

**Exposición Pública de las Recomendaciones  
SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento  
con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en  
pacientes con Artritis Reumatoide**

# Índice

1. Introducción .....	3
2. Listado de grupos de interés registrados .....	4
3. Valoraciones del Grupo Elaborador de la Guía a las alegaciones de los GI participantes .....	5

## 1. Introducción

Las Recomendaciones SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en pacientes con Artritis Reumatoide han sido sometidas a un proceso de Exposición Pública con el objetivo de recoger la opinión de los socios miembros de la SER y otros grupos de interés (GI): industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes, que NO han participado en las fases previas de redacción y revisión externa del documento.

Para conseguir este objetivo estuvo disponible, en la página web de la SER, el borrador de las Recomendaciones y un formulario de recogida de alegaciones. El formulario permitió recoger la valoración de la evidencia y las recomendaciones incluidas en las recomendaciones por el grupo elaborador, y la argumentación científica o aportación de evidencia adicional en caso de que fuera necesario.

Las alegaciones recogidas fueron posteriormente evaluadas por el grupo elaborador de las Recomendaciones, quien en última instancia decidía tenerlas o no en cuenta, de forma parcial o total.

## 2. Listado de grupos de interés registrados

Los grupos de interés que han participado en este proceso son los siguientes:

- **Abbvie**
- **Pfizer**

### 3. Valoraciones del Grupo Elaborador de las Recomendaciones a las alegaciones de los GI participantes

A continuación, se recogen las alegaciones recibidas por los distintos grupos de interés participantes en el proceso de Exposición Pública de las Recomendaciones SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con FAME biológicos o sintéticos dirigidos en pacientes con Artritis Reumatoide. También se incluyen las respuestas a las mismas del Grupo Elaborador.

Nº alegación	GI registrado	Apartado	Alegaciones	Respuestas Grupo Elaborador de la Guía
1	Abbvie	Apartado 6.2. Riesgo de infección grave por edad	<p><b>En el documento pone:</b> En pacientes con AR de edad &gt;50 años y con comorbilidad pulmonar, antecedentes de tabaquismo, tratamiento con opioides o dosis acumulada de esteroides significativa se sugiere iniciar siempre el tratamiento con un anti-TNF, al ser más seguro que los inhibidores de las JAK* (Recomendación de BPC).</p> <p>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ETE parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b> Se debería cambiar por: En pacientes con AR de edad <math>\geq</math> 65 años y con comorbilidad pulmonar, antecedentes de tabaquismo, tratamiento con opioides o dosis acumulada de esteroides significativa se sugiere</p>	<p>Se corrige la información incluida</p> <p>El párrafo siguiente: “En pacientes con AR de edad &gt;50 años y con comorbilidad pulmonar, antecedentes de tabaquismo, tratamiento con opioides o dosis acumulada de esteroides significativa se sugiere iniciar siempre el tratamiento con un anti-TNF, al ser más seguro que los inhibidores de las JAK* (Recomendación de BPC).</p> <p>Se sustituye por: “En pacientes con AR de edad <math>\geq</math>65 años y con comorbilidad pulmonar o antecedentes de tabaquismo, ...</p>

			<p>iniciar siempre el tratamiento con un anti-TNF, al ser más seguro que los inhibidores de las JAK* (Recomendación de BPC).</p> <p>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas adecuadas.</p> <p>Justificación: ≥65 años. Aunque el criterio de inclusión del ensayo clínico ORAL SURVEILLANCE fue pacientes con AR y &gt;50 años, el análisis específico de factores de riesgo para infecciones graves, mostró diferencias estadísticamente significativas en pacientes ≥65 años vs 50–&lt;65 años.<sup>1</sup></p> <p>Pacientes con riesgo de ETE. La recomendación # 6 pertenece al apartado de infecciones graves, por lo que, el riesgo incremental y factores asociados son relacionados con este apartado. Sugerimos excluir ETE, ya que el riesgo cardiovascular se discute en otro apartado y podría prestarse a confusión que factores de riesgo cardiovascular fuesen asociados a riesgo de infección.</p> <p>Alternativas terapéuticas adecuadas. La precaución de uso deja a juicio clínico si dependiendo del perfil de paciente existe o no alguna otra alternativa terapéutica adecuada. Sin embargo, si solo se especifica “alterativa terapéutica” implicaría que el paciente debe haber fallado a todos los mecanismos de acción disponibles, limitando el juicio clínico en este sentido, tal como ha quedado reflejado en la Nota informativa de la AEMPS sobre todos los inhibidores de JAK “Los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores que fumaron durante un tiempo prolongado, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de la quinasa Janus únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas”.<sup>2</sup></p> <p>1. Balanescu A, Citera G, Pascual-Ramos V, 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. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022;81:1491-1503.</p>	
--	--	--	---	--

			2. <a href="https://www.aemps.gob.es/informa-en/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/?lang=en#">https://www.aemps.gob.es/informa-en/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/?lang=en#</a>	
2	Abbvie		<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>En pacientes con artritis reumatoide y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAMEsd, se recomienda una revisión dermatológica periódica*.</p> <p>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE y de la Agencia Española del Medicamento.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>Se debería cambiar por: En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con FAMEb o FAMEsd, se recomienda una revisión dermatológica periódica.</p> <p>Sugerimos modificar esta recomendación ya que otros FAMEb tienen la misma precaución de uso en sus respectivas fichas técnicas. Múltiples fármacos anti-TNF (certolizumab3, golimumab4) y otros mecanismos de acción (abatacept5), tienen recogida en el apartado 4.4 precauciones de uso, la recomendación de una revisión dermatológica periódica.</p> <p>3.<a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544005/FichaTecnica_109544005.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544005/FichaTecnica_109544005.html</a></p> <p>4.<a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109546005/FT_109546005.html#4-4-advertencias-y-precauciones-especiales-de-empleo">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109546005/FT_109546005.html#4-4-advertencias-y-precauciones-especiales-de-empleo</a></p> <p>5.<a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07389001/FT_07389001.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07389001/FT_07389001.html</a></p>	<p>Se corrige la información incluida y se sustituye por:</p> <p>“En pacientes con artritis reumatoide y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAMEsd, se recomienda una revisión médica periódica para descartar la aparición de cáncer de piel no melanoma*</p> <p>*Esta recomendación se basa en el comunicado de la agencia española del medicamento emitido después de las recomendaciones del PRAC. Aunque en el comunicado se refiere expresamente a dermatólogos, creemos que no es operativo y que supondría una sobrecarga imposible de asumir por parte de dermatología. Dado que esa lesión fácilmente identificable, tanto los MAP como los especialistas podrán remitir al dermatólogo todas las lesiones que consideren sugestivas”.</p>

3	Abbvie		<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>En pacientes con artritis reumatoide con factores de riesgo relevantes de enfermedad tromboembólica, se sugiere evitar los FAME sintéticos dirigidos*.</p> <p>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ETE parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>Se debería cambiar por: En pacientes con artritis reumatoide con factores de riesgo elevado de enfermedad tromboembólica, los inhibidores de las JAK deben usarse con precaución*.</p> <p>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ETE parece prudente usarlas con precaución.</p> <p>Sugerimos adaptar el texto para reflejar la recomendación que se menciona en la Ficha Técnica de los inhibidores de JAK (sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), donde se establece que “Se han notificado acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con inhibidores de la JAK, incluyendo upadacitinib. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo elevado de TVP/EP”, para estar alineado con la recomendación del PRAC.6</p> <p>6. <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230310158906/anx_158906_es.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230310158906/anx_158906_es.pdf</a></p>	<p>Se corrige la información incluida y se sustituye por:</p> <p>“En pacientes con artritis reumatoide con factores de riesgo elevados de enfermedad tromboembólica, ...</p> <p>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib, hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido en pacientes con riesgo de ETE, según la resolución del PRAC, no se deben utilizar si hay otras alternativas.</p>
4	Pfizer	4. Metodología. 3. Búsqueda bibliográfica.	<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>3. Búsqueda bibliográfica. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Pubmed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online). Las búsquedas se cerraron con fechas de septiembre de 2021. Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias y</p>	<p>No se acepta el cambio de texto propuesto; pero si se corrige la información incluida</p> <p>Las búsquedas manuales son enfoques complementarios a las búsquedas en bases de datos para identificar estudios primarios adicionales para las revisiones sistemáticas. El objetivo planteado</p>



			<p>pósteres y resúmenes de congresos que consideraron de interés los revisores y expertos.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>En la bibliografía se incluyen 20 REFERENCIAS DE ARTÍCULOS PUBLICADOS EN EL 2022, de las cuales 7 de ellas son de tofacitinib:</p> <p>Sin embargo, NO SE APORTA NINGUNA REFERENCIA DE OTROS FÁRMACOS PUBLICADOS ESE MISMO AÑO.</p> <p>Si las búsquedas se cerraron en septiembre de 2021, los artículos de 2022 deben excluirse de las recomendaciones.</p> <p>Si se incluyen referencias del 2022, debería explicarse que metodología se ha elegido en la elección de las publicaciones y tenerse en cuenta las publicaciones relativas a todos los fármacos comercializados biológicos y sintéticos dirigidos para la artritis reumatoide.</p>	<p>es el de obtener información relevante para disminuir las incertidumbres y llevar a cabo la toma de decisiones. El método científico es en general estandarizado y sistemático. En concreto en el caso de la Atención Sanitaria Basada en la evidencia la metodología resulta especialmente rigurosa. De este modo las búsquedas de documentación han de ser igualmente sistemáticas y exhaustivas. Sin embargo, teniendo en cuenta el problema de la explosión de información a veces existente, la exhaustividad y el rigor se hacen incompatibles con la necesidad de una respuesta rápida que cubra las expectativas de quienes toman las decisiones<sup>1</sup>.</p> <p>Los estudios incluidos publicados en 2022 son los que a juicio de los revisores y panelistas aportaban datos relevantes que podían derivar en recomendaciones nuevas o cambiar el sentido de la recomendación. Los resultados a largo plazo de los ensayos clínicos aportados por los diversos fármacos no son básicamente diferentes a lo que se reporta con menos años y no tienen un impacto significativo en las recomendaciones además de tener unos sesgos evidentes y la falta de un comparador.</p> <p><sup>1</sup>: Güemes Careaga I, Gutiérrez Ibarluzea I y el grupo AUnETS de documentación. Desarrollo de protocolos de búsqueda bibliográfica de la literatura adaptándolos a los diferentes productos de evaluación. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2006/03.</p> <p>Se modifica el texto del apartado con lo siguiente:</p> <p>Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias y pósteres y resúmenes de congresos que consideraron de interés los revisores y expertos. De esta forma se han incluido estudios que han sido publicados en 2022, fecha posterior a la de la búsqueda inicial realizada, y que podían aportar datos relevantes que podían derivar en recomendaciones nuevas o cambiar el sentido de la recomendación.</p>
--	--	--	---	---

