



14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιστημονικής Εταιρείας για
τη Μυοσκελετική Υγεία – Ρόδος 2022

«Tofacitinib: Ο πρώτος JAK αναστολέας με 4 ρευματολογικές ενδείξεις»

«Δεδομένα από την καθημερινή κλινική πρακτική στη
Ρευματοειδή Αρθρίτιδα»

Ευάγγελος Θεοδώρου, Ρευματολόγος,
Επιμελητής 251 ΓΝΑ, Αθήνα

Σύγκριση συμφερόντων

Τιμητική αμοιβή για τη συγκεκριμένη ομιλία από την εταιρεία
Pfizer

«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»

Ροή της παρουσίασης

Εισαγωγή

Tofacitinib (who is who!)

Εγκριτικές Μελέτες

Επισκόπηση των RCTs μελετών

Real World Data vs RCTs

Χρειαζόμαστε μητρώα καταγραφής κλινικής πρακτικής;

Αποτελεσματικότητα

Jak-Pot (μητρώα καταγραφής διαφόρων χωρών) – OPAL (Αυστραλία)

Παραμονή στη θεραπεία

SCQM Ελβετία (μητρώο καταγραφής) - Truven (database - ΗΠΑ)

Ασφάλεια

Corrona (ΗΠΑ) – STAR RA (database)

Επίλογος

Κατευθυντήριες οδηγίες – Χορήγηση Tofacitinib

Tofacitinib

Rheumatoid arthritis



Psoriatic arthritis



Ulcerative colitis



Juvenile idiopathic
arthritis



Axial spondyloarthritis:
AS and nr-axSpA



1^η έγκριση Tofacitinib: ΗΠΑ 2012 (FDA)

Ευρώπη → Ελβετία: 2013

Ευρωπαϊκή Ένωση : 2017 (EMA)

Ελλάδα: 2018 (αποζημίωση από ΕΟΠΥΥ - ΡΑ)

Tofacitinib: Κλινικό πρόγραμμα

	ORAL START ^[a]	ORAL SYNC ^[c]	ORAL STANDARD ^[d]	ORAL SCAN ^[e]	ORAL STEP ^[f]
Patient Type	MTX-naive	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR
Distinguishing Feature	Radiographic monotherapy	Background DMARDs	Active control (adalimumab)	Radiographic	TNFi-IR
Study Duration, mo	24	12	12	24	6
Treatment	tofacitinib 5 mg twice daily	tofacitinib 5 mg twice daily + nonbiologic DMARD(s)	tofacitinib 5 mg or twice daily + MTX	tofacitinib 5 mg twice daily + MTX	tofacitinib 5 mg twice daily + MTX
Patients Enrolled	952	792	717	797	399
Primary Endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • ACR70 • mTSS 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 • HAQ-DI • DAS28-4(ESR) <2.6 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 • HAQ-DI • DAS28-4(ESR) <2.6 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 • HAQ-DI • DAS28-4(ESR) <2.6 • mTSS 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR20 • HAQ-DI • DAS28-4(ESR) <2.6
Publication	Lee EB <i>N Engl J Med.</i> 2014	Kremer J. <i>Ann Intern Med.</i> 2013	van Vollenhoven <i>N Engl J Med.</i> 2012	van der Heijde <i>Arthritis Rheum.</i> 2013	Burmester GR <i>Lancet.</i> 2013

+

✓ **ORAL Strategy**

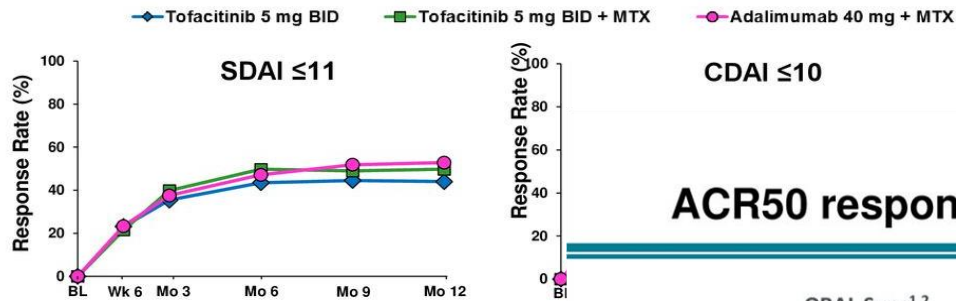
(vs ADA)

✓ **ORAL Shift (- MTX)**

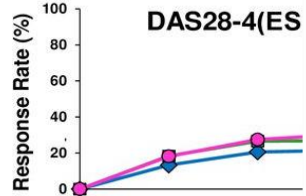
a. Lee EB, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:2377-2386; b. Fleischmann R, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:495-507; c. Kremer J, et al. *Ann Intern Med.* 2013;159:253-261; d. van Vollenhoven RF, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:508-519; e. van der Heijde D, et al. *Arthritis Rheum.* 2013;65:559-570; f. Burmester GR, et al. *Lancet.* 2013;382:451-460.

