

# Профиль безопасности тофацитиниба у больных ревматоидным артритом: от клинических испытаний до реальной практики

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., Г.М. Тарасова, к.м.н., М.М. Баранова

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. Профиль безопасности тофацитиниба у больных ревматоидным артритом: от клинических испытаний до реальной практики // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 7. С. 14–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-7-14-22

*Тофацитиниб относится к ингибиторам янус-киназ (JAK) 1–3-го типов. Он действует на внутриклеточном уровне, подавляя фосфорилирование и активацию сигнального пути JAK-STAT и тем самым снижая выработку провоспалительных цитокинов.*

*В ходе реализации программы клинической разработки тофацитиниба для больных ревматоидным артритом выполнен ряд рандомизированных контролируемых и долгосрочных продолженных исследований. Однако получить надежные доказательства безопасности препарата в рамках рандомизированных контролируемых исследований не всегда представляется возможным. Более информативными могут быть исследования, выполненные в условиях реальной клинической практики.*

*В статье представлены данные о профиле безопасности тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, полученные в ходе программы клинических разработок, а в также в реальной клинической практике.*

**Ключевые слова:** тофацитиниб, безопасность, нежелательные явления, рандомизированные клинические исследования, реальная клиническая практика

## Введение

Тофацитиниб (ТОФА) является ингибитором янус-киназ 1–3 (JAK 1–3). Он действует на внутриклеточном уровне, подавляя фосфорилирование и активацию сигнального пути JAK-STAT. Благодаря этому снижается выработка провоспалительных цитокинов и осуществляется противовоспалительное действие препарата.

В Российской Федерации показаниями для применения ТОФА являются:

- умеренный или тяжелый активный ревматоидный артрит (РА) у взрослых пациентов с неадек-

ватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП);

- активный псориатический артрит у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько БПВП;
- хронический бляшечный псориаз умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия;
- индукционная и поддерживающая терапия у взрослых пациентов с умеренным или тяжелым

активным язвенным колитом с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью глюкокортикостероидов (ГКС), азатиоприна, 6-меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ).

В ходе реализации программы клинической разработки ТОФА для лечения РА был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 6 до 24 месяцев и долгосрочных продолженных исследований (Long-Term Extension – LTE) [1–9]. Так, эффективность ТОФА и профиль его безопасности изучались в программе ORAL, которая состояла из нескольких РКИ фазы III с применением различных схем лечения, включая монотерапию, сочетание с метотрексатом (МТ) и другими БПВП, сравнение с плацебо или адалимумабом (АДА), и вовлечением различных групп больных РА, как ранее не получавших МТ, так и с недостаточным ответом на МТ и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1–8]. По завершении фаз I–III исследований 4481 пациент с РА (16 291 год экспозиции) продолжил участие в двух глобальных LTE-исследованиях [8]. Одно из этих исследований продемонстрировало стойкую эффективность и стабильный профиль безопасности ТОФА в течение более 9,5 года применения [10]. Годом позже были представлены интегрированные данные о безопас-



ности ТОФА – все результаты фаз I–IV испытаний и LTE-исследований, охватывающих 7061 пациента и 22 875 пациенто-лет экспозиции [9]. Клиническое исследование ORAL Surveillance фазы IV, включавшее более 4300 пациентов с РА старше 50 лет, имевших по крайней мере один фактор сердечно-сосудистого риска и наблюдавшихся не менее трех лет, было выполнено в соответствии с требованиями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для оценки профиля безопасности препаратов. В частности, в нем сравнивали профиль безопасности МТ и ТОФА в дозах 5 и 10 мг с профилем безопасности ингибитора ФНО- $\alpha$  [11–13]. Рандомизированные контролируемые исследования в первую очередь признаны золотым стандартом оценки эффективности лекарственных средств. Получить надежные доказательства безопасности препарата в рамках этих исследований не всегда представляется возможным. Известно, что в РКИ обычно сравнивают результаты четко определенных однородных групп с ограничением как по количеству больных, так и по времени наблюдения (относительно короткого в РКИ и более длительного в LTE-исследованиях). Более того, в РКИ не включают пациентов с определенным уровнем активности заболевания, значимыми сопутствующими заболеваниями и повышенным риском токсичности [14, 15], если эта цель не предусмотрена, как, например, в исследовании ORAL Surveillance. Показано, что в клинической практике только 3,7% пациентов с РА удовлетворяют критериям отбора в РКИ с применением ГИБП [15].

Напротив, исследования, выполненные в условиях реальной клинической практики, предоставляют информацию о более широкой популяции больных. Однако в них отсутствуют рандомизация и адекватные группы сравнения, что может привести к смещению выборки данных. Информация, полученная из реальной клинической практики, в определенной степени также может зависеть от географического региона. В частности, большинство исследований ТОФА в условиях

**Частота развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в программах клинической разработки ТОФА, на 100 пациенто-лет (95% ДИ)**

Показатель	ТОФА в дозе 5 мг два раза в день (n = 3066)	ТОФА в дозе 10 мг два раза в день (n = 3995)	ТОФА в целом (n = 7061)
Нежелательные явления	129,7 (124,7–134,9) (n = 2484)	130,7 (126,5–135,0) (n = 3633)	130,3 (127,0–133,6) (n = 6117)
Прекращение приема из-за развития нежелательных явлений	8,0 (7,4–8,7) (n = 664)	6,6 (6,2–7,0) (n = 970)	7,1 (6,8–7,5) (n = 1634)
Серьезные нежелательные явления	9,6 (8,9–10,3) (n = 717)	8,6 (8,1–9,1) (n = 1140)	9,0 (8,6–9,4) (n = 1857)
Летальность*	0,3 (0,2–0,5) (n = 29)	0,2 (0,1–0,3) (n = 30)	0,3 (0,2–0,3) (n = 59)

\* В течение 28 дней с момента приема последней дозы препарата.

