

TOFACITINIB EN ARTRITIS REUMATOIDE

González M; López R; Zúñiga A, Moreno M
Consulta Externa, Servicio de Reumatología, Hospital Luis Vernaza

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 14/jun/2017

Aceptado: 18/jul/2017

On-line:

Palabras clave:

Artritis reumatoide activa, drogas modificadoras de la artritis reumatoide, tofacitinib.

Las drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) son la piedra angular del tratamiento de la artritis reumatoide (AR); sin embargo no siempre logran controlar el daño articular. Los agentes biológicos son generalmente más eficaces que los tradicionales DMARDs para disminuir la progresión radiológica pero incluso con éstos tratamientos no se consigue remisión de la enfermedad por pérdida de eficacia o eventos adversos, por ello se propuso evaluar la eficacia de tofacitinib en pacientes con AR activa, determinar la mejoría de la capacidad funcional y evaluar el riesgo de eventos adversos infecciosos y no infecciosos. Materiales y Métodos: Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con AR (ACR'87) y enfermedad activa con falla a DMARDs convencionales y/o biológicos. Se realizó recuento articular de 28 articulaciones tumefactas y dolorosas junto con escala visual análoga de dolor. Se valoró capacidad funcional por HAQ (Health Assessment Questionnaire) y actividad de la enfermedad por DAS28-PCR (Disease Activity Score). Resultados: 11 pacientes sexo femenino, con media de edad de 46 ± 14 años, con promedio de 11 años de evolución de la enfermedad. Un 82% padecía enfermedad erosiva. El 72.7% estaban en combinación con al menos 2 DMARDs al inicio de tofacitinib, 2 de ellos con modificador biológico. Al mes de tratamiento hubo disminución de la actividad inflamatoria por DAS28-PCR (5,17 a 3,89 $p=0.0230$). Hubo tendencia a la mejoría de la capacidad funcional (1,6667 vs 0,8889; $p=0.0692$) sin registrar eventos adversos. Conclusiones: En pacientes con AR activa en los que la respuesta a DMARDs convencionales o biológicos ha sido inadecuada, tofacitinib disminuye la actividad inflamatoria de la enfermedad y mejora la capacidad funcional de forma temprana sin registro de efectos adversos durante los 3 meses de estudio.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 14/jun/2017

Accepted: 18/jul/2017

On-line:

Keywords:

Active rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis modifying drugs, tofacitinib.

Rheumatoid arthritis-modifying drugs (DMARDs) are the cornerstone of the treatment of rheumatoid arthritis (RA); however, they are not always able to control joint damage. Biological agents are generally more effective than traditional DMARDs to decrease radiological progression but even with these treatments, remission of the disease is not achieved due to loss of efficacy or adverse events, therefore it was proposed to evaluate the efficacy of tofacitinib in patients with active RA, to determine the improvement of functional capacity and to assess the risk of infectious and non-infectious adverse events. Materials and Methods: Patients ≥ 18 years with RA (ACR'87) and active disease with failure to conventional and / or biological DMARDs were included. A joint count of 28 swollen and painful joints was performed along with an analogous visual scale of pain. Functional capacity was assessed by HAQ (Health Assessment Questionnaire) and disease activity by DAS28-PCR (Disease Activity Score). Results: 11 female patients, mean age 46 ± 14 years, with an average of 11 years of disease evolution. 82% had erosive disease. 72.7% were in combination with at least 2 csDMARDs at the start of tofacitinib, 2 of them with biological modifier. At month of treatment there was decrease in inflammatory activity by DAS28-PCR (5.17 to 3.89 $p=0.0230$). There was a tendency to improve functional capacity (1.6667 vs 0.8889; $p=0.0692$) without registering any adverse events. Conclusions: In patients with active RA in whom the response to conventional or biological DMARDs has been inadequate, tofacitinib decreases the inflammatory activity of the disease and improves functional capacity early without registering adverse effects during the 3 months of study.

CORRESPONDENCIA

María del Carmen González,

Servicio de Reumatología, Hospital Luis Vernaza

mcgg_79@hotmail.com

Guayaquil, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

González M, López R, Zúñiga A, Moreno M. Tofacitinib en artritis reumatoide. Reumatología al Día. 2017. (12), 1; 11 - 16. Disponible en: www.serecuador/vol12.pdf

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por poliartritis inflamatoria sistémica, destructiva y progresiva, impulsada por la disregulación del sistema inmune. La AR afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y si no se trata adecuadamente, provoca destrucción progresiva de las articulaciones^{1,2}. Tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida; reportando un mal estado de salud, trastornos del sueño, dificultades en muchas actividades de la vida diaria, incluyendo el funcionamiento físico, las funciones sociales, ocupacionales y además de aumentar la mortalidad^{3,4}.

