

# Τofacitinib: Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών στη Ρευματολογία και τη Γαστρεντερολογία

«Ρευματοειδής Αρθρίτιδα»

*Δρ. Πηνελόπη Κωνσταντοπούλου*

*Ρευματολόγος*

*ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»*

## Σύγκρουση συμφερόντων

- Τιμητικές αμοιβές από τις εταιρείες Pfizer, Abbvie, UCB, Roche, Aenorasis, Novartis, Lilly, Genesis

*Τιμητική αμοιβή από την Pfizer για τη συγκεκριμένη ομιλία  
«Η Pfizer έχει ελέγξει το περιεχόμενο ώστε να ανταποκρίνεται στις ειδικές  
προδιαγραφές της αλλά δεν έχει επιβεβαιώσει ότι οι βιβλιογραφικές  
παραπομπές έχουν παρατεθεί ορθά».*

*«Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να  
συμβουλευέστε/συμβουλευτείτε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις  
Χαρακτηριστικών των Προϊόντων»*

## Περιγραφή περίπτωσης

- Γυναίκα 55 ετών με ιστορικό “συμμετρικής αρθρίτιδας άκρων χειρών” από 15ετίας
- Ατομικό αναμνηστικό: υποθυρεοειδισμός, κατάθλιψη, δυσλιπιδαιμία υπό **λεβοθυροξίνη 50mcg/ημ, σιταλοπράμη 20 mg/ημ, ατορβαστατίνη 20 mg/ημ**
- 2010 (ρευματολόγος): ήπια υμενίτιδα ΜΚΦ άμφω, πρωινή δυσκαμψία 30', ινομυαλγία
  - (RF=80, anti-CCP=3, δείκτες φλεγμονής=(-), Ro άκρων χειρών: ήπιες εκφυλιστικές εκδηλώσεις στις ΑΦΦ)  **ΜΣΑΦ, αναλγητικά**
- 2011 (άλλος ρευματολόγος): ίδια εικόνα, (RF=25)  **υδροξυχλωροκίνη**

## Περιγραφή περίπτωσης

- 11/2013 (ΓΝΑ <<Γ. Γεννηματάς>>): αρθρίτιδα ΜΚΦ άμφω, ΕΦΦ άμφω, τενοντίτιδα ώμων άμφω, πρωινή δυσκαμψία 3 ώρες
  - [RF=50, anti-CCP=2, CRP=10, TKE=22, DAS28 (CRP)= 5.41, ακτινογραφίες αμετάβλητες]  **ρευματοειδής αρθρίτιδα**
  - Έναρξη **πρεδνιζολόνης 10 mg/ημ, MTX 10 mg/εβδ, φυλλικού οξέος 5 mg/εβδ**
- 01/2014: εμμένουσα αρθρίτιδα και πρωινή δυσκαμψία, DAS28 (CRP)= 4.5
  - αύξηση MTX σε 15 mg/εβδ, έναρξη αντιοστεοπορωτικής αγωγής  με **διφωσφονικό και συνδυασμό Ca και vitD**
- **Πόνος και κόπωση αναφέρονται σταθερά από την ασθενή**
- 02/2014: διακοπή MTX λόγω ηπατοτοξικότητας (SGOT=120, SGPT135)
  - Quantiferon, ηπατίτιδες, HIV, Ro θώρακος για έναρξη βιολογικού παράγοντα

## Περιγραφή περίπτωσης

- 04/2014: ηπατικά και λοιπός έλεγχος: κφ, DAS28 (CRP)= 5.62 → έναρξη **Abatacept 125 mg/εβδ sc και pregabalin 75x2/ημ** (δεν το έλαβε)
- 07/2014: DAS28 (CRP)= 4.25 → έναρξη προοδευτικής μείωσης κορτικοειδών
- 10/2014: DAS28 (CRP)= 3.24 → πλήρης διακοπή κορτικοειδών
- 01/2015: DAS28 (CRP)= 3.01
- **Πόνος και κόπωση αναφέρονται σταθερά από την ασθενή**
- 04/2015: DAS28 (CRP)= 2.86 → έναρξη pregabalin
- 08/2017: Υποτροπή: DAS28 (CRP)= 4.33 (ΕΦΦ άμφω, ΔΕ ΠΧΚ, ευαίσθητες και οι ΜΤΦ, CRP=6, πρωινή δυσκαμψία 2 ώρες) → **επανέναρξη κορτικοειδών** κι απόφαση γι' αλλαγή σε **infliximab 3mg/kg BΣ/8 εβδ και MTX 10 mg/εβδ**

## Περιγραφή περίπτωσης

- 10/2017: έναρξη φόρτισης με **infliximab 200mg** (ΒΣ=66kgr) και **MTX 10 mg/εβδ**
- 03/2018: DAS28 (CRP)= 3.3, με πρεδνιζόνη στα 7.5 mg/ημ και **pregabalin 300 mg/ημ**, **αλλαγή σιταλοπράμης σε ντουλοξετίνη**
- **Πόνος και κόπωση αναφέρονται σταθερά από την ασθενή**
- 10/2018: DAS28 (CRP)=4.21  **infliximab 4.5 mg/kg ΒΣ/8 εβδ**
- 12/2018: DAS28 (CRP)= 5.05 και εκ νέου 3ψηφίες τρανσαμινάσες  stop infliximab και MTX
- 01/2019: πλήρης αποκατάσταση ηπατικών  **έναρξη tofacitinib 5 mg x2**
- 04/2019: DAS28 (CRP)= 3.38  **έναρξη νέας προσπάθειας απογαλακτισμού από τα κορτικοειδή**
- 10/2019: DAS28 (CRP)= 2.37, **δε λαμβάνει πλέον κορτικοειδή**
- 04/2020: DAS28 (CRP)= 1.25
- 11/2020: Η ψυχίατρος αρχίζει να μειώνει τις δόσεις του pregabalin

## Περιγραφή περίπτωσης

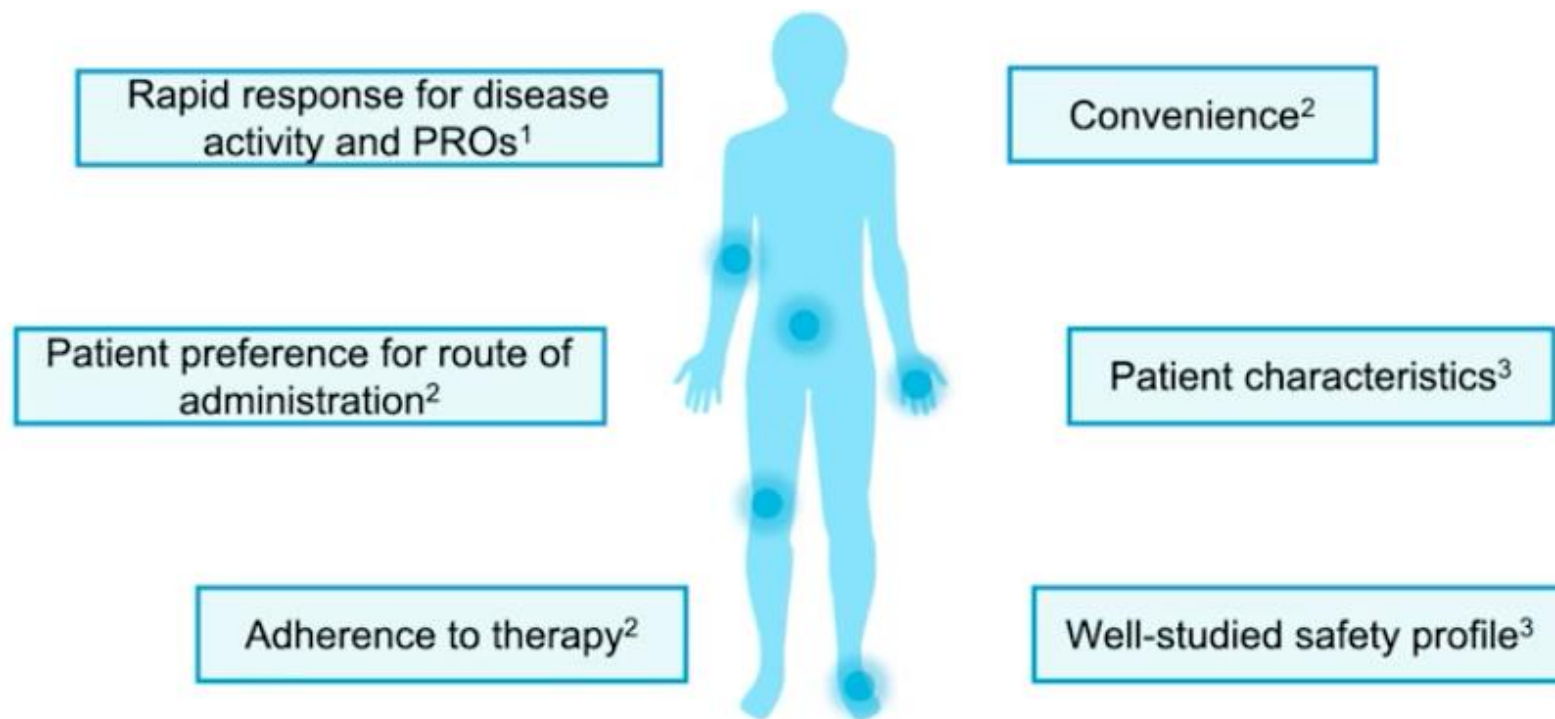
- 05/2021: αρθρίτιδα σε πλήρη ύφεση, χωρίς πρωινή δυσκαμψία- ινομυαλγία πολύ καλά ελεγχόμενη
- Η ασθενής πλέον λαμβάνει:
  - tofacitinib 5mg x2/ημ.
  - ντουλοξετίνη 60 mg/ημ
  - ατορβαστατίνη 20 mg/ημ
  - λεβοθυροξίνη 50 mcg/ημ

