

JAK kináz-gátlók hatékonysága és biztonságossága

Juhász Péter

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet

Haladás a reumatológia, immunológia és osteológia területén 2015-2017



2018. április 19-20.

Budapest, Hotel Hélia



Az előadást a Pfizer támogatta. Az itt közölt információk az előadó saját véleményét tükrözik, ami helyenként eltérhet a Pfizer álláspontjától.

A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Előadás tematika

- **JAK kinázok, JAK kináz-gátlók**
- **JAK kináz-gátlók hatékonysága**
- **JAK kináz-gátlók biztonságossága**

Rheumatoid arthritisen alkalmazott betegségmódosító szerek

csDMARD, boDMARD, bsDMARD, tsDMARD

csDMARD

MTX, leflunomid, sulphasalazin, chloroquin, cyclophosphamid, cyclosporin

TNF- α -gátlás

adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab

IL-6-gátlás

tocilizumab

B-sejt-gátlás

rituximab

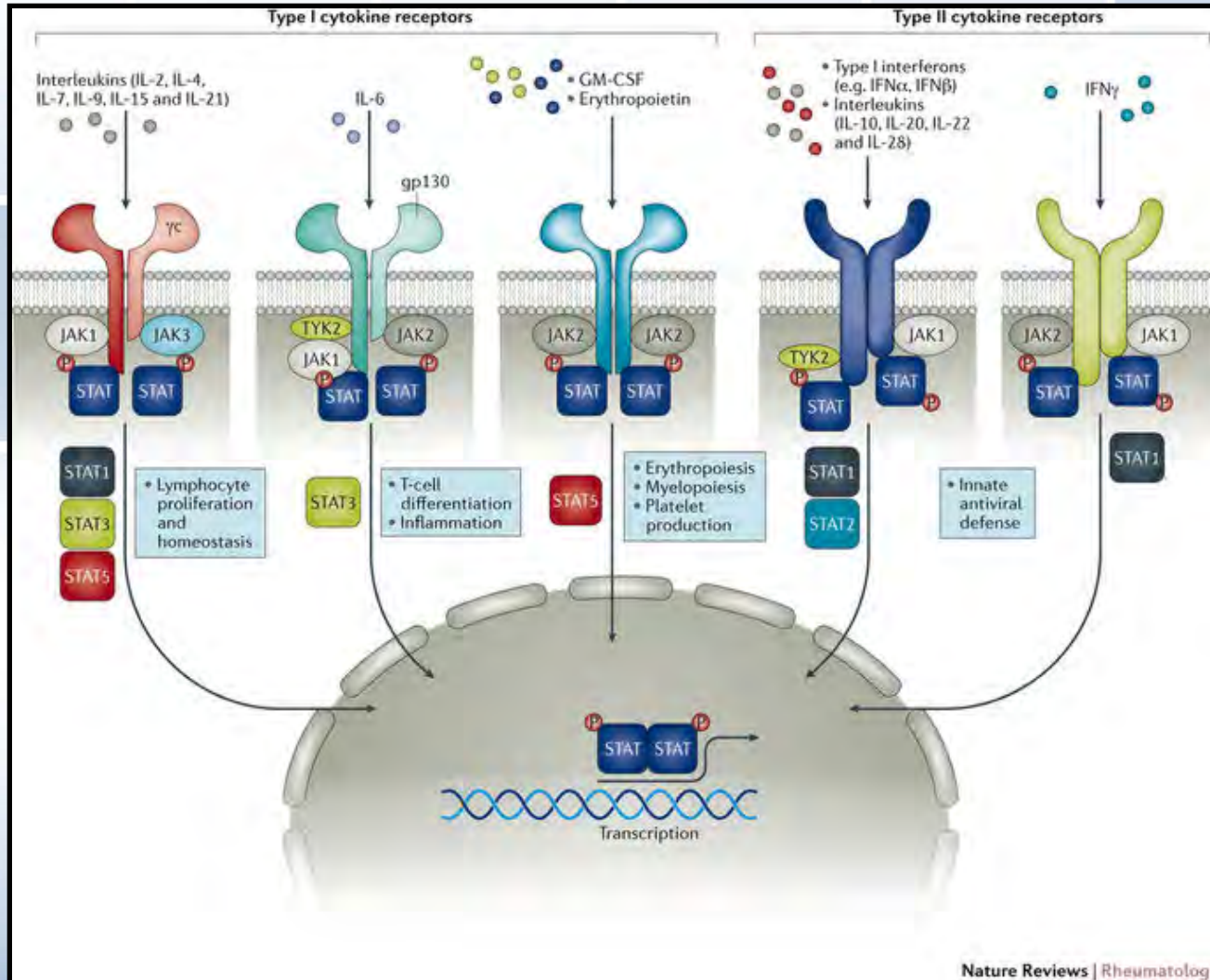
T-sejt-gátlás

abatacept

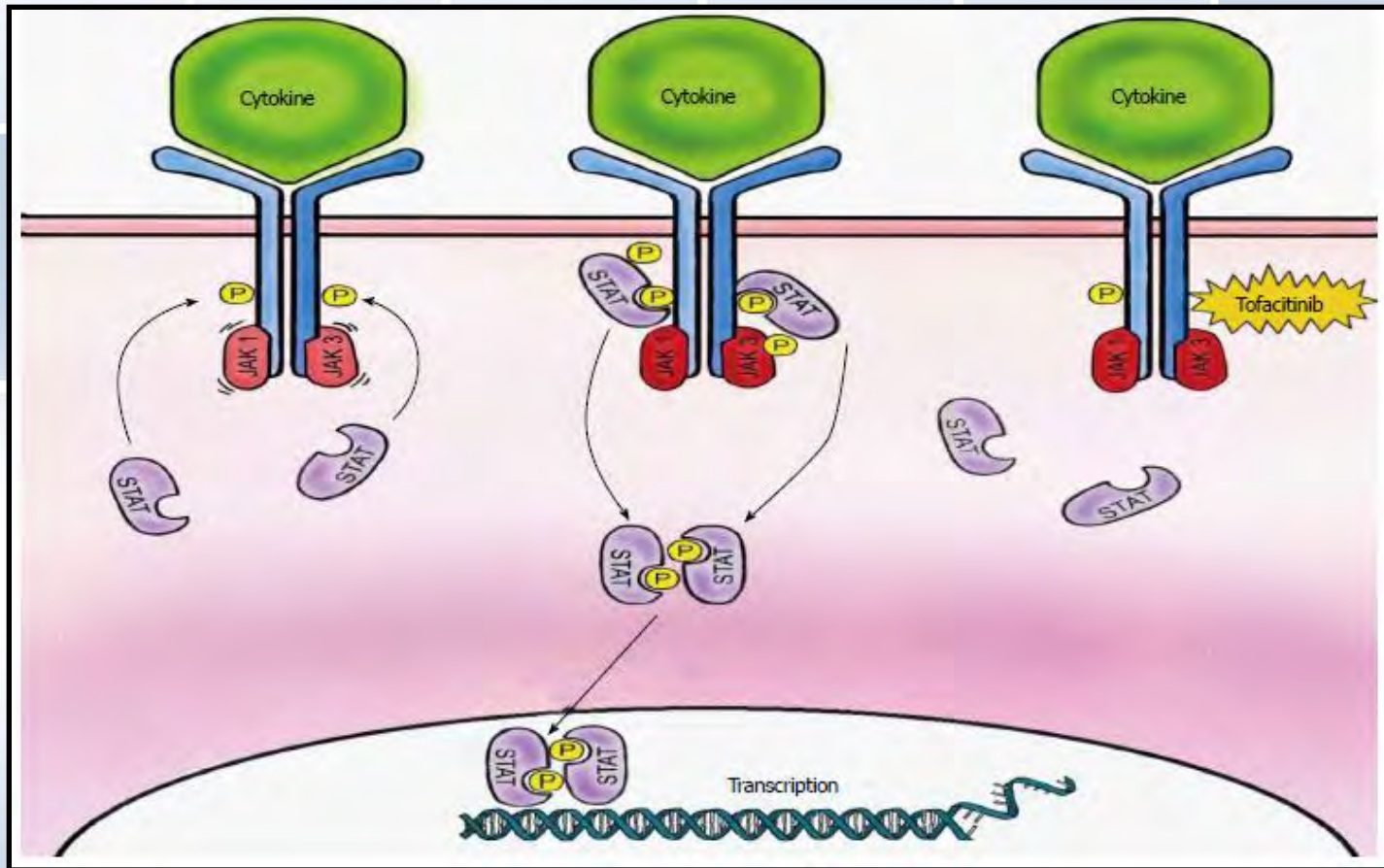
JAK-gátlás

tofacitinib baricitinib

JAK kinázok típusai



JAK kináz-gátlás



Klinikai gyakorlatban alkalmazott JAK kináz-gátlók

Tofacitinib (Xeljanz): JAK1 és JAK3 gátló, per os napi 2x5 mg

EMA:2017.03.31.

Alkalmazási előirat

(4.1) Terápiás javallatok

- A XELJANZ metotrexáttal (MTX) kombinálva a **közepesen súlyos vagy súlyos aktív reumatoid arthritis (RA)** kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, **akik nem megfelelően reagáltak**, vagy akik intoleránsak **egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre**.
- A XELJANZ **monoterápiában is alkalmazható** metotrexát-intolerancia esetén, vagy akkor, ha a metotrexát-kezelés nem megfelelő.



Baricitinib (Olumiant): JAK1 és JAK2 gátló, per os napi 1x4, vagy 2 mg

EMA: 2017.03.16.

Alkalmazási előirat

(4.1) Terápiás javallatok

- Az Olumiant a közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív reumatoid arthritis kezelésére szolgál azoknál a felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre. Az Olumiant alkalmazható monoterápiában vagy metotrexáttal kombinációban.



