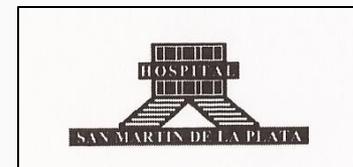


# Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis

Ronald F. van Vollenhoven, M.D., Roy Fleischmann, M.D.,  
Stanley Cohen, M.D., Eun Bong Lee, M.D., Ph.D., Juan A. García Mejjide, M.D.,  
Sylke Wagner, M.D., Sarka Forejtova, M.D., Samuel H. Zvilich, M.D.,  
David Gruben, Ph.D., Tamas Koncz, M.D., Gene V. Wallenstein, Ph.D.,  
Sriram Krishnaswami, Ph.D., John D. Bradley, M.D.,  
and Bethanie Wilkinson, Ph.D., for the ORAL Standard Investigators\*

N ENGL J MED 367;6 NEJM.ORG AUGUST 9, 2012



**Ana Carolina, Costi**

**BACKGROUND**

## BACKGROUND

### **DMAR**

Pequeñas moléculas  
Activas por vía oral

### **Productos biológicos**

Proteínas de gran tamaño  
Disponibles por vía parenteral

**El desarrollo de un nuevo antirreumático oral en el cual la eficacia, y la seguridad sean similares a la de los agentes biológicos cobra interés clínico.**

## BACKGROUND

- Tofacitinib (CP-690, 550) está siendo investigado como un inmunomodulador específico y modificador de la enfermedad en la terapia para la artritis reumatoidea.
- Es una pequeña molécula oral.
- Inhibidor selectivo de la quinasa Janus (JAK) 1 y JAK 3 y, en menor medida, JAK2.
- JAK median la transducción de señales de actividad por los receptores de la superficie de múltiples citoquinas, incluyendo las interleucinas 2, 4, 6, 7, 9, 15, y 21.
- Estas citoquinas son parte integral de la activación, proliferación y de la función de los linfocitos.
- La inhibición de su señalización puede resultar en la modulación de múltiples aspectos de la respuesta inmune.

## ABSTRACT

### BACKGROUND

**Tofacitinib (CP-690, 550) es un nuevo inhibidor oral de la quinasa Janus que se está investigando para el tratamiento de la artritis reumatoidea.**

**METHODS**

- ✓ Los autores que son empleados de Pfizer diseñaron el estudio en colaboración con autores académicos.
- ✓ Los datos fueron recolectados por un empleado de Kendle International, una organización de investigación clínica.
- ✓ Los datos se analizaron por un autor que es empleado de Pfizer.
- ✓ El primer autor escribió el manuscrito borrador que fue revisado y aprobado por todos los autores.
- ✓ Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

**PATIENTS**

# Criterios de inclusión

Pte.  $\geq$  18 años

AR (ACR1987)

Enfermedad activa

$\geq$ 6 art. Inflamada  
 $\geq$ 6 art. Dolorosas

ERS > 28 mm 1ª Hs  
o  
PCR > 7 mg./L

Los pacientes estaban **recibiendo 7,5 a 25 mg de metotrexato** semanal y tenía una respuesta incompleta (definido como suficiente actividad de la enfermedad para cumplir con los criterios de ingreso).

# Criterios de exclusión

Tratamiento actual con otros fármacos antirreumáticos (incluidos los agentes biológicos).

**Tratamiento previo con adalimumab.**

**Falta de respuesta al tratamiento anti-TNF.**

Evidencia actual de infección activa o tratada inadecuadamente para *Mycobacterium tuberculosis*.

**STUDY DESIGN AND TREATMENT**

# The Oral Rheumatoid Arthritis Phase 3 Trials Standard (ORAL Standard)

- ✓ ensayo clínico fase 3
- ✓ aleatorizado
- ✓ realizado en 115 centros en todo el mundo
- ✓ entre el 30 de enero de 2009 y al 10 de febrero de 2011

**Investigar la eficacia clínica de tofacitinib en comparación con el placebo.**

mediante un sistema de respuesta de voz interactiva, fueron asignado al azar, en una **proporción 4:4:4:1:1**, a uno de los **cinco regímenes**:

717 ptes.

**I** 5 mg. TOFACITINIB  
2vpd

**II** 10mg. TOFACITINIB  
2vpd

**III** ADALIMUMAB  
40 mg.  
cada 2 semanas

**IV** PLACEBO

**V** PLACEBO

Los pacientes en el grupo placebo que no tenían una **reducción del 20%** en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas a los **3 meses** (considerado como no haber tenido una respuesta) fueron asignados al azar a 5 mg o 10 mg de tofacitinib

TOFACITINIB  
5mg.

TOFACITINIB  
10mg.

**Después de 6 meses, todos los pacientes asignados a placebo fueron cambiados de manera ciega a 5 mg o 10 mg de tofacitinib.**

Los pacientes asignados a recibir **tofacitinib** o **adalimumab** que **no respondieron** al tratamiento **continuaron** con el **mismo régimen** durante **todo el estudio**.

✓ Todos los pacientes recibían inyecciones auto administradas de adalimumab o placebo una vez cada 2 semanas y también tomaron placebo o pastillas tofacitinib dos veces al día.

# **MEASURES OF EFFICACY**

# Primary efficacy end points

Los **tres ENDS PIONTS** primarios de eficacia, para el que la eficacia de tofacitinib se comparó con placebo, fueron:

# EFICACIA

tres ENDS  
PIONTS primarios

**I. Respuesta ACR20 a los 6 meses**

**II. Cambio del valor inicial a los 3 meses en la puntuación en el Índice HAQ-DI**

**III. Porcentaje de pacientes que a los 6 meses tenía un DAS28-4 [ESR] < 2.6**

# Secondary end points

Comparaciones de los **dos dosis de tofacitinib** (5 mg y 10 mg) con el **placebo** a lo largo del tiempo en relación al porcentaje de pacientes que cumplían criterios **ACR20**, **ACR 50** y **ACR 70**.

