

# 托法替布在类风湿关节炎治疗中的临床研究进展

姚婷<sup>1</sup>, 何欣<sup>1</sup>, 青玉凤<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>川北医学院附属老年医学科, 四川 南充

<sup>2</sup>川北医学院附属风湿免疫科, 四川 南充

<sup>3</sup>四川大学华西医院精准医学研究中心, 四川 成都

收稿日期: 2021年10月8日; 录用日期: 2021年11月4日; 发布日期: 2021年11月11日

## 摘要

类风湿关节炎(RA)是一种以持续性滑膜炎、侵蚀性关节炎为特征的自身免疫病。近年来, 研究发现JAK/STAT信号转导通路在RA发病中发挥着重要作用, 成为了RA治疗的新靶点。新型口服药物托法替布(tofacitinib)能够选择性抑制JAK3信号转导通路, 抑制RA患者滑膜成纤维细胞增殖及损伤软骨组织的进一步破坏, 其治疗RA的疗效及安全性已得到了充分研究和证实。本文就现阶段托法替布在类风湿关节炎治疗中的最新研究进展作一综述。

## 关键词

类风湿关节炎, 托法替布, JAK抑制剂

# Advances in Clinical Study of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Ting Yao<sup>1</sup>, Xin He<sup>1</sup>, Yufeng Qing<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Gerontology Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

<sup>2</sup>Department of Rheumatology Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

<sup>3</sup>Precision Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan

Received: Oct. 8<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 4<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 11<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by persistent synovitis and

**erosive arthritis. In recent years, studies have found that JAK/STAT signal transduction pathway plays an important role in the pathogenesis of RA and has become a new target for RA therapy. Tofacitinib, a new oral drug, can selectively inhibit JAK3 signal transduction pathway and inhibit the proliferation of synovial fibroblasts and further damage of injured cartilage tissue in patients with RA. Its efficacy and safety in the treatment of RA have been fully studied and confirmed. This article reviews the latest research progress of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis.**

## Keywords

Rheumatoid Arthritis, Tofacitinib, JAK Inhibitor

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

类风湿关节炎(RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的自身免疫性疾病,其基本病理特点是持续性滑膜炎、血管翳形成,并逐渐引起软骨和骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失[1]。在我国,RA的发病率为0.20%~0.93%,其中48.0%的RA患者因病情控制不佳或合并呼吸系统、心血管系统、血液系统等多系统受累从而致使身体机能、工作能力及社会参与度显著下降[2][3]。目前用于治疗RA的药物主要有非甾体抗炎药(NSAID)、改善病情抗风湿药(DMARD)和糖皮质激素,其中传统抗风湿药(csDMARD)的代表甲氨蝶呤(MTX)和以肿瘤坏死因子阻滞剂(TNFi)为代表的生物抗风湿药(bDMARD)以及二者联合使用是目前临床一、二线用药的主导[4]。大部分患者在接受上述药物的单一或联合治疗后临床症状及疾病活动度均可获得一定程度的缓解,但仍有少数患者对上述药物治疗无应答或因严重不良反应而停药,从而导致疾病控制不佳、预后差。

近年来,随着对JAK/STAT信号通路在肿瘤、神经系统、心血管系统等疾病中的广泛研究,其在风湿免疫性疾病中的重要作用也受到越来越多的关注。托法替布(Tofacitinib)是一种小分子靶向合成的口服JAK抑制剂,其对JAK激酶具有较高选择性,通过抑制JAK激酶磷酸化(主要是JAK1、JAK3)从而阻断JAK/STAT信号通路,抑制有关炎性因子的释放,达到有效抗炎、快速改善病情、缓解临床症状的治疗效果[5]。前期已完成的II期[6][7]、III期临床实验[8]-[13]均证实了托法替布治疗RA的良好疗效及可接受的安全性。欧洲抗风湿病联盟以及中华医学会风湿病学分会均在其最新的诊疗指南中推荐将托法替布用于经传统改善病情抗风湿药物或联合生物制剂治疗均失败的RA患者并肯定了其在RA治疗中的地位,但托法替布能否成为治疗RA的一线用药仍需要更多的临床数据支持。本文将结合最新的临床研究对托法替布的有效性、安全性、经济性作一总结。

