a lo establecido en la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, supresión, limitación de tratamiento, portabilidad y oposición para lo cual deberá dirigirse profesional del estudio.

### **Revisión de Documentos Originales, Confidencialidad y Protección de Datos de Carácter Personal**

Usted comprende y consiente:

Al firmar este consentimiento y/o aceptarlo vía telefónica, usted concede permiso a su farmacéutico para que compruebe los datos de historia clínica que estén relacionados con el estudio. Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que su farmacéutico y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

De acuerdo con la ley orgánica 03/2018 de 5 de diciembre de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, los datos personales que se le requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. Los formularios serán anónimos. Su nombre, iniciales, fecha de nacimiento, número de historia clínica o cualquier tipo de información que pueda permitir su identificación no aparecerán en el formulario, ya que previamente se le habrá asignado un código numérico. Solamente su farmacéutico sabrá a qué paciente corresponde cada código.

También da su consentimiento para que toda información relativa al estudio pueda comunicarse a aquellas autoridades sanitarias que soliciten dicha información en conformidad con la legislación vigente, y para publicar los resultados del estudio o realizar investigaciones médicas y científicas relacionadas con el estudio. Puede retirar el consentimiento para procesar y transferir sus datos personales. En este documento se le informa de la posibilidad de ejercer sus derechos de acceso u objeción a sus datos personales y de rectificación o cancelación de los mismos mediante contacto con su farmacéutico, quien informará al promotor o a sus representantes. Si retira el consentimiento para procesar sus datos personales y para transferir dicha información, se cancelará el procesamiento y la transferencia de los mismos, excepto de los que ya hayan sido recogidos para el estudio. Las disposiciones administrativas de las autoridades sanitarias europeas y de otros países exigen que el promotor procese los datos generados hasta que se retire el consentimiento.

### **Personal de contacto**

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras participe en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Nombre del Farmacéutico/a del estudio: Alberto Calvo García

Dirección: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Princesa. Calle Diego de León, 62, 28006, Madrid.

Teléfono: 915 202 200 EXT: 23506.

**Se le entregará copia de este documento firmado y fechado**

## 9.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO DE ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD Y COSTE-EFECTIVIDAD DE TOFACITINIB Y BARICITINIB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE (AMB-TOF-2019-01)**



Yo.....(nombre y apellidos del paciente).

He leído la hoja de información que se me ha entregado y/o explicado vía telefónica.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

PACIENTE:

Firma:

Fecha:

Nombre y apellidos (EN MAYUSCULAS):

INVESTIGADOR/A:

Firma:

Fecha:

Nombre y apellidos (EN MAYUSCULAS):

REPRESENTANTE:

**EFECTIVIDAD, COSTE-EFECTIVIDAD, PERSISTENCIA, ADHERENCIA Y SEGURIDAD DE BARICITINIB Y TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE. ESTUDIO A LARGO PLAZO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL**

Firma:

Fecha:

Nombre y apellidos (EN MAYUSCULAS):

TESTIGO:

Firma:

Fecha:

Nombre y apellidos (EN MAYUSCULAS):

### 9.3. THE COMPLIANCE QUESTIONNAIRE RHEUMATOLOGY 19 ITEM VERSION

Instructions to the patient: On the next pages you will find a number of statements made by patients with a rheumatic disease. Please indicate for each statement how far you agree, by placing a circle around the number that reflects your opinion best. The answers are scored on a 4-point Likert scale with anchors: 1. don't agree at all; 2. don't agree; 3. agree; 4. agree very much.