Tofacitinib: Δεδομένα από RCTs

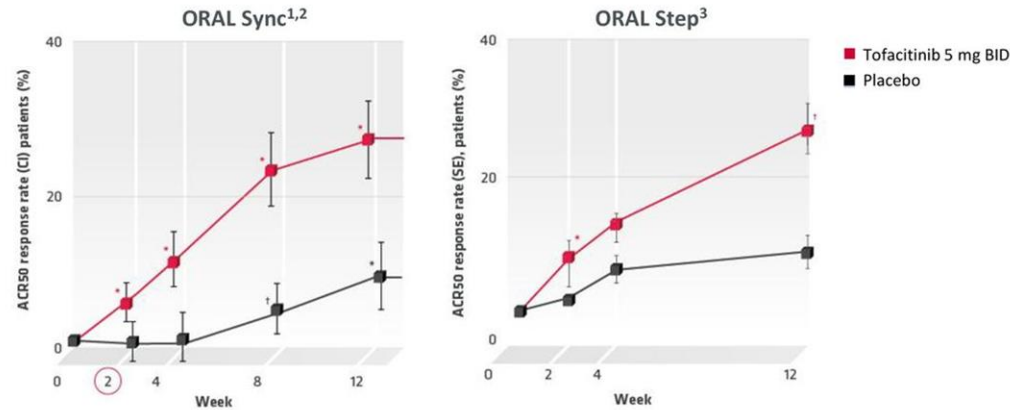
Low Disease Activity (LDA)



ACR50 response as early as 2 weeks[‡]



Proportion (%) of ACR50 studies (FA)

