

Dorota Sikorska, Włodzimierz Samborski

Chair and Department of Rheumatology and Rehabilitation, Poznan University of Medical Sciences

Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis

ABSTRACT

The dynamic development of modern therapies for rheumatoid arthritis (RA) has been observed in recent years. Most of the new drugs are monoclonal antibodies, which are usually directed against specific proinflammatory cytokines. Unfortunately, despite an undoubted progress in the field of biological treatment, it is estimated that about 20–30% of patients with RA do not receive an adequate response to the treatment used. That is why new solutions are constantly being

sought. Janus kinase inhibitors (JAK) are drugs with a different intracellular mechanism of action. These drugs, due to their innovative mechanism of action, give hope for effective treatment of patients who do not respond to therapy with currently available drugs. One of the representatives of JAK inhibitors is tofacitinib. In this manuscript, we provide information on tofacitinib in the context of RA treatment.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 1: 1–5

Key words: tofacitinib; rheumatoid arthritis; Janus kinase inhibitors

INTRODUCTION

A dynamic development of modern therapies for rheumatoid arthritis has been observed in recent years. Most of the new drugs are monoclonal antibodies, which are usually directed against specific pro-inflammatory cytokines [1, 2]. Unfortunately, despite the undoubted progress in the field of biological treatment, it is estimated that about 20–30% of patients do not show an adequate response to the biological treatment used [1, 3–5]. In addition, it is not always possible to use biological medications in all groups of patients — there are many contraindications for using them. Moreover, due to their protein structure, these medications have to be administered parenterally and their half-life is long [1, 6, 7]. Therefore, medications with a different mechanism of action than only blocking the activity of proinflammatory cytokines are still being searched for. Among the options there are Janus kinase inhibitors (JAK, Janus-activated kinases). They have a totally different mechanism of action — they act through small

molecules, blocking tyrosine kinases (such as JAK1, JAK2, JAK3 and TYK2) that affect intracellular pathways responsible for the so-called inflammatory cascade [8]. In this manuscript, we provide information on tofacitinib in the context of the treatment of rheumatoid arthritis (RA).

TOFACITINIB AS A MEDICATION WITH A DIFFERENT MECHANISM OF ACTION

Currently the development of RA is considered the effect of a combined action of genetic and environmental factors that leads to disturbances of the so-called cytokine network — the activation of many proinflammatory cytokines at the expense of anti-inflammatory cytokines. In this mechanism, the concurrent cellular signal transduction by many cytokines seems to be important. Therefore, it is possible that blocking one of the proinflammatory cytokines does not interrupt the entire inflammatory process in RA [9–11]. That is why other ways of blocking the “cytokine network” in rheumatic diseases raise more and more in-

Correspondence address:
Dorota Sikorska MD, PhD
Chair and Department
of Rheumatology and Rehabilitation,
Poznan University
of Medical Sciences
e-mail: dorota_s8@wp.pl