реальной клинической практики проводилось в США, далее следуют Япония, Тайвань, Канада, Австралия и Швейцария [16–19]. Такие исследования могут быть более информативными и в плане новых факторов риска, которые не обнаружены в РКИ из-за низкой частоты или длительного отсроченного периода развития нежелательных явлений (НЯ) [20].

В настоящей статье представлены данные о профиле безопасности ТОФА у больных РА, полученные как в ходе программы клинических разработок (включая исследования фаз I, II, III/IV, LTE-исследования и комплексные анализы безопасности), так и в ходе реальной клинической практики.

### Общий профиль безопасности

Профиль безопасности ТОФА при РА был в основном охарактеризован в обширных РКИ, LTE-исследованиях (ORAL Sequel) и в недавно завершеном исследовании ORAL Surveillance фазы IV. В таблице представлены данные сводного обзора безопасности ТОФА [9].

Наиболее частыми НЯ были головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, диарея, ринофарингит, артериальная гипертензия и тошнота. Серьезные НЯ (СНЯ) включали инфекции нижних дыхательных путей (как правило, пневмонию) и мочевыводящего тракта, целлюлит, опоясывающий герпес (Herpes zoster – HZ), аппендицит и дивертикулит. Опоясывающий герпес и пневмония чаще всего становились поводом прекращения лечения. В исследовании, упоминавшемся выше [9], частота развития (Incidence Ratio – IR) СНЯ

составила 9,0 на 100 пациенто-лет. J. Wollenhaupt и соавт. (2019 г.) в LTE-исследовании, включавшем 4481 больного, установили, что 52% прекратили прием ТОФА, в том числе 24% из-за НЯ, 4% из-за неадекватного ответа на терапию. IR для НЯ, явившихся причиной прекращения лечения, составила 6,8 на 100 пациенто-лет [10].

A. Kivitz и соавт. (2018 г.) провели ретроспективный объединенный анализ безопасности ТОФА, применявшегося как в виде монотерапии, так и в комбинации со стандартными БПВП (сБПВП), в ходе исследований фазы III с участием 3881 пациента с РА. Показатели IR для СНЯ (6,2–6,7), прекращения лечения из-за НЯ (5,5–6,2) и тяжелых инфекций (1,6–1,7) были ниже на фоне монотерапии – 10,2–13,5, 10,8–11,0 и 3,4–3,6 на 100 пациенто-лет соответственно [21].

J. Curtis и соавт. (2018 г.) проанализировали параметры, связанные с прекращением лечения ТОФА. Оказалось, что больные, прекратившие терапию, имели большую продолжительность заболевания, чаще использовали ГКС, были курильщиками/бывшими курильщиками и выходцами из США и Канады [22]. Частота инфекций и смертей от всех причин оценивалась в клинических испытаниях, включавших 4789 пациентов, получавших ТОФА, в исследованиях фаз II и III и LTE (8460 пациенто-лет экспозиции). Факторами, повышавшими риск развития серьезных инфекций, признаны возраст 65 лет и старше (отношение рисков (Hazard Ratio – HR) 2,2 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,6–2,9), диабет (HR 2,0; 95% ДИ 1,4–2,9), суточная

доза ГКС 7,5 мг и более в преднизолоновом эквиваленте (HR 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9) и прием ТОФА в дозе 10 мг два раза в день (HR 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8) [23]. При проведении другого ретроспективного анализа оценивали эффективность и безопасность ТОФА у пожилых и молодых пациентов с РА. Для этого использовали данные пяти исследований фазы III и двух ЛТЕ-исследований. Экспозиция ТОФА была меньшей у пациентов 65 лет и старше. Тем не менее эти больные имели более высокий риск развития СНЯ и прекращения лечения из-за НЯ, чем лица молодого возраста [24]. В исследование ORAL Surveillance фазы IV были включены пациенты с РА в возрасте  $\geq 50$  лет, имевшие по крайней мере один из следующих факторов сердечно-сосудистого риска: курение сигарет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ранняя ишемическая болезнь сердца в семейном анамнезе, ишемическая болезнь сердца в анамнезе пациента (включая процедуру реваскуляризации), аортокоронарное шунтирование, инфаркт миокарда, остановка сердца, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром и внесуставные проявления РА. Пациентам, получавшим ТОФА в дозе 10 мг два раза в день, пришлось снизить дозу вдвое из-за возрастания частоты осложнений, связанных с венозной тромбоземболией (ВТЭ) [12, 13]. В трехлетнем пострегистрационном (постмаркетинговом) исследовании с участием 102 214 пациентов, 34 223 из которых принимали ТОФА, зафиксировано 25 417 НЯ, 4352 СНЯ и 102 смерти. 83% НЯ рассматривались как несерьезные. Новых данных о безопасности по сравнению с ранее описанными выявлено не было [25]. J. Kremer и соавт. (2019 г.), используя данные регистра Corrona (США), сопоставили частоту НЯ среди пациентов с РА, начавших терапию ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки или ГИБП/сБПВП. Период наблюдения составил пять лет. У получавших ТОФА или ГИБП показатели развития неблагоприятных серьезных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE), серьезных инфекций и ВТЭ были аналогичными. Тем не менее ИР для НЗ

была выше у пациентов, начавших лечение с ТОФА [26]. Приведенные результаты согласуются с данными длительных клинических наблюдений. J. Rore и соавт. (2019 г.) проанализировали результаты применения ТОФА в реальной клинической практике за 2014–2017 гг. у 4276 канадских пациентов с РА. В течение указанного периода 1226 (33,3%) больных прекратили прием препарата, в основном из-за недостаточной эффективности (35,7%) и НЯ (26,9%). Доля пациентов, продолжавших лечение через один и два года, составила 62,7 и 49,6%. Ранее применявшие ГИБП прекращали прием ТОФА значительно чаще ( $p < 0,001$ ) [18]. В ходе многоцентрового наблюдательного исследования, выполненного российскими учеными, среди 101 больного, получавшего ТОФА по поводу РА, зарегистрирован 31 случай НЯ. Наличие возможной или вероятной их связи с исследуемым препаратом отмечено у 21 (20,8%) пациента. Все НЯ расценены как несерьезные [27].