1. If the rheumatologist tells me to take the medicines, I do so.
2. I take my anti-rheumatic\* medicines because I then have fewer problems.
3. I definitely don't dare to miss my anti-rheumatic medications.
4. If I can help myself with alternative therapies, I prefer that to what my rheumatologist prescribes.
5. My medicines are always stored in the same place, and that's why I don't forget them.
6. I take my medicines because I have complete confidence in my rheumatologist.
7. The most important reason to take my anti-rheumatic medicines is that I can still do what I want to do.
8. I don't like to take medicines. If I can do without them, I will.
9. When I am on vacation, it sometimes happens that I don't take my medicines.
10. I take my anti-rheumatic drugs, for otherwise what's the point of consulting a rheumatologist?
11. I don't expect miracles from my anti-rheumatic medicines.
12. If you can't stand the medicines you might say: "throw it away, no matter what".
13. If I don't take my anti-rheumatic medicines regularly, the inflammation returns.
14. If I don't take my anti-rheumatic medicines, my body warns me.
15. My health goes above everything else and if I have to take medicines to keep well, I will.
16. I use a dose organizer for my medications.
17. What the doctor tells me, I hang on to.
18. If I don't take my anti-rheumatic medicines, I have more complaints.
19. It happens every now and then, I go out for the weekend and then I don't take my medicines.

#### 9.4. VERSIÓN EN ESPAÑOL DEL COMPLIANCE QUESTIONNAIRE RHEUMATOLOGY 19 ITEM VERSION

Instrucciones para el paciente: En las siguientes páginas encontrará una serie de afirmaciones realizadas por pacientes con enfermedad reumática. Por favor, indique para cada afirmación en qué medida está de acuerdo, colocando un círculo alrededor del número que mejor refleje su opinión. Las respuestas se puntúan en una escala Likert de 4 puntos: 1. no estoy nada de acuerdo; 2. no estoy de acuerdo; 3. estoy de acuerdo; 4. estoy muy de acuerdo.

1. Si el reumatólogo me dice que me tome los medicamentos de la artritis, yo me los tomo.
- 2. Me tomo mis medicamentos para la artritis porque entonces tengo menos problemas (dolor en articulaciones, rigidez articular, inflamación articular).\***
- 3. Yo definitivamente no olvido tomar mis medicamentos para la artritis.\***
4. Si puedo ayudarme con terapias alternativas, prefiero eso a lo que mi reumatólogo prescribe.
- 5. Mis medicamentos están siempre guardados en el mismo sitio y por eso no los olvido.\***
- 6. Me tomo mis medicamentos porque tengo completa confianza en mí reumatólogo. \***
7. La razón más importante para tomar mis medicamentos para la artritis es que todavía me permiten hacer lo que quiero hacer.
8. No me gusta tomar los medicamentos para la artritis; si puedo dejar de tomarlos, lo haré.
9. Cuando estoy en vacaciones, a veces no me tomo mis medicamentos para la artritis.
10. Tomo mis medicamentos para la artritis porque de lo contrario, ¿cuál sería la utilidad de consultar a un reumatólogo?
11. No espero milagros de mis medicamentos para la artritis.
12. Si usted no soporta los medicamentos para la artritis podría decir: «me deshago de ellos sin que me importe nada».
13. Si no me tomo mis medicamentos para la artritis regularmente, la inflamación vuelve.
14. Si no tomo mis medicamentos para la artritis, mi cuerpo me avisa (me siento mal).
15. Mi salud está por encima de todo y si tengo que tomar medicamentos para la artritis, lo haré.
16. Uso un pastillero para mis medicamentos.

**17. Le hago caso a lo que mi doctor me dice.\***

18. Si no tomo los medicamentos para la artritis, tengo más síntomas.

19. Algunas veces cuando salgo el fin de semana no me tomo los medicamentos para la artritis.

**\* Los puntos 2, 3, 5, 6 y 17 son los que forman el CQR5 validado.**

## 9.5. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Etiqueta	Significado de la variable	Valores
CÓDIGO PACIENTE		
SEX	Sexo del paciente	1. Mujer 2. Varón
EDAD	Edad del paciente al inicio del tratamiento	Años
EVOLUCIÓN AR	Tiempo de la enfermedad al inicio del tratamiento	Años
EXTRA	Manifestaciones extraarticulares de AR	0. No 1. Sjögren 2. Nódulos reumáticos 3. Vasculitis 4. Amiloidosis 5. Pleuritis 6. Neumonitis intersticial 7. S. Reynaud 8. Pericarditis 9. S. Felty 10. Subluxación atloaxoidea 11. Neuropatía
EROS	AR con progresión radiológica erosiva	0. No 1. Sí
FR	Presencia de factor reumatoide	0. Negativo 1. Positivo

