

TOFACITINIB PER LE MALATTIE INTESTINALI CRONICHE INFIAMMATORIE

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

La rettocolite ulcerosa (RUC) e la malattia di Crohn (MC) sono le due forme principali di malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Sono patologie ad andamento cronico o ricorrente, che si presentano con periodi di latenza alternati a fasi di riacutizzazione (1). Nella RUC le lesioni infiammatorie sono limitate al colon, mentre nella MC l'infiammazione può colpire qualsiasi regione del tratto gastrointestinale. Negli ultimi decenni si è osservato un aumento dell'incidenza di MICI e parallelamente sono stati compiuti progressi sostanziali nella comprensione dell'eziologia e della patogenesi della malattia (2). L'ipotesi patogenetica prevede il coinvolgimento di una serie di fattori quali: la predisposizione genetica, fattori ambientali, disbiosi intestinale e alterazioni della risposta del sistema immunitario innato e adattativo (2). La terapia farmacologica è mirata a spegnere l'infiammazione intestinale, attraverso l'inibizione di processi coinvolti nell'attivazione della cascata infiammatoria e del sistema immunitario. In passato le MICI erano sottoposte ad un trattamento standard che prevedeva due differenti classi di farmaci, gli steroidi e gli immunosoppressori. L'avvento alla fine degli anni '90 dei farmaci biologici come l'infliximab, bloccante il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), ha modificato profondamente l'approccio terapeutico, migliorando sostanzialmente la qualità della vita dei pazienti e modificando la progressione della malattia (4). La buona selettività terapeutica dell'infliximab verso le molecole infiammatorie coinvolte nelle MICI (IFN- α , IFN- β , IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21 e IL-23) e il buon rapporto costo-beneficio consentono al paziente di evitare la tradizionale terapia con cortisone e immunosoppressori e ridurre decisamente gli effetti collaterali. Tuttavia, circa il 30% dei pazienti trattati con anti-TNF- α non risponde al trattamento biologico e circa un terzo di essi nel corso del primo anno presenta un calo della risposta terapeutica. Inoltre, la somministrazione di questi farmaci può associarsi allo sviluppo di eventi avversi, al punto da precluderne un'ulteriore somministrazione (5). Tra i fattori patogenetici delle MICI vi è una risposta disfunzionale immunitaria responsabile della sovraregolazione di varie citochine pro-infiammatorie, molte delle quali trasmettono il segnale attraverso JAK. Le Janus chinasi JAK è una famiglia di tirosino-chinasi che trasduce segnali mediati dalle citochine attraverso la via metabolica JAK-STAT. Considerando il ruolo svolto da tali chinasi nella patogenesi delle MICI, negli ultimi anni si è giunti a identificarle come potenziali bersagli terapeutici. Una strategia promettente nel trattamento delle MICI prevede dunque l'inibizione JAK bloccando così più vie di segnalazione delle citochine, interrompendo il ciclo dell'infiammazione e modulando la risposta immunitaria. Il **tofacitinib** è un potente e selettivo inibitore delle JAK, recentemente approvato dalla FDA per il trattamento di soggetti adulti con RUC ad attività moderata-severa.

JAK-STAT PATHWAY

La via di segnalazione delle JAK/STAT partecipa alla regolazione delle risposte cellulari alle citochine ed ai fattori di crescita. Tramite le proteine *Janus Kinasi* (JAKs) e le *proteine trasduttrici del segnale ed attivatore della trascrizione* (STATs), la via trasduce il segnale generato dall'attività delle citochine e dei fattori di crescita, a una risposta intracellulare provocata dalla migrazione nel nucleo cellulare delle proteine STAT attivate (6). In risposta al legame con il ligando il recettore va incontro a dimerizzazione. La formazione del dimero recettoriale attiva le proteine JAKs. Quest'ultime fosforilano alcuni residui di tirosina dei recettori dimerizzati, creando dei siti di interazione per le proteine STAT. Le STAT si legano con alta affinità ai recettori fosforilati per mezzo di specifici "moduli" contenuti all'interno della loro sequenza. Il più comune di questi è il cosiddetto dominio SH2 (*SRC homology region 2*) che riconosce e lega corte sequenze amminoacidiche contenenti una tirosina fosforilata. Le proteine STAT, vengono a loro volta fosforilate, promuovendo così la loro dimerizzazione. I dimeri formati da due molecole di STAT fosforilate sono in grado di agire nel nucleo cellulare, dove regolano l'espressione genica, generando l'effetto biologico finale (6).

