

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

SINOPSIS

Título del Estudio: Eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de tofacitinib para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) con características sistémicas activas en niños y adolescentes

Número del Estudio: A3921165

Agencia Regulatoria o Número de Identificador de Divulgación Pública:
ClinicalTrials.gov ID NCT03000439

Número de EudraCT: 2017-002018-29

Fase del Estudio: 3

Nombre del Tratamiento del Estudio: CP-690550

Nombre Comercial: Xeljanz

Nombre del Patrocinador/Empresa: Pfizer Inc.

Versión del CSR y Fecha del Reporte:

Versión del Documento	Fecha del Reporte
CSR final (fecha de finalización primaria) Versión 1.0	24-07-2024

Cantidad de Centros del Estudio e Investigadores:

De un total de 112 investigadores de 101 centros, se seleccionaron 167 participantes y se inscribieron 100 de los siguientes países: Argentina (2), Bélgica (1), Brasil (3), Canadá (2), China (26), Alemania (1), India (22), Israel (7), México (4), Polonia (1), Federación Rusa (3), Sudáfrica (9), España (4), Turquía (1), Ucrania (8) y los Estados Unidos (6).

Publicaciones:

Ninguna

Periodo del Estudio:

Del 10-05-2018 al 27-03-2024

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Justificación:

Se utilizó un diseño de retiro aleatorizado para proporcionar un mayor nivel de pruebas científicas comparado con el diseño de un solo grupo, y se minimizó el tiempo que los sujetos estuvieron expuestos al placebo. La comparación del fármaco experimental con placebo en una población enriquecida de pacientes con respuesta (es decir, aleatorizar solo a los pacientes con respuesta de 30 ítems de la AIJ adaptada según el ACR) aumentó la potencia (o de forma equivalente, redujo el tamaño de la muestra) de la comparación.

Las dos dosis al día del tofacitinib (comprimido de 5 mg en participantes ≥ 40 kg o solución oral ajustada al peso en participantes < 40 kg) evaluada en el Estudio A3921165 se seleccionó basada en las características farmacocinéticas (FC) del tofacitinib en sujetos con AIJcp del Estudio A3921103 de PK y la relación exposición-respuesta del tofacitinib, como se demostró anteriormente en el programa de AR en adultos.

Objetivos, Criterios de Valoración y Métodos Estadísticos:

Los propósitos y los criterios de valoración de este estudio se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Objetivos y Criterios de Valoración del Estudio

Tipo	Objetivo	Criterio de Valoración
Eficacia Primaria Eficacia	Evaluar la eficacia sostenida de tofacitinib frente a placebo en pacientes con AIJs, medida por el tiempo hasta la exacerbación de la AIJs en la fase de retiro aleatorizado DB.	El tiempo hasta la exacerbación de la enfermedad de AIJs en la fase de retiro aleatorizado DB.
Eficacia Secundaria Eficacia	Evaluar la eficacia del tofacitinib frente al placebo en pacientes con AIJs en varios puntos temporales en la fase de retiro aleatorizado DB, según lo medido por: a. Porcentaje de sujetos con exacerbaciones de la enfermedad por AIJs; b. Porcentaje de sujetos con respuestas ACR 30/50/70/90/100 para AIJ adaptadas; c. Cambios desde el periodo inicial en el Puntaje de Actividad de la Enfermedad para la Artritis Juvenil (JADAS-27); d. Porcentaje de sujetos que alcanzaron la enfermedad inactiva y la remisión clínica (ACR de AIJ); e. Porcentaje de sujetos con enfermedad inactiva y actividad mínima de la enfermedad (JADAS-27);	Ocurrencia de exacerbaciones de la enfermedad en la fase DB en cada visita. <ul style="list-style-type: none">• Logro de la reducción de corticosteroides según el protocolo al final del periodo de tratamiento activo abierto en los sujetos aplicables que recibieron corticosteroides el Día 1 del estudio de la fase abierta.• Haber alcanzado una dosis de corticosteroides de $\leq 0,2$ mg/kg/día o 10 mg/día (la que sea menor) al final del periodo de tratamiento abierto en sujetos que reciben corticosteroides el Día 1 de la fase abierta.• Respuesta ACR 30/50/70/90/100 para AIJ adaptada en cada visita a partir del Día 7 en adelante en la fase abierta y DB.• Fiebre (Temp > 38 °C/100,4 °F) atribuida a la AIJs en el Día 3, Día 7 y Día 14 de la fase abierta.

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Tabla 1. Objetivos y Criterios de Valoración del Estudio

Tipo	Objetivo	Criterio de Valoración
	<p>f. Otras evaluaciones especificadas en “Criterios de valoración de la eficacia” para la fase DB.</p> <p>Evaluar la eficacia del tofacitinib en pacientes con AIJs en la fase de tratamiento abierto, según la medición del:</p> <p>a. Porcentaje de sujetos con reducción exitosa de corticosteroides según el protocolo al final de la fase abierta en sujetos con AIJs que recibieron corticosteroides al inicio de la fase abierta;</p> <p>b. Porcentaje de sujetos con respuestas ACR 30/50/70/90/100 para AIJ adaptadas en cada visita a partir del Día 7 en adelante;</p> <p>c. Otras evaluaciones especificadas en “Criterios de valoración de la eficacia” para la fase abierta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CRP \leq10 mg/L en cada visita de la fase abierta. • “Ausencia de fiebre”, definida como la ausencia de fiebre debido a la AIJs en la semana anterior a la evaluación en cada visita a partir del Día 7 en adelante, en la fase abierta y DB. • Tiempo hasta la primera respuesta ACR 30 para AIJ adaptada en la Parte 1 de la fase abierta. • Cambio con respecto al periodo inicial en el Puntaje de Actividad de la Enfermedad para la Artritis Juvenil (JADAS-27) en cada visita desde el Día 7 en adelante, en la fase abierta y DB. • Cambio con respecto al periodo inicial en cada variable central del ACR de AIJ en cada visita a partir del Día 7 en adelante, en la fase abierta y DB. • Cambio con respecto al periodo inicial en las respuestas del Cuestionario de Salud Infantil (CHQ) al final de la Parte 1 y de la Parte 2 de la fase de etiqueta abierta, en el momento de la aleatorización y cada 6 meses en lo sucesivo. • Cambio con respecto al periodo inicial en el Cuestionario de Evaluación de la Salud Infantil (CHAQ) en cada visita a partir del Día 7 en adelante, en la fase abierta y DB. • Ocurrencia de estado de enfermedad inactiva y actividad mínima de la enfermedad en cada visita desde el Día 7 en adelante (JADAS-27), en la fase abierta y DB. • Ocurrencia de estado de enfermedad inactiva y remisión clínica en cada visita desde el Día 7 en adelante (ACR de AIJ), en la fase abierta y DB.

