

Anna Solarska-Półchłopek^{1, 2}, Edyta Zagórowicz^{1, 2}

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²Klinika Gastroenterologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Tofacytinib w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Tofacitinib for therapy of ulcerative colitis

STRESZCZENIE

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która istotnie wpływa na jakość życia chorego, wymaga zwykle stałego leczenia farmakologicznego, a w przypadku jego niepowodzenia — kolektomii. W ciężkich postaciach choroby standardem terapii są przeciwciała monoklonalne, a od

niedawna również tofacytinib, nowy lek immunosupresyjny będący inhibitorem kinaz janusowych. W artykule przedstawiono opis przypadku chorego leczonego tofacytinibem oraz aktualne dane na temat skuteczności, zasad i bezpieczeństwa terapii tym preparatem.

Gastroenterologia Kliniczna 2020, tom 12, nr 2, 31–37

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, tofacytinib, opis przypadku

ABSTRACT

Ulcerative colitis is a chronic autoaggressive disease that strongly affects the quality of life, usually requires chronic medical treatment or colectomy in case of its failure. In severe course of the disease monoclonal antibodies are standard therapy. A new immunosuppressant, tofacitinib, has

recently become an option, which mechanism of action comprises inhibition of Janus kinases. The article presents a case report on a patient treated with tofacitinib along with current data on efficacy and safety of the treatment.

Gastroenterologia Kliniczna 2020, tom 12, nr 2, 31–37

Key words: inflammatory bowel disease, tofacitinib, case report

WSTĘP

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, objawiającą się krwistą biegunką i bólami brzucha, przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji, wymagającą zwykle stałego leczenia preparatami kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyna lub sulfasalazyna) oraz glikokortykosteroidami w okresach w zaostrzeń. Steroidozależność jest wskazaniem do modyfikacji leczenia i rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego tiopurynami lub leczenia biologicznego, przy czym w Polsce leczenie biologiczne jest refundowane dopiero po niepowodzeniu leczenia immunosupresyjnego. Steroido-

oporność (rozumiana jako brak odpowiedzi na dożylnie leczenie steroidami w odpowiednich dawkach) jest również wskazaniem do leczenia biologicznego, gdyż tiopuryny nie mają zastosowania w indukcji remisji. Niepowodzenie leczenia biologicznego oznacza konieczność wykonania kolektomii.

Leki biologiczne, które mają potwierdzoną skuteczność w indukcji i podtrzymaniu remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, to przeciwciała anti-TNF (*tumour necrosis factor*), wedolizumab, a od niedawna również ustekinumab.

Niestety, aż u około 40% pacjentów obserwuje się pierwotny brak odpowiedzi na indukcyjne leczenie preparatami anti-TNF, a kolejne 23–46% pacjentów utraci ją w prze-

Adres do korespondencji:

Anna Solarska-Półchłopek
Klinika Gastroenterologii
Onkologicznej
Narodowy Instytut Onkologii
— PIB
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: anna.solarska@yahoo.com

biegu leczenia podtrzymującego [1]. Na leczenie indukcyjne wedolizumabem nie odpowie około połowa pacjentów, a 43% utraci odpowiedź w przebiegu leczenia podtrzymującego lekiem w dawce standardowej [2]. W przypadku ustekinumabu prawie 40% pacjentów nie odpowie na leczenie indukcyjne, a dalsze 32% utraci odpowiedź w trakcie leczenia podtrzymującego [3].

Uzasadnione są zatem próby poszukiwania i stosowania nowych leków wykazujących skuteczność w tej chorobie. Takim lekiem jest tofacytynib, doustny inhibitor kinazy janusowej, lek o udowodnionej skuteczności w indukcji remisji oraz leczeniu podtrzymującym WZJG u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie, w tym immunosupresyjne, lub leczenie biologiczne nie przyniosło efektu.

OPIS PRZYPADKU

Dwudziestodwuletni pacjent z rozpoznaniem w 2017 roku WZJG o rozległym zasięgu, ze steroidozależnością i opornością na kilkumiesięczne leczenie azatiopryną oraz z nawracającym zakażeniem *Clostridium difficile* w wywiadach został skierowany do ośrodka w połowie 2018 roku z zamiarem rozpoczęcia leczenia biologicznego.