TRIAL DI EFFICACIA I

L'efficacia di tofacitinib è stata valutata inizialmente in uno studio clinico di fase II in doppio cieco, controllato verso placebo, nel quale sono stati randomizzati 194 adulti con RUC ad attività moderata-severa (7). L'attività della malattia è stata definita utilizzando il Mayo Score che valuta lo stadio di colite ulcerosa sulla base di quattro componenti: frequenza di defecazione, sanguinamento rettale, valutazione endoscopica e giudizio complessivo. Per ciascun componente il punteggio varia da zero (valore normale o patologia inattiva) a 3 (attività grave). I pazienti arruolati nello studio avevano un punteggio da 6 a 12 sulla scala di Mayo, e sono stati randomizzati a ricevere placebo o una delle quattro dosi di tofacitinib (0.5; 3; 10 o 15 mg due volte al giorno) per 8 settimane. La colonscopia o la sigmoidoscopia flessibile sono state eseguite all'inizio dello studio clinico e nuovamente dopo 8 settimane. L'endpoint primario era la risposta clinica a 8 settimane, definita come una diminuzione di almeno 3 punti sulla scala di Mayo e una riduzione del 30% dei valori basali, che deve comprendere una diminuzione del punteggio per il sanguinamento rettale di almeno 1 punto o un punteggio assoluto per il sanguinamento rettale non superiore a 1. Gli endpoint secondari, anche a 8 settimane, includevano la remissione clinica (un punteggio di Mayo pari a 0-2), la risposta endoscopica (diminuzione di 1 punto nel subscore endoscopico) e il tasso di remissione endoscopica. L'endpoint primario è stato raggiunto dal 32% (P = 0.39), dal 48% (P = 0.55), dal 61% (P = 0.10) e dal 78% (P <0.001) dei pazienti trattati con tofacitinib rispettivamente alle dosi di 0.5 mg, 3 mg, 10 mg e 15 mg, rispetto al 42% dei pazienti trattati con placebo. La remissione clinica si è ottenuta nel 13% (P = 0.76), 33% (P = 0.01), 48% (P <0.001) e

41% ($P < 0.001$) dei pazienti trattati con tofacitinib rispettivamente alle dosi di 0.5 mg, 3 mg, 10 mg e 15 mg, vs il 10% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Coerentemente, anche il tasso di risposta endoscopica era significativo nel gruppo trattato con tofacitinib alla dose di 15 mg rispetto al gruppo placebo (78% vs 46%, $P = 0.001$). Mentre il tasso di remissione endoscopica a 8 settimane (punteggio endoscopico di Mayo pari a 0) è risultato significativo con le tre dosi più alte di tofacitinib; 18% ($P = 0.01$), 30% ($P < 0.001$) e 27% ($P < 0.001$) dei pazienti che hanno ricevuto il farmaco attivo alle dosi rispettivamente di 3 mg, 10 mg e 15 mg vs il 2% dei pazienti trattati con placebo. L'efficacia del farmaco per il trattamento dei soggetti adulti con RUC da moderatamente a gravemente attiva è stata altresì dimostrata in quattro studi clinici correlati fra loro, che hanno valutato sia la capacità del farmaco di indurre la remissione di malattia che la sua azione nel mantenerla a lungo termine (lo studio **OCTAVE**, acronimo del programma di sviluppo clinico del farmaco *Oral Clinical Trials for tofacitinib in ulcerative colitis*). I due studi OCTAVE Induction 1 e 2, hanno valutato i tempi del miglioramento sintomatico nei pazienti con RUC attiva trattati con tofacitinib, e l'effetto del trattamento in pazienti con e senza precedente fallimento della terapia con inibitori del TNF (TNFi), steroidi per via orale o azatiopurina/6-mercaptopurina. Negli studi OCTAVE Induction 1 e 2 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo ($n=234$) o tofacitinib 10 mg BID (due volte al giorno) ($n=905$) per otto settimane (8). L'endpoint primario era il mantenimento della remissione. Gli endpoint secondari, sempre a 8 settimane, includevano: la remissione clinica (un punteggio di Mayo pari a 0-2), la risposta endoscopica (diminuzione di 1 punto nel subscore endoscopico) e il tasso di remissione endoscopica. **Nello studio OCTAVE Induction 1** è stato evidenziato come il farmaco alla dose di 10 mg, somministrato per via orale due volte al giorno, sia stato capace entro l'ottava settimana di trattamento di indurre la remissione di malattia nel 18.5% dei pazienti rispetto all'8.2% dei pazienti che hanno ricevuto placebo ($P = 0.007$). **In OCTAVE Induction 2** la remissione clinica si è verificata nel 3.6% dei pazienti trattati con placebo e nel 16.6% nel gruppo con tofacitinib 10 mg ($P < 0.001$). In OCTAVE 1, il 15.6% dei pazienti trattati con placebo ha soddisfatto i criteri per la remissione endoscopica rispetto al 31.3% dei pazienti nel gruppo tofacitinib 10 mg ($P < 0.001$). In OCTAVE 2, la remissione endoscopica si è verificata nell'11.6% dei pazienti nel gruppo placebo rispetto al 28.4% nel gruppo tofacitinib 10 mg (10).