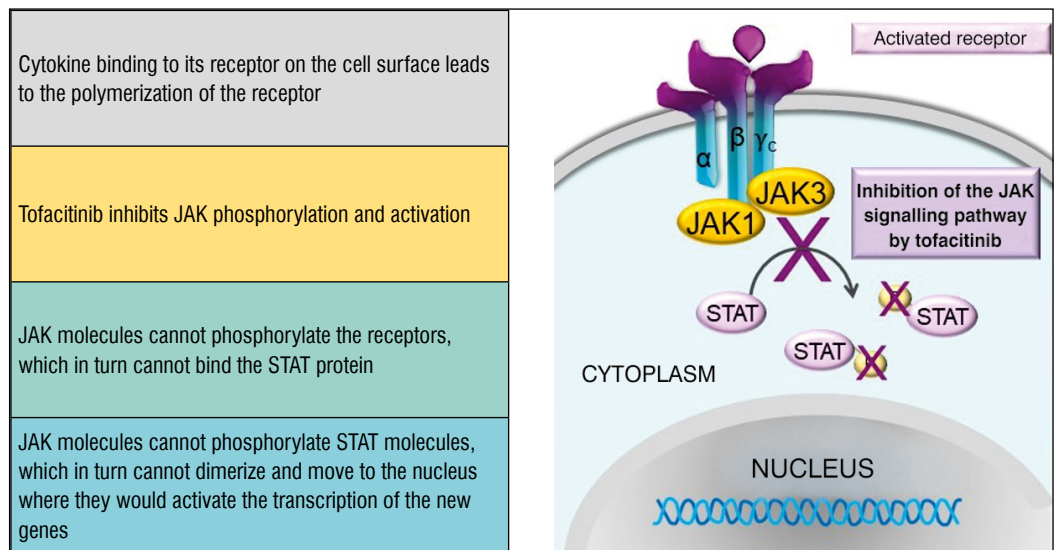


Figure 1. Mechanism of action of tofacitinib

terest. In recent years, blocking Janus kinases has appeared to be very promising [11, 12]. Janus kinases are enzymes involved in signal transduction from cytokine and growth factor receptors that are present in the cell membrane, to inside of the cell. Their function is phosphorylation (activation) of STAT (signal transducer and activator of transcription) proteins that are responsible for further signal transduction to the nucleus, where they initiate the process of protein transcription (Fig. 1).

JAK-STAT signal transduction pathway plays an important role in haematopoiesis, development of inflammatory state and functioning of immune response, probably in the case of RA as well [13–15].

Tofacitinib is a strong selective inhibitor of Janus kinases. In enzymatic tests, tofacitinib inhibits the activity of JAK1, JAK2 and JAK3 kinases and, to a lesser extent, TYK2 as well [16]. Tofacitinib exhibits a high degree of selectivity towards other kinases in the human genome. In human cells, tofacitinib preferentially inhibits signalling of heterodimeric cytokine receptors, to which JAK3 and (or) JAK1 kinases attach, which are characterised by a higher functional selectivity than that of cytokine receptors which transduce signals through pairs of JAK2 kinases. The inhibition of JAK1 and JAK3 kinases by tofacitinib decreases interleukin (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) and interferon type I and type II signalling, which in turn leads to the modulation of immune and inflammatory response. This mechanism seems to be particularly beneficial in the case of rheumatoid arthritis [13–16].

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Tofacitinib is an oral medication. It is absorbed well and its bioavailability after oral administration amounts to 74%. Tofacitinib administration with meals does not significantly affect its absorption [16]. The pharmacokinetic profile of tofacitinib is characterized by rapid absorption (maximum plasma concentration is reached within 0.5–1 hour) and rapid elimination (half-life amounts to approximately 3 hours). Target drug concentration is achieved 24–48 hours after the beginning of treatment. What is more, tofacitinib is characterized by a prolonged pharmacodynamic activity compared to the biological half-life (changes in CRP concentration observed after treatment implementation did not completely disappear within 2 weeks after therapy discontinuation) [16].

Taking into account drug elimination mechanisms, approximately 70% of tofacitinib is metabolised in the liver, whereas 30% of tofacitinib is excreted by kidneys in the form of parent drug. Tofacitinib is mainly metabolized by CYP3A4 isoenzyme and, to a lesser extent, by CYP2C19 isoenzyme. Population pharmacokinetic analysis conducted among patients with RA revealed that systemic exposure (AUC) to tofacitinib in patients with extreme body weight (40 kg, 140 kg) was similar (up to 5%) to the exposure noted in patients weighing approx. 70 kg. It was also estimated that in patients in their 8th decade of life, the AUC value increased by less than 5% compared to the value observed in patients whose average age was 55. It

was assessed that the AUC value in women was lower by 7% in comparison to the value in men. Therefore, it appears that this medication may be safely used in varied groups of patients without the necessity to change the dose. In addition, it is not necessary to adjust the dose of the medication in patients with mild kidney function impairment (eGFR > 30 mL/min/1.73 m²) and mild liver function impairment (Child-Pugh class A) [16].