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Tabla 1. Objetivos y Criterios de Valoración del Estudio

Tipo	Objetivo	Criterio de Valoración
Seguridad Seguridad	Evaluar la seguridad y la tolerabilidad del tofacitinib en pacientes con AIJs.	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los eventos adversos (EA), incluidos los eventos adversos serios (EAS). • Eventos de síndrome de activación macrofágica (MAS). • Infecciones serias, incluidas la tuberculosis, la varicela y el herpes zóster, e infecciones oportunistas. • Parámetros de laboratorio anormales de importancia clínica, incluidos parámetros de hematología anormales, cambios en los parámetros lipídicos, enzimas hepáticas, aumento de la creatinina sérica. • Tumores malignos, incluidos linfoma y cáncer de piel no melanoma. • Perforaciones gastrointestinales. • Enfermedades cardiovasculares. • Evaluaciones del crecimiento y del desarrollo puberal.
Farmacocinética Farmacocinética	Evaluar la farmacocinética del tofacitinib en pacientes con AIJs en la fase abierta.	<ul style="list-style-type: none"> • Concentraciones de tofacitinib durante la fase abierta.

Eficacia

Conjuntos de análisis

Las poblaciones del análisis de eficacia se definieron como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de los Conjuntos de Análisis de Eficacia

Conjunto de Análisis	Descripción Breve
OLPT1	El conjunto de análisis abierto de la parte 1 (OLPT1) constó de todos los participantes que se inscribieron en la fase abierta de la parte 1 del estudio y que recibieron al menos una dosis del producto en investigación en la parte 1.
OLPT2	El conjunto de análisis abierto de la parte 2 (OLPT2) consistió en todos los participantes que se inscribieron en la fase abierta de la parte 2 del estudio y que recibieron al menos una dosis del producto en investigación en la parte 2.

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Tabla 2. Resumen de los Conjuntos de Análisis de Eficacia

Conjunto de Análisis	Descripción Breve
DBFAS	El Conjunto de Análisis Completo Doble Ciego (DBFAS) constó de todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación en la fase DB. Se reportó a los participantes bajo el tratamiento al que fueron aleatorizados. El análisis del criterio primario y secundario de valoración de la eficacia para la fase DB con retiro aleatorizado se realizó en el DBFAS.

Determinación del Tamaño de la Muestra

Se debía inscribir a aproximadamente 100 sujetos en la fase de preinclusión abierta del estudio y, basado en los resultados de un ensayo clínico de AIJs diseñado de manera similar, se calculó que aproximadamente el 55% de los sujetos inscritos en la fase de preinclusión abierta ingresarían en la fase de retiro aleatorizado DB del estudio.

El objetivo principal en la fase de doble ciego del estudio era probar la superioridad de tofacitinib (5 mg BID) en comparación con el placebo según lo medido por el tiempo hasta la exacerbación. Se planificaron potencialmente 2 análisis. El primer análisis se debía realizar después de que 28 sujetos hubieran reportado exacerbación en la fase DB. Si el estudio no terminaba por eficacia o futilidad en el Primer Análisis, se requerían un total de 37 sujetos con exacerbaciones para que el Análisis Final produjera una potencia general del 80% utilizando una prueba de rango logarítmico para detectar la diferencia del tratamiento, suponiendo una tasa de error tipo I de 1 cola del 2,5% y una mejora del 64% en el tiempo mediano hasta la exacerbación (es decir, un cociente de riesgos instantáneos de 0,36 y un tiempo mediano hasta la exacerbación de 236 días para el placebo; suposiciones basadas en un ensayo similar sobre retirada aleatoria de la AIJs).

Definiciones iniciales

Este estudio tendrá un tipo separado de valor inicial para cada una de sus dos fases.

- El periodo inicial abierto se definirá como el último valor recopilado antes de la administración del tofacitinib en esta fase.
- El valor inicial DB se referirá a los valores recopilados en la visita de aleatorización antes del inicio de la fase DB para todos los criterios de valoración, con la excepción de las respuestas ACR adaptadas (el valor inicial abierto se utilizará como el punto de referencia).
 - Los análisis seleccionados en la fase DB también pueden referirse al periodo inicial abierto como un análisis separado, además de utilizar el periodo inicial DB.

Reglas de Decisión en el Primer Análisis

La tasa de error de tipo I se conservó en 0,025 (prueba de 1 cola) y la potencia general del estudio se mantuvo en un 80% (tasa de error de tipo II $\beta = 0,2$), al gastar/utilizar una fracción de α para la eficacia y una fracción de β para la futilidad en el Primer Análisis, por lo que se tuvo en cuenta en la tasa de error general de tipo I y la tasa de error de tipo II, respectivamente.

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Se construyó un límite de eficacia formal para el rechazo de la hipótesis nula mediante la metodología de función de gasto del diseño de la familia gamma con $\gamma = 4$. De manera similar, se construyó un límite formal de futilidad para no rechazar la hipótesis nula mediante la metodología de función de gasto del diseño de la familia gamma con $\gamma = -4$. Los límites con 28 exacerbaciones en el Primer Análisis son los siguientes.

- Si el valor de la estadística de prueba en el Primer Análisis cruza el límite de eficacia ($z \leq -1,973$, $p \leq 0,0242$ de 1 cola), se puede detener el ensayo debido a la eficacia.
- Si el valor de la estadística de prueba en el primer Análisis cruza el límite de futilidad ($z \geq -1,240$, p de 1 cola $\geq 0,1074$), se puede detener el ensayo por futilidad.
- De lo contrario, el ensayo debía continuar según lo planificado. El Análisis Final se debía realizar después de que se informaran exacerbaciones en aproximadamente 37 sujetos.

Análisis del criterio de valoración primario

El tiempo hasta la exacerbación se evaluó mediante métodos de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia estimadas se mostraron gráficamente. Se proporcionó la mediana de tiempo hasta la exacerbación y las probabilidades de supervivencia (libre de eventos) en puntos temporales particulares, junto con el correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95% de dos colas. La diferencia en el tiempo hasta la exacerbación entre los dos grupos de tratamiento (tofacitinib frente a placebo) se evaluó utilizando una prueba de rango logarítmico no estratificada. Los cocientes de riesgos instantáneos (tofacitinib/placebo) y los IC del 95% se obtuvieron a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como covariable.

El análisis primario se basó en el estimando primario (Estimando 1, estrategia compuesta). Los participantes que completaron el tratamiento del estudio debido a la enfermedad inactiva durante al menos 24 semanas en la fase DB sin exacerbación se censuraron en la última evaluación de exacerbación disponible durante el tratamiento con el producto en investigación. En el análisis con los datos finales, los participantes que aún estaban activos en la fase DB sin exacerbación, pero que debían interrumpir el tratamiento debido al final del estudio, se censuraron en la última evaluación de exacerbación disponible durante el tratamiento con el producto en investigación. Las interrupciones del tratamiento por cualquier otro motivo se consideraron exacerbaciones en el análisis primario.

Los análisis complementarios del criterio primario de valoración se realizaron basados en el Estimando 4 (estrategia hipotética) y el Estimando 5 (estrategia de política de tratamiento).

Análisis de los Criterios Secundarios de Valoración de la Eficacia

Debido a que este era un ensayo de tiempo hasta el evento, los participantes tuvieron diferentes tiempos de seguimiento durante la fase DB. Para los criterios de valoración de la eficacia analizados por visita, solamente se analizaron estadísticamente los datos hasta las 52 semanas en la fase DB.

Los criterios secundarios de valoración binarios se analizaron basados en el Estimando 2 (estrategia compuesta) mediante la aproximación normal a las proporciones binomiales. Para el final del tratamiento del estudio después de la remisión clínica y la interrupción del tratamiento debido al final del estudio, el último valor durante el tratamiento se trasladó (es decir, LOCF) hasta la semana 52.