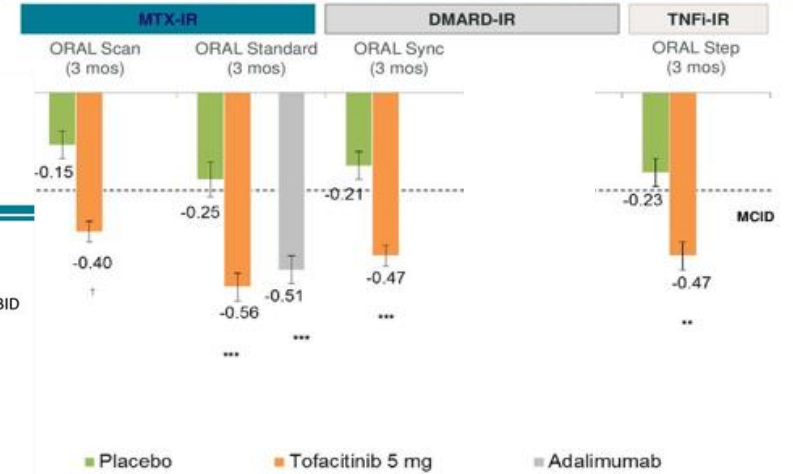


*p<0.001 vs baseline; †p<0.01 vs placebo

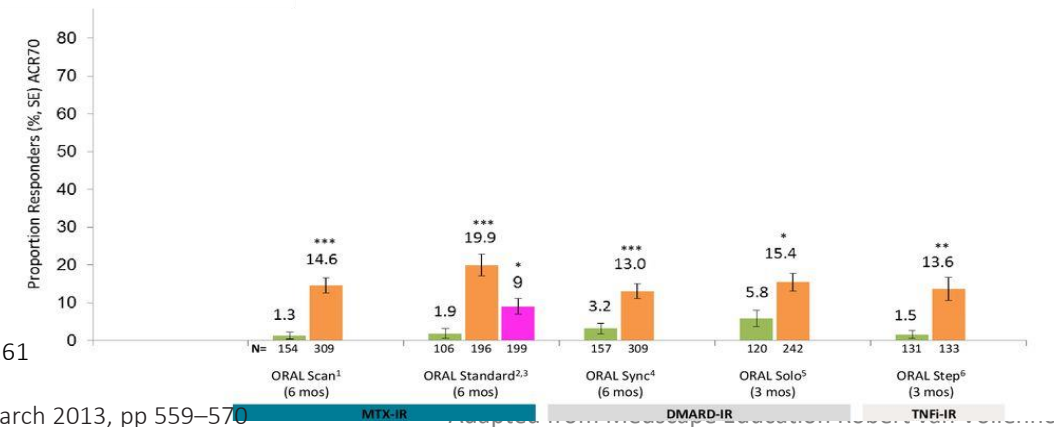
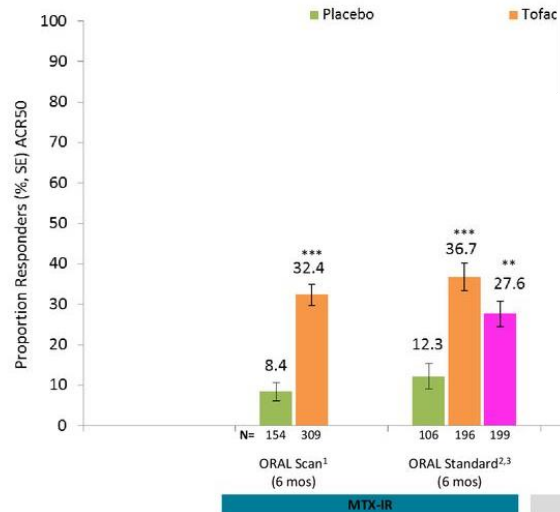
*p<0.05; †p<0.0001 vs placebo

‡ ACR50 was one of the secondary efficacy endpoints in the study.

Mean Change from Baseline in HAQ-DI Scores (FAS, Mixed-effect longitudinal linear model)



(%) of ACR70 responders across studies (FAS, NRI)

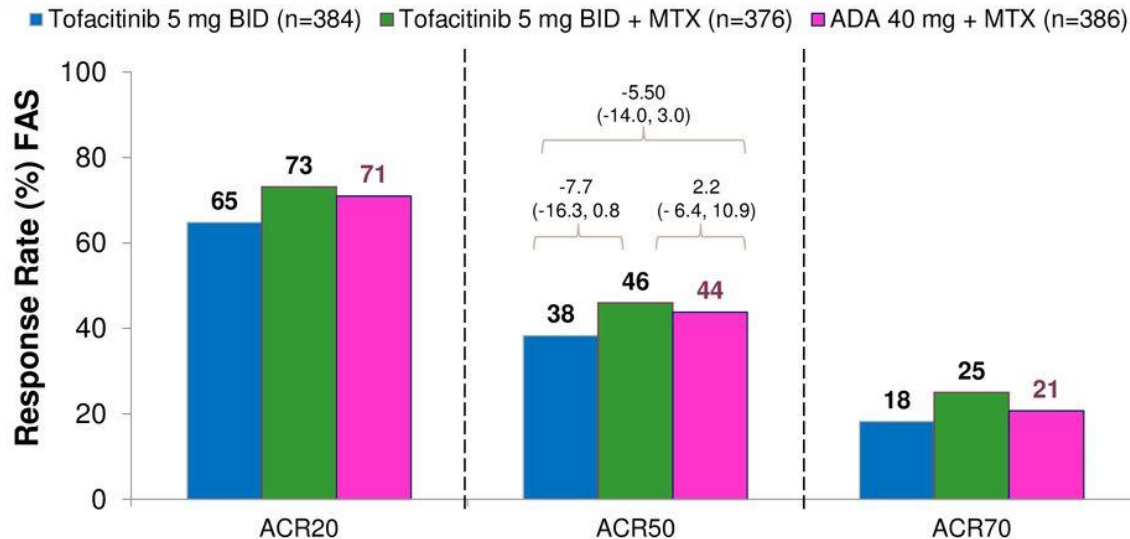


N Engl J Med 2012;367:508-19.
Ann Intern Med. 2013;159:253-261
Lancet 2013; 381: 451-60