EFFECTIVENESS AND SAFETY

According to the registration, tofacitinib is indicated for use in patients with active, moderate to severe RA, who are intolerant to one or more conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) or do not show any improvement after administering such drugs [16]. Effectiveness of tofacitinib in RA therapy was confirmed in an extensive clinical trial program, almost in every patient population, from patients starting the treatment (ORAL START) [17]; through patients not responding to csDMARDs (ORAL SYNC, SCAN, STANDARD, STRATEGY) [18–20]; to patients in whom no improvement was observed after biological treatment administration (ORAL STEP) [21]. Tofacitinib may be effectively used in combination with methotrexate or other csDMARD, or as a monotherapy — this was confirmed by clinical trials such as ORAL SOLO and ORAL SYNC [18, 22]. What is important, it was demonstrated that during a long-term follow-up, the response rate remained stable [23]. Data concerning tofacitinib use not only are derived from clinical trials, but are also collected and analysed in many registers, among others, in the American CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America) registry. The available data indicate that the population of patients with RA successfully treated with tofacitinib has been constantly increasing and its demographic profile does not differ significantly from the profile of patients starting biological treatment. However, tofacitinib is preferentially used as monotherapy. Similar to the majority of biological medications, Janus kinase inhibitors should be used together with methotrexate when it is possible, but, in case of methotrexate intolerance or contraindications for administering it, they may be applied as monotherapy as well [24].

Safety profile of tofacitinib was studied in the clinical trials described above [17–22], but it was also confirmed by further long-

-term observations and data from the registers [23–26]. Despite the fact that the medication is new, there are some available data from nearly 10 years of clinical follow-up. Data from the CORRONA registry indicate that the risk for serious infections, tuberculosis, cancers, cardiovascular events and gastrointestinal tract perforations is similar to the risk after using biological medications [24]. Similar results were obtained in other analyses [23, 25, 26]. Interesting findings were presented in the study by Tarp et al. They demonstrated that after using tofacitinib monotherapy, there were much less serious adverse effects compared to adalimumab, tocilizumab monotherapy and tofacitinib in combination with csDMARDs [27]. In general, the use of tofacitinib was not associated with significantly higher risk for adverse effects in comparison with biological medications [1, 23, 25, 26]. Only in the case of zoster virus infections the percentage was slightly higher for tofacitinib. However, it was geographically diversified — the highest risk was observed in Asian countries, and the lowest in East-Central Europe. In addition, the risk was the highest at the beginning of therapy and did not increase during the treatment. Therefore, it seems legitimate to vaccinate patients before the start of treatment [28].

POSITION IN THERAPEUTIC STRATEGIES THAT HAVE BEEN ANNOUNCED SO FAR

An updated algorithm of treatment of patients with RA was published by the American College of Rheumatology (ACR) in 2015 [29] and by a group of experts from the European League Against Rheumatism (EULAR) in 2016 [30]. Both the European and the American recommendations indicate that csDMARDs, particularly methotrexate, still remain the first-line treatment for RA. However, when they turn out to be ineffective, biological medications (bDMARDs) and JAK inhibitors are recommended. Therefore, according to the new guidelines, the position of JAK inhibitors and biological medications is equal, so they may be used interchangeably, as equivalents. Janus kinase inhibitors may be also administered to patients after failure of treatment with biological medications and vice versa [29, 30]. The position of Polish experts remains in line with the above recommendations — indicating the equivalent position of Janus kinase inhibitors and biological medications in the treatment of RA [31]. There have been some amendments

to the Polish drug program B.33 as well. In its present wording, the drug program enables the reimbursement of tofacitinib equally with other biological medications [32].

SUMMARY

The introduction of tofacitinib to treatment of patients with RA begins a new stage of therapeutic possibilities. Tofacitinib is recommended for treatment of patients with RA after failure of treatment with or intolerance to

one or several conventional synthetic disease-modifying drugs. It may be also administered to patients who did not respond to therapy with biological medications. Due to its innovative mechanism of action, tofacitinib gives hope for effective treatment of patients who do not respond to therapy with currently available drugs.