Cambios desde el inicio en el puntuación de **HAQ-DI** y el **DAS28-4 (ESR)**.

# **SAFETY ASSESSMENTS**

# Safety Assessments

Otro **objetivo principal** fue evaluar la **seguridad** de **tofacitinib** en comparación con el **placebo** durante el período de estudio de **12 meses**.

La incidencia y la gravedad de los eventos adversos fueron registrados.

Se realizó en cada visita:

- ✓ pruebas de laboratorio
- ✓ evaluación de los signos vitales
- ✓ examen físico

**RESULTS**

**PATIENTS**

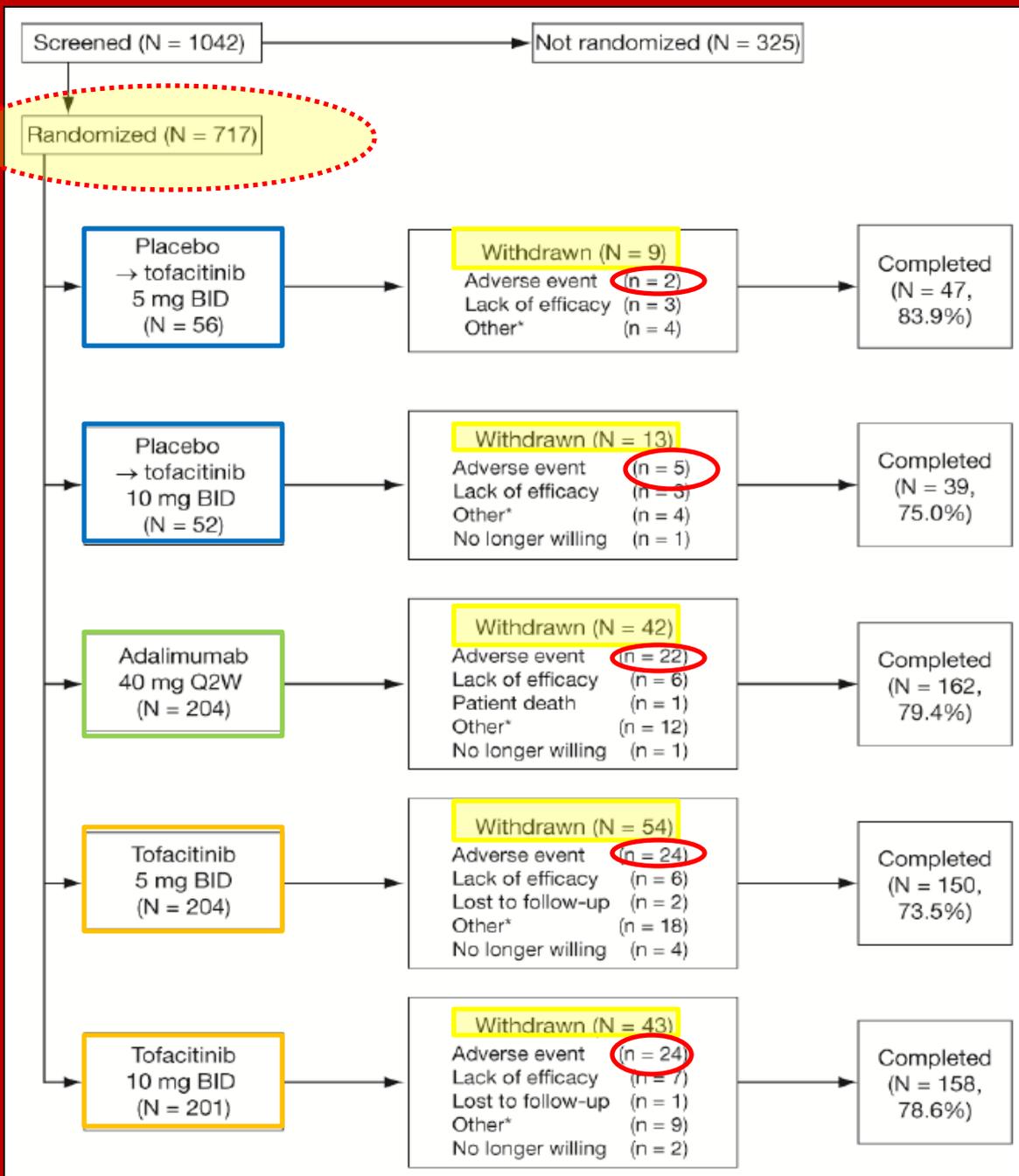
**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics at Baseline, According to Treatment Group.\***