### Серьезные инфекции

Согласно результатам ЛТЕ-исследования ORAL Sequel, ИР серьезных инфекций составила 2,4 на 100 пациенто-лет [10]. У пациентов, получавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки в составе комбинированной терапии, ИР всех серьезных инфекций была выше по сравнению с применявшими ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки – 3,0 и 1,9 на 100 пациенто-лет. В сводном обзоре по безопасности ИР серьезных инфекций составила 2,5 (95% ДИ 2,3–2,7) на 100 пациенто-лет, без учета НЗ – 2,3 (95% ДИ 2,1–2,5). Эти показатели при более длительном приеме ТОФА постепенно снижались. Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония, НЗ, инфекции мочевыводящих путей и целлюлит. В зависимости от исходного абсолютного количества лимфоцитов (АКЛ) показатели ИР серьезных инфекций были следующими:  $< 500$  клеток/ $\text{мм}^3$  – 7,1 (95% ДИ 2,6–15,5),  $\geq 500$  и  $< 1000$  клеток/ $\text{мм}^3$  – 2,9 (95% ДИ 2,5–3,5),  $\geq 1000$  и  $< 1500$  клеток/ $\text{мм}^3$  – 2,4 (95% ДИ 2,1–2,7),  $\geq 1500$  и  $< 2000$  клеток/ $\text{мм}^3$  – 2,3 (95% ДИ 2,0–2,8) на 100 пациенто-лет соот-

ветственно [9]. Повышенный риск серьезных инфекций у пациентов с АКЛ  $< 500$  клеток/ $\text{мм}^3$  подтвержден в исследовании R. van Vollenhoven и соавт. (2019 г.) [28], поэтому данный показатель следует контролировать исходно, то есть перед назначением препарата, и каждые три месяца при дальнейшем наблюдении. Каких-либо значимых ассоциаций субпопуляций лимфоцитов с частотой инфекционных осложнений не выявлено.

Установлена прямая зависимость возраста больных РА и частоты серьезных инфекций. J. Curtis и соавт. (2017 г.) изучили эффективность и безопасность ТОФА у пациентов с РА старше и моложе 65 лет на основе объединенных данных пяти исследований фазы III. Повышенный риск серьезных инфекций выявлен у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), получавших ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки, по сравнению с более молодыми больными [24]. Эти данные согласуются с данными, полученными S. Cohen и соавт. [23]. Среди больных РА старше 65 лет ИР летальных исходов от серьезных инфекций была выше при приеме ТОФА в дозе 5 мг (0,98–2,66 на 100 пациенто-лет) и 10 мг (1,23–4,20 на 100 пациенто-лет) по сравнению с использованием ингибитора ФНО- $\alpha$  (0,52–1,83 на 100 пациенто-лет) [29]. В исследовании K. Winthrop и соавт. (2021 г.) продемонстрировано значимое возрастание ИР серьезных инфекций у больных РА старше 65 лет, принимавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в день, по сравнению с более молодыми пациентами – 11,3 и 2,0 на 100 пациенто-лет,  $p = 0,031$  [30].

В систематическом обзоре и метаанализе, выполненных V. Strand и соавт. (2015 г.), была сопоставлена ИР серьезных инфекций у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами РА при лечении ТОФА и различными ГИБП. Оценивались результаты 66 РКИ и 22 ЛТЕ-исследований. ИР серьезных инфекций при лечении ТОФА в дозах 5 и 10 мг два раза в день в РКИ составила 3,02 и 3,00 на 100 пациенто-лет, в ЛТЕ-исследованиях – 2,50 и 3,19. Данный показатель для ТОФА в дозе 5 и 10 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо составил 2,21 (95% ДИ 0,60–8,14)

и 2,02 (95% ДИ 0,56–7,28). Расчетные значения HR серьезных инфекций для абатацепта, ритуксимаба, тоцилизумаба и ингибитора ФНО- $\alpha$  составили 3,04 (95% ДИ 2,49–3,72), 3,72 (95% ДИ 2,99–4,62), 5,45 (95% ДИ 4,26–6,96) и 4,90 (95% ДИ 4,41–5,44) [31].

Данные исследований в условиях реальной клинической практики свидетельствуют, что IR серьезных инфекций в постмаркетинговом исследовании ТОФА составила 2,6 на 100 пациенто-лет [25]. В ходе японского трехлетнего наблюдательного исследования у пациентов с РА, получавших ТОФА, не выявлено новых рисков в отношении серьезных инфекций, пневмоцистной пневмонии, туберкулеза или НЗ [32]. В когортном исследовании с привлечением баз данных государственных (Medicare) и частных медицинских страховых компаний США, проведенном A. Pawar и соавт. (2020 г.), показано, что IR серьезных инфекций составила 3,1 (95% ДИ 3,0–3,2) на 100 пациенто-лет для больных РА, инициировавших терапию ТОФА. Скорректированное HR серьезных инфекций для ТОФА не имело значимых различий с АДА (1,06; 95% ДИ 0,9–1,3), цертолизумаба пэголом (1,02; 95% ДИ 0,8–1,3), голимумабом (1,2; 95% ДИ 0,9–1,6), тоцилизумабом (1,2; 95% ДИ 0,9–1,5), было меньшим по сравнению с инфликсимабом (0,81; 95% ДИ 0,7–1,0) и более высоким при сопоставлении с этанерцептом (1,4; 95% ДИ 1,2–1,7) и абатацептом (1,2; 95% ДИ 1,0–1,5). При этом средний возраст пациентов из программы Medicare составлял 72 года, а показатель встречаемости инфекций – 7,89 на 100 пациенто-лет [33].

