

Tofacitinib en la Artritis Psoriásica

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Safety and Efficacy of Tofacitinib in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study

de

Nash P, Coates L, Kanik K y colaboradores

integrantes de

Griffith University, Brisbane, Australia; University of Oxford, Oxford, Reino Unido; Pfizer Inc, Montreal, Canadá

El artículo original, compuesto por 28 páginas, fue editado por

Rheumatology and therapy

7(3):553-580, Sep 2020

La seguridad, la eficacia y los parámetros de laboratorio observados con el uso de tofacitinib, a dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, en pacientes con artritis psoriásica, parece ser congruente entre distintos estudios.

Introducción

La artritis psoriásica (AP) es un trastorno inflamatorio musculoesquelético crónico, mediado por el sistema inmunitario, que se manifiesta como artritis periférica, entesitis, dactilitis, espondilitis y psoriasis ungueal y cutánea. El tratamiento farmacológico en la actualidad incluye el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drugs*) sintéticos convencionales (sc) como el metotrexato, DMARD biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral, y DMARD de acción dirigida como el apremilast y los inhibidores de la enzima quinasa Janus (JAK).

El tofacitinib es un inhibidor de la JAK administrado por vía oral, cuya eficacia y seguridad en dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en el tratamiento de la AP, ha sido informada en dos estudios de fase III aleatorizados y controlados: el estudio *OPAL Broaden* y el estudio *OPAL Beyond*. En ambos trabajos, la eficacia del tofacitinib fue superior al placebo al mes 3 de tratamiento, con base en los criterios de respuesta del *American College of Rheumatology* (ACR) 20, y de acuerdo con los cambios desde las condiciones iniciales según el *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI); por otro lado, la frecuencia de eventos adversos (EA) fue numéricamente mayor en el grupo tratado con tofacitinib, en comparación con el grupo que recibió placebo. En este sentido, se inició el ensayo *OPAL Balance*, una extensión a largo plazo para evaluar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad del tofacitinib en el tratamiento de la AP; el presente estudio informó los resultados del tercer análisis provisorio de dicha extensión, con los datos de seguridad a largo plazo (36 meses) y eficacia (30 meses) del uso de tofacitinib en adultos con AP.

Métodos

Los pacientes elegibles de los estudios *OPAL Broaden* y *OPAL Beyond* fueron reclutados para el estudio *OPAL Balance*, hasta 3 meses luego de completar alguna de las investigaciones previas, o luego del cese del tratamiento por razones distintas de los EA relacionados con el uso del tofacitinib. Los pacientes recibieron tofacitinib, sin enmascaramiento, en dosis de 5 mg dos veces al día, con ajuste permitido de la dosis a 10 mg dos veces al día luego del

primer mes del estudio; se aceptó el empleo concomitante de DMARDsc; los criterios principales de valoración fueron la seguridad y la tolerabilidad del fármaco, y el criterio secundario fue su eficacia. Se analizaron la incidencia y la gravedad de los EA y los resultados de laboratorio anormales, así como cambios en los parámetros de laboratorio y eventos trombóticos entre el inicio del estudio y el punto de corte (informados hasta los meses 36 y 30, respectivamente). La eficacia fue establecida con base en los criterios del ACR, del *Psoriasis Arthritis Response Criteria* (PsARC) o mediante resultados percibidos por los pacientes (RPP) hasta el mes 30. No se llevó a cabo análisis estadístico inferencial formal; los criterios de seguridad y eficacia fueron resumidos con el empleo de un grupo único de tofacitinib, que incluyó a todos los pacientes que recibieron, al menos, una dosis de tofacitinib en el estudio *OPAL Balance*, puesto que a los participantes se les podía cambiar la dosis de 5 mg a 10 mg a discreción del investigador, lo cual estuvo permitido por el protocolo del ensayo.

Resultados

En total, 686 pacientes recibieron tratamiento; al momento del análisis, el 68.2% de los individuos continuaban participando. El promedio de duración del tratamiento fue de 641 días; la duración total de tratamiento fue de 1153.2 pacientes-año. Para el mes 36, el 79.6% de los pacientes informaron presencia de EA, el 13.8% comunicó EA serios y el 8.6% de los pacientes cesó el tratamiento debido a los EA. Se registraron 5 muertes, una de las cuales ocurrió dentro del período de riesgo (0.1 de tasa de incidencia). En cuanto a los EA, los más frecuentemente informados fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, la nasofaringitis, las infecciones del tracto urinario, la bronquitis y la hipertensión, observados, en conjunto, en más del 5% de todos los pacientes tratados con tofacitinib. Las tasas de incidencia para los EA de interés particular fueron: casos serios y no serios de herpes zóster, 1.7; infecciones serias (incluyendo un caso de herpes zóster facial), 0.9; infecciones oportunistas, que incluyeron herpes zóster diseminado y en varios dermatomas, 0.3; tumores malignos que excluyeron cáncer de la piel del tipo no melanoma, 0.8; cáncer de la piel del tipo no melanoma, 1.0; eventos cardiovasculares mayores, 0.3;

embolia pulmonar, 0.1, y tromboembolia arterial, 0.4. No se comunicaron casos de trombosis venosa profunda, perforaciones gastrointestinales, enfermedad pulmonar intersticial ni enfermedad intestinal inflamatoria.