5	Pfizer	General	<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE y de la Agencia Española del Medicamento.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>A lo largo del documento se repite con frecuencia “Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE y de la Agencia Española del Medicamento”.</p> <p>El estudio ORAL SURVEILLANCE estudia datos de seguridad en una población específica (pacientes con AR, mayores de 50 años y con al menos 1 FRCV), no obstante, existen datos publicados de otros fármacos (inhibidores JAK) que aportan información adicional y que fueron motivo de la apertura del artículo 20 de fecha 10 de febrero 2022. Janus kinase inhibitors (JAKi)   European Medicines Agency (europa.eu). En esta fecha la EMA realizó una lista de preguntas (Janus Kinase inhibitors Art. 20 - PRAC LoQ (europa.eu)) a todos los inhibidores del JAK.</p> <p>En el documento se refleja que algunas de las recomendaciones derivan directamente de los resultados del ORAL SURVEILLANCE, sin tener en cuenta que las recomendaciones realizadas por el PRAC (comité de Farmacovigilancia de la EMA) se derivan de la información recibida tras la revisión de la información recibida de los datos de seguridad de todos los inhibidores JAK enviada por los laboratorios comercializadores. La lista de cuestiones y la solicitud a todos los laboratorios comercializadores se recoge en el listado de la EMA.</p> <p>Por tanto, las recomendaciones del PRAC, que son recogidas por la AEMPS, no pueden considerarse exclusivamente una extrapolación directa de los resultados del ORAL Surveillance. En el plan de minimización de riesgos de la EMA para cada fármaco se indica la información solicitada de datos de seguridad a largo plazo.</p> <p><b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:</b></p> <p>1.JAKi Artículo 20. Janus kinase inhibitors (JAKi)   European Medicines Agency (europa.eu)</p> <p>2.PRAC lista de preguntas. Janus Kinase inhibitors Art. 20 - PRAC LoQ (europa.eu)</p>	<p>Alegación aceptada</p> <p>El párrafo siguiente: “Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ... parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas”.</p> <p>Se sustituye por: “El Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento, en base a los resultados del estudio Oral Surveillance y a los datos presentados por los otros 3 inhibidores de las JAK existentes en el mercado europeo, ha emitido unas recomendaciones para minimizar el riesgo de efectos secundarios importantes asociados con el uso de este grupo de fármacos usados en el tratamiento de varias enfermedades crónicas. Los efectos secundarios incluyen eventos cardiovasculares, trombosis, neoplasias e infecciones”.</p>
---	--------	---------	--	--

			<p>3.Risk Management Plan Olumiant<sup>®</sup> (Baricitinib) Last updated 29/06/2022: Olumiant, INN-baricitinib (europa.eu)</p> <p>4.Risk Management Plan Jyseleca<sup>®</sup> (Filgotinib) Last updated 09/11/2022 : Jyseleca, INN-filgotinib (europa.eu)</p> <p>5.Risk Management Plan Rinvoq<sup>®</sup> (Upadacitinib) Last updated 23/08/2022: Rinvoq, INN-upadacitinib (europa.eu)</p> <p>6.Risk Management plan Xeljanz<sup>®</sup> (tofacitinib). Last updated 04/10/2022: Xeljanz, INN-Tofacitinib (europa.eu)</p>	
6	Pfizer	Apartado 6.2. Riesgo de infección grave por edad	<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>Recomendación 6: En pacientes con AR de edad &gt;50 años y con comorbilidad pulmonar, antecedentes de tabaquismo, tratamiento con opioides o dosis acumulada de esteroides significativa se sugiere iniciar siempre el tratamiento con un anti-TNF, al ser más seguro que los inhibidores de las JAK*.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>La recomendación se hace para pacientes mayores de 50 años. Si bien el estudio Oral Surveillance incluyó pacientes mayores de 50 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, la mayor diferencia en el riesgo de infecciones se observó en aquellos de 65 años de edad o mayores. No se indica que el incremento de riesgo fue mayor con la dosis de 10 mg. (1,2)</p> <p>En la ficha técnica de tofacitinib y en las recomendaciones del PRAC se recoge de este modo, estableciéndose precaución de uso en relación con infecciones en aquellos pacientes de 65 años o mayores (3). No se indica que los pacientes con mayor riesgo de ETE tengan más infecciones.</p> <p>Los datos obtenidos del estudio ORAL SURVEILLANCE recoge factores de riesgo para las infecciones en general y para las infecciones graves, de forma independiente.</p> <p>No se considera un factor de riesgo independiente de infección grave la edad &gt; 50 años, sino la edad ≥65 versus 50–&lt;65 años.</p> <p>En el caso de infecciones graves, se especifica que:</p>	<p>Alegación aceptada</p> <p>El párrafo siguiente: “En pacientes con AR de edad &gt;50 años y con comorbilidad pulmonar, antecedentes de tabaquismo, tratamiento con opioides o dosis acumulada de esteroides significativa se sugiere iniciar siempre el tratamiento con un anti-TNF, al ser más seguro que los inhibidores de las JAK* (Recomendación de BPC).</p> <p>Se sustituye por: “En pacientes con AR de edad ≥65 años y con comorbilidad pulmonar o antecedentes de tabaquismo, ...</p>

Across treatment groups, the incidence of all infections and SIEs were increased in patients aged  $\geq 65$  versus 50–<65 years, with increased risks more pronounced with tofacitinib 10 mg two times per day versus TNFi in older patients. Across treatment groups, the most predictive risk factors for SIEs were increasing age, baseline opioid use, history of chronic lung disease and time-dependent oral corticosteroid use; ...

Para la infecciones no graves: "... while those for NSIs were female sex, history of chronic lung disease/infections, past smoking and time-dependent higher Disease Activity Score in 28 joints, C-reactive protein score."

Existen información de otras moléculas con un mecanismo de acción parecido que no se han tenido en cuenta:

Baricitinib:

**Table 2** Safety at week 24

	<50 years		$\geq 50$ and <65 years		$\geq 65$ years	
	Placebo (n=254)	Baricitinib 4 mg (n=259)	Placebo (n=349)	Baricitinib 4 mg (n=319)	Placebo (n=113)	Baricitinib 4 mg (n=136)
Patients with $\geq 1$ adverse event	212 (83.5)	229 (88.4)	326 (93.4)	296 (92.8)	111 (98.2)	135 (99.3)
Discontinuation from study due to adverse event or death*	6 (2.4)	6 (2.3)	14 (4.0)	18 (5.6)	7 (6.2)	12 (8.8)
Discontinuation from study for any reason	21 (8.3)	14 (5.4)	31 (8.9)	28 (8.8)	19 (6.8)	17 (12.5)
Death†	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.7)
Serious adverse event‡	10 (3.9)	8 (3.1)	11 (3.2)	15 (4.7)	12 (10.6)	12 (8.8)
Serious infections	4 (1.6)	3 (1.2)	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (1.8)	4 (2.9)
Cardiac disorders	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (1.8)	2 (1.5)
Patients with $\geq 1$ infection	89 (35.0)	99 (38.2)	86 (24.6)	125 (39.2)	38 (33.6)	48 (35.3)
Herpes zoster	0	2 (0.8)	2 (0.6)	5 (1.6)	0	3 (2.2)

Data presented as n (%).  
 \*A listing of the adverse events that led to discontinuation and a listing of serious adverse events can be found in online supplementary material.  
 †Deaths in placebo  $\geq 50$  and <65 years due to subarachnoid haemorrhage and renal failure, baricitinib 4 mg  $\geq 50$  and <65 years due to circulatory failure, and in baricitinib 4 mg  $\geq 65$  years due to pneumonia.  
 ‡Any serious adverse event based on the MedDRA dictionary system organ class.

Fleischmann R, et al. RMD Open. 2017 Oct 10;3(2):e000546. Advancing age ( $\geq 65$  years), ... were independent factors associated with increased risk of serious infection in all bari-RA (Winthrop KL, et al. Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:1290-1297).

Upadacitinib:

Rinvoq, INN-upadacitinib (europa.eu), véase Table 79. Frequencies of MedDRA terms per (older) age category

AESI (selected AESI where a difference was observed)	Events (E/100 PY)		
	< 65 years UPA 15 mg QD (N=2112, PY=2140.1)	≥65 and <75 years UPA 15 mg QD (N=440, PY=437.2)	≥ 75 years UPA 15 mg QD (N=78, PY=77.7)
Any Adverse Event (AE)	6199 (289.7)	1381 (315.9)	272 (350.1)
Any serious AE	265 (12.4)	95 (21.7)	39 (50.2)
Any AE leading to Discontinuation of Study Drug	138 (6.4)	63 (14.4)	23 (29.6)
Any severe AE	283 (13.2)	82 (18.8)	32 (41.2)
Any AE with reasonable Possibility of being related to Study Drug <sup>a</sup>	2145 (100.2)	455 (104.1)	76 (97.8)
Any AE leading to Death <sup>b</sup>	9 (0.4)	8 (1.8)	3 (3.9)
Any Infection	2012 (94.0)	398 (91.0)	77 (99.1)
Any Serious Infection	80 (3.7)	15 (3.4)	7 (9.0)
Any Opportunistic Infection	9 (0.4)	6 (1.4)	2 (2.6)
Any active/latent Tuberculosis	49 (2.3)	7 (1.6)	2 (2.6)
Any Herpes Zoster	72 (3.4)	21 (4.8)	6 (7.7)
Any Malignancy	18 (0.8)	13 (3.0)	0
Any Hepatic Disorder	316 (14.8)	59 (13.5)	7 (9.0)
Any Gastrointestinal Perforation	5 (0.2)	0	0
Any Anemia	84 (3.9)	34 (7.8)	3 (3.9)
Any Neutropenia	58 (2.7)	22 (5.0)	2 (2.6)
Any Lymphopenia	42 (2.0)	7 (1.6)	1 (1.3)
An CPK Elevation	132 (6.2)	26 (5.9)	5 (6.4)
Any Renal Dysfunction	3 (0.1)	7 (1.6)	1 (1.3)
Any Adjudicated MACE	7 (0.3)	7 (1.6)	3 (3.9)
Any Adjudicated VTE	8 (0.4)	7 (1.6)	1 (1.3)

Filgotinib:  
Jyseleca, INN-filgotinib (europa.eu), véase Table 38-39

Table 38. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group (< 65, ≥ 65 years) (Safety Analysis Set, As Treated Subjects)

	< 65 Years of Age					≥ 65 Years of Age				
	Efgitimab 200 mg + cDMARDs (N=287) PVE=484.7 n = 1857	Efgitimab 100 mg + cDMARDs (N=1647) PVE=302.9 n = 1320	Adalimumab + MTX (N=328) (N=416) PVE=356.2 n = 258	MTX Monotherapy (N=781) PVE=302.4 n = 329	Placebo (N=781) PVE=302.4 n = 623	Efgitimab 200 mg + cDMARDs (N=287) PVE=484.7 n = 410	Efgitimab 100 mg + cDMARDs (N=1647) PVE=302.9 n = 327	Adalimumab+ MTX (N=328) (N=416) PVE=356.2 n = 67	MTX Monotherapy (N=781) PVE=302.4 n = 87	Placebo (N=781) PVE=302.4 n = 158
TEAE	1430 (77.0%) 42.2 (60.8,84.4)	807 (68.7%) 56.3 (57.7,101.1)	186 (72.1%) 80.2 (81.5,102.6)	241 (73.3%) 86.3 (87.6,110.8)	328 (52.6%) 137.4 (131.1,159.9)	341 (82.2%) 137.4 (86.8,97.8)	233 (71.3%) 55.1 (83.6,62.7)	55 (79.1%) 31.0 (62.3,59.1)	64 (75.6%) 83.0 (63.0,106.0)	98 (62.0%) 163.0 (124.1,195.7)
TE Serious AE	171 (9.2%) 5.0 (4.5,5.9)	124 (10.4%) 7.7 (6.4,9.2)	15 (5.8%) 6.5 (3.6,10.7)	19 (5.8%) 9.9 (5.3,14.7)	24 (3.9%) 9.9 (5.3,14.7)	83 (20.2%) 2.6 (10.1,15.7)	42 (12.8%) 9.9 (7.2,13.4)	7 (10.4%) 12.0 (4.2,4.8)	9 (10.3%) 11.7 (5.3,22.2)	7 (4.4%) 11.6 (4.7,24.0)
Infections AE	861 (46.4%) 25.4 (24.7,27.1)	519 (39.3%) 32.2 (28.5,31.1)	100 (38.8%) 43.1 (35.1,52.5)	126 (38.3%) 45.1 (37.6,53.8)	131 (21.0%) 54.1 (42.2,62.2)	213 (52.0%) 22.5 (28.3,37.1)	129 (39.4%) 30.5 (25.5,36.3)	29 (43.3%) 49.2 (33.7,51.5)	31 (35.6%) 40.2 (27.1,31.1)	36 (22.8%) 59.9 (41.8,62.9)
Serious Infection AE	50 (2.7%) 1.5 (1.1,1.9)	40 (3.0%) 2.5 (1.8,3.4)	6 (2.3%) 2.6 (0.9,5.6)	6 (1.8%) 2.8 (0.8,4.7)	4 (0.6%) 1.7 (0.4,4.2)	17 (4.1%) 2.6 (1.5,4.1)	11 (3.4%) 2.6 (1.3,4.7)	4 (6.0%) 6.9 (1.9,17.6)	2 (2.3%) 2.6 (0.3,9.4)	3 (1.9%) 5.0 (1.0,14.6)