## Θεραπείες που έλαβε η ασθενής

- ΜΣΑΦ
- Υδροξυχλωροκίνη
- MTX
- Abatacept
- Infliximab
- Tofacitinib



# Παράγοντες που λαμβάνουμε υπόψιν για την επιλογή αγωγής



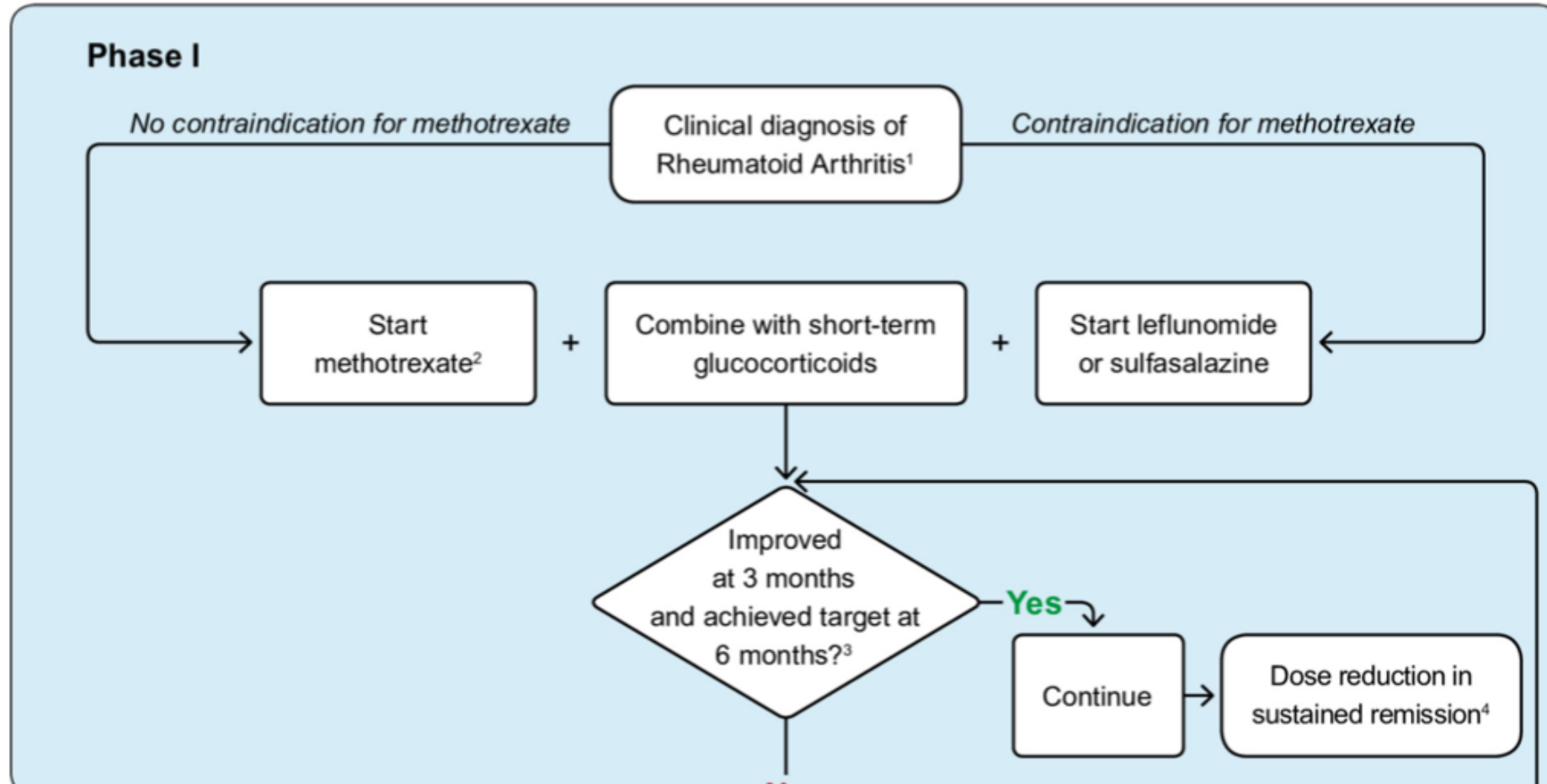
JAK=Janus kinase; MTX=methotrexate; PRO=patient-reported outcome; RA=rheumatoid arthritis.

1. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 1):i17–i26. 2. Taylor PC, et al. Treatment mode preferences in rheumatoid arthritis: moving toward shared decision-making. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:119–131. 3. Nash P, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2021;80:71–87. References available on request.

# Overarching Principles \_EULAR 2019

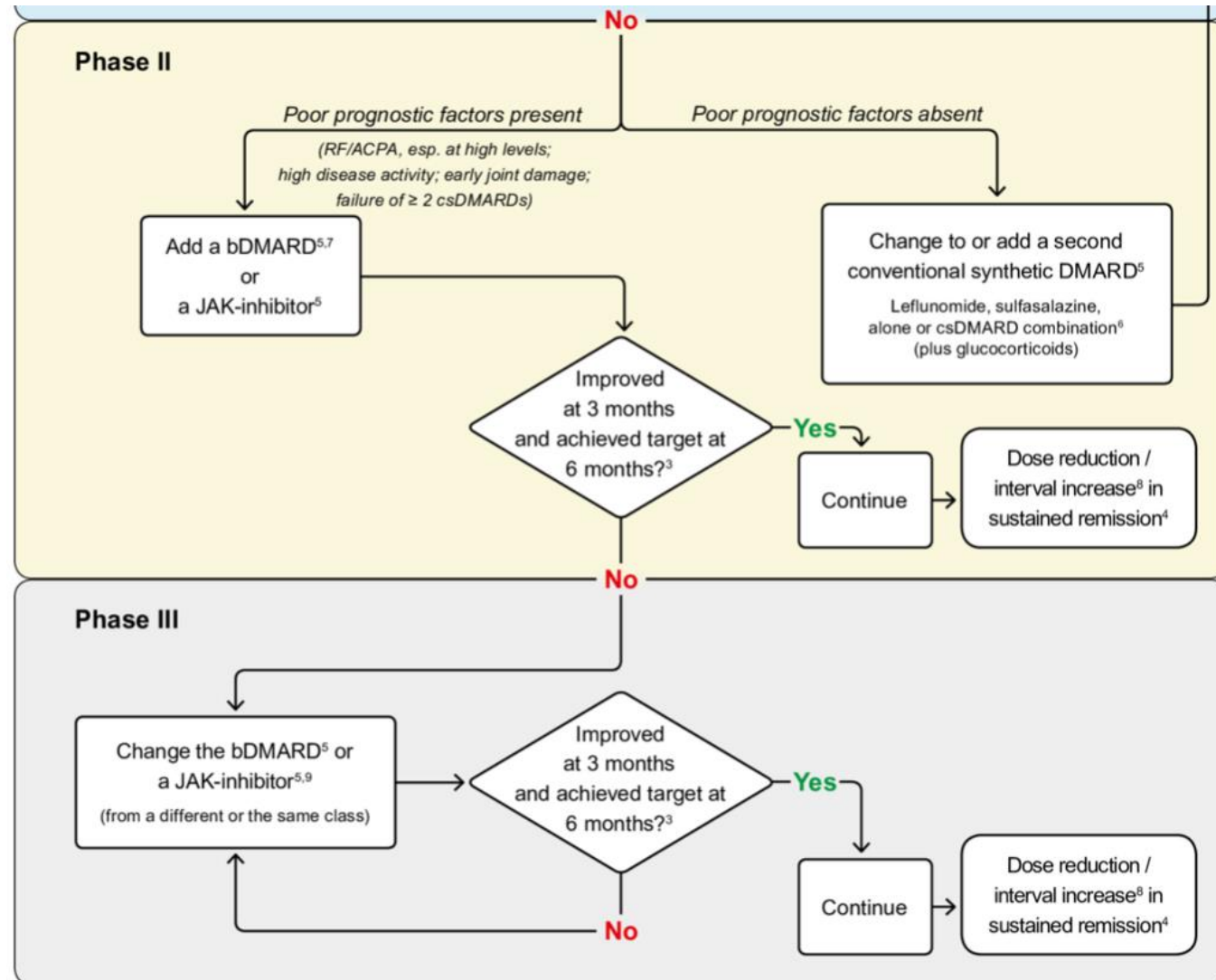
| Overarching principles 2019 |                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A.                          | Treatment of RA patients should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist.                                      |
| B.                          | Treatment decisions are based on disease activity and other patient factors, such as progression of structural damage, comorbidities and safety issues.                      |
| C.                          | Rheumatologists are the specialists who should primarily care for RA patients.                                                                                               |
| D.                          | Patients require access to multiple drugs with different modes of action to address the heterogeneity of RA; they may require multiple successive therapies throughout life. |
| E.                          | RA incurs high individual, medical and societal costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist.                                   |

# EULAR ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ - 2019 ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ



Smolen J, Landewé RBM, Bijlsma JWJ *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: 22 January 2020. 2020;0:1–15. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655.

# ΕULAR ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ - 2019 ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ

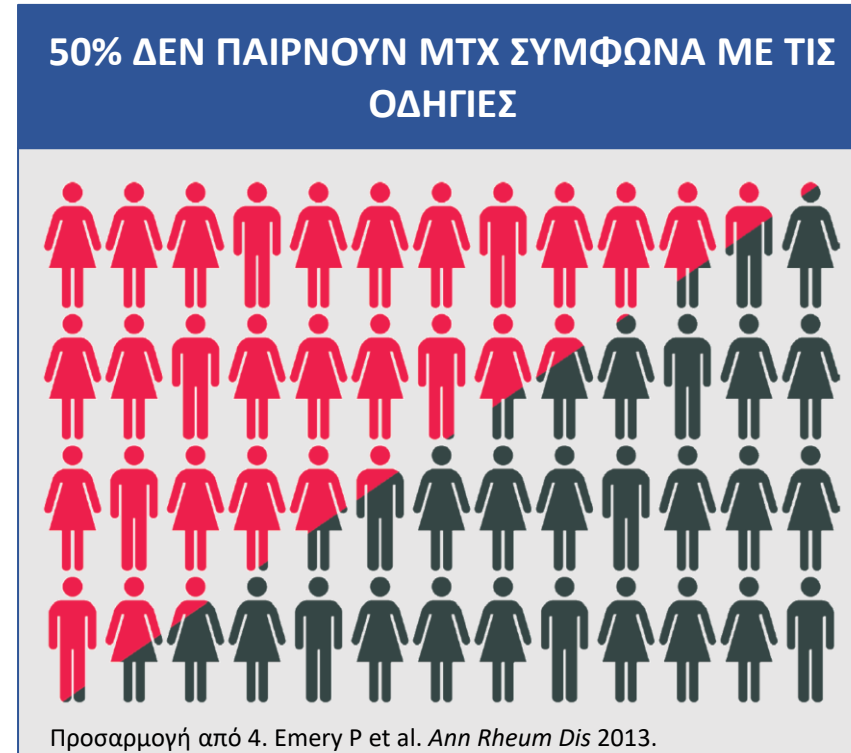


# EULAR ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ - 2019 ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ

| Recommendations |                                                                                                                                                                                                                                        |            |        |     |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|-----|
| 1.              | Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made.                                                                                                                                                          | 1a         | A      | 9.8 |
| 2.              | Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient.*                                                                                                                       | 1a         | A      | 9.7 |
| 3.              | Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after the start of treatment or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted.            | 2b         | B      | 9.3 |
| 4.              | MTX should be part of the first treatment strategy.                                                                                                                                                                                    | 1a         | A      | 9.4 |
| 5.              | In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy.                                                                        | 1a         | A      | 9.0 |
| 6.              | Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible.                                | 1a         | A      | 8.9 |
| 7.              | If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors*, other csDMARDs should be considered.                                                                              | 5          | D      | 8.4 |
| 8.              | If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when and poor prognostic factors* are present, a bDMARD† or a tsDMARD‡ should be added.                                                                       | 1a         | A      | 9.3 |
| 9.              | bDMARDs and tsDMARDs should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs.                                | 1a         | A      | 8.9 |
| 10.             | If a bDMARD* or tsDMARD** has failed, treatment with another bDMARD† or a tsDMARD‡ should be considered; if one TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF inhibitor. | *1b<br>**5 | A<br>D | 8.9 |
| 11.             | If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs or tsDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD.                                                  | 1b         | A      | 9.2 |
| 12.             | If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered.                                                                                                                                                     | 2b         | B      | 9.0 |



# ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΤΗ ΜΤΧ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



**30–50% ΚΑΤΑΛΗΓΟΥΝ ΝΑ ΠΑΙΡΝΟΥΝ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ bDMARDS**

# ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ & ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ MTX

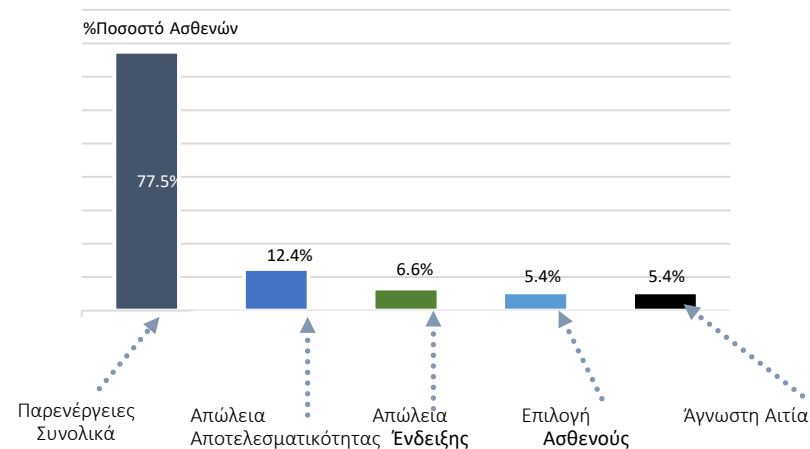
Οι συνηθέστερες αιτίες διακοπής MTX είναι οι **γαστρεντερικές διαταραχές, η κόπωση και οι μεταβολές εργαστηριακών παραμέτρων**

Η δυσανεξία εμφανίζεται συνήθως στην αρχή αλλά **ΚΑΙ μετά από πολύμηνη θεραπεία με MTX**

Η MTX αντενδείκνυται σε γυναίκες που **θέλουν να συλλάβουν, είναι έγκυες και θηλάζουν**

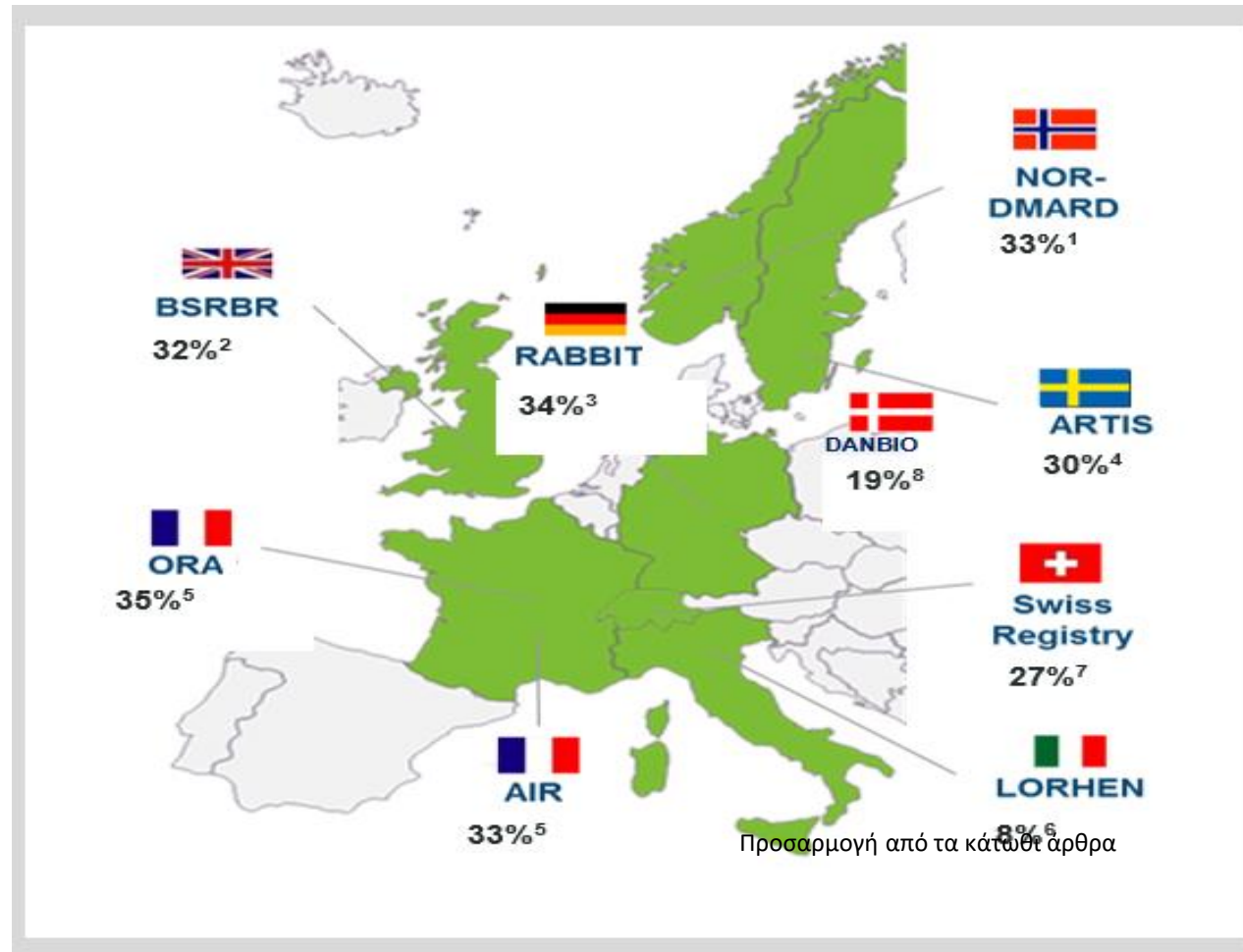
Οι ασθενείς **δεν πρέπει να καταναλώνουν αλκοόλ** κατά τη χρήση της

Αιτίες διακοπής Μεθοτρεξάτης



1. Nikiphorou E. et al. *Cin Rheumatol* 2014;33:609–14
2. METHOTREXATE Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 11/2019

# ΕΩΣ 1/3 ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



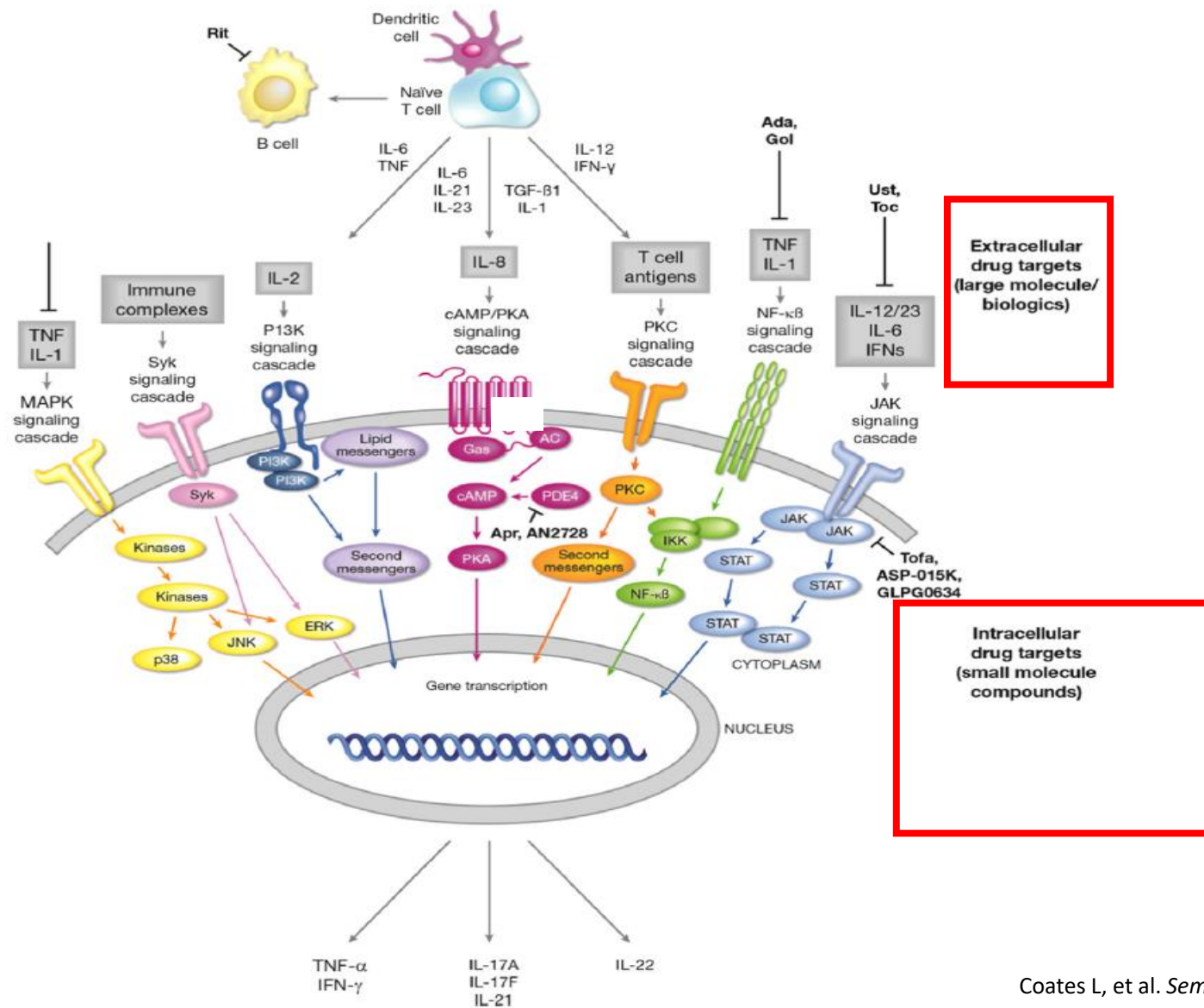
All registries/studies are anti-TNF focused, other than ORA (abatacept), AIR (rituximab) and RABBIT (anti-TNFs and anakinra).