Los valores de la enzima alanina aminotransferasa y de la enzima aspartato aminotransferasa estuvieron elevados más de 3 órdenes de magnitud por encima del límite superior normal en el 4.0% y el 2.2% de los pacientes, respectivamente; los cambios en los parámetros de laboratorio fueron, en general, estables a lo largo del tiempo, aunque la concentración de linfocitos y los niveles de hemoglobina disminuyeron ligeramente.

La eficacia se mantuvo hasta el mes 30 de seguimiento, con base en los criterios de respuesta ACR20, ACR50, ACR70 y PsARC, y, según los hallazgos de los investigadores, la proporción de pacientes con resultados que indicaron eficacia en el tratamiento fue superior y constante en el grupo de 5 mg de tofacitinib dos veces al día, frente al grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día, aunque los autores admitieron que la muestra del grupo de tratamiento de 10 mg dos veces al día fue más pequeña. Las mejoras obtenidas en los RPP también se mantuvieron a lo largo del seguimiento.

Discusión

El perfil de seguridad del tofacitinib, según los hallazgos del estudio, estuvo en concordancia con lo comunicado previamente, con persistencia de la eficacia hasta, al menos, el mes 30 de seguimiento. Se hizo hincapié en el hecho de que, a pesar de que la proporción de pacientes tratados con DMARDsc fue similar entre los grupos, el porcentaje de pacientes que recibió corticosteroides orales fue ligeramente menor en el grupo tratado con tofacitinib a dosis promedio de 10 mg dos veces al día (15.8%), frente al grupo de dosis promedio de tofacitinib de 5 mg dos veces al día (21.6%) y el grupo de dosis constante de tofacitinib de 5 mg dos veces al día (19.1%), diferencia que quizá pudo haber influido sobre la tasa de EA. En general, la tasa de incidencia de EA serios, así como el cese del tratamiento debido a EA fue menor en los pacientes con AP, en comparación con aquellos con artritis reumatoide. La eficacia a largo plazo del tofacitinib en pacientes con AP parece ser comparable a la de los tra-

tamientos biológicos, aunque los investigadores advirtieron que dichas comparaciones deben hacerse con cuidado, por diferencias en los diseños metodológicos y las características de las diversas poblaciones de estudio.

En cuanto a los hallazgos de la investigación, aunque la eficacia fue demostrada hasta al menos el mes 30 de seguimiento y podría sugerir la persistencia de la mejora observada en los estudios *OPAL Broaden* y *OPAL Beyond*, se destacó que los datos reflejaron solo a los pacientes que continuaron en el estudio; algunos enfermos cesaron el tratamiento, mientras que otros fueron cambiados a terapia con metotrexato, a partir del mes 24; finalmente, aunque se informó mayor porcentaje de pacientes en el grupo de tratamiento con dosis promedio de tofacitinib de 5 mg dos veces al día y dosis constante de tofacitinib de 5 mg dos veces al día que alcanzó la respuesta ACR20, ACR50, ACR70 y *Psoriasis Area and Severity Index* del 75% (PASI75), y actividad mínima de la enfermedad, en comparación con el grupo de tofacitinib de dosis promedio de 10 mg dos veces al día; tal conclusión debe tomarse con cuidado debido al número comparativamente menor de pacientes en el último grupo.

Los autores reconocieron varias limitaciones del estudio. Primero, la población consistió en pacientes cuya respuesta y tolerancia al tratamiento con tofacitinib ya se había demostrado; segundo, la ausencia de un grupo controlado con placebo impidió la determinación directa del efecto del tofacitinib sobre los criterios de seguridad; tercero, el tamaño de la muestra a partir del mes 30, para los datos de laboratorio y los criterios de valoración de eficacia, fue baja, lo que condicionó un error estándar grande.

Conclusiones

Los datos del análisis provisorio, aseveraron los autores, sirvieron para dar soporte a la eficacia y seguridad a largo plazo del tofacitinib, en dosis de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día, para el tratamiento de la AP activa, y estuvieron en concordancia con hallazgos previos. Los resultados de laboratorio permanecieron constantes durante el lapso del estudio, así como los parámetros de evaluación clínica y la percepción de los pacientes que continuaron en el ensayo.