NOTES

The article was prepared with financial support from Pfizer Polska Sp. z o.o. company.

References

1. Caporali R, Crepaldi G, Codullo V, et al. 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(57 Suppl 7): vii5–viii10, doi: [10.1093/rheumatology/key059](https://doi.org/10.1093/rheumatology/key059), indexed in Pubmed: [30289535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289535/).
2. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019; 5(1): e000870, doi: [10.1136/rmdopen-2018-000870](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000870), indexed in Pubmed: [31168406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31168406/).
3. Rubbert-Roth A, Atzeni F, Masala IF, et al. TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: Are they the same? *Autoimmun Rev*. 2018; 17(1): 24–28, doi: [10.1016/j.autrev.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.005), indexed in Pubmed: [29108829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108829/).
4. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 57–70, doi: [10.2147/DDDT.S150580](https://doi.org/10.2147/DDDT.S150580), indexed in Pubmed: [30587928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30587928/).
5. Rubbert-Roth A, Szabó MZ, Kedves M, et al. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(12): 102398, doi: [10.1016/j.autrev.2019.102398](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102398), indexed in Pubmed: [31639514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639514/).
6. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(4): 571–582, doi: [10.1517/14740338.2015.1009036](https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1009036), indexed in Pubmed: [25630559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630559/).
7. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10(1): 159–169, doi: [10.1586/1744666X.2014.866038](https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.866038), indexed in Pubmed: [24325385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325385/).
8. Rivellesse F, Lobasso A, Barbieri L, et al. Novel Therapeutic Approaches in Rheumatoid Arthritis: Role of Janus Kinases Inhibitors. *Curr Med Chem*. 2019; 26(16): 2823–2843, doi: [10.2174/0929867325666180209145243](https://doi.org/10.2174/0929867325666180209145243), indexed in Pubmed: [29424301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29424301/).
9. Barrat FJ, Crow MK, Ivashkiv LB. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat Immunol*. 2019; 20(12): 1574–1583, doi: [10.1038/s41590-019-0466-2](https://doi.org/10.1038/s41590-019-0466-2), indexed in Pubmed: [31745335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31745335/).
10. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018; 10(5-6): 117–127, doi: [10.1177/1759720X18776224](https://doi.org/10.1177/1759720X18776224), indexed in Pubmed: [29942363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29942363/).
11. McInnes I, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2017; 389(10086): 2328–2337, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31472-1).
12. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017; 16(12): 843–862, doi: [10.1038/nrd.2017.201](https://doi.org/10.1038/nrd.2017.201), indexed in Pubmed: [29104284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104284/).
13. T Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, et al. Selective JAK-inhibitors: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019; 33(1): 15–32, doi: [10.1007/s40259-019-00333-w](https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w), indexed in Pubmed: [30701418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701418/).
14. Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. JAK-STAT inhibitors for the treatment of immunomediated diseases. *Med Clin (Barc)*. 2019; 152(9): 353–360, doi: [10.1016/j.medcli.2018.10.020](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.020), indexed in Pubmed: [30527218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527218/).
15. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017; 77(5): 521–546, doi: [10.1007/s40265-017-0701-9](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9), indexed in Pubmed: [28255960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255960/).
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego. ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137186/anx_137186_pl.pdf.
17. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016; 2(2): e000308, doi: [10.1136/rmdopen-2016-000308](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000308), indexed in Pubmed: [27752357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752357/).
18. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013; 159(4): 253–261, doi: [10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006), indexed in Pubmed: [24026258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026258/).
19. van der Heijde D, Strand V, Tanaka Y, et al. ORAL Scan Investigators. Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-

