

Tofacitinib, una nueva molécula en el tratamiento de la artritis reumatoide

MARTÍNEZ-FERRER A, AGUILAR ZAMORA M, MONTOLIO CHIVA L, VALLS PASCUAL E, YBÁÑEZ GARCÍA D, ALEGRE SANCHO JJ
Hospital Universitari Dr. Peset. Valencia

Correspondencia: Dra. Àngels Martínez-Ferrer - S. Reumatología Hospital Universitari Dr. Peset- Av. Gaspar Aguilar 90 - 46017 Valencia
✉ lesrotesdenia@gmail.com

RESUMEN

Se ha implicado a numerosas citoquinas proinflamatorias en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR). Hasta ahora la investigación se había centrado en las moléculas que se encuentran en el medio extracelular y su efecto en el proceso inflamatorio. Los estudios actuales demuestran la importancia de las vías de señalización intracelular como las Janus cinasa (JAK) en la patogénesis de la AR. El bloqueo de estas vías de señalización podría reducir significativamente la producción de citocinas y

otros mediadores inflamatorios implicados en la AR. La aparición del tofacitinib y otros inhibidores de las JAKs, también conocidos como fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos (FAMEsd) o pequeñas moléculas, suponen un cambio en el abordaje terapéutico de la AR. Disponemos de múltiples estudios que demuestran la eficacia de tofacitinib para reducir la actividad de la AR, mejorar la función física y otros parámetros relativos a la calidad de vida, con un buen perfil de seguridad.

Palabras clave: Tofacitinib, inhibidores proteínas cinasas, Janus cinasas (JAK).

INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria de etiología autoinmune que se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial, la cual conduce a una destrucción progresiva del cartílago articular y del hueso subyacente. El proceso inflamatorio está mediado fundamentalmente por la producción de mediadores solubles, en su mayoría citocinas, pero también factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente. Las citocinas son proteínas o glicoproteínas de bajo peso molecular (<30 kD) con vida media corta, producidas principalmente por las células del sistema inmunológico, así como también por determinadas células de otros tejidos, y son mediadores fundamentales de la transmisión de señales intercelulares.

Los factores etiológicos de la AR son poco conocidos, pero se ha avanzado mucho en el estudio de los mecanismos que intervienen en su fisiopatología. En la membrana sinovial que tapiza la superficie articular y las vainas tendino-

sas se produce una infiltración por diversas células inflamatorias, entre las que los linfocitos Th17, secretores de la citocina con mayor efecto proinflamatorio, la interleucina (IL-17), parecen desempeñar un papel iniciador, interactuando con células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B^{1,2}. Los macrófagos son células fundamentales en la fisiopatología de la enfermedad y la magnitud de su infiltración se correlaciona con los síntomas, probablemente debido a la secreción de mediadores proinflamatorios claves, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la IL-1 β , implicados en la perpetuación de la inflamación crónica en la AR³. Los fibroblastos sinoviales son inicialmente activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudomaligno con inhibición de la apoptosis y secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular⁴. Los linfocitos B actúan mediante la producción de autoanticuerpos (células plasmáticas sino-

viales), como células activadoras de los linfocitos T en su función de células presentadoras de antígeno y de activación de fibroblastos mediante la secreción de TNF- α y linfotóxina β . Además, se forman folículos linfoides en el tejido sinovial, lo que sugiere que la presentación de antígenos tiene lugar localmente, mientras que en otros pacientes los linfocitos B se distribuyen en agregados o difusamente. El tejido inflamatorio o *pannus* adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente. La activación de los osteoclastos del hueso periarticular conduce a la resorción y se forman las erosiones óseas características de la enfermedad⁵. La función de las células T CD4⁺ reguladoras está disminuida, lo que contribuye al desequilibrio entre los brazos efector y regulador de la inmunidad.

