

Principio attivo, nome commerciale e ditta	Tofacitinib XELJANZ PFIZER LIMITED
Codice ATC	L04AA29
Forma farmaceutica	Compresse
Composizione qualitativa e quantitativa	XELJANZ 56 cpr rivestite 5 mg
Indicazioni terapeutiche	XELJANZ in associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia. XELJANZ può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.
Posologia	La dose raccomandata è di 5 mg somministrati due volte al giorno. La DDD è pari a 10 mg (fonte: Farmadati).
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)	XELJANZ® 56 cpr rivestite 5 mg: €1.318,35 (€1.189,81 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%). XELJANZ® 182 cpr rivestite 5 mg: €4.284,64 (€3.866,89 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%). Sul prezzo ex factory deve essere inoltre applicato uno sconto obbligatorio alle strutture pubbliche, ivi comprese le strutture private accreditate sanitarie, come da condizioni negoziali. Fonte: Gazzetta Ufficiale n. 182 del 7 agosto 2018.
Prezzo ex-factory (IVA esclusa)	XELJANZ® 56 cpr rivestite 5 mg: €798,80 (€720,92 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%). XELJANZ® 182 cpr rivestite 5 mg: €2.596,10 (€2.342,98 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%). Sul prezzo ex factory deve essere inoltre applicato uno sconto obbligatorio alle strutture pubbliche, ivi comprese le strutture private accreditate sanitarie, come da condizioni negoziali. Fonte: Gazzetta Ufficiale n. 182 del 7 agosto 2018.
Regime di rimborsabilità	Fascia H/RNRL Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista (RNRL).
Spesa per paziente trattato	Circa €9.400 (usando il prezzo ex factory) per anno (indicativamente pari al

(euro, posologia/durata)	consumo di 13 confezioni).
Uso potenziale in regione Toscana	<p>A livello mondiale l'artrite reumatoide (AR) ha un'incidenza dello 0,5%-1% (Smolen et al. 2016), in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione. In Italia, lo studio di Rossini et al. 2014 indica una prevalenza dell'AR dello 0,48% (95% CI 0,38-0,44), una prevalenza di AR attiva dello 0,32% e di AR in remissione dell'0,09%.</p> <p>Considerando una prevalenza dello 0,5%, gli italiani sopra i 18 anni (circa 51milioni) diagnosticati con AR sono stimabili in circa 255.000. Di questi, il 68,9% (circa 176.000 persone) soffre della forma moderata-grave (Salaffi et al. 2009); la corrispondente stima per la Toscana è di circa 10mila pazienti.</p> <p>Per stimare il numero di pazienti potenzialmente trattabili con Xeljanz in Toscana (come da scheda tecnica) abbiamo estratto le DDD degli anti-TNF-alfa consumate in Toscana nel 2017 (N° di DDD=1.973.184) ed abbiamo arbitrariamente presupposto che la metà di queste DDD siano state impiegate per l'AR (quindi: circa 1 milione di DDD) e che la durata media di terapia in questi pazienti sia stata di 120 giorni. Ciò dà luogo ad una stima di circa 8 mila pazienti con AR per anno trattati con anti-TNFalfa.</p> <p>Per quanto riguarda l'impatto sul budget regionale, 4 settimane di terapia con etanercept biosimilare costano €627,00 mentre le medesime 4 settimane con Xeljanz costano €720 circa (prezzo ex factory a cui si applica un ulteriore sconto confidenziale alle strutture SSN), cosicché il costo mensile è comparabile con quello dei biosimilari di etanercept (come pure con quello di Olumiant). Scegliendo invece Humira come comparator (volume 2017 = circa 24mila confezioni), il costo terapia per 4 settimane di quest'ultimo si traduce in €848,32 (al netto degli sconti di legge comprendenti -5%,-5%, e sconto ulteriore per il SSN sul prezzo autorizzato).</p>
Comparator	DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) biologici.