ACPA	Presencia de anticuerpos anti-péptidos citrulinados	0. Negativo 1. Positivo
NAD INI	Número de articulaciones dolorosas al inicio del tratamiento	0-28
NAT INI	Número de articulaciones tumefactas al inicio del tratamiento	0-28
PCR INI	Niveles de Proteína C Reactiva al inicio del tratamiento	Mg/dl
VSG INI	Velocidad de sedimentación globular al inicio del tratamiento	MI/h
DAS28-PCR INI	DAS28 calculado en función de PCR al inicio de tratamiento	Automático
RAL INI	Linfocitos en sangre medidos al inicio de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
RAN INI	Neutrófilos en sangre medidos al inicio de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
HB INI	Niveles de hemoglobina al inicio del tratamiento	Mg/dl
FCO	Fármaco JAKi prescrito	1. Baricitinib 2. Tofacitinib
POSOLOGÍA	Dosis prescrita del fármaco/frecuencia de administración	Mg/frecuencia en horas
FAME CONCO S/N	Concomitancia de FAME con JAKi	0. Sin FAME concomitante 1. Con FAME concomitante
TIPO FAME CONCO	Tipo de FAME concomitante con JAKi	0. Monoterapia 1. MTX 2. LE 3. HCQ

		4. SSZ
NAÏVE S/N	Paciente <i>naive</i> a tratamiento con FAME biológico	0. No 1. Sí
N BIOLOG PREV	Número de tratamientos FAME biológicos o sintético dirigidos previos	Número de líneas previas
SWITCH	Cambio de baricitinib a tofacitinib, o viceversa	0. No Switch 1. De baricitinib a tofacitinib 2. De tofacitinib a baricitinib
FECHA INI	Fecha de inicio de tratamiento con JAKi	dd/mm/aaaa
NAD 6	Número de articulaciones dolorosas en mes 6 del tratamiento	0-28
NAT 6	Número de articulaciones tumefactas en mes 6 del tratamiento	0-28
PCR 6	Niveles de Proteína C Reactiva en mes 6 del tratamiento	Mg/dl
VSG 6	Velocidad de sedimentación globular en mes 6 del tratamiento	MI/h
DAS28-PCR 6	DAS28 calculado en función de PCR en mes 6 de tratamiento	Automático
NAD 12	Número de articulaciones dolorosas en mes 12 del tratamiento	0-28
NAT 12	Número de articulaciones tumefactas en mes 12 del tratamiento	0-28
PCR 12	Niveles de Proteína C Reactiva en mes 12 del tratamiento	Mg/dl

VSG 12	Velocidad de sedimentación globular en mes 12 del tratamiento	MI/h
DAS28-PCR 12	DAS28 calculado en función de PCR en mes 12 de tratamiento	Automático
NAD 24	Número de articulaciones dolorosas en mes 24 del tratamiento	0-28
NAT 24	Número de articulaciones tumefactas en mes 24 del tratamiento	0-28
PCR 24	Niveles de Proteína C Reactiva en mes 24 del tratamiento	Mg/dl
VSG 24	Velocidad de sedimentación globular en mes 24 del tratamiento	MI/h
DAS28-PCR 24	DAS28 calculado en función de PCR en mes 24 de tratamiento	Automático
NAD 36	Número de articulaciones dolorosas en mes 36 del tratamiento	0-28
NAT 36	Número de articulaciones tumefactas en mes 36 del tratamiento	0-28
PCR 36	Niveles de Proteína C Reactiva en mes 36 del tratamiento	Mg/dl
VSG 36	Velocidad de sedimentación globular en mes 36 del tratamiento	MI/h
DAS28-PCR 36	DAS28 calculado en función de PCR en mes 36 de tratamiento	Automático
NAD 48	Número de articulaciones dolorosas en mes 48 del tratamiento	0-28
NAT 48	Número de articulaciones tumefactas en mes 48 del tratamiento	0-28