Klinikai vizsgálatokban kezelt betegek

(Fázis I, II, III és kiterjesztett hosszú távú vizsgálatok)

Tofacitinib

- Összesen 6194 beteg
- Átlagosan 3,13 éves kezelés, legfeljebb 8 éves, folyamatos XELJANZ-expozíció alapján összesen 19405,8 betegév

Baricitinib

- Összesen 3464 beteg
- 2166 RA-s beteg legalább 1 éven át kapta, összesen 4214 betegév

JAK kináz-gátlók hatékonysága

- *Betegségaktivitás csökkentése*
- *Funkcionális állapot javítása*
- *Radiológiai progresszió gátlása*

tofacitinib fázis III. vizsgálati program áttekintése

Vizsgálatok	I. vizsgálat (ORAL Solo)	II. vizsgálat (ORAL Sync)	III. vizsgálat (ORAL Standard)	IV. vizsgálat (ORAL Scan)	V. vizsgálat (ORAL Step)	VI. vizsgálat (ORAL Start)
Populáció	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naiv ^a
Kontroll	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX
Háttérterápia	Nincs ^b	csDMARD-ok	MTX	MTX	MTX	Nincs ^b
Fő jellemzők	Monoterápia	Különböző csDMARD-ok	Aktív kontroll (adalimumab)	Röntgen	TNFi-IR	Monoterápia, aktív komparátor (MTX), röntgen
Kezelt betegek száma	611	792	717	797	399	956
A vizsgálat teljes időtartama	6 hónap	1 év	1 év	2 év	6 hónap	2 év
Együttes elsődleges hatásossági végpontok ^c	3. hónap: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 HAQ-DI	6. hónap: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. hónap: HAQ-DI	6. hónap: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. hónap: HAQ-DI	6. hónap: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. hónap: HAQ-DI	3. hónap: ACR20 DAS28 4(ESR) < 2,6 HAQ-DI	6. hónap: ACR70 mTSS
Közlemények	Fleischmann R et al. N Engl J Med. 2012	Kremer J et al. Ann Intern Med. 2013	van Vollenhoven RF et al. N Engl J Med. 2012	van der Heijde D et al. Arthritis Rheum. 2013	Burmester GR et al. Lancet. 2013	Lee EB et al. N Engl J Med. 2014
Kötelező váltás időpontja placebóról napi kétszer 5 vagy 10 mg tofacitinibre	3. hónap	6. hónap (váltás a 3. hónapban azoknál a placebo alanyoknál, akiknél a duzzadt és érzékeny ízületek száma < 20 %-kal javult)			3. hónap	NA

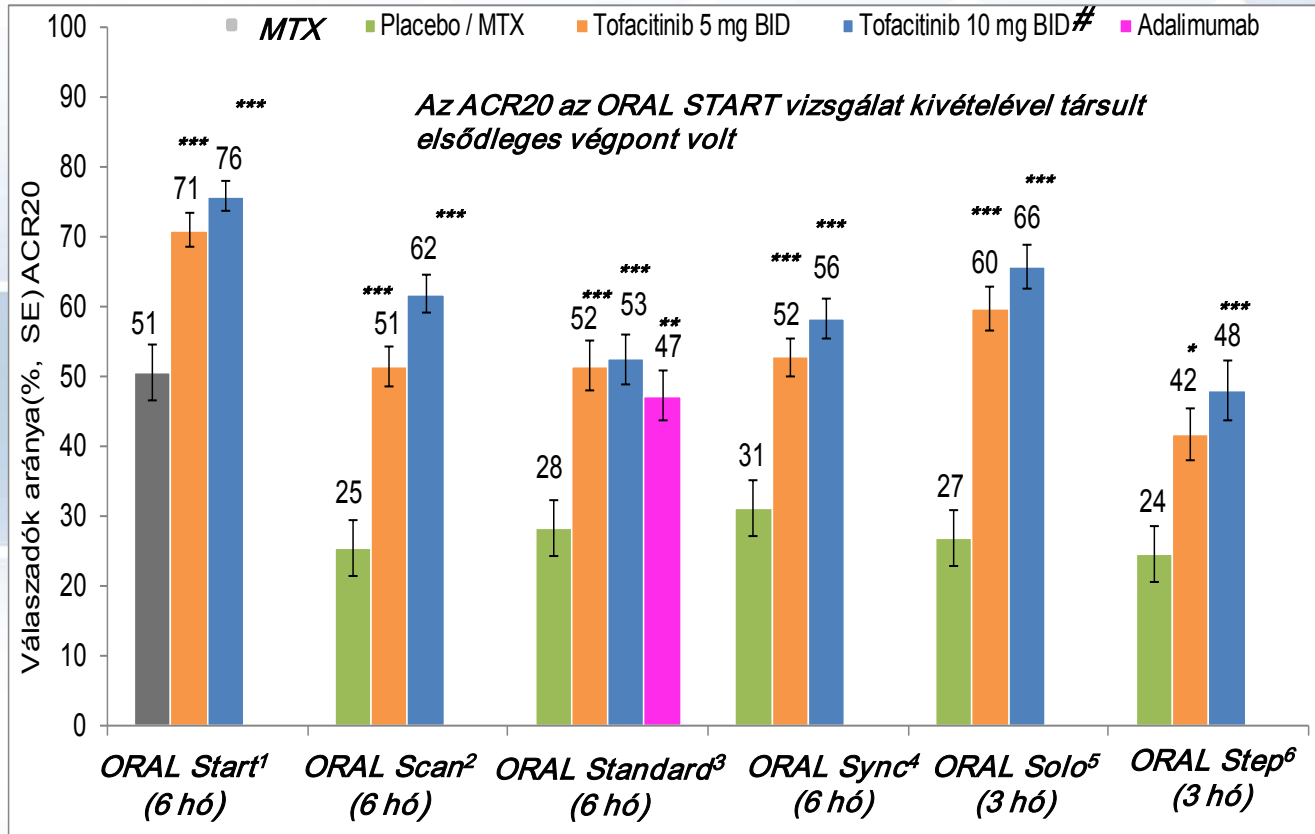
^{a.} ≤ 3 heti adagolás (MTX-szel korábban nem kezelt).

^{b.} Maláriaellenes szerek megengedettek voltak.

^{c.} Az összetett elsődleges végpontok a következők voltak: mTSS átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől; ACR20 vagy ACR70 választ elérő alanyok százalékos aránya; a HAQ-DI átlagos változása a a vizsgálat megkezdésétől; DAS28-4(ESR) < 2,6 értéket (remisszió) elérő alanyok százalékos aránya.

mTSS = módosított összes Sharp-pontszám, ACR20(70) = Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti ≥ 20 % (≥ 70 %) javulás, DAS28 = 28 ízületre vonatkozó betegségaktivitási pontszám, ESR = süllyedés, HAQ-DI = egészségfelmérő kérdőív rokkantsági index, DMARD = betegségmódosító antireumatikus készítmény, IR = elégtelenül reagáló, csDMARD = hagyományos szintetikus DMARD, TNFi = tumornekrózis faktor inhibitor, NA = nem értelmezhető

ACR20 válaszadók aránya (%)



MTX-naív

MTX-IR

DMARD-IR

TNFi-IR

Az ajánlott dózis naponta kétszer 5 mg. Az információ csak tudományos célú.

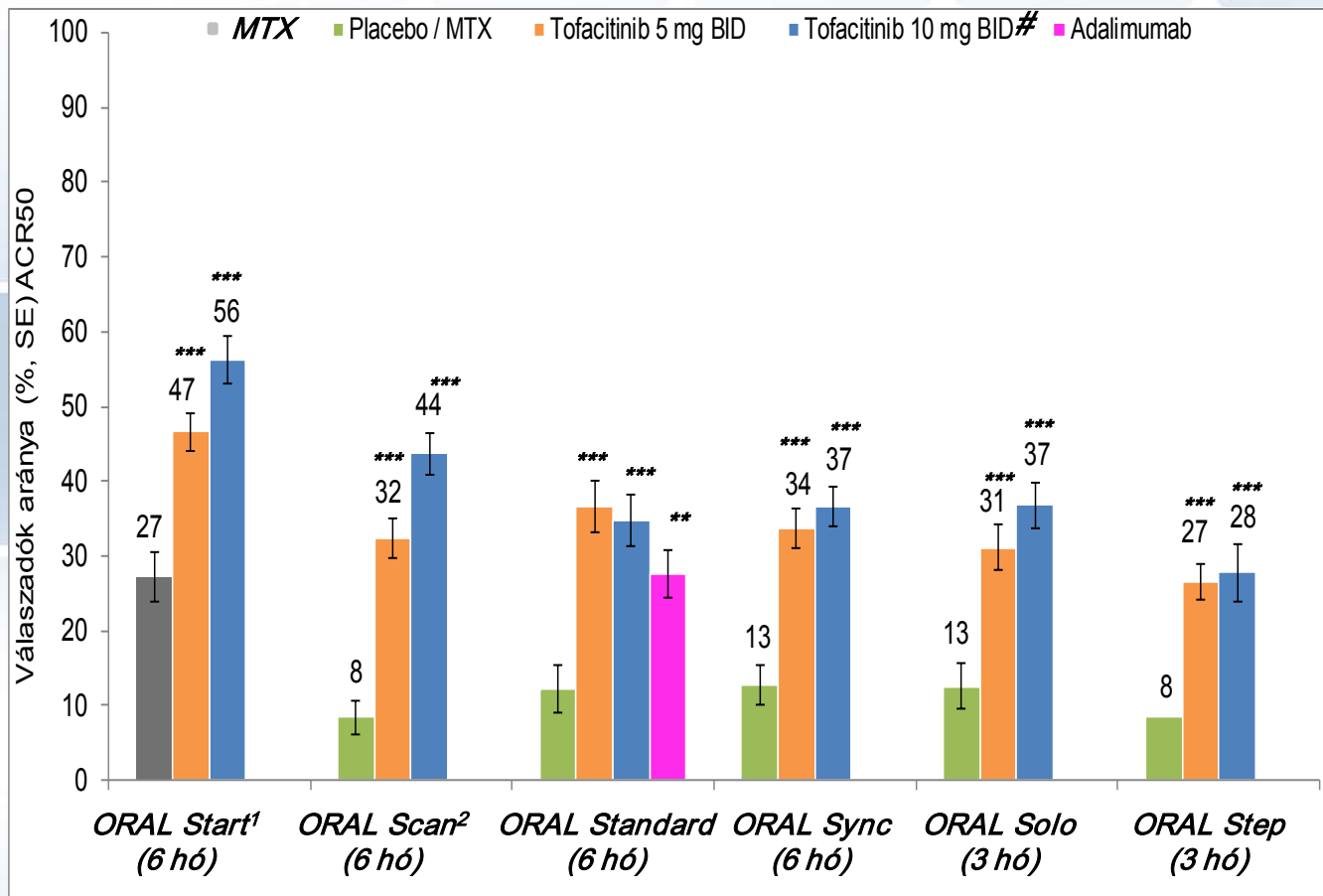
* $P \leq 0.05$; ** $P < 0.001$; *** $P < 0.0001$ vs. placebo/MTX.