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Las interrupciones del tratamiento por cualquier otro motivo se consideraron como falta de respuesta. Se realizó un análisis complementario de la respuesta del ACR para la AIJa basado en el Estimando 6 (estrategia de política del tratamiento) y se utilizaron todos los datos del ACR para la AIJa recopilados durante el tratamiento y fuera del tratamiento para derivar los criterios de valoración, independientemente del evento intercurrente. Tanto para el Estimando 2 como para el Estimando 6, después de que el evento intercurrente se manejara según correspondiera, cualquier respuesta faltante restante se manejó mediante el establecimiento del valor de respuesta a sin respuesta para las visitas hasta la semana 52 DB.

Para los criterios de valoración continuos, los análisis se basaron en el Estimando 3 (estrategia de política de tratamiento) y el Estimando 7 (estrategia de hipótesis), y se aplicó un modelo mixto lineal. El Estimando 3 incluyó todos los datos recopilados durante y fuera del tratamiento, mientras que el Estimando 7 solo incluyó los datos durante el tratamiento. También se calcularon las diferencias de tratamiento junto con los IC del 95% de 2 colas asociados y los valores p. Los datos después de la Semana 52 no se analizaron estadísticamente, sino que se resumieron de manera descriptiva.

Los criterios secundarios de valoración en la fase de preinclusión abierta se resumieron de manera descriptiva por visita.

Se realizaron análisis de subgrupos para el criterio primario de valoración y los criterios secundarios de valoración seleccionados en la fase DB por grupo etario en la inscripción, peso corporal inicial, región geográfica, formulación y antecedentes de tratamiento (administración de corticosteroides orales en el Día 1 de la fase abierta, administración de corticosteroides orales en el periodo inicial DB, administración de MTX en el Día 1 de la fase abierta y experiencia previa con bDMARD) por tratamiento y por visita. No se realizaron análisis de subgrupos para los criterios de valoración en la fase abierta.

Seguridad

Conjuntos de análisis

Las poblaciones del análisis de seguridad se definieron como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de los Conjuntos de Análisis de Seguridad

Conjunto de Análisis	Descripción Breve
OLPT1	El conjunto de análisis abierto de la parte 1 (OLPT1) constó de todos los participantes que se inscribieron en la fase abierta de la parte 1 del estudio y que recibieron al menos una dosis del producto en investigación en la parte 1.
OLPT2	El conjunto de análisis abierto de la parte 2 (OLPT2) consistió en todos los participantes que se inscribieron en la fase abierta de la parte 2 del estudio y que recibieron al menos una dosis del producto en investigación en la parte 2.
DBSAS	El conjunto de análisis de seguridad DB (DBSAS) constó de todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación en la fase DB. Se reportó a los participantes en el tratamiento que recibieron.

Análisis de Seguridad

Los análisis de seguridad se realizaron con los conjuntos de análisis de seguridad para la fase abierta Parte 1, Parte 2 y la fase DB (OLPT1, OLPT2 y DBSAS).

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Todos los datos de seguridad, incluidas las pruebas de laboratorio de seguridad y las evaluaciones del crecimiento y del desarrollo puberal, se resumieron de manera descriptiva a través de tabulaciones de datos, estadísticas descriptivas y presentaciones gráficas adecuadas.

Los eventos adversos se resumieron en las fases separadas: Parte 1, Parte 2 de la fase abierta y DB.

Los EA seleccionados en la fase DB se analizaron mediante IR e IC del 95% y HR e IC del 95% mediante un modelo de Cox, incluido cualquier EAET, EAS, MAS adjudicado, SI incluida la tuberculosis, varicela y HZ e IO adjudicadas, tumores malignos adjudicados, perforaciones GI adjudicadas y eventos CV adjudicados.

Metodología:

Fue un estudio de Fase 2 con retirada aleatoria para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad, y la farmacocinética del tofacitinib como tratamiento para la AIJs. Se inscribieron en el estudio a 100 participantes de 2 a <18 años con AIJs con características sistémicas activas, definidas por:

- Temperatura documentada en picos intermitentes de $>38^{\circ}\text{C}/100,4^{\circ}\text{F}$ debido a AIJs durante al menos 1 día en el periodo de selección y en el plazo de 1 semana antes de la primera dosis, y presencia de al menos 2 articulaciones con artritis activa en la selección y en el periodo inicial, y ESR >30 mm/h (1,5 veces el LSN) en la selección;

o

- Presencia de al menos 5 articulaciones con artritis activa en la selección y en el periodo inicial, y ESR >30 mm/h (1,5 veces el LSN) en la selección.

En el estudio se focalizó la inscripción de al menos 12 participantes en los siguientes grupos etarios: de 12 a <18 años, de 6 <12 años y de 2 a <6 años.

El estudio concluyó cuando se alcanzó la cantidad requerida de exacerbaciones durante la fase DB del estudio.

Los participantes se inscribieron en una fase abierta que constaba de 2 partes y durante las cuales recibieron tofacitinib 5 mg tabletas orales dos veces al día, o una dosis inferior de tofacitinib solución oral (1 mg/mL) dos veces al día basada en el peso y farmacocinéticamente equivalente para los sujetos de <40 kg. Ambos regímenes de dosificación se denominarán tofacitinib 5 mg BID durante todo este CSR. El nivel de dosis de tofacitinib 5 mg dos veces al día se evaluó de manera escalonada (cohortes de sujetos seguidas por revisión de seguridad) en la Parte 1 de la fase abierta. Una primera cohorte de 7 participantes de ≥ 12 años, con un peso de ≥ 40 kg y fiebre por AIJs, recibió tofacitinib 5 mg BID (Cohorte 1) y fue monitoreada de cerca por el Patrocinador para evaluar la seguridad y la eficacia preliminar. Cuando se evaluaron la seguridad y la farmacocinética en la Cohorte 1 para permitir la inscripción de sujetos adicionales, se abrió la inscripción para la Cohorte 2. La Cohorte 2 también constó de 7 participantes de ≥ 12 años, con un peso de ≥ 40 kg y con fiebre por AIJs y se evaluó del mismo modo para permitir la inscripción de sujetos adicionales y más jóvenes. Una vez confirmada la eficacia y la seguridad aceptables del nivel de dosis de 5 mg BID de tofacitinib en ambas cohortes, se abrió la inscripción a participantes adicionales, inclusive participantes menores de 12 años, sin fiebre por AIJs y con un peso inferior a 40 kg.

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

En la Parte 1, todos los participantes deben haber alcanzado y mantenido un nivel mínimo de respuesta clínica definido por el protocolo durante al menos 4 semanas. Los participantes que no estaban tomando CE o que no necesitaban reducir gradualmente la dosificación de CE (los participantes que tomaban dosis de corticosteroides $\leq 0,2$ mg/kg/día) debían mantener una respuesta ACR 30 para AIJ adaptada durante al menos 4 semanas en la Parte 1 de la fase abierta para ser elegibles para la fase de retiro DB. A los participantes que fueron tratados con dosis orales estables de prednisona (o equivalentes) $\leq 0,2$ mg/kg/día y que pudieron mantener una respuesta ACR 30 para AIJ adaptada durante 4 semanas en la Parte 1 se les permitió omitir la Parte 2 y ser aleatorizados en la fase de retiro DB del estudio (se requirió una duración mínima del tratamiento con tofacitinib de 12 semanas en la fase abierta).