Sintesi dei dati di efficacia clinica (vedi Tabella 1)	<p>Studi di efficacia</p> <p>L'efficacia di tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno somministrato in monoterapia o in combinazione con i DMARD sintetici convenzionali (principalmente MTX) in pazienti con AR attiva è stata dimostrata in diversi studi di fase 3 con un follow-up di 24 mesi e in alcuni studi di estensione a lungo termine fino a 105 mesi (Kawalec et al. 2018). Tofacitinib è stato valutato come monoterapia o in combinazione con i DMARD sintetici convenzionali (csDMARD), in pazienti con AR che non hanno risposto agli altri DMARD biologici (bDMARD) o sintetici convenzionali (csDMARD) e nei pazienti MTX-naive con AR attiva.</p> <p>Tofacitinib ha dimostrato una maggiore efficacia se confrontato con placebo in tutte le misure di esito, funzionali e strutturali di gravità della malattia come illustrato nella tabella 1.</p> <p>La revisione sistematica Cochrane (Singh et al. 2017) mostra che l'utilizzo di un biologico (con o senza MTX) o di tofacitinib (con MTX) è stato associato a benefici clinicamente rilevanti e statisticamente significativi (ARC50, HAQ e remissione) se confrontato con placebo o con un comparatore attivo (MTX/DMARD convenzionale) in pazienti con AR trattati in precedenza senza successo con farmaci biologici.</p> <p>Sicurezza</p> <p>Lo studio di Cohen et al. 2017 riporta un'analisi integrata dei dati degli studi clinici</p>
---	--

pubblicati in letteratura ed esamina il profilo di sicurezza di tofacitinib nel trattamento dell'AR fino ad un follow-up di 8,5 anni.

In particolare, la tipologia e la percentuale di eventi avversi sono stati simili a quelli osservati negli studi di fase 3, senza evidenza di inversione di tendenza con l'esposizione a lungo termine a tofacitinib.

In totale, 6.194 pazienti hanno ricevuto tofacitinib per 19.406 anni-paziente complessivi di esposizione (mediana di esposizione=3,4 anni-paziente). La percentuale di incidenza (IR=pazienti con evento/100pz-anno) per eventi avversi seri è stata 9,4 (IC95% 9.0 to 9.9); IR per le infezioni gravi è stata 2.7 (IC95% 2.5 to 3.0). IR per tutte le infezioni da herpes zoster è stata 3.9 (IC95% 3.6 to 4.2). IR per le infezioni opportunistiche (esclusa la tubercolosi) è stata 0.3 (IC95% 0.2 to 0.4) e 0.2 (IC95% 0.1 to 0.3) per la tubercolosi. IR per i tumori (escluso il cancro alla pelle non melanoma (NMSC) è stato 0.9 (IC95% 0.8 to 1.0); NMSC IR è stato 0.6 (IC95% 0.5 to 0.7). IR per le perforazioni gastrointestinali è stato 0.1 (IC95% 0.1 to 0.2).

Altri importanti eventi avversi riportati negli studi clinici sono stati i seguenti: riduzione dei neutrofili al di sotto delle 1000 cellule/mm³, aumento degli enzimi epatici, innalzamento dei parametri lipidici nel primo mese di trattamento seguito da stabilizzazione e malattia polmonare interstiziale. In pazienti trattati con tofacitinib sono stati osservati linfomi.

Recentemente, sono stati pubblicati i dati sulla sorveglianza post-marketing (Cohen et al. 2018), contenuti in un database della Pfizer, relativamente ad un periodo di 3 anni (dal 6 Novembre 2012 al 5 Novembre 2015). In questo periodo, sono stati riportati 3.291 casi (dei quali l'82,9% non seri) e l'esposizione a tofacitinib è stata di 34.223 anni-paziente. In totale, sono stati registrati 25.417 eventi avversi, 102 casi fatali e 4352 eventi avversi seri. La percentuale di incidenza (IR=pazienti con evento/100pz-anno) per gli eventi avversi seri è stata 2.57 per le infezioni (le più frequenti sono state la polmonite e le infezioni del tratto respiratorio); 0,91 per gli eventi gastrointestinali (in particolare, diarrea, nausea e dolore addominale); 0,60 per i disordini dell'apparato respiratorio (in particolare dispnea e embolismo polmonare); 0,45 per i tumori (in particolare linfomi e melanoma); 0,43 per gli eventi cardiaci (in particolare infarto del miocardio e scompenso cardiaco) e 0,12 per i disordini epatobiliari.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi che hanno valutato tofacitinib.

