

Tofacitinib y Metotrexato en la Artritis Reumatoidea Activa

Resumen objetivo elaborado

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

Tofacitinib (CP-690,550) in Combination with Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with an Inadequate Response to Tumour Necrosis Factor Inhibitors: a Randomised Phase 3 Trial

de

Burmester G, Blanco R, Mebus C y colaboradores

integrantes de

Charité-University Medicine Berlin, Berlín, Alemania; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; Pfizer Inc., Nueva York, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

The Lancet

381(9865):451-460, Feb 2013

En una población de pacientes con artritis reumatoidea refractaria al tratamiento, el tofacitinib asociado con metotrexato mostró, a los 6 meses, mejoría rápida y clínicamente significativa de los signos, los síntomas y la función física, con un perfil de seguridad adecuado.

Introducción y objetivos

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune crónica y debilitante, caracterizada por sinovitis persistente, inflamación sistémica y destrucción articular. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drugs*) no biológicos, como el metotrexato, constituyen aún el principal tratamiento para la AR. Los pacientes que no responden a los DMARD no biológicos son a menudo tratados con DMARD biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (iTNF). Sin embargo, se ha informado que entre el 41% y el 58% de los pacientes que reciben iTNF no alcanzan las metas de respuesta del *American College of Rheumatology* (ACR), por lo cual actualmente se investigan nuevas alternativas terapéuticas, como el tofacitinib (CP-690,550), un inhibidor oral de la quinasa Janus, del cual se estudia su efectividad como inmunomodulador y como DMARD.

En este estudio de fase III, los investigadores evaluaron la efectividad y la seguridad de la combinación tofacitinib-metotrexato en pacientes adultos con AR activa moderada a grave y sin respuesta adecuada a los iTNF.

Pacientes y métodos

Se trató de un estudio internacional, multicéntrico, de fase III, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses de duración, que se llevó a cabo en 82 centros médicos en 13 países. Se consideraron candidatos para el estudio pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de AR activa moderada a grave, según los criterios 1987 del ACR, y con respuesta inadecuada o intolerancia a los iTNF. Se definió AR activa como la presencia de ≥ 6 articulaciones dolorosas, ≥ 6 articulaciones inflamadas y una tasa de eritrosedimentación (ESR, por su sigla en inglés) > 28 mm/h o proteína C-reactiva (PCR) > 7 mg/l. Los pacientes debían estar en tratamiento con metotrexato en dosis estable (5-25 mg/semana), al menos desde 4 meses antes del estudio.

Los principales criterios de exclusión fueron hemoglobina < 90 g/l, hematocrito $< 30\%$, leucocitos $< 3.0 \times 10^9/l$, neutrófilos $< 1.2 \times 10^9/l$, plaquetas $< 100 \times 10^9/l$, tasa de filtración glomerular < 40 ml/min, signos de disfunción hepática, infecciones crónicas o recurrentes (incluida tubercu-

losis) y neoplasias. El estudio fue aprobado por los comités locales de ética y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir uno de 4 tratamientos, en una relación 2:2:1:1. Grupo 1: tofacitinib 5 mg *c/12* h; grupo 2: tofacitinib 10 mg *c/12* h; grupo 3: placebo por 3 meses, luego tofacitinib 5 mg *c/12* h; grupo 4: placebo por 3 meses, luego tofacitinib 10 mg *c/12* h. Todos los pacientes recibían dosis estables de metotrexato. No se administraron otros DMARD (biológicos o no biológicos) durante el estudio.

Los criterios principales de valoración (al mes 3) fueron: la tasa de respuesta ACR20 ($\geq 20\%$ de mejoría en los criterios ACR); la media del cambio funcional (puntaje *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* [HAQ-DI]), en comparación con el valor basal, y la tasa de remisión según el puntaje *Disease Activity Score* (DAS).

Los criterios secundarios incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaban las metas ACR20, ACR50 y ACR70 (mejoría $\geq 20\%$, $\geq 50\%$ y $\geq 70\%$, respectivamente), el cambio del puntaje HAQ-DI ≥ 0.5 unidades, el cambio en la intensidad del dolor (mediante escala visual) y el cambio en el nivel de fatiga (escala FACIT-F). Los criterios de valoración se registraron en todas las visitas durante los 6 meses del estudio, al igual que la incidencia de eventos adversos y su gravedad.

Se realizaron cálculos de tamaño muestral en forma separada para cada variable. El cálculo determinó un número de 396 pacientes para lograr una potencia del 90% para las 3 variables principales de resultado. La significación estadística se fijó en $p < 0.05$.

Resultados

Entre octubre de 2009 y marzo de 2011, 399 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo 1 ($n = 133$), al grupo 2 ($n = 134$), al grupo 3 ($n = 66$) y al grupo 4 ($n = 66$). El 77.9% de los pacientes ($n = 311$) completó el estudio.