PCR 48	Niveles de Proteína C Reactiva en mes 48 del tratamiento	Mg/dl
VSG 48	Velocidad de sedimentación globular en mes 48 del tratamiento	MI/h
DAS28-PCR 48	DAS28 calculado en función de PCR en mes 48 de tratamiento	Automático
NAD ULT	Número de articulaciones dolorosas en final del tratamiento	0-28
NAT ULT	Número de articulaciones tumefactas en final del tratamiento	0-28
PCR ULT	Niveles de Proteína C Reactiva en final del tratamiento	Mg/dl
VSG ULT	Velocidad de sedimentación globular en final del tratamiento	MI/h
DAS28-PCR ULT	DAS28 calculado en función de PCR en final de tratamiento	Automático
EULAR RESPUESTA	Respuesta EULAR del tratamiento JAKi	Automático
VARIACIÓN DOSIS S/N	Ajuste de dosis de JAKi	0. No 1. Sí
MOTIVO VARIACIÓN DOSIS	Motivo de dosis ajustada	0. No 1. Por insuficiencia renal 2. Desintensificación 3. Por toxicidad
FIN S/N	Variables que hace referencia a si paciente ha finalizado tratamiento o mantiene tratamiento con JAKi cuando acaba periodo del estudio (31/12/2021).	0. No 1. Sí
MOTIVO FIN	Motivo de fin de tratamiento	0. No fin

		1. No eficacia 2. Toxicidad 3. Otro
DURACIÓN MES	Duración en meses del tratamiento JAKi	Meses
TPM	Adherencia por tasa posesión medicación	Valor 0-1
CATEGORÍA CQR5	Categoría de Adherencia según cuestionario CQR5	1. "Buen" adherente 2. "Mal" Adherente
RAL 6	Linfocitos en sangre medidos en mes 6 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
RAN 6	Neutrófilos en sangre medidos en mes 6 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
HB 6	Niveles de hemoglobina en mes 6 del tratamiento	Mg/dl
RAL 12	Linfocitos en sangre medidos en mes 12 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
RAN 12	Neutrófilos en sangre medidos en mes 12 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
HB 12	Niveles de hemoglobina en mes 12 del tratamiento	Mg/dl
RAL 24	Linfocitos en sangre medidos en mes 24 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
RAN 24	Neutrófilos en sangre medidos en mes 24 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
HB 24	Niveles de hemoglobina en mes 24 del tratamiento	Mg/dl
RAL 36	Linfocitos en sangre medidos en mes 36 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
RAN 36	Neutrófilos en sangre medidos en mes 36 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
HB 36	Niveles de hemoglobina en mes 36 del tratamiento	Mg/dl
RAL 48	Linfocitos en sangre medidos en mes 48 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>
RAN 48	Neutrófilos en sangre medidos en mes 48 de tratamiento	Miles/mm <sup>3</sup>

HB 48	Niveles de hemoglobina en mes 48 del tratamiento	Mg/dl
RAL ULT	Linfocitos en sangre medidos en final de tratamiento	Miles/mm3
RAN ULT	Neutrófilos en sangre medidos en final de tratamiento	Miles/mm3
HB ULT	Niveles de hemoglobina en final del tratamiento	Mg/dl
TOXICIDAD	Efecto Adverso	Efecto adverso
GRADO TOX	Grado de toxicidad (CTCAE V5)	Valor del 0 al 4.
INTERRUP POR TOXI	Tratamiento interrumpido temporalmente por efectos adversos	0. No 1. Sí
OBSERVACIÓN		