El tratamiento de la AR se basa en fármacos modificadores de la enfermedad convencionales o biológicos (o ambos), de los cuales el metotrexato es el más utilizado⁵. Para los pacientes que tienen una respuesta inadecuada al metotrexato, los agentes biológicos contra el factor de necrosis antitumoral (TNFi) han demostrado ser eficaces como tratamiento de segunda línea^{6,7}. Sin embargo, el 41-58% de los pacientes que reciben TNFi no obtienen una respuesta ACR 20 y otros pacientes pierden su respuesta clínica o tienen eventos adversos durante el curso de la terapia. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha para las terapias de la AR con mecanismos de acción alternativos⁸.

Tofacitinib (CP-690,550) es un inhibidor oral de la Janus quinasa (JAK) para el tratamiento de la AR, que inhibe preferencialmente la señalización a través de receptores heterodiméricos asociados con JAK3, JAK1 o ambos, con selectividad funcional sobre los receptores JAK2⁹. Por este motivo, se propuso evaluar la eficacia de tofacitinib en pacientes adultos con AR activa con una respuesta inadecuada a metotrexato o a TNFi, determinar la mejoría de la capacidad funcional y evaluar el riesgo de eventos adversos infecciosos y no infecciosos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AR según criterios ACR'87 y enfermedad activa (actividad moderada y alta) con respuesta inadecuada o toxicidad a DMARDs y/o TNFi de la consulta externa de Reumatología del Hospital Luis Vernaza, Guayaquil. Se inició el reclutamiento desde julio del 2015 hasta abril del 2016, analizando los 3 primeros meses de tratamiento. Se consignaron datos sociodemográficos, antecedentes patológicos personales, características clínicas y tiempo de evolución de la

enfermedad además de medicación utilizada. Se realizó mensualmente recuento articular de 28 articulaciones tumefactas y dolorosas por un mismo reumatólogo experimentado, se evaluó la escala visual análoga de dolor (paciente y médico). Se valoró capacidad funcional por HAQ (Health Assessment Questionnaire) y actividad de la enfermedad por DAS28 (Disease Activity Score). Se registraron datos de laboratorio de rastreo inicial (los mandatorios para inicio de terapia biológica), mensualmente se determinó PCR, al tercer mes se registró niveles de transaminasas y perfil lipídico junto con la dosis de prednisona. Se realizaron radiografías basales (manos frente, pies frente, columna cervical perfil y estándar de tórax).

Análisis estadístico: se utilizó estadística descriptiva e inferencial con Prueba T y test exacto de Fisher usando MedCalc Statistical Software version 16,4,3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Se consideró significancia estadística una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 11 pacientes de sexo femenino, la media de edad fue de 46 ± 14 años, con un promedio de 11 años de evolución de la enfermedad. Casi el 82% fueron seropositivas para Factor Reumatoide (FR) y el 72% para anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados (CCP). El 82% padecían enfermedad erosiva además de alta actividad de la enfermedad (Tabla 1). El 72.77% de pacientes se encontraban en combinación con al menos 2 modificadores de la enfermedad al inicio del tratamiento con tofacitinib, 2 de ellos con modificador biológico (Etanercept).

VARIABLES	n=11
Sexo femenino n (%)	11 (100)
Media de edad años	$46,09 \pm 14,85$
Promedio tiempo de evolución de AR años	$11,09 \pm 10,32$
FR n (%)	9 (81,81)
CCP n (%)	8 (72,77)
Presencia de erosiones	9 (81,81)
Media DAS28-PCR	$5,17 \pm 1$

Tabla 1 Características clínicas de la enfermedad

El 60% se encontraba en moderada actividad y el 40% en alta actividad de la enfermedad al inicio del estudio, disminuyendo al tercer mes a la mitad y de ésta forma el 50% alcanzó remisión o baja actividad.