Dominującym objawem była wtedy krwista biegunka (do 20 wypróżnień na dobę) przy średnioaktywnych zmianach endoskopowych (Mayo 2). Rozpoczęto leczenie infliksymabem i uzyskano poprawę kliniczną oraz endoskopową (zmniejszenie nasilenia zmian w jelicie grubym do Mayo 1), ale po redukcji dawki metyloprednizolonu objawy kliniczne znów się nasiliły. Z tego powodu zdecydowano o zmianie leku na wedolizumab. Pacjent otrzymał cztery dawki, z czasową poprawą kliniczną, a następnie pogorszeniem przy utrzymywaniu się aktywnych zmian zapalnych w jelicie.

Na tym etapie z leków skutecznych w terapii WZJG pozostał wówczas jedynie tofacytynib, który w Polsce dotąd nie był refundowany. Udało się jednak pozyskać ilość leku niezbędną do próby indukcji remisji. Po wykluczeniu przeciwwskazań pacjent zaczął leczenie tofacytynibem w dawce 2×10 mg dziennie wraz z profilaktycznie zaleconą

enoksaparyną podskórną w dawce 60 mg dziennie. Na kontrolnej wizycie, która odbyła się po pierwszych 2 tygodniach leczenia, pacjent zaraportował istotną poprawę, którą zauważył już po kilku dniach.

Po 8 tygodniach leczenia pacjent był wolny od objawów choroby. W badaniu endoskopowym zmiany zapalne miały niewielkie nasilenie (Mayo 1) i ograniczone były do esicy i odbytnicy, a w pozostałym odcinkach jelita widoczne były zmiany pozapalne. Wobec poprawy klinicznej i endoskopowej zdecydowano o kontynuacji leczenia w dawce podtrzymującej 2×5 mg dziennie; w kolejnych tygodniach udało się zakończyć steroidoterapię. Po 5 miesiącach leczenia stężenie kalprotektyny wynosiło 115 $\mu\text{g/g}$. Pacjent nadal przyjmuje tofacytynib i pozostaje w remisji klinicznej od prawie roku.

W badaniach laboratoryjnych obserwowano zmniejszenie leukocytozy posteroidej (z 17,08 G/l do 7,37 G/l) oraz wzrost cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*) z wyjściowego 127 mg/dl do 164 mg/dl i cholesterolu całkowitego z 216 mg/dl do 287 mg/dl pod koniec okresu indukcji remisji i 239 mg/dl podczas leczenia podtrzymującego, a także wzrost stężenia triglicerydów ze 122 mg/dl do 177 pod koniec okresu indukcji remisji i 143 w trakcie leczenia podtrzymującego. Transaminazy i stężenie kreatyniny w trakcie leczenia pozostawały w normie.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOFACYTYNIBU

Tofacytynib jest selektywnym inhibitorem kinaz z rodziny JAK (*Janus kinase*), który hamuje szlak wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału JAK/STAT (*signal transducer and activator of transcription*), wpływający na wiele procesów komórkowych — ich wzrost, proliferację, różnicowanie, apoptozę i procesy odpornościowe. Szlak ten jest aktywowany przez różne cytokiny i czynniki wzrostu (m.in. IL-2 [*interleukine*], IL-4, TNF- α , IFN- γ [*interferone gamma*]), które, łącząc się z receptorem i aktywując go, doprowadzają do fosforylacji i aktywacji JAK, a w efekcie także STAT. Przekazują także sygnał do wnętrza komórki, doprowadzając do transkrypcji odpowiednich genów [4].

Tofacytynib jest inhibitorem przede wszystkim JAK1 i JAK3, a w mniejszym stopniu także JAK2.

SCHEMAT LECZENIA

W leczeniu indukcyjnym stosuje się tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie przez 8 tygodni. W razie potrzeby (przy częściowej odpowiedzi) okres podawania tej dawki można wydłużyć do 16 tygodni, ale w przypadku braku odpowiedzi po 16 tygodniach leczenie należy zakończyć. W terapii podtrzymującej leczenie kontynuuje się w dawce 5 mg 2 × dziennie [5].