Arthr & Rheum Vol. 65, No. 3, March 2013, pp 559-570

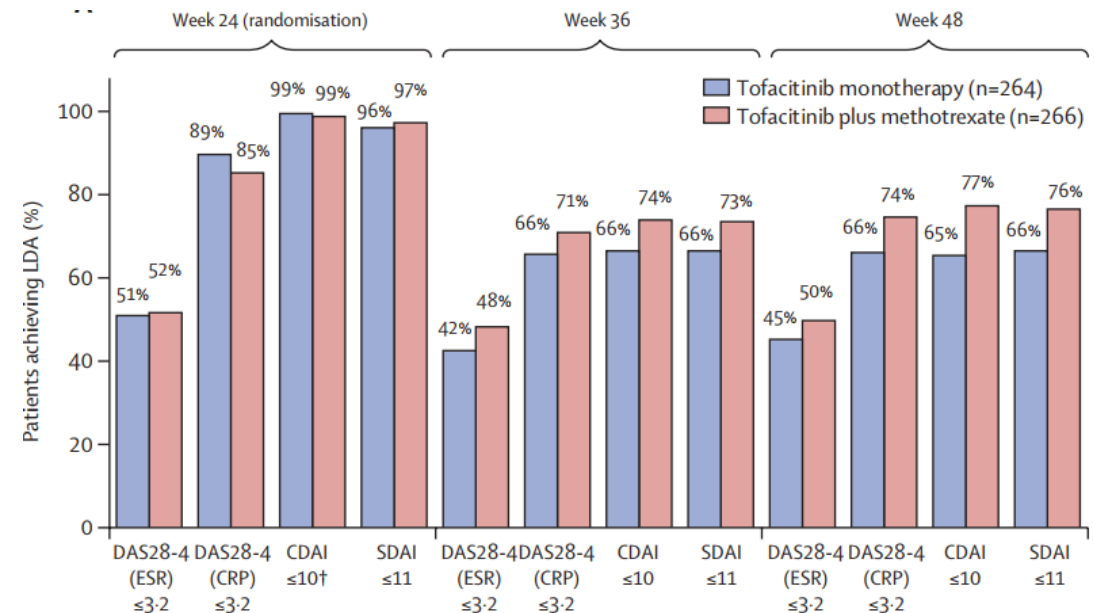
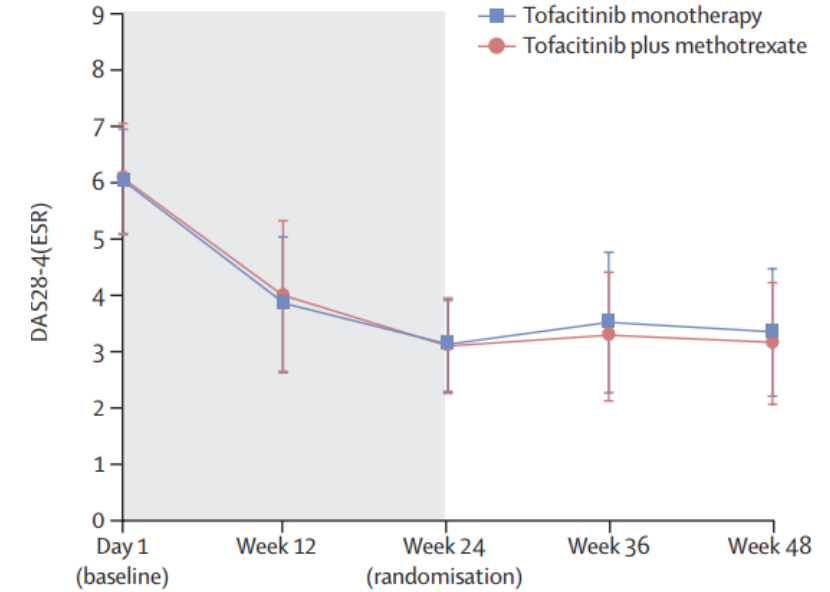
Tofacitinib: Δεδομένα από RCTs

Tofacitinib + MTX was Non-inferior to Adalimumab + MTX as Measured by ACR50 at Month 6



