

DATI SULLA SICUREZZA DEL TOFACITINIB NELLA RETTOCOLITE ULCEROSA DOPO 4 ANNI DI TRIALS CLINICI

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

Tofacitinib è un farmaco che inibisce le Janus chinasi (JAK), una famiglia di tirosin chinasi che trasducono segnali mediati da citochine. Nello specifico, tofacitinib va ad inibire le sottofamiglie JAK1 e JAK3, e pertanto modula la risposta immunitaria attraverso una sottoregolazione delle citochine infiammatorie. È stato di recente approvato in diversi Paesi per il trattamento della rettocolite ulcerosa (RCU) [1]. In due studi identici di fase 3, controllati con placebo e della durata di 8 settimane, la dose di tofacitinib di 10 mg, due volte al giorno, ha dimostrato di indurre la remissione della RCU in maniera significativamente maggiore rispetto al placebo. Nella stessa patologia, i dosaggi di tofacitinib 5 e 10 mg, due volte al giorno, hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo in uno studio di mantenimento, di fase 3, controllato con placebo, della durata di 52 settimane [2]. L'efficacia e la sicurezza di tofacitinib sono attualmente in corso di valutazione continua, nell'ambito di uno studio di estensione (NCT01470612; OCTAVE Open). Tofacitinib è stato precedentemente approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide ed in questa patologia abbiamo dati di sicurezza accumulati durante 9 anni di utilizzo in oltre 7000 pazienti [3]. Uno studio appena pubblicato sulla rivista *Clinical Gastroenterology and Hepatology* ha condotto un'analisi integrata dei dati provenienti da tutti gli studi clinici condotti con tofacitinib in RCU, focalizzando l'attenzione sugli eventi avversi legati al farmaco, con particolare attenzione ad infezioni opportunistiche, infezione da herpes zoster, neoplasie ed eventi cardiovascolari [4].

METODI DELLA RICERCA

Sono stati presi in considerazione i dati dei pazienti con RCU trattati con placebo, tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno, sia negli studi di fase 2 che di fase 3, nonché negli studi di estensione (*open label extension*, OLE). La sicurezza è stata analizzata nell'ambito, quindi, di tre coorti: a) la coorte di pazienti in fase di induzione, provenienti dagli studi di fase 2 e 3, che assumevano placebo o tofacitinib 10 mg due volte al giorno, per un periodo di 8 settimane; b) la coorte di pazienti in fase di mantenimento, provenienti dagli studi di fase 2 e 3 (OCTAVE Sustain, NCT01458574), che assumevano placebo o tofacitinib 5 o 10 mg, due volte al giorno, per 52 settimane; c) la coorte di pazienti totale, comprendente tutti i pazienti che erano stati esposti a tofacitinib nell'ambito della sperimentazione clinica in RCU (induzione, mantenimento e OLE). Le proporzioni di pazienti con eventi avversi, eventi avversi gravi

ed interruzioni causate da eventi avversi sono state calcolate per ciascuna coorte. Le infezioni severe sono state definite come qualsiasi infezione che richiedesse terapia antimicrobica per via parenterale, o ricovero in ospedale per il trattamento, o presentavano altri criteri che richiedevano che l'infezione fosse classificata come evento avverso grave. I pazienti con un'infezione severa erano costretti ad abbandonare lo studio e seguire un follow-up appropriato.

RISULTATI DELLA RICERCA

Pazienti

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti presenti nelle tre coorti erano sovrapponibili. Nella coorte totale di pazienti, la durata del trattamento era fino a 4.4 anni (mediana 1.4 anni, range 0-4.4 anni). La maggior parte dei pazienti nella coorte totale (n=971; 83.9%) aveva assunto tofacitinib 10 mg, due volte al giorno, per la maggior parte della durata degli studi clinici.

Eventi avversi

Nella coorte di induzione, le proporzioni dei pazienti con eventi avversi (placebo, 55%; tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 54.9%), eventi avversi gravi (placebo, 6.4%; tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 3.8%) ed interruzione del farmaco a causa di eventi avversi (placebo, 5%; tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 3.8%) erano simili nel confronto tra farmaco e placebo. Nella coorte di mantenimento, le proporzioni dei pazienti con eventi avversi (placebo, 75.3%, tofacitinib 5 mg due volte al giorno, 72.2%, tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 79.6%) e eventi avversi gravi (placebo, 6.6%; tofacitinib 5 mg due volte al giorno, 5.1%, tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 5.6%) erano simili nel confronto tra farmaco e placebo. Nella coorte di induzione, gli eventi avversi più frequenti sono stati cefalea (placebo, 6.7%, tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 7.8%) e nasofaringite (placebo, 5.0%; tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 6%). Nella coorte di mantenimento, gli eventi avversi più frequenti sono stati nasofaringite (placebo, 5.6%, tofacitinib 5 mg due volte al giorno, 9.6%, tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 13.8%) e peggioramento della RCU (placebo, 35.9%; tofacitinib 5 mg due volte ogni giorno, 18.2%, tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 14.8%).