9.6. CÁLCULO E INTERPRETACIÓN DEL DISEASE ACTIVITY SCORE MEDIDO EN 28 ARTICULACIONES-PROTEÍNA C REACTIVA EN AR

**Fórmula del *Disease activity score medido en 28 articulaciones-Proteína C reactiva (DAS28PCR)* obtenido a partir de 3 variables (19) (20):**

$$\text{DAS28PCR} = [0,56 (\text{VNAD}) + 0,28 (\text{VNAT}) + \text{Ln} (\text{PRC} + 1)] * 1.1 + 1.15$$

**Criterios EULAR de valoración de la actividad de la enfermedad (27):**

6. DAS28PCR ≤ 2,4: Remisión de la enfermedad.
7. DAS28PCR ≤ 3,6: Bajo grado de actividad clínica.
8. DAS28PCR 3,6-5,5: Moderado grado de actividad clínica.
9. DAS28PCR ≥ 5,5: Alto grado de actividad clínica.

**Respuesta EULAR al tratamiento farmacológico basada en el DAS28PCR basal y el cambio del DAS28PCR respecto al basal (27)**

<b>Criterios de respuesta de la <i>European League Against Rheumatism</i> basados en el <i>Disease Activity Score</i> medido en 28 articulaciones.</b>		
<b>Respuesta EULAR</b>	<b>DAS28 objetivo</b>	<b>Variación de DAS28 desde basal</b>
<b>Buena respuesta</b>	≤3,2	>1,2
<b>Moderada respuesta</b>	<3,2 y ≤5,1	>0,6 y ≤1,2
<b>Ausencia de respuesta</b>	>5,1	≤0,6

EULAR: European League Against Rheumatism. DAS28: Disease Activity Score medio en 28 articulaciones.

## 9.7. CALCULADORA DEL COMPLIANCE QUESTIONNAIRE RHEUMATOLOGY 5 ITEM VERSION

	A	B	C	D	E	F
1		<b>CQR5 ADHERENCE CALCULATOR</b>				
2		Please complete the yellow boxes below with the responses given by patients				
3		(1 = "do not agree at all", 2 = "do not agree", 3 = "agree", 4 = "agree very much")				
4		for each question of the CQR5. Based on these answers, the formula will				
5		calculate an estimate of whether a patient is a "high" adherer, or a "low"				
6		adherer. The adherence class (high or low) is given in the red box.				
7		<i>Lyndsay D. Hughes, Health Psychology Section, IoP, King's College London</i>				
8						
9	Q1	I take my anti-rheumatic medicines because I then have fewer problems	0			
10	Q2	I definitely don't dare to miss my anti-rheumatic medications	0			
11	Q3	My medicines are always stored in the same place and that's why I don't forget them	0			
12	Q4	I take my medicines because I have complete confidence in my Rheumatologist	0			
13	Q5	What the doctor tells me, I hang on to	0			
14						
15						
16						
17		LOW adherence formula	-27,611		HIGH adherence formula	-33,30
18						
19						
20		Adherence class	<b>LOW</b>			

## 9.8. APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS



SaludMadrid



### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez Secretaria del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS** del Hospital Universitario de la Princesa

#### Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Promotor **Alberto Morell Baladrón**, para que se realice el estudio post-autorización, clasificado por la AEMPS como EPA-SP, con código **AMB-TOF-2019-01** y código de protocolo del promotor **AMB-TOF-2019-01**, titulado: **Análisis coste-efectividad de tofacitinib y baricitinib en pacientes con artritis reumatoide (Versión 2: 22-04-2019)** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener la **Hoja de información al paciente y consentimiento informado**, como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la **Dra. Esther Ramírez Herraiz (Servicio de Farmacia)** como investigadora principal en el **Hospital Universitario de la Princesa**.

