



**ACTUALIZACION DE LAS GUIAS DE PRACTICA CLINICA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA
GRUPO DE ESTUDIO DE ARTRITIS REUMATOIDEA
SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGIA
2014**

Tofacitinib

Dr. Gustavo Citera
Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica
Buenos Aires

Dra. Emilce Edith Schneeberger
Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica
Buenos Aires

*Versión 00
Junio 2014*

Tofacitinib

Resumen

- Tofacitinib es un inhibidor selectivo de Janus Kinasa 1 y 3, por bloqueo competitivo en el sitio de unión del ATP.
- Tofacitinib está indicado en pacientes con AR activa, moderada a severa, que no han respondido a 1 ó más DMARs (incluyendo MTX) o a agentes biológicos. La indicación NO debe estar limitada solamente al paciente activo que tiene un DAS28 $\geq 5,1$ debido a que existen pacientes con actividad persistente de la enfermedad que no alcanzan dicho valor.
- Tofacitinib se administra por vía oral, en dosis de 5 mg 2 veces al día y puede ser utilizado en combinación con MTX u otras DMARs, o bien como monoterapia. No debe administrarse en combinación con agentes biológicos u otros inmunosupresores potentes (ej:ciclosporina)
- En ensayos de experimentación en fases II y III, tofacitinib ha demostrado mejorar los signos clínicos, la capacidad funcional, y la calidad de vida de los pacientes con AR. Ha demostrado además frenar la progresión del daño radiográfico.
- El tratamiento con Tofacitinib debe continuarse sólo si se logra una respuesta adecuada a los 6 meses de iniciado el tratamiento, considerando “respuesta adecuada” a una mejoría del DAS28 $\geq 1,2$ con respecto al basal.
- Tofacitinib no debe ser utilizado en pacientes con infecciones agudas, crónicas activas, ni en pacientes con niveles bajos de hemoglobina (<9 grs %), neutrófilos menores a $1000/\text{mm}^3$, ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa.

Tofacitinib

Gustavo Citera, Emilce Edith Schneeberger

Introducción

Las citocinas participan en todas las etapas de la patogenia de la Artritis Reumatoidea¹ (AR). Para ejercer su función, las citocinas deben unirse a un receptor específico para cada una de ellas y enviar señales al núcleo de la célula, a través de diferentes vías de señalización que activan segundos mensajeros, por lo general, kinasas intracelulares^{2,3}.

Una de estas vías de señalización, es la de janus-kinasa, también conocida como vía JAK/STAT. Un importante grupo de citocinas proinflamatorias que participan activamente en la patogenia de la AR señalizan a través de la vía JAK/STAT (ej: IL-6, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23, Interferon- (IFN) α y β)⁴.

Existen 4 kinasas del Jak (o janus kinasas), Jak-1, Jak-2, Jak-3 y Tirosin kinasa 2 (TyK-2). Todas ellas tienen una estructura semejante con 7 dominios, de los cuales el JH1 y JH2 son los más importantes. Las janus kinasas utilizan ATP como cofactor para favorecer la fosforilación de los receptores tipo Iy II y de esta manera producir la consecuente activación de los mismos y la de los transductores de señal denominados STAT (signal transducer and activator of transcription), los cuales se fosforilan, dimerizan y llevan al núcleo la información necesaria para la transducción de la señal¹⁻³.

Los Jaks actúan de a pares unidos al receptor y dependiendo de la combinación de Jaks que el receptor tenga, variará la función que cumplan⁴.

Entendiendo la importancia de esta vía en la patogenia de la AR, se desarrollaron inhibidores de Jak (Jakinibs), que bloquean la unión del ATP al Jak y consecuentemente impiden la activación del receptor y del STAT⁵.

Tofacitinib es el primero de su clase en completar el desarrollo. Es un inhibidor selectivo de Jak-1 y Jak-3 y fue aprobado en nuestro país por la agencia regulatoria (ANMAT) en Septiembre de 2013, en dosis de 5 mg 2 veces al día por vía oral, para el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa, que no hayan respondido al tratamiento con metotrexato (MTX), otras DMARs no biológicas, o agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α). El tofacitinib puede ser usado en monoterapia, o bien combinado con MTX o con otras DMARs no biológicas^{7,8}.