### Опоясывающий герпес

По данным РКИ и LTE-исследований, риск НЗ повышался на фоне лечения ТОФА, а также другими ингибиторами JAK по сравнению с терапией ингибиторами ФНО- $\alpha$  [34]. При этом частота возникновения патологии не возрастала при длительном применении ТОФА. Следует отметить, что заболеваемость НЗ на фоне терапии ТОФА была выше в Азиатско-Тихоокеанском регионе, чем в Европе и США [35–37]. K. Winthrop и соавт. (2017 г.) попытались установить, вно-

сит ли сопутствующее лечение сБПВП или ГКС вклад в риск развития НЗ у пациентов с РА в долгосрочной перспективе с суммарной длительностью применения около 17 000 пациенто-лет. Оказалось, что риск развития НЗ у получавших сопутствующее лечение ГКС был выше, чем у применявших монотерапию ТОФА. Частота НЗ была в десять раз ниже при использовании ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки в виде монотерапии, чем при приеме в дозе 10 мг два раза в сутки в сочетании с сБПВП и ГКС. Среднее значение HR для ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки составило 4,1 (95% ДИ 3,3–5,2) и было выше такового для ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки (3,3; 95% ДИ 2,6–4,3). Применение одобренной схемы (5 мг два раза в сутки) и отказ, по возможности, от сопутствующей терапии при контроле активности заболевания представляются возможными путями снижения указанного риска. Нежелательные явления, связанные с НЗ, в основном рассматривались как несерьезные и купировались противовирусными средствами [34].

Данные, полученные из баз медицинских страховых компаний США (MarketScan и Medicare) за 2011–2016 гг., подтвердили повышенный риск НЗ при комбинации ТОФА с ГКС, но не с МТ [38]. Применение ГКС ассоциировалось с двукратным увеличением частоты НЗ. Пожилой возраст и женский пол были наиболее значимыми факторами риска. J. Curtis и соавт. (2016 г.) сравнили риск развития НЗ и инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (Herpes simplex virus – HSV), на фоне терапии ТОФА и ГИБП (ингибиторы ФНО- $\alpha$ , абатацепт, ритуксимаб и тоцилизумаб), используя базы данных медицинского страхования в США за 2010–2014 гг. Для оценки использовали данные 2526 пациентов, которые начинали лечение этими препаратами и не имели в анамнезе НЗ или НВС. Установлено, что риск развития НЗ был вдвое больше при использовании ТОФА, чем при применении ГИБП. Общая частота НЗ, связанного с ТОФА, была несколько выше, чем в программе клинической разработки препарата, – 3,87 на 100 пациенто-лет. После корректировки многофакторной модели по таким

признакам, как возраст, применение ГКС и сопутствующие заболевания, риск НЗ при приеме ТОФА значимо возрос по сравнению с использованием абатацепта. Для остальных ГИБП риск был сопоставим между ними и абатацептом [39].

### Оппортунистические инфекции и туберкулез

Оппортунистические инфекции, ассоциированные с ТОФА, включают микобактериальные и грибковые инфекции, мультидермальный НЗ и вирусные инфекции, обусловленные иммуносупрессией. У пациентов с РА риск развития оппортунистических инфекций повышен, особенно в азиатских регионах. При анализе данных РКИ фаз II и III и LTE-исследований, включавших 5671 пациента из 48 стран с экспозицией препарата 12 664 пациенто-лет, выявлено 60 случаев развития оппортунистических инфекций. Необходимо подчеркнуть, что во всех случаях пациенты получали ТОФА.

Туберкулез диагностирован в 26 случаях, чаще (80%) в странах с высокой заболеваемостью данной оппортунистической инфекцией. В исследованиях фазы III у 263 пациентов с диагнозом «латентная туберкулезная инфекция», одновременно получавших изониазид и ТОФА, активный туберкулез не наблюдали ни в одном из случаев [40]. В исследовании на мышах BALB/c, проведенном Y. Chen и соавт. (2017 г.), продемонстрировано возрастание восприимчивости к *Candida albicans* и, следовательно, к локальным и системным формам этой оппортунистической инфекции при длительном лечении ТОФА [41]. R. Vollenhoven и соавт. (2019 г.) установили, что частота оппортунистических инфекций, например НЗ, имеет тенденцию к увеличению при снижении абсолютного количества лимфоцитов, однако небольшое количество случаев не позволило сделать однозначных выводов [28].

### Гепатит

В рамках РКИ влияние ТОФА на реактивацию хронических вирусных гепатитов В и С определить не удалось, поскольку пациентов с РА и упомянутыми оппортунистически-

ми инфекциями в исследования не включали.

В условиях реальной практики Y.M. Chen и соавт. (2019 г.) сопоставили показатели репликации вируса гепатита С у 32 пациентов с РА, получавших тоцилизумаб, абатацепт и ТОФА. Авторы пришли к выводу, что ингибиторы JAK не оказывали влияния на репликацию вируса гепатита С. Таким образом, применение ТОФА может быть безопасным у указанных пациентов [42]. Эти же ученые в 2018 г. ретроспективно оценили риск реактивации вируса гепатита В (Hepatitis B Virus – HBV) в когорте 116 тайваньских пациентов с РА, получавших ТОФА. У шести (5%) из них была хроническая, у 75 (65%) – разрешившаяся HBV-инфекция. У двух HBsAg-позитивных пациентов, получавших профилактическое лечение антивирусными препаратами, на фоне приема ТОФА признаков HBV-реактивации не наблюдалось. Среди четырех HBsAg-позитивных пациентов, не применявших антивирусные препараты, в двух случаях зарегистрирована HBV-реактивация (через 6 и 12 месяцев терапии ТОФА). Оба пациента принимали ГКС (5 и 10 мг преднизолона в день соответственно). Среди больных с разрешившейся инфекцией (HBsAg+/анти-HBc-) HBV-реактивации не отмечено [43]. Установлено, что для пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией терапия ТОФА представляется безопасной [44].