ACR=American College of Rheumatology; BID= naponta kétszer; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; IR=inadekvát válasz;

MTX=metotrexát;

SE=standard error; TNFi=tumor necrosis faktor inhibitor.

ACR50 válaszadók aránya (%)



MTX-naív

MTX-IR

DMARD-IR

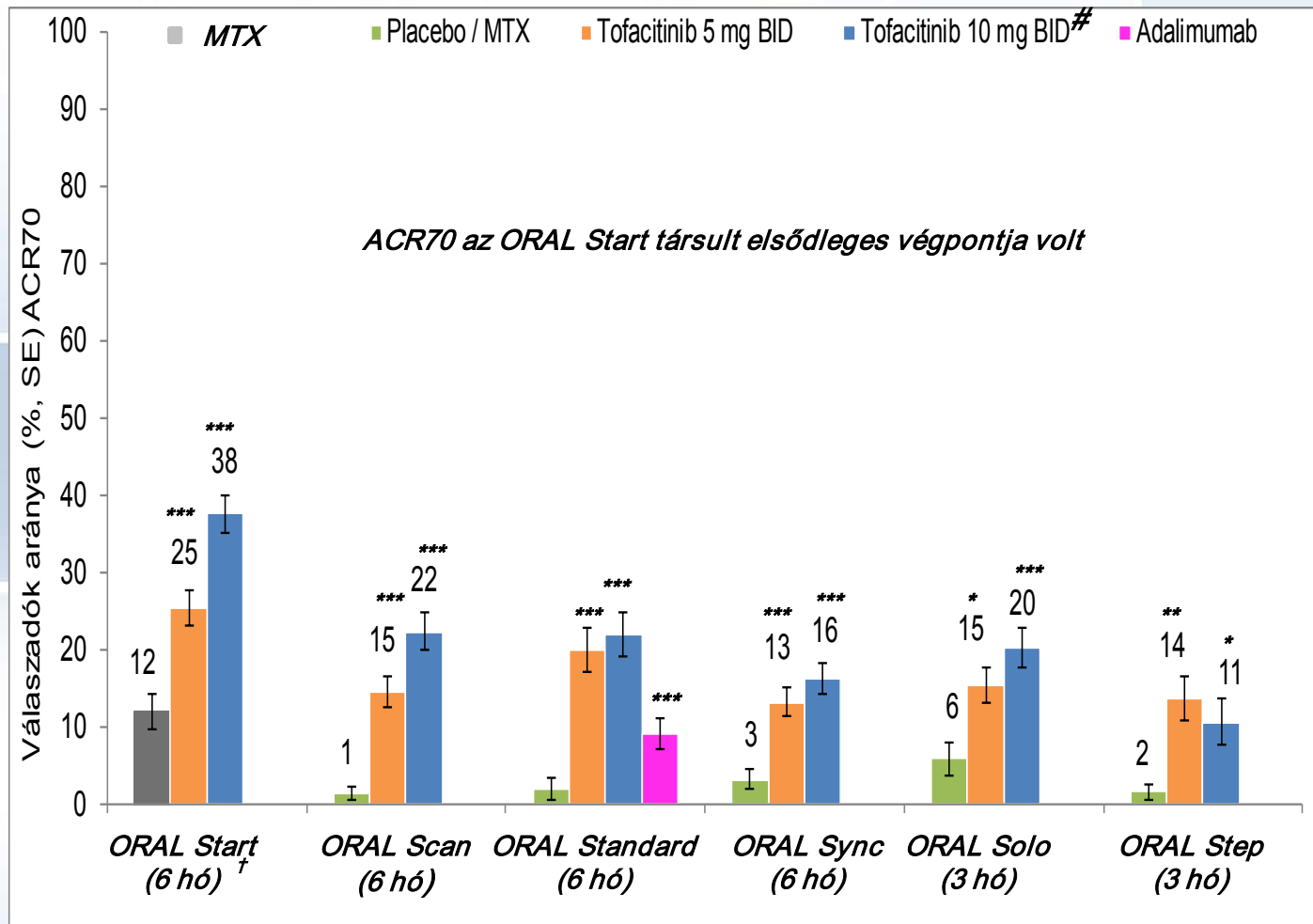
TNFi-IR

Az ajánlott dózis naponta kétszer 5 mg. Az információ csak tudományos célú.

* $P \leq 0.05$; ** $P < 0.001$; *** $P < 0.0001$ vs. placebo/MTX.

ACR=American College of Rheumatology; BID= naponta kétszer; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; IR=inadekvát válasz;
 MTX=methotrexat;
 SE=standard error; TNFi=tumor necrosis faktor inhibitor.

ACR70 válaszadók aránya (%)



MTX-naív

MTX-IR

DMARD-IR

TNFi-IR

Az ajánlott dózis naponta kétszer 5 mg. Az információ csak tudományos célú.

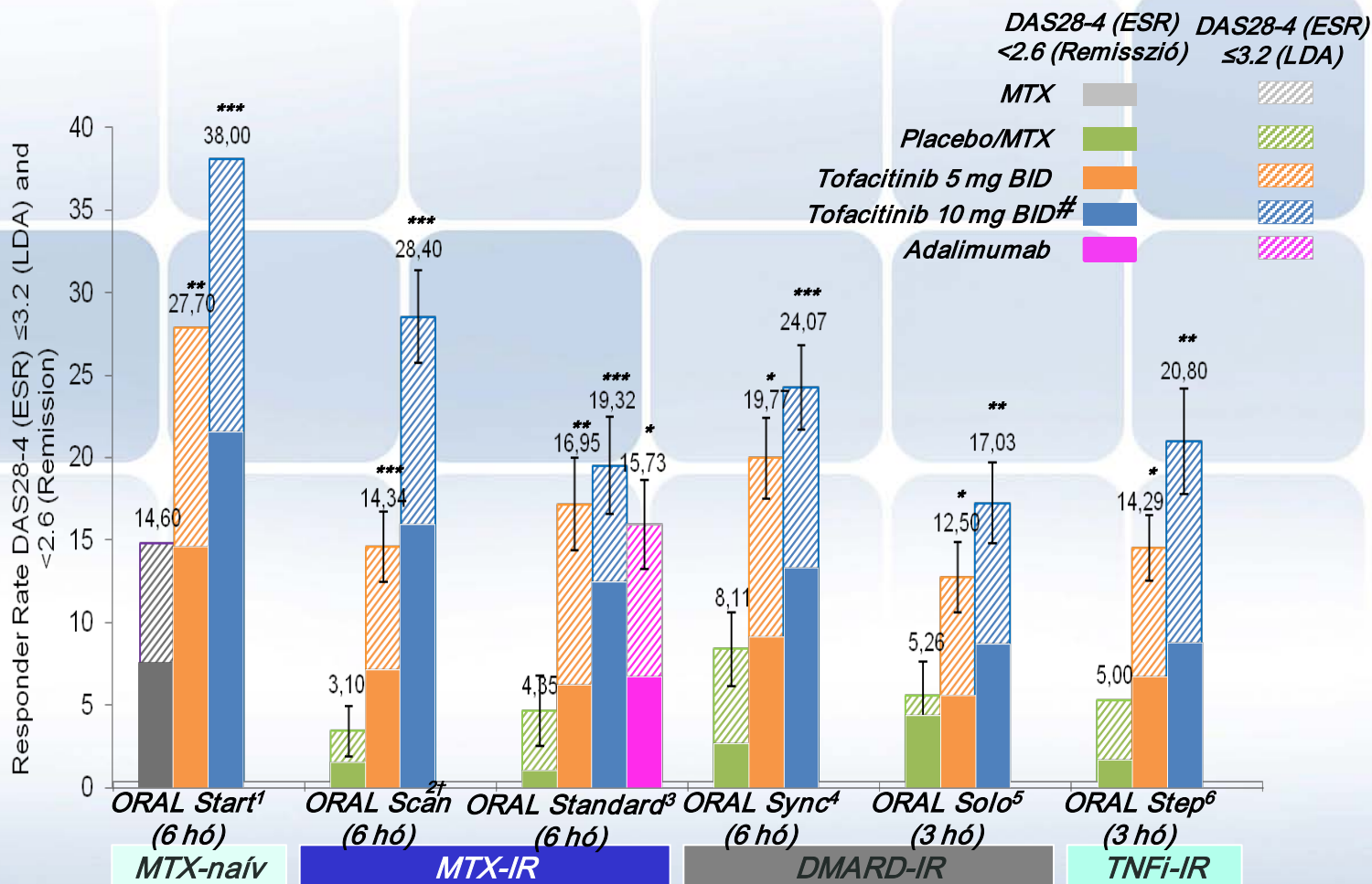
* $P \leq 0.05$; ** $P < 0.001$; *** $P < 0.0001$ vs. placebo/MTX.

