

TOFACITINIB BIJ COLITIS ULCEROSA

IBD richtlijn Nederlandse Vereniging Maag-Darm-Leverziekten

Module: nieuwe geneesmiddelen

Datum final: 27-1-2020

Tofacitinib (Xeljanz®) is een oraal toegediend geneesmiddel met een selectieve remming van de janus kinase (JAK) familie. De JAK-familie bestaat uit vier intracellulaire tyrosine kinases; JAK1, JAK2, JAK3 en tyrosine kinase 2 (TYK2). Tofacitinib remt in humane cellen selectief JAK1 en JAK3 en in mindere mate JAK2. Nadat een cytokine zich aan het extracellulaire deel van zijn eigen receptor heeft gebonden, zullen JAK-moleculen zich aan het intracellulaire deel van deze receptor binden. Door (auto)fosforylering worden zogenoemde 'signal-transducers-and-activators-of-transcription' (STATs) geactiveerd, die naar de celkern migreren en expressie van verschillende targetgenen reguleren (JAK-STAT-signaaltransductieroute). JAK-remming zal de autofosforylering tegengaan en daarmee uiteindelijk leiden tot een vermindering van cytokineproductie.[1] De JAK-STAT route speelt een belangrijke rol bij zowel aangeboren als verworven immuniteit en hematopoëse, en is betrokken bij verschillende cellulaire processen zoals celgroei, differentiatie, migratie, celoverleving en immuunrespons. [1] Door het gebruik van tofacitinib wordt de signaaltransductie van verschillende voornamelijk pro-inflammatoire interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) en interferon I en γ geremd.[1]

Het indicatiegebied van tofacitinib is matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa bij volwassenen die onvoldoende hebben gereageerd of intolerant waren voor conventionele behandeling *ofwel* voor een biologisch middel.

De registratie is gebaseerd op drie studies: twee identieke inductie studies (OCTAVE I en II) en een onderhoudstudie (OCTAVE Sustain). Patiënten met matig-ernstige colitis ulcerosa met eerder ineffectiviteit van, of intolerantie voor tenminste 1 corticosteroïd, immuunmodulerend of biologisch middel mochten deelnemen aan de inductiestudies. Primair eindpunt van de studie was klinische remissie bij week 8, gedefinieerd als een totale Mayo score ≤ 2 , geen subscore >1 en een rectaal bloedverlies subscore van 0. Het percentage anti-TNF-naïeve patiënten was in beide inductie-trials iets meer dan 50%. In de OCTAVE 1 inductie trial was er na 8 weken sprake van klinische remissie in 18,5% (placebo 8.2%, berekende number needed to treat (NNT) 9.7) en in de OCTAVE 2 inductie trial was er na 8 weken klinische remissie in 16,6% (placebo 3,6%, berekende NNT 7.7). Er was een vergelijkbaar effect bij anti-TNF naïeve patiënten en patiënten die wel voorheen anti-TNF hadden gehad. De OCTAVE Sustain trial onderzocht patiënten die in

OCTAVE 1 of 2 een klinische respons hadden, gedefinieerd als vermindering van 3 punten en tenminste 30 % in de totale Mayo score ten opzicht van baseline bij inductie, en een vermindering in subscore rectaal bloedverlies van tenminste 1 punt, of een absolute subscore van 0 of 1. Na 52 weken werd het primaire eindpunt van klinische remissie bereikt in 34,3% bij patiënten die tweemaal daags 5 mg kregen, 40,6% bij patiënten tweemaal daags 10 mg kregen en 11,1% in de placebogroep. Het verschil tussen tweemaal daags 10 mg en tweemaal 5 mg was niet significant. In de groep niet anti-TNF naïeve patiënten was er wel vaker effect bij een dosering van tweemaal daags 10 mg. In totaal startten 1161 patiënten met de inductiestudies (614 patiënten in OCTAVE 1 en 547 patiënten in OCTAVE 2), waarvan 593 patiënten konden worden gerandomiseerd in de onderhoudstudie. Van de 395 patiënten die tofacitinib kregen in de onderhoudsstudie, bleven er 148 in remissie na 52 weken.[2]

Er werd een statistisch significant verschil gezien in de kwaliteit van leven op week 8 in de inductie-trials en week 52 in de onderhoudsbehandeling-trials.[3]

In een post-hoc analyse van OCTAVE 1 en 2 werd een statistisch significante verbetering van symptomen gezien na drie dagen met tofacitinib vergeleken met placebo, wat een snelle werking van het medicijn impliceert.[4]