TNF=παράγοντας νέκρωσης των όγκων

1. Heiberg MS, et al. *Arth Care Res* 2008;59:234–240; 2. Soliman MM, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):583–589; 3. Listing J, et al. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R66; 4. Askling J et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339–1344; 5. Mariette X, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(1):222–229; 6. Filipinni M et al. *BioMed Research International* 2014, Article ID 416892, 8 pages; 7. Gabay C, et al. *Rheumatology* 2015;54:1664–1672; 8. Jørgensen TS, et al. *Rheumatology* 2015. pii:kev216. [Epub ahead of print].



## ΤΟ ΤΟFACITINIB ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

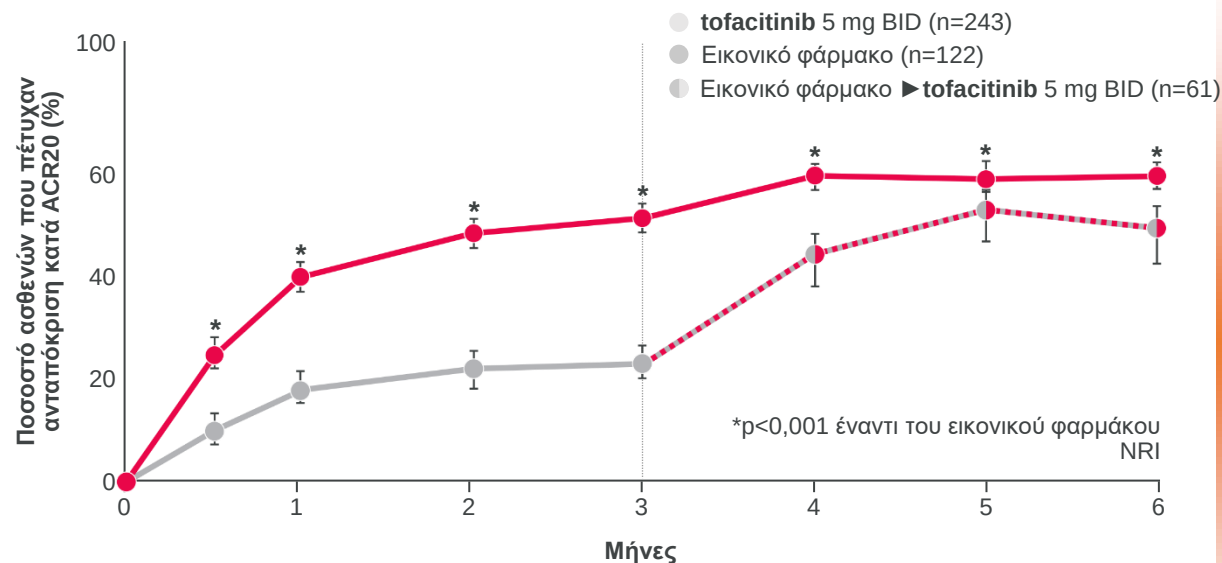


# ORAL SOLO:ΤΑΧΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Για αποτελέσματα που αισθάνονται οι ασθενείς από τις δύο πρώτες εβδομάδες θεραπείας

Σημαντικές βελτιώσεις με τη μονοθεραπεία στα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR20<sup>†</sup>, έναντι του εικονικού φαρμάκου, ήδη από την Εβδομάδα 2<sup>‡7,32</sup>

ORAL SOLO σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα DMARD<sup>7,32</sup>

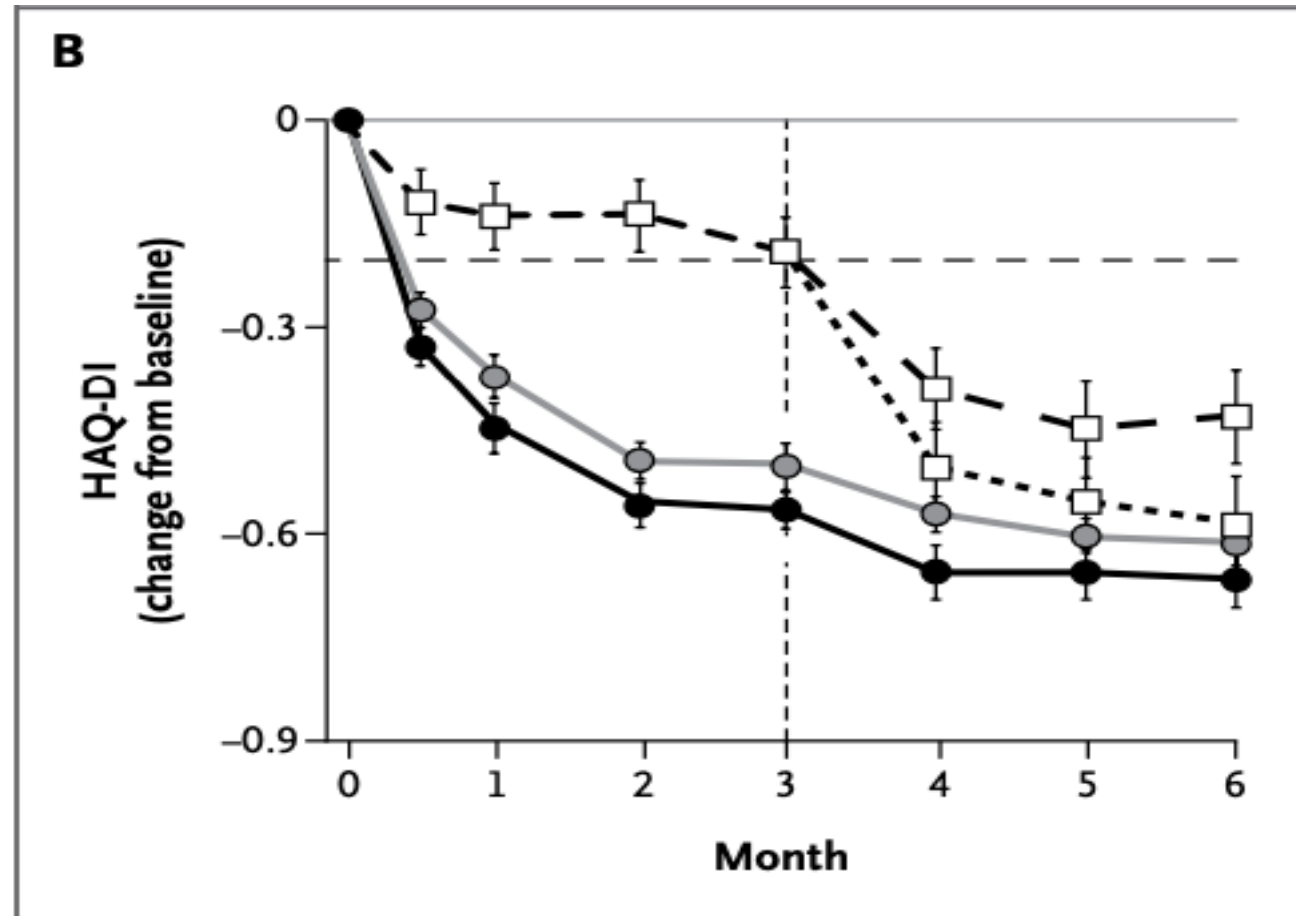
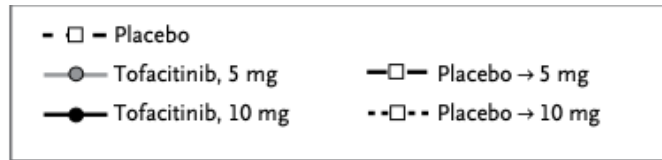


Σε μονοθεραπεία, το TOFACITINIB **παρουσίασε ταχεία και σημαντική βελτίωση** των σημείων και συμπτωμάτων της ΡΑ εντός δύο εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας

**Βελτίωση στα συμπτώματα των ασθενών σας** με μονοθεραπεία TOFACITINIB

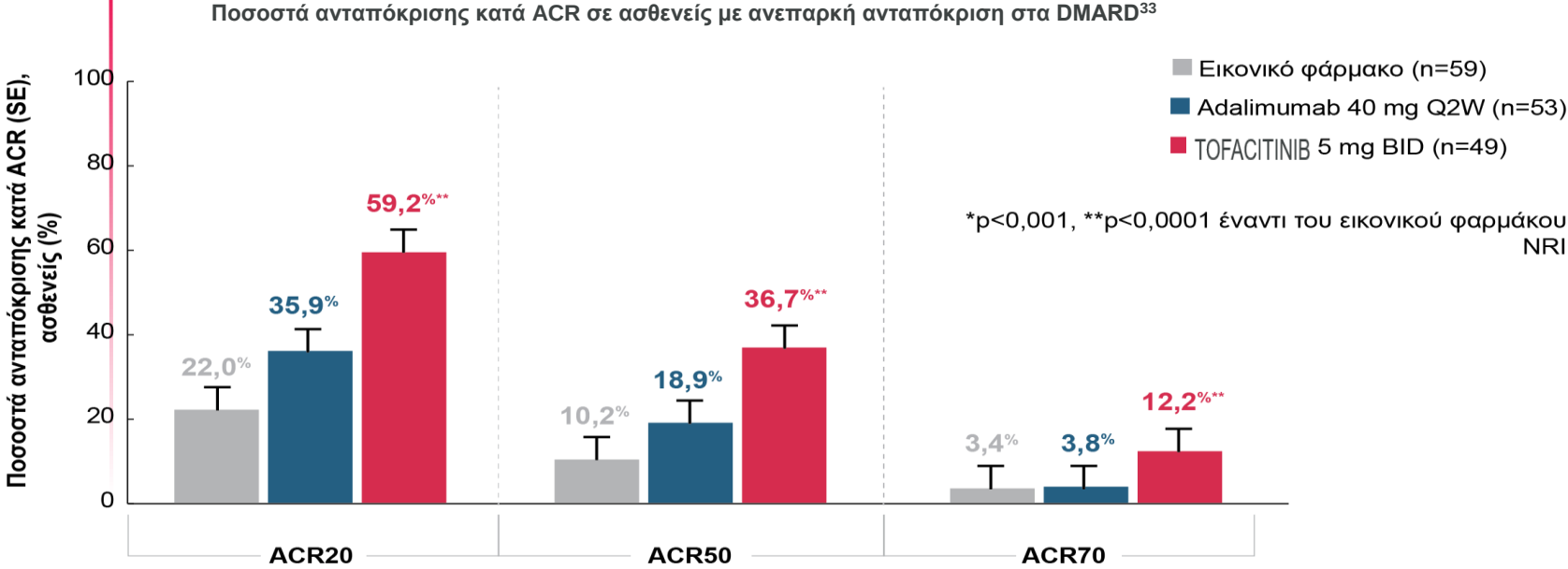
- <sup>†</sup> Η ACR20 στους 3 μήνες ήταν ένα συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης. Τα άλλα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η μεταβολή του HAQ-DI από την έναρξη έως τον Μήνα 3 και η ύφεση κατά DAS28-4 [ESR] (<2,6) τον Μήνα 3. Η τελευταία δεν έφθασε στατιστική σημαντικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου.
- <sup>‡</sup> Το XELJANZ μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με MTX είναι ακατάλληλη.
- ACR=Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, BID=δύο φορές την ημέρα, DMARD=τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, MTX=μεθοτρεξάτη, NRI=καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών, ΡΑ=ρευματοειδής αρθρίτιδα, DAS28=Βαθμολογία ενεργότητας νόσου, ESR=ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, HAQ-DI=Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας

# Σημαντική βελτίωση στο HAQ-DI με το Tofacitinib



# ΣΤΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΟFACITINIB ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΗΚΑΝ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΚΑΤΑ ACR, ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΕΙΚΟΝΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Σε μια Φάσης IIb μελέτη προσδιορισμού της δοσολογίας, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR με τη μονοθεραπεία με ΤΟFACITINIB, έναντι του εικονικού φαρμάκου, την Εβδομάδα 12 †<sup>33</sup>



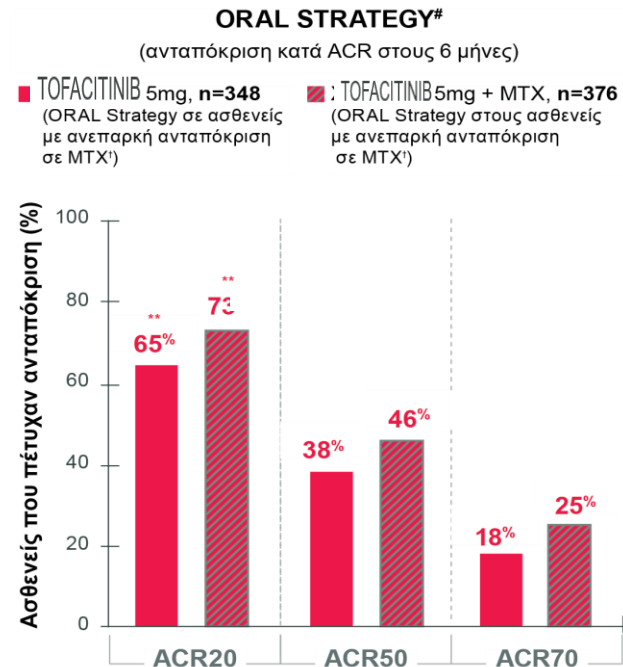
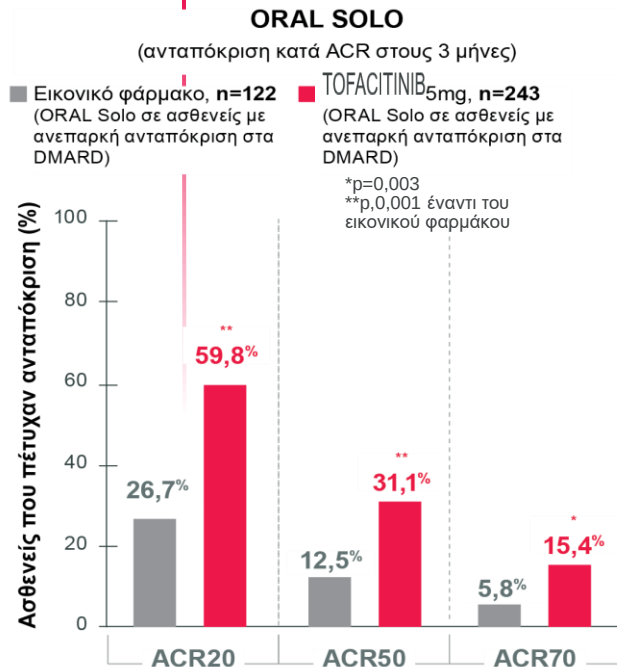
Προσαρμογή από 35. Fleischmann R et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 617–629.

- † Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης.
- Φάσης IIb, 24 εβδομάδων, διπλά τυφλή μελέτη σε 384 ασθενείς με ΡΑ που δεν είχαν λάβει προηγούμενως DMARD και οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμπη σε δόση 1, 3, 5, 10 ή 15 mg χορηγούμενη από το στόμα BID ή adalimumab σε δόση 40 mg χορηγούμενη με υποδόρια ένεση Q2W για 10 εβδομάδες συνολικά, ακολουθούμενη από τοφασιτινίμπη χορηγούμενη από το στόμα σε δόση 5 mg δύο φορές την ημέρα από τη 12η εβδομάδα. Η μελέτη δεν είχε ισχύ για συγκρίσεις μη κατωτερότητας ή ανωτερότητας μεταξύ του ΤΟFACITINIB και του adalimumab.\*<sup>33</sup>
- \* εγκεκριμένη δόση ΤΟFACITINIB στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα είναι 5 mg δυο φορές την ημέρα. Το ΤΟFACITINIB δεν ενδείκνυται στη δόση των 10 mg BID
- ACR=Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, BID=δύο φορές την ημέρα, DMARD=τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, NRI=καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών, Q2W=μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, ΡΑ=ρευματοειδής αρθρίτιδα, SE=τυπικό σφάλμα.
- Fleischmann R et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 617–629.

# ΣΤΑΘΕΡΕΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟFACITINIB

## Για ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη MTX

Ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR στις Φάσης III μελέτες μονοθεραπείας με ΤΟFACITINIB<sup>7,28</sup>



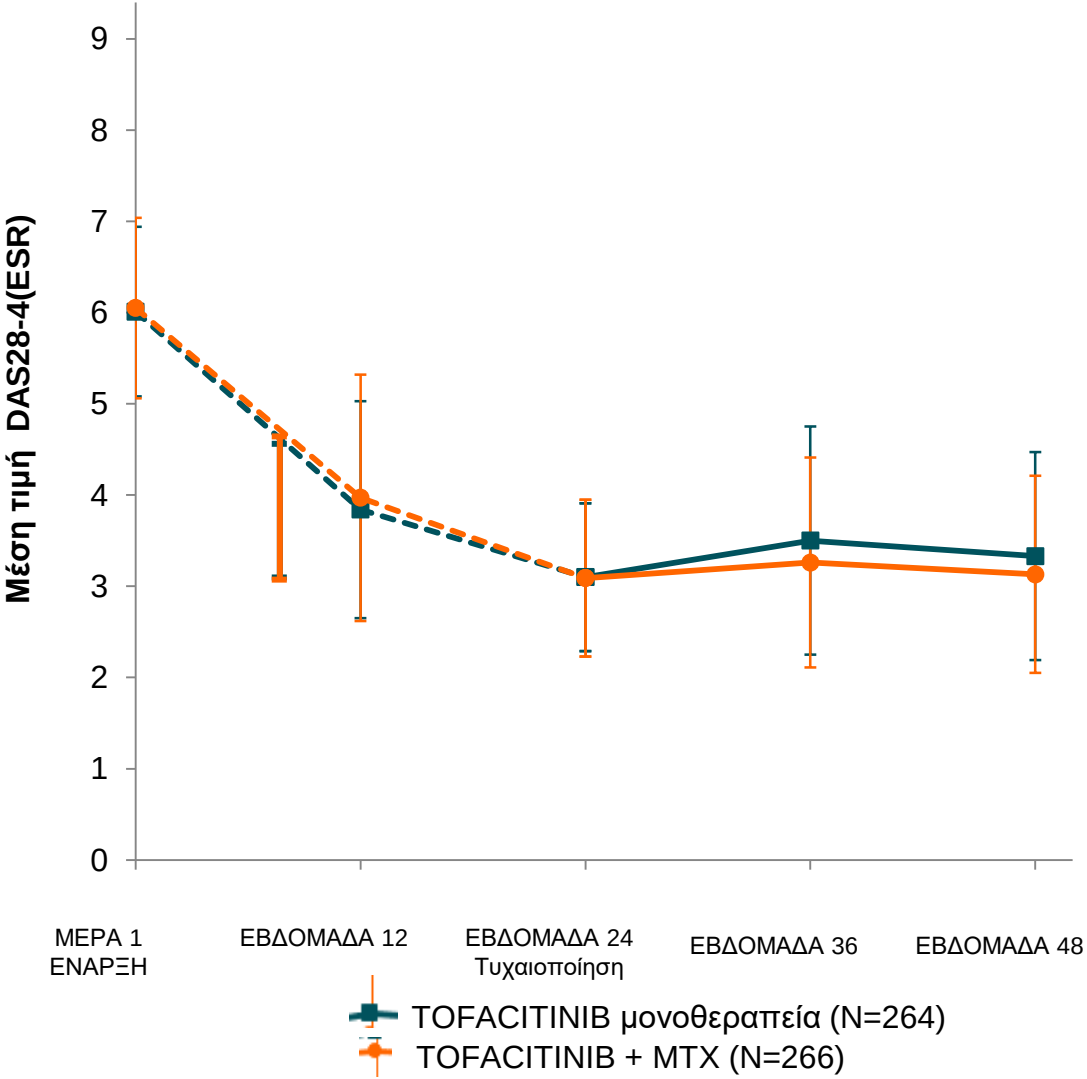
**ORAL Strategy:** Η μονοθεραπεία με ΤΟFACITINIB παρείχε παρόμοιες ανταποκρίσεις κατά ACR με αυτές που είχαν αναφερθεί προηγουμένως στη μελέτη ORAL Solo, τη Φάσης III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας με ΤΟFACITINIB, αλλά δεν απέδειξε τη μη κατωτερότητα έναντι των σκελών συνδυαστικής θεραπείας