Table 39. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group (< 75, ≥ 75 years) (Safety Analysis Set, As Treated Subjects)

	< 75 Years of Age					≥ 75 Years of Age				
	Efgitimab 200 mg + cDMARDs (N=287) PVE=484.7 n = 2191	Efgitimab 100 mg + cDMARDs (N=1647) PVE=302.9 n = 1580	Adalimumab + MTX (N=328) (N=416) PVE=356.2 n = 311	MTX Monotherapy (N=781) PVE=302.4 n = 400	Placebo (N=781) PVE=302.4 n = 756	Efgitimab 200 mg + cDMARDs (N=287) PVE=484.7 n = 76	Efgitimab 100 mg + cDMARDs (N=1647) PVE=302.9 n = 67	Adalimumab+ MTX (N=328) (N=416) PVE=356.2 n = 14	MTX Monotherapy (N=781) PVE=302.4 n = 16	Placebo (N=781) PVE=302.4 n = 25
TEAE	1703 (77.7%) 43.4 (41.3,45.5)	1097 (69.4%) 56.2 (52.9,59.7) (71.4,93.1)	228 (72.7%) 91.7 (87.7,107.2)	286 (74.0%) 91.3 (87.7,107.2)	413 (54.6%) 161.3 (128.0,155.6)	68 (89.8%) 86.7 (44.1,71.9)	43 (64.2%) 52.5 (30.0,70.7)	13 (92.9%) 95.8 (51.0,163.8)	9 (56.3%) 61.0 (27.9,115.8)	13 (52.0%) 128.5 (68.4,219.7)
TE Serious AE	230 (10.5%) 5.0 (3.5,6.7)	156 (9.9%) 9.6 (8.0,11.4)	21 (6.8%) 7.4 (4.5,11.6)	27 (6.8%) 9.9 (6.0,14.3)	29 (3.8%) 10.9 (5.2,11.5)	24 (31.6%) 30.0 (12.8,20.8)	10 (14.9%) 12.2 (9.5,14.0)	1 (7.1%) 7.4 (0.2,14.0)	1 (6.3%) 6.0 (0.3,17.8)	2 (8.0%) 19.8 (4.7,47.4)
Infections AE	1033 (47.1%) 26.3 (24.7,28.0)	622 (39.4%) 31.9 (29.4,34.5)	128 (38.6%) 43.4 (36.0,51.9)	152 (38.0%) 44.5 (37.7,52.2)	165 (21.8%) 56.5 (48.2,65.8)	41 (53.9%) 34.2 (24.6,46.4)	26 (38.8%) 31.7 (20.7,46.5)	5 (64.3%) 86.3 (39.3,125.9)	5 (31.3%) 33.9 (11.0,79.1)	2 (8.0%) 19.8 (4.7,47.4)
Serious Infection AE	62 (2.8%) 1.6 (1.2,2.0)	48 (3.0%) 2.5 (1.8,3.3)	10 (3.2%) 3.6 (1.7,6.7)	8 (2.0%) 3.0 (1.0,4.6)	7 (0.9%) 2.3 (1.0,4.6)	5 (6.6%) 4.2 (1.4,9.7)	3 (4.5%) 3.7 (0.8,10.7)	0 0.0 (0.0,27.2)	0 0.0 (0.0,25.0)	0 0.0 (0.0,36.5)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:

1.Xeljanz: EPAR - Product information as approved by the CHMP on 23 January 2023, pending endorsement by the European Commission (europa.eu)

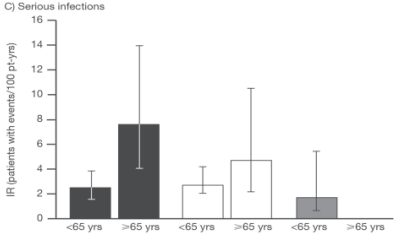
2.Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, Chen AS, Sawyerr G, Shapiro AB, Pope JE, Schulze-Koops H. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. Ann Rheum Dis. 2022 Nov;81(11):1491-1503. doi: 10.1136/ard-2022-222405. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35922124; PMCID: PMC9606533

Baricitinib:

1.Fleischmann R, Alam J, Arora V, Bradley J, Schlichting DE, Muram D, Smolen JS. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. RMD Open. 2017 Oct 10;3(2):e000546.

2.Winthrop KL, Harigai M, Genovese MC, et al. Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:1290-1297

Upadacitinib:

			1.Rinvoq, INN-upadacitinib (europa.eu) Filgotinib: 1.Jyseleca, INN-filgotinib (europa.eu)																																											
7	Pfizer	Apartado 6.2. Riesgo de infección grave por edad	<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>En la comparación de los efectos indeseables, el grupo elaborador considera que teniendo en cuenta los datos aportados por el estudio Oral Surveillance y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio, el riesgo de infección grave en el paciente frágil de edad avanzada tratado con FAMEsd es mayor al de personas jóvenes.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>Esta evidencia ya se ha descrito con tofacitinib y con otros JAKi en el desarrollo clínico. Se debería incluir la evidencia disponible en las recomendaciones.</p> <p>Tofacitinib:</p> <p>Exposure-adjusted incidence rates of C) serious infections, (Months 0–12) in five Phase 3 studies of tofacitinib, in older (≥65 years) versus younger patients (&lt;65 years)</p>  <table border="1" data-bbox="728 1061 1120 1181"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;65 yrs</th> <th>≥65 yrs</th> <th>&lt;65 yrs</th> <th>≥65 yrs</th> <th>&lt;65 yrs</th> <th>≥65 yrs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (total number of evaluable patients)</td> <td>1026</td> <td>190</td> <td>1030</td> <td>184</td> <td>580</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>Total pt-yr exposure for event</td> <td>769.9</td> <td>131.0</td> <td>781.7</td> <td>127.3</td> <td>173.6</td> <td>28.9</td> </tr> <tr> <td>n (unique patients with events)</td> <td>19</td> <td>10</td> <td>21</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>IR (95% CI)</td> <td>2.5 (1.6, 3.9)</td> <td>7.6 (4.1, 14.2)</td> <td>2.7 (1.8, 4.1)</td> <td>4.7 (2.1, 10.9)</td> <td>1.7 (0.6, 5.4)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>NNH</td> <td>135.2</td> <td>13.1</td> <td>104.3</td> <td>21.2</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		<65 yrs	≥65 yrs	<65 yrs	≥65 yrs	<65 yrs	≥65 yrs	N (total number of evaluable patients)	1026	190	1030	184	580	101	Total pt-yr exposure for event	769.9	131.0	781.7	127.3	173.6	28.9	n (unique patients with events)	19	10	21	6	3	0	IR (95% CI)	2.5 (1.6, 3.9)	7.6 (4.1, 14.2)	2.7 (1.8, 4.1)	4.7 (2.1, 10.9)	1.7 (0.6, 5.4)	-	NNH	135.2	13.1	104.3	21.2	-	-	<p>Se corrige la información incluida</p> <p>Se modifica el texto del apartado con lo siguiente:</p> <p>En la comparación de los efectos indeseables, e igual que sucede con los FAME biológicos, el grupo elaborador considera que teniendo en cuenta los datos de los ensayos clínicos de los JAKi, y en base a su experiencia clínica y a su propio criterio, el riesgo de infección grave en el paciente frágil de edad avanzada tratado con FAMEsd es mayor al de personas jóvenes, pero en el Oral Surveillance, la incidencia fue mayor con Tofacitinib que con los anti-TNF.</p>
	<65 yrs	≥65 yrs	<65 yrs	≥65 yrs	<65 yrs	≥65 yrs																																								
N (total number of evaluable patients)	1026	190	1030	184	580	101																																								
Total pt-yr exposure for event	769.9	131.0	781.7	127.3	173.6	28.9																																								
n (unique patients with events)	19	10	21	6	3	0																																								
IR (95% CI)	2.5 (1.6, 3.9)	7.6 (4.1, 14.2)	2.7 (1.8, 4.1)	4.7 (2.1, 10.9)	1.7 (0.6, 5.4)	-																																								
NNH	135.2	13.1	104.3	21.2	-	-																																								

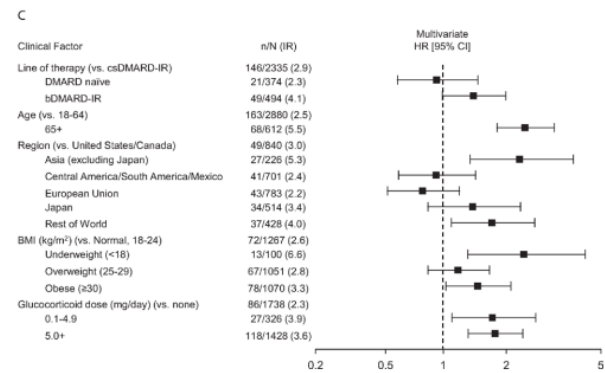
**Table III.** Exposure-adjusted incidence rates for safety events of special interest in LTE studies of tofacitinib, by age group (<65 years vs. ≥65 years).

	Tofacitinib 5 mg BID <65 years (n=1189)	Tofacitinib 5 mg BID ≥65 years (n=232)	Tofacitinib 10 mg BID <65 years (n=2252)	Tofacitinib 10 mg BID ≥65 years (n=429)
Serious infections				
Patients with events (n)	64	20	65	35
IR (95% CI)	2.38 (1.86, 3.03)	3.89 (2.51, 6.02)	2.78 (2.18, 3.54)	8.06 (5.79, 11.22)

“In Phase 3 and LTE studies, 15.3% (475/3111) and 16.1% (661/4102) of patients, respectively, were aged ≥65 years. Consequently, exposure to tofacitinib was lower in older versus younger patients in Phase 3 (259.2 vs. 1554.9 patient years [pt-yrs]) and LTE (962.1 vs. 5071.7 pt-yrs) studies. IRs for SAEs and discontinuations due to AEs were generally numerically higher in older versus younger patients, irrespective of treatment.”

Baricitinib: Advancing age (≥65 years), ... were independent factors associated with increased risk of serious infection in all bari-RA.

Serious infection IR and multivariable risk factor analysis. (C) Multivariable risk factor analysis for serious infection in the all-bari-RA analysis set (HR; 95%CI). Bari, baricitinib; bDMARD-IR, biologic DMARD inadequate responder; BMI, body mass index; CI, confidence interval; csDMARD-IR, conventional synthetic DMARD inadequate responder; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HR, hazard ratio; IR, incidence rate; n, number of patients in the specified category; N, number of patients in the analysis set; PY, patient-years; RA, rheumatoid arthritis.