De aanbevolen dosis is 10 mg, tweemaal daags toegediend als inductie gedurende 8 weken en 5 mg tweemaal daags toegediend als onderhoud. Hierbij dient te worden opgemerkt dat tofacitinib in de fase-3 studies als monotherapie werd voorgeschreven. Bij patiënten die eerder met anti-TNF werden behandeld kan volgens het label worden overwogen om de tweemaal daags 10 mg dosering als onderhoudsbehandeling voort te zetten. De fabrikant beveelt aan om bloedbeeld, inclusief leukocytdifferentiatie, nierfunctie en levertesten vóór start, na 4-6 weken en daarna elke 3 maanden te controleren. Bij afwijkingen in bloedbeeld, nier- of levertesten dient de dosering te worden aangepast of dient het medicijn te worden gestaakt.

De meest voorkomende bijwerkingen bij onderhoudsbehandeling zijn nasofaryngitis, hoofdpijn en artralgieën. Er worden vaker infecties gezien bij tofacitinib vergeleken met placebo. Met name een verhoogd risico op herpes zoster (1,5% bij 5 mg onderhoud, 5,1% bij 10 mg onderhoud

vergeleken met 0,5% bij placebo) in het bijzonder bij ouderen (>65 jaar), Aziaten en patiënten die eerder niet reageerden op anti-TNF.[2] De herpes zoster verloopt meestal mild, lijkt dosisafhankelijk en leidt meestal niet tot staken van de therapie.[5] Bij een ernstige infectie dient de behandeling onderbroken te worden.

Tevens was er een statistisch significant verschil in stijging van de lipiden waarden in de behandelde groep vergeleken met placebo.[2] Derhalve adviseert de fabrikant om 8 weken na start van de behandeling de lipidenparameters te controleren en een eventuele hyperlipidemie volgens klinische richtlijnen te behandelen. Na het staken van de behandeling keren de lipidenwaarden weer terug naar de beginwaarden. Er is nog geen aangetoond effect op cardiovasculaire events, maar mogelijk is de follow-up tijd in de beschikbare cohorten hiervoor nog te kort. De bijwerkingen van het medicijn bij het gebruik voor colitis ulcerosa zijn vergelijkbaar met bijwerkingen zoals gezien bij reumatoïde artritis en psoriasis.[6-8] De recente melding dat het gebruik van tofacinitib (in een dosering van tweemaal per dag 10mg) ter behandeling van (oudere) patiënten met reumatoïde artritis en tenminste 1 cardiovasculaire risicofactor is geassocieerd met trombo-embolische events en overlijden, dient te leiden tot terughoudendheid van behandeling met deze dosis bij CU patiënten, zeker indien er naast de (actieve) darmontsteking nog andere risicofactoren voor trombo-embolische verschijnselen zijn (bijvoorbeeld een trombo-embolische event in het verleden, aanwezigheid van maligniteit, bekende stollingsstoornis of gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptie). Voor patiënten met reumatoïde artritis wordt alleen behandeling met tweemaal daags 5mg geadviseerd. Absolute contra-indicaties zijn een (bekende) overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen, ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C score), actieve tuberculose of ernstige infecties.

Langetermijngegevens (> 1 jaar) ten aanzien van veiligheid en bijwerkingen bij het gebruik van tofacinitib voor colitis ulcerosa zijn beperkt en vergelijkbaar met de veiligheid en bijwerkingen bij reumatoïde artritis en biologicals bij colitis ulcerosa, behalve een hoger risico op herpes zoster.[9] Voor psoriasis en reumatoïde artritis zijn er meer studies, en worden er vooralsnog geen andere bijwerkingen of risico's gerapporteerd dan in de registratie-studies, behalve de eerder genoemde

mogelijke associatie met trombose en overlijden bij tweemaal daags 10mg in reumatoïde artritis.[6-8]

De halfwaardetijd van tofacitinib is 3 uur. Leeftijd, geslacht, gewicht en ziekteactiviteit hebben geen effect op de plasmaconcentratie van tofacitinib. De plasmaconcentratie is stabiel gedurende de inductiefase en onderhoudsbehandeling en verlies van effectiviteit blijkt niet gerelateerd aan een daling van de plasmaconcentratie tijdens de behandeling.[2]