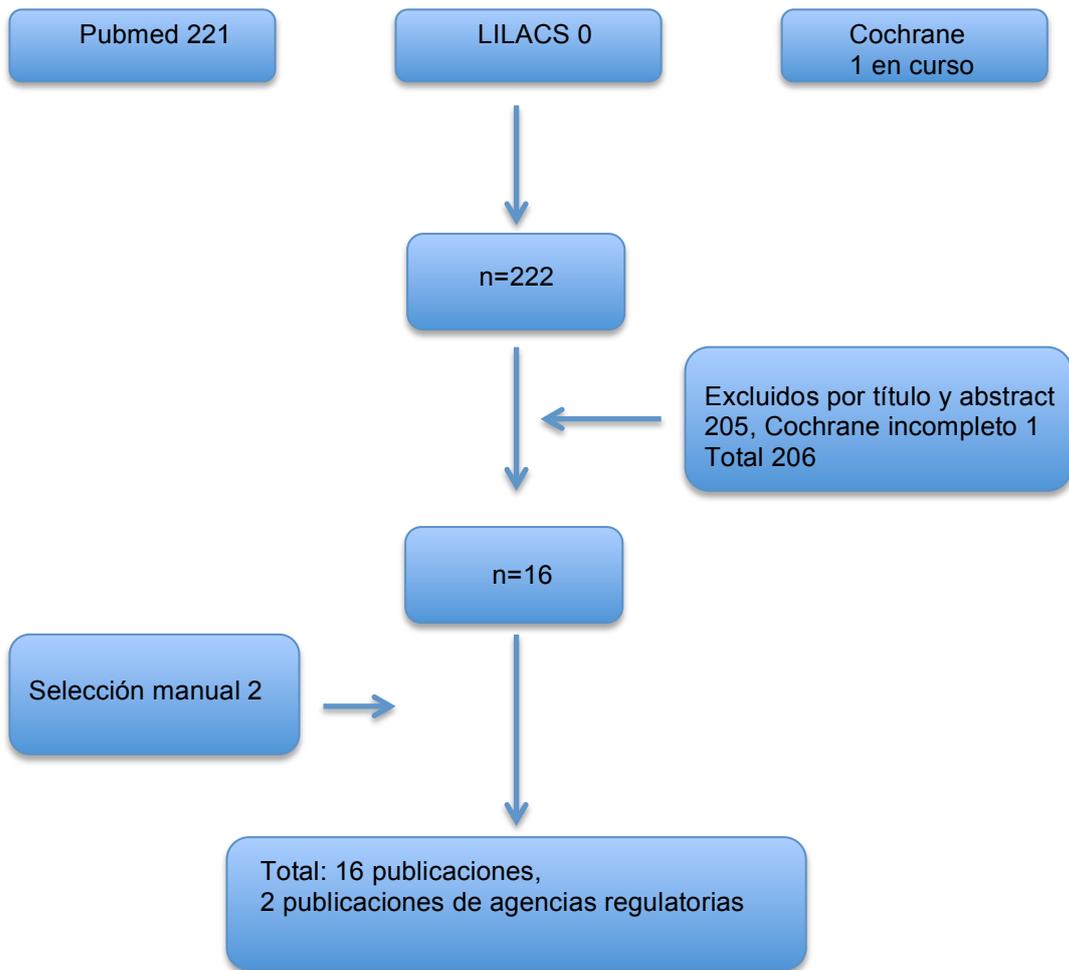
Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios sobre Tofacitinib

La búsqueda bibliográfica se realizó en forma sistemática utilizando las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of knowledge, Cochrane, y LILACS. Se revisó también, el registro de ensayos clínicos (Register of clinical trials: www.clinicaltrials.gov), los sitios Web de la European League Against Rheumatism (EULAR) y del American College of Rheumatology (ACR), y el sitio Web de la Federal Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos (FDA Advisory Committee Meeting 2012 "Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis" (NDA 203214). Se solicitó además información del producto, no disponible en otras fuentes al desarrollador (Pfizer).

Para esta búsqueda se utilizaron términos MeSH y palabras clave (key words), combinadas con operadores booleanos "OR", "AND". Se introdujeron los siguientes términos del producto: *tofacitinib*, *tasocitinib*, *CP690, 550*, *xeljanz*. Condición médica: "*arthritis reumatoidea*", no limitado a humanos (se incluyó información de seguridad, embarazo y fertilidad en ratas y conejos). Límites: idioma inglés y español. Se obtuvieron 2 artículos por búsqueda manual.

La búsqueda se realizó de manera independiente por dos personas (EES y GC), las controversias se resolvieron por consenso, no hubo necesidad de utilizar un tercer revisor en ningún caso. Los estudios se seleccionaron por título en todos los casos, los abstractos potenciales fueron leídos, con los trabajos seleccionados se obtuvo el texto completo y los mismos fueron revisados en detalle y categorizados según figura en el capítulo de metodología de nuestras GPC.

Resultados de la búsqueda:



Trabajos seleccionados en pacientes con AR:

Se seleccionaron y revisaron de manera sistemática y crítica 11 trabajos completos, que cumplen la metodología de ser ensayos, randomizados, controlados con placebo o con un comparador activo, en dos de ellos con adalimumab, multicéntricos en su mayoría, realizándose la intervención en diferentes grupos étnicos. Un estudio abierto de seguimiento a largo plazo con un gran número de pacientes. Las características principales de estos estudios se detallan en la tabla 1. Se revisaron y analizaron además dos metaanálisis independientes, una revisión sistemática, un estudio en animales y los pdf del Comité de Asesores de la Federal Drug Administration (FDA) de Estados Unidos (2012) y la disposición de la ANMAT 2776 (2013). Cochrane tiene una revisión sistemática en curso que aún no se ha completado.