Upadacitinib:

Table 79. Frequencies of MedDRA terms per (older) age category

AESI (selected AESI where a difference was observed)	Events (E/100 PY)		
	< 65 years UPA 15 mg QD (N=2112, PY=2140.1)	≥65 and <75 years UPA 15 mg QD (N=440, PY=437.2)	≥ 75 years UPA 15 mg QD (N=78, PY=77.7)
Any Adverse Event (AE)	6199 (289.7)	1381 (315.9)	272 (350.1)
Any serious AE	265 (12.4)	95 (21.7)	39 (50.2)
Any AE leading to Discontinuation of Study Drug	138 (6.4)	63 (14.4)	23 (29.6)
Any severe AE	283 (13.2)	82 (18.8)	32 (41.2)
Any AE with reasonable Possibility of being related to Study Drug <sup>a</sup>	2145 (100.2)	455 (104.1)	76 (97.8)
Any AE leading to Death <sup>b</sup>	9 (0.4)	8 (1.8)	3 (3.9)
Any Infection	2012 (94.0)	398 (91.0)	77 (99.1)
Any Serious Infection	80 (3.7)	15 (3.4)	7 (9.0)
Any Opportunistic Infection	9 (0.4)	6 (1.4)	2 (2.6)
Any active/latent Tuberculosis	49 (2.3)	7 (1.6)	2 (2.6)
Any Herpes Zoster	72 (3.4)	21 (4.8)	6 (7.7)
Any Malignancy	18 (0.8)	13 (3.0)	0
Any Hepatic Disorder	316 (14.8)	59 (13.5)	7 (9.0)
Any Gastrointestinal Perforation	5 (0.2)	0	0
Any Anemia	84 (3.9)	34 (7.8)	3 (3.9)
Any Neutropenia	58 (2.7)	22 (5.0)	2 (2.6)
Any Lymphopenia	42 (2.0)	7 (1.6)	1 (1.3)
An CPK Elevation	132 (6.2)	26 (5.9)	5 (6.4)
Any Renal Dysfunction	3 (0.1)	7 (1.6)	1 (1.3)
Any Adjudicated MACE	7 (0.3)	7 (1.6)	3 (3.9)
Any Adjudicated VTE	8 (0.4)	7 (1.6)	1 (1.3)

Filgotinib:

Table 38. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group (< 65, ≥ 65 years) (Safety Analysis Set, As Treated Subjects)

**Table 38.** Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group (< 65, ≥ 65 years) (Safety Analysis Set, As Treated Subjects)

N (%) Subjects EAR (95% CI)	< 65 Years of Age					≥ 65 Years of Age				
	Filgotinib 200 mg + cDMARDs (N=2307) PVE=4047.7 n = 1857	Filgotinib 100 mg + cDMARDs (N=1647) PVE=2032.9 n = 1320	Adalimumab + MTX (N=328) PVE=298.1 n = 258	MTX Monotherapy (N=410) PVE=356.2 n = 329	Placebo (N=781) PVE=302.4 n = 623	Filgotinib 200 mg + cDMARDs (N=2307) PVE=4047.7 n = 410	Filgotinib 100 mg + cDMARDs (N=1647) PVE=2032.9 n = 327	Adalimumab+ MTX (N=328) PVE=298.1 n = 67	MTX Monotherapy (N=410) PVE=356.2 n = 87	Placebo (N=781) PVE=302.4 n = 158
TEAE	140 (77.0%) 4.2 (0.0,44.4)	907 (68.7%) 5.9 (2.7,9.1)	186 (72.1%) 7.2 (3.9,10.5)	241 (73.3%) 7.4 (4.1,10.7)	320 (52.0%) 5.1 (2.8,7.4)	341 (83.2%) 8.1 (6.6,9.7)	233 (71.3%) 14.1 (12.1,15.9)	53 (79.1%) 8.0 (6.2,9.8)	64 (73.0%) 8.0 (6.4,9.6)	88 (62.0%) 5.6 (4.0,7.2)
TE Serious AE	171 (9.2%) 5.0 (4.3,5.9)	124 (9.4%) 7.7 (6.4,9.2)	15 (5.8%) 6.5 (3.6,10.7)	19 (5.8%) 6.0 (4.1,10.6)	24 (3.9%) 3.9 (2.3,5.5)	83 (20.2%) 20.2 (18.1,22.3)	42 (12.8%) 25.5 (21.5,29.5)	7 (10.4%) 11.7 (5.5,22.2)	9 (10.3%) 11.6 (4.7,24.0)	7 (4.4%) 8.9 (6.2,12.6)
Infectious AE	861 (40.4%) 25.4 (23.7,27.1)	519 (39.3%) 32.2 (29.3,35.1)	100 (38.8%) 41.1 (35.1,52.5)	126 (38.3%) 45.1 (37.6,53.8)	131 (21.0%) 21.1 (15.6,26.6)	213 (52.0%) 52.5 (45.2,64.2)	129 (39.4%) 78.5 (68.3,87.7)	29 (43.3%) 46.2 (33.4,71.5)	31 (35.0%) 46.2 (27.3,71.1)	36 (22.8%) 45.9 (41.8,50.0)
Serious Infectious AE	10 (2.7%) 1.5 (1.1,1.9)	40 (3.0%) 2.5 (1.8,3.4)	6 (2.3%) 2.6 (0.9,6.0)	6 (1.8%) 2.1 (0.8,4.7)	4 (0.6%) 1.7 (0.4,4.2)	17 (4.1%) 2.6 (1.5,4.3)	11 (3.4%) 2.6 (1.3,4.7)	4 (6.0%) 6.9 (1.6,17.6)	2 (2.3%) 2.6 (0.9,6.0)	3 (1.9%) 3.0 (1.0,14.6)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:

1. Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, Mebus CA, Terry KK, Biswas P, Jones TV. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients

			<p>with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2017 May-Jun;35(3):390-400. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28079500.</p> <p>2. Winthrop KL, Harigai M, Genovese MC, et al. Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:1290-1297.</p> <p>3. Rinvoq, INN-upadacitinib (europa.eu), véase</p> <p>4. Jyseleca, INN-filgotinib (europa.eu), vease</p>	
8	Pfizer	Apartado 6.2. Riesgo de infección grave por edad	<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>“Debido a posibles problemas de seguridad observados con tofacitinib, la FDA ordenó este estudio, que compara tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día con los anti-TNF en pacientes con AR activa y respuesta insuficiente al metotrexato.”</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>Los problemas de seguridad fueron similares con todos los inhibidores JAK, y los criterios de estudio Postmarketing por parte de la FDA fueron similares para aquellos fármacos que solicitaron la dosis más alta evaluada. No se requirieron análisis postmarketing de seguridad para upa porque se incluyeron las mismas precauciones que para los anteriores y porque no se solicitó la aprobación de la dosis de 30 mg.</p> <p>Tofacitinib: La FDA solicitó el estudio ORAL SURVEILLANCE tras solicitar la autorización de la posología de 5 mg y 10 mg 2vd. Únicamente se aprobó la dosis de 5 mg 2vd.</p> <p>“Given the overall safety profile of the 5 mg and 10 mg dose, the committee agreed that the safety data are more favorable for the 5 mg dose. The committee agreed that there was a concern for over-immunosuppression and malignancy with the 10 mg dose, especially if given with other immunologics.”</p> <p>Baricitinib: Se solicitó a la FDA la aprobación de las dosis de 2 y 4 mg 1vd, pero únicamente la aprobó la dosis de 2 mg, y se encuentran en marcha 2 estudios de seguridad postmarketing en pacientes con aumento de riesgo tromboembólico. (NCT04086745, NCT03915964 )</p> <p>La FDA refleja “The indication for baricitinib is more limited because of concerns related to a safety signal of thrombosis events identified with the 4 mg dose in the clinical program and a limited safety database with the approved 2 mg dose”</p> <p>Upadacitinib: Únicamente solicitó la aprobación de la dosis de 15 mg 1vd.</p>	<p>Alegación aceptada</p> <p>Se modifica el texto del apartado con lo siguiente:</p> <p>La percepción de seguridad de los JAKi ha cambiado después de la publicación de los resultados del estudio de seguridad post comercialización ORAL Surveillance. Debido a posibles problemas de seguridad observados con las dosis más altas de tofacitinib, la FDA ordenó este estudio, que compara tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día con los anti-TNF en pacientes con AR activa y respuesta insuficiente al metotrexato. De manera similar, debido a datos iniciales que sugerían un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos con las dosis más altas de baricitinib, la FDA solicita 2 estudios de seguridad postmarketing que están todavía en desarrollo. El ORAL Surveillance incluyó...</p>

		<p>Filgotinib. El laboratorio comercializador retiró la solicitud tras pedir la FDA más información.</p> <p>En el Postmarketing Requirements (PMRs) and Commitments (PMCs) de la FDA para Upadacitinib se recoge que la solicitud de estudios postautorización de seguridad se debió a las señales de seguridad con las dosis más altas, en el caso de tofacitinib y baricitinib no se aprobaron las dosis de 10 mg y 5 mg para el tratamiento de la AR. En el caso de tofacitinib también influyó ser el primer fármaco en su clase.</p> <p>“JAK inhibitors currently approved for rheumatoid arthritis were approved with post-marketing required safety studies to further evaluate safety signals with this new therapeutic class that were not adequately quantified in the pre-marketing studies. Specifically, as described below, post-marketing studies were required for additional assessment of dose- and exposure-related increased safety risks to further characterize the safety of higher doses proposed for marketing for which the benefit-risk has been a specific concern.”</p> <p>“a postmarketing safety trial was required to evaluate the risk of MACE, serious infections, including opportunistic infections, and malignancies with treatment of tofacitinib”.</p> <p>“Because of a signal of VTE (and other dose related safety concerns) with the 4 mg dose of baricitinib, the 2 mg dose of baricitinib was approved for RA. However, given the limited size of the safety database with the 2 mg dose, there was uncertainty about the VTE risk and other serious adverse events of special interest. Thus, a post marketing safety trial was required to evaluate the risk of VTE, as well as MACE, opportunistic infections, and malignancy with treatment of baricitinib”.</p> <p>“While dose-dependent toxicities were also seen in the upadacitinib clinical program, as described in this memorandum above, there were no new or unique safety signals identified in the upadacitinib development program that were not already described in the product labeling of the currently approved JAK inhibitors for RA. The risk of thrombosis is now considered a class safety issue as described in Section 8 Special safety concerns above. The potential risks of thrombosis and malignancy are included as boxed warnings in the prescribing information, consistent with class labeling. Further, the Applicant has proposed only the lower 15 mg dose, which had a more favorable benefit-risk assessment, for marketing.</p>	
--	--	--	--

			<p>Therefore, no additional post-marketing safety study is warranted for upadacitinib.”</p> <p>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:  Tofacitinib: 203214orig1s000medr.pdf (fda.gov)  Baricitinib: 207924Orig1s000SumR.pdf (fda.gov)  Upadacitinib. Summary Review (fda.gov)  Filgotinib. Gilead Receives Complete Response Letter for Filgotinib for the Treatment of Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis (drugs.com)</p>	
9	Pfizer	(Página 28). Referencia 35. Anexo 10.1	<p><b>En el documento pone:</b>  Se ha identificado un metaanálisis que evalúa la seguridad de los FAMESd comparados con placebo (n=6475). Los resultados muestran un RR de 1,46 (IC 95% 0,98 a 2,18)<sup>35</sup>.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b>  Referencia 35. Anexo 10.1. En el documento se refiere un RR de 1,82 de infecciones graves, de tofacitinib vs placebo, pero en el artículo se indica que “The estimated IRRs of SI for tofacitinib 1.22 (95% CI: 0.60, 2.45)</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>En el artículo referido (ref 35) se habla de IRRs (Incidence rate ratio: Ratio de tasas de incidencia). Es un concepto de medida diferente al utilizado en nuestro documento que es el RR (riesgo relativo). Por tanto, el dato también es diferente.  El RR es una medida de incidencia acumulada.</p>
10	Pfizer	(Página 28) Tofacitinib vs Adalimumab.	<p><b>En el documento pone:</b>  Se ha identificado un estudio observacional basado en un registro (n=42614)<sup>37</sup></p> <p><b>EXPOSICIÓN</b>  Se habla de un registro que evalúa tofacitinib frente a adalimumab (referencia 37). Esto no es correcto, es un estudio de cohortes retrospectivo de bases de seguros de salud y el objetivo de este análisis no fue evaluar la seguridad de tofacitinib frente a adalimumab sino el riesgo de ingreso por infecciones entre diferentes tratamientos en tres bases de datos de seguros de salud, en una de las cuales los pacientes eran todos mayores de 65 años. La conclusión fue la siguiente: “The aHR for serious infection associated with tofacitinib was 1.41 (95% CI 1.15–1.73) versus etanercept, 1.20 (0.97–1.49) versus abatacept, 1.23 (0.94–1.62) versus</p>	<p>Se modifica el texto con lo siguiente:</p> <p>Se ha identificado un estudio observacional longitudinal retrospectivo basado en bases de seguro de salud (n=42614)<sup>37</sup></p>