Las citocinas proinflamatorias actúan como moléculas efectoras fundamentales: el TNF- α y la IL-1 son los principales componentes del proceso inflamatorio y parecen actuar sinérgicamente, por lo que se definieron como las primeras dianas terapéuticas⁶. El TNF- α es un estí-

mulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios (citocinas, metaloproteinasas, óxido nítrico, prostaglandina E2, etc.), mientras que la IL-1 β media la destrucción de cartílago y hueso (a través de la secreción de metaloproteinasas, disminución de la síntesis de glucosaminoglucanos, etc.)⁷.

Citocinas y receptores de citocinas expresadas en los tejidos de la articulación

Como se ha comentado, la secreción de citocinas constituye un mecanismo fundamental en la modulación de la respuesta inmunológica. El patrón de secreción de estas moléculas determina el tipo de respuesta inmunológica que se enfrentará a un antígeno en particular⁸. Las células en la membrana sinovial inflamada y en el *pannus* elaboran citocinas como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 e IL-23, que contribuyen a la inflamación y que pueden afectar directamente al hueso⁹. Además de potenciar la actividad de otras citocinas proinflamatorias, la IL-17 estimula la diferenciación de los osteoclastos e induce la degradación directa de los proteoglicanos del cartílago *in vivo* y *ex vivo*¹⁰. La IL-23 se expresa intensamente en las articulaciones inflamadas, induciendo la producción de IL-17 en modelos murinos de AR.

Un subconjunto de estas citocinas, importantes tanto para la respuesta innata como para la adaptativa en AR, utilizan vías JAK para transmitir señales. Estas citocinas incluyen: IFN α , IFN β , IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21 e IL-23¹¹.

Las citocinas se unen a los receptores de la superficie celular para iniciar una cascada de señalización que transmite información intracelularmente y coordinan la respuesta celular. En la AR, la activación de las células inmunitarias en la sinovial produce un exceso de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas se unen a sus receptores de las células inmunitarias, activando la señalización de distintas vías. Hasta ahora la investigación se había centrado en entender el papel de moléculas como el TNF- α , la IL-6 y el CD28-CD80/86 que se encuentran en el

medio extracelular y su efecto en el proceso inflamatorio de la AR. Los estudios actuales reconocen la importancia de las vías de señalización intracelular en la patogénesis de la AR. Algunas vías clave de transducción de señales intracelulares implicadas en la patogénesis de la AR incluyen: las JAK (proteínas cinasas Janus), tirosina cinasas citoplasmáticas situadas dentro de la célula y utilizadas por diversas citoquinas implicadas en la inflamación en la AR, las MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*), cascada interactiva de enzimas de señalización que orquestan las respuestas al estrés extracelular, como la inflamación, la infección y el daño tisular; y las SyK-Btk, que participan en el desarrollo de la respuesta inmunitaria adaptativa. Su fosforilación inicia múltiples procesos celulares, como proliferación, supervivencia, migración leucocitaria, degranulación de mastocitos, entrada de calcio a la célula, angiogénesis, presentación antigénica y producción de citocinas.

Estas vías intracelulares son la diana de las nuevas terapias con pequeñas moléculas. Se trata de un nuevo mecanismo de acción capaz de inhibir los efectos de diferentes grupos de citocinas proinflamatorias.

Vía JAK de señalización de citocinas

Las proteínas JAK son una familia de tirosina cinasas localizadas en el citoplasma celular. Se han identificado 4 miembros de la familia JAK (JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TyK 2) que se expresan ubicuamente en todas las células, excepto JAK-3, restringida a células hematopoyéticas. Estas enzimas se asocian estructuralmente a la región citoplasmática de los receptores de citocinas en forma de dímeros. Cada combinación de JAK y/o TyK es modulada por estímulos específicos y ejerce una función diferente sobre la señalización celular y, por consiguiente, sobre el sistema inmunitario. Los dímeros JAK-1/JAK-3, JAK-1/TyK-2, JAK-1/JAK-2 y JAK-2/TyK ejercen diferentes funciones propias de la inmunidad innata y adaptativa, mientras que otros como el dímero JAK-2/JAK-2, regulan la maduración,

diferenciación de los linajes hematopoyéticos (eritropoyesis, mielopoyesis, producción de plaquetas), desarrollo mamario y crecimiento.