BADANIA KLINICZNE

Skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (aktywność choroby w skali Mayo 6–12 pkt, aktywność endoskopowa w skali Mayo co najmniej 2 pkt i nasilenie krwawienia z odbytu co najmniej 1 pkt) oceniano w czterech wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby — badaniach OCTAVE Induction 1 i 2 dotyczących leczenia indukcyjnego, badaniu OCTAVE Sustain w leczeniu podtrzymującym oraz OCTAVE Open — długoterminowym badaniu kontynuacyjnym.

W badaniach dotyczących leczenia indukcyjnego — OCTAVE Induction 1 i 2 — pierwszorzędnym punktem końcowym była remisja kliniczna w 8. tygodniu leczenia definiowana jako aktywność choroby w skali Mayo ≤ 2 pkt (przy czym w każdym z parametrów składających na wynik punktacja nie mogła być wyższa niż 1 pkt, a utrzymywanie się widocznej krwi z wypróżnieniami oznaczało brak remisji). Kluczowym drugorzędowym

punktem końcowym była zaś poprawa endoskopowa — w ocenie endoskopowej Mayo 0 lub 1 [6].

W obu badaniach dotyczących leczenia indukcyjnego (OCTAVE Induction 1 i 2) uzyskano remisję i poprawę endoskopową u większego odsetka pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy dziennie niż placebo (odpowiednio 18,5% v. 8,2% i 31,3% v. 15,6% dla badania OCTAVE 1 i 16,6% v. 3,6% i 28,4% v. 11,6% w badaniu OCTAVE 2). Poprawa była widoczna już po 2 tygodniach leczenia indukcyjnego, na pierwszej wizycie zaplanowanej w tych badaniach [6] (tab. 1).

Co ciekawe, nie obserwowano istotnej statystycznie przewagi w skuteczności tofacytynibu w leczeniu indukcyjnym u pacjentów nieotrzymujących wcześniej anty-TNF w porównaniu z tymi, którzy byli wcześniej leczeni tymi lekami, co czyni tofacytynib korzystną opcją dla obydwu grup pacjentów.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w badaniach indukcyjnych OCTAVE Induction 1 i 2, zostali poddani ponownej randomizacji w celu oceny skuteczności tofacytynibu w leczeniu podtrzymującym remisję w ramach badania OCTAVE Sustain. Pierwszorzędnym punktem końcowym w tym badaniu była remisja w 52. tygodniu leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły natomiast poprawa endoskopowa w 52. tygodniu leczenia oraz utrzymanie remisji u pacjentów, którzy ją osiągnęli w trakcie leczenia indukcyjnego bez potrzeby stosowania steroidów w 24. i 52. tygodniu leczenia. Pierwszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe osiągnięto u większego odsetka pacjentów leczonych tofacytynibem w dawkach 5 i 10 mg dwa razy dziennie niż u pacjentów, którzy otrzymywali placebo (tab. 2).

Tabela 1. Odsetki pacjentów, u których osiągnięto punkty końcowe po 8 tygodniach leczenia indukcyjnego w badaniach OCTAVE Induction 1 i 2 [6]

Punkt końcowy	Octave Induction I		Octave Induction II	
	Tofacytynib 10 mg 2×/d. n = 476	Placebo n = 122	Tofacytynib 10 mg 2×/d. n = 429	Placebo n = 112
Remisja	18,5%	8,2%	16,6%	3,6%
Poprawa endoskopowa	31,3%	15,6%	28,4%	11,6%
Remisja endoskopowa	6,7%	1,6%	7,0%	1,8%

Tabela 2. Odsetki pacjentów, u których osiągnięto punkty końcowe w badaniu OCTAVE Sustain [7]

Punkt końcowy	Octave Sustain		
	Tofacytynib 5 mg 2×/d. n = 198	Tofacytynib 5 mg 2×/d. n = 197	Placebo n = 198
Remisja	34,3%	40,6%	11,1%
Poprawa endoskopowa	37,4%	45,7%	13,1%
Utrzymująca się remisja endoskopowa bez steroidów u pacjentów z remisją na początku badania	35,4%	47,3%	5,1%