- Month, Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(6): 878–891, doi: [10.1002/art.40803](https://doi.org/10.1002/art.40803), indexed in Pubmed: [30666826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666826/).
20. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017; 390(10093): 457–468, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31618-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31618-5).
 21. Burmester G, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet.* 2013; 381(9865): 451–460, doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)61424-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61424-x).
 22. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367(6): 495–507, doi: [10.1056/NEJMoa1109071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071), indexed in Pubmed: [22873530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22873530/).
 23. 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(7): 1253–1262, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210457](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210457), indexed in Pubmed: [28143815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143815/).
 24. Harnett J, Gerber R, Gruben D, et al. Evaluation of Real-World Experience with Tofacitinib Compared with Adalimumab, Etanercept, and Abatacept in RA Patients with 1 Previous Biologic DMARD: Data from a U.S. Administrative Claims Database. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016; 22(12): 1457–1471, doi: [10.18553/jmcp.2016.22.12.1457](https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.12.1457), indexed in Pubmed: [27882833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882833/).
 25. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2019; 37(3): 485–495, indexed in Pubmed: [30183607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30183607/).
 26. Mueller RB, Hasler C, Popp F, et al. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Analysis of Real-World Data from the St. Gallen and Aarau Cohorts. *J Clin Med.* 2019; 8(10), doi: [10.3390/jcm8101548](https://doi.org/10.3390/jcm8101548), indexed in Pubmed: [31561582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31561582/).
 27. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(3): 417–425, doi: [10.1093/rheumatology/kew442](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew442), indexed in Pubmed: [28013201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28013201/).
 28. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(10): 1960–1968, doi: [10.1002/art.40189](https://doi.org/10.1002/art.40189), indexed in Pubmed: [28845604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28845604/).
 29. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016; 68(1): 1–25, doi: [10.1002/acr.22783](https://doi.org/10.1002/acr.22783), indexed in Pubmed: [26545825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545825/).
 30. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 960–977, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210715](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715), indexed in Pubmed: [28264816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264816/).
 31. Kucharz EJ, Stąjszczyk M, Kotulska-Kucharz A, et al. Tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: position statement of experts of the Polish Society for Rheumatology. *Reumatologia.* 2018; 56(4): 203–211, doi: [10.5114/reum.2018.77971](https://doi.org/10.5114/reum.2018.77971), indexed in Pubmed: [30237624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237624/).
 32. Program lekowy B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08). <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>.



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Dorota Sikorska, Włodzimierz Samborski

Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Tofacytynib w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Sikorska D., Samborski W., Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. Forum Reumatol. 2020 tom 6, nr 1: 1–5.
Należy cytować wersję pierwotną.
Piśmiennictwo znajduje się na stronach 4–5.

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój nowoczesnych terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Większość nowych leków stanowią przeciwciała monoklonalne, które są zazwyczaj skierowane przeciwko konkretnym cytokinom prozapalnym. Niestety, mimo niewątpliwego postępu w zakresie leczenia biologicznego, szacuje się, że około 20–30% pacjentów chorych na RZS nie uzyskuje adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Dlatego poszukuje się wciąż nowych rozwiązań.

Lekami o odmiennym, wewnątrzkomórkowym mechanizmie działania są inhibitory kinaz janusowych (JAK, *janus activated kinases*). Leki te, dzięki swojemu innowacyjnemu mechanizmowi działania, dają nadzieję na skuteczne leczenie chorych niereagujących na terapię dotychczas dostępnymi lekami. Jednym z przedstawicieli inhibitorów JAK jest tofacytynib. W pracy przedstawiono informacje na temat tofacytynibu w kontekście leczenia RZS.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 1: 6–9

Słowa kluczowe: tofacytynib; reumatoidalne zapalenie stawów; inhibitory kinaz janusowych