Variable	Placebo Tofacitinib, 16 mg (N = 201)	Tofacitinib, 12 mg (N = 201)	Tofacitinib, 6 mg (N = 201)	Tofacitinib, 3 mg (N = 201)	Adalimumab, 40 mg (N = 204)
Female sex — no. (%)	107 (53.2)	107 (53.2)	107 (53.2)	107 (53.2)	162 (79.4)
White race — no. (%)†	141 (70.2)	141 (70.2)	141 (70.2)	141 (70.2)	148 (72.5)
Age — yr	59.9±11.8	59.9±11.8	59.9±11.8	59.9±11.8	52.5±11.7
Mean duration of rheumatoid arthritis — yr	7.4	7.4	7.4	7.4	8.1
Region of origin — %‡					
North America	24.9	24.9	24.9	24.9	25.5
Latin America	1.5	1.5	1.5	1.5	2.9
Europe	55.7	55.7	55.7	55.7	53.9
Rest of world	17.9	17.9	17.9	17.9	17.6
Tender and swollen joints — mean no.§					
Tender	26.1	26.1	26.1	26.1	26.7
Swollen	15.8	15.8	15.8	15.8	16.4
Mean HAQ-DI score	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Mean DAS28-4(ESR)	6.5	6.5	6.5	6.5	6.4
Mean ESR — mm/hr	49.9	49.9	49.9	49.9	48.5
Mean DAS28-3(CRP)¶	5.4	5.4	5.4	5.4	5.3
Mean CRP — mg/liter	17.3	17.3	17.3	17.3	17.5
Positive for rheumatoid factor — %	66.2	66.2	66.2	66.2	68.2
Positive for anti-CCP — %	64.0	64.0	64.0	64.0	74.8
Prior therapy — no. of patients (%)					
TNF inhibitor	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	16 (7.8)
Non-TNF inhibitor biologic	4 (7.1)	2 (3.8)	2 (1.0)	4 (2.0)	3 (1.5)
Disease-modifying drug other than methotrexate	30 (53.6)	29 (55.8)	109 (53.4)	115 (57.2)	114 (55.9)
Concomitant therapy — no. of patients (%)					
Glucocorticoids	41 (73.2)	31 (59.6)	126 (61.8)	129 (64.2)	125 (61.3)
Lipid-lowering medication	1 (1.8)	3 (5.8)	8 (3.9)	10 (5.0)	10 (4.9)

- La mayoría de los 717 pacientes fueron mujeres (rango entre los cinco grupos de estudios 75,0-85,3%)

- Raza blanca (rango 67,3 a 74,0%)

- Duración media de la artritis reumatoidea de 6,9 -9,0 años



Un total de los 556 pacientes (77,5%) completaron los 12 meses estudio

Consort diagram

**EFFICACY**

**PRIMARY EFFICACY END  
POINTS**

# ACR20

Un **porcentaje significativamente mayor** de pacientes que recibieron **tratamiento activo** que los que recibieron **placebo** alcanzaron los criterios para una respuesta **ACR 20 al 6º mes.**

- ✓ 51,5% grupo de **tofacitinib 5-mg**
- ✓ 52,6% grupo de **tofacitinib 10 mg**
- ✓ 47,2% grupo de **adalimumab 40 mg**
- ✓ 28,3% grupo **placebo**

P <0,001 para todas las comparaciones

## Análisis de eficacia primaria

### **Presunción de no respuesta sin penalización**

Se utilizó para tener en cuenta los **datos**

Ej: ptes. que interrumpieron el estudio

pacientes que se perdieron a los 6

También se aplicó a los **pacientes**

**3 meses** (independientemente

**Análisis de presunción de no respuesta si no**  
**tuvieron una respuesta a los 3 meses**  
**ensayo** ( incluso si después cumplieron

También se realizó un análisis en el que se permitió  
permitir que cualquier nueva respuesta fuera  
observada.

Para el **análisis ACR 20**, se calculó un tamaño de muestra que se estimó daría al estudio más de 90% de potencia para detectar una diferencia en las tasas de respuesta de al menos el 20%, suponiendo una respuesta de 30% en los grupos de placebo

# HAQ-DI

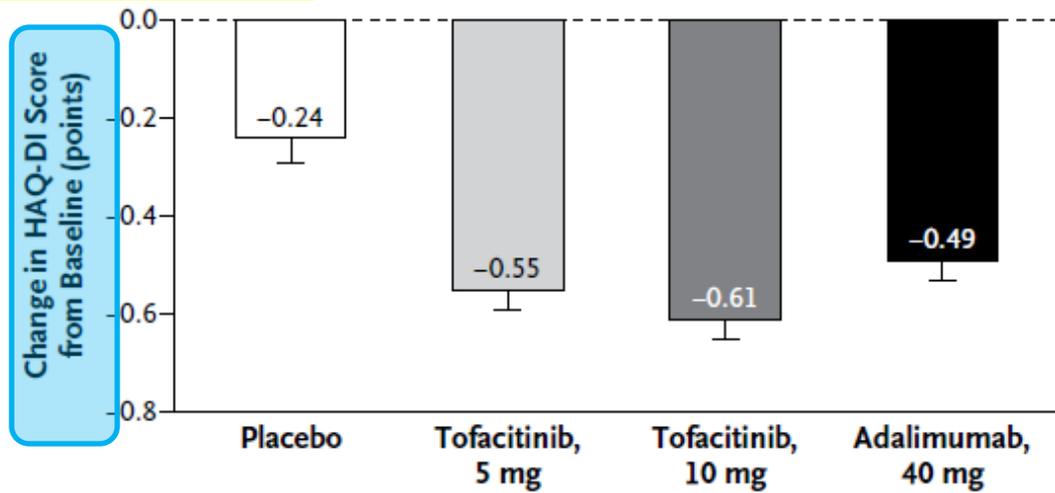
## porcentaje DAS28-4(ERS)

- ✓ El cambio medio desde el basal en la puntuación del **HAQ-DI** en el **3º mes**.
- ✓ Porcentaje de pacientes con un **DAS28-4 (ESR)** **< 2,6** a los **6 meses**.