Las características demográficas basales fueron similares entre los grupos. La media de edad fue 55 años y predominaron las mujeres ($> 80\%$). La duración promedio de la AR fue 12 años. El 64% de los pacientes (257/399) había

recibido un iTNF previo, 26% (n = 104) dos, y 8% (n = 32), ≥ 3 . Los motivos de discontinuación del iTNF fueron ineficacia (65.2%), ineficacia e intolerancia (19.5%), e intolerancia (8%). El 12% de los pacientes (n = 46) había recibido también otros DMARD biológicos. La presencia de enfermedades concomitantes fue frecuente, a saber, hipertensión (40%), osteoporosis (16%), hipercolesterolemia (7%), diabetes (4%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, 3%).

Al mes 3 alcanzaron la meta ACR20 el 41.7% del grupo 1 y el 48.1% del grupo 2, frente a 24.4% del grupo placebo ($p < 0.0001$). El tiempo hasta el comienzo de una respuesta significativa fue de 2 semanas. La meta ACR50 a los 3 meses fue lograda por el 26.5% de los pacientes del grupo 1 y por el 27.8% del grupo 2, frente al placebo ($p < 0.0001$). El porcentaje de pacientes que alcanzó la meta ACR70 fue significativamente mayor en los grupos 1 y 2 (13.6% y 10.5%, respectivamente) que en el grupo placebo (1.5%).

El descenso del puntaje HAQ-DI fue significativamente mayor en los grupos 1 y 2 con respecto al grupo placebo. Este descenso continuó hasta el mes 6.

La proporción de pacientes con puntaje DAS < 2.6 al mes 3 fue del 6.7% en el grupo 1 y del 8.8% en el grupo 2, frente al grupo placebo ($p = 0.0105$). El porcentaje de pacientes que alcanzó un puntaje DAS ≤ 3.2 fue del 14.3% en el grupo 1 y del 20.8% en el grupo 2 ($p = 0.0001$ con respecto al placebo).

La remisión al mes 3 fue alcanzada por el 6.1% de los pacientes del grupo 1 y por el 4.5% del grupo 2 ($p = 0.0035$ y $p = 0.0121$, respectivamente, con relación al placebo). Los cambios en los puntajes de dolor y los cambios en el puntaje de fatiga al mes 3 fueron significativamente mayores en los grupos 1 y 2 que en el grupo placebo.

El 55% de los pacientes en los grupos tratados con tofacitinib informaron eventos adversos durante los meses 0 a 3 del tratamiento, número similar al del grupo placebo. Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes con tofacitinib fueron diarrea (4.9%), nasofaringitis (4.1%), cefalea (4.1%) e infección urinaria (3.0%). Los eventos adversos asociados con el tratamiento combinado más comunes fueron la infección de vías aéreas superiores (3.3%), la nasofaringitis (2.8%) y la bronquitis (2.3%). Las náuseas fueron el efecto adverso más frecuente (6.8%) en el grupo placebo. Se registraron eventos adversos graves en el 1.5% de los pacientes con tofacitinib y en el 4.5% del grupo placebo.

La discontinuación del tratamiento por eventos adversos fue del 5.2% en los grupos con tofacitinib, frente al 5.3% en el grupo placebo. No se registraron muertes atribuibles al tratamiento, infecciones oportunistas ni neoplasias.

Se observó un descenso de los neutrófilos y aumento del colesterol en los pacientes con tofacitinib, pero sin repercusión clínica. El aumento de transaminasas se observó en igual proporción en los grupos con tratamiento y en el grupo placebo.

Discusión y conclusiones

El estudio mostró que, en una población de pacientes con AR refractaria al tratamiento, un tercio de los cuales habían sido tratados previamente con ≥ 2 iTNF, el tratamiento con tofacitinib en 2 dosis diferentes (5 mg $c/12$ h y 10 mg $c/12$ h) produjo mejoría rápida y clínicamente significativa, frente a un placebo. Los criterios primarios y secundarios de valoración mejoraron al tercer mes y continuaron a lo largo de los 6 meses del estudio. A pesar de la comorbilidad presente en la mayoría de los pacientes, el tofacitinib mostró un adecuado perfil de seguridad. Los cambios de los parámetros bioquímicos observados durante el seguimiento fueron similares en los pacientes tratados con ambas dosis de tofacitinib y con el placebo.

Los autores expresan que, si bien las comparaciones entre estudios de diferentes metodologías son limitadas, hallazgos similares a los de la presente investigación han sido informados previamente. Los estudios *Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders (ATTAIN)*, *Randomised Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (REFLEX)*, *Research on Actemra Determining Efficacy after Anti-TNF Failures (RADIATE)* y *Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis after Treatment with TNF-alpha Inhibitors (GO-AFTER)* han informado los resultados del uso de DMARD biológicos como abatacept, rituximab, tocilizumab y golimumab.

Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio, como la escasa diversidad étnica y geográfica de la población estudiada, y la reducción del tiempo de estudio a 3 meses, dado el riesgo de un placebo en pacientes con AR grave.

En conclusión, en una población de pacientes con AR refractaria al tratamiento, el tofacitinib asociado con metotrexato mostró, a los 6 meses, mejorías rápidas y clínicamente significativas de los signos y síntomas y de la función física, con un adecuado perfil de seguridad.