## 2. 托法替布治疗RA的机制

在RA滑膜组织中,浸润的单核/巨噬细胞、淋巴细胞等通过自分泌或旁分泌产生大量细胞因子(如IL-1、IL-6、IL-8、TNF、IFN、GM-CSF等),这些促炎因子可激活JAK/STAT信号通路,后者对RA的持续慢性炎症状态以及软骨破坏具有重要作用[6]。JAK家族由JAK1、JAK2、TYK2、JAK3组成,JAK1和JAK2在机体生长、神经系统发育和造血方面发挥重要作用,而TYK2、JAK3主要参与NK细胞、T细胞、B细胞等淋巴细胞的生长、成熟,调控机体体液免疫。在RA中,JAK/STAT信号通路被上述一系列细胞

因子激活并在滑膜中高表达,其可通过调控促炎因子及趋化因子的基因转录而促进滑膜炎反应[7],亦可通过抑制成纤维细胞凋亡、促进 T 细胞成熟及抗体产生而调控 RA 中滑膜细胞的异常生长、存活,形成滑膜细胞“凋亡抵抗”并诱导关节慢性炎症反应[8]。此外, JAK/STAT 信号通路的持续激活还通过诱导金属基质蛋白酶(MMP)产生,催化破骨细胞成熟、活化,最终导致软骨和骨的破坏[9]。

托法替布主要通过与其 JAK1、JAK3 的 ATP 结合位点相作用从而抑制 JAK 激酶磷酸化并阻断 STAT 蛋白的下游激活。在 RA 中, JAK1 与 IL-6、IFN- $\gamma$ 、IL-10 等炎症因子的激活密切相关,而 JAK3 通过介导 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 信号传导以活化 T 细胞。抑制 JAKs 则可通过抑制 IL-2、IL-4 而减少促炎因子合成、抑制成纤维滑膜细胞中 IL-6、IL-8、MMP-3 的产生从而改善滑膜炎和关节破坏,亦可通过抑制 IFN- $\gamma$  介导的信号转导来抑制单核/巨噬细胞、树突状细胞的抗原呈递能力、抑制淋巴细胞的增殖分化、活化以及抗体产生从而在细胞水平上减缓或改善软骨及骨的破坏[10]。

### 3. 有效性

前期完成的 II 期已证实,托法替布与对照组相比无论是单用亦或联合 MTX 均可获得显著的 ACR20 应答率,且治疗效果呈剂量依赖性[11] [12]。此前已完成的 III 期临床试验结果表明,针对 csDMARD 或 TNFi 反应不敏感的活动性 RA 患者,托法替布单用或联合 csDMARD 可较对照组明显改善患者临床症状及预后[13]-[18]。其中,在 2 项为期 6 个月的 III 期临床试验中[13] [14],将对至少 csDMARD 或 bDMARD 反应不足的活动性 RA 患者随机分为托法替布组(5 mg/10 mg bid)、安慰剂组(第 3 个月时安慰剂治疗无反应的患者随机增加托法替布 5 mg bid 或 10 mg bid 治疗,其余安慰剂组患者在第 6 个月时接受上述托法替布治疗),在治疗 3 个月后,托法替布组患者的 ACR20 应答率、HAQ-DI 较基线的平均变化、疾病活动度评分 DAS28 (ESR) < 2.6 均较安慰剂组有显著改善。此外,与安慰剂组相比,托法替布组患者报告的结局指标(PRO)包括患者总体评价(PtGA)、疼痛评分(Pain)、慢性病治疗功能评估-疲劳量表(FACIT-F)、SF-36 精神健康总评(MCS)等其他指标亦有统计学意义上的显著改善,其中疼痛、FACIT-F、MCS 等评分指标持续改善可达 12 个月[19] [20]。