Lo que firmo en **Madrid** a **25 de abril de 2019**

ORTEGA GOMEZ  
MARIA DEL MAR  
- 52114122D

Firmado digitalmente por ORTEGA GOMEZ MARIA DEL MAR - 52114122D  
Nombre de reconocimiento (DN):  
c=ES,  
serialNumber=dCES-52114122D,  
givenName=MARIA DEL MAR,  
sn=ORTEGA GOMEZ, cn=ORTEGA GOMEZ MARIA DEL MAR - 52114122D  
Fecha: 2019.05.06 11:53:57 +02'00'

Fdo: **Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA CEIm.**

CEIm Hospital Universitario La Princesa. C/ Diego de León, 62. 28006. Madrid  
Tel. 91 520 24 76/Fax: 91 520 25 60. ceim.hlpr@salud.madrid.org

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez Secretaria del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS** del Hospital Universitario de la Princesa

**Certifica**

Que el ensayo estudio post-autorización, clasificado por la AEMPS como EPA-SP, con código **AMB-TOF-2019-01**, cuyo promotor es **Alberto Morell Baladrón**, y código de protocolo del promotor **AMB-TOF-2019-01**, titulado: **Análisis coste-efectividad de tofacitinib y baricitinib en pacientes con artritis reumatoide (Versión 2: 22-04-2019)** y cuya investigadora principal es la **Dra. Esther Ramírez Herraiz (Servicio de Farmacia)** en el Hospital Universitario de la Princesa.

Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIm era la siguiente:

**Presidente:**

D. Francisco Abad Santos (Ldo. en Medicina, especialista en Farmacología Clínica; Miembro de la Comisión de Investigación, Servicio de Farmacología Clínica)

**Vicepresidente:**

Dña. Dolores Ochoa Mazarro (Lda. en Medicina, especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica)

**Secretario:**

Dña. María del Mar Ortega Gómez. (Lda. en Medicina, especialista en Inmunología)

**Vocales:**

D. Enrique Alday Muñoz (Ldo. en Medicina, especialista en Anestesiología y Reanimación, Médico con labor asistencial. Servicio de Anestesia)

D. Santos Castañeda Sanz (Ldo. en Medicina, especialista en Reumatología, Médico con labor asistencial. Servicio de Reumatología)

Dña. Carmen del Arco Galán (Lda. en Medicina, especialista en Medicina Interna, Médico con labor asistencial. Servicio de Urgencias)

D. José M<sup>a</sup> Galván Román (Ldo. en Medicina, especialista en Medicina Interna, Miembro del Comité de Ética Asistencial)

D. Andrés López Romero (Ldo. en Medicina, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Gerencia Asistencial Atención Primaria)

Dña. Concepción Martínez Nieto (Lda. en Farmacia, Farmacéutica Hospitalaria, Servicio de Farmacia)

Dña. Concepción Paloma Menéndez González (representante de pacientes, no perteneciente a la institución, ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Ángel Carlos Abanades Cuenca (representante de pacientes, no perteneciente a la institución, ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Pablo Montalvo Rebuelta (Ldo. en Derecho, no perteneciente a la institución, ajeno a las profesiones sanitarias)

D. José Luis Muñoz de Nova (Ldo. en Medicina, especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo, Médico con labor asistencial, Servicio de Cirugía General)

Dña. Carolina Pozuelo González (Lda. en Farmacia, Farmacéutica Atención Primaria)

Dña. Amelia Rodríguez Nogueiras (Graduada Universitaria de Enfermería)

D. Eduardo Sánchez Sánchez (Ldo. en Medicina, especialista en Medicina Interna, Médico con labor asistencial. Servicio de Medicina Interna)

Que durante la evaluación de este estudio existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este Comité ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de fecha 17-01-18).