### **Злокачественные новообразования**

По результатам РКИ и LTE-исследований, риск злокачественных новообразований у пациентов с РА, получавших ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки, аналогичен таковому у лиц, применявших сБПВП и ГИБП. Показано, что частота злокачественных новообразований не увеличивалась с длительностью применения ТОФА и риск развития онкопатологии был аналогичен таковому в популяции больных РА [45]. Согласно данному, полученному из интегрированного обзора по безопасности, за 9,5-летний период наблюдения злокачественные новообразования (исключая немеланомный рак кожи –

НМРК) выявлены у 177 (2,5%) пациентов, НМРК – у 129 (1,8%), лимфома – у 12 (0,2%) [9].

В маркетинговом исследовании, проведенном N. Tamura и соавт. (2018 г.), доказано, что частота злокачественных новообразований и связанных с ними летальных исходов аналогична таковой в РКИ. Из 3929 пациентов, получавших ТОФА, у 25 в течение первых шести месяцев лечения развились злокачественные новообразования (включая 12 случаев, связанных с лечением), что явилось второй по частоте причиной летальных исходов (5 из 21) [46]. В рамках анализа данных регистра Sorrona была сопоставлена пятилетняя частота НЯ, представляющих особый интерес, включая злокачественные новообразования, среди пациентов, принимавших ТОФА или ГИБП. Скорректированное значение HR составило 1,04 (95% ДИ 0,7–1,6) для онкопатологии, исключая НМРК, и 1,0 (95% ДИ 0,7–1,5) для НМРК [47]. Согласно результатам трехлетнего пострегистрационного исследования, IR злокачественных новообразований, определяемая с шестимесячными интервалами, варьировалась от 0,14 до 0,69 на 100 пациенто-лет с общим показателем 0,45 на 100 пациенто-лет. Последний был наиболее высоким после первого года исследования (0,69), затем наблюдалось его снижение [25].

### **Перфорация органов желудочно-кишечного тракта**

В LTE-исследовании ORAL Sequel [10] с длительностью наблюдения до 9,5 года сообщено о 22 случаях перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Перфорации локализовались в толстой кишке (13 случаев), гастродуоденальной области (три), анусе и прямой кишке (два), тонкой кишке (один) и других отделах ЖКТ (три случая). Все пациенты получали сопутствующее лечение НПВП или ГКС, то есть препаратами, потенциально ассоциированными с развитием перфорации органов ЖКТ. По данным интегрированного обзора по безопасности, перфорация наблюдалась у 28 (0,4%) пациентов, получавших ТОФА [9].

F. Xie и соавт. (2016 г.) проанализировали частоту перфорации

у пациентов с РА, получавших различную терапию в реальной практике. IR для ТОФА составила 1,29 на 1000 пациенто-лет, тоцилизумаба – 1,55, абатацепта – 1,10, ритуксимаба – 0,73, ингибитора ФНО-α – 0,84. Риск перфорации нижних отделов ЖКТ оставался высоким после поправки на возраст, пол, прием НПВП и ГКС, наличие язвенной болезни и других поражений пищеварительного тракта. Основными предикторами поражения нижних отделов ЖКТ были пожилой возраст (HR 1,16 на каждые пять лет; 95% ДИ 1,10–1,22), дивертикулит/другие заболевания ЖКТ (HR 3,25; 95% ДИ 1,62–6,51) и прием преднизолона > 7,5 мг/сут (HR 2,24; 95% ДИ 1,36–3,70) [48]. При анализе данных регистра Sorrona стандартизованные по возрасту и полу показатели IR перфорации ЖКТ у пациентов, получавших ТОФА, ГИБП и сБПВП, не различались – 0,05, 0,05 и 0,04 на 100 пациенто-лет [49].

### **Интерстициальное поражение легких**

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) – важное внесуставное проявление РА. В ходе объединенного ретроспективного анализа данных программы клинических разработок показатели IR для ИПЛ при применении обеих доз ТОФА составили 0,18 на 100 пациенто-лет и в целом оставались стабильными с течением времени. В результате мультипараметрического регрессионного анализа Кокса определены значимые факторы риска ИПЛ, такие как возраст 65 лет и старше (HR 2,43; 95% ДИ 1,13–5,21), курение (HR 2,89; 95% ДИ 1,33–6,26) и активность заболевания по DAS 28-СОЭ (HR 1,30; 95% ДИ 1,04–1,61) [50]. В реальной клинической практике общая частота ИПЛ среди больных РА составила 4,8 на 1000 пациенто-лет. Она варьировалась от 3,1 для ТОФА до 8,4 для инфликсимаба в программе Medicare и от 0,6 для цертолизумаба до 3,9 для инфликсимаба в MarketScan [51]. S. Sendo и соавт. (2019 г.) в экспериментальном исследовании на мышах SKG установили, что ТОФА увеличивает количество миелоидных супрессорных клеток и снижает прогрессирование ИПЛ при сопоставлении с контролем [52]. Это

потенциальное преимущество препарата в отношении ИПЛ планируется изучить в 48-недельном исследовании PULMORA фазы IV по оценке влияния ТОФА по сравнению с МТ на интерстициальные легочные поражения [53].