Referenze	Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento	End-point e outcomes ACR20	End-point e outcomes ACR50
Burmester 2013 ORAL Step*	Responder inadeguati a inibitore TNF	Placebo + MTX (n=132) Tofacitinib 5mg BID +MTX (n=133) Tofacitinib 10mg BID + MTX (n=134)	(Mese 3) Tofacitinib 5mg vs placebo: 41.7 vs 24.4% ($P=0.0024$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 48.1 vs 24.4% ($P<0.0001$)	(Mese 3) Tofacitinib 5mg vs placebo: 26.5 vs 8.4% ($P<0.0001$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 27.8 vs 8.4% ($P<0.0001$)
Fleischmann 2012 ORAL Solo*	Responder inadeguati ad almeno un DMARD	Placebo (n=122) Tofacitinib 5mg BID (n=243) Tofacitinib 10mg BID (n=245)	(Mese 3) Tofacitinib 5mg vs placebo: 59.8 vs 26.7% ($P<0.001$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 65.7 vs 26.7% ($P<0.001$)	(Mese 3) Tofacitinib 5mg vs placebo: 31.1 vs 12.5% ($P<0.001$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 36.8 vs 12.5% ($P<0.001$)
van der Heijde 2013 ORAL Scan*	Responder inadeguati a MTX	Placebo + MTX (n=160) Tofacitinib 5mg BID + MTX (n=321) Tofacitinib 10mg BID + MTX (n=316)	(Mese 6) Tofacitinib 5mg vs placebo: 51.5 vs 25.3% ($P<0.0001$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 61.8 vs 25.3% ($P<0.0001$)	(Mese 6) Tofacitinib 5mg vs placebo: 32.4 vs 8.4% ($P<0.0001$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 43.7 vs 8.4% ($P<0.0001$)
Kremer 2013 ORAL Sync*	Responder inadeguati a DMARD	Placebo + DMARD (n=159) Tofacitinib 5mg BID (n=315) + DMARD Tofacitinib 10mg BID (n=318) + DMARD	(Mese 6) Tofacitinib 5mg vs placebo: 52.1 vs 30.8% ($P<0.001$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 56.6 vs 30.8% ($P<0.001$) Tofacitinib vs placebo; differenza in punti percentuali: 5 mg 28.7%; $P<0.001$ 10 mg 30.3%; $P<0.001$	(Mese 6) Tofacitinib vs placebo: differenza in punti percentuali, 5mg 22.1%; $P<0.001$ 10mg 24.8%; $P<0.001$
Lee 2014 ORAL Start*	MTX- naive	Tofacitinib 5mg BID (n=373) Tofacitinib 10mg BID (n=397) MTX (n=186)	(Mese 24) Tofacitinib 5mg vs MTX : 64.2% vs 42.4% ($P<0.001$) Tofacitinib 10mg vs MTX : 64.2% vs 42.4% ($P<0.001$)	(Mese 24) Tofacitinib 5mg vs MTX: 49.3% vs 28.3% ($P<0.001$) Tofacitinib 10mg vs MTX: 49.2% vs 28.3% ($P<0.001$)
van Vollenhoven 2012 ORAL Standard*	Responder inadeguati a MTX	Placebo (n=108) Tofacitinib 5mg BID (n=204) Tofacitinib 10mg BID (n=201) ADA 40mg q2w (n=204)	(Mese 6) Tofacitinib 5mg vs placebo: 51.5 vs 28.3% ($P<0.001$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 52.6 vs 28.3% ($P<0.001$) ADA 40mg vs placebo: 47.2 vs 28.3% ($P<0.001$)	(Mese 6) Sono state osservate risposte significativamente maggiori con i trattamenti attivi rispetto al placebo ($P\leq 0.05$)
Kremer 2009**	Responder inadeguati o che hanno discontinuato la	Placebo (n=65) Tofacitinib 5mg BID (n=61)	(Settimana 6) Tofacitinib 5mg vs placebo: 70.5 vs 29.2% ($P<0.001$)	(Settimana 6) Tofacitinib 5mg ha aumentato i tassi di risposta