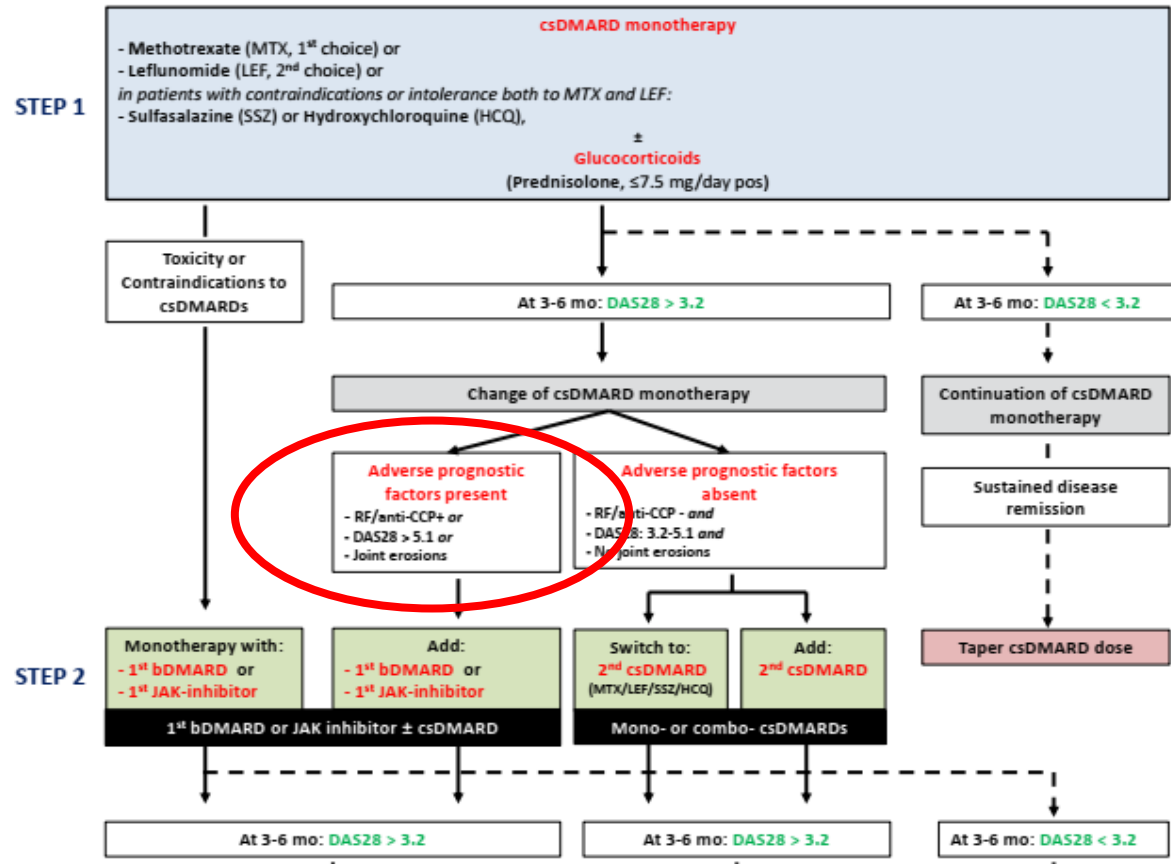
- Similar ACR50 response rate at month 6 in MTX-IR
- Tofacitinib as a single agent did not meet non-inferiority criteria compared with Tofacitinib + MTX
- Tofacitinib as a single agent did not meet non-inferiority criteria compared with Adalimumab + MTX

Primary endpoint = ACR50 response rate at 6 months
 Secondary endpoints = ACR20, ACR 70 at 6 months



Adapted from Medscape Education Robert van Vollenhoven.

Επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΕΡΕ 2020)



Step 2

1. In patients who fail **csDMARD monotherapy** and in the:

B. Presence of ≥1 adverse prognostic factors
(Supplementary Table 3)

(RF or anti-CCP: +, DAS28 > 5.1, joint erosions), a bDMARD (or its **approved** biosimilar) or targeted synthetic(ts)DMARD is added:

A. Biologic DMARDs (bDMARDs)

Anti-Tumor Necrosis Factor

Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

or

Non-anti-TNFs

Abatacept
IL-6 inhibitors
IL-1 inhibitors

B. JAK Inhibitor

Tofacitinib
Baricitinib
Upadacitinib

or

Add:
- 1st bDMARD or
- 1st JAK-inhibitor

C. Rituximab: Only in patients with history of:

- Lymphoproliferative diseases or
- Demyelinating diseases or
- Solid organ neoplasias

- Rheumatoid factor (RF) or anti-CCP +
- Joint erosions of hands or feet (by plain X-rays)
- High disease activity score (DAS28-ESR > 5.1)

«Ιδανικές» συνθήκες → Πραγματικός κόσμος...