### **Сердечно-сосудистые нежелательные явления**

В интегрированном обзоре по безопасности за 9,5-летний период показано, что МАСЕ зарегистрированы у 85 (1,3%) пациентов (IR 0,4; 95% ДИ 0,3–0,5) на 100 пациенто-лет [9]. С. Charles-Schoeman и соавт. (2019 г.) оценили риск МАСЕ у пациентов с РА при лечении ТОФА, используя объединенные данные шести исследований фазы III и двух LTE-исследований в течение семи лет. IR для МАСЕ составила 0,4 на 100 пациенто-лет. Согласно данным мультивариантного анализа, возраст, артериальная гипертензия и соотношение содержания общего холестерина к содержанию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) значимо связаны с риском развития МАСЕ [54]. После 24 недель лечения повышение ЛПВП и снижение соотношения общего холестерина к ЛПВП ассоциировались со снижением риска МАСЕ. Установлено, что аторвастатин может снижать повышенный уровень липидов, наблюдающийся при применении ТОФА, без уменьшения его эффективности при РА [55]. В систематическом обзоре M. Nurmohamed и соавт. (2018 г.) показано, что применение ГИБП и ТОФА не влекло за собой увеличения числа МАСЕ [56]. W. Xie и соавт. (2019 г.) проанализировали данные 26 РКИ, включивших 11 799 пациентов с РА, и продемонстрировали отсутствие значимой связи между ТОФА и риском развития МАСЕ (отношение шансов 1,0; 95% ДИ 0,6–1,8) [57]. A. Souto и соавт. (2015 г.) в систематическом обзоре и метаанализе РКИ отметили, что среднее повышение уровней липопротеинов высокой и низкой плотности было больше у пациентов с РА, получавших ТОФА, чем у применявших ГИБП [58]. В ходе трехлетнего пострегистрационного исследования показано снижение частоты МАСЕ с 1,6 до 0,3 на 100 пациенто-лет на заключительном шестимесячном этапе.

Наиболее частыми событиями были инфаркт миокарда (29 случаев), сердечная недостаточность/застойная сердечная недостаточность (21), нарушение ритма (19), фибрилляция предсердий (17), остановка сердца (пять), ишемическая болезнь сердца (четыре), перикардиальный выпот (четыре) и тахикардия (три случая) [25]. Данные проспективного наблюдательного пятилетнего исследования продемонстрировали, что у 1544 пациентов, начавших лечение ТОФА, и 7083 больных, получавших ГИБП, IR для МАСЕ была одинаковой – 0,6 на 100 пациенто-лет [26]. K. Kume и соавт. (2017 г.) в проспективном когортном исследовании по оценке толщины комплекса «интима – медиа» сонной артерии выявили тенденцию к возможному положительному влиянию ТОФА на атеросклероз у пациентов с активным РА (несмотря на повышение уровня холестерина в сыворотке) [59].

### **Венозные тромбозы: тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии**

Данные интегрированного обзора по безопасности за 9,5-летний период свидетельствуют, что тромбоз глубоких вен (ТГВ) развился у 36 (0,5%) пациентов, а тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) – у 28 (0,4%) [9]. P. Mease и соавт. (2020 г.) проанализировали данные РКИ и LTE-исследований, включивших 12 410 пациентов, получавших ТОФА в рамках программ развития (РА – у 7964 больных, псориаз – у 3663, псориатический артрит – у 783), и сообщили, что частота ВТЭ и артериальной тромбозы была выше у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска или факторами риска развития ВТЭ [60]. В то же время в LTE-исследованиях с участием пациентов всех возрастов связь между приемом ТОФА (5 мг два раза в сутки) и ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА, не обнаружена [54]. В ходе проведения исследования ORAL Surveillance фазы IV комитет по безопасности Европейского медицинского агентства сообщил о 17 случаях легочных эмболий из расчета на 3123 пациенто-лет приема ТОФА в дозе 10 мг дважды в сутки,

девяти случаях из расчета на 3317 пациенто-лет приема ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки и трех случаях из расчета на 3319 пациенто-лет применения препаратов сравнения – ингибиторов ФНО-α. Таким образом, ТОФА следует с осторожностью назначать пациентам с известными факторами риска ВТЭ, например с сердечной недостаточностью, онкопатологией или любым наследственным нарушением свертываемости крови [61, 62]. Согласно результатам анализа данных регистра Soropa, включившего больных с исходными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, показатели были аналогичны показателям у соответствующих пациентов в программе разработки ТОФА [22]. В ретроспективном исследовании с использованием базы данных MarketScan была показана сопоставимость показателей частоты ВТЭ для ТОФА и АДА – 1,3 и 0,83 на 100 пациенто-лет. При этом риск развития ВТЭ для ТОФА по сравнению с АДА составил 1,07 (95% ДИ 0,5–2,1) [63]. В целом ТОФА следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами риска развития ВТЭ независимо от показаний и дозы.

### **Летальность**

Среди пациентов, получавших ТОФА в РКИ и LTE-исследованиях, общий уровень летальности от всех причин составил 0,3 и 0,5 на 100 пациенто-лет [10, 23]. Частота инфекционных осложнений, окончившихся смертельным исходом в течение 28 дней лечения, составила 0,18 на 100 пациенто-лет для ТОФА в дозе 5 мг два раза в день, 0,22 на 100 пациенто-лет для ТОФА в дозе 10 мг два раза в день и 0,06 на 100 пациенто-лет для ингибитора ФНО-α [30]. Согласно данным канадской реальной клинической практики, при трехлетнем применении ТОФА летальность составила 2,2% [18]. В трехлетнем пострегистрационном исследовании S. Cohen и соавт. (2018 г.) частота летальных исходов достигла 0,3 на 100 пациенто-лет. Причинами смерти были инфекции (15 случаев), сердечно-сосудистые осложнения (восемь), инсульт (четыре), ТЭЛА (два), ИПЛ (два), демиелинизирующее заболевание нервной системы,

синдром Стивенса – Джонсона и хирургические осложнения (по одному случаю) [25].

### Заключение

Тофацитиниб продемонстрировал стабильный профиль безопасности в течение 9,5-летнего применения в РКИ и ЛТЕ-исследованиях. Данные реальной клинической практики (с ноября 2012 г.) в отношении более 100 тыс. пациентов не подтвердили каких-либо новых проблем, связанных с безопасностью ТОФА, по сравнению

с ранее выявленными в программе клинических разработок. В целом профиль безопасности ТОФА соответствует таковому ГИБП.