		<p>golimumab, and 1.17 (0.89–1.53) versus tocilizumab. The serious infection risk with tofacitinib was similar to adalimumab (1.06, 0.87–1.30) and certolizumab (1.02, 0.80–1.29), and was lower than infliximab (0.81, 0.65–1.00). Tofacitinib was associated with a 2-fold higher risk of herpes zoster versus all bDMARDs.”</p> <p>Existen otros metanálisis, revisiones sistemáticas y datos en vida real no considerados a la hora de hacer las recomendaciones (3,4,5)</p> <p>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. (35) 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. <i>Rheumatology</i> (Oxford, England). 2019;58(10):1755-66</li> <li>2. (37) 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. <i>The Lancet Rheumatology</i>. 2020;2(2):e84-e98.</li> <li>3. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM 3rd, Matteson EL, Murad MH, Luo F, Vassallo R. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Mayo Clin Proc</i>. 2020 Jul;95(7):1404-1419. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32499126. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed (nih.gov)</li> <li>4. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>J Clin Rheumatol</i>. 2022 Mar 1;28(2):e407-e414. doi: 10.1097/RHU.0000000000001749. PMID: 33902098. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis - PubMed (nih.gov)</li> <li>5. Krüger K, Prothmann U, Klopsch T, Behmer O, Hsieh M, Jobst J, Klaus P, Meng T. Effectiveness and Safety of Tofacitinib Treatment in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis Under Routine Clinical Care: Third Interim Analysis of a German Non-Interventional, Prospective, Multicenter Study (ESCALATE-RA) [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol</i>. 2022; 74 (suppl 9). <a href="https://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-and-safety-of-tofacitinib-treatment-in-adult-patients-with-rheumatoid-arthritis-under-routine-">https://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-and-safety-of-tofacitinib-treatment-in-adult-patients-with-rheumatoid-arthritis-under-routine-</a></li> </ol>	
--	--	---	--

			clinical-care-third-interim-analysis-of-a-german-non-interventional-prospective-multicent/ .	
11	Pfizer	General	<p><b>EXPOSICIÓN</b> No existen recomendaciones acerca de la gestión de riesgo cardiovascular del tratamiento con FAMEb o FAMEsd.</p> <p><b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:</b> Existen numerosas publicaciones que hablan de la importancia del manejo del riesgo CV en la AR, y de los diferentes resultados con los distintos fármacos (algunos ejemplos)</p> <p>Italian recommendations for the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a position paper of the Cardiovascular Obesity and Rheumatic Disease (CORDIS) Study Group of the Italian Society of Rheumatology. Cacciapaglia F, et al. Clin Exp Rheumatol. 2023 Mar 2. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hyaki6. Online ahead of print.PMID: 36912349</p> <p>Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Sepriano A et al. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):107-118. doi: 10.1136/ard-2022-223357. Epub 2022 Nov 14.PMID: 36376026</p> <p>Patients with a range of rheumatic diseases are at increased risk of cardiovascular disorders towards a re-evaluation of the European League against Rheumatism (EULAR)'s recommendations for cardiovascular risk management? Conrad N, et al. Ann Rheum Dis. 2022 Nov 28;ard-2022-223315. doi: 10.1136/ard-2022-223315. Online ahead of print.PMID: 36442979</p> <p>EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Drosos GC, et al. Rheum Dis. 2022 Jun;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733. Epub 2022 Feb 2.PMID: 35110331</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>El riesgo cardiovascular no estaba incluido en las preguntas iniciales debido a un problema de extensión y posibilidades de evaluación por los revisores. Por tanto, se decidió eliminar este efecto debido a ser el más conocido y estudiado.</p>
12	Pfizer	Apartado 6.4. Varicela Zóster	<p><b>En el documento pone:</b> Se han identificado dos estudios que evaluaron la seguridad de tofacitinib frente a adalimumab o frente a los biológicos en general.</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>Los 2 estudios que se mencionan y otros más que no se detallan explícitamente, entre los que se mencionan, están incluidos en la revisión sistemática referenciada con el número 76. Cuando ya hay</p>

		<p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>1. Se referencian los 2 ECA con la misma referencia, pero son 2 estudios diferentes.</p> <p>2. Aunque los 2 EECC que evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib, únicamente el estudio ORAL Strategy es un estudio H2H. (En el Oral Standard, ADA es un comparador activo pero no H2H)</p> <p>3. Otros estudios:</p> <p>a. Kremer, J.M., Bingham, C.O., III, Cappelli, L.C., Greenberg, J.D., Madsen, A.M., Geier, J., Rivas, J.L., Onofrei, A.M., Barr, C.J., Pappas, D.A., Litman, H.J., Dandreo, K.J., Shapiro, A.B., Connell, C.A. and Kavanaugh, A. (2021), Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States–Based Rheumatoid Arthritis Registry. <i>ACR Open Rheumatology</i>, 3: 173- 84. <a href="https://doi.org/10.1002/acr2.11232">https://doi.org/10.1002/acr2.11232</a></p> <p>b. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2016;75:1843-1847.</p> <p>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:</p> <p>Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulych S, Mojcik C, Krishnaswami S, Menon S, Smolen JS; ORAL Strategy investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. <i>Lancet</i>. 2017 Jul 29;390(10093):457-468.</p> <p>van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, Forejtova S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wallenstein GV, Krishnaswami S, Bradley JD, Wilkinson B; ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med</i>. 2012 Aug 9;367(6):508-19.</p>	<p>una RS evaluada e incluida en el cuerpo de la evidencia se acepta como fuente primaria y no hay que referenciar cada uno de los estudios que incluye.</p>
--	--	---	--

13	Pfizer	6.5. Riesgo de aparición de cáncer	<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>Recomendación 21: En pacientes con artritis reumatoide y edad avanzada, en los que se considere necesario iniciar el tratamiento con FAMESd, se recomienda una revisión dermatológica periódica*.</p> <p>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE y de la Agencia Española del Medicamento.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>A pesar de que existen datos con otros inhibidores JAK que no se han tenido en cuenta, se establece que esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE (Curtis et al. Ann Rheum Dis 2023;82:331–34).</p> <p>Baricitinib:</p> <p>What is the incidence of malignancy in the Olumiant® (baricitinib) rheumatoid arthritis clinical trials? (lillymedical.co.uk)</p> <p><b>Nonmelanoma Skin Cancers in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials</b></p> <p><b>7-Study Placebo-Controlled Dataset</b></p> <p>Through 24 weeks of assigned treatment, the IR per 100 PY for NMSC was</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.6 (n=3) in the baricitinib 4-mg group (N=1142)</li> <li>• 0.0 in the baricitinib 2-mg group (N=479), and</li> <li>• 0.2 (n=1) in the placebo group (N=1215).<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>4-Study Extended Dataset</b></p> <p>The IRs per 100 PYR for NMSC were 1.22 for BARI 4 mg compared with 0.24 for BARI 2 mg for the “as-treated” analysis.<sup>2</sup></p> <p><b>All-BARI-RA Dataset</b></p> <p>In the All-BARI-RA dataset, 50 patients reported cases of NMSC representing an IR of 0.3 per 100 PYs.<sup>4</sup> A summary of NMSC in the All-BARI-RA dataset is presented in Table 2.</p> <p>As shown in Figure 4, the IR for NMSC did not increase over time.<sup>4</sup></p> <p><b>Table 2. Summary of Nonmelanoma Skin Cancer in the All-BARI-RA Dataset<sup>2</sup></b></p> <table border="1" data-bbox="705 981 1265 1082"> <thead> <tr> <th></th> <th>All BARI RA (N=2770)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NMSC, n (%) [IR] [CI]</td> <td>50 (1.3) [0.33] [0.25-0.44]</td> </tr> <tr> <td>Squamous cell carcinoma, n (%) [EAIIR]</td> <td>16 (0.4) [0.11]</td> </tr> <tr> <td>Bowen's disease, n (%) [EAIIR]</td> <td>8 (0.2) [0.05]</td> </tr> <tr> <td>Basal cell carcinoma, n (%) [EAIIR]</td> <td>28 (0.7) [0.19]</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Abbreviations: BARI = baricitinib; EAIIR = exposure-adjusted incidence rate; IR = incidence rate; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PY = patient-years; RA = rheumatoid arthritis.</small></p>		All BARI RA (N=2770)	NMSC, n (%) [IR] [CI]	50 (1.3) [0.33] [0.25-0.44]	Squamous cell carcinoma, n (%) [EAIIR]	16 (0.4) [0.11]	Bowen's disease, n (%) [EAIIR]	8 (0.2) [0.05]	Basal cell carcinoma, n (%) [EAIIR]	28 (0.7) [0.19]	<p>Se corrige la información incluida</p> <p>Se modifica el texto de la recomendación de este apartado y el texto referido de la alegación con lo siguiente:</p> <p>“Esta recomendación se basa en el comunicado de la agencia española del medicamento emitido después de las recomendaciones del PRAC. Aunque en el comunicado se refiere expresamente a dermatólogos, creemos que no es operativo y que supondría una sobrecarga imposible de asumir por parte de dermatología. Dado que esa lesión fácilmente identificable, tanto los MAP como los especialistas podrán remitir al dermatólogo todas las lesiones que consideren sugestivas”.</p>
	All BARI RA (N=2770)													
NMSC, n (%) [IR] [CI]	50 (1.3) [0.33] [0.25-0.44]													
Squamous cell carcinoma, n (%) [EAIIR]	16 (0.4) [0.11]													
Bowen's disease, n (%) [EAIIR]	8 (0.2) [0.05]													
Basal cell carcinoma, n (%) [EAIIR]	28 (0.7) [0.19]													



Figure 4. Nonmelanoma Skin Cancer Over Time in the All-BARI-RA Dataset<sup>4</sup>



**Figure description 3.** Cumulative incidence rate of nonmelanoma skin cancer by 48-week interval beyond 336 weeks of baricitinib treatment in the All-BARI-RA dataset. The incidence rate for nonmelanoma skin cancer did not increase over time. Abbreviations: BARI = baricitinib, PYE = patient-years of exposure, RA = rheumatoid arthritis.

In the All-BARI-RA dataset, there were no deaths due to NMSC. Nine patients had NMSC cases that met serious adverse event criteria.<sup>2</sup>

*Incidence Rates of NMSC by Baricitinib Dose*

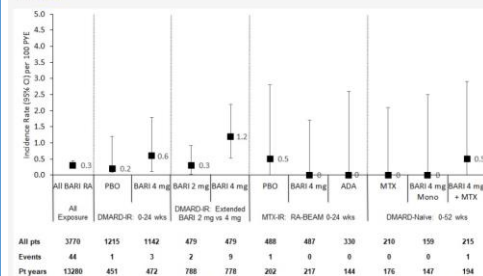
The EAIR per 100 PY for NMSC was similar between patients in the

- Ever-on-BARI-2-mg group (0.41 [95% CI: 0.21-0.73]), and
- Ever-on-BARI-4 mg group (0.35 [95% CI: 0.25-0.47]).<sup>2</sup>

**Additional Comparative Dataset Analyses**

The IRs and 95% CIs for NMSC in each integrated dataset as well as individual comparator studies, RA-BEAM and RA-BEGIN, are provided in Figure 5.