Las vías JAK son una de las vías de señalización utilizadas por gran número de citocinas para regular la respuesta inmunitaria e inflamatoria. Cada proteína JAK muestra especificidad para un conjunto diferente de receptores de citoquinas, y cada par de JAK es específico de un grupo diferente de citoquinas. Muchas de las citocinas clave en la AR utilizan estas vías JAK.

La unión de ciertas citocinas a sus receptores de membrana celular activa las proteínas intracelulares JAK. La activación de las JAK induce la fosforilación de factores de transcripción *signal transducers and activators of transcription* (STAT). Se trata de una familia compuesta por 7 miembros (STAT 1, 2, 3, 4, 5a, 5b y 6), que se encuentran por debajo de la cascada de señalización y se asocian como homodímeros o heterodímeros que al ser fosforilados por JAK, se dimerizan y se traslocan al núcleo, donde se unen a los genes diana, activando la transcripción génica y la función celular. La activación de la vía JAK estimula la producción de proteínas proinflamatorias (citocinas y quimiocinas) que contribuyen a mantener la inflamación que acaba produciendo el daño de las articulaciones.

Cronificación del ciclo inflamatorio de la AR

En las enfermedades inflamatorias y autoinmunes el estado inflamatorio patológico implica una interrupción de la tolerancia de los linfocitos T y B frente a los autoantígenos, lo cual conduce a respuestas autoinmunes no deseadas. En la AR, los linfocitos T, los linfocitos B, los macrófagos y otros leucocitos se infiltran en el espacio sinovial en respuesta a citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, lo cual conduce a la inflamación y destrucción tisular. La señalización a través de las vías JAK induce la expresión de genes inflamatorios, dando como resultado la producción de nuevos mediadores proinflamatorios como las

citocinas, lo que perpetúa el bucle de señalización inflamatoria. El bloqueo de la señalización de citocinas mediante la inhibición de las vías JAK puede interrumpir el ciclo de reclutamiento de leucocitos así como la activación y la expresión de citocinas proinflamatorias en sitios de inflamación.

TOFACITINIB

El tofacitinib (Xeljanz®) es el primer inhibidor selectivo JAK aprobado por la EMA y la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la AR¹². Tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK-3 y/o JAK-1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK-2. La inhibición de JAK-1 y JAK-3 atenúa las señales de transducción activadas por interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a una modulación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria¹³.

Mediante la inhibición reversible de las vías de señalización JAK, tofacitinib normaliza los mediadores inflamatorios asociados a la AR impidiendo el daño articular.

La eficacia y seguridad de tofacitinib se ha evaluado en 6 ensayos fase III, un estudio fase IIb/IV y 2 estudios de extensión en pacientes con AR activa diagnosticados de acuerdo con los criterios ACR/EULAR 2010 (Tabla 1).

Eficacia

El ensayo ORAL solo se diseñó para valorar la eficacia y la seguridad de tofacitinib en monoterapia en pacientes con AR moderada-severa, activa y con respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME (sintético o biológico) comparado con placebo. Se incluyeron 610 pacientes y la duración del estudio fue de 6 meses. Se observó que tofacitinib en monoterapia es superior a placebo, con una tasa de respuesta ACR20 superior en el mes 3 (60% en el grupo de 5 mg, 65,7% en el grupo de 10 mg fren-

te a 26% en el grupo placebo; $p < 0,001$). Estas respuestas ACR se mantuvieron hasta los 6 meses. Sin embargo, no se observaron diferencias en la tasa de remisión definida por el *Disease Activity Score* en 28 articulaciones [DAS28-VSG] $< 2,6$ a los 3 meses entre los diferentes grupos de tratamiento. También mejoró significativamente la función física a los 3 meses, determinado según el *Health Assessment Questionnaire-Dissability Index* [HAQ-DI], que ya eran significativamente superiores a placebo a las 2 semanas de tratamiento. Entre las conclusiones del estudio, destaca que ambas dosis de tofacitinib (5 y 10 mg, dos veces al día) en monoterapia se asocian con una mejoría significativa, tanto de la actividad de la enfermedad como de la función física, en pacientes que habían presentado una respuesta inadecuada a FAMES¹⁴.