WSTĘP

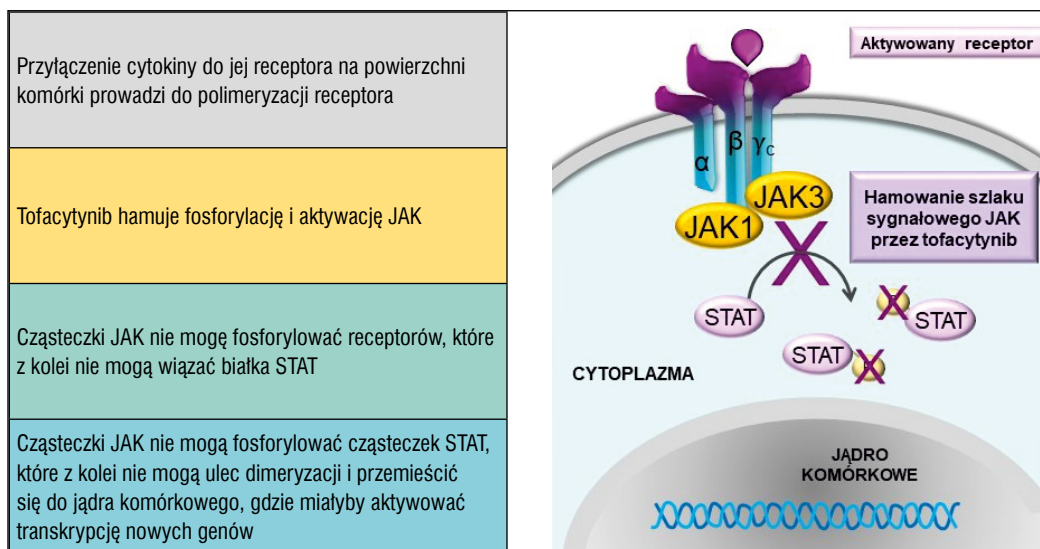
W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój nowoczesnych terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Większość nowych leków stanowią przeciwciała monoklonalne, które są zazwyczaj skierowane przeciwko konkretnym cytokinom prozapalnym [1, 2]. Niestety, mimo niewątpliwego postępu w zakresie leczenia biologicznego, szacuje się, że około 20–30% pacjentów nie uzyskuje adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie biologiczne [1, 3–5]. Dodatkowo, leki biologicznie nie zawsze mogą być stosowane we wszystkich grupach chorych — jest wiele przeciwwskazań do ich stosowania. Ponadto, w związku z białkową budową, leki te muszą być podawane parenteralnie i mają długi okres półtrwania [1, 6, 7]. Dlatego też cały czas trwają poszukiwania leków o innym mechanizmie działania niż tylko blokowanie aktywności cy-

tokin prozapalnych. Jedną z opcji są inhibitory kinaz janusowych (JAK, *janus-activated kinases*). Mają one całkowicie odmienny mechanizm działania — za pośrednictwem małych cząsteczek blokują kinazy tyrozynowe (takie jak JAK1, JAK2, JAK3 oraz TYK2) oddziałujące na szlaki wewnątrzkomórkowe odpowiedzialne za tak zwaną kaskadę zapalną [8]. W niniejszej pracy przedstawiono informacje na temat tofacytynibu w kontekście leczenia RZS.

TOFACYTYNIB JAKO LEK O ODMIENNYM MECHANIZMIE DZIAŁANIA

Obecnie uznaje się, że rozwój RZS jest efektem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych, co prowadzi do zaburzeń tak zwanej „sieci cytokinowej” — aktywacji ulega wiele cytokin prozapalnych, kosztem cytokin przeciwzapalnych. W mechanizmie

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Dorota Sikorska
Katedra i Klinika Reumatologii
i Rehabilitacji,
Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: dorota_s8@wp.pl



Rycina 1. Mechanizm działania tofacytynibu

tym, istotne wydaje się przekazywanie sygnałów komórkowych przez wiele cytokin równocześnie. Prawdopodobnie więc zablokowanie jednej z cytokin prozapalnych nie przerywa całego procesu zapalnego w RZS [9–11]. Dlatego coraz większe zainteresowanie budzą inne sposoby blokowania „sieci cytokinowej” w chorobach reumatycznych. W ostatnich latach duże nadzieje wiąże się z blokowaniem kinaz janusowych [11, 12]. Kinazy janusowe to enzymy biorące udział w transmisji sygnałów z receptorów dla cytokin i czynników wzrostu, umiejscowionych w błonie komórkowej, do wnętrza komórki. Ich działanie polega na fosforylacji (aktywacji) białek STAT (*signal transducer and activator of transcription*), które odpowiadają za dalsze przekazywanie sygnału do jądra komórkowego, gdzie uruchamiają proces transkrypcji białek (ryc. 1).