Figure 5. Incidence Rate by Analysis Dataset for Nonmelanoma Skin Cancer in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials<sup>2,3,4</sup>



All pts: 3778, 1215, 1142, 479, 479, 488, 487, 330, 219, 159, 215  
 Events: 44, 1, 3, 2, 9, 1, 0, 0, 0, 0, 1  
 Py years: 13280, 451, 472, 788, 778, 292, 217, 144, 176, 147, 194

**Upadacitinib:**

Informe EPAR: Rinvoq, INN-upadacitinib (europa.eu)

“In the long-term Any Ph 3 UPA 15 analysis set, there were 8 subjects with NMSC (EAER = 0.3 E/100 PY). In the long-term Any Ph 3 UPA 15/30 analysis

			<p>set, the EAIR's of NMSC were 0.4 n/100 PY (5 subjects with NMSC) for upadacitinib 15 mg and 0.8 n/100 PY (11 subjects with NMSC) for 30 mg. When examined at 6 month periods from starting treatment, the incidence rates were consistently higher for 30 mg.”</p> <p>Publicación: (Burmester et al. RMD Open 2023;9:e002735)</p> <p>“Rates of NMSC were higher in patients receiving upadacitinib than active comparators, primarily presenting as basal or squamous cell carcinoma in patients aged ≥65 years”</p> <p>Filgotinib:</p> <p>Informe EPAR: Jyseleca, INN-filgotinib (europa.eu), véase</p> <p><small>Table 32. Exposure-Adjusted Incidence Rates of Nonmelanoma Skin Cancer in the Pooled Safety Population (Safety Analysis Set, As Treated Subjects)</small></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Treatment Emergent Adverse Event of Interest</th> <th colspan="3">Filgotinib 200 mg QD</th> <th colspan="3">Filgotinib 100 mg QD</th> <th>Adalimumab + MTX</th> <th>MTX Monotherapy</th> <th>Placebo</th> </tr> <tr> <th>n (N=187) (PVE=300.3) n (%)</th> <th>n (N=450) (PVE=1044.4) n (%)</th> <th>Total (N=2377) (PVE=4047.7) n (%)</th> <th>n (N=149) (PVE=194.7) n (%)</th> <th>n (N=153) (PVE=68.3) n (%)</th> <th>Total (N=1447) (PVE=282.9) n (%)</th> <th>n (N=325) (PVE=298.1) n (%)</th> <th>n (N=416) (PVE=356.2) n (%)</th> <th>n (N=781) (PVE=382.4) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nonmelanoma Skin Cancer</td> <td>8 (0.4%) 0.3 (0.1,0.5)</td> <td>1 (0.2%) 0.1 (0.0,0.5)</td> <td>9 (0.4%) 0.2 (0.0,0.4)</td> <td>3 (0.2%) 0.2 (0.0,0.4)</td> <td>0 0.0 (0.0,0.4)</td> <td>3 (0.2%) 0.1 (0.0,0.4)</td> <td>0 0.0 (0.0,1.3)</td> <td>1 (0.2%) 0.3 (0.0,1.4)</td> <td>0 0.0 (0.0,1.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CI = confidence interval; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; EPAR = methotrexate; PVE = patient-years of exposure; QD = once daily.</small></p> <p><small>Safety Analysis Set includes subjects who received at least 1 dose of study drug of filgotinib 100 mg once daily, filgotinib 200 mg once daily, adalimumab, MTX, or placebo (with or without MTX or csDMARDs). Adverse events of special interest are identified by color lab results, standardized MedDRA queries, or sponsor-defined medical search terms, or a combination of these methods. Adverse events were coded according to MedDRA Version 22.0.</small></p> <p><small>EAIR: Exposure-adjusted incidence rate per 100 PYE. Exact Poisson method was used to calculate the 95% CI (Lin 1990).</small></p> <p>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN: Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, Durez P, Smolen JS, Deberdt W, Issa M, Terres JR, Bello N, Winthrop KL. 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 Mar;81(3):335-343. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221276.</p> <p>Informe EPAR: Rinvoq, INN-upadacitinib (europa.eu)</p> <p>Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis RMD Open 2023;9:e002735. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002735</p> <p>Informe EPAR: Jyseleca, INN-filgotinib (europa.eu), véase</p>	Treatment Emergent Adverse Event of Interest	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX	MTX Monotherapy	Placebo	n (N=187) (PVE=300.3) n (%)	n (N=450) (PVE=1044.4) n (%)	Total (N=2377) (PVE=4047.7) n (%)	n (N=149) (PVE=194.7) n (%)	n (N=153) (PVE=68.3) n (%)	Total (N=1447) (PVE=282.9) n (%)	n (N=325) (PVE=298.1) n (%)	n (N=416) (PVE=356.2) n (%)	n (N=781) (PVE=382.4) n (%)	Nonmelanoma Skin Cancer	8 (0.4%) 0.3 (0.1,0.5)	1 (0.2%) 0.1 (0.0,0.5)	9 (0.4%) 0.2 (0.0,0.4)	3 (0.2%) 0.2 (0.0,0.4)	0 0.0 (0.0,0.4)	3 (0.2%) 0.1 (0.0,0.4)	0 0.0 (0.0,1.3)	1 (0.2%) 0.3 (0.0,1.4)	0 0.0 (0.0,1.2)	
Treatment Emergent Adverse Event of Interest	Filgotinib 200 mg QD				Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX	MTX Monotherapy	Placebo																							
	n (N=187) (PVE=300.3) n (%)	n (N=450) (PVE=1044.4) n (%)	Total (N=2377) (PVE=4047.7) n (%)	n (N=149) (PVE=194.7) n (%)	n (N=153) (PVE=68.3) n (%)	Total (N=1447) (PVE=282.9) n (%)	n (N=325) (PVE=298.1) n (%)	n (N=416) (PVE=356.2) n (%)	n (N=781) (PVE=382.4) n (%)																								
Nonmelanoma Skin Cancer	8 (0.4%) 0.3 (0.1,0.5)	1 (0.2%) 0.1 (0.0,0.5)	9 (0.4%) 0.2 (0.0,0.4)	3 (0.2%) 0.2 (0.0,0.4)	0 0.0 (0.0,0.4)	3 (0.2%) 0.1 (0.0,0.4)	0 0.0 (0.0,1.3)	1 (0.2%) 0.3 (0.0,1.4)	0 0.0 (0.0,1.2)																								
14	Pfizer	6.5. Riesgo de aparición de cáncer	<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>El grupo elaborador ha analizado los datos disponibles de los estudios sobre el desarrollo de melanoma, cáncer de piel no melanoma y los diferentes tipos de cáncer hematológico en pacientes que reciben tratamiento con FAMEb/sd. Se han incluido 3 revisiones sistemáticas, 1 ECA (estudio de extensión), 7 estudios observacionales con comparador y 4 estudios sin grupo comparador (registros y series de casos).</p>	<p>Alegación no aceptada</p> <p>En la búsqueda bibliográfica se han identificado todas las publicaciones con los datos que se deseaban. Algunas publicaciones están ya analizadas en metaanálisis o revisiones que se han incluido por lo que para evitar redundancia no se incluyen. Como se ha argumentado anteriormente Cuando ya hay una RS</p>																													

		<p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>Existen publicaciones (metaanálisis y estudios observacionales con comparador) que deberían ser incluidas.</p> <p>En relación con el riesgo de cáncer, únicamente se aportan datos de Tofacitinib frente a anti-TNF. La información debería estar balanceada y tener en cuenta el resto de los JAKi y los datos de sus estudios de extensión a largo plazo.</p> <p>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Xie W, Yang X, Huang H, Gao D, Ji L, Zhang Z. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2020 Oct;50(5):930-937. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.007. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32906027. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906027/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906027/</a></li> <li>2.Gottenberg j, Mammar N, Kessouri M, RUDANT J, Assi n, raguideau F, kirchgesner j. Malignancies Risk in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Tofacitinib or TNF Inhibitors, a National Study: RELATION Study [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022; 74 (suppl 9). Malignancies Risk in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Tofacitinib or TNF Inhibitors, a National Study: RELATION Study - ACR Meeting Abstracts (<a href="http://acrabstracts.org">acrabstracts.org</a>)</li> <li>3.Salinas CA, Louder A, Polinski J, Zhang TC, Bower H, Phillips S, Song Y, Rashidi E, Bosan R, Chang HC, Foster N, Gershenson B, Yamanaka H, Kishimoto M, Tanaka Y, Fischer P, Zhu B, Faries D, Mai X, Doherty BT, Grelaud A, Thurin NH, Askling J, Deberdt W; B023 Study Consortium. 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. <i>Rheumatol Ther.</i> 2023 Feb;10(1):201-223. doi: 10.1007/s40744-022-00505-1. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36371760; PMCID: PMC9660195.</li> <li>4.Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, Mysler E, Tanaka Y, Liu J, Lacerda AP, Palac H, Shaw T, Mease PJ, Guttman-Yassky E. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. <i>RMD Open.</i> 2023 Feb;9(1):e002735. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002735. PMID: 36754548; PMCID: PMC9923346.</li> </ol>	<p>evaluada e incluida en el cuerpo de la evidencia se acepta como fuente primaria y no hay que referenciar cada uno de los estudios que incluye.</p> <p>Los análisis de seguridad de los estudios de extensión de ensayos clínicos que se mencionan se publican en 2023 y no aportan nada a los descritos en las anteriores publicaciones.</p> <p>El estudio B023 no tiene datos de neoplasias entre sus objetivos primarios.</p> <p>Se describen los datos de los FAMEsd en revisiones sistemáticas, pero es cierto que los datos más relevantes son los Oral Surveillance y por eso se han mencionado de manera expresa.</p>
--	--	--	---

			<p>5.Taylor PC, Bieber T, Alten R, Witte T, Galloway J, Deberdt W, Issa M, Haladyj E, De La Torre I, Grond S, Wollenberg A. Baricitinib Safety for Events of Special Interest in Populations at Risk: Analysis from Randomised Trial Data Across Rheumatologic and Dermatologic Indications. Adv Ther. 2023 Feb 20:1–17. doi: 10.1007/s12325-023-02445-w. Epub ahead of print. PMID: 36802049; PMCID: PMC9939375.</p>	
15	Pfizer	6.6. Enfermedad tromboembólica	<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>Recomendación 26: En pacientes con artritis reumatoide con factores de riesgo relevantes de enfermedad tromboembólica, se sugiere evitar los FAME sintéticos dirigidos*.</p> <p>*Esta recomendación deriva de los resultados del estudio ORAL SURVEILLANCE. Aunque este estudio se limita al tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo de ETE parece prudente no utilizarlas si hay otras alternativas.</p> <p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>Esta recomendación no puede derivarse exclusivamente de los resultados del ORAL Surveillance, ya que el riesgo de ETE se ha observado en otros estudios, y con todos los JAKi y con algunos JAKi antes que con tofacitinib. Se aporta información sesgada ya que existen más datos sobre baricitinib que no se han tenido en cuenta en estas recomendaciones. Existen además metanálisis y estudios de farmacovigilancia que soportan esta alegación.</p> <p>La primera recomendación sobre el aumento de riesgo de ETV fue realizada por la EMA el 19 Septiembre de 2019, tras la revisión del PSUR del período del 12 de agosto de 2018 al 12 de febrero de 2019 en relación a baricitinib, lo que motivó la inclusión en FT del riesgo de eventos tromboembólicos. Olumiant, INN-baricitinib (europa.eu)</p> <p>“Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for baricitinib, the scientific conclusions of CHMP are as follows: An imbalance in reports of VTE with 0% (EAIR of 0,0) for placebo vs. 0,53% (EAIR of 1,3) for baricitinib 4-mg was noted in placebo-controlled trials. VTE reporting</p>	<p>Se corrige la información incluida</p> <p>Se modifica el texto con lo siguiente:  “ Aunque este estudio se limita al Tofacitinib hasta disponer de más información de las otras moléculas con un mecanismo de acción parecido, en pacientes con riesgo elevado de ETE según la resolución del PRAC no se deben utilizar si hay otras alternativas.”</p>

rate is increasing. In July 2019 VTE reporting rate was 0,13% compared to 0,09% in February 2019. As of 01 July 2019, 114 VTEs have been reported in 102 cases from post-marketing reports. Moreover, recurrent DVT and subsequent PE observed September 2018 in patient who continued treatment with baricitinib after the first DVT also confirm possible relationship between use of baricitinib and occurrence of VTE. Therefore, the PRAC requests the MAH to update section 4.4 of the SmPC to modify the wording on “Venous Thromboembolism” to indicate that if clinical features of DVT/PE occur, baricitinib treatment should be discontinued and to update section 4.8 of the SmPC to add the adverse reaction pulmonary embolism and deep vein thrombosis with a frequency not known.”