En la Parte 2 de la fase abierta, los participantes tratados con CE de base $>0,2$ mg/kg/día de prednisona oral (o equivalente) intentaron reducir su dosis de CE a un rango objetivo predeterminado, o menor; los participantes que redujeron satisfactoriamente su dosis de CE mientras mantuvieron la respuesta clínica definida (respuesta ACR 50 de la AIJ adaptada), fueron elegibles para la fase de retiro del estudio DB. La duración mínima total del tratamiento con una dosis estable de tofacitinib para los participantes que completen las partes 1 y 2 debe ser de 12 semanas a fin de reunir los requisitos para ingresar en la fase de retiro aleatorizado del estudio.

En la fase DB de retiro del estudio, los “respondedores” de la Parte 1 y de la Parte 2 se aleatorizaron y estratificaron por grupo etario (de 2 a <6 años, de 6 a <12 años y ≥ 12 años) en una proporción de 1:1 para continuar con el tofacitinib o para comenzar con el placebo. El criterio primario de valoración del estudio fue el tiempo hasta la exacerbación de la AIJs en la fase doble ciego. La fase de retiro en doble ciego continuó hasta que se reportó una cantidad suficiente de exacerbaciones.

El Patrocinador utilizó Centros de Coordinación Centralizados externos para revisar y confirmar las evaluaciones de eficacia aplicables en tiempo real, incluida la tasa de respuesta ACR para la AIJ adaptada, la exacerbación de la AIJs y el estado de la enfermedad ACR para la AIJ. Los Centros de Coordinación también monitorearon y ofrecieron recomendaciones sobre el modo de reducir los corticosteroides de los participantes del estudio. Los Centros Centralizados de Coordinación estaban enmascarados para la asignación del tratamiento del estudio en la fase doble ciego de retiro del estudio.

Todos los sujetos que participaron en este estudio, incluidos aquellos que interrumpieron el tratamiento en la fase abierta o doble ciego, tenían la opción, si eran elegibles (según los criterios de inclusión y exclusión), de inscribirse en el estudio de extensión a largo plazo con tofacitinib para la AIJ (Estudio A3921145) después de la finalización de este estudio y recibir tofacitinib abierto.

A los participantes que empeoraron en la fase de retiro DB se les dio la oportunidad de participar en el Estudio A3921145 y ser tratados con tofacitinib abierto. Los participantes que lograron la remisión clínica del ACR (es decir, que mantienen la enfermedad inactiva del ACR de la AIJ durante 24 semanas consecutivas) completaron su participación en el Estudio A3921165 y tuvieron la oportunidad de ingresar al Estudio A3921145.

Los participantes que interrumpieron el producto en investigación en la fase doble ciego y que no ingresaron al Estudio A3921145, debían continuar en el Estudio A3921165 para el seguimiento de los criterios de valoración de eficacia y seguridad. Después de la aprobación de la Enmienda 7 al Protocolo, los participantes debían realizar todas las visitas programadas hasta la Semana 52 después

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

de la aleatorización o hasta la finalización del estudio, lo que ocurriera primero. Los participantes recibieron el tratamiento estándar de acuerdo con las directrices de tratamiento locales.

Los participantes que interrumpieron el estudio en la fase abierta y no ingresaron al Estudio A3921145 debían realizar una visita de seguimiento 28 días después de la última dosis del tratamiento del estudio.

Cantidad de Participantes (planificados y analizados):

De un total de 101 centros en 23 países, se seleccionaron 167 participantes y se inscribieron 100 en este estudio.

Del total de 100 participantes inscritos en la fase OL del estudio, 59 participantes se aleatorizaron entre los grupos de tratamiento en la fase DB.

Diagnóstico y Criterios Principales de Inclusión y Exclusión:

Los criterios clave de inclusión y exclusión se presentan a continuación.

Los criterios de inclusión clave, en resumen, fueron los siguientes:

- Sujetos de sexo masculino o femenino de 2 a <18 años.
- Con diagnóstico de AIJs según los criterios de la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) y, según la opinión del investigador, tener la enfermedad activa antes de la selección.
- Se permite el tratamiento con dosis estables de metotrexato (MTX) y/o CE orales.
- Que no tenga indicios de infección activa o latente por tuberculosis (TB) no tratada o tratada inadecuadamente.

Los criterios de exclusión clave, en resumen, fueron los siguientes:

- Tratamiento previo de la AIJ con tofacitinib.
- Síntomas actuales o hallazgos de miocarditis, endocarditis o derrame pericárdico que exceda lo mínimo asociado con la AIJs.
- Síntomas actuales o hallazgos de pleuritis que excedan lo mínimo en la AIJs.
- Sujetos que aún se encuentran dentro de los periodos de reposo farmacológico para DMARD no biológicos y biológicos no permitidos
- Infecciones:
 - a. Infecciones crónicas;

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

- b. Cualquier infección que requiera hospitalización, terapia antimicrobiana parenteral o que el investigador considere como oportunista, dentro de los 3 meses previos a la primera dosis del tratamiento del estudio;
 - c. Cualquier infección tratada en el plazo de 2 semanas desde el periodo inicial;
 - d. Un sujeto con infección conocida por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Hepatitis B, o Hepatitis C
 - e. Antecedentes de infección de prótesis articular, en una prótesis que todavía está colocada
- Antecedentes de herpes zóster recurrente (más de un episodio), herpes zóster diseminado (al menos un episodio) o herpes simplex diseminado (al menos un episodio).
 - Diagnóstico de Síndrome de Activación Macrofágica (MAS) activo en el plazo de 3 meses antes de la primera dosis del tratamiento del estudio.

Tratamientos del Estudio, Dosis y Modo de Administración

El Patrocinador suministró tofacitinib en tabletas orales (tofacitinib 5 mg) y en solución oral (CP 690,550 [el nombre del compuesto de tofacitinib] 1 mg/mL).

Se proporcionaron frascos de etiqueta abierta de tabletas de tofacitinib y CP 690.550 (nombre del compuesto de tofacitinib) solución oral para la fase abierta del estudio.

Se proveyeron frascos con etiqueta a ciego de comprimidos de tofacitinib, CP 690,550 (nombre del compuesto de tofacitinib) solución oral y placebo semejante, para la administración oral, para la fase a doble ciego de retiro del estudio.

