



TOFACITINIB COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO PARA LA **COLITIS ULCEROSA**¹

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, Panés J

New England Journal of Medicine. 2017; 376:1723-1736.

XELJANZ[®]: EL **PRIMER INHIBIDOR JAK** APROBADO PARA LA COLITIS ULCEROSA²

- Eficacia rápida y sostenida en CU de moderada a grave^{1,3}



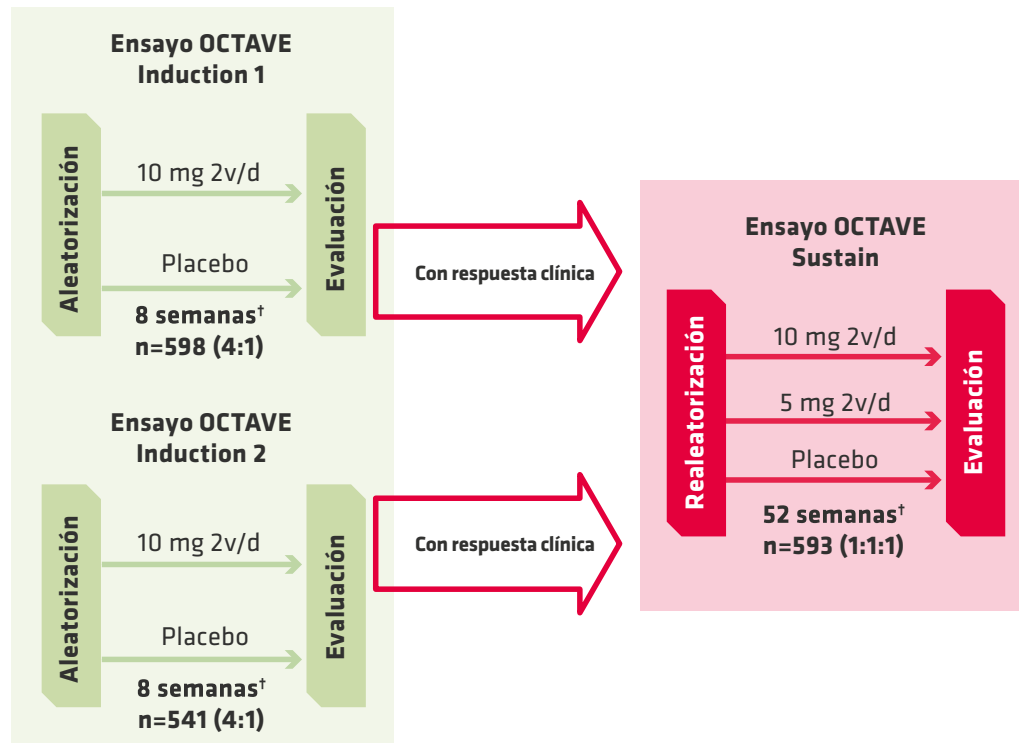
DISEÑO DEL PROGRAMA DE DESARROLLO CLÍNICO OCTAVE EN CU¹

En los estudios fase III **OCTAVE Induction 1 y 2** se evaluó la eficacia y seguridad de **XELJANZ**[®] como tratamiento de inducción (semana 8). En el estudio **OCTAVE Sustain (semana 52)** se analizó la eficacia y seguridad de **XELJANZ**[®] como tratamiento de mantenimiento¹

Población del estudio¹

- Pacientes adultos con **CU activa de moderada a grave*** que habían presentado fracaso terapéutico o efectos secundarios inaceptables al recibir tratamiento convencional (glucocorticoides, azatioprina o mercaptopurina) o con fármacos anti-TNF¹
- Un alto número de pacientes presentaban colitis izquierda/extensa/pancolitis y todos eran refractarios a corticoides y/o inmunosupresores o anti-TNFs¹

Estudios fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo¹



Creada a partir de Sandborn WJ, *et al.* N Engl J Med. 2017

¹Evaluación final de la eficacia en las semanas 8 (Induction 1 y 2) y 52 (Sustain).

La variable principal de eficacia en los estudios OCTAVE Induction 1 y 2 fue la remisión a las 8 semanas, y en el estudio OCTAVE Sustain fue la remisión a las 52 semanas¹

Concepto de remisión: puntuación total de Mayo ≤ 2 , sin ninguna subpuntuación >1 y con una subpuntuación de sangrado rectal igual a cero¹

*Definido como una puntuación de 6 a 12 puntos en la escala Mayo, con una subpuntuación en el sangrado rectal de 1 a 3 puntos y una subpuntuación endoscópica de 2 o 3 puntos. La escala Mayo es una herramienta que permite evaluar la actividad de la enfermedad en los ensayos sobre CU. Está compuesta por 4 subescalas (frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, hallazgos endoscópicos y valoración global realizada por el médico), cada una de ellas con un intervalo de 0 a 3 (las puntuaciones más altas indican que la enfermedad es más intensa).

CU: colitis ulcerosa; anti-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; 2v/d: dos veces al día.

