

SICUREZZA CARDIOVASCOLARE E TOFACITINIB NEI PAZIENTI CON RETTOCOLITE ULCEROSA

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

Tofacitinib è una molecola di recente introduzione per il trattamento della rettocolite ulcerosa (RCU), appartenente alla classe degli inibitori delle Janus chinasi (JAK) [1]. La sua efficacia è stata dimostrata in tre studi clinici controllati, di induzione, di fase 2/3, durati 8 settimane ciascuno, e successivamente da uno studio di fase 3, di mantenimento, della durata di 52 settimane [2]. Attualmente, l'efficacia a lungo termine di tofacitinib in RCU è in corso di valutazione, al dosaggio di 5 e 10 mg, due volte al giorno, nell'ambito di uno studio di estensione (OLE) [3]. Nei pazienti con psoriasi e artrite reumatoide è stata riscontrata l'associazione tra assunzione di tofacitinib ed un aumento, dose-dipendente, dei lipidi sierici [4,5], senza tuttavia una concomitante maggiore predisposizione agli eventi cardiovascolari [6]. Sebbene un incremento dose-dipendente e reversibile dei lipidi sierici sia stato osservato anche nei pazienti con RCU [1], l'effetto del tofacitinib sul rischio di eventi avversi cardiovascolari in tali pazienti non è al momento noto. Un recente articolo, pubblicato sulla rivista *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, ha preso in esame gli effetti del tofacitinib sui livelli sierici di lipidi, sui marcatori di infiammazione sistemica e sull'incidenza di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti con RCU arruolati negli studi clinici nell'ambito del programma di sviluppo del tofacitinib [7].

DISEGNO DELLO STUDIO

Sono stati analizzati i risultati provenienti da tre coorti di pazienti: la coorte di pazienti in fase di induzione (studio OCTAVE 1 e 2), nell'ambito di studi di fase 2 e 3, che assumevano placebo o tofacitinib 10 mg due volte al giorno, per un periodo di 8 settimane; la coorte di pazienti in fase di mantenimento, provenienti dagli studi di fase 2 e 3 e quindi immessi nello studio chiamato OCTAVE Sustain, che assumevano placebo o tofacitinib 5 o 10 mg, due volte al giorno, per 52 settimane; la coorte di pazienti attualmente in terapia con 5 mg di tofacitinib in aperto, nell'ambito dello studio a lungo termine OCTAVE Open [1-3]. Oltre ai parametri vitali, sono stati visionati i valori di proteina C reattiva (PCR), colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, nonché il rapporto tra colesterolo totale e HDL, il rapporto tra LDL e HDL, al tempo zero e alla 8° settimana, per gli studi di induzione, ed alla 52° settimana per lo studio di

mantenimento. Gli eventi cardiovascolari sono stati definiti come infarto del miocardio, ictus, o decesso causato da un problema cardiovascolare (come infarto del miocardio acuto, morte cardiaca improvvisa, scompenso cardiaco, procedure correlate ad eventi cardiovascolari, arteropatia periferica), e sono stati valutati per tutti i pazienti coinvolti negli studi con tofacitinib (OCTAVE 1 e 2, Sustain e Open). È stato utilizzato il Reynolds Risk Score (RRS) per predire il rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni: si tratta di uno score basato su età, pressione sanguigna, abitudine al fumo, valori di colesterolo totale, HDL, PCR, e familiarità per patologie cardiache [8,9]. Uno score RRS di 5 corrisponde al 5% di rischio di insorgenza di un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Lo score RRS è stato calcolato al tempo zero e alla 8° settimana, per stabilire se il tofacitinib fosse in grado di alterare il rischio di eventi cardiovascolari nel lungo termine.

