

Tofacitinib v terapii psoriatické artritidy

MUDr. Hana Ciferská, Ph.D., MUDr. Jiří Štolfa

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Léčba psoriatické artritidy (PsA) vyžaduje multidisciplinární přístup celé řady specializací k dosažení remise, či alespoň nízké aktivity všech projevů onemocnění, jak muskuloskeletárních, tak kožních. Postupem let přibývají další terapeutické prostředky umožňující efektivnější léčbu nemocných s obzvláště rezistentní formou PsA na konvenční terapii. Tofacitinib je selektivní inhibitor Janusových kináz, který prokázal svůj efekt a bezpečnost v celé řadě klinických studií programu OPAL u PsA. Data získaná z klinických studií vedly k zavedení tofacitinibu pro léčbu středně až vysoce aktivní PsA u které došlo k selhání předchozí konvenční, či biologické terapie. Tento přehled se zabývá tofacitinibem v indikaci u PsA.

Klíčová slova: psoriatická artritida, tofacitinib, biologická léčba, JAK.

Tofacitinib in treating psoriatic arthritis

The treatment of psoriatic arthritis (PsA) requires a multidisciplinary approach of a wide range of specializations in order to achieve remission, or at least a low activity of all disease manifestations, both musculoskeletal and dermal ones. Over the years, more therapeutic options have been developed allowing a more effective treatment in patients with a form of PsA particularly resistant to conventional therapy. Tofacitinib is a selective Janus kinase inhibitor whose efficacy and safety has been shown in a number of clinical trials of the OPAL programme in PsA. Data obtained from clinical trials have led to the introduction of tofacitinib in the treatment of moderately to highly active PsA in which there was failure of the previous conventional or biological therapy. This review deals with tofacitinib indicated to treat PsA.

Key words: psoriatic arthritis, tofacitinib, biological therapy, JAK.

Úvod

Psoriatická artritida (PsA) je komplexní chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, které postihuje nejen pohybový aparát (axiální skelet, klouby, enteze), ale je ve většině případů doprovázené kožními psoriatickými projevy. Předpokládá se celá řada vlivů na vzniku PsA (genetická predispozice, infekce, vlivy zevního prostředí, trauma, léky), nicméně přesná patogeneze onemocnění není dosud plně objasněna. Mechanismy vedoucí ke kloubnímu poškození zahrnují transformaci synoviální tkáně spojenou s vaskulární novotvorbou a její leukocytární infiltrací. Synoviální fibroblasty pronikají do chrupavky a kosti a vedou k destrukci postiženého kloubu. Synoviální tkáň u PsA je ovlivňována celou řadou prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů, které ovlivňují bu-

něčnou maturaci a migraci z oběhu do tkáně (1, 2). Některé z těchto cytokinů byly vybrány jako cíl biologické léčby (bDMARD), například interleukin 6 (IL-6), IL-12p40 a IL-17 a další (3). Některé z těchto IL se podílejí na signálních drahách facilitovaných prostřednictvím Janus kináz (JAK). JAK náleží do skupiny tyrozinových kináz se schopností vazby na intracelulární domény cytokinových receptorů. Extracelulární část receptorů je aktivována vazbou kompatibilních cytokinů a růstových faktorů a následně dochází fosforylaci JAK a tím k aktivaci signálních drah umožňující genovou transkripci. Aktivované JAK vedou k indukci signálních transducerů a aktivátorů transkripce (STAT). Celá řada prací dokumentuje význam JAK-STAT signální dráhy v patogenezi revmatoidní artritidy a rovněž v rozvoji kožních plaků u psoriázy s ovlivněním

keratocytů. Aktivace JAK probíhá po obsazení cytokinových receptorů příslušnými molekulami, následně dochází navázání JAK k cytoplazmatickému konci komplexu (ligand + receptor). Tento komplex se naváže na protein STAT (signal transducer and activator of transcription) a dochází k jeho fosforylaci, pak je STAT z vazby uvolněn a váže se na promotorovou oblast a spouští transkripci genů účastnících se na regulaci imunitní odpovědi (4, 5).