Los números de lote de fabricación para las intervenciones del estudio dispensadas en este estudio se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Intervenciones del Estudio Administradas

Descripción del Producto en Investigación	Número de Lote del Proveedor	Número de Lote de Pfizer	Concentración/Potencia	Forma farmacéutica
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K013017	17-001689	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K042418	18-001946	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K051016	16-003442	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K082818	18-003349	1 mg/mL	SOLUCIÓN

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Tabla 4. Intervenciones del Estudio Administradas

Descripción del Producto en Investigación	Número de Lote del Proveedor	Número de Lote de Pfizer	Concentración/Potencia	Forma farmacéutica
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K082918	18-004140	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K101717R	18-000798	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K110218	18-004116	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K190130	19-001138	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K190326	19-001441	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K190402	19-002330	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K200131A	20-001771	1 mg/mL	SOLUCIÓN
CP-690,550-10 [Citrato de Tofacitinib] 1 mg/mL Solución Oral en frasco de HDPE de 250 mL (200 mL)	K200930A	20-DP-00315	1 mg/mL	SOLUCIÓN
Citrato de tofacitinib solución oral de 1 mg/mL, en frascos de HDPE de 250 mL (240 mL)	K210506A	21-DP-00521	1 mg/mL	SOLUCIÓN
Citrato de tofacitinib solución oral de 1 mg/mL, en frascos de HDPE de 250 mL (240 mL)	K2201-26-A	22-DP-00978	1 mg/mL	SOLUCIÓN
Placebo para la solución oral de CP-690,550-10 de 1 mg/mL en frascos de HDPE de 250 mL (200 mL)	K042318	18-001841	0 mg/mL	SOLUCIÓN
Placebo para la solución oral de CP-690,550-10 de 1 mg/mL en frascos de HDPE de 250 mL (200 mL)	K082718	18-004124	0 mg/mL	SOLUCIÓN
Placebo para la solución oral de CP-690,550-10 de 1 mg/mL en frascos de HDPE de 250 mL (200 mL)	K100917-R	18-000799	0 mg/mL	SOLUCIÓN
Placebo para la solución oral de CP-690,550-10 de 1 mg/mL en frascos de HDPE de 250 mL (200 mL)	K190128	19-001108	0 mg/mL	SOLUCIÓN
Placebo para la solución oral de CP-690,550-10 de 1 mg/mL en frascos de HDPE de 250 mL (200 mL)	K190321	19-001443	0 mg/mL	SOLUCIÓN
Placebo para la solución oral de CP-690,550-10 de 1 mg/mL en frascos de HDPE de 250 mL (200 mL)	K200204A	20-001772	0 mg/mL	SOLUCIÓN
Placebo para la solución oral de CP-690,550-10 de 1 mg/mL en frascos de HDPE de 250 mL (200 mL)	K200924A	20-DP-00316	0 mg/mL	SOLUCIÓN

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Tabla 4. Intervenciones del Estudio Administradas

Descripción del Producto en Investigación	Número de Lote del Proveedor	Número de Lote de Pfizer	Concentración/Potencia	Forma farmacéutica
Placebo para citrato de tofacitinib de 1 mg/mL solución oral en frascos de HDPE de 250 mL (240 mL)	K210504A	21-DP-00523	0 mg/mL	SOLUCIÓN
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	AJ6947	19-000910	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	AJ6948	19-000911	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	DR8453	20-002711	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	FP0568	22-DP-00969	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	M18287	15-006090	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	R34767	16-003833	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	S26918	17-000460	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	T24761	17-002945	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	W31979	18-000629	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de citrato de tofacitinib, 5 mg	X20921	18-002302	5 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de placebo para el citrato de tofacitinib, 5 mg	AP4455	19-000987	0 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de placebo para el citrato de tofacitinib, 5 mg	FM3741	22-DP-00970	0 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de placebo para el citrato de tofacitinib, 5 mg	R73683	16-005147	0 mg	COMPRIMIDO
Comprimido recubierto con película de placebo para el citrato de tofacitinib, 5 mg	T95847	18-000342	0 mg	COMPRIMIDO

Resumen de Resultados:

Datos Demográficos y Otras Características Iniciales:

Las características demográficas fueron generalmente similares entre los dos grupos de tratamiento en el periodo inicial abierto y DB. Los indicadores de actividad de la enfermedad más severa fueron generalmente más altos en el grupo de tratamiento con tofacitinib 5 mg BID comparado con el grupo de tratamiento con placebo, tanto en el periodo inicial abierto como DB.

Las características demográficas seleccionadas de los grupos de tratamiento de fase DB fueron las siguientes:

- La edad media (DE) de los participantes en los grupos de tratamiento con tofacitinib 5 mg BID y placebo fue de 10,36 (4,34) y 10,35 (4,55) años, respectivamente (Tabla 5).
- En el grupo de tratamiento con tofacitinib 5 mg BID, la proporción más grande de participantes era de ascendencia asiática (46,4%); el 39,3% de todos los participantes era de

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

raza blanca y el 10,7% era de raza negra o afroamericana. Se reportaron proporciones similares en el grupo de tratamiento con placebo (Tabla 5).

	Tofacitinib 5 mg BID DB (N = 28)				Placebo (N = 31)			Total (N = 31)
	de 2 a <6 Años (N = 3)	de 6 a <12 Años (N = 12)	de 12 a <18 Años (N = 13)	Total (N = 28)	de 2 a <6 Años (N = 6)	de 6 a <12 Años (N = 11)	de 12 a <18 Años (N = 14)	
Edad (años):								
Media (DE)	3,67 (1,15)	7,75 (1,66)	14,31 (2,18)	10,36 (4,34)	3,83 (1,17)	8,55 (1,75)	14,57 (1,83)	10,35 (4,55)
Mediana (Rango)	3,0 (3,0; 5,0)	7,0 (6,0; 11,0)	14,0 (12,0; 17,0)	10,5 (3,0; 17,0)	4,0 (2,0; 5,0)	8,0 (6,0; 11,0)	14,5 (12,0; 17,0)	11,0 (2,0; 17,0)
Q1, Q3	3,0; 5,0	6,5; 9,0	12,0; 17,0	7,0; 13,5	3,0; 5,0	7,0; 10,0	13,0; 16,0	7,0; 14,0
Sexo, n (%)								
Masculino	2 (66,7)	8 (66,7)	6 (46,2)	16 (57,1)	3 (50,0)	8 (72,7)	11 (78,6)	22 (71,0)
Femenino	1 (33,3)	4 (33,3)	7 (53,8)	12 (42,9)	3 (50,0)	3 (27,3)	3 (21,4)	9 (29,0)
Raza, n (%)								
Blanca	1 (33,3)	4 (33,3)	6 (46,2)	11 (39,3)	4 (66,7)	3 (27,3)	6 (42,9)	13 (41,9)
Negra o afroamericana	0	1 (8,3)	2 (15,4)	3 (10,7)	1 (16,7)	0	1 (7,1)	2 (6,5)
Asiática	2 (66,7)	7 (58,3)	4 (30,8)	13 (46,4)	1 (16,7)	7 (63,6)	6 (42,9)	14 (45,2)
Indígena estadounidense o nativo de Alaska	0	0	0	0	0	0	0	0
Nativos de Hawái o habitantes de otras Islas del Pacífico	0	0	0	0	0	0	0	0
Otra	0	0	1 (7,7)	1 (3,6)	0	1 (9,1)	1 (7,1)	2 (6,5)
Se desconoce	0	0	0	0	0	0	0	0
Multirracial	0	0	0	0	0	0	0	0
No reportado	0	0	0	0	0	0	0	0
Etnia, n (%)								
Hispana o Latina	0	0	3 (23,1)	3 (10,7)	2 (33,3)	2 (18,2)	0	4 (12,9)
Ni Hispana ni Latina	3 (100,0)	12 (100,0)	10 (76,9)	25 (89,3)	4 (66,7)	9 (81,8)	14 (100,0)	27 (87,1)
Se desconoce	0	0	0	0	0	0	0	0
No reportado	0	0	0	0	0	0	0	0
Región Geográfica, n (%)								
América del Norte	0	1 (8,3)	0	1 (3,6)	1 (16,7)	0	1 (7,1)	2 (6,5)
América del Sur y América Central	0	1 (8,3)	2 (15,4)	3 (10,7)	2 (33,3)	1 (9,1)	0	3 (9,7)
Europa	0	1 (8,3)	1 (7,7)	2 (7,1)	0	1 (9,1)	0	1 (3,2)
Asia	2 (66,7)	7 (58,3)	4 (30,8)	13 (46,4)	1 (16,7)	7 (63,6)	6 (42,9)	14 (45,2)
Todos los Demás	1 (33,3)	2 (16,7)	6 (46,2)	9 (32,1)	2 (33,3)	2 (18,2)	7 (50,0)	11 (35,5)

