

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2023

Tofacitinib (Xeljanz®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

De JAK-inhibitor tofacitinib (Xeljanz®) werd 5 jaar geleden gecommercialiseerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij falen of intolerantie van andere behandelingen (zie 9.2. Chronische artritis en Folia oktober 2020).

- De indicatie werd uitgebreid naar andere vormen van artritis en colitis ulcerosa.
- **Ernstige ongewenste effecten** (zie “lees meer”) hebben geleid tot beperkingen rond het voorschrijven van JAK- inhibitoren.
- Tofacitinib werd ook als siroop goedgekeurd, een meerwaarde bij de pediatrische indicaties.

*Nieuwe indicaties***Reumatologische aandoeningen**

Tofacitinib heeft volgens de SKP als indicatie de behandeling van **arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en juveniele idiopathische artritis (JIA)** na falen van eerdere behandelingen. De goedkeuring van tofacitinib voor deze nieuwe indicaties is gebaseerd op placebogecontroleerde studies waarvan de resultaten samengevat zijn in de SKP. Naast de tabletvorm werd tofacitinib als siroop goedgekeurd voor de indicatie JIA.

Colitis ulcerosa

Tofacitinib heeft volgens de SKP als indicatie de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassenen na falen van een conventionele behandeling of een biologisch geneesmiddel. De goedkeuring is gebaseerd op drie RCT's (zie “lees meer”).

Andere onderzochte indicaties (niet vergund)

Tofacitinib werd onderzocht voor de behandeling van pneumonie bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19.¹ De “levende” WHO richtlijn suggereert tofacitinib niet te gebruiken bij patiënten met ernstige of kritieke COVID-19.² Tegelijkertijd geeft de WHO-richtlijn (versie maart 2023) en de Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 (versie juli 2023) een plaats aan tofacitinib bij deze patiënten wanneer baricitinib en IL-6 inhibitoren niet beschikbaar zijn. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op lage *certainty of evidence*.

Veiligheid

- Studies met tofacitinib wijzen op een hoger risico op ernstige infecties, cardiovasculaire events, veneuze trombo-embolie, kanker en mortaliteit vergeleken met de TNF-inhibitoren (zie “lees meer”). Het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) beschouwt dit als een klasse-effect en beveelt aan JAK-inhibitoren alleen voor te schrijven aan bepaalde patiënten wanneer er geen geschikte alternatieven zijn; zie Folia december 2022.
- Er zijn meldingen van hypoglykemie bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen en van retinale veneuze trombose.³ Bij patiënten die werden behandeld met tofacitinib zijn fractures waargenomen.

Colitis ulcerosaWerkzaamheid

De medicamenteuze behandeling van colitis ulcerosa bestaat uit 2 fasen: een inductiebehandeling om de ziekte in remissie te brengen en vervolgens een onderhoudsbehandeling.

- Tofacitinib als **inductiebehandeling** werd onderzocht in 2 studies bij patiënten met matig tot ernstige colitis ulcerosa na falen van minstens 1 conventionele behandeling zoals corticosteroïden, immuunmodulatoren en/of een TNF-remmer.⁴ In beide studies bereikte een hoger percentage van de patiënten die werden behandeld met 2x10 mg tofacitinib het primaire eindpunt remissie (gebaseerd op de totale Mayo score). Eén studie vond 18,5% remissie in de tofacitinib-groep versus 8,2% in de

placebogroep, de andere 16.6% versus 3.6%.

- Patiënten die een respons hadden op de inductiebehandeling werden opnieuw gerandomiseerd in een vervolgstudie die een **onderhoudsbehandeling** met tofacitinib onderzocht.⁽⁴⁾ Meer patiënten op 2x5 mg of 2x10 mg tofacitinib bereikten remissie vergeleken met placebo na 52 weken behandeling: respectievelijk 34,3%, 40,6% en 11,1%.

Veiligheid

- In de studies waar inductiebehandeling werd onderzocht, kwamen (ernstige) infecties vaker voor met tofacitinib dan met placebo.

Veiligheid: de *Oral surveillance* studie

De *Oral surveillance* studie heeft geleid tot beperkingen in het voorschrijven van JAK-inhibitoren⁵:

- In deze noninferioriteitsstudie werden 4 362 patiënten met actieve reumatoïde artritis ondanks methotrexaat gerandomiseerd naar 2x5 mg of 2x10 mg tofacitinib of een TNF-remmer. Patiënten **ouder dan 50 jaar met minstens één extra cardiovasculaire risicofactor** werden geïnccludeerd. De co-primaire eindpunten waren majeure cardiovasculaire complicaties (MACE, *major adverse cardiovascular events*) en kanker (excl. niet-melanoom huidkanker).
- Vijf jaar na de start van de studie werd de dosering verminderd van 2x10 mg naar 2x5 mg tofacitinib, omdat er meer longembolen optraden in de groep op 2x10 mg tofacitinib vergeleken met TNF-remmers. Daarnaast was de mortaliteit hoger in de groep op 2x10 mg tofacitinib vergeleken met 2x5 mg tofacitinib of een TNF-remmer.
- Na een mediane follow-up van 4 jaar was het risico op **MACE** hoger in de tofacitinib-groep (beide doseringen) vergeleken met de groep op TNF-remmers (3,4% versus 2,5%). Noninferioriteit voor MACE werd aangetoond voor 2x10 mg tofacitinib vergeleken met 2x5 mg. Dit was niet het geval wanneer er geen rekening werd gehouden met de gegevens bekomen na de omschakeling van 2x10 mg naar 2x5 mg na 5 jaar wegens de eerder vermeldde verhoogde mortaliteit en risico op longembolen. Het ging bij tofacitinib vooral om niet-fataal myocardinfarct en bij TNF-remmers om niet-fatale beroerte.
- Na een mediane follow-up van 4 jaar was het risico op **kanker** hoger in de tofacitinib-groep (beide doseringen) vergeleken met de groep op TNF-remmers (4,2% versus 2,9%). Noninferioriteit voor het risico op kanker werd aangetoond voor 2x10 mg tofacitinib vergeleken met 2x5 mg.
- Het risico op MACE en kanker was hoger bij patiënten ouder dan 65 jaar vergeleken met patiënten jonger dan 65 jaar.
- Opportunistische infecties (vooral herpes zoster), herpes zoster (ernstig en niet ernstig) en niet-melanoom huidkanker kwamen meer voor bij patiënten op beide doseringen van tofacitinib dan op een TNF-remmer.

Referenties

- 1 Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406-415.
- 2 Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2023;380:p692
- 3 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/xeljanz-h-c-psusa-00010588-202111-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf
- 4 Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1723-1736.
- 5 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-326.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.