Para evaluar la eficacia y la seguridad de tofacitinib en combinación con FAME sintéticos convencionales se diseñó el estudio ORAL Sync. Se incluyeron 792 pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME sintético y se aleatorizaron a recibir 5 o 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo, asociados al FAME previo, durante 12 meses. Los pacientes tratados con tofacitinib más FAME mostraron respuestas ACR20 significativamente superiores a placebo más FAME (56,6%, 52,1%, 30,8% respectivamente [$p < 0,001$]) en el mes 6. Tofacitinib mostró un rápido inicio de acción, valorable a las 2 semanas. También fueron superiores las respuestas ACR50 y 70 con ambas dosis de tofacitinib y, además, las respuestas ACR se mantuvieron hasta el final del estudio. La tasa de remisión, definida por DAS28-VSG $< 2,6$, y la función física fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con tofacitinib que en el grupo placebo a lo largo de los 12 meses del estudio¹⁵.

Otro estudio fase 3 de 12 meses de duración, el ORAL Standard, comparó la eficacia y la seguridad de ambas dosis de tofacitinib o adalimumab con metotrexato (MTX) frente a placebo, en

pacientes con AR activa que habían presentado una respuesta inadecuada a MTX. Se aleatorizaron 717 pacientes con AR activa en cuatro brazos de tratamiento: tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg cada 14 días o placebo. A los 6 meses, la tasa de respuesta ACR20 fue superior en los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg o 10 mg (51,5% y 52,6% respectivamente) y en los que recibieron adalimumab (47,2%) que en los que recibieron placebo (28,3%) ($p < 0,01$). La magnitud de las respuestas ACR continuaron aumentando en el tiempo hasta la finalización del estudio. A partir del primer mes, se observó una diferencia significativa en la respuesta ACR50 con tofacitinib en comparación con placebo ($p < 0,001$). También se observaron mayores reducciones en el HAQ-DI a los 3 meses y un porcentaje superior de pacientes con DAS28-VSG $< 2,6$ a los 6 meses en los grupos de tratamiento activo respecto al grupo placebo¹⁶.

El objetivo del estudio ORAL Scan fue analizar los cambios estructurales con tofacitinib en pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a MTX a los 24 meses. Para ello se distribuyeron 797 pacientes en 3 grupos: tofacitinib 5 mg 2 veces al día, tofacitinib 10 mg 2 veces al día y placebo. A los 3 meses los pacientes no respondedores del grupo placebo fueron aleatorizados en ambos grupos de tofacitinib, y a los 6 meses el resto de los pacientes del grupo placebo. A los 6 y a los 12 meses hubo una proporción significativamente mayor de pacientes que no presentaron progresión radiográfica ($< 0,5$ variación respecto al valor basal de la puntuación total del índice de Sharp/van der Heijde modificada [mTSS]) con tofacitinib 5 mg 2 veces al día más MTX que con placebo asociado a MTX. Al mes 6 el cambio mínimo significativo en mTSS con tofacitinib 5 y 10 mg 2 veces día fue respectivamente de 0,12 y 0,06 vs 0,47 con placebo ($p = 0,0792$ y $p < 0,05$ respectivamente)¹⁷.

El ORAL Step, con 399 pacientes, es un estudio en fase 3 sobre la seguridad y la eficacia de tofacitinib en pacientes con