ACR=American College of Rheumatology; BID= naponta kétszer; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug;

IR=inadekvát válasz; MTX=methotrexat;

SE=standard error; TNFi=tumor necrosis faktor inhibitor.

DAS28 remissziót és alacsony betegségaktivitást (LDA) elérő betegek aránya



Az ajánlott dózis naponta kétszer 5 mg. Az információ csak tudományos célú.

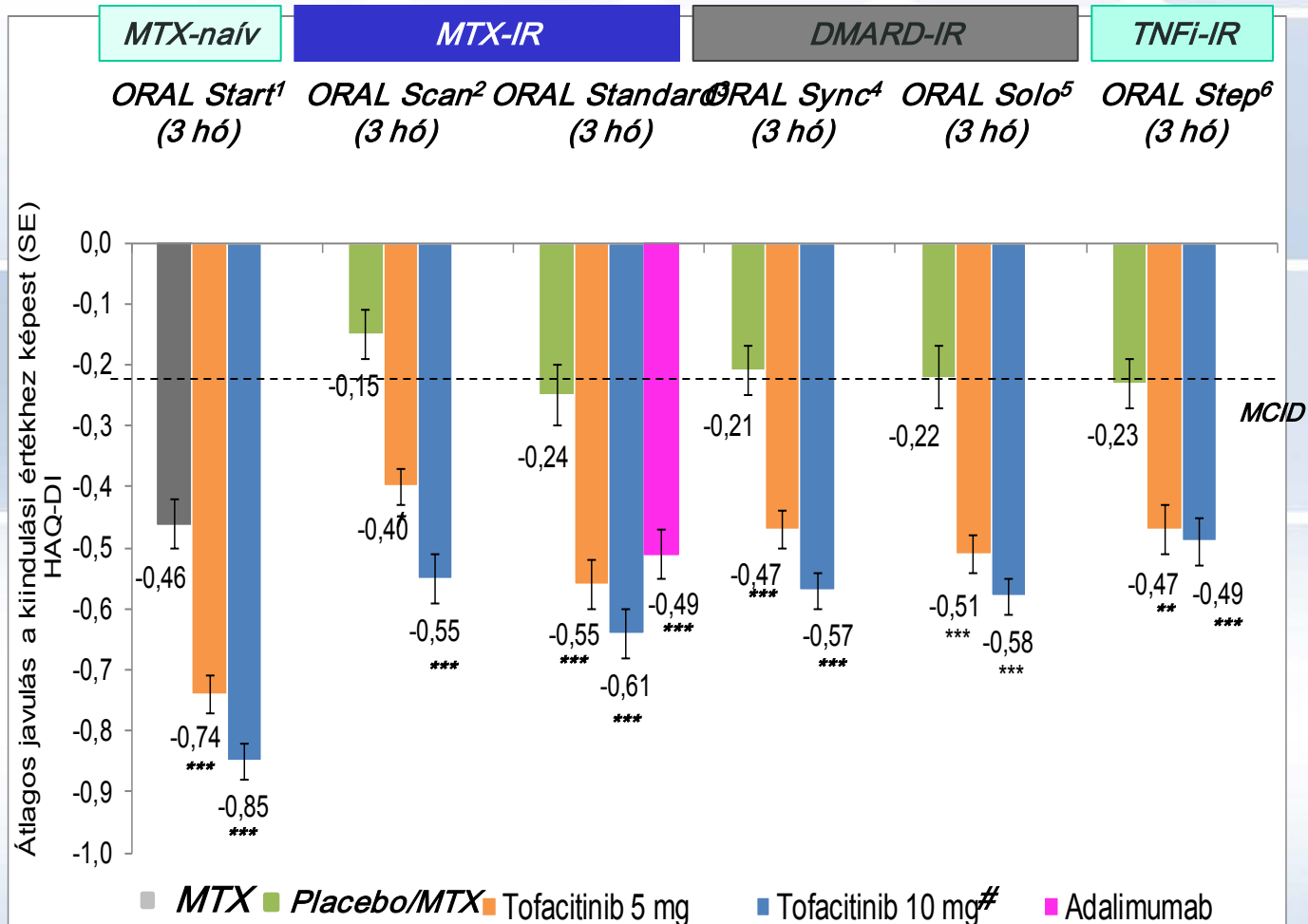
*P<0.05; **P<0.001; ***P<0.0001 vs. placebo/MTX.

ACR=American College of Rheumatology; BID= naponta kétszer; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; FAS=full analysis set;

IR=inadekvát válasz; MTX=methotrexat;

NRI=non-responder imputation; SE=standard error; TNFi=tumor necrosis faktor inhibitor.

HAQ-DI index változása



Az ajánlott dózis naponta kétszer 5 mg. Az információ csak tudományos célú.

* $P \leq 0.05$; ** $P < 0.001$; *** $P < 0.0001$ vs. placebo/MTX.

ACR=American College of Rheumatology; BID= naponta kétszer; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; IR=inadekvát válasz; MTX=methotrexat;

SE=standard error; TNFI=tumor necrosis faktor inhibitor.

Radiológiai progresszió gátlása (ORAL Scan)