在一项为期 12 个月的临床试验中[15],将 792 例对一种或几种 DMARDs (包括 csDMARD、bDMARD) 反应不敏感的活动期 RA 患者随机分为托法替布 5 mg 组、托法替布 10 mg 组及安慰剂组。结果显示与安慰剂组对比,托法替布组在治疗第 2 周时即出现显著的 ACR20、50 应答率,10 mg 组在第 2 周时还可实现显著的 ACR70 应答率,5 mg 组在治疗第 4 周时亦达到良好的 ACR70 应答率。此外,与安慰剂组比较,治疗 12 个月时托法替布组上述主要指标以及包括 PtGA 评分、Pain 评分等其他指标在内的广泛 PRO 均实现了有临床意义的持续改善,进一步证明了托法替布除改善潜在的疾病活动性外,还可以改善 RA 患者的疼痛、身体功能、疲劳和睡眠等[21]。在一项为期 24 个月的临床试验中[16],将接受背景甲氨蝶呤治疗的 797 例 RA 患者随机分为托法替布组(5 mg 和 10 mg)、安慰剂组,治疗 12 个月时的中期研究数据结果显示:与安慰剂组相比,托法替布治疗可显著改善患者的疾病活动性及临床症状,还可在放射学证据上抑制 RA 患者关节结构性损伤的进展。

不同于前几项研究, Lee 等[18]的研究直接将托法替布与传统治疗一线药物 MTX 进行比较。该研究对 956 名初诊或以前从未接受 MTX 的患者随机分为甲氨蝶呤组、托法替布 5 mg 组及托法替布 10 mg 组,结果显示在治疗 6 个月时,托法替布 5 mg 组和托法替布 10 mg 组的 ACR70 反应率显著高于甲氨蝶呤组(分别为 25.5%、37.7%、12.0%,  $P < 0.01$ ),且托法替布组在减缓 RA 患者关节结构性损伤的进展方面较甲氨蝶呤组更有优势,上述差异随研究进展在 12 个月、24 个月时仍存在且有统计学意义[22]。在最新一项为期 12 个月的 IIIb/IV 期、双盲、随机对照实验[23]中,将对 MTX 反应不足的 1146 例活动性 RA 患者随机分为托法替布组(5mg bid),托法替布(5 mg bid) + MTX 组、阿达木单抗(40 mg q2w) + 甲氨蝶呤组,以治

疗 6 个月时 ACR50 的应答率为主要研究终点, 结果显示托法替布单用或联合 MTX 治疗活动性 RA 的效果不逊于阿达木单抗 + MTX, 甚至略优于后者(ACR50 应答率分别为 38%、46%、44%,  $P > 0.01$ ), 这与此前 Van 等[17]的研究结果一致。

上述研究证实了托法替布在短期内的显著有效性, 但其长期有效性和安全性尚需更有力的研究证据。一项来自日本 RA 患者的长期扩展研究(LTE)结果表明[24], 在第 12 周时, ACR20、50、70 应答率分别为 88.6%、65.5%和 42.5%, 并近乎稳定持续至整个治疗过程, 其他如 HAQ-DI、DAS28-4 (ESR)、SF-36 等指标改善亦可持续至第 204 周。随后 Cohen 等[25]的研究亦观察到托法替布在 RA 治疗中的持续有效性。在最新一项纳入 4481 名 RA 患者、疗效观察长达 8 年的长期扩展研究(LTE)中[26], 接受托法替布 5 mg bid 或 10 mg bid 治疗的患者 ACR20、50、70 应答率及 HAQ-DI 较基线的平均变化、DAS28-4 (ESR)、临床疾病活动指数(CDAI)等指标的改善效果随时间推移稳定存在, 证明托法替布可持续改善 RA 患者的体征、症状及身体功能。

#### 4. 安全性

上述 II 期[11] [12]、III 期[13]-[18]、IIIb/IV 期[23]及长期扩张研究[24] [25] [26]的安全性研究结果表明, 托法替布除增加带状疱疹感染发生率以外的总体安全性及可控性与 bDMARD 相似。最常报道的不良事件为感染、实验室参数变化、恶心及呕吐、腹泻等胃肠道症状, 其他不良事件还包括高血压、心血管事件、血栓栓塞、间质性肺病、恶性肿瘤等。

在上述研究中, 感染是最常见的不良事件, 主要包括上呼吸道感染、鼻咽炎、支气管炎等常见疾病, 带状疱疹病毒(HZV)感染、结核杆菌感染以及乙肝病毒感染等严重不良事件少见但仍有报道。Curtis 等[27]研究发现: 与使用 bDMARD (包括 TNFi 制剂、利妥昔单抗等)相比, 托法替布治疗相关的 HZV 发病率约是前者的 2 倍, 且年龄较大、女性、泼尼松  $> 7.5$  mg/天可能是导致患者 HZV 感染风险增加的危险因素。Winthrop 等[28]的研究证实了上述结论, 并表示年龄、女性、使用激素、托法替布的剂量以及亚洲患者均可作为 HZV 感染的独立危险因素。目前关于托法替布导致 HZV 感染风险增加的具体机制尚不清楚, 建议在治疗前通过评估患者抗体谱(针对 HZV 的 IgM、IgG)以降低 HZV 感染风险。