Ścieżka przekaźnictwa sygnału JAK-STAT odgrywa istotną rolę w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego oraz w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej, prawdopodobnie także w przypadku RZS [13–15].

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem kinaz janusowych. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TYK2 [16]. Tofacytynib wykazuje wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością

funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Mechanizm ten wydaje się szczególnie korzystny w przypadku RZS [13–16].

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Tofacytynib jest lekiem doustnym oraz dobrze wchłanianym, a biodostępność drogą doustną wynosi 74%. Jednoczesne podawanie tofacytynibu z posiłkiem nie wpływa istotnie na jego wchłanianie [16]. Profil farmakokinetyczny tofacytynibu charakteryzuje się szybkim wchłanianiem (maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 0,5–1 godziny) oraz szybką eliminacją (okres półtrwania wynosi ok. 3 godzin). Docelowe stężenia leku są osiągnięte po 24–48 godzinach od rozpoczęcia leczenia. Przy tym, tofacytynib cechuje się przedłużoną aktywnością farmakodynamiczną w porównaniu z biologicznym okresem półtrwania (zmiany stężenia CRP obserwowane po zastosowaniu leczenia nie ustępowały całkowicie w ciągu 2 tygodni od przerwania terapii) [16].

Biorąc pod uwagę mechanizmy eliminacji leku, tofacytynib jest w około 70% metabolizowany w wątrobie i w 30% wydalany przez nerki w formie leku macierzystego. Tofacytynib jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 z niewielkim udziałem izoenzymu CYP2C19. Populacyjna analiza

farmakokinetyczna przeprowadzona u pacjentów z RZS wykazała, że ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na tofacytynib u pacjentów o skrajnych masach ciała (40 kg, 140 kg) była podobna (w granicach 5%) do ekspozycji odnotowanej u pacjentów o masie ciała około 70 kg. Oszacowano także, że u pacjentów w 8. dekadzie życia, wartość AUC zwiększyła się o mniej niż 5% w porównaniu z wartością odnotowaną u pacjentów o średniej wieku 55 lat. Oszacowano, że wartość AUC u kobiet była o 7% mniejsza w porównaniu z wartością występującą u mężczyźn. Wydaje się więc, że lek ten może być bezpiecznie stosowany w zróżnicowanych grupach chorych bez konieczności zmian dawki. Dodatkowo, nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji nerek (eGFR > 30 ml/min/1,73 m²) oraz łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) [16].

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO

Rejestracja tofacytynibu przewiduje stosowanie leku u chorych na aktywne RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, z nietolerancją na jeden lub więcej konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (csDMARDs, *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) lub brakiem poprawy po ich zastosowaniu [16]. Skuteczność tofacytynibu w terapii RZS została potwierdzona w szerokim programie badań klinicznych, praktycznie w każdej populacji pacjentów — od osób rozpoczynających leczenie (ORAL START) [17], poprzez osoby niereagujące na csDMARDs (ORAL SYNC, SCAN, STANDARD, STRATEGY) [18–20], po osoby, u których nie stwierdzono poprawy po zastosowaniu leczenia biologicznego (ORAL STEP) [21]. Tofacytynib może być skutecznie stosowany w skojarzeniu z metotreksatem lub innym csDMARD, bądź w monoterapii — co potwierdziły badania kliniczne, między innymi ORAL SOLO i ORAL SYNC [18, 22]. Co istotne, wykazano, że odsetek odpowiedzi utrzymuje się na stałym poziomie w ciągu wieloletniej obserwacji [23]. Dane dotyczące stosowania tofacytynibu pochodzą nie tylko z badań klinicznych, lecz są też gromadzone i analizowane w wielu rejestrach, między innymi w amerykańskim rejestrze CORRONA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry*). Dostępne wyniki wskazują, że populacja chorych

z RZS, leczonych skutecznie tofacytynibem stale się zwiększa, a jej profil demograficzny nie różni się istotnie od profilu pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne. Tofacytynib chętniej jest jednak stosowany w monoterapii. Inhibitory kinaz janusowych, podobnie jak większość leków biologicznych, jeśli to możliwe, powinny być stosowane razem z metotreksatem, ale mogą być wykorzystywane w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub przeciwwskazań do jego podawania [24].