TRIAL DI SICUREZZA

La sottopopolazione di pazienti che ha raggiunto la remissione dopo otto settimane di terapia di induzione con tofacitinib 10 mg (studi OCTAVE 1 e 2) è stata inclusa nello studio OCTAVE Sustain. In quest'ultimo trial, un totale di 593 pazienti sono stati randomizzati in tre bracci: placebo ($n = 198$), tofacitinib 5 mg BID ($n = 198$) e tofacitinib 10 mg BID ($n = 197$). La remissione clinica a 52 settimane è stata raggiunta dall'11.1% dei pazienti trattati con placebo, dal 34.3% dei pazienti trattati con tofacitinib alla dose di 5 mg BID ($P < 0.001$) e dal 40.6%

di quelli trattati con tofacitinib 10 mg BID ($P < 0.001$). La guarigione delle mucose (punteggio endoscopico di Mayo < 2) a 52 settimane si è verificata in un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con tofacitinib. Tra i pazienti trattati con 5 e 10 mg di tofacitinib, il 37.4 e il 45.7% ha soddisfatto i criteri di guarigione della mucosa, rispettivamente contro il 13.1% nei pazienti che hanno ricevuto il placebo ($P < 0.001$ per entrambi i confronti). Pertanto, nel trattamento a lungo termine, il tofacitinib ha aumentato il tasso di remissione clinica ed endoscopica tra i pazienti che inizialmente hanno risposto alla terapia. Un'ulteriore analisi ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tofacitinib nei pazienti che nei trial OCTAVE Induction 1 e 2 e OCTAVE Sustain non hanno raggiunto l'induzione della remissione, definiti non-responders all'induzione (IndNR). I non-responders sono stati inclusi nello studio tuttora in corso OCTAVE Open (9). Nello studio OCTAVE Open è stata valutata la risposta clinica, la guarigione delle mucose e la remissione al secondo e al dodicesimo mese dello studio. Nei non-responders portati a tofacitinib 10 mg, la risposta clinica, la guarigione della mucosa e i tassi di remissione sono stati, rispettivamente, 75.8%, 55.4% e 40.4% al secondo mese, e 67.5%, 53.6% e 43.4% al dodicesimo mese. Il profilo di sicurezza di tofacitinib 10 mg BID in questo gruppo è stato generalmente coerente con quello osservato nella popolazione complessiva dello studio. In conclusione, l'aumento della dose a 10 mg BID ha consentito di recuperare la risposta clinica nella maggior parte dei soggetti (circa 3/4 dei pazienti) entro il secondo mese e il farmaco è stato ben tollerato, senza nuove indicazioni di sicurezza. L'interpretazione del tasso di eventi avversi è limitata dalla dimensione ridotta del campione. Nello studio OCTAVE Induction 1, il 56.5% dei pazienti trattati con tofacitinib alla dose di 10 mg e il 59.8% di quelli trattati con placebo ha presentato eventi avversi (AEs), con una percentuale di pazienti colpiti da AEs gravi del 3.4% nel gruppo tofacitinib vs il 4.1% nel gruppo placebo. Nello studio OCTAVE Induction 2, gli AEs si sono verificati nel 54.1% del gruppo tofacitinib e nel 52.7% dei pazienti sottoposti a placebo, mentre gli AEs gravi hanno interessato rispettivamente il 4.2% e l'8.0% dei pazienti. In OCTAVE Sustain, gli AEs si sono verificati nel 72.2% e nel 79.6% dei pazienti trattati con tofacitinib rispettivamente alle dosi di 5 mg e 10 mg vs il 75.3% dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi avversi più comuni erano nasofaringite, artralgia e mal di testa. Nello stesso studio gli AEs gravi hanno interessato il 5,1% e il 5,6% dei pazienti trattati con tofacitinib rispettivamente alle dosi di 5 mg e 10 mg vs il 6.6% di coloro che avevano ricevuto placebo e includevano: polmonite, infezione da herpes zoster, ascesso anale, infezione da *Clostridium difficile*, e perforazioni gastrointestinali (in pazienti che assumevano steroidi come terapia concomitante). Negli studi OCTAVE, 5 pazienti trattati con tofacitinib (3 negli studi di induzione e 2 negli studi di mantenimento) hanno presentato un aumentato rischio di disturbi cardiovascolari. Inoltre, sono stati rilevati innalzamenti dei parametri lipidici (colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi) sin dal primo mese di inizio del trattamento (10). Al momento della sospensione del farmaco i parametri lipidici sono tornati ai valori basali. Nei pazienti sottoposti a trattamento con tofacitinib sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici. In tali pazienti una modifica del regime di trattamento, come la riduzione della