Fueron significativamente mayor con los tratamientos activos que con el placebo

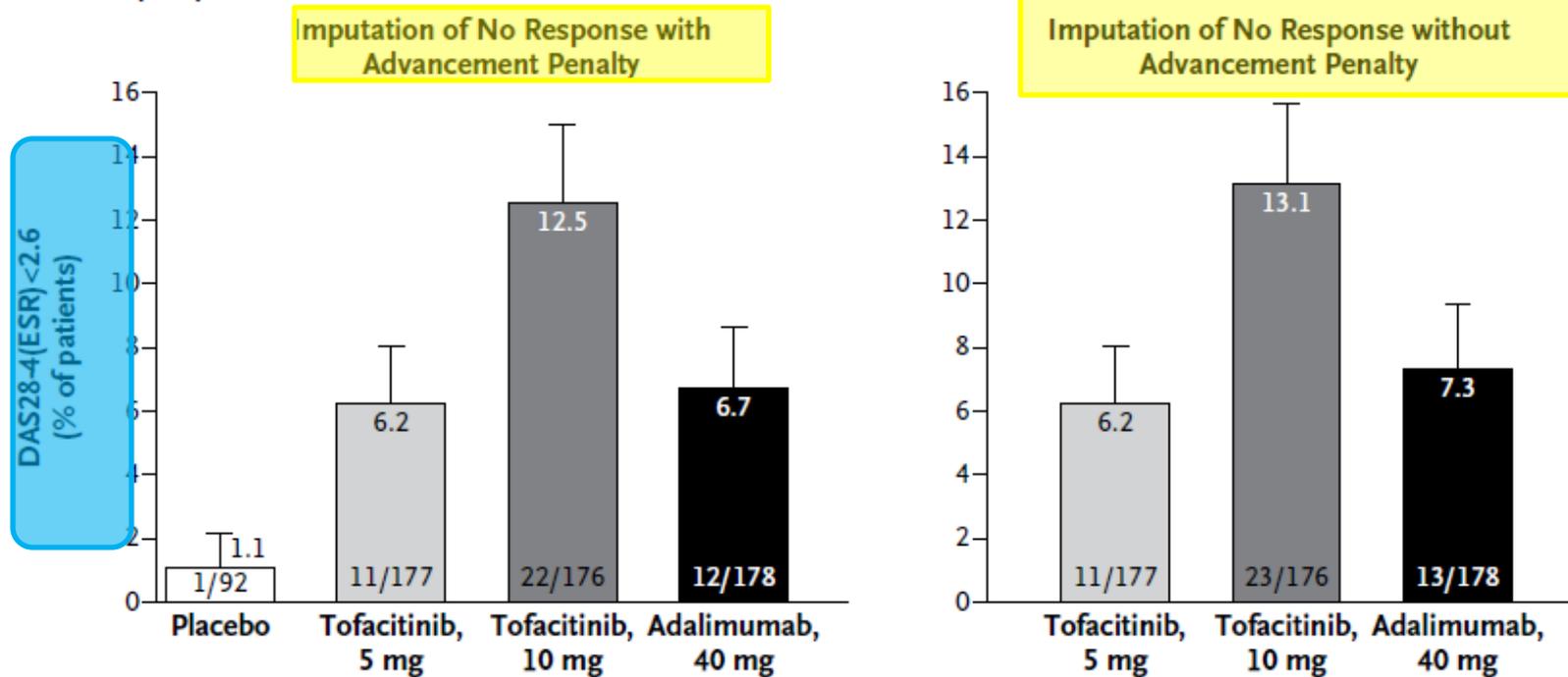
# HAQ-DI

## B Improvement in HAQ-DI Score at Month 3



# Porcentaje DAS28-4(ERS)

C DAS28-4 (ESR) at Month 6



**SECONDARY EFFICACY END  
POINTS**

# Secondary efficacy end points

Las respuestas fueron significativamente mayores con los **tratamientos activos** que con placebo respecto a **ACR 50** y **ACR 70**.

Los cambios desde el inicio en DAS28-4 (ESR) y HAQ-DI

$P \leq 0,05$  para todas las comparaciones

**La magnitud de estas respuestas fue sostenida a 12 meses y fue numéricamente similares entre los tres grupos de tratamiento activo.**

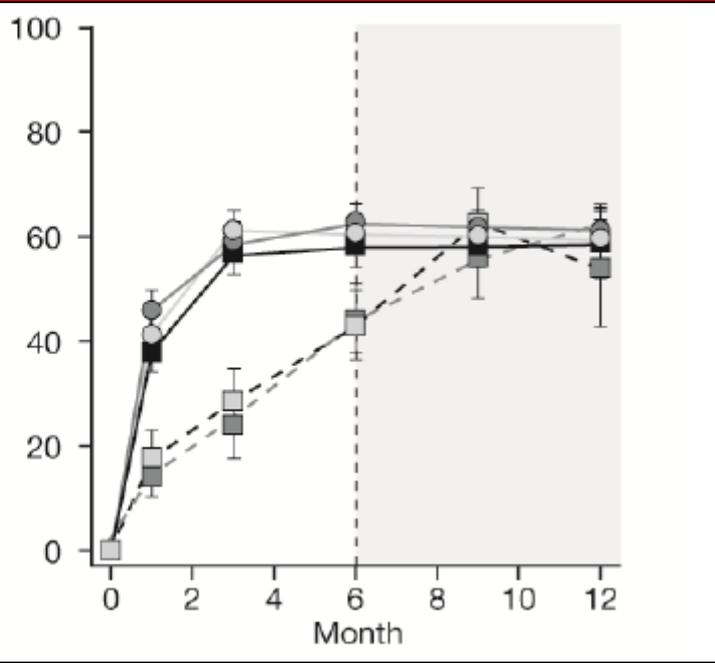
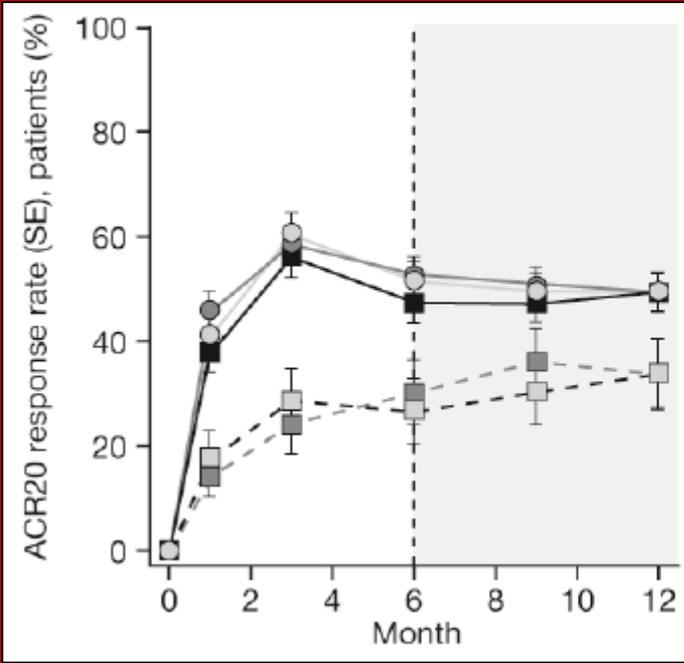
Se observó una **rápida respuesta al tratamiento activo**