TABLA 1

ENSAYOS FASE 3 Y FASE 3 B/4 CON TOFACITINIB

Estudios	ORAL solo	ORAL Sync	ORAL Standard	ORAL Scan	ORAL Step	ORAL Start	ORAL Strategy
Población	FAME-RI	FAME-RI	MTX-RI	MTX-RI	Anti-TNF-RI	MTX naïve	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	Adalimumab
Tratamiento concomitante	Ninguno	FAME	MTX	MTX	MTX	Ninguno	MTX
Características principales	Monoterapia	Tofacitinib + diferentes FAME	Tofacitinib+MTX Incluye brazo con adalimumab, pero no como comparador	Tofacitinib+MTX desenlace radiológico	Tofacitinib +MTX	Monoterapia desenlace radiológico	Head-to-Head tofacitinib en monoterapia vs tofacitinib + MTX vs adalimumab + MTX
Nº pacientes tratados	610	792	717	797	399	956	1.146
Duración del estudio	6 meses	1 año	1 año	2 años	6 meses	2 años	1 año
Variables de eficacia	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-VSG<2,6	Mes 6: ACR20 DAS28-VSG<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 DAS28-VSG<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 6: ACR20 mTSS DAS28-VSG<2,6 Mes 3: HAQ-DI	Mes 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-VSG<2,6	Mes 6: mTSS ACR70	Mes 6: ACR50

FAME-RI: respuesta inadecuada a FAME; MTX-RI: respuesta inadecuada a MTX; anti-TNF-RI: respuesta inadecuada a anti-TNF; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Dissability Index; mTSS: índice de Sharp/van der Heijde modificado.

AR activa y con una respuesta inadecuada al menos a un anti-TNF α . En estos pacientes, tofacitinib asociado a MTX redujo de forma significativa los signos y los síntomas de la AR respecto a placebo más MTX a los 3 meses. Así, la respuesta ACR20 para tofacitinib 5 mg dos veces al día fue de 41,7% vs 24,4% con placebo ($p=0,0024$). En estos pacientes se observó un rápido inicio de acción, tal y como demuestran las tasas de respuesta ACR20 a las 2 semanas. La tasa de respuesta ACR70 en el mes 3 fue 13,6% ($p<0,0001$) para tofacitinib 5mg y de 10,5% ($p<0,0017$) para tofacitinib 10 mg vs placebo 1,5%. En los pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF α la tasa de pacientes que consiguieron DAS28-VSG <2,6 a los 3 meses fue superior en los pacientes tratados con tofacitinib (6,7% ([$p=0,0496$] con tofacitinib 5 mg y 8,8% [$p=0,0105$] con tofacitinib 10 mg) que en los pacientes con placebo (1,7%). También fue superior la respuesta en función física frente a placebo a los 3 meses,

determinada mediante HAQ-DI -0,43 (IC 95% -0,36 -0,15) en tofacitinib 5 mg, -0,46 (-0,38 a -0,17) en tofacitinib 10 mg y -0,18 en placebo ($p<0001$). Esta mejoría se mantiene a lo largo de los 6 meses del estudio. Los pacientes tratados con tofacitinib más MTX mostraron una mejoría significativamente mayor respecto al valor basal frente a placebo más MTX en los diferentes dominios del cuestionario SF-36. El tratamiento con tofacitinib asociado a MTX resultó ser superior a placebo respecto al valor basal de la fatiga determinado por la escala FACIT-F¹⁸.

ORAL Strategy es otro estudio a 1 año fase 3b/4, de no inferioridad, en 1.146 pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a MTX. Los pacientes fueron asignados a recibir monoterapia con tofacitinib oral 5 mg dos veces al día o tofacitinib 5 mg con metotrexato o adalimumab subcutáneo 40 mg a la semana más metotrexato. A los 6 meses el 38% de los pacientes que recibieron

tofacitinib en monoterapia, el 46% de los que recibieron tofacitinib más MTX y el 44% de los que recibieron adalimumab más MTX alcanzaron la respuesta ACR50. La combinación de tofacitinib y MTX se consideró no inferior a la combinación adalimumab más MTX. Las respuestas ACR20 y ACR70 en cada brazo de tratamiento mostraron tendencias similares a las observadas para la ACR50 (ACR20 tofacitinib más MTX 73%, ACR70 tofacitinib más MTX 25%) en el mes 6 y se mantuvieron durante 12 meses (ACR20 70%, ACR50 48% y ACR70 29%). La proporción de pacientes que tuvo una baja actividad de la enfermedad a los 6 meses, como se indica por SDAI (<11), fue similar entre los grupos de terapia combinada: 50% en el grupo tofacitinib más MTX y 47% en el grupo de adalimumab más MTX. Estos resultados se mantuvieron a los 12 meses en cada grupo de tratamiento. La proporción de pacientes que alcanzó la remisión a los 6

y a los 12 meses en todos los grupos de tratamiento, según el CDAI, DAS28 (VSG), DAS28 (PCR) y los criterios de remisión ACR-EULAR Boolean, fue consistente con los resultados observados al evaluar la remisión por SDAI¹⁹.