RISULTATI DELLO STUDIO

La popolazione presa in esame in totale era rappresentata da 1157 pazienti, e la maggior parte (83%) di loro aveva assunto tofacitinib alla dose di 10 mg, due volte al giorno. Nessuna differenza si osservava al baseline tra il gruppo di pazienti trattati con placebo e quelli trattati con tofacitinib compresse da 10 mg/ due volte al giorno, relativamente ai valori di PCR. Alla 8° settimana, il valore medio di PCR si riduceva di -5.1 mg/l nei pazienti trattati con tofacitinib, rispetto al valore medio di -1.3 mg/l di riduzione nei pazienti trattati con placebo. Inoltre, si notava una correlazione inversa tra la riduzione della PCR e l'aumento dei lipidi, che era statisticamente significativa sia nel gruppo placebo che nel gruppo tofacitinib. Nel periodo di mantenimento, i valori di colesterolo totale, colesterolo HDL e colesterolo LDL rimanevano elevati nei pazienti trattati con tofacitinib, in particolare nei pazienti trattati con il dosaggio di 10 mg due volte al giorno, rispetto al 5 mg, due volte al giorno. Per quanto concerne i trigliceridi, invece, essi si mostravano aumentati nel braccio di trattamento 10 mg, due volte al giorno, ma non in quello 5 mg/ due volte al giorno. Nel gruppo di pazienti che, pur avendo assunto tofacitinib durante le 8 settimane di induzione, venivano randomizzati a placebo durante il mantenimento, il profilo dei lipidi sierici tornava sovrapponibile ai valori del baseline. Alla 8° settimana, nel gruppo di pazienti in trattamento con tofacitinib si osservava un incremento nell'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), che correlava positivamente con l'aumento dei lipidi sierici; questo non si riscontrava nel gruppo placebo. Gli eventi avversi di tipo cardiovascolare verificatisi durante il periodo di osservazione, sul totale di 1157 pazienti, sono stati poco frequenti; calcolando il rischio in termini di tasso di incidenza per 100 anni di esposizione, si evidenziava un valore di 0.24 (intervallo di confidenza IC 95% 0.07-0.62), rispetto al valore di 0.51 (IC 95% 0.31-0.79) riportato come tasso di incidenza di eventi avversi cardiovascolari in pazienti affetti da RCU trattati con

agenti anti-TNF alpha [10]. Relativamente al dosaggio di tofacitinib, non si documentava alcuna differenza in termini di eventi cardiovascolari (tasso di incidenza 0.64 nel gruppo 10 mg due volte al giorno vs tasso di incidenza 0.68 nel gruppo 5 mg due volte al giorno). In totale, risultavano 5 eventi cardiovascolari su 1157 pazienti. Un paziente andava incontro a dissezione aortica, con esito infausto, ma a giudizio degli sperimentatori tale evento non era da considerarsi legato al tofacitinib. Un caso di ictus emorragico conduceva a sospensione definitiva del trattamento con tofacitinib. Un episodio di sindrome coronarica acuta ed uno di infarto del miocardio, invece, venivano affrontati con una temporanea sospensione della somministrazione di tofacitinib, con ripresa del farmaco alla risoluzione dell'evento avverso e completamento dello studio. Su 1157 pazienti facenti parte della coorte di osservazione, solo il 6.1% riceveva farmaci per la dislipidemia al baseline e l'1.5% richiedeva un aumento del dosaggio durante lo studio. Relativamente al valore medio di RSS, al baseline questo era 2.4 ± 4.9 nel gruppo placebo e 2.2 ± 3.9 nel gruppo in trattamento con tofacitinib 10 mg, due volte al giorno; alla 8° settimana, 2.2 ± 4.4 nel gruppo placebo e 2.1 ± 4.0 nel gruppo in trattamento con tofacitinib 10 mg, due volte al giorno. Non vi era, pertanto, alcuna differenza nei due bracci di trattamento.