✓ **una diferencia significativa en la respuesta ACR 20 y ACR 50 con cada tratamiento de tofacitinib comparado con placebo se observó después del 1º mes.**  
( $P \leq 0,001$  para todas las comparaciones).

○ Tofacitinib 5 mg BID    ● Tofacitinib 10 mg BID    ■ Adalimumab 40 mg SC Q2W  
 -□- Placebo → 5 mg BID    -■- Placebo → 10 mg BID

**NRI (with advancement penalty)**

**NRI (without advancement penalty)**

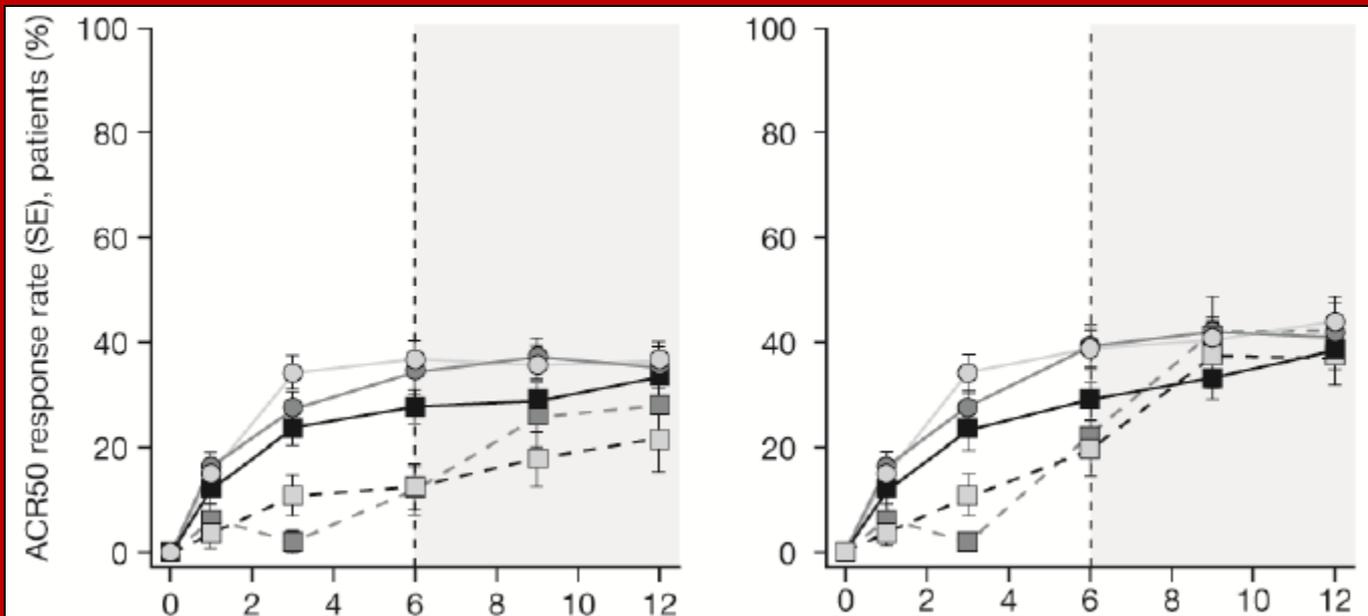


**Respuesta  
ACR20**

○ Tofacitinib 5 mg BID    ● Tofacitinib 10 mg BID    ■ Adalimumab 40 mg SC Q2W  
 - □ - Placebo → 5 mg BID    - ■ - Placebo → 10 mg BID

