

Opciones Terapéuticas en Artritis Reumatoidea

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis

de
van Vollenhoven R, Fleischmann R, Wilkinson B y colaboradores

integrantes de
Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia; Metroplex Clinical Research Center, Dallas; Pfizer Inc., Groton, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por
New England Journal of Medicine
367(6):508-519, Ago 2012

En pacientes con artritis reumatoidea y tratamiento de base con metotrexato, la eficacia del tofacitinib fue superior al placebo y similar al adalimumab.

Introducción

El tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) incluye fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, *disease-modifying antirrheumatic drugs*) convencionales, como el metotrexato, o biológicos. En pacientes con respuesta inadecuada al metotrexato, los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), como el adalimumab, han demostrado ser opciones eficaces de segunda línea. Los DMARD convencionales son moléculas generalmente pequeñas, en presentación para administración oral, mientras que los DMARD biológicos son proteínas grandes administradas por vía parenteral. La producción de agentes orales antirreumáticos con perfil de eficacia y seguridad similar al de otros agentes biológicos resulta de indudable interés clínico.

El tofacitinib es una molécula pequeña, administrada oralmente, que inhibe selectivamente las isoformas 1 y 3 de la enzima quinasa Janus (JAK); esta enzima participa en la señalización de múltiples citoquinas cruciales para la función linfocitaria, de modo que su inhibición podría servir para modular diferentes aspectos de la respuesta inmunitaria.

Métodos

Pacientes de al menos 18 años, con diagnóstico de AR activa según los criterios revisados del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987 y respuesta insuficiente al metotrexato, fueron incluidos en este estudio de fase III, de 12 meses de duración. Se excluyó a los participantes tratados con otros antirreumáticos, tratamiento previo con adalimumab, respuesta previa insuficiente a los antagonistas del TNF o infección por *Mycobacterium tuberculosis* actual, activa o inadecuadamente tratada.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: 5 mg de tofacitinib dos veces al día, 10 mg de tofacitinib dos veces al día, 40 mg de adalimumab en semanas alternas o placebo. Al tercer mes, los pacientes en el grupo placebo que no mostraron 20% de reducción, frente a los valores iniciales, en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas fueron reasignados a tratamiento con tofacitinib, 5 mg o 10 mg dos veces al día; al mes 6, todos los pacientes que aún recibían placebo fueron reasignados a tratamiento con tofacitinib, 5 o 10mg dos veces al día; en ambos casos, la reasignación fue a ciego.

Los criterios principales de valoración fueron 20% de mejoría, al mes 6, en la escala del ACR (ACR20); cambios en

el puntaje del *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) al mes 3 desde los valores iniciales (a mayor puntuación, mayor discapacidad), y porcentaje de pacientes, al mes 6, con puntaje del *Disease Activity Score* para 28 articulaciones con base en la tasa de eritrosedimentación (DAS28-4[ESR]) menor de 2.6 (a mayor puntuación, mayor actividad de la enfermedad).

Los criterios secundarios de valoración incluyeron la comparación entre las dosis de tofacitinib frente a placebo a lo largo del tiempo, con base en el porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de ACR20, ACR50 y ACR70 (reducción de al menos 20%, 50% y 70%, respectivamente), así como cambios en la puntuación del HAD-QI y el DAS28-4(ESR), desde los valores iniciales.

Se llevó a cabo evaluación del perfil de seguridad, pruebas de laboratorio y examen clínico durante las visitas programadas.

Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos, para el análisis estadístico.

Resultados

El análisis incluyó 556 participantes. Al sexto mes, el porcentaje de pacientes que cumplió los criterios de ACR20 según el tratamiento, fue el siguiente: 51.5% en el grupo de tofacitinib 5 mg, 52.6% en el grupo de tofacitinib 10 mg y 47.2% en el grupo de adalimumab 40 mg, frente al 28.3% en el grupo placebo ($p < 0.001$, todas las comparaciones).

El cambio promedio en el puntaje del HAQ-DI, al mes 3, y el porcentaje de pacientes con DAS28-4(ESR) por debajo de 2.6 al sexto mes, fueron significativamente mayores con los tratamientos activos, frente a placebo.

Se informó mayor respuesta con los tratamientos activos frente a placebo en términos de respuesta ACR50 y ACR70, así como en las modificaciones en el DAS28-4(ESR) y el HAD-QI frente a los valores iniciales, a lo largo del tiempo ($p \leq 0.05$, todas las comparaciones). La magnitud de la respuesta se mantuvo hasta los 12 meses y fue similar entre los tratamientos activos. En cada grupo de tofacitinib se observó, al mes del estudio, respuesta rápida, frente a placebo, sobre el puntaje ACR20 y ACR50 ($p \leq 0.001$, ambas dosis).