Tabla 1. Características de los principales estudios para evaluación de eficacia y seguridad de Tofacitinib, comparado con placebo, DMARs y Adalimumab

Autor/Año de publicación	Población/ n pacientes	Dosis/tratamiento/seguimiento
Kremer/ 2009 ⁹	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a DMARs 264 pacientes	Tofa monoterapia 5, 15, 30 mg 2 veces/día vs placebo, 6 semanas: tratamiento activo y 6 semanas: seguimiento
Coombs/ 2010 ¹⁰	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a DMARs 264 pacientes	Tofa monoterapia 5, 15, 30 mg 2 veces/día vs placebo, 6 semanas: tratamiento activo, 6 semanas: seguimiento
Tanaka/ 2011 ¹¹	AR activa con respuesta inadecuada a MTX (solo en Japón) 140 pacientes	Tofa (+MTX) 1, 3, 5,10,15 mg 2 veces/día, vs placebo (MTX) por 12 semanas
Kremer/ 2012 ¹²	AR activa con respuesta inadecuada a MTX 507 pacientes	Tofa (+MTX) 1, 3, 5,10,15, 20 mg 2 veces/día vs placebo, 24 semanas
van Vollenhoven/2012 ¹³	AR activa con respuesta inadecuada a MTX ORAL STANDARD 717 pacientes	Tofa (+MTX) 5, 10 mg 2 veces/día o Adalimumab 40 mg/ 2 semanas vs placebo (MTX), 48 semanas
Fleischmann/ 2012 ¹⁴	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a DMARs ORAL SOLO 610 pacientes	Tofa monoterapia 5, 10 mg 2 veces/día, vs placebo 24 semanas (en semana 12° todos pasan a Tofa)
Fleischmann/ 2012 ¹⁵	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a DMARs 384 pacientes	Tofa monoterapia 1, 3, 5, 10, 15 mg 2 veces/día vs placebo vs adalimumab, 24 semanas (en semana 12° grupo placebo sin respuesta pasan a tofa)
van der Heijde/ 2013 ¹⁶	AR activa con respuesta inadecuada a MTX ORAL SCAN 797 pacientes	Tofa (+MTX) 5, 10 mg 2 veces/día, vs placebo (MTX) 48 semanas (en semana 24° grupo placebo sin respuesta pasan a tofa)
Burmester/ 2013 ¹⁷	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a agentes anti-TNFα ORAL STEP 399 pacientes	Tofa (+MTX) 5, 10 mg 2 veces/día, vs placebo (MTX), 24 semanas, (en semana 12° todo el grupo placebo avanzan a tofa)
Kremer/ 2013 ¹⁸	AR activa con respuesta inadecuada a DMARs ORAL Sync 792 pacientes	Tofa 5, 10 mg 2 veces/día (+ diferentes DMARs) vs placebo (+ DMARs) por 12 meses (en mes 6° grupo placebo pasa a tofa)
Wollenhaupt/ 2014 ¹⁹	AR activa con respuesta inadecuada a DMARs 4102 pacientes	Datos combinados de dos estudios abiertos Tofa (+ MTX o monoterapia) 5,10 mg 2 veces/día
Lee/2014 ²³	AR activa vírgenes de MTX 958 pacientes ORAL Start	Tofa 5, 10 mg 2 veces/día, vs MTX 20 mg/semana por 24 meses end points primarios a 6 meses, Progresión Rx, SvdH, ACR 70

AR (artritis reumatoidea), Tofa (tofacitinib), MTX (metotrexato), mg (miligramos), vs (versus)

Evaluación de la eficacia clínica sobre la actividad de la enfermedad

Todos los estudios randomizados, controlados contra placebo (RCP)⁹⁻¹⁸ utilizaron los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (ver capítulo de evaluación de nuestras guías). En los estudio pivotaes, para valorar el desenlace primario, se utilizó un criterio estricto de manejo de los pacientes perdidos (imputación como no respondedor). En los estudios con evaluación a 6 meses y valoración en el tercer mes, los pacientes que no alcanzaron respuesta, se consideraron como no respondedores, independientemente de su condición al mes 6° (imputación como no respondedor con penalización en avance).

Todos los estudios comparaban las diferentes dosis de tofacitinib, ya sea en monoterapia o combinado con MTX o DMARs no MTX vs placebo puro o como DMARs de base. La eficacia en esta revisión se refiere solamente a las dos dosis que se mantuvieron activas a lo largo de los estudios, esto es 5 y 10 mg 2 veces al día. Cabe destacar que en el estudio ORAL STANDARD¹³, en el cual existe una rama del estudio con adalimumab en dosis usuales, las comparaciones se hicieron de las medicaciones activas (tofacitinib 5 y 10 mg 2 veces/día y adalimumab) versus placebo. El estudio no tenía poder, ni estaba diseñado para comparar tofacitinib vs adalimumab.