Decessi

Nell'intero programma tofacitinib per RCU si sono verificati 4 decessi: un paziente che aveva ricevuto tofacitinib 10 mg due volte al giorno in fase di induzione è deceduto per dissezione di aneurisma aortico; 3

pazienti in trattamento con tofacitinib in fase OLE, alla dose di 10 mg due volte al giorno, sono deceduti rispettivamente per angiosarcoma epatico, leucemia mieloide acuta ed embolia polmonare nel contesto di un colangiocarcinoma metastatizzato nel peritoneo.

Infezioni severe

Nella coorte di induzione, infezioni severe si sono verificate più frequentemente con tofacitinib (0.9%) rispetto al placebo (0%). I tassi di incidenza per le infezioni gravi erano simili tra i gruppi di trattamento nella coorte di mantenimento e nella coorte totale, ed in particolare in quest'ultima il tasso di incidenza di infezioni severe era di 2.0 (intervallo di confidenza [IC] al 95%, 1.4 – 2.8). Nella coorte totale di pazienti, sono stati segnalati 4 tipi di infezioni severe ricorrenti: appendicite (n = 4), ascesso anale (n = 2), grave episodio di herpes zoster (n = 3) e infezione da *Clostridium difficile* (n = 2). Nessuna di queste infezioni severe comunque ha portato al decesso dei pazienti. Sulla base dell'analisi di regressione, il peso corporeo (≥ 90 kg è stato identificato come un fattore di rischio significativo per le infezioni gravi (hazard ratio [HR], 2.3, IC 95%, 1.1-4.8; P = 0.0318).

Herpes zoster

Nella coorte di mantenimento, il tasso di incidenza di Herpes zoster era numericamente più alto nei pazienti con un dosaggio di 5 mg di tofacitinib due volte al giorno, rispetto al placebo, e statisticamente più alto al dosaggio di 10 mg di tofacitinib due volte al giorno rispetto al placebo, suggerendo una dose-dipendenza del rischio di Herpes zoster nei pazienti trattati con tofacitinib. Nella coorte totale di pazienti, si sono verificati 18 casi di Herpes zoster. I fattori significativamente associati ad un maggior rischio di sviluppare Herpes zoster sono stati l'età avanzata (HR, 1.6; CI 95%, 1.3–1.9; P < .0001), la razza asiatica (HR, 6.5, CI 95%, 3.6–10.9; P = 0.0455) ed il precedente fallimento di una terapia con anti-TNF alpha (HR, 1.9; IC 95%, 1.2–3.2; P = 0.0112).

Infezioni opportunistiche

Nella coorte totale di pazienti, sono stati segnalati 22 casi di infezioni opportunistiche in 21 pazienti, ed in 18 di questi casi (81.8%) si trattava di Herpes zoster. I restanti casi sono stati: 1 caso di colite da Cytomegalovirus, 1 di Criptococchi polmonare, 1 di Istoplasmosi ed 1 di epatite da Cytomegalovirus. Il tasso di incidenza di infezioni opportunistiche nella coorte totale di pazienti è stato di 1.3 (CI 95%, 0.8–2.0). Anche in questa categoria di eventi avversi, l'età avanzata ha rappresentato il maggior fattore di rischio (HR, 1.5; CI 95%, 1.2–2.1; P= 0.0040).

Neoplasie

Nella coorte totale, 11 pazienti avevano sviluppato tumori maligni (escluso il *non melanoma skin cancer* NMSC), tutti durante la fase OLE. Di questi 11 pazienti, 8 avevano ricevuto un precedente trattamento con anti-TNF alpha, e tutti avevano ricevuto un precedente trattamento con tiopurine. Non c'era un pattern specifico nei tipi di neoplasia osservati, con 1 caso riportato per ciascuno dei seguenti tumori: cancro cervicale, angiosarcoma epatico, colangiocarcinoma, leiomiomasarcoma cutaneo, linfoma associato al virus Epstein-Barr, carcinoma a cellule renali, trombocitemia essenziale, leucemia mieloide acuta, adenocarcinoma del colon, cancro ai polmoni e carcinoma mammario. Nella coorte totale di pazienti, il tasso di incidenza di neoplasie (escluso NMSC) era stato di 0.7 (95% IC, 0.3-1.2).