Lo que firmo en **Madrid** a **25 de abril de 2019**

**ORTEGA  
GOMEZ MARIA  
DEL MAR -  
52114122D**

Firmado digitalmente por ORTEGA  
GOMEZ MARIA DEL MAR - 52114122D  
Nombre de reconocimiento (DN): cn=ES,  
serialNumber=IDCES-52114122D,  
givenName=MARIA DEL MAR,  
sn=ORTEGA GOMEZ, cn=ORTEGA  
GOMEZ MARIA DEL MAR - 52114122D  
Fecha: 2019.05.06 11:54:28 +02'00'

**Fdo: Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez  
SECRETARIA CEIm.**

## 9.9. APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE ENMIENDA PARA EL SEGUIMIENTO TELEFÓNICO DE LA ADHERENCIA



SaludMadrid



### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Francisco Abad Santos, Presidente del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitario de la Princesa

#### Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Promotor **D. Alberto Morell Baladrón**, para que se realice la **Enmienda de fecha de presentación 22-06-2020** del estudio post-autorización clasificado por la AEMPS como **EPA-SP** con código **AMB-TOF-2019-01** y con código de protocolo del promotor **AMB-TOF-2019-01**, titulado: **Análisis coste-efectividad de tofacitinib y baricitinib en pacientes con artritis reumatoide (Versión Protocolo 3.0 de Fecha 19-06-20)**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener la **Hoja de información al paciente y consentimiento informado, incluidos en la Versión 3.0 del protocolo**), como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la **Dra. Esther Ramírez Herraiz (Servicio de Farmacia)** como investigadora principal en el **Hospital Universitario de La Princesa**.

Lo que firmo en **Madrid** a **25 de junio de 2020**

ABAD SANTOS FRANCISCO - 13121561S

Firmado digitalmente por ABAD SANTOS FRANCISCO - 13121561S  
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, serialNumber=IDCES-13121561S, givenName=FRANCISCO, sn=ABAD SANTOS, cn=ABAD SANTOS FRANCISCO-13121561S  
Fecha: 2020.07.01 14:53:14 +02'00'

**Fdo: Dr. Francisco Abad Santos  
PRESIDENTE CEIm.**

CEIm Hospital Universitario La Princesa. C/ Diego de León, 62. 28006. Madrid  
Tel. 91 520 24 76/Fax: 91 520 25 60. ceim.hlpr@salud.madrid.org

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

**D. Francisco Abad Santos**, Presidente del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS** del Hospital Universitario de la Princesa

**Certifica**

Que el estudio post-autorización clasificado por la AEMPS como **EPA-SP** y con código del estudio **AMB-TOF-2019-01**, de **Enmienda de fecha de presentación 22-06-2020**, cuyo promotor es **D. Alberto Morell Baladrón**, con código de protocolo del promotor **AMB-TOF-2019-01**, titulado: **Análisis coste-efectividad de tofacitinib y baricitinib en pacientes con artritis reumatoide (Versión Protocolo 3.0 de Fecha 19-06-20)**, y cuya investigadora principal es la **Dra. Esther Ramírez Herraiz (Servicio de Farmacia)** en el **Hospital Universitario de la Princesa de Madrid**.

Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIm era la siguiente:

**Presidente:**

D. Francisco Abad Santos (Ldo. en Medicina, especialista en Farmacología Clínica; Miembro de la Comisión de Investigación, Servicio de Farmacología Clínica)

**Vicepresidente:**

Dña. Dolores Ochoa Mazarro (Lda. en Medicina, especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica)

**Secretario:**

Dña. María del Mar Ortega Gómez. (Lda. en Medicina, especialista en Inmunología)

**Vocales:**

D. Ángel Carlos Abanades Cuenca (representante de pacientes, no perteneciente a la institución, ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Enrique Alday Muñoz (Ldo. en Medicina, especialista en Anestesiología y Reanimación, Médico con labor asistencial. Servicio de Anestesia)