Tofacitinib patří do skupiny malých molekul (tsDMARD). Mechanismem jeho účinku je selektivní schopnost inhibice JAK1, 2 a 3 a mírně i TYK2. Tento lék byl nejprve schválen k léčbě RA a v poslední době se rozšiřují jeho indikace i na další diagnózy, mezi které patří i PsA (6). Tofacitinib prokázal svůj efekt a bezpečnost v dávkách 5 a 10 mg podávaných dvakrát denně

ve studiích fáze III. trvajících 6 a 12 měsíců u nemocných se selháním předchozí konvenční terapie i bDMARD u nemocných s aktivní PsA (7, 8).

Farmakologické vlastnosti, dávkování a bezpečnostní profil tofacitinibu

Tofacitinib je selektivní inhibitor JAK1,2 a 3 a v malé míře i TYK2, který vede negativnímu ovlivnění signálních drah pro IL-2, -4, -6, -7, -15, -21, INF 1 a 2, což vede k potlačení řady imunitních drah spjatých se zánětlivou odpovědí. Studie fáze I a II u nemocných s RA prokázaly snížení populace NK T lymfocytů (natural killer) CD 15/56+ v závislosti na podané dávce. Největší snížení bylo dokumentované přibližně v 8. až 10. týdnu od zahájení terapie. Data s extenzí klinických studií prokázala snížení počtu CD4+ a CD8+ proti výchozím hodnotám při dlouholetém podávání. Prvotní obavy se závažných infekčních komplikací terapie JAK inhibitory se nepotvrdily s přihlédnutím ke změně buněčných populací T a B lymfocytů. Nebylo zaznamenáno ovlivnění hladin imunoglobulinů v prvním 6 měsících podávání (6, 9, 10).

Terapie tofacitinibem v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikována k léčbě aktivní PsA u pacientů, u kterých došlo k selhání terapie konvenčními chorobu modifikujícími léky (csDMARD), nebo tuto terapii netolerovali, či se vyskytly závažné nežádoucí příhody, pro které musela být tato léčba ukončena.

Tofacitinib se zvykle podává v dávce 5 mg dvakrát denně u nemocných bez závažné hepatální či renální dysfunkce (clearance kreatininu pod 30 ml/min) (10). Tofacitinib vykazuje rychlou

absorpci a eliminaci z organismu. Maximální koncentrace je dosaženo mezi 30 minutami až 1 hodinou po požití. Biologický poločas eliminace pak 2–5 hodin, která probíhá hlavně v játrech 70 %, v ledvinách pouze 30 %. Cytochromy CYP3A4/5 a CYP2C19, se podílí na metabolismu tofacitinibu a dalších léků, což může vést k potenciálně závažným interakcím. Kompetice o vazbu na tyto cytochromy vede k perzistenci metabolitů tofacitinibu nebo jiného léčiva (9). Je doporučováno redukovat dávku tofacitinibu na 5 mg při současném podávání selektivních inhibitorů CYP3A4/5 a CYP2C19 například flukonazolu, ketokonazolu. Dosud chybí farmakologické údaje o lékových interakcích mezi tofacitinibem a bDMARD, nicméně tato kombinace se nedoporučuje stejně tak jako kombinace s imunosupresivy, jako jsou například cyklosporin A, cyklofosfamid či azathioprin. Terapie MTX je doporučována a v průběhu studií byla shledána za relativně bezpečnou.

Podání tofacitinibu je kontraindikováno u těhotných a kojících žen, u pacientů se závažnými infekcemi včetně tuberkulózy, u pacientů se závažným onemocněním jater a s hypersenzitivní reakcí na některé složky léčiva. Bezpečnost a tolerance tofacitinibu byla předmětem klinických sledování fáze I., II., III. doplněných daty z otevřených dlouholetých extenzí v populaci pacientů s RA a fáze III. u pacientů s PsA. Jedny z nejčastějších nežádoucích účinků popisovaných v průběhu klinických sledování byly infekce, a bylo zaznamenáno zvýšené riziko závažných infekcí. V případě infekce se terapie tofacitinibem přerušuje do doby jejího trvání. V kohortách pacientů s RA léčených tofacitinibem bylo zaznamenáno dvoj-

násobné riziko vzniku herpes zoster ve srovnání s bDMARD, obzvláště pokud byly souběžně podávány glukokortikoidy. Analýzou bezpečnostních dat studií fáze II a III a jejich extenzí u celkem 5671 nemocných s RA bylo dokumentováno 26 případů tuberkulózy. V klinických studiích byly hlášeny ojedinělé případy střevní perforace, primárně jako komplikace preexistující divertikulitidy. Jistou komplikací představuje léky indukovaná hepatopatie s elevací jaterních transamináz u malé části nemocných. Pokud dojde rozvoji k lékově indukované leukopenii, neutropenii a anémii, je nutné léčbu dočasně přerušit, pokud jsou změny ireverzibilní je nutné léčbu přerušit. Souvislost s podáváním tofacitinibu a rozvojem malignit není dosud známa. Ve studiích byl velmi vzácně hlášen výskyt některých typů maligních onemocnění od tumorů solidních orgánů, lymfomu a nemelanomových kožních nádorů (6, 10, 11).