Otwarte badanie kontynuacyjne OCTAVE Open objęło pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na ośmiotygodniowe leczenie indukcyjne w badaniu OCTAVE Induction 1 lub 2 i otrzymali szansę na przedłużenie indukcji o kolejne 8 tygodni w badaniu OCTAVE Open (otrzymując tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie). U 53% pacjentów po dodatkowych 8 tygodniach leczenia uzyskano odpowiedź kliniczną, a u 14% remisję. Do tego badania kwalifikowano także pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, ale utracili odpowiedź po redukcji dawki do 5 mg dwa razy dziennie w leczeniu podtrzymującym lub po otrzymaniu placebo w badaniu OCTAVE Sustain. Po ośmiotygodniowym leczeniu tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie w badaniu OCTAVE Open udało się uzyskać remisję u 35% pacjentów otrzymujących wcześniej tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie w badaniu OCTAVE Sustain i u 40% pacjentów wcześniej otrzymujących placebo w badaniu OCTAVE Sustain [7].

FARMAKOKINETYKA

Tofacytynib jest lekiem dobrze wchłanianym (maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 0,5–1 godziny od przyjęcia) i szybko eliminowanym z organizmu (czas półtrwania wynosi około 3 godzin). Jest metabolizowany w 70% w wątrobie w większości przez cytochrom CYP3A4, w mniejszym stopniu CYP2C19, a w 30% wydalany w niezmięnionej postaci przez nerki.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugh) tofacytynib nie powinien być stosowany, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzenia-

mi czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) należy zalecać przy prawidłowej czynności wątroby dawkę indukcyjną 2 × 10 mg zmniejszyć do 5 mg 2 razy na dobę, a zalecaną dawkę podtrzymującą 2 × 5 mg zmniejszyć do 5 mg na dobę.

U chorych z przewlekłą chorobą nerek i GFR (*glomerular filtration rate*) > 30 % nie ma konieczności modyfikowania dawki, a u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min należy zredukować dawkę leku w taki sam sposób, jak przy uszkodzeniu wątroby. W badaniach klinicznych nie oceniono stosowania tofacytynibu u osób z zaburzeniami czynności nerek i GFR < 40%.

Warto podkreślić, że dzięki temu, że tofacytynib jest małą cząsteczką pozbawioną immunogenności, powrót do przerwanej leczenia nie niesie ze sobą ryzyka niepożądanych reakcji alergicznych.

BEZPIECZEŃSTWO I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Większość obserwacji dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego w leczeniu tofacytynibem pochodzi z badań prowadzonych u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Ze względu na ryzyko niedokrwistości oraz leukopenii z neutropenią i limfopenią leczenie tofacytynibem wymaga monitorowania morfologii krwi przed rozpoczęciem leczenia, po 4–8 tygodniach od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące [5].

Przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia tofacytynibem u pacjentów z neutropenią < 1000 komórek/mm³, a w przypadku spadku liczby neutrofilii w trakcie leczenia do 500–1000 komórek/mm³ należy zmniej-

szyc dawkę leku do 5 mg/dobę, jeżeli neutropenia wystąpiła w trakcie leczenia dawką 10 mg 2/dobę lub przerwać leczenie w przypadku neutropenii występującej w trakcie leczenia dawką 5 mg 2/dobę. Leczenie może być wznowione po wzroście neutrofilii do > 1000 komórek/mm³. Przeciwwskazane jest także rozpoczynanie leczenia przy stężeniu hemoglobiny < 9 g/dl. Leczenie tofacytynibem powinno być także przerwane w razie spadku stężenia hemoglobiny poniżej 8 g/dl lub o więcej niż 2 g/dl względem wartości wyjściowej.