	terapia per tossicità inaccettabile a MTX o a inibitore TNF			rispetto al placebo ($P<0.001$)
Kremer 2012**	Responder inadeguati a MTX	Placebo (n=69) Tofacitinib 5mg BID (n=71) Tofacitinib 10mg BID (n=75)	(Settimana 12) Tofacitinib 5mg vs placebo: 50.7 vs 33.3% ($P\leq 0.05$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 58.1 vs 33.3% ($P\leq 0.05$)	(Settimana 12) Tofacitinib 5mg ha aumentato i tassi di risposta rispetto al placebo ($P\leq 0.05$)
Tanaka 2011**	Responder inadeguati a MTX	Placebo (n=28) Tofacitinib 5mg BID (n=27) Tofacitinib 10mg BID (n=26)	(Settimana 12) Tofacitinib 5mg vs placebo: 96.3 vs 14.3% ($P<0.0001$) Tofacitinib 10mg vs placebo: 80.8 vs 14.3% ($P<0.0001$)	(Settimana 12) Tofacitinib ha mostrato un effetto significativamente più grande vs placebo: 5mg ($P<0.0001$), 10mg ($P<0.001$)
Fleischmann 2017 ORAL Strategy	Responder inadeguati a MTX	Tofacitinib 5mg BID monotherapy (n=384) Tofacitinib 5mg BID + MTX (n=376) ADA 40mg q2w + MTX (n=386)	End-point non misurato	(Mese 6) Tofacitinib + MTX vs ADA+MTX: 48 vs 46% (dimostrazione di non inferiorità) Tofacitinib monoterapia vs tofacitinib+MTX: non è stata dimostrata la non inferiorità Tofacitinib monoterapia vs ADA+MTX: non è stata dimostrata la non inferiorità

Abbreviazioni: N=numero di pazienti; ACR, American College of Rheumatology; BID, 2 volte al giorno; ADA, adalimumab; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; MTX, methotrexate; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; q2w, ogni 2 settimane; qow, ogni 2 settimane; TNF, tumor necrosis factor.

*studi registrativi.

**I risultati sono stati presentati solo per le dosi registrate di tofacitinib (5 mg e 10 mg).

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, STIMA SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE (€)	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE (€)#	STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti)*	STIMA DI SPESA ANNUALE (€)*	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (€/anno) #
Xeljanz 5 mg - 56 compresse (Pfizer Srl)	Tofacitinib	56	1.189,81 (comprensivo delle riduzioni di legge -5%-5%)	720,92 (comprensivo delle riduzioni di legge -5%-5%)	-	-	circa 9.400
Xeljanz 5 mg - 182 compresse (Pfizer Srl)	Tofacitinib	182	3.866,89 (comprensivo delle riduzioni di legge -5%-5%)	2.342,98 (comprensivo delle riduzioni di legge -5%-5%)	-	-	circa 9.400

*vedi sezione "Uso potenziale in regione Toscana".

#per Xeljanz è stato negoziato con AIFA uno sconto confidenziale da praticarsi alle strutture del SSN, cosicché il costo terapia è comparabile a quello dei biosimilari di etanercept e di baricitinib.