- † Οι τιμές p στην ORAL Strategy δεν αξιολογήθηκαν καθώς δεν είχαν προκαθοριστεί.
- ‡ Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η αποτελεσματικότητα ACR20 τον Μήνα 3 για την ORAL Solo και ACR50 τον Μήνα 6 για την ORAL Strategy.
- # Σχεδιασμός μελέτης μη κατωτερότητας.
- ACR=Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, DMARD=τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, MTX=μεθοτρεξάτη.
- 1 Fleischmann R et al. N Engl J Med 2012; 367: 495–507.
- 2 Fleischmann R et al. Lancet 2017; 390: 457–468

# ORAL SHIFT: Η ΥΦΕΣΗ ΣΥΝΕΧΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΦΑΚΙΤΙΝΙΒ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΜΤΧ ΕΩΣ ΤΗ 48<sup>η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ

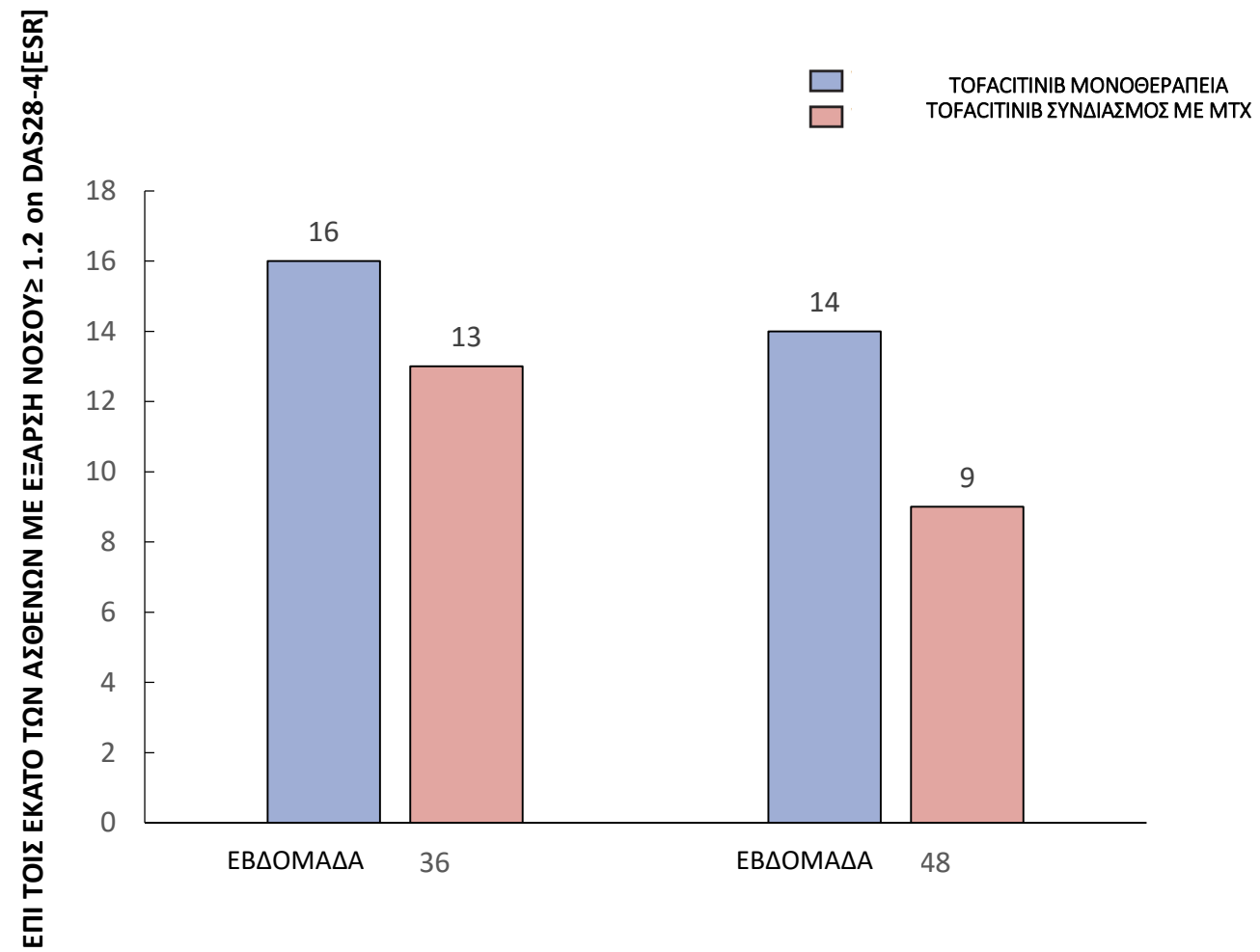
ORAL Shift: παγκόσμια μελέτη φάσης 3b/4,  
ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΦΑΚΙΤΙΝΙΒ11mg ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ  
(EULAR 2019)

| ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ (95% CI)    | ΤΟΦΑΚΙΤΙΝΙΒ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (N=235) | ΤΟΦΑΚΙΤΙΝΙΒ + ΜΤΧ (N=237) |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| ΔDAS28-4(ESR)<br>ΣΤΙΣ 48 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ | 0.33 (0.20, 0.46)                | 0.03 (-0.10, 0.16)        |
| ΔΙΑΦΟΡΑ                            | 0.30 (0.12, 0.48)                |                           |



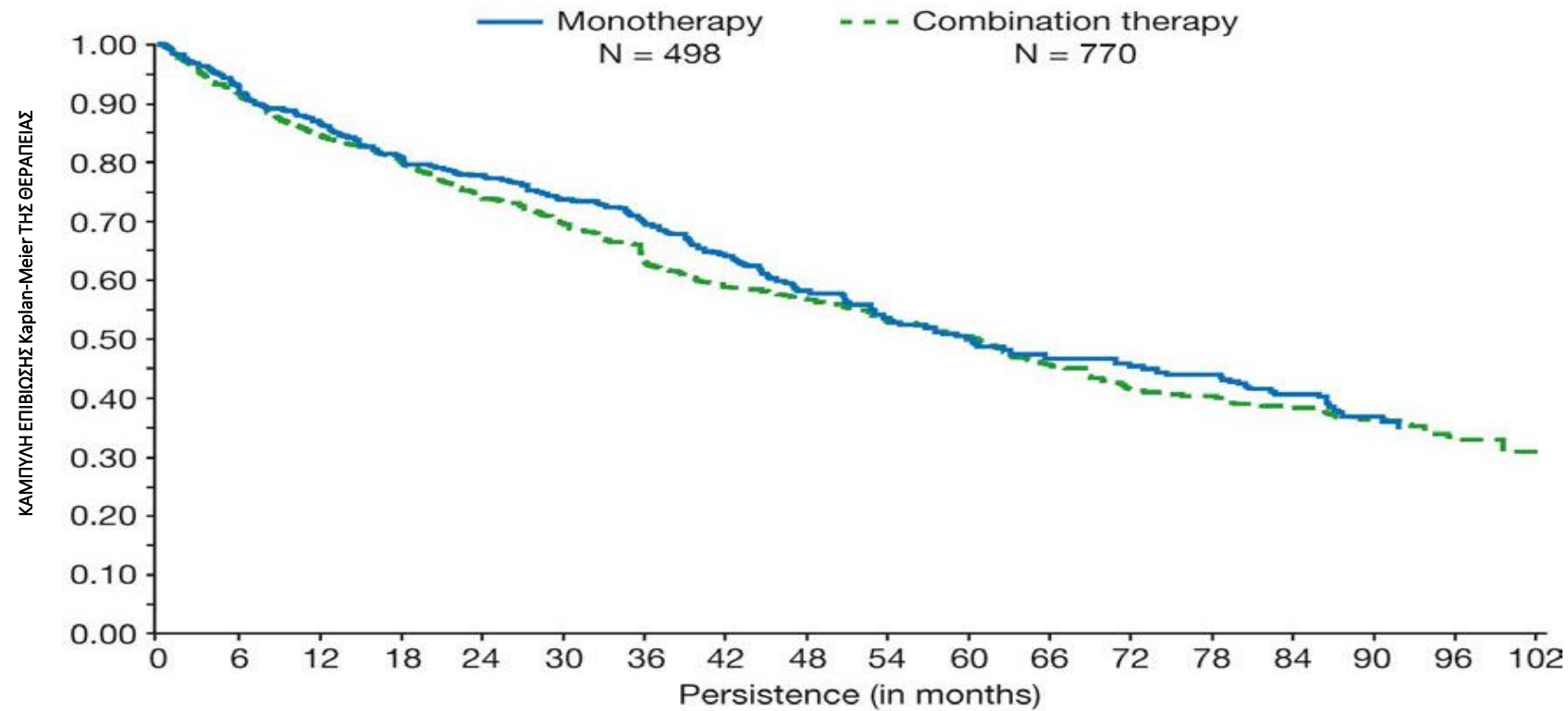
MTX=μεθοτρεξάτη, ESR= ταχύτητα καθίζησης, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, SD= Τυπική Απόκλιση  
ΔDAS28-4(ESR)= μεταβολή του δείκτη ενεργότητας ρευματοειδούς με βάση την ESR, N=αριθμός ασθενών,  
p value=probability of obtaining test results at least as extreme as the observed results of a statistical hypothesis test (τιμή σημαντικότητας)