CONCLUSIONI

Questo studio ha valutato l'effetto del trattamento con tofacitinib sulle concentrazioni sieriche di lipidi, marcatori di infiammazione ed incidenza di eventi cardiovascolari, in pazienti arruolati nel programma globale di sviluppo clinico del tofacitinib in RCU. Al baseline, la maggior parte dei pazienti non presentava un rischio cardiovascolare né stava ricevendo farmaci ipolipemizzanti. Attualmente, le indicazioni prescrittive del tofacitinib raccomandano che si effettui un controllo del profilo lipidico a 4-8 settimane dall'inizio della terapia [11]. Infatti, l'assunzione di tofacitinib 10 mg due volte al giorno si è associata ad un aumento dose-dipendente nei valori di colesterolo totale, HDL e LDL. Tale aumento correlava con la riduzione dei valori di PCR e con l'incremento del BMI. In questo studio il rischio cardiovascolare è stato esaminato mediante lo score RSS, ed il suo valore medio risultava relativamente invariato dopo 8 settimane di trattamento con tofacitinib, suggerendo che il rischio cardiovascolare a 10 anni previsto non era influenzato dal concomitante incremento dei lipidi sierici osservato. È interessante notare che, nei pazienti ri-randomizzati a placebo dopo le prime 8 settimane di induzione con tofacitinib, i valori di colesterolo totale, HDL e LDL rientravano. Questo a sostegno dell'ipotesi che la dislipidemia indotta da tofacitinib sia reversibile alla sospensione del farmaco. Nel periodo di mantenimento, i valori di colesterolo totale, HDL e LDL risultavano aumentati nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto al placebo, sia alla dose di 5 che 10 mg due volte al giorno. Questo incremento si manteneva stabile per tutta la durata del trattamento, a

differenza dei pazienti trattati con placebo nei quali si osservavano valori di lipidi sierici sovrapponibili a quelli del baseline. Da notare, tuttavia, che il rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL, così come quello tra colesterolo LDL e colesterolo HDL, che sono normalmente utilizzati come predittori di rischio cardiovascolare poiché più attendibili rispetto ai valori assoluti [12], restavano invariati rispetto al baseline nel gruppo tofacitinib così come nel gruppo placebo. Indubbiamente, il verificarsi di eventi cardiovascolari è stato un evento raro (solo 4 casi su un totale di 1157 pazienti trattati), e questi eventi non hanno comunque mostrato una condizione di dose-dipendenza; inoltre, 2 dei 4 eventi (dissezione aortica e ictus emorragico) non sono tradizionalmente considerati come legati alla dislipidemia, quanto piuttosto a fattori emodinamici come gli elevati valori di pressione arteriosa.

TAKE HOME MESSAGES

- *Un aumento reversibile dei lipidi sierici è stato osservato con tofacitinib in pazienti affetti da RCU*
- *Gli eventi cardiovascolari in questa categoria di pazienti sono estremamente rari, non sono dose-dipendenti ed il rischio a 10 anni non è influenzato*
- *La loro incidenza è sovrapponibile a quella riscontrata durante terapia con tofacitinib in altre patologie e durante terapia con altri agenti biologici per RCU*

BIBLIOGRAFIA

1. Sandborn, W.J., Ghosh, S., Panes, J. et al, Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367:616–624
2. Sandborn, W.J., Su, C., Sands, B.E. et al, Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1723–1736
3. Lichtenstein, G.R., Loftus, E.V. Jr., Bloom, S. et al, Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: open-label, long-term extension study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112
4. Gladman, D.D., Charles-Schoeman, C., McInnes, I.B. et al, Changes in lipid levels and incidence of cardiovascular events following tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis: an integrated analysis across phase 3 and long-term extension studies. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1243–1245
5. Kremer, J.M., Bloom, B.J., Breedveld, F.C. 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 vs placebo. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1895–1905
6. Cohen, S.B., 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
7. Sands, B.E., Taub, P.R., Armuzzi, A., et al, Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 May 8. pii: S1542-3565(19)30491-4
8. Ridker, P.M., Buring, J.E., Rifai, N. et al, Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007;297:611–619
9. Ridker, P.M., Paynter, N.P., Rifai, N. et al, C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation.* 2008;118:2243–2251
10. Pfizer Inc. FDA Advisory Committee Meeting sNDA 203214 Briefing Document. (Available at: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM599514.pdf> Date accessed: September 6, 2019)
11. Pfizer Inc. XELJANZ prescribing information. (Available at <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959> Date accessed: September 6, 2019)
12. Fernandez, M.L., Webb, D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *J Am Coll Nutr.* 2008;27:1–5