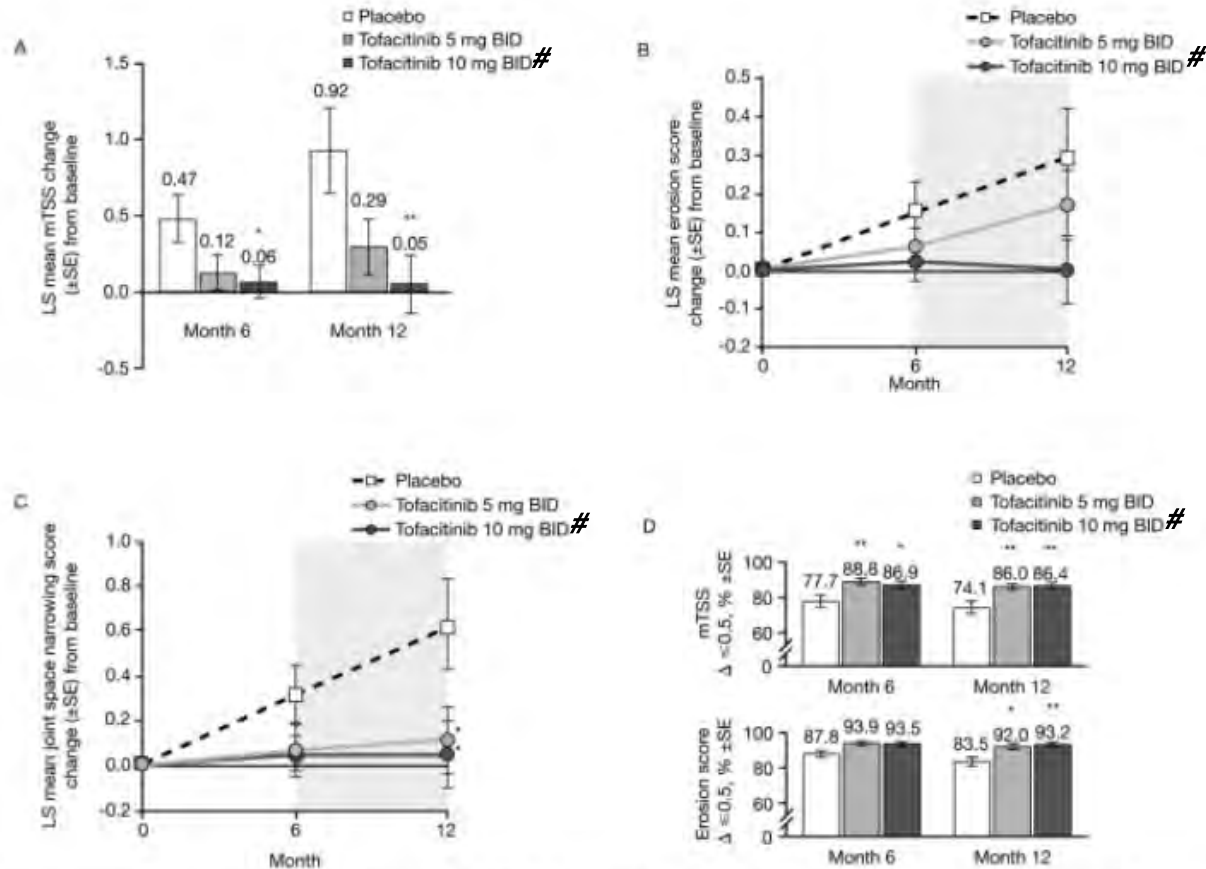


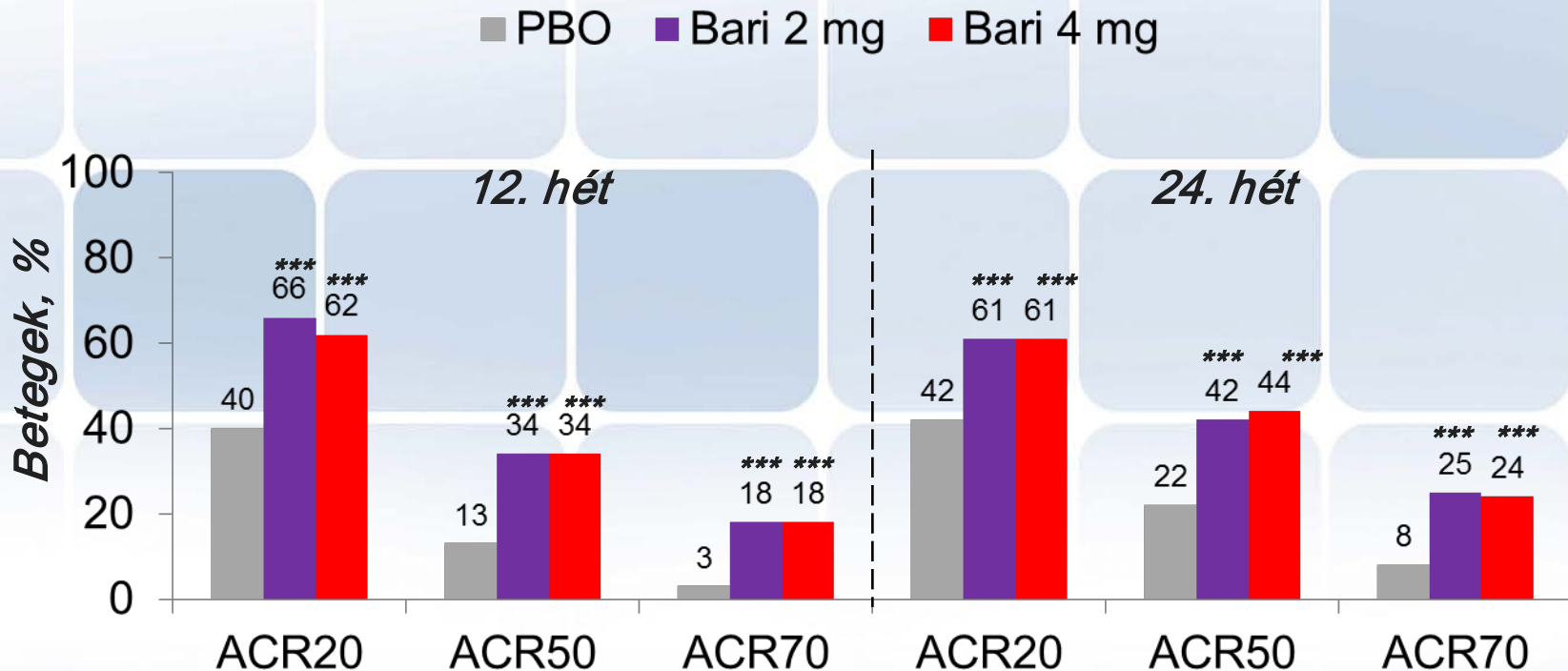
Figure 3. A–C, Least squares (LS) mean changes in total modified Sharp/van der Heijde score (total SHS; mTSS) at months 6 and 12 (A) and in erosion score (B) and joint space narrowing score (C) over time. D, Proportions of nonprogressors (those with changes from baseline of ≤ 0.5 in total SHS or erosion score) at months 6 and 12. Values are the mean \pm SEM. * = $P \leq 0.05$; ** = $P < 0.01$ versus placebo. BID = twice daily.

Az ajánlott dózis naponta kétszer 5 mg. Az információ csak tudományos célú.

baricitinib fázis III. vizsgálati program áttekintése

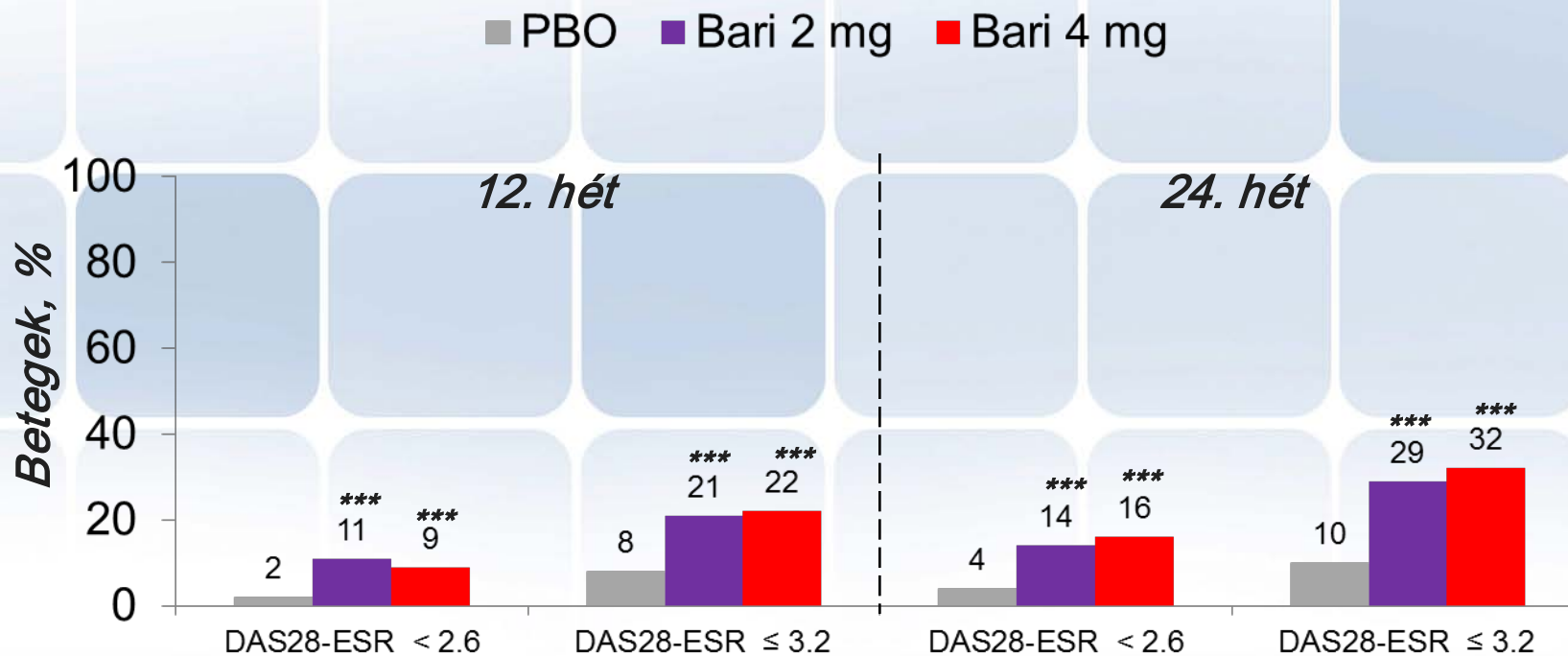
Vizsgálat neve (Időtartam)	Populáció (Betegszám)	Kezelési karok	A fő kimeneteli értékek összefoglalása
RA-BEGIN (52 hét)	MTX-naív¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Elsődleges végpont: ACR20 a 24. héten • Fizikális funkció (HAQ-DI) • Radiológiai progresszió (mTSS) • Alacsony betegségaktivitás és remisszió (SDAI)
RA-BEAM (52 hét)	MTX-IR² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>Minden beteg MTX bázisterápián</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elsődleges végpont: ACR20 a 24. héten • Fizikális funkció (HAQ-DI) • Radiológiai progresszió (mTSS) • Alacsony betegségaktivitás és remisszió (SDAI) • Reggeli ízületi merevség
RA-BUILD (24 hét)	csDMARD-IR³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo <p>cDMARDs⁵ bázisterápia, ha a vizsgálatba való bekerüléskor a beteg stabil volt a csDMARD kezeléssel.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elsődleges végpont: ACR20 a 24. héten • Fizikális funkció (HAQ-DI) • Radiológiai progresszió (mTSS) • Alacsony betegségaktivitás és remisszió (SDAI) • Reggeli ízületi merevség
RA- BEACON (24 hét)	TNF-IR⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo <p>cDMARDs⁵ bázisterápia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elsődleges végpont: ACR20 a 24. héten • Fizikális funkció (HAQ-DI) • Alacsony betegségaktivitás és remisszió (SDAI)

RA BUILD: ACR terápiai válaszok (12. és 24. hét)



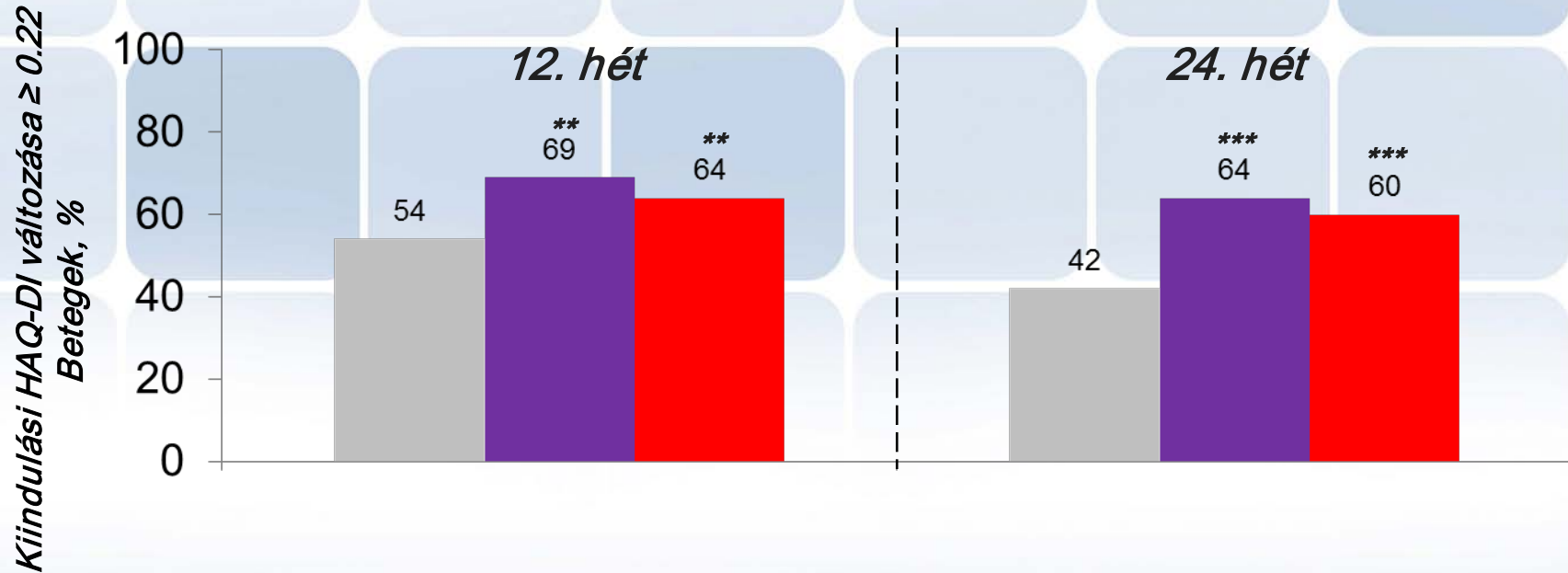
Data are % patients achieving response (NRI); * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ vs. PBO