**NRI (with advancement penalty)**

**NRI (without advancement penalty)**

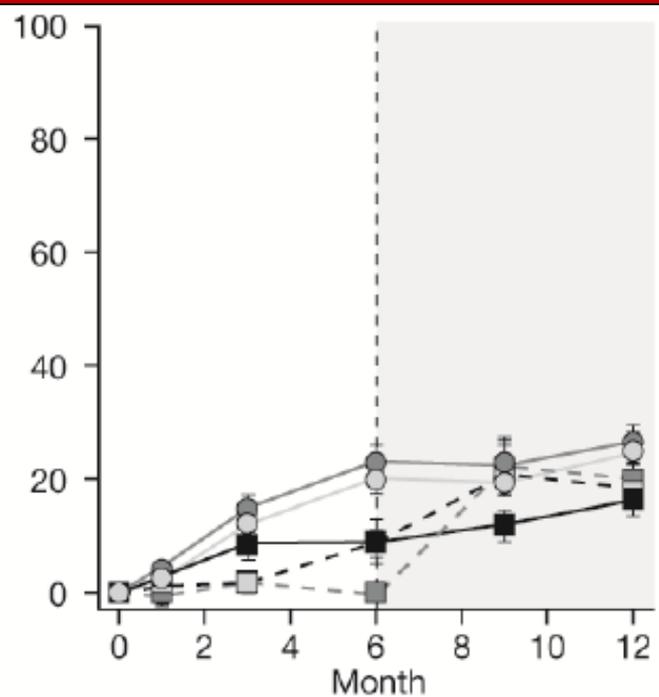
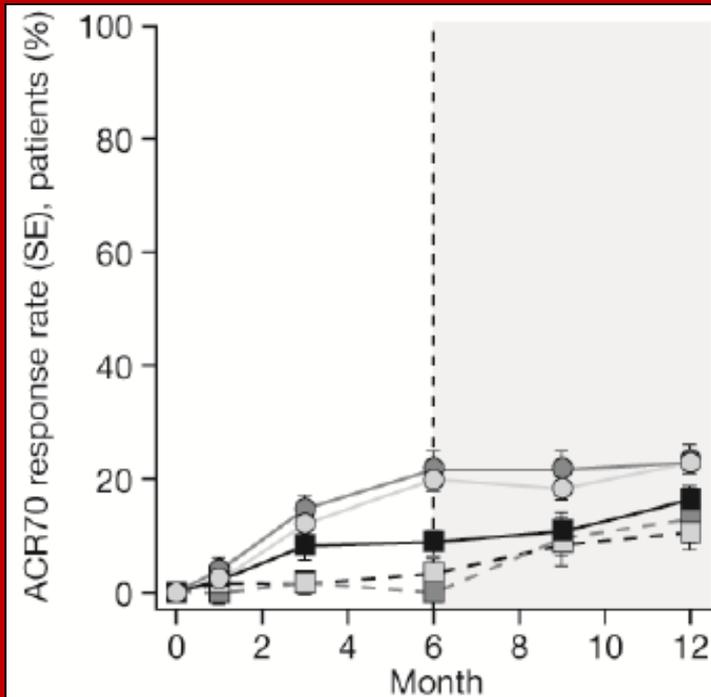


Respuesta  
 ACR50

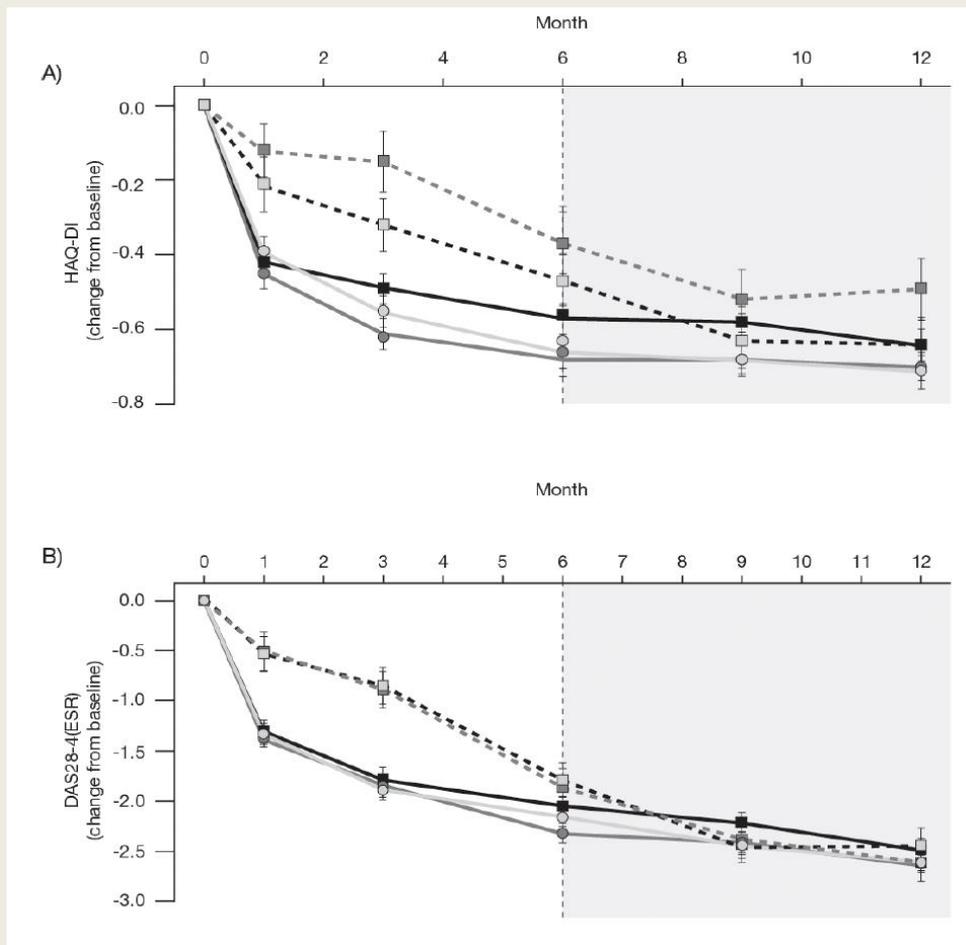
○ Tofacitinib 5 mg BID    ● Tofacitinib 10 mg BID    ■ Adalimumab 40 mg SC Q2W  
 - □ - Placebo → 5 mg BID    - □ - Placebo → 10 mg BID