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Tabla 5. Características Demográficas de los Participantes (DBFAS)

Tofacitinib 5 mg BID DB (N = 28)				Placebo (N = 31)			
de 2 a <6 Años (N = 3)	de 6 a <12 Años (N = 12)	de 12 a <18 Años (N = 13)	Total (N = 28)	de 2 a <6 Años (N = 6)	de 6 a <12 Años (N = 11)	de 12 a <18 Años (N = 14)	Total (N = 31)
Norteamérica incluye: EE. UU. y Canadá; América del Sur y América Central incluyen: Brasil, Argentina, México, Costa Rica, Europa incluye Polonia, Bélgica, Gran Bretaña, España, Hungría, Alemania, e Italia; Asia incluye: China, India y todos los demás incluyen: Ucrania, Turquía, Rusia, Australia, Israel, y Sudáfrica. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DE PFIZER, Creación del SDTM: 17-04-2024 (00:38 a. m.) Datos fuente: adsl Creación de la tabla: 16-05-2024 (09:55 a. m.) (Fecha de captura de la base de datos: 16-04-2024) Archivo de salida: ./ra_cdisc/A3921165_CSR/demg_overall_dbfas0 La Tabla 14.1.2.1.3 CP-690,550 es para uso interno de Pfizer.							

Las características iniciales y clínicas seleccionadas de los grupos de tratamiento de la fase DB fueron las siguientes:

- En el periodo inicial abierto, la media (DE) de la Evaluación Global de la Actividad General de la Enfermedad por Parte del Médico fue de 6,9 (1,88) y 6,5 (1,98) en los grupos con tofacitinib 5 mg BID y placebo, respectivamente.
- En el periodo inicial abierto, la CRP media (DE), que se utilizó en los parámetros de eficacia del JADAS, fue de 3,4 (4,44) y 2,6 (3,58) en los grupos con tofacitinib 5 mg BID y placebo, respectivamente.
- En el periodo inicial DB, la media (DE) de la tasa de ESR (mm/h), que se utilizó para la evaluación en tiempo real del ACR, fue de 24,2 (24,43) y 18,6 (14,80) en los grupos con tofacitinib 5 mg BID y placebo, respectivamente.
- En el periodo inicial DB, la media y la mediana de los puntajes de CRP y ESR del JADAS-27 fueron numéricamente mayores en el grupo con tofacitinib 5 mg BID comparado con el grupo con placebo.

Cabe destacar lo siguiente:

- La edad media (DE) y mediana (rango) en el momento del diagnóstico fueron numéricamente mayores en el grupo de placebo (7,9 [4,84]; 7,1 [0,2, 16,8]) que en el grupo de tofacitinib 5 mg BID (7,3 [4,49]; 6,8 [0,2, 16,5]). La duración media y mediana de la enfermedad al comienzo fue numéricamente mayor en el grupo con tofacitinib 5 mg BID comparado con el grupo con placebo.
- En el periodo inicial abierto, una mayor cantidad de participantes del grupo con tofacitinib 5 mg BID reportó hepatomegalia (5 [17,9%]), comparado con el grupo con placebo (0 [0,0%]).

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

- En el periodo inicial abierto, una mayor proporción de participantes del grupo con tofacitinib 5 mg BID recibían MTX comparado con el grupo con placebo.
- La mayoría de los indicadores de actividad más severa de la enfermedad fueron, en general, mayores en el grupo de tratamiento con tofacitinib 5 mg BID comparado con el grupo con placebo, tanto en el periodo inicial abierto como en el periodo inicial DB.

Exposición:

La duración del tratamiento para la mayoría de los participantes fue mayor de 61 días

Resultados de Eficacia:

El análisis de eficacia realizado se basó en los datos a partir de la fecha de corte del 03-01-2024 (fecha de captura de los datos del 02-02-2024) y se considera final y definitivo. Se repitió el análisis para los criterios de valoración seleccionados basados en los datos finales de LPLV de la fecha de 27-03-2024 y la fecha de liberación final de la base de datos de 24-04-2024) como análisis de respaldo.

Evaluación del Criterio Primario de Valoración de la Eficacia:

- El estudio cumplió con los criterios preespecificados de futilidad, y el grupo tratado con tofacitinib 5 mg dos veces al día no mostró superioridad estadística sobre el grupo tratado con placebo en el criterio primario de valoración de la eficacia. Aunque el HR (0,633) favoreció al grupo de tofacitinib 5 mg BID, el IC del 95% abarcó 1 (IC del 95%: 0,296; 1,354) y el valor p de 1 cola (rango logarítmico) no estratificado de 0,1171 excedió el límite de futilidad de 0,1074.
- Los análisis complementarios respaldaron el resultado del criterio primario de valoración. Se observó un HR a favor de los participantes tratados con tofacitinib comparados con los participantes tratados con placebo, pero los IC del 95% abarcaron el 1 con cada uno de los métodos estadísticos.

Evaluación de los Criterios Secundarios de Valoración de la Eficacia

Fase de retiro de DB

- Los criterios secundarios de valoración de la eficacia en la fase DB con retiro aleatorizado no se controlaron por error de Tipo I, cualquier IC del 95% y valores p para los análisis secundarios, por lo tanto, se consideran nominales.
- La probabilidad de un evento de exacerbación de la enfermedad en cada punto temporal fue numéricamente inferior en el grupo de tofacitinib 5 mg BID comparado con el grupo de placebo desde la Semana 8 hasta la Semana 52.
- Las proporciones de participantes con respuestas ACR 30/50/70 para AIJ adaptadas fueron numéricamente mayores durante la mayor parte de esta fase en participantes tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día comparados con aquellos tratados con placebo. Cabe destacar que, en el periodo inicial de DB, el porcentaje de participantes con una tasa de respuesta ACR

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

50/70/90/100 de AIJ fue mayor en el grupo con placebo, comparados con aquellos en el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces por día.