Ponadto, w trakcie leczenia tofacytynibem może dojść do wzrostu stężenia cholesterolu we frakcjach LDL i HDL (*high-density lipoproteins*) oraz cholesterolu całkowitego i dlatego niezbędna jest kontrola gospodarki lipidowej. Nie ma dotąd danych dowodzących wpływu tych zmian na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Maksymalny wzrost obserwowany jest około 6 tygodnia leczenia. Badanie parametrów gospodarki lipidowej należy przeprowadzić około 8 tygodnia leczenia tofacytynibem. W razie potrzeby należy rozpocząć leczenie hiperlipidemii z użyciem standardowo stosowanych leków w tym wskazaniu.

Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy wykluczyć czynną gruźlicę i zakażenie utajone. Chociaż nie zanotowano do tej pory przypadku gruźlicy u pacjenta leczonego tofacytynibem z powodu WZJG, obserwowano reaktywację gruźlicy u pacjentów leczonych tofacytynibem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Leczenie tofacytynibem jest przeciwwskazane także w innych ciężkich zakażeniach.

W badaniach OCTAVE obserwowano częstsze powikłania infekcyjne u pacjentów leczonych tofacytynibem niż otrzymujących placebo [8], ale większość z tych infekcji miała łagodny lub umiarkowany przebieg [4]. Najczęstsze są zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych oraz układu moczowego. Zwraca uwagę istotnie wyższa i zależna od dawki częstość reaktywacji wirusa *Herpes zoster* i półpaśca u leczonych tofacytynibem w porównaniu z leczonymi placebo. Choroba ma najczęściej łagodny lub umiarkowany, niepowikłany przebieg, poddaje się standardowemu leczeniu przeciwwirusowemu i nie wymaga stałego odstawienia leku [9].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z WZJG przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie były: bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności i wymioty oraz bóle stawów.

W lipcu 2019 roku, w związku z doniesieniami na temat zwiększonego ryzyka zakrzepowo-zatorowego, w tym zatorowości płucnej i zgonu u pacjentów leczonych tofacytynibem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów w dawce 10 mg 2 × dziennie (badanie A3921133), Europejska Agencja ds. Leków oraz amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydały zalecenie, aby nie stosować leku w tej dawce u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym. Należą do nich kobiety przyjmujące złożone hormonalne leki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, osoby z niewydolnością serca, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) w wywiadach, z dziedzicznymi zaburzeniami krzepnięcia, nowotworami złośliwymi oraz w trakcie dużych zabiegów chirurgicznych.

Ponadto FDA wydała zalecenie ograniczenia stosowania tofacytynibu u pacjentów z WZJG do tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie anty-TNF- α , stosowanie leku w najmniejszej skutecznej dawce 5 mg 2 × dziennie w leczeniu podtrzymującym, a w razie konieczności zwiększenia dawki do 10 mg 2 × dziennie, ale stosowanie jej przez najkrótszy możliwy czas, a następnie, po uzyskaniu poprawy ponownie zmniejszenie dawki oraz niestosowanie leku u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym [10]. Ostatecznie w zmodyfikowanej 31 stycznia 2020 roku wersji charakterystyki produktu leczniczego zaleca się, aby zachować ostrożność podczas stosowania tofacytynibu u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, niezależnie od wskazania i dawkowania.

Nie zaleca się natomiast stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG, u których występują czynniki ryzyka ŻChZZ, chyba że nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia.

Ponieważ wiadomo, że nieswoiste choroby zapalne jelita, a zwłaszcza ciężki rzut

WZJG, zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, w standardzie leczenia ciężkiego rzutu choroby jest profilaktyka przeciwzakrzepowa, zalecana również w przypadku unieruchomienia i hospitalizacji z innych powodów. Nie ma natomiast wyraźnych zaleceń, by stosować profilaktykę u pacjentów z aktywną chorobą leczonych ambulatoryjnie, chociaż wiadomo, że część incydentów zakrzepowo-zatorowych występuje właśnie w tej grupie, w tym niedługo po wypisie ze szpitala. Uzasadnione jest zatem, aby każdego pacjenta z większą niż łagodną aktywnością choroby ocenić pod kątem dodatkowych czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i zasadności profilaktyki przeciwzakrzepowej [11].

Jak wspomniano, tofacytinib jest przeciwwskazany u pacjentek w ciąży, a w trakcie leczenia i do 4 tygodni po jego zakończeniu kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. W okresie karmienia stosowanie leku jest także przeciwwskazane. Nie ma natomiast zalecenia antykoncepcji u mężczyzn przyjmujących tofacytinib [5].