RA BUILD: DAS28(ESR) válaszok (12. és 24. hét)



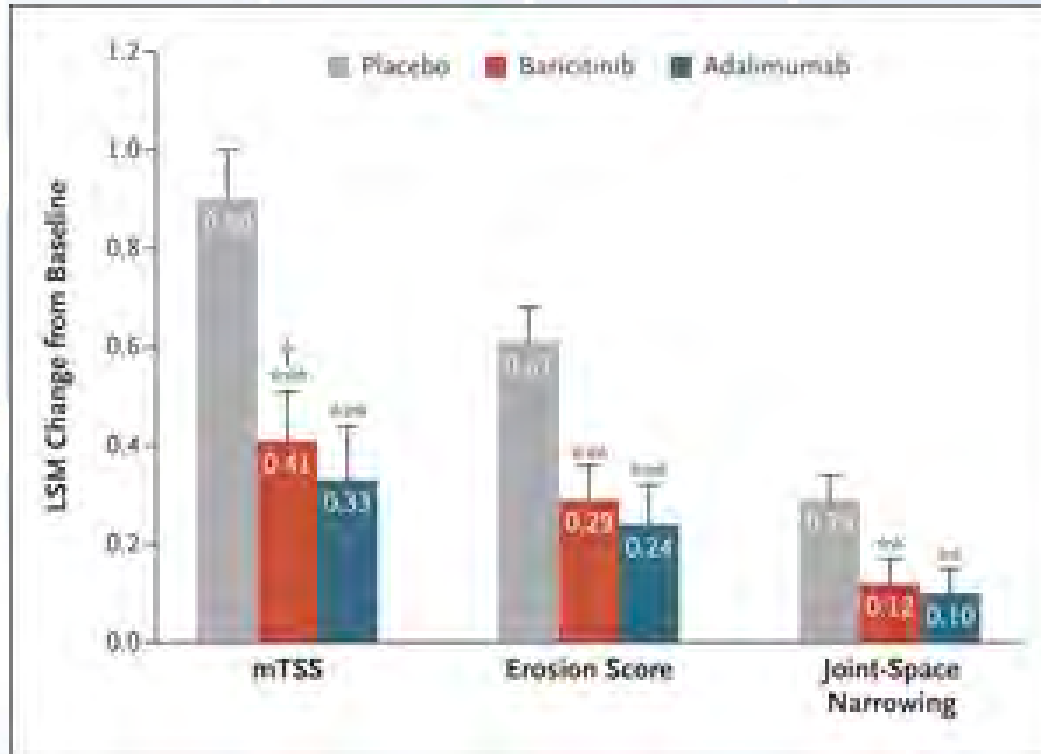
Data are % patients achieving response (NRI); * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ vs. PBO

RA BUILD: HAQ-DI változás ≥ 0.22 (12. és 24. hét)



Data are % patients achieving response (NRI); * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ vs. PBO

Radiológiai progresszió gátlása (RA-BEAM)



Radiológiai progresszió gátlása a 24. héten (+ MTX)

MTX kontraindikáció nincs

MTX kontraindikáció van

Az RA klinikai diagnózisa

MTX önállóan, esetleg más csDMARD-dal kombinációban

Kombináció rövidtávú, glukokortikoid adással

LEF vagy SSZ önállóan, esetleg kombinációban

±

±

Az I. szakasz kudarca, folytatás II. szakasz

NEM

Javulás 3 hónapra/ célérték elérése 6 hónap elteltével

IGEN

Folytatás

Rossz prognosztikai faktorok fennállnak

Rossz prognosztikai faktorok hiányoznak

Hatástalanság vagy toxicitás a I. szakaszban

bDMARD vagy tsDMARD (JAK inhibitor) hozzáadása

Váltás 2. csDMARD stratégiára

NEM

Javulás 3 hónap elteltével/ célérték elérése 6 hónap elteltével

A II. szakasz kudarca: folytatás a III. szakasszal

NEM

Javulás 3 hónap elteltével/ célérték elérése 6 hónap elteltével

IGEN

Folytatás

Hatástalanság vagy toxicitás a II. szakaszban

Váltás másik bDMARD-ra, vagy tsDMARD-ra (JAK inhibitor)

Javulás 3 hónap elteltével/ célérték elérése 6 hónap elteltével

IGEN

Folytatás

NEM

JAK kináz-gátlók biztonságossága

- *Súlyos fertőzések*
- *Tuberculosis*
- *Malignitás*
- *Herpes zoster*

Súlyos fertőzések és célzott terápiák (RCT és LTE)

Gyógyszer	Vizsgálatok száma	Súlyos fertőzések Incidencia ráta/100 betegév (95% CI)	Beteg (N)	Kumulatív expozíció (Betegév)
Abatacept	11	3,04	5953	6070
Rituximab	8	3,72	2926	2687
Tocilizumab	13	5,45	5547	4522
Infliximab	11	6,11	4592	3555
Etanercept	17	4,06	7141	13037
Certolizumab pegol	5	7,59	3212	1339
Golimumab	6	5,31	2820	1648
Adalimumab	18	5,04	6570	7095
TNF inhibitors	57	4,90	26492	29429
Tofacitinib 5 mg – Phase 2/3	14	2,71	1849	1810
Tofacitinib 10 mg – Phase 2/3	14	2,72	2024	1950
Tofacitinib, P123LTE all doses	18	2,74	6194	19228



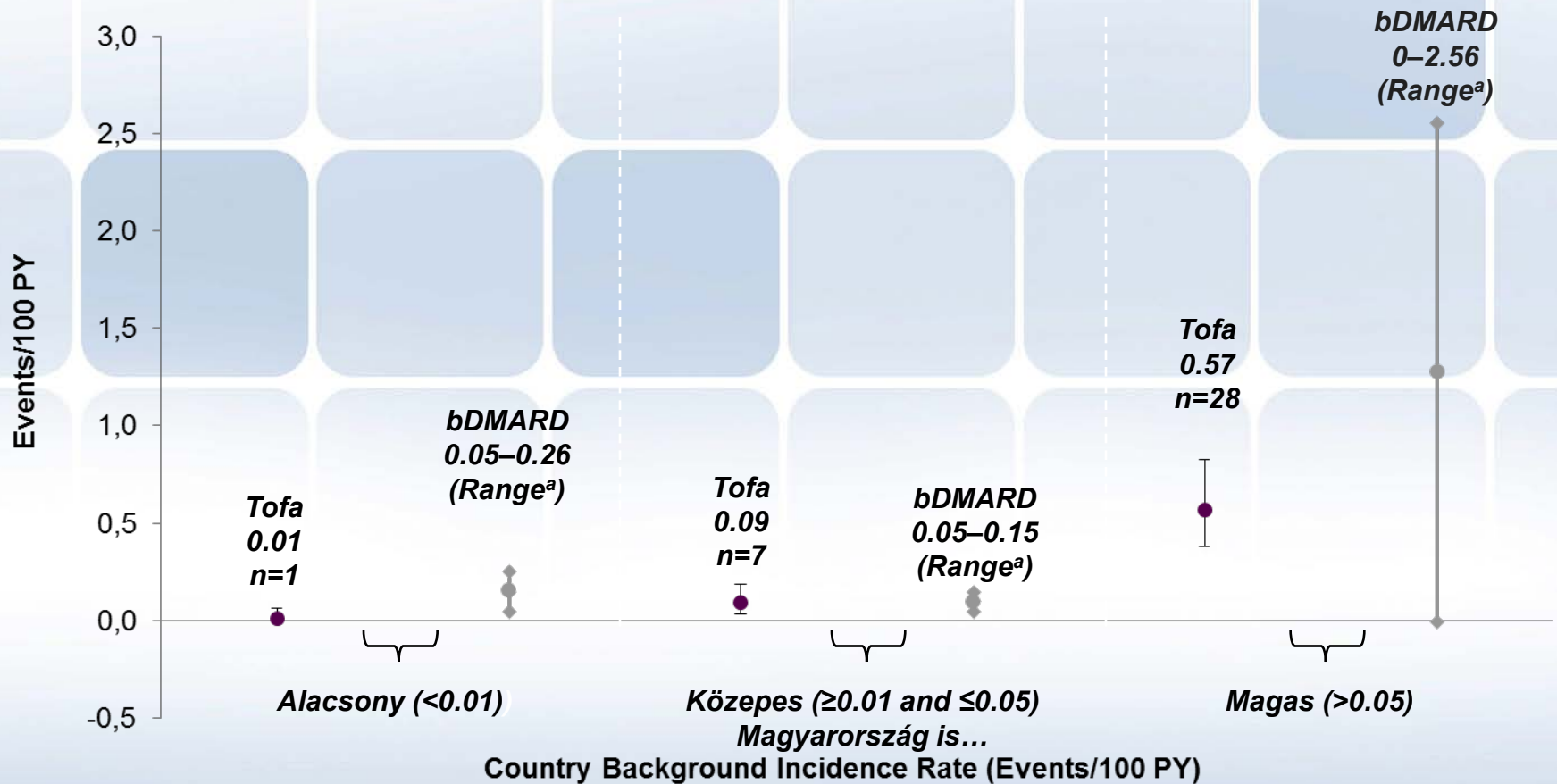
Tofacitinib adatok 2015 márciusig.

95% confidencia intervallum mellett; randomizált klinikai vizsgálatok adatai

BID=twice daily; CI=confidence interval; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; LTE=long-term extension; P123=Phase 1, 2, 3; PY=patient year; RCT=randomized controlled trial; TNF=tumor necrosis factor.

Strand V et al. Arthritis Res Ther. 2015;17:362.