Después de un mes de tratamiento logramos ver la disminución de la actividad inflamatoria de 5,17 a 3,89, y al cabo de 3 meses logramos alcanzar un DAS 28-PCR de 3,81 siendo estadísticamente significativo ($p=0.00230$). (Figura 1).

Además pudimos observar que tofacitinib logró reducir significativamente el EVA de dolor del paciente en la primera semana de tratamiento en la mayoría de los pacientes (90%) y los valores de PCR al tercer mes. Si bien es cierto no hubo significancia estadística en cuanto al conteo articular pero hubo disminución en el número de articulaciones tumefactas y dolorosas. Además la dosis de prednisona se redujo en forma significativa a los tres meses de tratamiento con respecto a la basal (11,25mg vs 5,00mg; $p=0.0341$) y no se encontró diferencias significativas en valores de perfil lipídico ni transaminasas a los 3 meses. (Tabla 2).

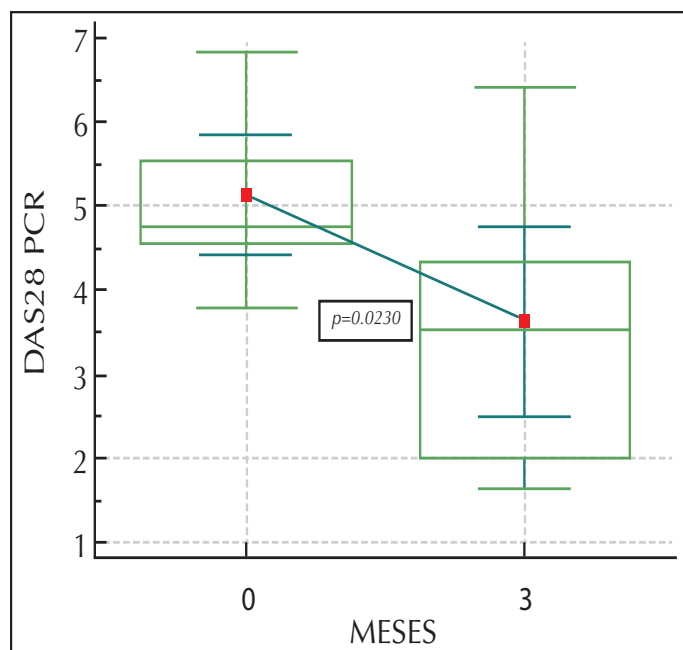


Figura 1. Significancia del DAS28-PCR

Hubo tendencia a la mejoría de capacidad funcional a los 3 meses de tratamiento (1,6667 vs 0,8889; $p=0.0692$). No se registraron efectos adversos infectológicos y no infectológicos de la medicación a los tres meses de tratamiento.

Variables Clínicas	Inicio	3 meses	p
Articulaciones dolorosas	6,25	2,75	0,14
Articulaciones tumefactas	7,66	4,22	0,06
EVA dolor paciente	8,12	3,5	0,01
Niveles de PCR	9,45	4,03	0,01
Niveles de LDL	115,73	119,96	0,79
Niveles de triglicéridos	144,12	133,62	0,26
Niveles de GOT	22	21	0,68
Niveles de GPT	22,60	23	0,68
Dosis de prednisona	11,25	5,00	0,03

Tabla 2 Evaluación Clínica y de laboratorio de la enfermedad

DISCUSIÓN

En los últimos años a pesar del avance de los resultados para los pacientes con AR, debido al uso más temprano y agresivo de drogas modificadoras de la AR y a la introducción de terapias biológicas, las necesidades insatisfechas permanecen. Las terapias biológicas representan una contribución considerable a nuestro armamento terapéutico, pero sólo aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben estas terapias cumplen los criterios de baja actividad de la enfermedad ($\leq 3,2$ en el DAS28-4 [ESR]) o remisión ($< 2,6$ en el DAS28-4 [ESR]) y hay riesgos inaceptables en ciertas poblaciones de pacientes^{9,10}.