Se han publicado varios estudios de extensión a largo plazo, en los que se incluyeron pacientes que habían participado en algún estudio previo aleatorizado en fase I, II o III con tofacitinib. El objetivo principal de estos estudios fue analizar la aparición de efectos adversos y los datos de seguridad en el laboratorio. También se valoró la eficacia a largo plazo a través de ACR20, ACR50, ACR70, DAS28-VSG y HAQ-DI.

Disponemos de datos de pacientes con AR que continuaron con el tratamiento hasta 90 meses. En estos pacientes la administración de tofacitinib 5 mg dos veces al día proporcionó una mejoría sostenida de los signos, de los síntomas y de la función física²⁰. Las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 para todos los pacientes tratados con tofacitinib (5 y 10 mg) se mantuvieron desde el mes 1 (73,0%, 49,2% y 28,9%, respectivamente) hasta el mes 90 (83,0%, 56,1% y 32,7% respectivamente). Asimismo, las mejorías medias en el HAQ-DI se mantuvieron durante 90 meses en los estudios de extensión a largo plazo.

Progresión radiográfica

En los estudios ORAL Scan y ORAL Start la inhibición de la progresión del daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como la media del cambio respecto de los valores iniciales en el índice total de Sharp modificado (mTSS) y sus componentes, el índice de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular en los meses 6 y 12. En el ORAL Scan, la administración de 10 mg de tofacitinib dos veces al día más tratamiento previo con MTX, dio lugar a una inhibición del daño estructural significativamente mayor en comparación con placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, tofacitinib más MTX mostró unos efectos similares

en la media de progresión estructural (no estadísticamente significativa). En el grupo de placebo con MTX el 78% de los pacientes no experimentaron progresión radiográfica (cambio mTSS $\leq 0,5$) en el mes 6, en comparación con el 89% y 87% de los pacientes tratados con 5 o 10 mg de tofacitinib (más MTX) dos veces al día, respectivamente (ambas diferencias significativas frente a placebo más MTX)¹⁷. En el oral Start la administración de tofacitinib en monoterapia dio lugar a una inhibición de la progresión del daño estructural significativamente mayor en comparación con MTX en los meses 6 y 12, que se mantuvo en el mes 24. El 70% de los pacientes en el grupo MTX no experimentó progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 83% y el 90% de los pacientes tratados con 5 y 10 mg de tofacitinib dos veces al día, respectivamente, siendo la diferencia significativa en ambos grupos frente a MTX, diferencias que se mantienen a los 12 meses²¹.

Seguridad

Los datos de seguridad de tofacitinib provienen de 6 estudios multicéntricos, controlados, doble ciego, con una duración de entre 6 y 24 meses y 2 estudios de extensión a largo plazo. Un total de 6.194 pacientes fueron tratados con alguna dosis de tofacitinib, durante una media de 3,13 años, con 19.406 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento, durante periodos de hasta 8 años. Los efectos adversos notificados con más frecuencia fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión¹³. Los eventos adversos graves más frecuentes fueron las infecciones graves²².

1. Infecciones generales

En los estudios clínicos controlados en fase 3, el porcentaje de infecciones durante los primeros 3 meses en los grupos de tofacitinib en monoterapia 5 mg y 10 mg 2 veces al día fue de 16,2% y 17,9%, respectivamente, en comparación con 18,9% en el grupo placebo. En los pacientes que habían recibido tofaci-

tinib en combinación con FAME, el porcentaje de infecciones durante los primeros 3 meses fue de 21,3%, 21,8% y 18,4% con la dosis de 5 mg y 10 mg 2 veces al día y placebo, respectivamente.