XELJANZ® SE EVALUÓ EN PACIENTES CON CU DE MODERADA A GRAVE, DONDE APROXIMADAMENTE EL 50% DE LOS PACIENTES VENÍAN DE UN FRACASO PREVIO A ANTI-TNF⁴

Variables principales y secundarias claves en los tres estudios OCTAVE¹

Remisión (variable principal)	Puntuación total en la escala Mayo ≤ 2 , sin ninguna subpuntuación individual >1 y una subpuntuación de sangrado rectal de cero en la semana 8 para el tratamiento de inducción y en la semana 52 para el de mantenimiento.
Cicatrización de la mucosa (variable secundaria)	Subpuntuación endoscópica en la escala Mayo ≤ 1 en la semana 8 para el tratamiento de inducción y en la semana 52 para el de mantenimiento.
Remisión sostenida sin corticoides (variable secundaria en el ensayo de mantenimiento)	La remisión sostenida sin corticoides se definió como la presencia de remisión sin administrar corticoides durante al menos 4 semanas antes de la evaluación tanto en la semana 24 como en la semana 52 , en pacientes que se encontrasen en remisión en el momento de su incorporación al ensayo de mantenimiento.

Creada a partir de Sandborn WJ, *et al.* N Engl J Med. 2017.

La lista completa de variables puede consultarse en el apéndice suplementario.⁵

En los estudios de CU con **XELJANZ®**, se definió la **remisión** de manera más estricta que en los ensayos clínicos realizados previamente en CU, mediante la inclusión de **una subpuntuación de sangrado rectal igual a cero¹**

EFICACIA DEMOSTRADA SIN EL USO CONCOMITANTE DE INMUNOSUPRESORES (AZA, 6-MP, MTX)^{1}**



Programa de desarrollo clínico OCTAVE^{}**

XELJANZ™
[tofacitinib]



Medicación concomitante NO permitida



- Anti-TNF
- Azatioprina
- Metotrexato
- Mercaptopurina

Creada a partir de Sandborn WJ, *et al.* N Engl J Med. 2017

^{**}En el programa clínico OCTAVE se estableció como criterio de exclusión el tratamiento concomitante con anti-TNF, azatioprina, metotrexato y mercaptopurina, aunque se permitió el uso concomitante con aminosalicilatos y corticoides orales (hasta una dosis máxima de 25 mg/día de prednisona o equivalente).

CU: colitis ulcerosa; anti-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; AZA: azatioprina; 6-MP: mercaptopurina; MTX: metotrexato.

XELJANZ®: EL PRIMER INHIBIDOR JAK APROBADO PARA LA COLITIS ULCEROSA²



- En los estudios OCTAVE de CU con XELJANZ® se definió la remisión de manera más estricta que en los ensayos clínicos realizados previamente.¹
 - XELJANZ® ha demostrado eficacia significativamente superior a placebo en la remisión y la curación mucosa a la semana 8.¹
 - El efecto del tratamiento con XELJANZ® fue similar entre los pacientes que habían recibido tratamiento con anti-TNF previo y los que no lo habían recibido.¹
 - XELJANZ® ha demostrado un rápido inicio de acción^{1,3} con mejoras significativas de los síntomas desde los 3 días.^{†3}
 - El tratamiento de mantenimiento con XELJANZ® ha demostrado ser significativamente más eficaz que placebo en la remisión sostenida y la curación mucosa a la semana 52.¹
 - XELJANZ® tiene un perfil de seguridad consistente con otros tratamientos para la CU incluyendo biológicos, a excepción de una mayor incidencia de infecciones por HZ.*⁶
 - La duración total del seguimiento en los estudios para CU de XELJANZ® han alcanzado los 5,4 años.⁷
- No se identificaron señales de seguridad nuevas o inesperadas en los estudios de CU tras 5,4 años de seguimiento.⁷

†Análisis post hoc de los datos de los estudios OCTAVE INDUCCIÓN 1 y 2. Se instruyó a los pacientes sobre el uso de un sistema de grabación de voz interactivo para registrar sus datos de movimientos intestinales a diario, incluido el número de movimientos intestinales por día y la sangre en las heces (si las hubiera).

*Contraindicaciones de XELJANZ®: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos. Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas. Insuficiencia hepática grave. Embarazo y lactancia. Tofacitinib 10 mg dos veces al día está contraindicado en pacientes que tengan una o más de las siguientes situaciones: uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo venoso previo, ya sea trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, trastorno hereditario de coagulación, neoplasia maligna y pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor.

JAK: Janus quinasas; CU: colitis ulcerosa; anti-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; 2v/d: dos veces al día; HZ: herpes zóster.

Bibliografía: 1. Sandborn WJ, *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017; 376(18): 1723-1736. 2. Fernández-Clotet A, *et al.* Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(11):881-892. 3. Hanauer S, *et al.* Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;17:139-147. 4. Dai C, *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):496. 5. Sandborn WJ, *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18): 1723-1736. Supplementary Appendix. 6. Sandborn WJ, *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 Jul;17(8):1541-1550. 7. Sandborn WJ, *et al.* P466 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: Up to 5.4 years of safety data from global clinical trials. *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 2019.* Disponible: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/abstracts-2019/item/p466-tofacitinib-for-the-treatment-of-ulcerative-colitis-up-to-5-4-years-of-safety-data-from-global-clinical-trials.html> [acceso: Marzo 2020]



Escanee el código para acceder al Prospecto del producto aprobado por la ANMAT u obténgalo en www.portalpfizer.com.ar/products

XELJANZ[™]
[tofacitinib]