PRODOTTI ANALOGHI GIA' DISPONIBILI NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA, SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

OLUMIANT® 28 cpr rivestite 2 o 4 mg: €694,96 (€627,20 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%).

OLUMIANT® 84 cpr rivestite 2 o 4 mg: €2.084,88 (€1.881,61 se inclusa riduzione di legge -5%,-5%).

Costo terapia per paziente = €8.150 per anno inclusa riduzione di legge -5%,-5% (circa €680/mese).

Rapporto costo-efficacia	<p>La ricerca PubMed condotta il 20 Marzo 2018 con le parole chiave "tofacitinib AND cost-effectiveness" ha selezionato un articolo pertinente all'indicazione artrite reumatoide (Uttley et al. 2018).</p> <p>La revisione sistematica di Uttley et al. ha mostrato che tofacitinib+MTX è clinicamente superiore all'associazione placebo + cDMARD nella popolazione target per un rilevante numero di end-point primari. In base a questi dati, tofacitinib+MTX è dominante rispetto ai comparator cDMARD/ bDMARD nei pazienti con AR severa che non tollerano il MTX e per i quali il rituximab non è una possibile opzione terapeutica.</p> <p>Tofacitinib in monoterapia è dominante rispetto ad alcuni dei suoi comparator cDMARD nei pazienti con AR severa per i quali il MTX è controindicato o non tollerato.</p> <p>Nei pazienti cDMARD-IR (Responder Inadeguato) con AR moderata, l'ICER di tofacitinib+MTX vs MTX e tofacitinib monoterapia vs cDMARD è di £47.000 per QALY guadagnato. Invece, tofacitinib+MTX è stato dominato da rituximab+MTX.</p> <p>Concludendo, le evidenze suggeriscono che tofacitinib plus MTX o come monoterapia ha un'efficacia simile, per il trattamento della AR attiva grave in seguito alla risposta inadeguata ai DMARD, a quella dei bDMARD già raccomandati dal NICE. Pertanto, il tofacitinib+MTX o come monoterapia è stato considerato dal NICE costo-efficace per il sistema sanitario inglese per i pazienti per i quali rituximab o MTX sono controindicati o non tollerati. Tuttavia, siccome il costo del trattamento con rituximab è significativamente inferiore rispetto a quello di tofacitinib a parità di efficacia, il</p>
---------------------------------	--