Er zijn thans onvoldoende gegevens om de veiligheid van tofacitinib tijdens zwangerschap en lactatie te kunnen beoordelen, derhalve is het medicijn vooralsnog gecontra-indiceerd. In de zeer beperkte beschikbare data zijn er echter geen effecten van prenatale blootstelling aan tofacitinib op zwangerschap en pasgeborenen vastgesteld.[10]

Bij patiënten met reumatoïde artritis werd alleen een verminderde respons gezien op pneumokokkenvaccinatie bij het gebruik van tofacitinib in combinatie met methotrexaat[11]. Er was geen verminderde respons op de influenzavaccinatie[11]. Ook bij psoriasis werd onder tofacitinib een adequate immuunrespons gezien 4 weken na tetanus- en pneumokokkenvaccinatie.[12] Levende vaccins zijn gecontra-indiceerd. Het wordt aanbevolen om voor start van de behandeling alle immunisaties volgens vigerende vaccinatierichtlijnen te documenteren en waar nodig aan te vullen. Vanwege het verhoogde risico op herpes zoster kan overwogen worden om voor start van de behandeling te vaccineren met het levende varicella zoster vaccin in oudere patiënten die eerder een *varicella zoster*-infectie hebben doorgemaakt (ouder dan 50-60 jaar). Starten van de tofacitinib moet na vaccinatie 4 weken worden uitgesteld. Seronegatieve patiënten voor VZV hebben een risico op een klinische infectie na deze vaccinatie en vaccineren is waarschijnlijk niet aan te raden. Levende vaccins dienen tenminste vier weken voor start van de behandeling gegeven te zijn.

Voordelen van tofacitinib zijn de orale toediening, snelle klinische respons, de korte halfwaardetijd en afwezigheid van immunogeniciteit tegen het medicijn. De precieze plaatsbepaling van het medicijn in het behandelalgoritme van colitis ulcerosa kan op basis van de beperkte literatuur niet worden vastgesteld. Hoewel in de literatuur wordt gesuggereerd dat

op basis van de data van registratietrials er zowel een plaats kan zijn bij de biological-naïeve als de biological-refractaire patiënt [13]

Referenties

1. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2017) JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 13 (7):693-703.
2. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panes J, Octave Induction OI, Investigators OS (2017) Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 376 (18):1723-1736.
3. Panes J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, Zhang H, Yarlas A, Bayliss M, Maher S, Cappelleri JC, Bushmakina AG, Rubin DT (2018) Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis* 12 (2):145-156.
4. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, Woodworth DA, Zhang H, Friedman GS, Lawendy N, Quirk D, Nduaka CI, Su C (2018) Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. doi:S1542-3565(18)30709-2
5. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, Lawendy N, Thorpe AJ, Nduaka CI, Su C (2018) Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 24 (10):2258-2265.
6. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KL, Charles-Schoeman C, Thirunavukkarasu K, DeMasi R, Geier J, Kwok K, Wang L, Riese R, Wollenhaupt J (2017) 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* 76 (7):1253-1262.
7. Fleischmann R, Wollenhaupt J, Takiya L, Maniccia A, Kwok K, Wang L, van Vollenhoven RF (2017) Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. *RMD Open* 3 (2):e000491. doi:10.1136/rmdopen-2017-000491
8. Valenzuela F, Korman NJ, Bissonnette R, Bakos N, Tsai TF, Harper MK, Ports WC, Tan H, Tallman A, Valdez H, Gardner AC (2018) Tofacitinib in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: long-term safety and efficacy in an open-label extension study. *Br J Dermatol* 179 (4):853-862.
9. Sandborn WJ, Panes J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G (2019) Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17 (8):1541-1550.
10. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, Zhang H, Graham D, Clowse MEB, Feldman SR, Baumgart DC (2018) Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. doi:5047917 [pii]10.1093/ibd/izy160
11. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, Gomez-Reino J, Soma K, Mebus C, Wilkinson B, Hodge J, Fan H, Wang T, Bingham CO, 3rd (2016) The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75 (4):687-695.

12. Winthrop KL, Korman N, Abramovits W, Rottinghaus ST, Tan H, Gardner A, Mukwaya G, Kaur M, Valdez H (2018) T-cell-mediated immune response to pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) and tetanus toxoid vaccine in patients with moderate-to-severe psoriasis during tofacitinib treatment. *J Am Acad Dermatol* 78 (6):1149-1155 e1141.
13. Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L (2018) Positioning Tofacitinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 24 (10):2106-2112.
14. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G (2018). 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. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035. [Epub ahead of print]