Ocena ryzyka onkologicznego w badaniach klinicznych z tofacytinibem wykazała, że najczęstszymi nowotworami były nieczerniakowe nowotwory skóry, które zdiagnozowano u 6 pacjentów w badaniach OCTAVE, ale nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności w częstości występowania nieczerniakowych nowotworów skóry w grupie otrzymującej tofacytinib w porównaniu z grupą placebo.

MIEJSCE TOFACYTINIBU W LECZENIU WZJG

Nie dysponujemy obecnie bezpośrednimi badaniami typu „head to head”, porównującymi tofacytinib z lekami biologicznymi, które pozwoliłyby na lepsze ustalenie pozycji tego pierwszego w schematach leczenia WZJG. Wiadomo jednak na pewno, że tofacytinib jako doustna mała molekula, a więc o niewielkiej immunogenności, o szybkim wchłanianiu i krótkim okresie półtrwania stanowi ciekawą obiecującą opcję terapeutyczną w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym WZJG u pacjentów opornych na konwencjonalne leczenie, którzy nie byli

wcześniej leczeni anty-TNF, jak i tych, którzy na to leczenie nie odpowiedzieli. Wyniki badań klinicznych dowodzą, że tofacytinib pozwala uzyskać remisję kliniczną i endoskopową oraz poprawia jakość życia i umożliwia zakończenie steroidoterapii [12].

TOFACYTINIB REFUNDOWANY PRZEZ NFZ

Od dnia 1 września 2020 roku program terapeutyczny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (B55) oprócz infliksymabu i wedolizumabu obejmuje również tofacytinib, który może być stosowany przez okres maksymalnie 12 miesięcy. Kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu nie uległy zasadniczej zmianie.

Piśmiennictwo:

1. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(1): 24–30, doi: [10.1016/j.autrev.2013.06.002](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.002), indexed in Pubmed: [23792214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792214/).
2. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013; 369(8): 699–710, doi: [10.1056/NEJMoa1215734](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215734), indexed in Pubmed: [23964932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964932/).
3. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019; 381(13): 1201–1214, doi: [10.1056/NEJMoa1900750](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750), indexed in Pubmed: [31553833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553833/).
4. Tran V, Shammas RM, Sauk JS, et al. Evaluating tofacitinib citrate in the treatment of moderate-to-severe active ulcerative colitis: design, development and positioning of therapy. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019; 12: 179–191, doi: [10.2147/CEG.S150908](https://doi.org/10.2147/CEG.S150908), indexed in Pubmed: [31118734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118734/).
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii_pl.pdf.
6. Sandborn WJ, Chinyu S, Sand E. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *NEJM.* 2017; 376: 1723–1736.
7. Rubin DT, Dubinsky M, Lukas M. Tu1729 - Long-term efficacy of tofacitinib in patients who received extended induction therapy: results of the Octave Open Study for tofacitinib delayed responders. *Gastroenterology.* 2019; 156(6).
8. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(8): 1541–1550,

- doi: [10.1016/j.cgh.2018.11.035](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.035), indexed in Pubmed: [30476584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476584/).
9. Colombel JF. Herpes Zoster in Patients Receiving JAK Inhibitors For Ulcerative Colitis: Mechanism, Epidemiology, Management, and Prevention. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24(10): 2173–2182, doi: [10.1093/ibd/izy150](https://doi.org/10.1093/ibd/izy150), indexed in Pubmed: [29788127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788127/).
 10. Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib): Drug Safety Communication - Due to an Increased Risk of Blood Clots and Death with Higher Dose. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinib-drug-safety-communication-due-to-increased-risk-blood-clots-and-death> (26.07.2019).
 11. Papa A, Papa V, Marzo M, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with IBD: a trail still climbing. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(5): 1204–1213, doi: [10.1097/MIB.0000000000000310](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000310), indexed in Pubmed: [25581834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581834/).
 12. Lair-Mehiri L, Stefanescu C, Vaysse T. Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease*. 2019; 10.