此外, RA 患者合并结核(TB)感染的风险较一般人群更高, 这可能与托法替布抑制 JAK-STAT 信号通路的作用机制有关。在一项长达 8.5 年的长期扩展研究中[25], 结果发现接受托法替布(5 mg bid/10 mg bid)治疗的 6194 名 RA 患者中有 36 名患者发生结核感染, 总发病率为每 100 人年 0.2 (95%CI: 0.1~0.3), 且托法替布 10 mg bid 的发病率高于托法替布 5 mg bid, 而大多数病例均发生在结核病背景发生率很高的国家或地区(包括韩国、中国大陆、中国台湾等)。HBV 感染是我国乃至全球的一大健康问题, 而在 RA 患者中, HBV 病毒可能因免疫抑制治疗而重新激活。一项针对台湾地区的回顾性研究[29]发现, 1.7%的患者出现 HBV 再激活, 与接受 csDMARD 或 bDMARD 治疗所报告的比率相似[30] [31]。目前, 由于大量临床试验几乎均排除了 HBV、HCV 感染患者, 因此托法替布在 HBV、HCV 疾病背景下的安全性仍有待进一步研究。

实验室指标变化是托法替布治疗的另一常见不良反应。在上述多项试验中, 接受托法替布治疗的 RA 患者往往出现中性粒细胞、淋巴细胞、NK 细胞、血小板数量、血红蛋白浓度下降以及胆固醇(HDL-c、LDL-c)、血清肌酐、肝转氨酶水平升高。这些实验室参数的变化很可能由托法替布对 JAK 家族的抑制作用所导致, 但上述实验室指标变化在治疗过程中轻微而稳定, 且多数变化通常可自行缓解或稳定在可接受的水平, 极少出现随治疗延长而继续进展, 甚至导致停药的情况。值得注意的是, 针对淋巴细胞计数  $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$  的 RA 患者需警惕其发生严重感染的风险增加[32]。

除感染等常见报道外, 部分病例亦报道了在托法替布治疗过程中出现恶性肿瘤、胃肠道穿孔、间质



性肺病、心血管事件以及血栓栓塞等少见的严重不良事件。其中值得注意的是，胃肠道穿孔是一种高致死率的严重不良事件，RA 患者因使用非甾体类抗炎药、糖皮质激素等药物致使其发生胃肠道穿孔风险较一般人群高，而 Xie 等[33]的研究表明托法替布可能会进一步增加这种风险。此外，高龄、合并糖尿病、憩室炎及其他胃肠道疾病、泼尼松用量  $> 7.5 \text{ mg/d}$  可作为胃肠道穿孔的重要风险预测指标。因此，在合并有上述危险因素 RA 患者中应注意使用托法替布的获益 - 风险平衡。此外，现有研究发现接受托法替布或 bDMARD 治疗的 RA 患者恶性肿瘤总体发病率与普通人群相似，但在某些特定部位恶性肿瘤(肺癌、淋巴瘤和非黑色素瘤癌、乳腺癌)的发病风险可能增加[34] [35] [36] [37]，因此，建议对癌症高风险患者进行全面评估并定期检查。另一方面，关于托法替布在间质性肺病、血栓栓塞、心血管事件方面的安全性研究可得甚少，Verden 等[38]的分析研究提示 JAK 激酶抑制剂可能对血栓栓塞性疾病有普遍作用，可能会增加 RA 患者血栓栓塞风险，但上述研究由于纳入研究对象及数据有限因而尚未得出明确结论。