En los estudios de seguridad a largo plazo la tasa global de incidencia de infecciones con tofacitinib en toda la población expuesta (total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

1.1. Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados de 6 y 24 meses de duración, la tasa de incidencia de infecciones graves en el grupo de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,7 y 1,6 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, la proporción fue de 0 pacientes-año en el grupo placebo y de 1,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de MTX. En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración la proporción de infecciones graves en los grupos de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día con FAMES fue de 3,6 y 3,4 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, respectivamente, comparado con 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de placebo más FAMES.

Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zoster, infección de tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis.

De los 4.271 pacientes incluidos en los estudios, un total de 608 pacientes con AR tenían más de 65 años. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con tofacitinib mayores de 65 años fue más alta que la de los más jóvenes (4,8 por cada 100 pacientes-año frente a 2,4 por cada 100 pacientes año, respectivamente).

1.2. Herpes Zóster

Se ha observado una reactivación viral del herpes Zóster en los ensayos clínicos con tofacitinib. La incidencia parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados, así como en pacientes con AR de larga evolución que han sido tratados previamente con dos o más

FAME biológicos. Los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos inferior a 1.000 células/mm³ pueden tener un aumento en el riesgo de herpes Zóster. Los casos de herpes Zóster de carácter grave con el tratamiento con tofacitinib fueron de carácter excepcional. Además, se mostró que la aparición de herpes Zóster es independiente de las dosis de tofacitinib que se administre²³.

2. Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

Durante el tratamiento con tofacitinib, se han reportado casos de cáncer cutáneo no-melanoma, por lo que se recomienda controles periódicos en los pacientes con riesgo aumentado. La tasa de incidencia para el primer evento de cáncer cutáneo no-melanoma fue de 0,55 (IC 95%, 0,45-0,69) por 100 pacientes año²⁴. Se han observado linfomas en los pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, pueden presentar un riesgo más alto de sufrir linfoma, actualmente se desconoce el papel de la inhibición de JAK en el desarrollo del linfoma.

3. Perforación gastrointestinal

Se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos en los pacientes con AR, aunque no se conoce el papel de la inhibición de JAK en estos eventos.

4. Alteraciones de los parámetros de laboratorio

Se han observado descensos en el recuento absoluto de linfocitos, incluso por debajo de 500 células/mm³, en pacientes tratados con tofacitinib. Descensos por debajo de 750 células/mm³ se asociaron a un aumento de infecciones graves. Por este motivo no se recomienda iniciar o continuar el tratamiento en pacientes con recuentos absolutos de linfocitos inferiores a 750 células/mm³. Asimismo, se han observado descensos en el recuento absoluto de neutrófilos, en ningún caso inferiores a 500 células/mm³ y sin clara asociación con el riesgo de infecciones. No se recomienda iniciar el

tratamiento en pacientes con menos de 1.000 células/mm³. También se han observado descensos en los niveles de hemoglobina, por lo que no se recomienda iniciar tratamiento con valores de Hb por debajo de 9 mg/dl.

El tratamiento con tofacitinib se ha relacionado con elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT y AST) en algunos pacientes, en particular cuando se utiliza en asociación con MTX, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas.

Se ha observado una elevación de los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos), sin cambios en el cociente aterogénico. En general, estas alteraciones del perfil lipídico se observan durante el primer mes y se estabilizan posteriormente, además tienen buena respuesta al tratamiento con estatinas.

Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de tofacitinib se caracteriza por una absorción rápida (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 0,5-1 hora) la eliminación rápida (la vida media es de 3 horas) y un aumento de la exposición sistémica proporcional a la dosis. Tofacitinib tiene una biodisponibilidad oral del 74%. Aproximadamente el 40% del tofacitinib circula unido a proteínas plasmáticas (preferentemente a la albúmina). Se elimina por metabolismo hepático en un 70% y por excreción renal en un 30%. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) con una contribución menor de citocromo P450 2C19 (CYP2C19).