Tuberculosis ráta az adott országnak megfelelő előfordulási gyakoriság szerint



Data as of January 2016. IRs are patients with events per 100 patient-years. Bars indicate 95% confidence limits.

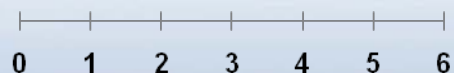
TB background country incidence rate categories from World Health Organization, 2011 report for year 2010.

bDMARD=biologic disease-modifying antirheumatic drug; IR=incidence rate; P123LTE=Phase 1, 2, 3, and long-term extension; PY=patient-year; TB=tuberculosis.

^aLow background incidence (observational): Wolfe, 2004; Brassard, 2006; Burmester, 2007; Askling, 2005; Sichletidis, 2006. Intermediate background incidence: (observational) Carmona, 2003; Yamada, 2006. High background incidence (observational): Seong, 2007; Jung, 2015; Ke, 2013; Chiu, 2014.

Malignus betegségek célzott terápiák mellett

Gyógyszer	Vizsgálatok száma	Malignitási ráta/100 betegév (95% CI)	Betegek (N)	Kumulatív expozíció (Betegév)
Abatacept	12	0,76	5037	7067
Rituximab	2	1,06	683	577
Tocilizumab	10	1,02	4778	2742
Infliximab	7	0,90	1680	2313
Etanercept	11	1,03	3562	5093
Certolizumab pegol	8	0,61	5241	11046
Golimumab	8	0,96	3283	3303
Adalimumab	21	1,16	11108	10815
TNF inhibitors	54	0,95	25029	32631
Tofacitinib 5 mg – Phase 2/3	14	0,66	1849	1819
Tofacitinib 10 mg – Phase 2/3	14	0,72	2024	1951
Tofacitinib, P123LTE all doses	18	0,89	6194	19406



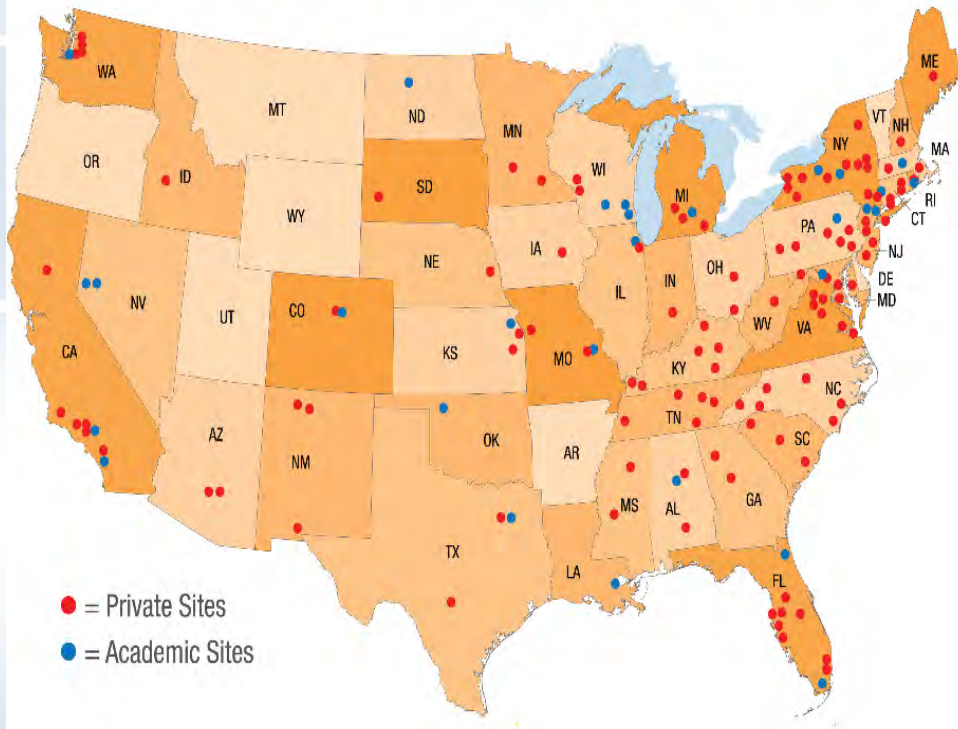
Tofacitinib data as of March 2015.

Bars indicate 95% confidence intervals.

BID=twice daily; CI=confidence interval; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; LTE=long-term extension; P123=Phase 1, 2, and 3; PY=patient year; RCT=randomized controlled trial; TNF=tumor necrosis factor.

Corrona regiszter

Corrona Sites from Inception of Registry



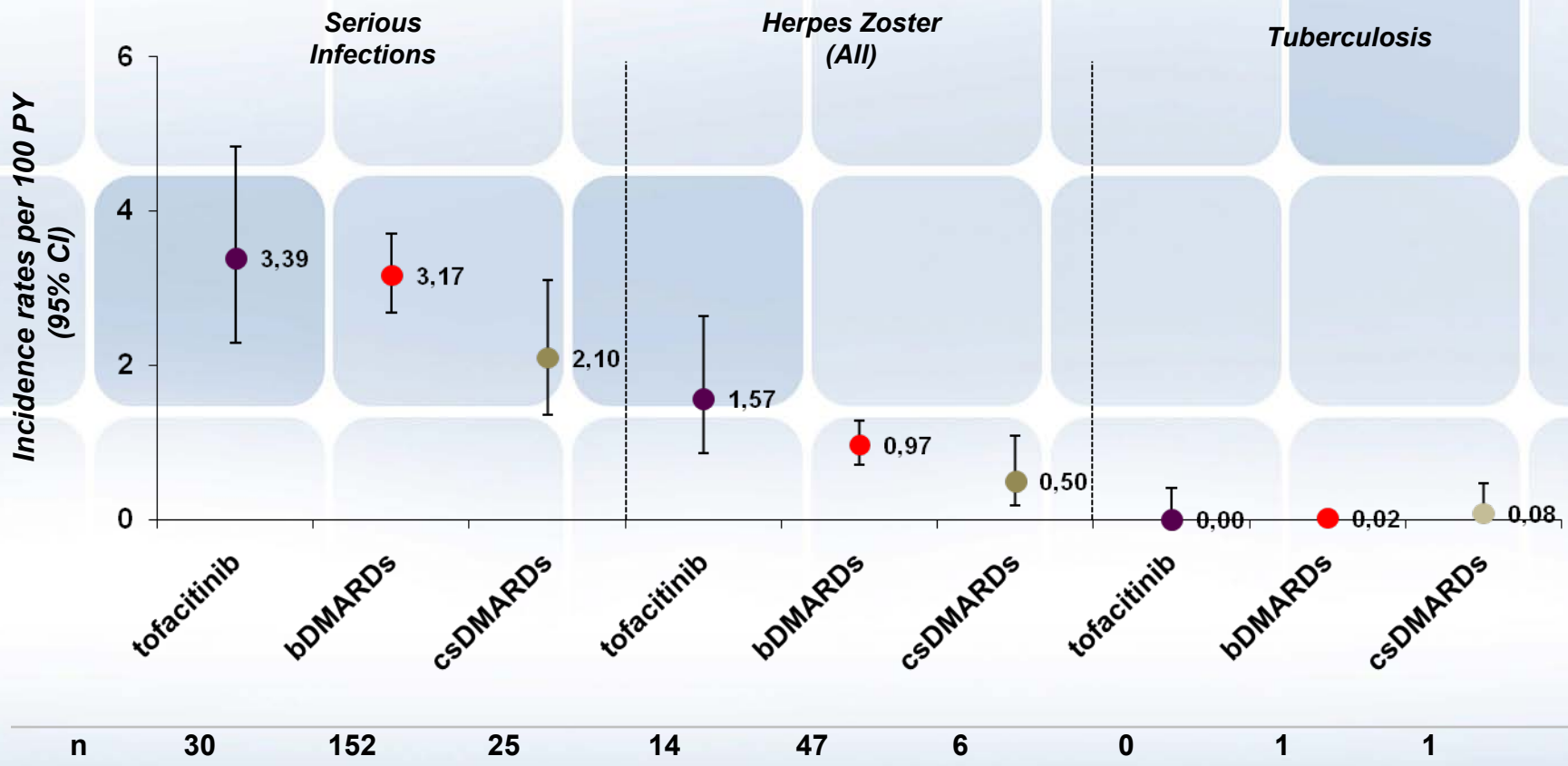
Map of active U.S. Corrona RA registry sites

- **2000-óta működő regiszter**
- **Rheumatoid Arthritis (RA) adatbázis**
 - **42,318 RA-s beteg**
 - **312,159 Regisztrált megjelenés**
 - **136,098 RA beteg-év**
 - **166 Vizsgálati helyszín**
 - **645 Reumatologus**
 - **40+ állam**