EMA definitions¹:

Real-World Data (RWD)

Routinely collected data relating to a patient's health status or the delivery of health care from a variety of sources other than traditional clinical trials

Real-World Evidence (RWE)

Clinical evidence derived from analysis of RWD

- The data collection method depends on the RWD source²
- RWD sources can be used for data collection and, in some cases, to develop analysis infrastructure to support many study designs that will generate RWE³
 - Examples of study designs include randomized trials (eg, large simple trials, pragmatic clinical trials) and observational studies (eg, prospective or retrospective)⁴

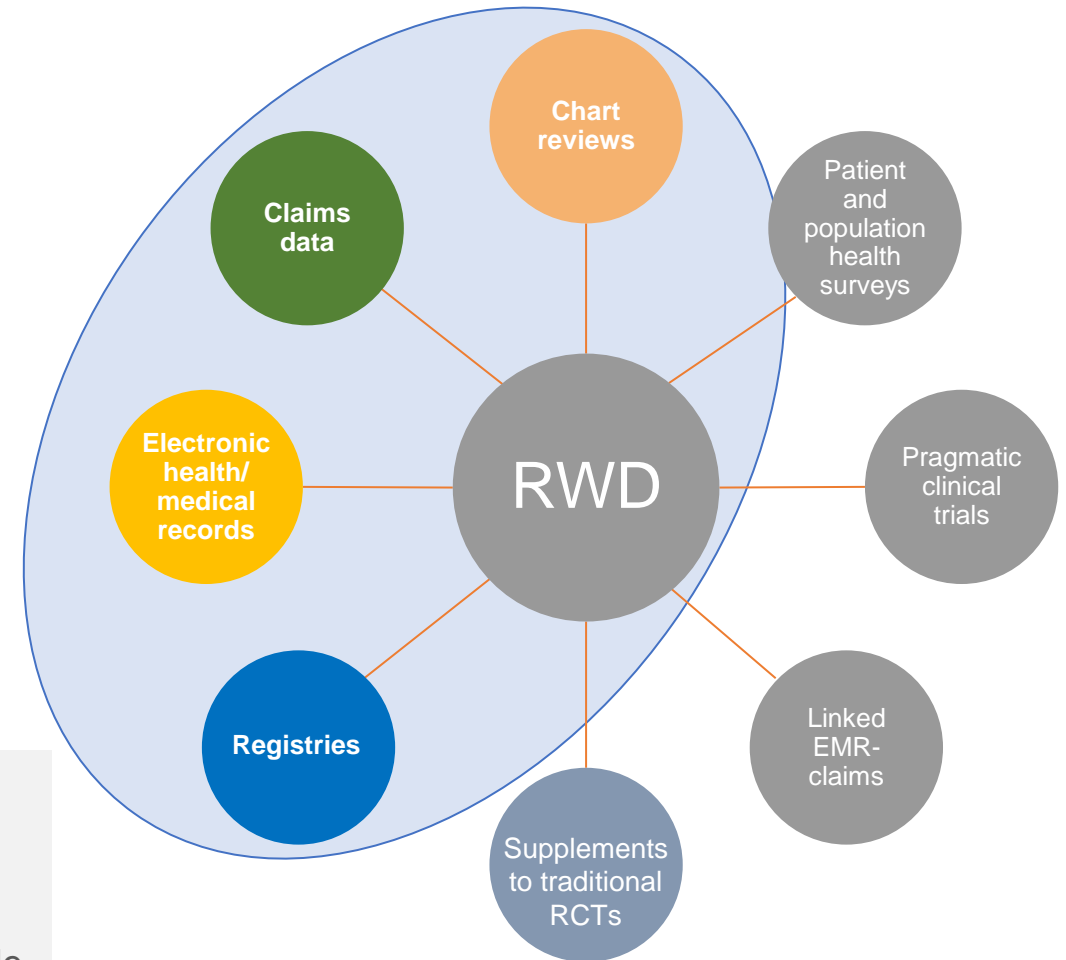


Diagram adapted from Katkade VB, et al. 2018.

EMA=European Medicines Agency; RWD=real-world data; RWE=real-world evidence.

1. Cave A, et al. *Clin Pharm Ther*. 2019;106(1):36-39. 2. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018.

<https://www.fda.gov/media/120060/download>. Accessed July 30, 2021. 3. Katkade VB, et al. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:295-304.