- La fiebre debido a la AIJs estuvo ausente en una mayor proporción de participantes tratados con tofacitinib 5 mg BID comparados con aquellos tratados con un placebo en la mayoría de los puntos temporales DB a partir de la Semana 16.
- Se observaron diferencias numéricas en los cambios medios de LS desde el periodo inicial DB en la CRP del JADAS-27 o la ESR del JADAS-27 entre los grupos con tofacitinib 5 mg dos veces al día y placebo, pero el patrón general de cambios fue similar entre ambos grupos de tratamiento.
- Las tasas de respuesta inactiva de la enfermedad según el JADAS basadas en los puntajes de la CRP del JADAS-27 y la ESR del JADAS-27 tendieron a ser numéricamente más altas en los participantes tratados con placebo comparados con aquellos tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día. Las tasas mínimas de respuesta de la enfermedad según el JADAS disminuyeron con el tiempo en el grupo con placebo y se mantuvieron, en general, estables con el paso del tiempo en el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día.
- La proporción de participantes con enfermedad inactiva según el ACR de AIJ fue numéricamente mayor en el grupo con placebo comparado con el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día en el periodo inicial DB. La proporción de participantes disminuyó en el grupo de placebo y aumentó para el grupo de tofacitinib después del valor inicial DB.
- Los cambios medios de LS desde el Periodo Inicial DB en el Índice de Discapacidad de CHAQ fueron similares entre el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día y el grupo con placebo hasta la Semana 52 del periodo DB.
- Excepto por la ESR, el patrón general de cambios para cada una de las variables centrales del ACR de la AIJs fue similar entre los grupos de tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día y placebo. Hubo diferencias numéricas en el cambio medio de LS respecto del periodo inicial DB en la ESR que favoreció al grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día comparado con el grupo de placebo en todos los puntos temporales.
- El cambio medio de LS desde el periodo inicial DB, en el Índice de Malestar del CHAQ, mostró una tendencia similar con el paso del tiempo en los participantes tanto en el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día como en el grupo con placebo.
- Los cambios medios de LS desde el periodo inicial de DB se mantuvieron o mejoraron aún más en la mayoría de los dominios del CHQ, tanto para el grupo de placebo como para el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día.

Fase abierta

- Durante esta fase, se observaron mejoras desde el periodo inicial en todos los criterios de valoración de la eficacia en OLPT1 y estas mejoras generalmente se mantuvieron mientras se reducía gradualmente la dosis de CE durante OLPT2.

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

- Los porcentajes de participantes con un ACR 30/50/70 para AIJ adaptado aumentaron.
- El porcentaje de participantes con ausencia de fiebre aumentó a alrededor del 90%.
- Se observaron mejoras clínicamente significativas en los cambios de la CRP del JADAS-27, la ESR del JADAS-27 y el CHAQ-DI desde el periodo inicial.
- La proporción de participantes con actividad mínima de la enfermedad del JADAS calculada a partir de los puntajes de la CRP del JADAS-27 y la ESR del JADAS-27 aumentó. Se observó una tendencia similar para la actividad inactiva de la enfermedad según el JADAS.

Resultados de Seguridad:

El análisis de seguridad se realizó con datos finales que tenían una fecha de LPLV de 27-03-2024 (fecha de captura de datos de 16-04-2024; fecha de liberación de la base de datos de 24-04-2024).

Para la fase de preinclusión abierta, 55 (55,0%) participantes presentaron 113 EAET en el OLPT1 y 24 (44,4%) participantes presentaron 52 EAET en el OLPT2. Durante la fase DB, 23 (82,1%) participantes presentaron 62 EAET en el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día y 25 (80,6%) participantes presentaron 73 EAET en el grupo con placebo. La mayoría de los EAET en cada conjunto de análisis fueron de leves a moderados.

Para los EAET reportados en la fase DB, se registraron las siguientes observaciones:

- Se reportaron dos (2) eventos adversos serios (EAS) en el grupo placebo y no se reportó ninguno en el grupo tofacitinib 5 mg dos veces al día (Tabla 6).
- Diez (10) participantes (35,7%) interrumpieron el estudio debido a EA en el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día comparado con 16 participantes (51,6%) en el grupo con placebo (Tabla 6).
- Ningún participante en ninguno de los grupos de tratamiento tuvo reducciones de la dosis (Tabla 6). Ningún participante en el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día y 4 participantes (12,9%) en el grupo con placebo interrumpieron temporalmente el tratamiento debido a EA (Tabla 6).

Tabla 6. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento (Todas las Causas) en la Fase Doble Ciego (DBSAS)		
	Tofacitinib 5 mg BID DB (N = 28)	Placebo (N = 31)
Cantidad (%) de Participantes	n (%)	n (%)

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Tabla 6. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento (Todas las Causas) en la Fase Doble Ciego (DBSAS)

Cantidad (%) de Participantes	Tofacitinib 5 mg BID DB (N = 28) n (%)	Placebo (N = 31) n (%)
Cantidad de EAET	62	73
Participantes con:		
EAET	23 (82,1)	25 (80,6)
Evento adverso severo emergente del tratamiento	0	2 (6,5)
EAET severos	0	2 (6,5)
EAET que provocaron la muerte	0	0
Retirados del estudio debido a EAET ^a	10 (35,7)	16 (51,6)
Interrupciones permanentes de cualquier tratamiento del estudio debido a EAET ^b	11 (39,3)	16 (51,6)
Reducciones de la dosis de cualquier tratamiento del estudio debido a EAET	0	0
Interrupciones de la dosificación de cualquier tratamiento del estudio debido a EAET	0	4 (12,9)

La fase de doble ciego es el periodo del estudio a partir del día de la aleatorización y después de esta.

Incluye datos de hasta 9999 días después de la última dosis del medicamento del estudio.

Excepto para la cantidad de eventos adversos, los participantes se cuentan solamente una vez por tratamiento en cada fila.

Eventos Adversos Serios: según la evaluación del investigador.

a. Participantes que tienen un registro de EA que indica que el EA causó que el participante suspendiera su participación en el estudio.

b. Participantes que tienen un registro de EA que indica que la medida tomada con respecto al tratamiento del estudio fue el retiro del fármaco pero que el EA no había sido la causa de su interrupción del estudio.

Se aplicó el diccionario de codificación MedDRA, v26.1.

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DE PFIZER, Creación del SDTM: 17-04-2024 (9:36 p. m.) Datos fuente: adsl adae Creación de la tabla: 16-05-2024 (1:01 p. m.)

(Fecha de captura de la base de datos: 16-04-2024) Archivo de salida: ./ra_cdisc/A3921165_CSR/adsl_s010_dbsas

La Tabla 14.3.1.2.1.3 CP-690,550 es para uso interno de Pfizer.

Resumen de Seguridad

- En la fase DB, el EAET que ocurrió con mayor frecuencia en ambos grupos de tratamiento fue la exacerbación de la AIJs (codificada como enfermedad de Still). La proporción de sujetos con un EAET de exacerbación de la AIJs fue mayor en el grupo con placebo (45,2%) comparado con el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día (28,6%).
- En la fase abierta, el EAET que se produjo con mayor frecuencia fue la infección de las vías respiratorias superiores.
- En la fase DB, se reportaron 2 EAS (bronquitis y nefrolitiasis) en el grupo con placebo. No se informaron EAS en el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día. En la fase abierta, se reportaron 8 EAS en 7 participantes en la Parte 1 de la fase abierta, 3 de los cuales se debieron a la exacerbación de la AIJs. No se reportaron EAS en la fase OLPT2.
- Hubo 27 participantes que interrumpieron el tratamiento del estudio debido a eventos adversos en la fase DB (11 [39,3%] en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día comparado con 16

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

[51,6%] en el grupo de placebo). Seis (6 [6,0%]) participantes interrumpieron su participación en el estudio debido a eventos adversos en la Parte 1 de la fase abierta.