En general, todos los estudios mostraron que ambas dosis de tofacitinib fueron significativamente superiores a placebo para alcanzar la respuesta ACR20, a las 12 semanas de tratamiento. De igual manera las respuestas ACR50 y 70 que se utilizaron como desenlaces secundarios fueron significativamente superiores con tofacitinib comparado con placebo, observándose una rápida respuesta a partir de la semana 2°. Nivel de evidencia I

Otro desenlace secundario de mejoría de la actividad de la enfermedad en la mayoría de los estudios, fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión por DAS28 (ESR), el mismo fue alcanzado con ambas dosis en todos los estudios, excepto en el ORAL SOLO¹⁴. En este estudio, se evaluó este mismo desenlace como primario a los 3 meses, no observándose diferencias significativas entre tofacitinib y placebo.

Un metaanálisis que evaluó la eficacia de tofacitinib vs placebo²⁰, confirmó los datos antedichos, y observó, que el beneficio relativo (BR) para la respuesta ACR20 vs placebo fue de 0.43 (IC95%: 0.34-0.55, p <0.00001), 0.20 (IC95%:

0.23-0.37, $p < 0.00001$) y para ACR70 0.19 (IC95%: 0.12-0.29, $p < 0.00001$). El análisis de los subgrupos mostró que el beneficio de tofacitinib sobre placebo en la respuesta ACR20, 50 y 70 fue tanto para monoterapia como para la combinación con DMARs. Otro metaanálisis y una revisión sistemática de la literatura llegaron a las mismas conclusiones^{21,22}. Nivel de evidencia I

Evaluación de la eficacia clínica sobre la capacidad funcional.

En la mayoría de los estudios se evaluó y comparó la mejoría de la capacidad funcional evaluada por HAQ en las dos dosis de tofacitinib, en monoterapia o combinado versus placebo y DMARs. En todos ellos, se observó que la reducción del HAQ medido como variable continua, mejoró significativamente en los pacientes tratados con tofacitinib versus placebo⁹⁻¹⁸. Nivel de evidencia I

El BR para tofacitinib vs placebo fue de 0.55 (IC95%: 0.45-0.67, $p < 0.00001$), tanto para monoterapia como para combinación²⁰.

Evaluación de la eficacia clínica sobre otros parámetros

Un estudio evaluó la eficacia de diferentes dosis de tofacitinib para mejorar el dolor (medido por escala visual análoga de 100 mm) y la calidad de vida y salud general, medidas por SF-36, a las 6 y 12 semanas comparado con placebo. El estudio demostró que las dosis efectivas de tofacitinib, mejoraron significativamente el dolor a las 6 y 12 semanas comparado con placebo y se observó también una mejoría significativa en la mayor parte de los componentes individuales del SF-36¹⁰. Nivel de evidencia II

Evaluación de la eficacia para detener la progresión del daño radiográfico

Dos estudios evaluaron la capacidad de tofacitinib para frenar la progresión del daño radiográfico. Ambos son estudios randomizados, placebo controlados en los cuales se utilizó, el índice de Sharp modificado por van der Heijde. Uno de ellos (ORAL SCAN)¹⁶ en pacientes con AR establecida, activa, a pesar del tratamiento con MTX y tofacitinib se utilizó en las 2 dosis usuales combinado con MTX. Este estudio se encuentra publicado en revista con evaluación por jueces y con referato. El ORAL START²³ se realizó en pacientes vírgenes de tratamiento con MTX y tofacitinib y éste se utilizó en monoterapia en las dosis habituales.

En el estudio ORAL SCAN¹⁶, el punto de desenlace primario para la progresión radiográfica fue la media de cambio de los cuadrados mínimos al mes 6°, entre las 3 ramas (MTX, vs Tofa 5 y 10 mg 2 veces/día), los desenlaces secundarios fueron la media de cambio de los cuadrados mínimos a los 12 meses y el porcentaje de pacientes sin progresión radiográfica (esto es con ≤ 0.5 en el índice de Sharp van der Heijde).

A los 6 y 12 meses ambas dosis de tofacitinib demostraron una reducción mayor de la progresión radiográfica, pero esto alcanzó diferencias significativas, solamente para la dosis de 10 mg 2 veces/día. Nivel de evidencia I

En la tabla 2 se muestra la media de cambio a 6 y 12 meses en las 3 ramas de tratamiento.