Esto también se recoge en la tabla de los Medidas de procedimiento adoptadas e información científica tras la autorización de la EMA (Procedural steps taken and scientific information after the authorisation) donde se observa que la notificación de la opinión del PRAC fue notificada el 20/07/2017 y la decisión tomada por el CHMP el 29/06/2018. Olumiant, INN-baricitinib (europa.eu)

Application number	Scope	Opinion/Notification issued on	Commission Decision Issued/Amended on	Product information affected	Summary
100001	Baricitinib	20/07/2017	29/06/2018	Baricitinib	Summary of the PRAC opinion on the safety of baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and psoriasis. The PRAC concluded that the benefits of baricitinib outweigh the risks, but that the safety profile is consistent with a potent immunosuppressive. The PRAC recommended that the MAH should update the SmPC to reflect the findings of the PRAC opinion.

En el momento de la aprobación por la FDA también se observó el posible aumento de riesgo de ETV con baricitinib, especialmente con la dosis de 43 mg:

“Baricitinib has the safety profile consistent with a potent immunosuppressive. However, thrombosis was also observed with the 4 mg once daily dose in the placebo-controlled periods of the clinical program which is a notable safety issue that impacts the benefit/risk profile of baricitinib. While thrombosis was also observed with the 2 mg dose group with longer exposures, there is uncertainty about the thromboembolic risk with the 2 mg dose due to the limited safety database. However, other data (laboratory parameters) suggest a dose

		<p>response in safety profile, which may translate into a lower risk of serious adverse events of interest, such as serious infection. This uncertainty may be addressed by further limiting the patient population to that of refractory patients, such as patients who have had an incomplete response to TNFinhibitors, consistent with the approach taken with the original approval of Actemra. At this time, based on input from the Arthritis Advisory Committee, review of the additional data provided by the Applicant, and proposed changes to the labeling, the risk/benefit for the 2 mg dose may be reasonable for patients with RA who have had an incomplete response to TNFinhibitors with appropriate labeling changes. To further characterize the safety profile of baricitinib 2 mg once daily dose and the signal of thromboembolic risk in RA, a post-marketing study is recommended and generally agreed upon with the Applicant.”</p> <p>También se ha observado aumento de riesgo de ETV de baricitinib frente a antiTNF en vida real. (Salinas, 2023). “Of 9013 eligible baricitinib-treated patients, 7606 were propensity score-matched with TNFi-treated patients, contributing 5879 and 6512 person-years of baricitinib and TNFi exposure, respectively. Across data sources, 97 patients (56 baricitinib) experienced VTE during follow-up, 93 experienced MACE (54 baricitinib), and 321 experienced serious infection (176 baricitinib). Overall IRRs comparing baricitinib with TNFi treatment were 1.51 (95% CI 1.10, 2.08) for VTE, 1.54 (95% CI 0.93, 2.54) for MACE, and 1.36 (95% CI 0.86, 2.13) for serious infection. IRDs for VTE, MACE, and serious infection, respectively, were 0.26 (95% CI -0.04, 0.57), 0.22 (95% CI -0.07, 0.52), and 0.57 (95% CI -0.07, 1.21) per 100 person-years greater for baricitinib than TNFi”.</p> <p>Upadacitinib:</p> <p>En el informe de evaluación de la EMA (Rinvoq, INN-upadacitinib (europa.eu)) se recoge la siguiente información: en las tablas 62-64 Venous thromboembolism (VTE).</p>	
--	--	--	--

Table 62. Treatment-Emergent Adjudicated VTE EAIR Per 100 PY – Controlled Short-Term Period Prior To Treatment Switching (Global Ph 3 Safety Analysis Set)

	<b>PBO</b> (N = <b>1042</b> ) n/PY (n/100 PY)	<b>MTX<sup>a</sup></b> (N = 530) n/PY (n/100 PY)	<b>ADA</b> <b>40 mg</b> <b>EOW</b> (N = 327) n/PY (n/100 PY)	<b>UPA</b> <b>15 mg QD</b> (N = <b>1569</b> ) n/PY (n/100 PY)	<b>UPA</b> <b>30 mg QD</b> (N = 913) n/PY (n/100 PY)
Any adjudicated VTE	1/256.8 (0.4)	0/121.7	3/85.9 (3.5)	3/385.9 (0.8)	1/211.7 (0.5)

a. Includes both Studies M13-545 and M15-555.

“Data pooled across the global Phase 3 studies for TEAEs of VTE with short-term and long-term study drug treatment: “

Table 63. Treatment-Emergent Adjudicated VTE EAIR Per 100 PY – Long-Term All Exposure (Global Ph 3 Safety Analysis)

	<b>MTX<sup>a</sup></b> (N = 314) n/PY (n/100 PY)	<b>ADA 40 mg</b> <b>EOW</b> (N = 579) n/PY (n/100 PY)	<b>UPA 15 mg</b> (N = 2630) n/PY (n/100 PY)	<b>UPA 30 mg</b> (N = 1204) n/PY (n/100 PY)
Any adjudicated VTE	2/314.3 (0.6)	5/467.5 (1.1)	16/2653.0 (0.6)	4/1362.3 (0.3)

a. Includes Study M13-545 only which has the long-term MTX exposure.

“A breakdown of the treatment-emergent VTE events reported in the global Phase 2 and Phase 3 RA studies by dose at the time of event is provided in Table 65 below for the 30 subjects on upadacitinib and 8 events on a comparator.”

Table 64. Treatment-Emergent Adjudicated VTE (Global Phase 2 and 3 RA Studies)

Event Category Adjudicated Term	PBO (N = 1042)	ADA (N = 579)	MTX (N = 314)	UPA			UPA Any Dose (N = 4443)
				UPA 6 mg BID/ 15 mg QD (N = 3143)	UPA 12 mg BID/ 30 mg QD (N = 1452)	Other UPA Dose (N = 315)	
VTE <sup>a</sup>	1	5	2	21	8	1	30
DVT	0	1	1	12	5	0	17
PE	1	4	2	13	4	1	18
DVT/PE	0	0	1	5	2	0	7

a. Includes fatal and nonfatal VTE.

Notes: Subjects with concurrent DVT/PE are also counted under both the DVT and the PE rows.

MAE events from Study M14-663 and from the placebo group in the Phase 2 studies are not included in this table.

“Based on patients with RA having an increased risk for VTE and concerns raised for another JAK inhibitor product, the Applicant proposed that VTE is an important potential risk for upadacitinib.”

No se menciona el ensayo clínico SELECT CHOICE (upadacitinib vs abatacept)

			<p>“More adverse events were reported with upadacitinib than with abatacept. Two adjudicated venous thromboembolic events, one major adverse cardiac event, and a higher percentage of patients with grade 3 or 4 elevations in hepatic enzyme and creatine kinase levels were reported with upadacitinib”</p> <p>En relación a Filgotinib 3, se han producido ETV en el desarrollo clínico, en los estudios controlados a corto plazo, los pacientes tratados con FILGO no demostraron una incidencia más alta de eventos tromboticos venosos (TEV) en comparación con PBO, MTX o ADA, sin embargo, el número de TEV es demasiado pequeño para establecer conclusiones definitivas y al igual que tampoco se detectó una incidencia más alta de TEV en comparación con PBO, MTX o ADA en el desarrollo clínico de Xeljanz se precisan más datos para descartar este riesgo.</p> <p>Además, no se han incluido algunos datos como los del análisis integrado de seguridad a 1.6 años, no solo para los ETV.</p> <p>En el texto en la página 59 se indica: “Se ha identificado 1 ECA incluido en una RS122”. La referencia 122 corresponde a una revisión sistemática, no es un ensayo clínico.</p> <p>En relación a Xeljanz, el 20/03/2019, y tras la comunicación por parte del comité de revisión de los estudios clínicos de Pfizer, la EMA publicó la existencia de un aumento del riesgo TEV en los pacientes del estudio ORAL Surveillance ( &lt; 50 años y al menos 1 factor de riesgo cardiovascular adicional) que recibían 10 mg dos veces al día, y estos pacientes pasaron a recibir 5 mg dos veces al día en el estudio. Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose of Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis   European Medicines Agency (europa.eu)</p> <p>En la tabla de los Medidas de procedimiento adoptadas e información científica tras la autorización de la EMA (Procedural steps taken and scientific information after the authorisation) se observa que la notificación de la opinión del PRAC fue notificada el 14/11/2019 y la decisión tomada por el CHMP el 31/01/2020. Xeljanz. INN-Tofacitinib (europa.eu). Por tanto posterior que la inclusión del riesgo TEV de Olumiant.</p> <table border="1" data-bbox="703 1294 1258 1353"> <thead> <tr> <th>Application number</th> <th>Scope</th> <th>Opinion/ Notification issued on</th> <th>Commission Decision issued/ amended on</th> <th>Product Information affected*</th> <th>Summary</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Application number	Scope	Opinion/ Notification issued on	Commission Decision issued/ amended on	Product Information affected*	Summary							
Application number	Scope	Opinion/ Notification issued on	Commission Decision issued/ amended on	Product Information affected*	Summary											