Indicación y recomendaciones

Tofacitinib en combinación con MTX está indicado en el tratamiento de la AR activa, de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX sea inadecuado. La dosis recomendada es de 5 mg vía oral, dos veces al día. No es necesario

ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años, aunque los datos en pacientes con edad ≥ 75 años son limitados.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min); en cambio, la dosis de tofacitinib debe reducirse a 5mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Si bien no se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), la dosis debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y no debe administrarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

No se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos absolutos inferior a 750 células/mm³, con un recuento de neutrófilos absolutos inferior a 1.000 células/mm³ o con un valor de hemoglobina menor de 9 g/dL.

Interacciones con otros medicamentos

Debido a que el tofacitinib se metaboliza por el CYP3A4 es probable la interacción con fármacos que inhiben o inducen al CYP3A4. La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4), fluconazol (un inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor potente del CYP2C19), tacrolimus (un inhibidor leve del CYP3A4) y ciclosporina (un inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó la concentración plasmática de tofacitinib, mientras que la rifampicina (inductor potente del citocromo) disminuyó su concentración plasmática. La dosis de tofacitinib debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomado de forma concomitante inhibidores del CYP3A4.

Una nueva indicación

Datos procedentes de estudios fase III en pacientes con artritis psoriásica apuntan a que esta nueva molécula también es eficaz en los diferentes dominios de esta espondiloartropatía^{25,26}.

CONCLUSIONES

El desarrollo de agentes inmunosupresores selectivos, que actúan específicamente inhibiendo de forma reversible las vías de señalización JAK, representa una importante innovación en el campo del tratamiento de la AR.

Datos clínicos, procedentes de seis amplios estudios clínicos controlados, demuestran la eficacia de tofacitinib para reducir la actividad de la AR de moderada a grave, tanto en términos clínicos como de daño estructural, función física, fatiga, rigidez matutina y de otros parámetros relativos a la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sánchez-Ramón S, Javier López-Longo F, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin.* 2011;6(S3):20-4.
- 2.- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361:888-98.
- 3.- Hamilton JA, Tak PP. The dynamics of macrophage lineage populations in inflammatory and autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1210-21.
- 4.- Chang SK, Gu Z, Brenner MB. Fibroblast-like synoviocytes in inflammatory arthritis pathology: the emerging role of cadherin-11. *Immunol Rev.* 2010;233:256-66.
- 5.- Walsh NC, Gravalles EM. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. *Immunol Rev.* 2010; 233:301-12.
- 6.- Feldmann M, Maini SR. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev.* 2008;223:7-19.
- 7.- Dieguez-Gonzalez R, Calaza M, Perez-Pampin E, Balsa A, Blanco FJ, et al. Analysis of TNFAIP3, a feedback inhibitor of nuclear factor-kappaB and the neighbor intergenic 6q23 region in rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R42.
- 8.- Serrano Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2009;5:1-5.
- 9.- Karmakar S, Kay J, Gravalles EM. Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:385-404.
- 10.- Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Reilly J, Kerr S, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol.* 2010;184:3336-40.
- 11.- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429-42.
- 12.- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Xeljanz for rheumatoid arthritis, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm327152.htm> (accessed October 2016).
- 13.- Xeljanz® (tofacitinib). Ficha técnica, Pfizer.
- 14.- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507.
- 15.- Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, 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):253-61.
- 16.- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367:508-19.
- 17.- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, 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):559-70.
- 18.- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbinski C and ORAL Step investigators. 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(9865):451-60.
- 19.- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):457-68.
- 20.- Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Terry K, Kwok K, et al. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Safety and Efficacy in Open-Label, Long-Term Extension Studies over 8 Years. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(suppl10).
- 21.- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2377-86.
- 22.- Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362.
- 23.- Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(10): 2675-84.
- 24.- Curtis JR, Lee EB, Martin G, Mariette X, Terry KK et al. Analysis of non-melanoma skin cancer across the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical programme. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2017;35:614-22.
- 25.- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1525-36.
- 26.- Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537-50.