*Registry summary data through Sept 30, 2015

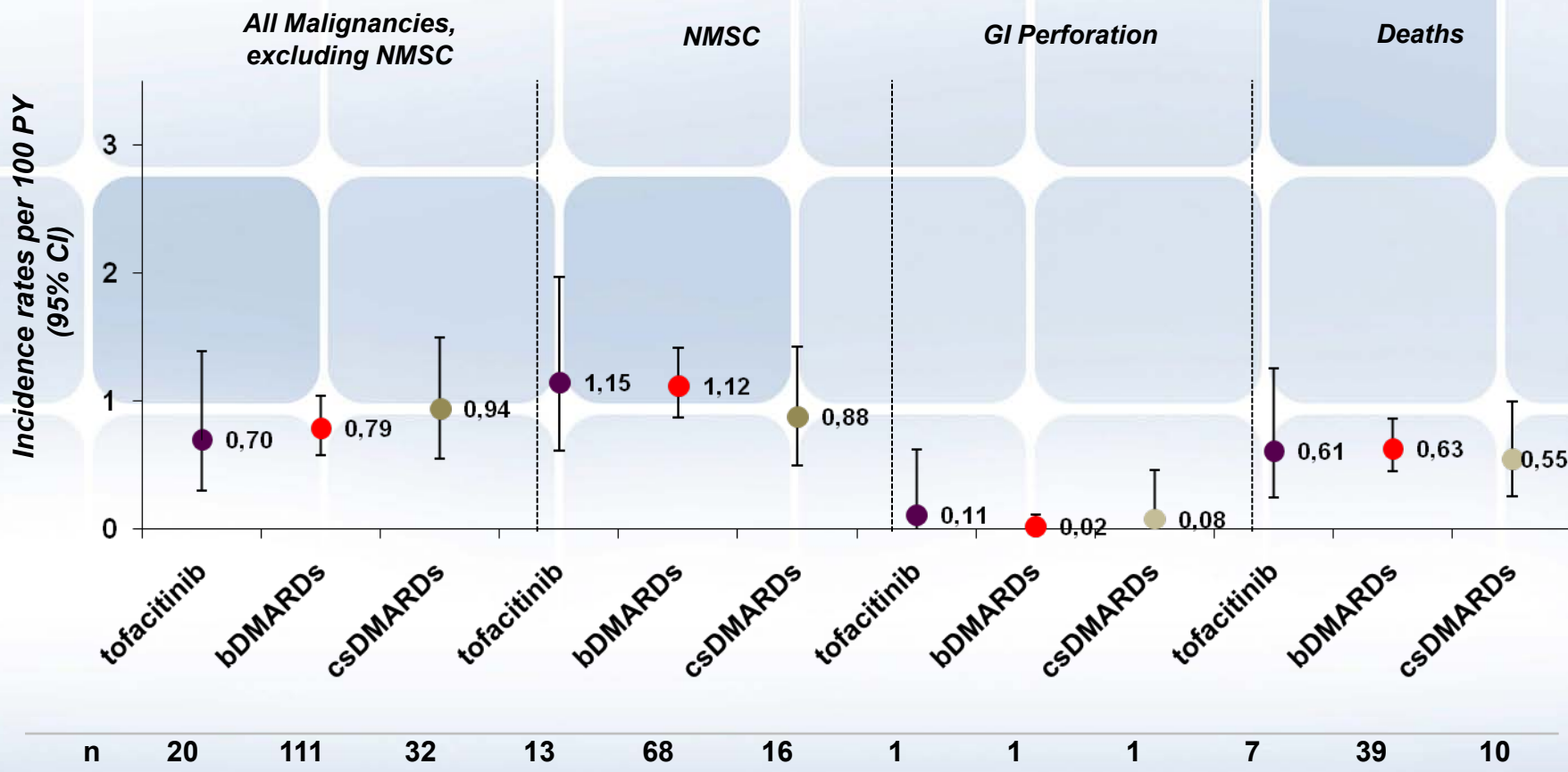
Fertőzések incidenciája (100 betegév, Corrona)

November 6, 2012–May 31, 2016



*Note: No cases of serious herpes zoster were reported during the study period among patients within the tofacitinib and csDMARD cohorts. One case of serious herpes zoster was reported within the bDMARD cohort (IR=0.02; 95% CI: 0-0.11).
bDMARD=biologic disease-modifying antirheumatic drug ; CI=confidence interval; csDMARD=conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; PY=patient-year.

Malignus betegségek, halálozás



bDMARD=biologic disease-modifying antirheumatic drug ; CI=confidence interval; csDMARD=conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; GI=gastrointestinal; NMSC=nonmelanoma skin cancer; PY=patient-year.

Vírusaktiváció biológiai terápia mellett

Herpes zoster - RA-s betegeknél általánosságban közel duplája a rizikó

Független rizikófaktor: magas betegségaktivitás, szteroid >10 mg prednisolon/nap



A német RABBIT regiszter n=5040 (RA)

TNF-alfa-gátló (ADA, ETA, IFX) szignifikáns rizikónövekedést nem észleltek a csDMARD-hoz képest (HR: 1,63)

Monoklonális antitestek (INF, ADA) HR: 1,82

Solubilis receptor (ETA) HR:1,36

	Anti-TNF- α Agent			Controls
	Etanercept	Infliximab/ Adalimumab	Total	
Observed patient-years	2568	3524	6112	4291
Herpes zoster				
No.	23	39	62	24
Incidence rate (95% CI)	8.9 (5.6-13.3)	11.1 (7.9-15.1) ^a	10.1 (7.8-13.0) ^a	5.6 (3.6-8.3)
Multidermatomal and ophthalmic zoster only				
No.	2	13	15	4
Incidence rate (95% CI)	0.8 (0.009-2.8)	3.7 (2.0-6.3)	2.5 (1.4-4.0)	0.9 (0.3-2.4)

Abbreviations: CI, confidence interval; TNF, tumor necrosis factor.
^aSignificantly different ($P < .05$) compared with controls.

TNF-alfa-gátlókhöz hasonló rizikóemelkedésről számoltak be más támadáspontú biológiai terápiák esetén is 29129 RA-s beteg retrospektív analízise során (2006-2011)

Védőoltással vírusaktiváció esélye csökken!

Smitten AL., Choi HK., Hochberg MC. et al.: The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. Arthritis Rheum. 2007 Dec 15;57(8):1431-8.

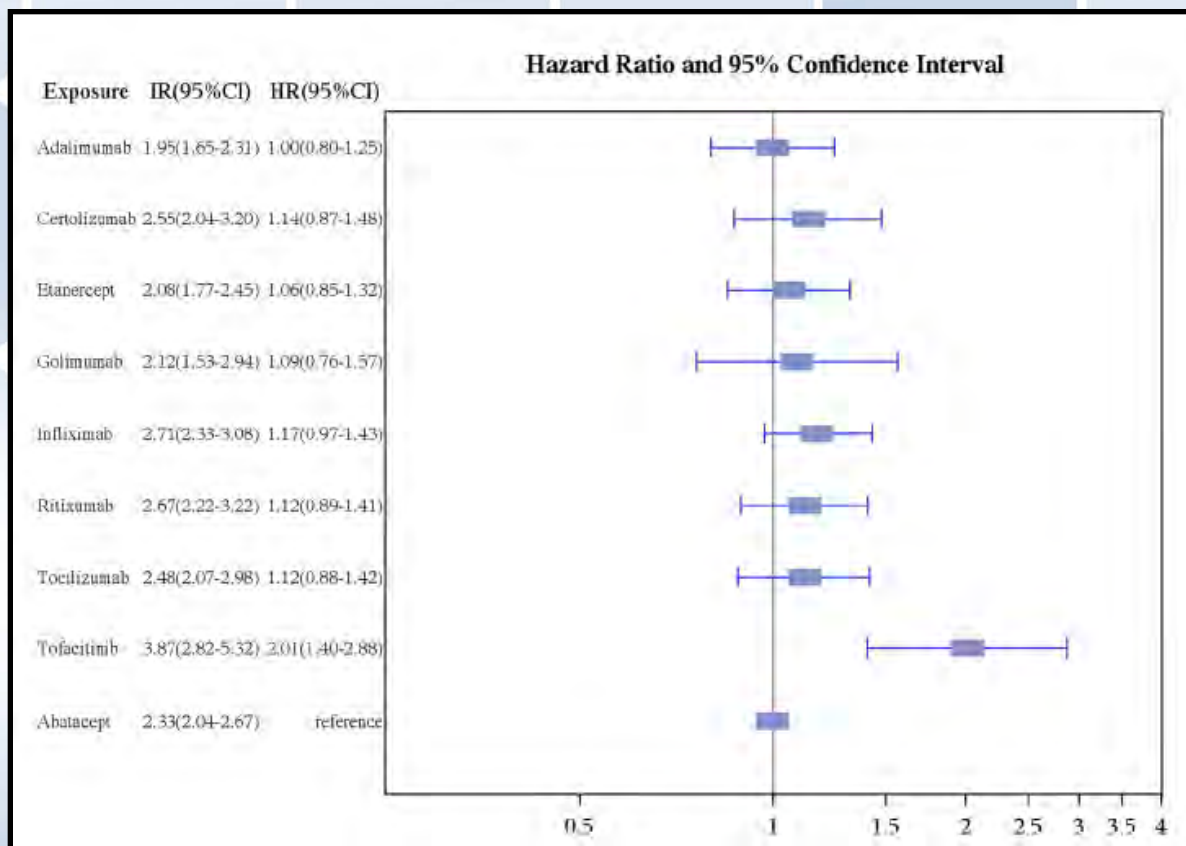
Strangfeld A., Listing J., Herzer P. et al.: Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. JAMA. 2009 Feb 18;301(7):737-44.

Yun H., Xie F., Delzell E. et al.: Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. Arthritis Care Res 2015 May;67(5):731-6.

Herpes zoster fertőzés tofacitinib és biológiai terápiák esetén

Medicare (2006–2013)
Marketscan (2010–2014)
2526 tofacitinib és
~67000 bDMARD

Herpes zoster: Incidence rate (IR)
és adjusted* hazard ratio (HR)
tofacitinib és biológiai terápiával kezelt
betegeknél. Korra, nemre, szteroid,
MTX és megelőző biológiai terápiákra,
súlyos fertőzésekre és megelőző egyéb
okú hospitalizációkra illesztve.



Összefoglalás

A tofacitinib és baricitinib hatásos és biztonságos készítmény a rheumatoid arthritis kezelésében.¹

A JAK-gátlók (tsDMARD) az EULAR 2016-os ajánlásai szerint csDMARD hatástalanság esetén már a 2. lépcsőben adhatóak, a bDMARD kezeléssel egyenrangúan.²

*A súlyos infekciók incidenciája hasonló, mint a bDMARD kezelés mellett észleltek.³
A herpes zoster fertőzés incidenciája magasabb volt a vizsgálatokban az általános RA betegekhez képest.⁴*

Az orális tsDMARD-ok alternatívát jelenthetnek a parenterálisan adott készítményekre a csDMARD-okra és bDMARD-okra elégtelen válasz esetén.