Tabla 2. Media de cambio en los cuadrados mínimos en el índice de Sharp van der Heijde a 6 y 12 meses

Tratamiento	Media de cambio a 6 meses en índice de Sharp van der Heijde	Media de cambio a 12 meses en índice de Sharp van der Heijde
Metotrexato + placebo	0.47	0.92
Tofacitinib 5 mg 2 veces/día + MTX	0.12	0.29
Tofacitinib 10 mg 2 veces/día + MTX	0.06*	0.05**

*p<0.05, **p<0.001

Los porcentajes de no progresores (Sharp van der Heijde ≤ 0.5), se detallan en la tabla 3

Tabla 3. Porcentaje de pacientes sin progresión radiográfica evaluado por el índice de Sharp van der Heijde

Tratamiento	No progresores a 6 meses	No progresores a 12 meses
Metotrexato + Placebo	77.7%	74.1%
Tofacitinib 5 mg 2 veces/día + MTX	88.8%**	86.0%**
Tofacitinib 10 mg 2 veces/día + MTX	86.9%*	86.4%**

*p<0.05, **p<0.01 MTX: metotrexato

El estudio ORAL START²³, evaluó como uno de los desenlaces primarios la progresión radiográfica a los 6 meses, medido como la media de cambio en los cuadrados mínimos en el índice de Sharp van der Heijde. El estudio mostró que ambas dosis de tofacitinib en monoterapia redujeron significativamente la progresión del daño radiográfico comparado con el MTX. Nivel de evidencia III (Tabla 4)

Igualmente el porcentaje de pacientes que no experimentaron progresión del daño radiográfico (esto es con ≤ 0.5 en el índice de Sharp van der Heijde), fue significativamente mayor para ambas dosis de tofacitinib comparado con MTX (Tabla 5)

Tabla 4. Media de cambio en los cuadrados mínimos en el índice de Sharp van der Heijde a 6 y 12 meses (ORAL START²³)

Tratamiento	Media de cambio a 6 meses en índice de Sharp van der Heijde	Media de cambio a 12 meses en índice de Sharp van der Heijde
Metotrexato	0.84	1.2
Tofacitinib 5 mg 2 veces/día	0.18*	0.30**
Tofacitinib 10 mg 2 veces/día	0.04**	0.04**

*p<0.01, **p<0.001 MTX: metotrexate

Tabla 5. Porcentaje de pacientes sin progresión radiográfica evaluado por el índice de Sharp van der Heijde (ORAL START)

Tratamiento	No progresores a 6 meses	No progresores a 12 meses
Metotrexato	77.5%	64.7%
Tofacitinib 5 mg 2 veces/día	83.5%*	81.1%*
Tofacitinib 10 mg veces/día	89.7%*	86.8%*

*p<0.001 -MTX: metotrexato

En conclusión, ambos estudios muestran que tofacitinib en ambas dosis (5 y 10 mg 2 veces al día) reducen la progresión del daño radiográfico, ya sea en monoterapia como asociado a MTX, comparado con MTX solo. De igual

manera con ambas dosis el porcentaje de pacientes sin progresión radiográfica, fue mayor comparado con MTX, ya sea en monoterapia o asociado a MTX.

Cabe destacar que en el criterio de evaluación primaria del ORAL SCAN¹⁶, la dosis de 5 mg 2 veces por día, no alcanzó significancia estadística.

Indicaciones, posología y forma de administración

Tofacitinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con Artritis Reumatoidea moderada a severa, que no hayan respondido o tengan contraindicación para metotrexato, (solo o en combinación con otras DMARs), otras DMARs sintéticas o agentes biológicos. Tofacitinib puede utilizarse combinado con MTX u otras DMARs o bien en monoterapia. No debe administrarse conjuntamente con agentes biológicos, ni otros inmunosupresores potentes como azatioprina o ciclosporina. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

La dosis aprobada es de 5 mg dos veces al día por vía oral. Puede administrarse con o sin comidas. Se absorbe rápidamente, circula un 40% unido a proteínas y su vida media es de 3 horas. La metabolización de tofacitinib es 70% hepática (citocromo P, principalmente CYP3A4, y secundariamente CYP2C19) y 30% renal. Por esta razón en pacientes con insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal moderada, la dosis debe ser reducida a la mitad. Las medicaciones que estimulan o inhiben enzimas hepáticas del grupo de citocromo pueden reducir o aumentar los niveles de tofacitinib en sangre, por lo cual se recomienda tener en cuenta estos datos y consultar adecuadamente la dosis en estos casos^{8,9}.

Eventos adversos

La incidencia de eventos adversos (EA) y eventos adversos serios (EAS), fue evaluada en 4 estudios comparados con placebo de tofacitinib asociado a MTX, en 3 estudios de tofacitinib vs placebo en monoterapia^{9,11-15,17,18}, y en un estudio abierto de extensión a largo plazo¹⁹.