dose di farmaco o l'interruzione di tofacitinib ha portato alla diminuzione o alla normalizzazione dei valori. Nei pazienti in trattamento con tofacitinib si è osservato un aumento dell'incidenza di alcuni tumori (linfomi e neoplasie cutanee), ciò può essere conseguente al meccanismo d'azione del farmaco, che causa la soppressione del sistema immunitario. Negli studi OCTAVE, il cancro della pelle non melanoma (NMSC-Non-Melanoma Skin Cancer) si è verificato in 6 pazienti (2 nello studio di induzione e 4 nello studio di mantenimento), di cui 5 nei gruppi tofacitinib e 1 nel gruppo placebo (10). Secondo i dati disponibili un numero maggiore di pazienti con RUC sottoposti a trattamento con tofacitinib presentava AEs e AEs gravi rispetto ai riceventi placebo, tuttavia il tasso di incidenza non ha raggiunto valori significativi. Gli studi clinici su tofacitinib hanno mostrato un buon profilo di sicurezza, ma il campione di popolazione di questi studi non era abbastanza alto da affermare che il farmaco è sicuro. Inoltre, la durata del follow-up negli studi sulle RUC non ha permesso di valutare eventuali effetti a lungo termine; quindi, sono necessarie ulteriori indagini.

CONCLUSIONI

Tofacitinib rappresenta un approccio promettente per il trattamento della RUC, tuttavia tale beneficio non è stato ugualmente riscontrato nei pazienti con MC. Il suo meccanismo d'azione, essendo la prima *small molecule* utilizzata nel campo delle MICI, pone il farmaco in una posizione eccezionale per la futura gestione delle RUC, tuttavia, sono necessarie maggiori evidenze cliniche. La continua ricerca di inibitori JAK più specifici (incluso lo studio clinico di fase III in corso per filgotinib in RUC [NCT02914522] e MC [NCT02914561] potrebbe di fatto espandere le opzioni di trattamento disponibili.

PUNTI CHIAVE

- *Le evidenze attuali suggeriscono che tofacitinib ha soddisfatto gli endpoint di efficacia*
- *Il trattamento con tofacitinib ha evidenziato un numero maggiore di pazienti con eventi avversi rispetto ai riceventi placebo, tuttavia il tasso di incidenza delle reazioni avverse non ha raggiunto valori significativi*
- *Sono necessari ulteriori studi al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del tofacitinib a lungo termine*

BIBLIOGRAFIA

1. Ordàs I, Eckman L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; 380: 1606-1619.
2. Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP et al. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21:912-22.
3. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; Feb 1;310(3): G155-62.
4. Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Curr. Opin. Gastroenterol.* ^{SEP}2014; 30(4), 378–384.
5. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(7), 601–608.
6. Coskun M, Salem M, Pedersen J et al. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*. 2013; 76:1-8.
7. Sandborn WJ, Ghosh S, Pané's J et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(7), 616–624.
8. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(18), 1723–1736.
9. William J. Sandborn, Julian Panes, Geert R. D'Haens, Bruce E. Sands, Chinyu Su, Michele Moscariello, Thomas V. Jones, Ronald D. Pedersen, Gary S. Friedman, Nervin Lawendy, Gary Chan. DOP023 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: up to 4.4 years of safety data from global clinical trials. 2018; *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(1-16), S045–S046.
10. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al.; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017; **376**:1723–36.