Повышенный риск НЗ, по-видимому, является класс-эффектом ингибиторов JAK.

С целью дополнения представленной информации и уточнения значимости потенциальных рисков, связанных с применением ингибиторов JAK в широкой клинической практике, необходимо проведение дальнейших исследований.

У пожилых пациентов с РА перед назначением ТОФА следует принимать во внимание наличие дополнительных факторов риска (включая возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики, сопутствующие заболевания, полипрагмазию и возможность соблюдения режима лечения), а также проводить оценку риска для минимизации негативных результатов терапии. ☺

Статья подготовлена при участии компании «Пфайзер».

### Литература

1. Fleischmann R., Kremer J., Cush J. et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 6. P. 495–507.
2. Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 6. P. 508–519.
3. Burmester G.R., 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 // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9865. P. 451–460.
4. Kremer J., Li Z.G., 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. Vol. 159. № 4. P. 253–261.
5. Lee E.B., Fleischmann R., Hall S. et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 25. P. 2377–2386.
6. 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 // *Lancet.* 2017. Vol. 390. № 10093. P. 457–468.
7. Van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R. et al. 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. Vol. 65. № 3. P. 559–570.
8. 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. Vol. 3. № 2. P. e000491.
9. Cohen S.B., Tanaka Y., Mariette X. et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme // *RMD Open.* 2020. Vol. 6. № 3. P. e001395.
10. Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R. et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study // *Arthritis Res. Ther.* 2019. Vol. 21. № 1. P. 89.
11. Pfizer announces modification to ongoing tofacitinib FDA post-marketing requirement study in patients with rheumatoid arthritis // <https://investors.pfizer.com/investor-news/press-release-details/2019/Pfizer-Announces-Modification-to-Ongoing-Tofacitinib-FDA-Post-Marketing-Requirement-Study-in-Patients-with-Rheumatoid-Arthritis/default.aspx>.
12. European Medicines Agency. Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots. EMA, 2019 // <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>.
13. Safety study of tofacitinib versus tumor necrosis factor (TNF) inhibitor in subjects with rheumatoid arthritis // <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467?term=A3921133&draw=2&rank=1>.
14. Ruderman E.M. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs // *Rheumatology (Oxford).* 2012. Vol. 51. Suppl. 6. P. vi37–vi43.
15. Vashisht P., Sayles H., Cannella A.C. et al. Generalizability of patients with rheumatoid arthritis in biologic agent clinical trials // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2016. Vol. 68. № 10. P. 1478–1488.
16. Caporali R., Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019. Vol. 37. № 3. P. 485–495.
17. Pope J., Bessette L., Jones N. et al. Experience with tofacitinib in Canada: patient characteristics and treatment patterns in rheumatoid arthritis over 3 years // *Rheumatology (Oxford).* 2020. Vol. 59. № 3. P. 568–574.
18. Mueller R.B., 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. Vol. 8. № 10. P. 1548.

19. Bird P., Littlejohn G., Butcher B. et al. Evaluation of effectiveness and usage patterns of tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia: an analysis from the OPAL-QUMI real world dataset // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. Suppl. 2. P. 740–741.
20. Curtis J.R., Zhang R., Krishnaswami S. et al. Use of a risk characterisation approach to contextualise the safety profile of new rheumatoid arthritis treatments: a case study using tofacitinib // *Clin. Rheumatol.* 2017. Vol. 36. № 3. P. 683–688.
21. Kivitz A.J., Cohen S., Keystone E. et al. A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a phase 3 rheumatoid arthritis population // *Semin. Arthritis Rheum.* 2018. Vol. 48. № 3. P. 406–415.
22. Curtis J.R., Wollenhaupt J., Chatzidionysiou K. et al. Patient characteristics associated with discontinuation of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies up to 9.5 years // *Arthritis Rheumatol.* 2018. Vol. 70. Suppl. 9. P. 1519.
23. Cohen S., Radominski S.C., Gomez-Reino J.J. et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66. № 11. P. 2924–2937.
24. Curtis J.R., Schulze-Koops H., Takiya L. et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017. Vol. 35. № 3. P. 390–400.
25. Cohen S., Curtis J.R., DeMasi R. et al. Worldwide, 3-year, post-marketing surveillance experience with tofacitinib in rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Ther.* 2018. Vol. 5. № 1. P. 283–291.
26. Kremer J., Bingham C., Cappelli L. et al. Post-approval comparative safety study of tofacitinib and biologic DMARDs: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. Suppl. 2. P. 82–83.
27. Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р. и др. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования) // *Современная ревматология.* 2016. Т. 10. № 3. С. 52–61.
28. Van Vollenhoven R., Lee E.B., Strengholt S. et al. Evaluation of the short-, mid-, and long-term effects of tofacitinib on lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. № 5. P. 685–695.
29. European Medicines Agency. Assessment report. Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No726/2004 resulting from pharmacovigilance data. INN/active substance: tofacitinib // [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/xeljanz-h-20-1485-c-4214-0017-assessment-report-article-20\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/xeljanz-h-20-1485-c-4214-0017-assessment-report-article-20_en.pdf).
30. Winthrop K.L., Citera G., Gold D. et al. Age-based (<65 vs ≥65 years) incidence of infections and serious infections with tofacitinib versus biological DMARDs in rheumatoid arthritis clinical trials and the US Corrona RA registry // *Ann. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 80. № 1. P. 134–136.
31. Strand V., Ahadiet S., French J. et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials // *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. ID 362.
32. Tamura N., Kuwana M., Atsumi T. et al. Infection events in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: interim all-case post-marketing surveillance // *Arthritis Rheumatol.* 2018a. Vol. 70. Suppl. 9. P. 1516.
33. Pawar A., Desai R.J., Gautam N., Kim S.C. Risk of admission to hospital for serious infection after initiating tofacitinib versus biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study // *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2. P. 84–98.
34. Winthrop K.L., Curtis J.R., Lindsey S. et al. Herpes Zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. № 10. P. 1960–1968.
35. Chen L.K., Arai H., Chen L.Y. et al. Looking back to move forward: a twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific region // *BMC Infect. Dis.* 2017. Vol. 17. № 1. P. 213.
36. Kim Y.J., Lee C.N., Lim C.Y. et al. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea // *J. Korean Med. Sci.* 2014. Vol. 29. № 12. P. 1706–1710.
37. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 6. P. e004833.
38. Curtis J.R., Xie F., Yang S. et al. Risk for Herpes zoster in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019. Vol. 71. № 9. P. 1249–1254.
39. Curtis J.R., Xie F., Yun H. et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 10. P. 1843–1847.
40. Winthrop K.L., Park S.H., Gul A. et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 6. P. 1133–1138.
41. Chen Y., Gong F.Y., Li Z.J. et al. A study on the risk of fungal infection with tofacitinib (CP-690550), a novel oral agent for rheumatoid arthritis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 6779.
42. Chen Y.M., Huang W.N., Liao T.L. et al. Comparisons of hepatitis C viral replication in patients with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab, abatacept and tofacitinib therapy // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 6. P. 849–850.
43. Chen Y.M., Huang W.N., Wu Y.D. et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. № 5. P. 780–782.
44. Serling-Boyd N., Mohareb A.M., Kim A.Y. et al. The use of tocilizumab and tofacitinib in patients with resolved hepatitis B infection: a case series // *Ann. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 80. № 2. P. 274–276.
45. Sivaraman P., Cohen S.B. Maligancy and janus kinase inhibition // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017. Vol. 43. № 1. P. 79–93.