Klinické studie fáze III. programu OPAL

Tofacitinib svůj efekt a bezpečnost prokázal v klinických studiích u nemocných s RA. Studie fáze III programu OPAL, a to OPAL-BEYOND, OPAL-BROADEN, prokázaly efekt a bezpečnost dvakrát denně podávaného tofacitinibu v dávce 5 a 10 mg dvakrát denně. Nemocní s PsA dostávající tofacitinib vykazovali statisticky signifikantní zlepšení projevů choroby jak muskuloskeletárních, tak kožních. Rovněž bezpečnostní profil se nelišil od dat získaných ve studiích s populací pacientů s RA (7, 8). V současnosti probíhá otevřená tříletá extenze OPAL-BALANCE s předpokládaným ukončením v roce 2019.

Tab.1. Výsledky primárních a vybraných sekundárních cílů studií programu OPAL ve 3. měsíci

Výsledky primárních a vybraných sekundárních cílů studií programu OPAL ve 3. měsíci							
	OPAL-BEYOND			OPAL-BROADEN			
	Tofacitinib 5 mg BID (n = 131)	Tofacitinib 10 mg BID (n = 132)	Placebo (n = 131)	Tofacitinib 5 mg BID (n = 107)	Tofacitinib 10 mg BID (n = 104)	Adalimumab 40 mg s.c. Q2W (n = 106)	Placebo (n = 105)
ACR20 %	65 (49,6)†***	62 (47,0)†***	31 (23,7)	54 (50,5)†*	63 (60,6)†***	55 (51,9)**	35 (33,3)
ACR50 %	39 (29,8)†**	37 (28,0)†**	19 (14,5)	30 (28,0)†***	42 (40,4)†***	35 (33,0)***	10 (9,5)
ACR70 %	22 (16,8)	19 (14,4)	13 (9,9)	18 (16,8)†**	15 (14,4)†*	20 (18,9)**	10 (9,5)
ΔHAQ-DI	22 (16,8)	-0,35 (0,05)†***	-0,14 (0,05)	-0,35 (0,05)†**	-0,40 (0,05)†***	-0,38 (0,05)**	-0,18 (0,05)
PASI75 %	(21,3)	(43,2)†***	14,0	(42,7)†***	(44,3)†***	(39,0)***	(14,6)
% s vymizením entenzitidy	(39,8)**	(32,3)	(21,5)	(33,3)	(40,6)*	(47,4)***	(21,5)
% s vymizením daktilitidy	(51,5)**	(50,8)**	(28,6)	(34,4)	(60,0)**	(46,6)	(32,8)

ACR – American College of Rheumatology; BID – dvakrát denně; n – počet; s.c. – subkutánně; Q2W – jednou za 2 týdny; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index; Δ – změna od počátku; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; LEI – Leeds Enthesitis Index

*p ≤ 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 vs. placebo; † p ≤ 0,05 vs. placebo

OPAL-BEYOND byla šest měsíců trvající randomizovaná placebem kontrolovaná dvojité zaslepená multicentrická studie zaměřená na pacienty s aktivní PsA ($n = 395$), u kterých došlo k selhání léčby inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α). Jednalo se o aktivní PsA s přítomností kloubního (≥ 3 oteklé a ≥ 3 citlivé klouby) a kožního postižení v podobě plakové psoriázy. Nemocní měli konkomitantní terapii csDMARD v průběhu studie. Pacienti byli randomizováni dle schématu 2 : 2 : 1 : 1 podle podávané terapie, a to tofacitinib 5 mg podávaný dvakrát denně (5 mg) ($n = 132$): tofacitinib 10 mg dvakrát denně ($n = 132$): placebo se změnou na tofacitinib 5 mg dvakrát denně po 3 měsících ($n = 66$): placebo placebo se změnou na tofacitinib 10 mg dvakrát denně po 3 měsících ($n = 65$). Primárními cíli bylo dosažení terapeutické odpovědi hodnocené dle indexu ACR20 (American College of Rheumatology, $\geq 20\%$ terapeutické zlepšení od počátku) a změny od počátku studie v dotazníku hodnotícím fyzické funkce HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire–Disability Index) v 3. měsíci trvání studie.