No hubo diferencias en la frecuencia de EA o EAS entre tofacitinib y placebo durante 12 semanas de tratamiento (RR: 0.81, IC95%: 0.31-2.14, p=0.67)²⁰. De igual manera el riesgo de suspensión del tratamiento debido a EA o EAS no

mostró diferencias entre tofacitinib y placebo en el período de 12 semanas en que fueron comparados (RR: 1.14, IC95%: 0.72-1.80, p=0.57)^{20,21}. Nivel de evidencia I

En el análisis de subgrupos, si bien el número de pacientes es menor para cualquier comparación hubo una tendencia, que no alcanzó diferencias significativas, a presentar mayor frecuencia de EAS y abandonos por EAS en el subgrupo de tofacitinib que recibía en forma concomitante MTX, comparado con el subgrupo que recibía tofacitinib en monoterapia²⁰. Nivel de evidencia II

Infecciones

Al igual que los agentes biológicos utilizados en el tratamiento de la AR, tofacitinib puede aumentar el riesgo de infecciones en general⁹. Las infecciones más frecuentemente observadas fueron infecciones del tracto respiratorio superior, faringitis y neumonías. Si un paciente desarrolla un proceso infeccioso durante el tratamiento con tofacitinib, la medicación debe ser suspendida, hasta que el proceso infeccioso esté debidamente controlado. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B

También pueden observarse infecciones oportunistas. A pesar que en todos los estudios de tofacitinib, los pacientes realizaron un estricto control basal para detectar infección tuberculosa latente. Se observaron 12 casos de tuberculosis en los ensayos clínicos. Un caso en USA y 11 en países con alta incidencia de tuberculosis (TBC)⁹. Los pacientes antes de iniciar tratamiento con tofacitinib, deben realizar la pesquisa de TBC latente, de igual manera que antes del inicio de agentes biológicos. Se debe realizar derivado proteico purificado (PPD) y Rx Tórax. Si la PPD es igual o mayor a 5 mm, luego de descartar infección activa, el paciente debe realizar profilaxis con isoniacida durante 6 a 9 meses. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B No está claro cuanto tiempo antes del inicio de tofacitinib debe iniciarse la profilaxis. Debido a la falta de consenso, el tratamiento puede iniciarse luego de un mes de quimioprofilaxis. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Se suspenderá el tratamiento si se sospecha TBC activa hasta que el diagnóstico sea descartado, o la infección haya sido tratada de acuerdo con las pautas habituales. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

La realización de PPD durante el tratamiento crónico con tofacitinib (más allá del año) debe realizarse ante la evidencia de un posible contacto o situación clínica de sospecha de TBC. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Debido a la pobre evidencia disponible en relación a la utilidad de la realización de PPD seriada, la misma se realizará según criterio del médico para cada paciente en particular. Nivel de evidencia III

Otras infecciones oportunistas se han observado con mayor frecuencia en pacientes con tofacitinib. Si bien la incidencia cruda de herpes zoster (HZ) fue mayor con tofacitinib, los intervalos de confianza son amplios, aún comparados con el placebo⁹. La mayor parte de los casos de Herpes Zoster han sido leves, 1 solo caso de HZ multidermatoma fue reportado y no se han reportado casos de encefalitis por HZ. La incidencia de Herpes Zoster ha sido mayor en los estudios realizados en pacientes Asiáticos, comparados con los de Europa, USA y Latinoamérica. Otras infecciones oportunistas fueron observadas en forma aislada (candidiasis esofágica, citomegalovirus, pneumocystis jirovecci, criptococosis, micobacteria atípica, encefalitis por virus BK). FDA Advisory Committee Meeting Briefing book (acceso 2014)

Hepatitis y VIH

No hay datos sobre el efecto de tofacitinib en hepatitis A, B, C o en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Este tipo de pacientes estaban excluidos de todos los ensayos clínicos con tofacitinib.

Neoplasias

La incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue de 0.939 por 100 pacientes año en los estudios de fase III y de 1,135 por 100 pacientes año en las extensiones a largo plazo. Los pacientes con AR tienen mayor incidencia de ciertas neoplasias, independientemente del tratamiento que reciban (linfomas, mieloma, cáncer de pulmón, etc). La comparación del ratio de incidencia estandarizada (SIR) de malignidad de tofacitinib con la población de USA ajustado para edad y sexo fue comparable. De igual manera el SIR para malignidad fue comparable entre tofacitinib y el observado en pacientes con AR tratados con agentes biológicos. Nivel de evidencia III
FDA Advisory Committee Meeting Briefing book (acceso 2014).

Lípidos

Se han observado aumentos de los niveles de colesterol total, LDL y HDL⁹. Este aumento es similar al observado con otros agentes que inhiben IL-6. Un estudio demostró que la utilización concomitante de tofacitinib más atorvastatina 10 mg por día, disminuyó significativamente los niveles de colesterol LDL sin afectar los niveles de HDL²⁴. El uso concomitante de tofacitinib y atorvastatina no produjo inconvenientes. En pacientes con AR tratados con tofacitinib que presenten aumento de los niveles de lípidos, esto debe ser manejado de acuerdo a las guías locales o en asociación con el especialista. Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C

Hematología

Si bien tofacitinib es un inhibidor selectivo de Jak-1 y 3, a dosis mayores puede inhibir Jak-2 y tener efectos sobre la mielopoyesis. Sin embargo, no se han observado casos de anemia, o neutropenia severos⁹. En los ensayos clínicos se observó una ligera disminución de los niveles de hemoglobina y neutrófilos dosis dependiente, que en la mayoría de los casos no alcanzó valores críticos¹⁹.