ORAL SHIFT: ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ 3Β/4 ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΦΑΚΙΤΙΝΙΒ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΙΑΣΜΟ ΤΟΦΑΚΙΤΙΝΙΒ ΜΕ ΜΤΧ



DAS28-4[ESR]= Σκορ ενεργότητας νόσου με βάση ταχύτητα καθίζησης, ΜΤΧ=μεθοτρεξάτη

# ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΤΟΦΑΚΙΤΙΝΙΒ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



Kaplan-Meier drug survival ΚΑΜΠΥΛΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΤΟΦΑΚΙΤΙΝΙΒ-  
March 2017 for ORAL Sequel for Study A3921041

N=αριθμός ασθενών, p value=probability of obtaining test results at least as extreme as the observed results of a statistical hypothesis test (τιμή σημαντικότητας)



# CORRONA REGISTRY ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΦΑCΙΤΙΝΙΒ

555 ασθενείς στο **CORRONA REGISTRY**<sup>1</sup> ξεκίνησαν  
θεραπεία με Tofacitinib

Από αυτούς το **61%** έλαβαν μονοθεραπεία με Tofacitinib

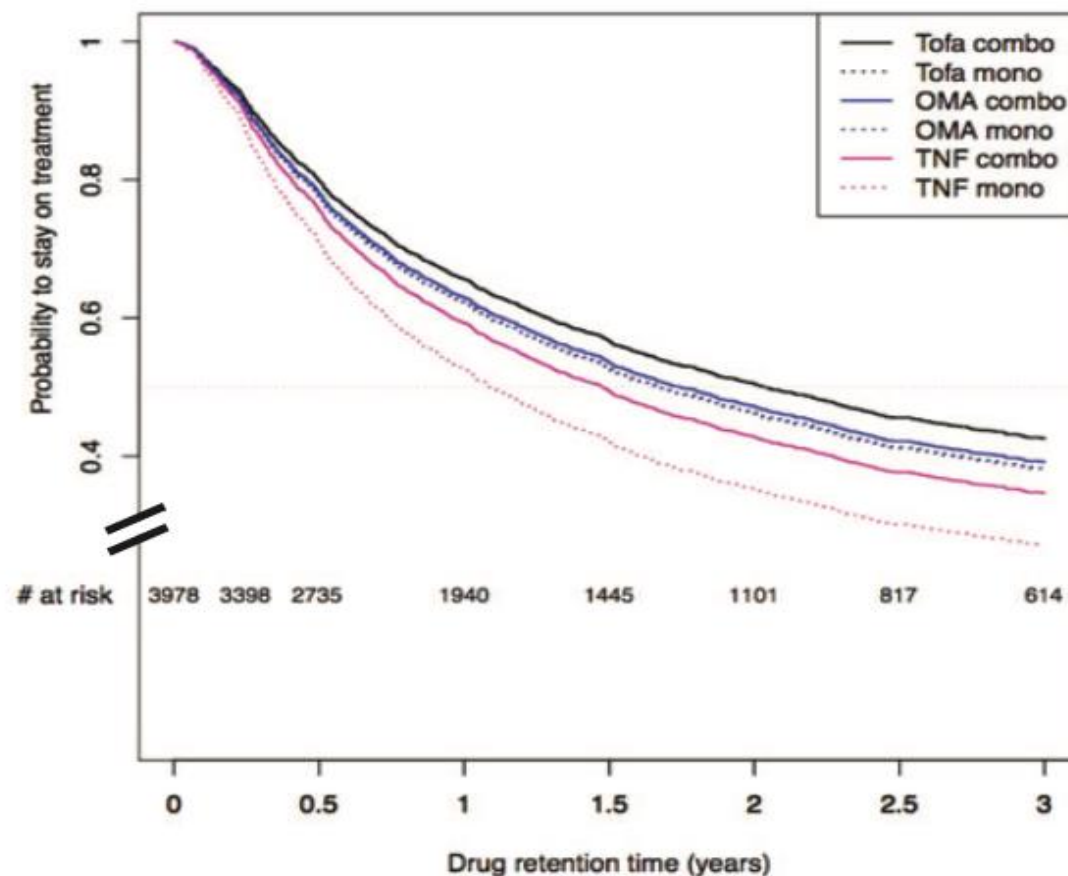
Τα ποσοστά μονοθεραπείας ήταν αυξανόμενα **47%, 58%**  
and **63%** ως 2<sup>ης</sup>, 3<sup>ης</sup> and 4<sup>ης</sup> γραμμή θεραπείας



|                              | Tofa + cs DMARDs vs<br><b>Tofa μονοθεραπεία</b>   | TNFi + cs DMARDs vs<br><b>Tofa μονοθεραπεία</b>   |
|------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                              | 3 <sup>ης</sup> & 4 <sup>ης</sup> γραμμής (n=244) | 3 <sup>ης</sup> & 4 <sup>ης</sup> γραμμής (n=304) |
| <b>LDA</b> (OR [95% CI])     | 1.2 [0.7–2.1]                                     | 1.2 [0.7–1.9]                                     |
| <b>mACR20</b> (OR [95% CI])  | 0.8 [0.4–1.6]                                     | 0.8 [0.5–1.4]                                     |
| <b>ΔCDAI</b> (Δmean [95%CI]) | -0.3 [-3.9 to -3.3]                               | 0.6 [-2.6 to -3.7]                                |

**mACR20** =μέση μεταβολή του δείκτη Αμερικάνικου Κολέγιου Ρευματολογίας 20%, **ΔCDAI**= μεταβολή του κλινικού δείκτη μεταβολής νόσου, **Tofa**=τοφασιτινίμπη , **cs DMARDs** =συμβατικά συνθετικά τροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα, **vs**=έναντι, **TNFi**= αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, **LDA**=χαμηλή ενεργότητα νόσου, **OR**=odds ratio= λόγος πιθανοτήτων, **CI**= Διάστημα Εμπιστοσύνης, **DMARDs**= Τροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

## Διατήρηση του Tofacitinib με ή χωρίς csDMARDs

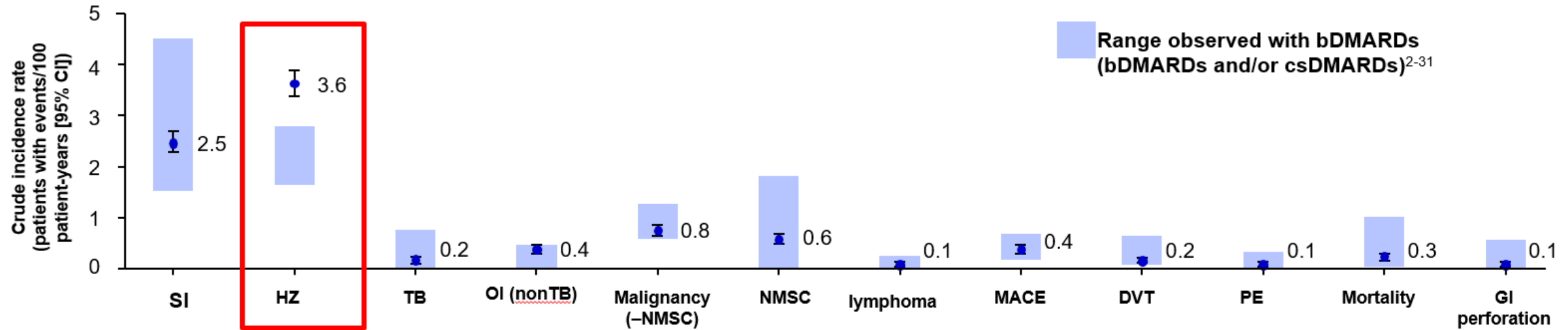


Finckh A, et al. RMD Open 2020;6:e001174. doi:10.1136/rmdopen-2020-001174

TNFi=TNF inhibitors. OMA=biologic with other modes of action (abatacept and anti-IL-6 receptor), Tofa=tofacitinib. Adjusted survival curves based on 4023 treatment courses with 2103 events, representing the average patient in the SCQM population: a female seropositive, non-smoking patients with one prior b/tsDMARD, mean age of 57, disease duration of 10.5 years, baseline DAS28 of 3.7, BMI of 26, who initiated her treatment before the launch of a second JAKi. The median (95% CI) retention time in years for this selected combination of covariates was: For TNFi:  $HR_{\text{MONO}} = 1.27$  (1.08 to 1.49); for bDMARDs-OMA:  $HR_{\text{MONO VERSUS COMBO}} = 1.03$  (0.89 to 1.20); for Tofa 1.11 (0.91 to 1.35), respectively

# Rates of AEs of special interest with tofacitinib in patients with RA

Incidences of AEs of special interest observed with tofacitinib **are within the range of bDMARDs, with the exception of HZ**



<sup>†</sup>The database lock for the integrated safety data was March 2017. Data for tofacitinib exclude ORAL Surveillance (A3921133). Incidence rates were based on the number of patients with events during the time between the first and last tofacitinib dose plus 28 days.