## 5. 经济性

RA 作为一种慢性疾病，疾病本身所导致的关节症状及累及心血管、呼吸、血液等多系统并发症或合并症使其治疗需要大量的医疗资源，为患者个人及家庭带来巨大的经济负担。近年来，随着多种生物制剂的出现，大多 RA 患者在使用生物制剂治疗后病情可有所改善，但随着治疗进展，仍有部分患者多因药物不耐受或经济原因停用从而导致疾病控制不佳，严重影响其生活质量及远期预后。Claxton 等[39]的经济模型研究结果表明，用于对甲氨蝶呤反应不足的患者时，与阿达木单抗、依那西普、赛妥珠单抗和托珠单抗相比，托法替布无论单用亦或联合使用均较前者的治疗成本更低。而其随后的另一项成本 - 效益模型研究结果发现，托法替布无论是作为 MTX 治疗失败的二线治疗还是 TNFi 治疗失败后的三线治疗均具有良好的疗效及成本效益[40]。在 Lei 等[41]最近发表关于托法替布治疗中国中重度类风湿性关节炎的成本 - 效果分析研究结果亦表明，针对传统 DMARD 药物治疗失败的中重度活动性 RA 患者，托法替布作为一线和二线治疗可明显节省治疗成本，而作为三线治疗方案亦具有不错的成本效益。综上所述，针对 MTX 或 TNFi 治疗反应不足的活动性 RA 患者，及早使用托法替布可能会获得更经济的成本效益及良好疗效，增加患者获益程度。

## 6. 展望

作为新一代的 JAK 激酶抑制剂，托法替布已逐渐成为广泛用于类风湿关节炎临床治疗的又一新型武器，尤其是针对 MTX 治疗失败或 TNFi 反应不足的中重度活动性患者。托法替布在类风湿关节炎治疗中显著而持续的有效性、稳定而可控的安全性、良好的经济适用性凸显了其作为 RA 二线治疗的重要地位以及有望发展为 RA 一线治疗的新潜力。

## 基金项目

风湿免疫四川省省属高校科研创新团队建设计划(14TD0021)，四川大学华西医院专职博士后研发基金(18HXBH017)。

## 参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [2] Zhang, X., Mu, R., Wang, X., Xu, C., Duan, T., An, Y., *et al.* (2015) The Impact of Rheumatoid Arthritis on Work Capacity in Chinese Patients: A Cross-Sectional Study. *Rheumatology*, **54**, 1478-1487. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev014>
- [3] Zhu, H., Li, R., Da., Z., Bi, L., Li, X., Li, Y., *et al.* (2018) Remission Assessment of Rheumatoid Arthritis in Daily