La linfopenia también se observó raramente y fue comparable a la observada con placebo⁹.

Los pacientes que inicien tratamiento con tofacitinib deben ser chequeados con hemograma completo al inicio y luego cada 4 a 8 semanas. No se debe iniciar el tratamiento con tofacitinib en pacientes con hemoglobina menor a 9 g% o con recuento de neutrófilos menor a 1000/mm³. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

Eventos adversos menos frecuentes.

La toxicidad hepática por tofacitinib es rara, la incidencia de elevación de transaminasas fue comparable con el placebo y la frecuencia de elevación de transaminasas \geq a 3 fue menor al 1%⁹.

La elevación de los niveles de creatinina sérica fue leve y en general no superó los límites máximos de normalidad^{8,9}.

La tolerabilidad gastrointestinal de tofacitinib es muy buena, con escasos reportes de dispepsia, náuseas, etc.

La incidencia de perforaciones gastrointestinales fue baja y comparable con el placebo⁹.

Se observaron casos aislados de elevación de los niveles de CPK dosis dependiente. La frecuencia de discontinuación por esta causa en los estudios de investigación fue del 0.2%. Miositis o miopatías se observaron raramente y fueron atribuidos a otras causas⁹.

La presencia de otros eventos adversos menos frecuentes exceden la función de estas guías y referimos al lector al prospecto del producto.

Vacunación

Los pacientes con AR tienen indicación de vacunación **contra** influenza y neumococo por ser una enfermedad crónica. Estas vacunas resultaron ser seguras y eficaces en pacientes en tratamiento inmunosupresor, siendo las tasas de respuesta a las mismas comparables a las de controles, si bien los títulos de anticuerpos pueden ser menores²⁵⁻³⁰. Nivel de evidencia II. Grado de recomendación B

El tratamiento crónico con Tofacitinib no alteró la respuesta inmunológica a estas vacunas⁹.

Las vacunas a virus vivos atenuados están formalmente contraindicadas en pacientes en tratamiento con Tofacitinib,. Nivel de evidencia I, Grado de recomendación E

La vacuna para Herpes Zoster ya está disponible en nuestro país, y está sugerida en pacientes con AR antes de iniciar tratamiento con agentes biológicos y con Tofacitinib. Sin embargo, al ser una vacuna a virus vivos atenuados, la misma debe administrarse antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib, al menos 6 semanas antes. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

En aquellos pacientes que ya se encuentran en tratamiento con Tofacitinib la vacuna está contraindicada, quedando a criterio del médico tratante si el riesgo/beneficio de suspender el tratamiento para administrar la vacuna lo justifica.

Embarazo y lactancia

Tofacitinib es droga categoría C para el embarazo. No hay datos en mujeres embarazadas⁸. En ratas embarazadas y en dosis 130 veces superiores a las terapéuticas se observaron malformaciones en el producto y alteraciones en la fertilidad⁹. Hasta no contar con mayores datos, tofacitinib no debe administrarse a mujeres embarazadas. En aquellas mujeres tratadas con tofacitinib que deseen embarazarse, dado la corta vida media del producto (3 horas) el mismo podría suspenderse 1 semana antes de iniciar la búsqueda del embarazo. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C.

No hay datos en mujeres durante la lactancia, pero tofacitinib se excreta en la leche en ratas en la lactancia⁹, por lo tanto hasta no contar con mayor información, se aconseja no administrar tofacitinib a mujeres durante la lactancia. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

No se observaron alteraciones en la espermatogénesis, ni acumulación en órganos reproductivos masculinos en animales de experimentación machos^{9,31}.

Monitoreo y Control

Con el fin de conocer el estado basal del paciente y como referencia para monitorear posibles eventos adversos relacionados a los agentes biológicos se debe realizar:

1- El laboratorio de rutina al inicio y cada 4 semanas para detectar posibles eventos idiosincrásicos durante los primeros 3 a 4 meses, y cada 3 a 4 meses como control de seguimiento, aún en aquellos pacientes sin síntomas ni signos de eventos adversos. Tofacitinib no debe iniciarse en pacientes con niveles de Hb menor a 9 grs % o recuento de neutrófilos menor a 1000/mm³. Durante el seguimiento, se sugiere suspender transitoriamente el tratamiento en aquellos pacientes que presenten niveles de Hb menor a 8 grs % o una caída de la Hb \geq a 2 g% con respecto al basal, hasta tanto se realicen los estudios pertinentes para detectar la causa de la anemia⁹. De igual manera aquellos pacientes en los cuales los niveles de neutrófilos desciendan a valores entre 500 y 1000/mm³ durante el tratamiento, la dosis de tofacitinib debe reducirse a la mitad o suspenderlo hasta que los mismos vuelvan a niveles por encima de 1000/mm³. En aquellos en que los niveles sean menores a 500/mm³, tofacitinib debe ser suspendido de inmediato⁹.