Los eventos adversos más comunes fueron las infecciones (especialmente urinarias y respiratorias), las infestaciones y las manifestaciones gastrointestinales. Se observaron eventos adversos, en los primeros tres meses, en el 52.0% del

grupo de tofacitinib 5 mg, el 46.8% en el grupo de tofacitinib 10 mg y en el 51.5% en el grupo de adalimumab; entre los meses 6 y 12, se informaron eventos adversos en el 43.6% de los participantes con tofacitinib 5 mg, el 41.8% en el grupo de 10 mg y el 40.7% con adalimumab.

Las tasas de eventos adversos serios e infecciones serias entre los meses 0 y 3 fueron numéricamente superiores en el grupo de tofacitinib frente a placebo y adalimumab; entre los meses 6 y 12, la tasa de eventos adversos serios fue de 4.9% en el grupo de tofacitinib de 5 mg, 3.0% con tofacitinib a 10 mg y 3.4% en el grupo de adalimumab; y la tasa de eventos infecciosos serios fue del 1.0% con tofacitinib 5 mg, del 1.5% con tofacitinib 10 mg y del 0.5% en el grupo de adalimumab. El mayor porcentaje de abandono del tratamiento, debido a eventos adversos se informó en el grupo de tofacitinib 5 mg.

Los investigadores resaltaron dos casos de tuberculosis pulmonar (ambos en el grupo de tofacitinib 10 mg), sin casos de tuberculosis extrapulmonar u otras infecciones oportunistas de relevancia clínica. Se hizo hincapié en la muerte de dos pacientes, uno en el grupo de tofacitinib 5 mg y otro en el grupo de adalimumab.

Los autores comunicaron varios hallazgos en cuanto a los valores de laboratorio, como ser, un descenso, leve a moderado en la concentración de hemoglobina, aunque en dos pacientes se resaltó la disminución potencialmente mortal en dichos valores, en el grupo de 5 mg y de 10 mg de tofacitinib, respectivamente; el recuento de neutrófilos, luego del descenso inicial al mes 3 en todos los tratamientos activos, permaneció estable hasta el mes 12, y la incidencia de neutropenia (leve y moderada a grave) fue baja en todos los tratamientos.

Respecto del perfil lipídico, aumentaron los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y de alta densidad (HDLc) entre los meses 0 y 3, principalmente en los grupos de tofacitinib. La modificación en los valores de creatinina sérica fue mínima en los grupos de tratamiento. Con ambas dosis de tofacitinib, los valores de aspartato aminotransferasa fueron mayores que en el grupo de adalimumab y en el grupo placebo, mientras que la concentración de alanina aminotransferasa fue mayor en el grupo de tofacitinib 10 mg, en comparación con el resto de los grupos.

Discusión

El estudio formó parte del *ORAL Standard*, programa amplio de fase III orientado a evaluar el tofacitinib en múltiples ensayos clínicos aleatorizados. El tofacitinib, administrado con metotrexato como tratamiento de base, fue superior al placebo respecto de todas las variables clínicas estudiadas. La magnitud de la eficacia a lo largo de 12 meses fue similar en los tres grupos de tratamiento activo; los autores determinaron que, en la población de estudio, la eficacia del tofacitinib fue numéricamente similar a la del adalimumab. Aunque admitieron que la adición del análisis de no inferioridad hubiese sido de suma utilidad, no fue originalmente concebido como parte del diseño metodológico inicial. En este sentido, los investigadores adujeron que la inclusión del grupo tratado con adalimumab permitió estimar la eficacia y seguridad relativas del tofacitinib.

Se destacó la necesidad de vigilar estrictamente a los pacientes tratados con tofacitinib, para detectar y decidir la conducta ante los posibles eventos adversos. Debido a la duración del estudio y el tamaño de la muestra, las consecuencias a largo plazo de las alteraciones lipídicas y de la neutropenia sobre el riesgo cardiovascular e infeccioso, respectivamente, no fueron determinadas. Los investigadores constataron la continua evaluación del perfil de seguridad a largo plazo de los pacientes tratados con tofacitinib. Los participantes continuaron recibiendo tofacitinib como extensión del ensayo a largo plazo; la tasa de eventos adversos serios en la extensión fue similar a la del estudio publicado. Sin embargo, se resaltó la presencia de un caso de linfoma en la extensión del estudio; para 2012, la frecuencia de linfomas u otros trastornos linfoproliferativos con el tratamiento con tofacitinib era de 0.07 por 100 pacientes-año (intervalo de confianza del 95%: 0.03 a 0.15), en concordancia con la tasa informada para todos los pacientes con AR y para los individuos tratados con DMARD biológicos.

Conclusión

El estudio demostró la eficacia del tofacitinib en dosis de 5 mg o 10 mg, dos veces al día, similar al adalimumab y superior al placebo. Sin embargo, la seguridad del tofacitinib debe evaluarse en mayor número de pacientes que, además, hayan recibido tratamiento durante períodos prolongados.