Primárního cíle bylo dosaženo a terapeutické odpovědi ACR20 ve třetím měsíci dosáhlo 50 % pacientů dostávajících tofacitinib v dávce 10 mg dvakrát denně proti 47 % dostávajících 5 mg dvakrát denně v porovnání s pouhými 24 % v placebové skupině ($p < 0,001$).

Terapeutická odpověď ACR50 byla statisticky vyšší ve skupinách dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně ($p = 0,003$) a 10 mg dvakrát denně ($p = 0,007$) proti placebu. Odvěď dle ACR70 byla vyšší u tofacitinibových skupin proti placebu, ale rozdíly nebyly statisticky významné. Změna v indexu HAQ-DI od zahájení byla u skupiny 5 mg dvakrát denně tofacitinibu -0,39, u 10 mg dvakrát denně -0,35, u placebové skupiny -0,14 ($p < 0,001$). Mezi sledované parametry terapeutické odpovědi patřil i index hodnotící zlepšení kožního postižení PASI75 (psoriasis area-and-severity index). Skupina s dávkou tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně vykazovala statisticky významné zlepšení proti placebu po třech měsících ($p < 0,001$). Tento rozdíl nebyl pozorován u dávky 5 mg dvakrát denně.

V průběhu 6 měsíců trvání studie byly hlášeny nežádoucí příhody u 71 % pacientů dostávajících tofacitinib v dávce 5 mg dvakrát denně, 73 % u dávky 10 mg dvakrát denně a u 61 % dostávajících placebo s následnou změnou na dávku 5 mg dvakrát denně tofacitinibu a 58 %

s placebem se změnou na dávku 10 mg dvakrát denně. Elevace transamináz trojnásobně nad horní limit daný laboratoří byla pozorována více ve skupině dostávající tofacitinib od počátku než ve skupině, která přešla z placeba na tofacitinib po třech měsících. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 4 % pacientů s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně, 6 % u 10 mg. Během 6 měsíců byly zaznamenány pouze čtyři závažné infekce, tři případy herpes zoster, jeden infarkt myokardu a jedna ischemická cévní mozková příhoda (7).

OPAL-BROADEN je randomizovaná, dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III trvající 12 měsíců, která porovnávala efekt tofacitinibu ve srovnání s adalimumabem u nemocných s aktivní PsA ($n = 422$), u kterých selhala předchozí terapie csDMARD, ale nebyli dosud léčeni inhibitory TNF α . Nemocní s přítomností aktivního kloubního a kožního postižení byli randomizováni dle podávané terapie 2 : 2 : 2 : 1 : 1 a to tofacitinib 5 mg dvakrát denně ($n = 107$): tofacitinib 10 mg dvakrát denně ($n = 104$): adalimumab 40 mg subkutánně každé dva týdny ($n = 106$): placebová skupina u které po třech měsících byla zahájena terapie tofacitinibem v dávce 5 mg dvakrát denně ($n = 52$): placebová skupina, u které po třech měsících byla zahájena terapie tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně ($n = 53$). Rozdíly mezi studijní medikací a placebem byly vyhodnocovány po třech měsících terapie.

Primárními cíli bylo dosažení terapeutické odpovědi dle ACR20 a změny od počátku v indexu HAQ-DI k 3. měsíci. Primárního cíle bylo dosaženo, ACR20 dosáhlo 50 % pacientů s dávkou tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ($p = 0,01$), 61 % s dávkou 10 mg dvakrát denně ($p < 0,001$) ve srovnání s 33 % u placebové skupiny. Skupina dostávající adalimumab dosáhla ACR20 u 52 % pacientů. Ve 3 měsíci dosáhlo ACR50 28 % pacientů s dávkou 5 mg dvakrát denně a 40 % s dávkou 10 mg dvakrát denně tofacitinibu proti 10 % placebové skupiny ($p < 0,001$). Statisticky významné byly i rozdíly v odpovědi hodnocené dle ACR70, a to 17 % u 5 mg dvakrát denně ($p = 0,004$), 14 % u dávky 10 mg dvakrát denně tofacitinibu ($p = 0,02$) proti 5 % u placeba. Průměrná změna v indexu HAQ-DI byla ve 3 měsíci u dávky 5 mg -0,35 ($p = 0,006$), u dávky 10 mg dvakrát denně tofacitinibu -0,40 ($p < 0,001$) proti -0,18 u placeba. Rozdíly tofacitinibových skupin proti adalimumabu (-0,38) nebyly statisticky významné. Odpověď hodnocená indexem PASI75 byla