- Practice in China: A Cross-Sectional Observational Study. *Clinical Rheumatology*, **37**, 597-605. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3850-z>
- [4] Smolen, J.S., Aletaha, D., Bijlsma, J.W., *et al.* (2010) Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 631-637. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>
- [5] Hodge, J.A., Kawabata, T.T., Krishnaswami, S., Clark, J.D., Telliez, J.B., Dowty, M.E., *et al.* (2016) The Mechanism of Action of Tofacitinib—An Oral Janus Kinase Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **34**, 318-328.
- [6] Villarino, A.V., Kanno, Y. and O’Shea, J.J. (2015) Mechanisms of Jak/STAT Signaling in Immunity and Disease. *Journal of Immunology*, **194**, 21-27. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401867>
- [7] Tamai, M., Kawakami, A., Tanaka, F., Miyashita, T., Nakamura, H., Iwanaga, N., *et al.* (2006) Significant Inhibition of TRAIL-Mediated Fibroblast-Like Synovial Cell Apoptosis by IFN-Gamma through JAK/STAT Pathway by Translational Regulation. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **147**, 182-190. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.12.001>
- [8] Carrara, G., Bortoluzzi, A., Sakellariou, G., Silvagni, E., Zanetti, A., Govoni, M., *et al.* (2019) Risk of Hospitalisation for Serious Bacterial Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologics. Analysis from the RECOnd linkage On Rheumatic Disease Study of the Italian Society for Rheumatology. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **37**, 60-66.
- [9] Nakayamada, S., Kubo, S., Iwata, S. and Tanaka, Y. (2016) Recent Progress in JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs*, **30**, 407-419. <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0190-5>
- [10] Tanaka, Y., Takeuchi, T., Yamanaka, H., Nakamura, H., Toyozumi, S. and Zwillich, S. (2015) Efficacy and Safety of Tofacitinib as Monotherapy in Japanese patients with Active Rheumatoid Arthritis: A 12-Week, Randomized, Phase 2 Study. *Modern Rheumatology*, **25**, 514-521. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.995875>
- [11] Fleischmann, R., Cutolo, M., Genovese, M.C., Lee, E.B., Kanik, K.S., Sadis, S., *et al.* (2012) Phase IIb Dose-Ranging Study of the Oral JAK Inhibitor Tofacitinib (CP-690,550) or Adalimumab Monotherapy versus Placebo in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with an Inadequate response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 617-629. <https://doi.org/10.1002/art.33383>
- [12] Kremer, J.M., Cohen, S., Wilkinson, B.E., Connell, C.A., French, J.L., Gomez-Reino, J., *et al.* (2012) A Phase IIb Dose-Ranging Study of the Oral JAK Inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 970-981. <https://doi.org/10.1002/art.33419>
- [13] Fleischmann, R., Kremer, J., Cush, J., Schulze-Koops, H., Connell, C.A., Bradley, J.D., *et al.* (2012) Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, **367**, 495-507. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>
- [14] Burmester, G.R., Blanco, R., Charles-Schoeman, C.H., Wollenhaupt, J., Zerbini, C., Benda, B., *et al.* (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in Combination with MTX in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with an Inadequate Response to Tumour Necrosis Factor Inhibitors: A Randomized Phase III Trial. *Lancet*, **381**, 451-460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61424-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61424-X)
- [15] Kremer, J., Li, Z.G., Hall, S., Fleischmann, R., Genovese, M., Martin-Mola, E., *et al.* (2013) Tofacitinib in Combination with Non-Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **159**, 253-261. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006>
- [16] Van der Heijde, D., Tanaka, Y., Fleischmann, R., Keystone, E., Kremer, J., Zerbini, C., *et al.* (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving MTX Twelve-Month Data from a Twenty-Four-Month Phase III Randomized Radiographic Study. *Arthritis & Rheumatism*, **65**, 559-570. <https://doi.org/10.1002/art.37816>
- [17] Van Vollenhoven, R., Fleischmann, R., Cohen, S., Lee, E.B., García Mejjide, J.A., Wagner, S., *et al.* (2012) Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, **367**, 508-519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>
- [18] Lee, E.B., Fleischmann, R., Hall, S., Wilkinson, B., Bradley, J.D., Gruben, D., *et al.* (2014) Tofacitinib versus MTX in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, **370**, 2377-2386. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310476>
- [19] Strand, V., Kremer, J., Wallenstein, G., Kanik, K.S., Connell, C., Gruben, D., *et al.* (2015) Effects of Tofacitinib Monotherapy on Patient-Reported Outcomes in a Randomized Phase 3 Study of Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Responses to DMARDs. *Arthritis Research & Therapy*, **17**, Article No. 307.
- [20] Strand, V., Burmester, G.R., Zerbini, C.A., Mebus, C.A., Zwillich, S.H., Gruben, D., *et al.* (2015) Tofacitinib with Methotrexate in Third-Line Treatment of Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes from a Phase III Trial. *Arthritis Care & Research*, **67**, 475-483. <https://doi.org/10.1002/acr.22453>