			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="703 233 936 416"> <p>A20/0017</p> <p>Pursuant to Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004, the European Commission requested on 15 May 2013 the opinion of the European Medicines Agency further to a potential increased risk of pulmonary embolism and overall mortality associated with the use of Xeljanz. The CHMP was requested to assess the impact thereof on the benefit-risk balance of Xeljanz and to give its recommendation whether the marketing authorisation of this product should be maintained, varied, suspended or revoked.</p> <p>As the request results from the evaluation of data resulting from pharmacovigilance activities, the CHMP opinion should be adopted on the basis of a recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.</p> </td> <td data-bbox="936 233 987 416"> <p>14/11/2019</p> </td> <td data-bbox="987 233 1039 416"> <p>31/01/2020</p> </td> <td data-bbox="1039 233 1093 416"> <p>SmPC, Annex II and PL</p> </td> <td data-bbox="1093 233 1263 416"> <p>Please refer to the assessment report: Xeljanz - EMA/H/A-20/1485/C4214/0017</p> </td> </tr> </table> <p>Se incluyen metanálisis y publicaciones del riesgo de ETV con los inhibidores JAK.</p> <p>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) EMA/648109/2019 Olumiant, INN-baricitinib (europa.eu)</li> <li>2. Olumiant. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. Olumiant, INN-baricitinib (europa.eu)</li> <li>3. Baricitinib: 207924Orig1s000SumR.pdf (fda.gov)</li> <li>4. Salinas, C.A., Louder, A., Polinski, J. 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. <i>Rheumatol Ther</i> 10, 201–223 (2023) Online_nov 2023. <a href="https://doi.org/10.1007/s40744-022-00505-1">https://doi.org/10.1007/s40744-022-00505-1</a>.</li> <li>1. EU PAS Register (<a href="http://encepp.eu">http://encepp.eu</a>), identifier #32271.</li> <li>5. Assessment report EMA/608624/2019. Rinvoq, INN-upadacitinib (europa.eu)</li> <li>6. Assessment report EMA/424374/2020. Jyseleca, INN-filgotinib (europa.eu)</li> <li>7.(124). Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. <i>RMD open</i>. 2020;6(3).</li> <li>8.(125). Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. <i>Annals of the rheumatic diseases</i>. 2020;79(11):1400-13. Incluye suplemento.</li> </ol>	<p>A20/0017</p> <p>Pursuant to Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004, the European Commission requested on 15 May 2013 the opinion of the European Medicines Agency further to a potential increased risk of pulmonary embolism and overall mortality associated with the use of Xeljanz. The CHMP was requested to assess the impact thereof on the benefit-risk balance of Xeljanz and to give its recommendation whether the marketing authorisation of this product should be maintained, varied, suspended or revoked.</p> <p>As the request results from the evaluation of data resulting from pharmacovigilance activities, the CHMP opinion should be adopted on the basis of a recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.</p>	<p>14/11/2019</p>	<p>31/01/2020</p>	<p>SmPC, Annex II and PL</p>	<p>Please refer to the assessment report: Xeljanz - EMA/H/A-20/1485/C4214/0017</p>	
<p>A20/0017</p> <p>Pursuant to Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004, the European Commission requested on 15 May 2013 the opinion of the European Medicines Agency further to a potential increased risk of pulmonary embolism and overall mortality associated with the use of Xeljanz. The CHMP was requested to assess the impact thereof on the benefit-risk balance of Xeljanz and to give its recommendation whether the marketing authorisation of this product should be maintained, varied, suspended or revoked.</p> <p>As the request results from the evaluation of data resulting from pharmacovigilance activities, the CHMP opinion should be adopted on the basis of a recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.</p>	<p>14/11/2019</p>	<p>31/01/2020</p>	<p>SmPC, Annex II and PL</p>	<p>Please refer to the assessment report: Xeljanz - EMA/H/A-20/1485/C4214/0017</p>					

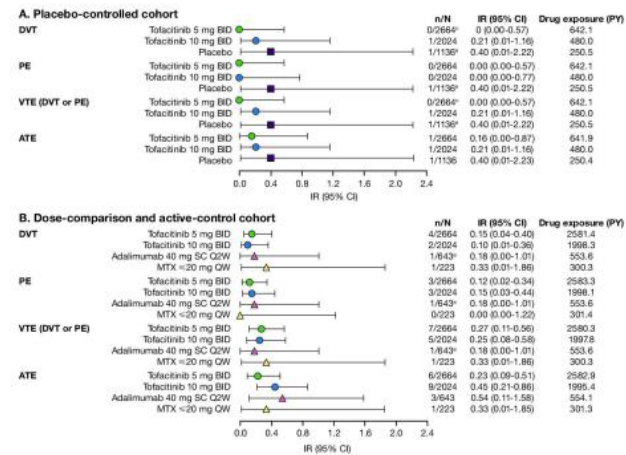
			<p><a href="https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/11/1400.full.pdf?withds=yes">https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/11/1400.full.pdf?withds=yes</a></p> <p>9.Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose of Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis   European Medicines Agency (europa.eu)</p> <p>10.Xeljanz. Procedural steps taken and scientific information after the authorization Xeljanz. INN-Tofacitinib (europa.eu)</p> <p>11.Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases 2023;82:182-188. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study (bmj.com)</p> <p>12.Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, Haraoui B, Rischmueller M, Khan N, Zhang Y, Martin N, Xavier RM. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2020 Oct 15;383(16):1511-1521. doi: 10.1056/NEJMoa2008250. PMID: 33053283.</p> <p>13.Winthrop KL, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years Annals of the Rheumatic- Diseases 2022;81:184-192.</p> <p>14.Giménez Poderós T, Gallardo Borge S, Vazquez-Ferreiro P. Risk of Venous Thromboembolism Associated With Tofacitinib and Baricitinib: A Systematic Review and Indirect Meta-Analysis. Pharmacotherapy. 2020 Dec;40(12):1248-1264. doi: 10.1002/phar.2472. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33064892. Risk of Venous Thromboembolism Associated With Tofacitinib and Baricitinib: A Systematic Review and Indirect Meta-Analysis (wiley.com)</p> <p>15.Vallejo-Yagüe E, Weiler S, Micheroli R, Burden AM. Thromboembolic Safety Reporting of Tofacitinib and Baricitinib: An Analysis of the WHO Vigibase. Drug Saf. 2020 Sep;43(9):881-891. doi: 10.1007/s40264-020-00958-9. PMID: 32533433. s40264-020-00958-9.pdf</p>	
16	Pfizer	6.6. Enfermedad tromboembólica	<p><b>En el documento pone:</b></p> <p>“dos estudios observacionales de baja calidad que evalúan la seguridad de TOFA sin comparador”</p>	<p>Se corrige la información incluida</p> <p>Se modifica el texto con lo siguiente:</p>

		<p><b>EXPOSICIÓN</b></p> <p>Ninguno de los dos estudios es observacional sino ambos son ensayos clínicos, LTE y análisis agrupado de los estudios F3 y datos de vida real adicionales. Dado el número de pacientes incluidos de los ensayos clínicos (7.000 y 12.000), 5.521 y 1.130 pacientes en MarketScan (análisis retrospectivo de datos agregados de seguros de salud) y registro CORRONA, no consideramos tampoco que el tamaño muestral sea bajo, así como que no hay información sobre la aleatorización en los ensayos clínicos de tofacitinib, y que por tanto no es correcto indicar que los estudios clínicos son de baja calidad y esto debe corregirse en el texto. En la referencia 125 se incluyen datos del registro CORRONA, datos analizados de la base de datos de MarketScan y de farmacovigilancia, pero la referencia 124 incluye solo datos del estudio de extensión a largo plazo.</p> <p>Referencias 124 y 125: en el texto “dos estudios observacionales de baja calidad que evalúan la seguridad de TOFA sin comparador”</p> <p>Referencia 124 (Cohen)</p> <p>Se refiere al análisis del estudio de extensión a largo plazo, que incluye 21 estudios en pacientes con AR, con 7061 pacientes que recibieron tofacitinib (exposición de 22 875 pacientes año, mediana (rango) de exposición de 3.1 [0 to 9.6] años). Las tasas de incidencia (95% CI) para trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial fueron de 0.2 (0.1 to 0.2), 0.1 (0.1 to 0.2), 0.3 (0.2 to 0.3), 0.4 (0.3 to 0.5) respectivamente. Las TI generalmente se mantuvieron consistentes a lo largo de intervalos de 6 meses a &gt;78 meses. Este estudio representa el mayor conjunto de datos clínicos para un inhibidor de JAK en la AR hasta la fecha. Los TI se mantuvieron consistentes con los informes previos del programa de desarrollo clínico de AR con tofacitinib y estables a lo largo del tiempo.</p> <p>Referencia 125 (Mease)</p> <p>En la Pagina 57 se indica: “En el estudio de Mease se objetivó que, en presencia de factores de riesgo tromboembólico, había una tasa de incidencia para TEV de 0,35 (IC 95% 0,26 a 0,46) vs.0,10 (IC95% 0,05 a 0,19), en el grupo sin factores de riesgo.</p> <p>En cuanto a TVP y EP, en el grupo de pacientes con factores de riesgo, la IR fue de 0,21 (IC95% 0,14 a 0,29) y de 0,18 (IC95% 0,12 a 0,26), respectivamente.</p>	<p>“Se han identificado también dos estudios, el primero un análisis de extensión a largo plazo, que incluye 21 estudios en pacientes con AR (n=7061) que recibieron TOFA en el que las tasas de incidencia para trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial fueron de 0,2 (IC 95% 0,1 a 0,2); 0,1 (IC 95% 0,1 a 0,2); 0,3 (IC 95% 0,2 a 0,3), y 0,4 (IC 95% 0,3 a 0,5). respectivamente<sup>124</sup> y otro que incluye además de los datos de seguridad de los estudios de registro de tofacitinib, datos del registro CORRONA y de la base de datos de MarketScan y de farmacovigilancia<sup>125</sup>.</p>
--	--	---	---

		<p>Mientras que en el grupo de pacientes sin factores de riesgo la IR fue 0,07 (IC 95% 0,02 a 0,14) y 0,04 (IC 95% 0,01 a 0,11).”</p> <p>Esto es incorrecto ya que no se trata de un estudio observacional basado en un registro, sino que es un análisis post-hoc con datos de programas clínicos de fase 3 separados de tofacitinib en AR, PsO y APs, los datos del estudio 1133, y los compara con los datos observacionales derivados de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- US Corrona registries (including cardiovascular risk factor stratification),</li> <li>- IBM MarketScan research database and</li> <li>- the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database.</li> </ul> <p>Los datos obtenidos al registro CORRONA comparan a pacientes que inician tto con FAMEb o Tofacitinib, con FRCV similares a los descritos en el estudio 1133 frente pacientes que inician tto con FAMEB o Tofacitinib (el total, no son aquellos sin FRCV)</p> <p>No pueden encontrarse en el artículo ni en el suplemento los datos aportados en el documento.</p> <p>Se calcularon las tasas de incidencia (IR; pacientes con eventos por 100 pacientes-año de exposición) para TVP, EP, TEV y ETA, incluso para poblaciones estratificadas por factores de riesgo cardiovascular o TEV basales definidos.</p> <p>Los estudios fase 3 incluyen 12 410 pacientes tratados con tofacitinib de los programas de desarrollo clínico tofacitin programmes (AR: n=7964; PsO: n=3663; APs: n=783) were included.</p> <p>“IRs were similar between tofacitinib doses and generally higher in patients with baseline cardiovascular or VTE risk factors. IRs from the overall Corrona populations and in Corrona RA patients (including tofacitinib-naïve/biologic disease-modifying antirheumatic drug-treated and tofacitinib-treated) with baseline cardiovascular risk factors were similar to IRs observed among the corresponding patients in the tofacitinib development programme. No signals of disproportionate reporting of DVT, PE or ATE with tofacitinib were identified in the FAERS database.</p> <p>Las tasas de incidencia en pacientes con AR fueron las siguientes: “IRs (95% CI) of thromboembolic events among the all tofacitinib cohorts’ average tofacitinib 5 mg and 10 mg twice daily treated patients for RA, respectively,</p>	
--	--	--	--

were: DVT (0.17 (0.09–0.27) and 0.15 (0.09–0.22)); PE (0.12 (0.06– 0.22) and 0.13 (0.08–0.21)); ATE (0.32 (0.22–0.46) and 0.38 (0.28–0.49)).”

DVT, PE and ATE IRs in the tofacitinib RA, PsO and PsA programmes were similar across tofacitinib doses, and generally consistent with observational data and published IRs of other treatments. As expected, IRs of thromboembolic events were elevated in patients with versus without baseline cardiovascular or VTE risk factors, and were broadly consistent with those observed in the Study A3921133 ad hoc safety analysis data, although the IR (95% CI) for PE was greater in patients treated with tofacitinib 10 mg twice daily in Study A3921133 (0.54 (0.32-0.87)), versus patients with baseline cardiovascular risk factors treated with tofacitinib 10 mg twice daily in the RA programme (0.24 (0.13-0.41)).”



Drug exposure and incidence rates (95% CI) among RA patients in completed studies in the tofacitinib development programme for (A) the placebo-controlled cohort, (B) the dose-comparison and active-control cohort.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LAS QUE SE APOYA LA ALEGACIÓN:

1.(124). Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. RMD open. 2020;6(3).

			2.(125). Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. Annals of the rheumatic diseases. 2020;79(11):1400-13. Incluye suplemento. <a href="https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/11/1400.full.pdf?withds=yes">https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/11/1400.full.pdf?withds=yes</a>	
--	--	--	---	--