Non melanoma skin cancer (NMSC)

Nella coorte totale di pazienti, il tasso di incidenza di NMSC è stato di 0.7 (95% IC, 0.3-1.2), e ha interessato 11 pazienti, 6 dei quali avevano una storia precedente di NMSC, 10 avevano assunto precedentemente immunosoppressori e 10 farmaci anti-TNF alpha. Cinque pazienti avevano un carcinoma a cellule squamose, 4 pazienti avevano un carcinoma a cellule basali e 2 avevano sia carcinoma a cellule squamose che cellule basali. Tutti i pazienti con carcinoma a cellule squamose presentavano precedente esposizione a tiopurine, e la maggior parte aveva una precedente storia di NMSC.

Eventi cardiovascolari

Nella coorte complessiva, il tasso di incidenza di eventi cardiovascolari era 0.2 (IC 95%, 0.1-0.6) 4 pazienti avevano avuto tali eventi. Tutti e 4 i casi (ictus emorragico, dissezione aortica, sindrome coronarica acuta e infarto del miocardio) sono stati segnalati come eventi avversi gravi. L'evento di dissezione aortica ha provocato la morte, l'evento emorragico ha provocato l'interruzione permanente del tofacitinib ed è stato segnalato come ancora in corso a dicembre 2016. L'infarto del miocardio e gli eventi della sindrome coronarica acuta hanno portato alla sospensione temporanea di tofacitinib e si sono poi risolti. Sulla base della storia medica, sono stati identificati fattori di rischio cardiovascolare preesistenti per la sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio ed ictus emorragico.

Perforazione gastrointestinale (GI)

Nella coorte totale di pazienti, il tasso di incidenza della perforazione GI è stato di 0.2 (IC 95%, 0.0-0.5), sulla base di 3 pazienti con tale evento. Tutte e 3 le perforazioni GI sono state considerate eventi avversi gravi. Un paziente che ha ricevuto 10 mg di tofacitinib due volte al giorno in fase di induzione ha presentato una

perforazione nel colon discendente, verificatasi in un contesto di infiammazione attiva da RCU, uso concomitante di corticosteroidi ed una recente endoscopia. Un paziente in fase OLE, che aveva ricevuto concomitanti farmaci anti-infiammatori non steroidei, ha manifestato un quadro di appendicite, che è stata complicata con perforazione GI. Un paziente in fase OLE ha subito una perforazione del sigma, che si è verificata nel contesto del linfoma da virus Epstein-Barr descritto in precedenza e con recente assunzione di steroidi ed esecuzione di endoscopia.

Anomalie dei parametri di laboratorio

Non sono state segnalate anomalie di laboratorio di rilievo, fatta eccezione per l'aumento dei livelli lipidici nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto al placebo.

CONCLUSIONI

Questa analisi integrata sulla sicurezza degli studi clinici condotti in RCU con tofacitinib, comprendente i dati di 1157 pazienti trattati per un periodo fino a 4.4 anni, ha dimostrato che il tofacitinib era generalmente ben tollerato. Proporzioni simili di pazienti con eventi avversi e gravi eventi avversi sono state osservate nei gruppi placebo e tofacitinib, sia nella coorte di induzione che di mantenimento, e le infezioni e le neoplasie gravi non sono risultate frequenti. Nella coorte totale di pazienti, il profilo di sicurezza di tofacitinib era generalmente simile a quello degli anti-TNF alpha, eccetto per il tasso di incidenza più alto di Herpes zoster. Questa maggiore probabilità di evento Herpes zoster era già stata segnalata nel contesto di trattamento con tofacitinib per altre patologie, ed in questa analisi condotta in pazienti con RCU si è messa in evidenza una correlazione con il dosaggio. Con questa eccezione, il tofacitinib ha evidenziato un profilo di sicurezza in linea con quello mostrato dagli altri farmaci biologici negli studi attualmente disponibili. La farmacovigilanza resta tuttavia l'unico strumento per meglio delineare la tollerabilità di tofacitinib in termini di eventi avversi ed eventi avversi seri [5-8].

TAKE HOME MESSAGES

- Il rischio di sviluppare Herpes Zoster è aumentato nei pazienti con rettocolite ulcerosa in trattamento con tofacitinib in maniera dose-dipendente
- L'incidenza di eventi avversi come infezioni severe, infezioni opportunistiche, neoplasie ed eventi cardiovascolari non aumenta con una durata prolungata della terapia
- Il profilo di sicurezza della terapia con tofacitinib nella rettocolite ulcerosa è sovrapponibile a quanto emerso nelle altre patologie di utilizzo del farmaco

BIBLIOGRAFIA

1. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57:5023–5038
2. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1723–1736.
3. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1253–1262.
4. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov 23. pii: S1542-3565(18)31278-3.
5. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369:699–710.
6. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142:257–265.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:85–95.
8. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476.