- [21] Strand, V., Kremer, J.M., Gruben, D., Krishnaswami, S., Zwillich, S.H. and Wallenstein, G.V. (2017) Tofacitinib in Combination with Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes from a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care & Research*, **69**, 592-598. <https://doi.org/10.1002/acr.23004>
- [22] Strand, V., Lee, E.B., Fleischmann, R., Alten, R.E., Koncz, T., Zwillich, S.H., *et al.* (2016) Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes from the Randomised Phase III ORAL Start Trial. *RMD Open*, **2**, Article ID: e000308. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000308>
- [23] Fleischmann, R., Mysler, E., Hall, S., Kivitz, A.J., Moots, R.J., Luo, Z., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Tofacitinib Monotherapy, Tofacitinib with MTX, and Adalimumab with MTX in Patients with Rheumatoid Arthritis (ORAL Strategy): A Phase IIIb/IV, Double-Blind, Head-to-Head, Randomized Controlled Trial. *Lancet*, **390**, 457-468. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31618-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5)
- [24] Yamanaka, H., Tanaka, Y., Takeuchi, T., Sugiyama, N., Yuasa, H., Toyozumi, S., *et al.* (2016) Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, as Monotherapy or with Background Methotrexate, in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: An Open-Label, Long-Term Extension Study. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, 34.
- [25] Cohen, S.B., Tanaka, Y., Mariette, X., Curtis, J.R., Lee, E.B., Nash, P., *et al.* (2017) 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 1253-1262. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210457>
- [26] Wollenhaupt, J., Lee, E.B., Curtis, J.R., Silverfield, J., Terry, K., Soma, K., *et al.* (2019) 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 Research & Therapy*, **21**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1866-2>
- [27] Curtis, J.R., Xie, F., Yun, H., Bernatsky, S. and Winthrop, K.L. (2016) Real-World Comparative Risks of Herpes Virus Infections in Tofacitinib and Biologic-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 1843-1847. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209131>
- [28] Winthrop, K.L., Melmed, G.Y., Vermeire, S., Long, M.D., Chan, G., Pedersen, R.D., *et al.* (2018) Herpes Zoster Infection in Patients with Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflammatory Bowel Diseases*, **24**, 2258-2265. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy131>
- [29] Moghoofoei, M., Mostafaei, S., Ashraf-Ganjouei, A., Kavosi, H. and Mahmoudi, M. (2018) HBV Reactivation in Rheumatic Diseases Patients under Therapy: A Meta-Analysis. *Microbial Pathogenesis*, **114**, 436-443. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.12.014>
- [30] Lau, C.S., Chia, F., Harrison, A., Hsieh, T.-Y., Jain, R., Jung, S.M., *et al.* (2015) APLAR Rheumatoid Arthritis Treatment Recommendations. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **18**, 685-713. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12754>
- [31] Mori, S. and Fujiyama, S. (2015) Hepatitis B Virus Reactivation Associated with Antirheumatic Therapy: Risk and Prophylaxis Recommendations. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 10274-10289. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i36.10274>
- [32] van Vollenhoven, R., Lee, E.B., Strengholt, S., Mojcik, C., Valdez, H., Krishnaswami, S., *et al.* (2019) Evaluation of the Short-, Mid-, and Long-Term Effects of Tofacitinib on Lymphocytes in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 685-695. <https://doi.org/10.1002/art.40780>
- [33] Xie, F., Yun, H., Bernatsky, S. and Curtis, J.R. (2016) Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 2612-2617. <https://doi.org/10.1002/art.39761>
- [34] Curtis, J.R., Lee, E.B., Kaplan, I.V., Kwok, K., Geier, J., Benda, B., *et al.* (2016) Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor: Analysis of Malignancies across the Rheumatoid Arthritis Clinical Development Programme. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 831-841. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205847>
- [35] Baecklund, E., Iliadou, A. and Askling, J. (2006) Association of Chronic Inflammation, Not Its Treatment, with Increased Lymphoma Risk in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **54**, 692-701. <https://doi.org/10.1002/art.21675>
- [36] Simon, T.A., Thompson, A., Gandhi, K.K., Hochberg, M.C. and Suissa, S. (2015) Incidence of Malignancy in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Arthritis Research & Therapy*, **17**, Article No. 212. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0728-9>
- [37] Sivaraman, P. and Cohen, S.B. (2017) Malignancy and Janus Kinase Inhibition. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **43**, 79-93. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.09.008>
- [38] Verden, A., Dimbil, M., Kyle, R., Overstreet, B. and Hoffman, K.B. (2018) Analysis of Spontaneous Postmarket Case Reports Submitted to the FDA Regarding Thromboembolic Adverse Events and JAK Inhibitors. *Drug Safety*, **41**, 357-361. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0622-2>

- [39] Claxton, L., Jenks, M., Taylor, M., Wallenstein, G., Mendelsohn, A.M., Bourret, J.A., *et al.* (2016) An Economic Evaluation of Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: Modeling the Cost of Treatment Strategies in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, **22**, 1088-1102. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.9.1088>
- [40] Claxton, L., Taylor, M., Soonasra, A., Bourret, J.A. and Gerber, R.A. (2018) An Economic Evaluation of Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis after Methotrexate or after 1 or 2 TNF Inhibitors from a U.S. Payer Perspective. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, **24**, 1010-1017. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.17220>
- [41] Tian, L., Xiong, X., Guo, Q., Chen, Y., Wang, L., Dong, P., *et al.* (2020) Cost-Effectiveness of Tofacitinib for Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in China. *PharmacoEconomics*, **38**, 1345-1358. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00961-z>