**NRI (with advancement penalty)**

**NRI (without advancement penalty)**

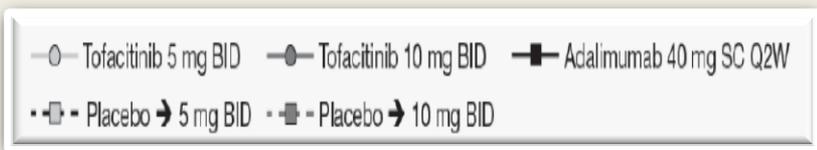


**Respuesta  
ACR70**



HAQ-DI

DAS28-ERS



**Figure S4.** Mean change from baseline in: A) HAQ-DI, and B) DAS28-4(ESR) response over time plotted by treatment sequence (full analysis set longitudinal model)

**SAFETY**

# Contenido

✓ **descenso i**  
**a los 3 me**  
**activos:**

- ✓  $0,72 \times 10^3$  m
- ✓  $0,76 \times 10^3$  m
- ✓  $1.25 \times 10^3$  m

El recuento de  
estables durante

La incidencia de:

✓ neutropenia leve (1500 -1.999 neut./mm<sup>3</sup>)

✓ moderada-grave neutropenia (500-1499 neut./mm<sup>3</sup>)

✓ fue baja en todos los grupos de tratamiento

# Niveles de colesterol

Aumento de LDL y HDL en el período de 0-3 meses fue mayor en el grupo de tofacitinib que en el de adalimumab y placebo.

➤ Un total de:

✓ **3,9%** grupo **tofacitinib 5 mg.**

✓ **6,5%** grupo **tofacitinib 10 mg.**

✓ 0,1% grupo adalimumab.

✓ 0,93% grupo placebo.

- Tuvieron niveles de colesterol LDL que estaban por debajo de 100 mg por dl (2,6 mmol por litro) al inicio del estudio y que **se incrementaron a 130 mg por decilitro (3,4 mmol por litro) o más alto en los meses de 0 a 3.**

# Nivel de Creatinina

**Los cambios medios en el nivel de creatinina sérica fueron de pequeña magnitud en todos los grupos de tratamiento.**

# Valores de HEMOGLOBINA

**La mayoría de los casos de disminución de la hemoglobina fueron de intensidad leve a moderada.**

# Enzimas HEPATICAS

Un porcentaje mayor de pacientes en grupo TOFACITINIB (5-mg y 10 mg) que en el grupo de ADALIMUMAB o grupo PLACEBO tuvo aumento de TGP mayor a una vez el límite superior normal en el 3º mes

**Con mayor frecuencia en el grupo de tofacitinib 10 mg.**

# Enzima HEPATICAS

Menos del 5% de los pacientes en los grupos de tratamiento activo tuvieron aumento  $\geq 3$  veces del límite superior de TGO y TGO.

# Eventos adversos emergentes del tratamiento

...los eventos adversos que se desarrollaron después de la asignación al azar durante los meses de 0 a 3 se produjo en

✓ 52,0% grupo 5 mg. tofacitinib (106 pacientes)

✓ 46,8% grupo 10 mg. tofacitinib (94 pacientes)

✓ 51,5% grupo de adalimumab (105 pacientes)

✓ 47,2% grupo de placebo (51 pacientes)

Durante los meses 6 a 12 los efectos adversos ocurrieron en:

momento en el cual todos los pacientes que inicialmente fueron asignados al azar habían sido cambiados a tratamiento activo

- ✓ 43,6% de los pacientes asignados inicialmente al grupo 5 mg tofacitinib (89 pacientes)
- ✓ 41,8% de los inicialmente asignado al grupo de tofacitinib 10 mg (84 pacientes)
- ✓ 40,7% de los del adalimumab grupo (83 pacientes)

## Infecciones e Infestaciones 0-3 meses

✓ **18% - 5 mg tofacitinib**

✓ **17% -10 mg tofacitinib**

✓ **16% -adalimumab**

✓ **9% -placebo**

Fueron el efecto  
adverso mas  
frecuentemente  
reportado

Las **tasas de eventos adversos graves** y de **eventos infecciosos graves** en los meses 0-3 fueron **numéricamente más altos con tofacitinib que con placebo o adalimumab.**