	tofacitinib non è considerato dal NICE costo-efficace quando rituximab e MTX rappresentano una possibile opzione terapeutica.
Sperimentazioni in corso in regione Toscana	-
Commenti dell'estensore della scheda	<p>In tutti gli studi pubblicati, il trattamento con tofacitinib si è dimostrato in grado di migliorare la risposta ACR20 dopo 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia in modo statisticamente significativo rispetto al braccio di controllo. Il tempo di comparsa dell'effetto è stato rapido e l'entità della risposta è migliorata con la durata del trattamento. Anche le risposte degli end-point secondari ACR50 e ACR70 sono risultate coerenti con quelle ACR20, anche se con tassi di risposta minori.</p> <p>Per quanto riguarda la remissione o la riduzione sostenuta dell'attività di malattia LDA (end-point secondario), una percentuale di pazienti MTX-IR e csDMARD-IR (DMARD sintetico convenzionale) trattati con tofacitinib+MTX ha raggiunto la remissione clinica dopo 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento. Tale percentuale è limitata (compresa tra il 6% e l'8% rispetto al 2%-3% ottenuti nei bracci di controllo), ma simile a quella ottenuta con adalimumab nello studio ORAL Standard (van Vollenhoven 2012).</p> <p>Invece, nei pazienti csDMARD-IR il trattamento con tofacitinib in monoterapia non è risultato superiore al placebo in termini di remissione clinica dopo 3 mesi dall'inizio della terapia.</p> <p>L'efficacia di tofacitinib nella riduzione del danno articolare, misurata come variazione di mTSS dal basale dopo 6 mesi di terapia, si è dimostrata clinicamente rilevante e statisticamente significativa verso MTX nei pazienti MTX-naive trattati con tofacitinib in monoterapia ($p=0,0006$ e $p<0,0001$ per 5mg e 10mg BID rispettivamente) con una durata dell'effetto fino a 24 mesi.</p> <p>Al contrario, l'efficacia della combinazione tofacitinib+MTX nei pazienti MTX-IR sulla riduzione del danno articolare non è stata dimostrata in modo chiaro dato che alla dose di 5mg BID non è stata osservata una differenza significativa rispetto al trattamento con il placebo (+MTX).</p> <p>Infine, nei pazienti resistenti/intolleranti agli anti-TNF, la remissione clinica a 3 mesi per tofacitinib 5mg BID è risultata superiore rispetto al placebo (6,72% vs 1,67% dei pz del braccio di controllo) ma al limite della significatività statistica ($p=0,0496$).</p> <p>Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i dati sulla sorveglianza post-marketing a tre anni (Cohen et al. 2018) non hanno evidenziato un cambiamento sostanziale rispetto a quanto emerso dall'analisi degli studi clinici (Cohen et al. 2017).</p>
Data di redazione della scheda	22 Marzo 2018
Estensore della scheda	
Commento della ditta	<p>In sostanza, XELJANZ (tofacitinib) rispetto alle terapie biologiche attualmente sul mercato:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ha dimostrato un'efficacia comparabile ai farmaci biologici, in particolare nello studio "head to head" con HUMIRA (adalimumab) (studio ORAL Strategy); - al momento della immissione in commercio in Italia è supportato già da dati da studi di Long Term Extension e dati Real World che confermano il profilo di sicurezza ed efficacia nel lungo termine e nella pratica clinica; - è una terapia orale che consente una migliore maneggevolezza d'uso rispetto ai biologici; - è offerto ad un costo inferiore al costo medio dei principali farmaci biologici usati nell'AR, consentendo pertanto un risparmio per il SSN.
Richiesta Portale numero	Non pertinente

BIBLIOGRAFIA

- AIFA. Xeljanz® – Valutazione dell’innovatività, Giugno 2017. Indirizzo web: <http://www.aifa.gov.it/content/elenco-aggiornato-farmaci-innovativi-0>
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman CH et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with MTX in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase III trial. *Lancet*. 2013;381:451–460.
- Cohen SB et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1253-1262.
- Cohen S, Curtis JR, DeMasi R, et al. Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2018; 5: 283-291.
- EPAR-EMA (2017). Xeljanz®, Assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004214/WC500224913.pdf. Ultimo accesso: 15 Marzo 2018.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507.
- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. ORAL Strategy Investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with MTX, and adalimumab with MTX in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase IIIb/IV, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457–468.
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 182 del 7 agosto 2018.
- Kawalec P, Śladowska K, Malinowska-Lipień I et al. European perspective on the management of rheumatoid arthritis: clinical utility of tofacitinib. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Dec 21;14:15-29. doi: 10.2147/TCRM.S138677. eCollection 2018.
- Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):253–261.
- Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1895–1905.
- Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background MTX in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970–981.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus MTX in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377–2386.
- NICE Appraisal Guidance TA466. Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis. Published 9 August 2017. Indirizzo web: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466>. Ultimo accesso: 5 Marzo 2018.
- Rossini M, Rossi E, Bernardi D et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int*. 2014 May;34(5):659-64. doi: 10.1007/s00296-014-2974-6.
- Salaffi F, Cimmino MA, Leardini G. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4):552-9.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB et al. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

- Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH, Tofacitinib Study Investigators Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with MTX in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1150–1158.
- Uttley L, Bermejo I, Ren S et al. Tofacitinib for Treating Rheumatoid Arthritis After the Failure of Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018 Mar 15. doi: 10.1007/s40273-018-0639-0.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving MTX twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559–570.
- van Vollenhoven R, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508–519.