statisticky významně ($p < 0,001$) vyšší u skupin dostávajících tofacitinib proti placebu.

Četnost výskytu nežádoucích příhod ve 12 měsících trvání studie bylo 66 % u tofacitinibu 5 mg dvakrát denně, 71 % u dávky 10 mg dvakrát denně, 72 % u adalimumabu, u nemocných dostávajících placebo pak pro většinu s dávkou 5 mg 69 % a 64 % ve větvi s dávkou 10 mg dvakrát denně tofacitinibu. Mezi závažné nežádoucí příhody patřily čtyři malignity, tři závažné infekce a čtyři případy herpetické infekce ve skupině dostávajících tofacitinib v průběhu studie (8).

Diskuze

Tofacitinib je selektivní inhibitor JAK, který se etabloval v terapii RA a dokumentoval svou dobrou účinnost a relativně dobrý bezpečnostní profil v klinických studiích fáze II a III. (program ORAL) a následně u PsA ve studiích fáze III. (program OPAL) (7, 8, 11, 12). Psoriáza a PsA jsou komplexní autoimunitní onemocnění, které výrazně ovlivňují život nemocných. Zahájení klinických sledování s tofacitinibem v této populaci se ukázalo jako dobrá volba. Tofacitinib prokázal svůj efekt a bezpečnost v sérii studiích OPT Pivotal 1 a 2 v populaci pacientů s těžkou formou plakové psoriázy (13). Studie fáze III programu OPAL (OPAL-BEYOND a OPAL-BROADEN) byly zaměřeny na nemocné s aktivní PsA u kterých selhala předchozí terapie, obě studie prokázaly dobrý efekt a bezpečnostní profil tofacitinibu s efektem jak na kloubní tak kožní projevy choroby. Studie OPAL-BEYOND měla heterogenní skupinu nemocných se selháním jak csDMARD, tak bDMARD, kdy předcházející terapie neměla zásadní vliv na efekt na podávané studijní medikace. Studie OPAL-BROADEN porovnávala efekt tofacitinibu u bDMARD naivních pacientů s adalimumabem, kdy tofacitinib rovněž prokázal svůj dobrý efekt.

Nejčastější nežádoucí příhody byly infekční komplikace v podobě respiračních infekcí a infekcí močového traktu. Opatrnosti je třeba u rizikových skupin ohrožených herpes zosterem (7, 8). Otázkou je vakcinace proti herpes zosteru v rizikových skupinách.

Tofacitinib představuje další možnost léčby PsA a jistou alternativou bDMARD, jeho nespornou výhodou je způsob jeho podávání v perorální podobě.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).

LITERATURA

1. Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther* 2012; 27 :R9
2. Maharaj AB, Chandran V. Treatment of psoriatic arthritis with traditional DMARD's and novel therapies: approaches and recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016; 18: 1–13
3. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M et al. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open Access Rheumatol*. 2017;2: 9: 21–28.
4. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009; 228(1): 273–287.
5. O'Shea JJ, Murray PJ. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity* 2008; 28: 477–487
6. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_cs.pdf
7. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1525–1536.
8. Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1537–1550.
9. Lawendy N, Krishnaswami S, Wang R, et al. Effect of CP-690,550, an orally active Janus kinase inhibitor, on renal function in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 423–429.
10. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016, 34: 318–328.
11. Fleischmann R, Wollenhaupt J, Takiya L, et al. 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*. 2017; 3(2): e000491.
12. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al; ORAL Scan Investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data, from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 559–570.
13. Papp KA, Menter MA, Abe M et al OPT Pivotal 1 and OPT Pivotal 2 investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015 Oct; 173(4): 949–961.