46. Tamura N., Kuwana M., Atsumi T. et al. Malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: interim analysis of all-case post-marketing surveillance // *Arthritis Rheumatol.* 2018b. Vol. 70. Suppl. 9. P. 1515.
47. Kremer J., Bingham C., Cappelli L. et al. Comparison of malignancy and mortality rates between tofacitinib and biologic DMARDs in clinical practice: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. Suppl. 10. P. 2874.
48. Xie F., Yun H., Bernatsky S., Curtis J.R. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments // *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68. № 11. P. 2612–2617.
49. Kremer J., Cappelli L.C., Etzel C.J. et al. Real-world data from a post-approval safety surveillance study of tofacitinib vs biologic DMARDs and conventional synthetic DMARDs: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry // *Arthritis Rheumatol.* 2018. Vol. 70. Suppl. 9. P. 1542.
50. Citera G., Mysler E., Madariaga H. et al. Incidence rates of interstitial lung disease events in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients: post hoc analysis from 21 clinical trials // *J. Clin. Rheumatol.* 2020.
51. Xie F., Annapureddy N., Chen L. et al. Rheumatoid arthritis and the risk for interstitial lung disease: a comparison of risk associated with biologic and conventional DMARDs // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. Suppl. 10. P. 137.
52. Sendo S., Saegusa J., Yamada H. et al. Tofacitinib facilitates the expansion of myeloid-derived suppressor cells and ameliorates interstitial lung disease in SKG mice // *Arthritis Res. Ther.* 2019. Vol. 21. № 1. P. 184.
53. Effects of tofacitinib vs methotrexate on rheumatoid arthritis interstitial lung disease (PULMORA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311567 // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311567>.
54. Charles-Schoeman C., DeMasi R., Valdez H. et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events in phase III and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. № 9. P. 1450–1459.
55. McInnes I.B., Kim H.Y., Lee S.H. et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 1. P. 124–131.
56. Nurmohamed M., Choy E., Lula S. et al. The impact of biologics and tofacitinib on cardiovascular risk factors and outcomes in patients with rheumatic disease: a systematic literature review // *Drug Saf.* 2018. Vol. 41. № 5. P. 473–488.
57. Xie W., Huang Y., Xiao S. et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 8. P. 1048–1054.
58. Souto A., Salgado E., Maneiro J.R. et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67. № 1. P. 117–127.
59. Kume K., Amano K., Yamada S. et al. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study // *Rheumatol. Int.* 2017. Vol. 37. № 12. P. 2079–2085.
60. Mease P., Charles-Schoeman C., Cohen S. et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 11. P. 1400–1413.
61. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots EMA/608520/2019 // [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirmsxeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-bloodclots\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirmsxeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-bloodclots_en.pdf).
62. Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose of Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis EMA/180287/2019 // [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/increased-risk-blood-clots-lungsdeath-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoidarthritis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/increased-risk-blood-clots-lungsdeath-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoidarthritis_en.pdf).
63. Yun H., Xie F., Chen L., Curtis J.R. Risk of venous thrombotic events in rheumatoid arthritis patients initiating tofacitinib or adalimumab // *Arthritis Rheumatol.* 2018. Vol. 70. Suppl. 9. P. 224.

### Safety Profile of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: from Clinical Trials to Real Practice

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, G.M. Tarasova, PhD, M.M. Baranova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

*Tofacitinib is a type 1–3 janus kinase inhibitor (JAK). It acts at the intracellular level by inhibiting phosphorylation and activation of the JAK-STAT signaling pathway and thereby reducing the production of pro-inflammatory cytokines. During the execution of the tofacitinib clinical development program for patients with rheumatoid arthritis, a number of randomized controlled and long-term ongoing studies were performed. However, it is not always possible to obtain reliable evidence of the drug's safety in randomized controlled trials. Studies performed in real clinical practice can be more informative.*

*The article presents data on the safety profile of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis, obtained during the clinical development program, as well as in real clinical practice.*

**Key words:** tofacitinib, safety, adverse events, randomized clinical trials, real clinical practice