**Table 2. Safety and Laboratory Data.\***

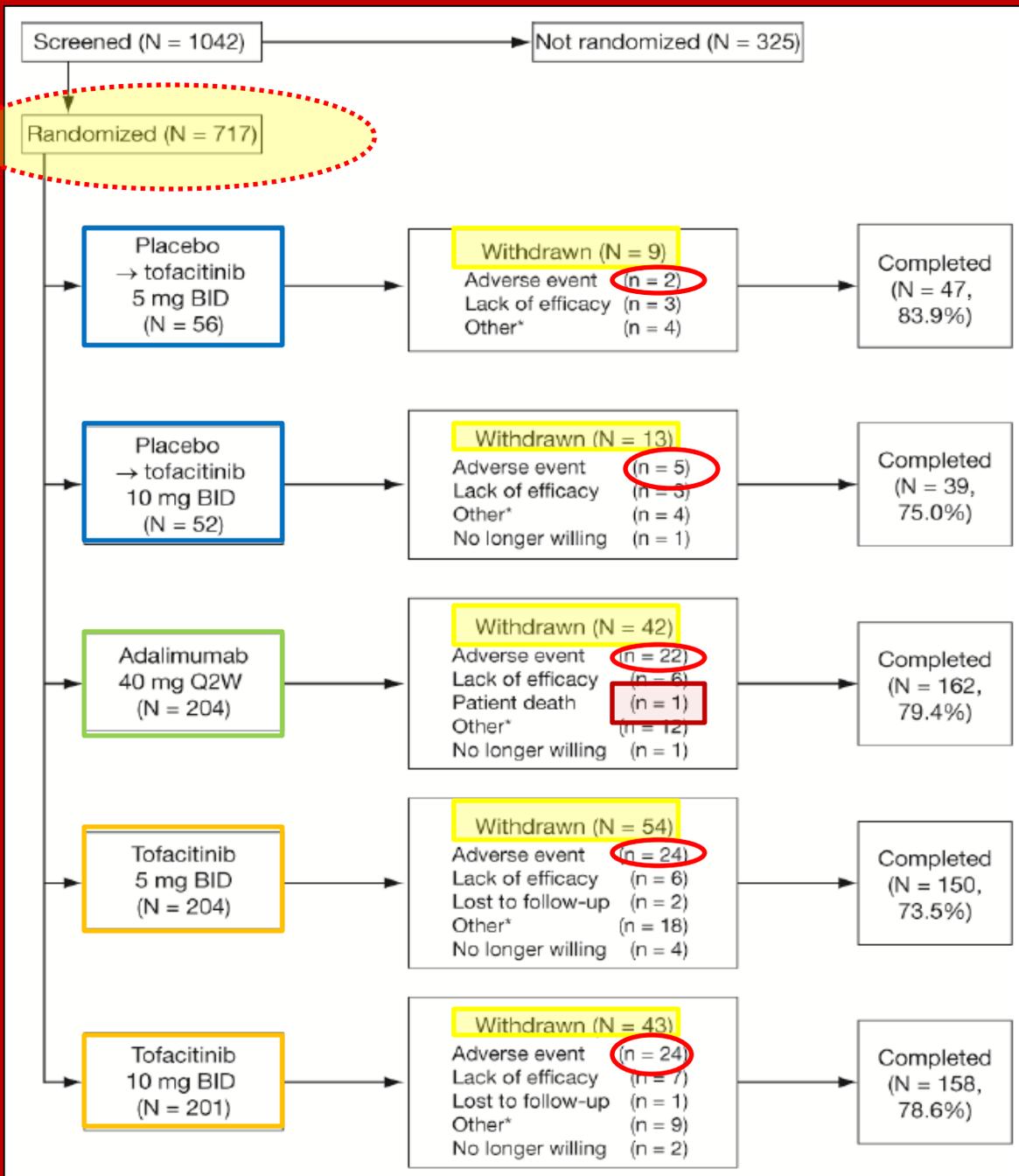
Variable	Months 0–3			
	Placebo (N=108)	Tofacitinib, 5 mg (N=204)	Tofacitinib, 10 mg (N=201)	Adalimumab 40 mg (N=204)
Adverse events — no. (%)				
Patients with treatment-emergent adverse events	51 (47.2)	106 (52.0)	94 (46.8)	105 (51.5)
Patients with serious adverse events	2 (1.9)	12 (5.9)	10 (5.0)	5 (2.5)
Patients with serious infection events	1 (0.9)	3 (1.5)	4 (2.0)	0
Discontinuation of study drug owing to adverse event	3 (2.8)	14 (6.9)	10 (5.0)	10 (4.9)

Durante el ensayo, las Infecciones serias ocurrieron en:

- 3,4% **tofacitinib 5 mg** (7 de los 204 Pacientes)
- 4,0% **tofacitinib 10 mg** (8 de 201 Pacientes)
- 1,5% **adalimumab** (3 de 204 Pacientes)

# Interrupción del Tratamiento 0-3m

- 6,9% grupo 5 mg tofacitinib
- 5,0% grupo 10-mg tofacitinib
- 4,9% grupo adalimumab
- 2,8% grupo placebo



Un total de los **556** pacientes **(77,5%)** completaron los 12 meses estudio

Consort diagram

# Defunciones

- Se registraron dos defunciones
  - I. Una en el grupo de **tofacitinib 5-mg**, 14 días después de que la paciente completó el tratamiento.
  - II. Uno en la grupo de **adalimumab**.

**Hubo dos casos de tuberculosis pulmonar (ambos en el grupo de 10 mg tofacitinib).**

**Ningún caso de tuberculosis extrapulmonar u otras infecciones oportunistas mayores.**

DISCUSSION

Los resultados reportados mostraron que tofacitinib, cuando se administra con metotrexato, fue superior al placebo respecto a todos los resultados clínicos.

**La magnitud de las respuestas de eficacia a los 12-meses del estudio fue similar con los tres tratamientos activos.**

Por lo tanto, en esta población de estudio y en relación a los resultados de eficacia se informó que la **eficacia clínica de tofacitinib fue numéricamente similar a la observada con adalimumab.**

- ✓ **La inclusión de adalimumab permitió estimar la eficacia y la seguridad relativa de tofacitinib.**

El riesgo de efectos adversos, incluyendo eventos adversos graves y eventos infecciosos graves, fue mayor en los pacientes tratados con tofacitinib que en los que recibieron placebo, en el 3º mes.

**CONCLUSIONS**

Los eventos adversos fueron más frecuentes con tofacitinib que con placebo.

La tuberculosis pulmonar se desarrolló en dos pacientes en el grupo tofacitinib 10 mg.

Tofacitinib se asoció con un aumento en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad y con reducciones en los recuentos de neutrófilos.

# En conclusión

- En este estudio aleatorizado, de fase 3 que involucra a los pacientes con artritis reumatoidea que presentaron una respuesta incompleta al metotrexato

**La eficacia de 5 mg o 10 mg de tofacitinib administra dos veces diaria fue significativamente superior a la del placebo y numéricamente similar a la de adalimumab**

➤ Supported by Pfizer.

➤ Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at [NEJM.org](http://NEJM.org)

- Gracias!