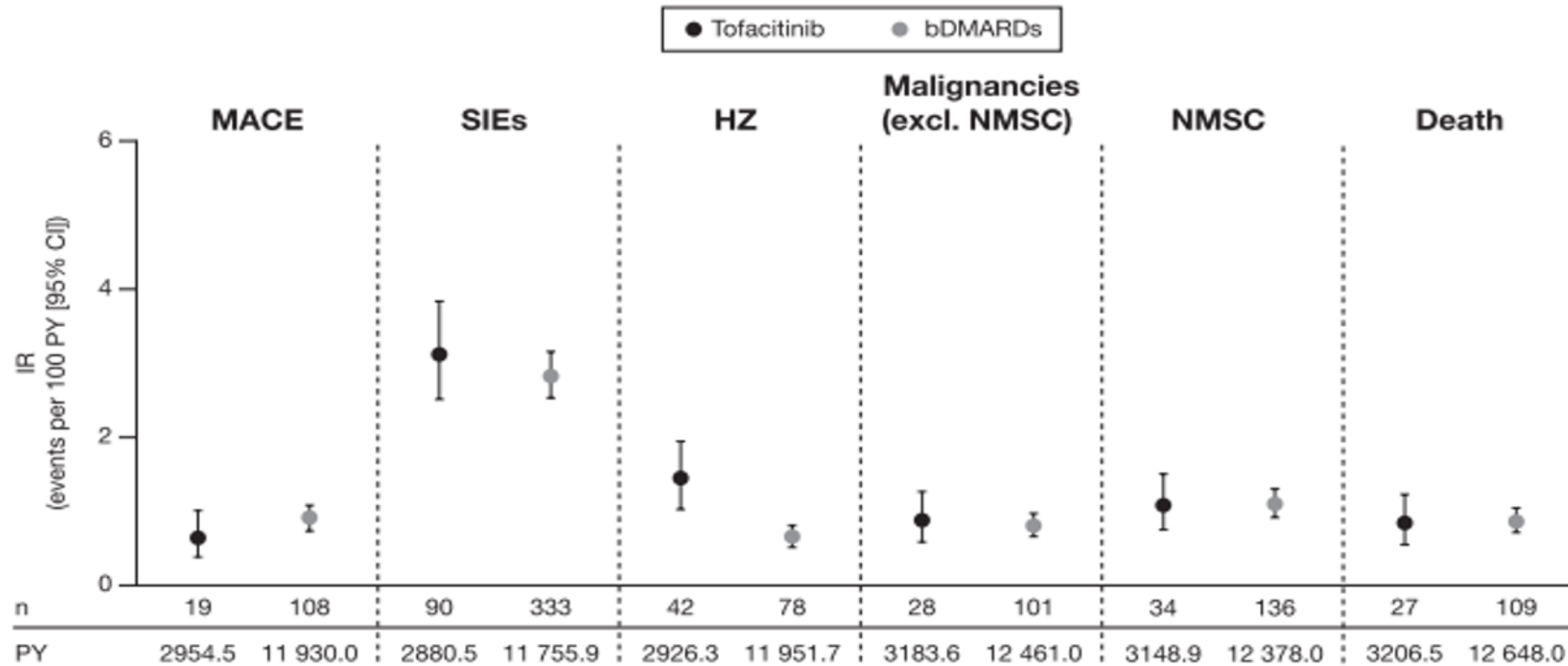
AE, adverse event; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; CI, confidence interval; DVT, deep vein thrombosis; GI, gastrointestinal; HZ, herpes zoster; LTE, long-term extension; MACE, major adverse cardiac event; NMSC, nonmelanoma skin cancer; OI, opportunistic infection; PE, pulmonary embolism; PY, patient-years; RA, rheumatoid arthritis; TB, tuberculosis.

**Adapted from Cohen SB, et al. *RMD Open* 2020;6(3):e001395.**

**The licensed dose of tofacitinib in RA is 5 mg BID**

**Integrated safety data in overall tofacitinib population—Phase I, II, III, LTE<sup>†1</sup>**

# US CORRONA RA registry: Rates of AEs in RA patients receiving tofacitinib or bDMARDs-5 years data



**Figure 2.** Incidence rates (IRs; number of first events/100 patient-years [PY]) of outcomes in the propensity score-trimmed population. IRs were based on different definitions of the risk window for outcomes with acute onset (major cardiovascular adverse events [MACE], serious infection events [SIEs], and herpes zoster [HZ]) or latent onset (malignancies and death). Tofacitinib initiators primarily received tofacitinib 5 mg twice daily. bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; CI, confidence interval; NMSC, nonmelanoma skin cancer.

bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; IR, incidence rate; MACE, major adverse cardiac event; MTX, methotrexate; HZ, herpes zoster, NMSC, non melanoma skin cancer  
PS, propensity score; RA, rheumatoid arthritis; SIE, serious infection event. \*Includes HZ events

Kremer JM, et al. ACR open rheumatology 11Feb2021: **Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States–Based Rheumatoid Arthritis Registry** [doi.org/10.1002/acr2.11232](https://doi.org/10.1002/acr2.11232)



NEWS / Pfizer Shares Co-Primary Endpoint Results from Post-Marketing Required Safety Study of XELJANZ® (tofacitinib) in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA)

# PFIZER SHARES CO-PRIMARY ENDPOINT RESULTS FROM POST-MARKETING REQUIRED SAFETY STUDY OF XELJANZ® (TOFACITINIB) IN SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (RA)

Wednesday, January 27, 2021 - 06:45am

NEW YORK--(BUSINESS WIRE)-- Pfizer Inc. (NYSE: PFE) announced today co-primary endpoint results from a recently completed post-marketing required safety study, ORAL Surveillance (A3921133; NCT02092467). The primary objective of this study was to evaluate the safety of tofacitinib at two doses (5 mg twice daily and 10 mg twice daily) versus a TNF inhibitor (TNFi) in subjects with rheumatoid arthritis (RA) who were 50 years of age or older and had at least one additional cardiovascular (CV) risk factor.

The co-primary endpoints of this study were non-inferiority of tofacitinib compared to TNFi in regard to major adverse cardiovascular events (MACE) and malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)). Results showed that for these co-primary endpoints, the prespecified non-inferiority criteria were not met for the primary comparison of the combined tofacitinib doses to TNFi. Based on the prespecified secondary comparisons, there was no evidence of a difference in the primary endpoints between the two tofacitinib treatment groups.

The study included 4,362 subjects who received study treatments. The primary analyses included 135 subjects with MACE and 164 subjects with malignancies (excluding NMSC). For tofacitinib, the most frequently reported MACE was myocardial infarction and the most frequently reported malignancy (excluding NMSC) was lung cancer. In those subjects with a higher prevalence of known risk factors for MACE and malignancy (e.g., older age, smoking), a higher occurrence of events was seen across all treatment groups.



**Adjudicated MACE\***

|                                                                   | <b>Tofacitinib<br/>5 mg BID</b> | <b>Tofacitinib<br/>10 mg BID**</b> | <b>Tofacitinib Doses<br/>Combined</b> | <b>TNFi</b>       |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Total number of subjects                                          | 1455                            | 1456                               | 2911                                  | 1451              |
| Number of subjects with first event within the risk period*** (%) | 47 (3.23)                       | 51 (3.50)                          | 98 (3.37)                             | 37 (2.55)         |
| Person-years                                                      | 5166.32                         | 4871.96                            | 10038.28                              | 5045.27           |
| IR (95% CI) (number of subjects with event/100 person-years)      | 0.91 (0.67, 1.21)               | 1.05 (0.78, 1.38)                  | 0.98 (0.79, 1.19)                     | 0.73 (0.52, 1.01) |
| HR (95% CI) for<br>tofacitinib vs TNFi                            | 1.24 (0.81, 1.91)               | 1.43 (0.94, 2.18)                  | 1.33 (0.91, 1.94)****                 |                   |

*BID=twice daily; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IR=incidence rate; MACE=major adverse cardiovascular event; TNFi=Tumor Necrosis Factor inhibitor.*

*(\*) Based on Cox proportional hazard model*

*(\*\*) The 10 mg BID treatment group includes patients that were switched from 10 mg BID to 5 mg BID as a result of a study modification in February 2019.*

*(\*\*\*) The risk period was from start of therapy up to 60 days past last dose.*

*(\*\*\*\*) The non-inferiority criterion was not met for the primary comparison of the combined tofacitinib doses to TNFi since the upper limit of the 95% CI exceeded the pre-specified non-inferiority criterion of 1.8, ie, 1.94 > 1.8.*

## Adjudicated Malignancies Excluding NMSC\*

|                                                                   | Tofacitinib<br>5 mg BID | Tofacitinib<br>10 mg BID** | Tofacitinib Doses<br>Combined | TNFi              |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Total number of subjects                                          | 1455                    | 1456                       | 2911                          | 1451              |
| Number of subjects with first event within the risk period*** (%) | 62 (4.26)               | 60 (4.12)                  | 122 (4.19)                    | 42 (2.89)         |
| Person-years                                                      | 5491.48                 | 5311.71                    | 10803.19                      | 5482.30           |
| IR (95% CI) (number of subjects with event/100 person-years)      | 1.13 (0.87, 1.45)       | 1.13 (0.86, 1.45)          | 1.13 (0.94, 1.35)             | 0.77 (0.55, 1.04) |
| HR (95% CI) for<br>tofacitinib vs TNFi                            | 1.47 (1.00, 2.18)       | 1.48 (1.00, 2.19)          | 1.48 (1.04, 2.09)****         |                   |

BID=twice daily; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IR=incidence rate; NMSC=non-melanoma skin cancer; TNFi=Tumor Necrosis Factor inhibitor.

(\*) Based on Cox proportional hazard model

(\*\*) The 10 mg BID treatment group includes patients that were switched from 10 mg BID to 5 mg BID as a result of a study modification in February 2019.

(\*\*\*) The risk period included all available follow-up regardless of treatment exposure.

(\*\*\*\*) The non-inferiority criterion was not met for the primary comparison of the combined tofacitinib doses to TNFi since the upper limit of the 95% CI exceeded the pre-specified non-inferiority criterion of 1.8, i.e. 2.09 > 1.8

[Pfizer Shares Co-Primary Endpoint Results from Post-Marketing Required Safety Study of XELJANZ® \(tofacitinib\) in Subjects with Rheumatoid Arthritis \(RA\) | pfpfizeruscom](#)

**The licensed dose of tofacitinib in RA is 5 mg BID**

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Υπάρχει ανάγκη θεραπευτικών επιλογών μονοθεραπείας στη RA
- Το Tofacitinib είναι χάπι με χορήγηση από του στόματος κι έχει ένδειξη στη δοσολογία των 5mg είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συνδυαστική θεραπεία στους ασθενείς με RA
- Η μονοθεραπεία με το Tofacitinib έχει σταθερή και συνεχόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια



Ευχαριστώ πολύ