D. Santos Castañeda Sanz (Ldo. en Medicina, especialista en Reumatología, Médico con labor asistencial. Servicio de Reumatología)

Dña. Carmen del Arco Galán (Lda. en Medicina, especialista en Medicina Interna, Médico con labor asistencial. Servicio de Urgencias)

D. José M<sup>a</sup> Galván Román (Ldo. en Medicina, especialista en Medicina Interna, Miembro del Comité de Ética Asistencial)

D. Andrés López Romero (Ldo. en Medicina, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Gerencia Asistencial Atención Primaria)

Dña. Concepción Martínez Nieto (Lda. en Farmacia, Farmacéutica Hospitalaria, Servicio de Farmacia)

Dña. Concepción Paloma Menéndez González (representante de pacientes, no perteneciente a la institución, ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Pablo Montalvo Rebuelta (Ldo. en Derecho, no perteneciente a la institución, ajeno a las profesiones sanitarias)

D. José Luis Muñoz de Nova (Ldo. en Medicina, especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo, Médico con labor asistencial, Servicio de Cirugía General)

Dña. Esther Polanco Paz (Lda. en Farmacia, ajena a las profesiones sanitarias. Dpto. Ensayos Clínicos, Fundación para la Investigación Biomédica-HUP)

Dña. Carolina Pozuelo González (Lda. en Farmacia, Farmacéutica Atención Primaria)

Dña. Amelia Rodríguez Nogueiras (Graduada Universitaria de Enfermería)

Dña. Nuria Romero Laorden (Lda. en Medicina, especialista en Oncología Médica, Médico con labor asistencial. Servicio de Oncología Médica)

D. Eduardo Sánchez Sánchez (Ldo. en Medicina, especialista en Medicina Interna, Médico con labor asistencial. Servicio de Medicina Interna)

Que durante la evaluación de este estudio existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este Comité ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de fecha 17-01-18).

Lo que firmo en **Madrid** a **25 de junio** de **2020**

**ABAD SANTOS  
FRANCISCO -  
13121561S**

Firmado digitalmente por ABAD SANTOS FRANCISCO - 13121561S  
Nombre de reconocimiento (DN):  
c=ES,  
serialNumber=IDCES-13121561S,  
givenName=FRANCISCO, sn=ABAD SANTOS, cn=ABAD SANTOS FRANCISCO - 13121561S  
Fecha: 2020.07.01 14:56:04 +02'00'

**Fdo: Dr. Francisco Abad Santos  
PRESIDENTE CEIm.**



## 10. PUBLICACIONES



## 10. PUBLICACIONES

### 10.1. PUBLICACIONES EN REVISTAS

- Calvo-García, A.; Ramírez Herráiz, E.; Llorente Cubas, I.M.; Varas De Dios, B.; Benedí González, J.; Morell Baladrón, A.; García-Vicuña, R. The Real-World Effectiveness, Persistence, Adherence, and Safety of Janus Kinase Inhibitor Baricitinib in Rheumatoid Arthritis: A Long-Term Study. *J Clin Med* 2024, 13, 2517. DOI:10.3390/jcm13092517

### 10.2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

- Calvo-García A; Ramirez Herráiz E; Llorente Cubas I; Varas De Dios B; Morell Baladrón A; Benedí González J; García de Vicuña R. 4CPS-021 Effectiveness, persistence, and adherence of baricitinib in rheumatoid arthritis: long-term real-world evidence study. *Eur J Hosp Pharm.* 30 – Suppl 1, pp. A31.1 - A31. DOI: 10.1136/ejhpharm-2023-eahp.66. 29th Congress of the EAHP 2023.
- Calvo-García A; Llorente Cubas I; García Castañeda N; García-Ruíz S; García de Vicuña R; Benedí González J; Morell Baladrón A; Ramírez Herráiz E. Efectividad y persistencia de tofacitinib en artritis reumatoide: estudio a largo plazo en práctica clínica habitual. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2023.