- No se reportaron muertes en este estudio.
- No se observaron hallazgos de seguridad nuevos ni inesperados.
- Se confirmó una (1) malignidad, excluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC), mediante adjudicación en la fase abierta (enfermedad de Hodgkin; que el IP consideró que estaba presente antes de la inscripción, lo que generó un diagnóstico incorrecto de la AIJs). No se reportó ningún evento adicional en la fase de DB.
- Dos (2) eventos hepáticos (1 en la fase abierta y 1 participante en el grupo de placebo en la fase DB) se adjudicaron y evaluaron como posible DILI; 2 eventos hepáticos adicionales que ocurrieron en la fase abierta se evaluaron como poco probable que fueran DILI. Ninguno de estos eventos fue un caso posible o confirmado de la Ley de Hy.
- Dos (2) eventos de MAS se confirmaron mediante adjudicación en la fase abierta.
- Se reportó una (1) infección seria (bronquitis) en un paciente que recibía placebo en la fase DB.
- Ninguna infección, incluida el herpes zóster, cumplió con los criterios de una infección oportunista.
- No se reportaron eventos cardiovasculares/neurovasculares en el estudio.
- Ningún participante en el estudio reportó:
 - Eventos de NMSC.
 - Perforaciones gastrointestinales.
 - Enfermedad pulmonar intersticial.
- En general, las tasas de cambios en los parámetros de laboratorio a lo largo del tiempo fueron coherentes con el perfil de seguridad de tofacitinib. Los cambios en la hematología, la función hepática, la función renal, la química y los lípidos fueron similares entre los grupos de tratamiento durante la fase DB.
 - Se observaron aumentos en los valores medios de CK dentro del rango de referencia normal en la fase abierta y se estabilizaron durante la fase DB. No hubo EA relacionados con aumentos de CK.
- Seis (6) participantes cumplieron con los criterios para la interrupción del tratamiento del estudio para los valores de laboratorio en la fase DB (5 en el grupo con tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1 en el grupo con placebo). Dos (2) participantes cumplieron con los criterios

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

para la interrupción en la fase abierta (es decir, mientras recibían tofacitinib 5 mg dos veces al día). Ninguna interrupción se debió a alteraciones en la prueba de la función hepática.

- No se reportaron eventos adversos relacionados con el crecimiento o el desarrollo en el estudio.
 - Tal como se esperaba, hubo pocos cambios en la Etapa de Desarrollo de Tanner en participantes de <12 años y los cambios en la distribución en aquellos de ≥ 12 años fueron, en general, coherentes con el aumento esperado en la edad. Estos cambios fueron similares entre los grupos de tratamiento.
 - Como se esperaba en participantes con AIJs y se evidencia por la mayoría de los puntajes z negativos en estatura y peso, tanto los participantes de sexo masculino como los de sexo femenino eran más pequeños que el promedio para su edad y eran similares entre los grupos de tratamiento.
- No se observaron hallazgos significativos en las mediciones de los signos vitales o en evaluaciones físicas en este estudio.
- En conclusión, no se detectaron nuevas señales de seguridad o inconvenientes que fueran únicos para la población con AIJs tratada con tofacitinib o nueva para el perfil de seguridad de tofacitinib.

Resultados Farmacocinéticos: (si corresponde):

El diseño para el muestreo limitado de FC impidió el análisis no compartimental para cada persona. En consecuencia, los resultados se combinarán con los resultados de otros estudios clínicos que se analizarán mediante un método de modelado no lineal de efectos mixtos y se reportarán por separado.

Conclusiones:

- El estudio cumplió con los criterios predefinidos de interrupción por futilidad en el primer análisis y el criterio primario de valoración de la eficacia no se cumplió en la fase DB. El estudio no demostró una prolongación de importancia estadística en el tiempo hasta la exacerbación de la enfermedad en el grupo tratado con tofacitinib 5 mg dos veces al día comparado con el grupo tratado con placebo en la fase de retiro aleatorizado DB.
- Los resultados del criterio secundario de valoración fueron coherentes con el criterio primario de valoración en cuanto a la falta de separación significativa entre los grupos de tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día y placebo en la fase de retiro del tratamiento DB.
- Durante la fase abierta, se observaron mejorías respecto del valor inicial en todos los criterios de valoración de la eficacia en OLPT1 y estas mejorías generalmente se mantuvieron mientras se reducía gradualmente la dosis de CE durante OLPT2.
- No se identificaron nuevas señales de seguridad específicas para la población con AIJs tratada con el tofacitinib.

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
ACR	Colegio Americano de Reumatología
EA	evento adverso
AIJa	artritis idiopática juvenil adaptada
bDMARD	fármaco biológico antirreumático modificador de la enfermedad
BID	dos veces al día
Cuestionario CHAQ	Cuestionario de Evaluación de la Salud Infantil
Cuestionario CHAQ-DI	Índice de Discapacidad del CHAQ
Cuestionario CHQ	Cuestionario de Salud Infantil
IC	intervalo de confianza
CK	creatina cinasa
CRP	proteína C reactiva
CE	corticosteroides
CSR	Reporte de Estudio Clínico
CV	cardiovascular
DB	doble ciego
DBFAS	conjunto de análisis final doble ciego
DBSAS	conjunto de análisis de seguridad doble ciego
DILI	lesión hepática inducida por medicamentos
DMARD	medicamento antirreumático modificador de la enfermedad
ESR	tasa de sedimentación eritrocítica
EudraCT	Base de Datos Europea de Ensayos Clínicos
GI	gastrointestinal
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
HR	cociente de riesgos instantáneos
HZ	herpes zóster
ID	identificación
II	dos
ILAR	Liga Internacional contra el Reumatismo
IR	tasa de incidencia
JADAS	Puntaje de Actividad de la Enfermedad de la Artritis Juvenil
AIJ	artritis idiopática juvenil
LOCF	imputación de la última observación realizada
LPLV	última visita del último participante
LS	mínimos cuadrados
MAS	síndrome de activación macrofágica
MedDRA	Diccionario Médico de Actividades Regulatorias
MTX	metotrexato
n	cantidad de participantes en un grupo de análisis que cumplen con los criterios
N	cantidad de participantes en un grupo de análisis
CPNM	cáncer de piel no melanoma
OI	infección oportunista
OL	abierto
OLPT1/2	fase abierta Parte 1/2
AIJcp	artritis idiopática juvenil de curso poliarticular
IP	Investigador principal
FC	farmacocinética
Q1/3	cuartil inferior/superior
AR	artritis reumatoide
EAS	evento adverso serio
DE	desviación estándar
SDTM	Modelo de tabulación de datos del estudio
SI	infecciones serias

SINOPSIS DEL REPORTE DEL ESTUDIO CLÍNICO

Abreviatura	Término
AIJs	AIJ sistémica
TB	tuberculosis
EAET	evento adverso emergente (surgido) del tratamiento
LSN	límite superior normal
EE. UU.	Estados Unidos