2- Serología para hepatitis B y C si el paciente no tiene un resultado reciente. También, se “sugiere” realizar en base al contexto clínico y las características del paciente: serología para VIH.

3- Radiografía de tórax y PPD tomando como valor de corte 5 mm de pápula. El antecedente de vacunación con BCG no debe tenerse en cuenta para la lectura de la PPD. Se deja a criterio del médico tratante la realización de booster o PPD seriada, ya que la evidencia existente, no es concluyente sobre este aspecto.

4- Niveles de lípidos séricos basales y cada 3 meses según criterio médico.

5- Cuidadosa evaluación de signos y síntomas de infecciones oportunistas incluyendo TBC, Herpes Zoster y otras.

Bibliografía

1. Mc Innes IB, Liew FY: Cytokine networks-towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Prac Rheum* 2005;1(1):31-39.
2. Mc Innes IB, Schett G: Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7(6):429-4442.
3. O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, Stephenson SEM, Ward AC: Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat_Socs pathway in disease. *Mol Immunol* 2007;44(10):2497-2506.
4. Schlessinger J: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000;103(2):211-225.
5. Gabay C, McInnes IB: The biological and clinical importance of the new generation cytokines in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):1-14.
6. Bannwarth B, Kostine M, Poursac N: A pharmacokinetic and clinical assessment of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(6):753-761.
7. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulaciones e Institutos. ANMAT. Tofacitinib Disposición 2776, 13 de Mayo de 2013. disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2013/dispo_2776-13.pdf. accessed 10 de Junio de 2014.
8. Food and Drug Administration Advisory Committee meeting. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis (NDA 203214), 2012. disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf>. accessed 10 Junio 2014.
9. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, [Coombs JH](#), [Fletcher MP](#), [Gruben D](#), 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.
10. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, [Fletcher MP](#), [Gruben D](#), [Kremer JM](#), 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(2):413-416.
11. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, [Toyoizumi S](#), [Zwillich SH](#); [Tofacitinib Study Investigators](#).: Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(8):1150-1158.
 12. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, [Connell CA](#), [French JL](#), [Gomez-Reino J](#), et al: A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):970-981.
 13. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, [Lee EB](#), [García Mejjide JA](#), [Wagner S](#), et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):508-519.
 14. Fleischmann R, Kremer JM, Cush J, [Schulze-Koops H](#), [Connell CA](#), [Bradley JD](#), et al: Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):495-507.
 15. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, [Lee EB](#), [Kanik KS](#), [Sadis S](#), et al: Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012(3);64:617-629.
 16. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, [Keystone E](#), [Kremer J](#), [Zerbini C](#), et al: Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65(3):559-570.
 17. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, [Wollenhaupt J](#), [Zerbini C](#), [Benda B](#), et al: Tofacitinib (CP-690-550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9865):451-460.

18. Kremer JH, Zhan-Guo LI, Hall S, [Fleischmann R](#), [Genovese M](#), [Martin-Mola E](#), et al: Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159(4):253-261.
19. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, [Curtis JR](#), [Wood SP](#), [Soma K](#), 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 Rheum* 2014;41(5):837-852.
20. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska 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(10):1415-1424.
21. He Y, Wong AY, Chan EW, [Lau WC](#), [Man KK](#), [Chui CS](#), et al: Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:298
22. [Gaujoux-Viala C](#), Nam J, Ramiro S, [Landewé R](#), [Buch MH](#), [Smolen JS](#), 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 the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):510-515
23. Lee EB, Fleischmann R, Hall B, et al: Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2377-86
24. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, [Mandel D](#), [Song YW](#), [Connell CA](#), et al: Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):124-131.
25. Fomin I, Caspi D, Levy V, [Varsano N](#), [Shalev Y](#), [Paran D](#), et al: Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):191-194.
26. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I, [Di Martino A](#), [Facchini M](#), et al: Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis

- patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. Clin Immunol 2010;134(2):113-120.
27. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, [Haindl P](#), [Graninger WB](#): Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. Curr Opin Rheumatol 2008;20(3):295-299.
 28. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, [Huizinga TW](#), [van Hogezaand RA](#), et al: The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. Ann Rheum Dis 2008;67(5):713-716.
 29. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, [Wagner CL](#): Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. J Rheumatol 2007;34(5):952-957.
 30. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY: Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. J Rheumatol 2007;34(2):272-279
 31. Kudlacz E, Perry B, Sawyer P, [Conklyn M](#), [McCurdy S](#), [Brissette W](#), et al: The novel Jak-3 inhibitor CP-690,550 is a potent immunosuppressive agent in various murine models. Am J Transplantation 2004;4(1):51-57.