Profil bezpieczeństwa tofacytynibu przebadano w wyżej opisanych badaniach klinicznych [17–22], ale także potwierdzono go w dalszych wieloletnich obserwacjach i danych z rejestrów [23–26]. Mimo że lek jest nowy, dysponujemy danymi pochodzącymi z blisko 10-letnich obserwacji klinicznych. Dane z rejestru CORRONA wskazują, że ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń, gruźlicy, nowotworów, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz perforacji przewodu pokarmowego jest podobne do ryzyka po zastosowaniu leków biologicznych [24]. Podobne wyniki uzyskano w innych analizach [23, 25, 26]. Ciekawe wyniki przedstawiono w pracy Tarpa i wsp. — wykazano w niej, że po zastosowaniu tofacytynibu w monoterapii występowało o wiele mniej poważnych działań niepożądanych w porównaniu z adalimumabem, tocylizumabem w monoterapii oraz tofacytynibem w połączeniu z csDMARDs [27]. Ogólnie stosowanie tofacytynibu nie wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z lekami biologicznymi [1, 23, 25, 26]. Jedynie w przypadku zakażeń wirusem półpaśca odsetek był nieco większy w przypadku tofacytynibu, jednak jest to zróżnicowane geograficzne — najwyższe ryzyko obserwowano w krajach azjatyckich, a najniższe w Europie Środkowo-Wschodniej. Dodatkowo, ryzyko było najwyższe na początku terapii i nie wzrastało wraz z czasem leczenia — zasadne wydaje się więc szczepienie chorych przed rozpoczęciem leczenia [28].

MIEJSCE W DOTYCHCZAS OGŁOSZONYCH STRATEGIACH TERAPEUTYCZNYCH

Uaktualniony algorytm leczenia chorych na RZS został opublikowany w 2015 roku przez *American College of Rheumatology* (ACR) [29] oraz w 2016 roku przez grupę ekspertów *European League Against Rheumatism* (EULAR) [30]. Zarówno zalecenia europej-

skie, jak i amerykańskie, wskazują, że pierwszą linią leczenia RZS pozostają csDMARDs — przede wszystkim metotreksat. Natomiast, po niepowodzeniu ich zastosowania, rekomendowane są leki biologiczne (bDMARDs) oraz inhibitory JAK. W nowych wytycznych, zrównano więc pozycję inhibitorów JAK i leków biologicznych, które mogą być stosowane zamiennie, jako równoważne. Inhibitory kinaz janusowych mogą być również stosowane u pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami biologicznymi i odwrotnie [29, 30]. Stanowisko polskich ekspertów pozostaje zgodne z powyższymi zaleceniami — wskazując na równoważne miejsce inhibitorów kinaz janusowych i leków biologicznych w terapii RZS [31]. Zmiany nastąpiły także w polskim programie lekowym B.33. W obecnym brzmieniu program lekowy pozwala na refundację tofacytynibu na równi z lekami biologicznymi [32].

PODSUMOWANIE

Wprowadzenie tofacytynibu do leczenia chorych na RZS zapoczątkowuje nowy etap możliwości terapeutycznych. Tofacytynib jest zalecany do leczenia chorych na RZS po niepowodzeniu stosowania lub nietolerancji jednego lub kilku klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby. Może być również stosowany u pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami biologicznymi. Tofacytynib, dzięki swojemu innowacyjnemu mechanizmowi działania, daje więc nadzieję na skuteczne leczenie chorych niereagujących na terapię dotychczas dostępnymi lekami.

UWAGI

Artykuł powstał przy wsparciu finansowym Pfizer Polska Sp. z o.o.