Desde el 2009 empiezan a aparecer los primeros estudios con una nueva molécula, el CP-690550 (Tofacitinib) la cual demostró a la sexta semana obtener una respuesta ACR 20 mayor al 70% en las diferentes dosis analizadas (5mg, 15mg o 30mg BID), con una mejoría en la actividad de la enfermedad vista en todos los grupos de tratamiento a la primera semana, sin la aparición de infecciones oportunistas ni muertes¹¹. Luego un grupo japonés compara eficacia, seguridad y tolerabilidad del tofacitinib combinado con metotrexato en pacientes con AR e inadecuada respuesta a metotrexato¹² y posteriormente hacen una extensión para evaluar tofacitinib como monoterapia evidenciando una respuesta ACR 20 del 96.3% y del 73.1% a dosis de 5mg BID respectivamente, con un perfil de seguridad consistente^{7,13}. Posteriormente, se publicaron los datos agrupados de 2 estudios abiertos en donde se incluyeron 4102 pacientes que habían participado en

estudios de fase I, II o III de tofacitinib para evaluar seguridad a 60 meses y eficacia a 48 meses¹⁴. Es así que en éste estudio se pudo observar la eficacia de tofacitinib, ya que el 40% y 60% de pacientes que se encontraban en alta y moderada actividad inflamatoria medida a través del DAS28-PCR respectivamente, lograron disminuir la actividad de la enfermedad al tercer mes a la mitad y de ésta forma el 50% alcanzó remisión o baja actividad con significancia estadística. Se inició con una media de DAS28-PCR de 5,17 y se logró obtener al cabo de un mes de tratamiento una media de DAS28-PCR de 3,89. Los pacientes de Latinoamérica (LA) tratados con tofacitinib mostraron mayores tasas de respuesta ACR 20/50/70 que los tratados con placebo en el mes 3, manteniendo tasas de respuesta hasta los 12 meses¹⁵.

Al evaluar el dolor y la capacidad funcional se evidenció una mejoría estadísticamente significativa del EVA de dolor en éstos 11 pacientes junto con una tendencia en la reducción clínica del HAQ de 1,66 a 0,88 en 12 semanas de tratamiento. Datos que pueden ser comparados con el grupo de Coombs et al en el cual observaron un mejoría del EVA dolor y HAQ junto con el SF-36³.

Otro punto a tratar es la terapia con glucocorticoides (GC) en la AR que sigue siendo un tema de debate, estudios previos han demostrado claramente el beneficio de la adición de GC a csDMARD monoterapia o terapia de combinación¹⁶. El Grupo de Trabajo subraya que el GC debe reducirse gradualmente y en última instancia, detenerse, normalmente en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y sólo excepcionalmente en 6 meses. El uso a largo plazo de GC, especialmente a dosis superiores a 5 mg/día, debe evitarse debido a los muchos riesgos potenciales presentados en las revisiones sistemáticas de la literatura. Por otra parte, si el GC no puede ser retirado dentro del plazo mencionado anteriormente, el tratamiento con DMARD debe ser considerado un fracaso¹⁷. En éste estudio se pudo observar la reducción de la dosis de prednisona en forma significativa a los tres meses de tratamiento con respecto a la dosis inicial (11mg/día vs 5mg/día).

El impacto de los DMARDs en los lípidos y en el riesgo cardiovascular (CV) ha sido impulsado en gran medida por los cambios en los lípidos observados en los ensayos clínicos con tofacitinib, es así que ciertos estudios en fases 2 y 3 reportan aumentos medios en el C-LDL y el HDL-C entre 10% y 20% durante las primeras 4 semanas de tratamiento y estabilización después de 3

meses de tratamiento¹⁸. Y en caso de ser necesario, la adición de atorvastatina a la semana 6 o 12 de tratamiento con tofacitinib redujo significativamente las elevaciones observadas en pacientes con AR y no redujo la eficacia de tofacitinib¹⁹.

En cuanto al perfil de seguridad de tofacitinib, se puede decir que el estudio de Cohen con 6194 pacientes tratados durante $\leq 8,5$ años representa la visión más completa de seguridad a largo plazo hasta la fecha y revelan un perfil estable frente a los estudios controlados y análisis anteriores²⁰. Así mismo, la evaluación del perfil de seguridad de tofacitinib en LA ha sido importante de analizar, especialmente por las diferencias epidemiológicas con las otras poblaciones globales. Los Eventos Adversos (EA) notificados con mayor frecuencia en los estudios fase 3 fueron similares a las poblaciones de LA y global: Cefalea, infecciones de vías respiratorias altas e infecciones urinarias y náuseas^{15,21}. Whinthrop y cols evaluaron el riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con AR tratados con tofacitinib, siendo la tuberculosis (TB) la más frecuentemente reportada pero fue rara en las regiones de baja o moderada incidencia. Aquellos pacientes en los que se reportó TB latente pueden ser tratados con isoniácida durante la terapia con tofacitinib²². El riesgo de tuberculosis (TB) con el tratamiento inmunosupresor varía de forma proporcional a la tasa de TB de fondo en la población subyacente. A pesar de la elevada prevalencia de TB en algunos países de LA, la incidencia fue baja entre los pacientes de LA con AR tratados con tofacitinib y estaba en concordancia con la observada en la población global. Las tasas de incidencia de todos los casos de Herpes Zóster (HZ) en la subpoblación de LA fueron, en general, similares a las observadas en la población general (ABC), con variaciones considerables de acuerdo a la región de inscripción, con tasas en algunos países asiáticos de el doble de los observados en Europa Occidental o América del Norte¹⁵.

En cuanto a los tumores malignos (excluyendo cáncer no melanoma), la tasa de incidencia fue de 0,89, similar a los observados en estudios previos con tofacitinib. La neoplasia maligna más frecuente fue cáncer de pulmón, seguido de cáncer de mama, linfoma y cáncer gástrico. La tasa de neoplasias malignas por intervalos de 6 meses de exposición al tofacitinib indica que las tasas se mantuvieron estables con el tiempo²³. En éste estudio podemos corroborar la seguridad de tofacitinib, ya que no se presentaron eventos adversos (infecciosos y no infecciosos) durante los 3 meses de tratamiento.

CONCLUSIONES

A pesar de que éste estudio tiene sus debilidades, entre ellas, el número pequeño de la muestra y el corto tiempo de estudio, sin embargo podemos decir que nuestros hallazgos indican que en pacientes con AR activa en los que la respuesta a DMARDs convencionales o biológicos ha sido inadecuada, tofacitinib disminuye

la actividad inflamatoria de la enfermedad y mejora la capacidad funcional de forma temprana sin registro de efectos adversos durante los 3 meses de estudio. Sería recomendable a futuro agregar un grupo placebo para poder correlacionar con mayor peso estadístico nuestros resultados así como aumentar el número de pacientes y el tiempo de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of Tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2013; 32:1415-1424.
- Vyas D, O'Dell K, Bandy J, et al. Tofacitinib: The First Janus Kinase (JAK) Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Annals of Pharmacotherapy* 2013; 47:1524-1531.
- J H Coombs, B J Bloom, F C Breedveld, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:413-416.
- JA Singh, K G Saag, S L Bridges Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1):1-26.
- Strand V, Burmester G, Zerbini C. Tofacitinib with Methotrexate in Third-Line Treatment of Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-reported Outcomes From a Phase III trial. *Arthritis Care & Research* 2016; 67(4):475-483.
- Van Vollenhoven R, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508-19.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol*, 2015; 25(4): 514-521.
- Burmester G, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. 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. *Lancet* 2013; 381:451-60.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495-507.
- He Y, Wong A, Chan E. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013;14:1-12.
- Kremer J M, Bloom B J, Breedveld F C, 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 & Rheumatism* 2009; 60(7):1895-1905.
- Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II Study of Tofacitinib (CP-690,550) Combined With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Care & Research* 2011; 63(8): 1150-1158.
- Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Research & Therapy* 2016; 18(34):1-12.
- Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee E B, et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-label, Longterm Extension Studies. *J Rheumatol* 2014;41:837-852.
- Castañeda OM, Salinas A, Citera G, et al. Safety of Tofacitinib in the treatment of Rheumatoid Arthritis in Latin America compared with the rest of the world population. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(4):193-199.
- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:510-515.
- Smolen J S, Landewé R, Bijlsma J, Van der Heijde D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-18.
- Charles-Schoeman C, González-Gay M, Kaplan I et al. Effects of Tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *semarthrit*.2016.03.004.
- McInnes I, Kim H, Lee S, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study*. *Ann Rheum Dis* 2014;73:124-131.
- Cohen S, Tanaka Y, Mariette X, 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;0:1-10.
- Kremer J, Cohen S, Wilkinson B, et al. A Phase IIb Dose-Ranging Study of the Oral Jak Inhibitor Tofacitinib (CP-690,550) versus Placebo in Combination With Background Metotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone. *Arthritis&Rheumatism*2012;64(4):970-981.
- Winthrop K L, Park S H, Gul A et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1-6.
- Curtis J R, Bong Lee E, Kaplan I, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor:analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1-11