RCTs vs RWE

Randomized controlled trials ¹	
Δυνατά σημεία	Περιορισμοί
Επαρκώς τεκμηριωμένο και επιστημονικά στιβαρό υπόβαθρο	Μπορεί να περιοριστεί από ηθικούς και πρακτικούς λόγους
Εσωτερική εγκυρότητα λόγω αμερόληπτης μεθοδολογίας, π.χ. στενά καθορισμένος πληθυσμός μελέτης, τυχαιοποίηση, τύφλωση, συμπερίληψη ομάδων ελέγχου	Μπορεί να μην έχει εξωτερική εγκυρότητα και γενίκευση σε διαφορετικά περιβάλλοντα
Παρέχουν αντικειμενικές πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ιατρικής παρέμβασης	Δεν παρέχουν πληροφορίες για την διαδικασία της κλινικής απόφασης ιατρού και γνώμη του ασθενούς
Προοπτική Σχεδίαση	Συχνότερα εκτείνονται σε μικρή χρονική περίοδο και δεν αντικατοπτρίζουν την πραγματική ιατρική, οικονομική και κοινωνική επίδραση της ιατρικής παρέμβασης
Προαποφασισμένα, καλά τεκμηριωμένα «καταληκτικά σημεία»	Προκατάληψη «εθελοντισμού» and φαινόμενο “placebo”

Real-world data sources ^{1,2,†}	
Δυνατά Σημεία	Περιορισμοί
Πιο διαφοροποιημένος πληθυσμός ασθενών (ποικιλομορφία)	Έλλειψη τυποποίησης και τυχαιοποίησης. ομάδες ασθενών μπορεί να μην είναι συγκρίσιμες
Μοναδική δυνατότητα γενίκευσης δεδομένων, τα οποία αντικατοπτρίζουν τα αποτελέσματα του πραγματικού κόσμου, τα πρότυπα θεραπείας και τη λήψη κλινικών αποφάσεων σε πραγματικό χρόνο	Επιρρεπής σε μεροληψία (π.χ. μεροληψία δείγματος εάν είναι συγκεκριμένη για 1 γεωγραφική τοποθεσία, μεροληψία παρατήρησης, μεροληψία διοχέτευσης και μεροληψία ανάκλησης)
Μπορεί να αξιολογήσει παράγοντες κινδύνου που μπορεί να θεωρηθούν ανήθικοι σε RCT	Δυνατότητα μειωμένης ποιότητας δεδομένων (ελλείποντα δεδομένα, σφάλματα εισαγωγής δεδομένων /κωδικοποίησης)
Τα μητρώα μπορεί να έχουν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τα RCT (λεπτομερείς, διαχρονικές πληροφορίες)	Έλλειψη στατιστικής ισχύος για τον εντοπισμό συμβάντων εκτός από καθορισμένα βασικά τελικά σημεία
Το μεγάλο μέγεθος βάσεων δεδομένων μπορεί να προσδιορίσει τα αποτελέσματα ασθενών με σπάνια συμβάντα	Μπορεί να μην έχει ομάδα ελέγχου ή σύγκρισης
Λιγότερο πιθανό να χειραγωγηθεί από το πρωτόκολλο	Οι παράγοντες/εκβάσεις κινδύνου μπορεί να αλλάξουν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης
	Δύσκολη η διάκριση αιτίου και αποτελέσματος

†This is an overview of the general strengths and limitations of real-world data sources, which may vary with each specific real-world data source type. RCT=randomized controlled trial.

1. Katkade VB, et al. *J Multidiscip Healthc.* 2018;11:295-304. 2. Camm AJ, et al. *Open Heart.* 2018;5(1):e000788.

Αποτελεσματικότητα του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration

*The Jak Pot Study
Data from 19 registries of RA patients*

• **Ίδια αποτελεσματικότητα και TNFi, IL6i, JAKi και ABA στον 1^ο χρόνο...αλλά:**

- **Οι ασθενείς που ξεκίνησαν με JAKi είχαν σχετικά βαρύτερη και πιο μακροχρόνια νόσο, είχαν λάβει περισσότερα DMARDs και πιο δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και έλαβαν μονοθεραπεία**
- **Η διακοπή λόγω αναποτελεσματικότητας ήταν πιο συχνή στους TNFi σε σχέση με IL6i και JAKi**
- **Η διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συχνότερη σε IL6i και JAKi σε σχέση με TNFi**

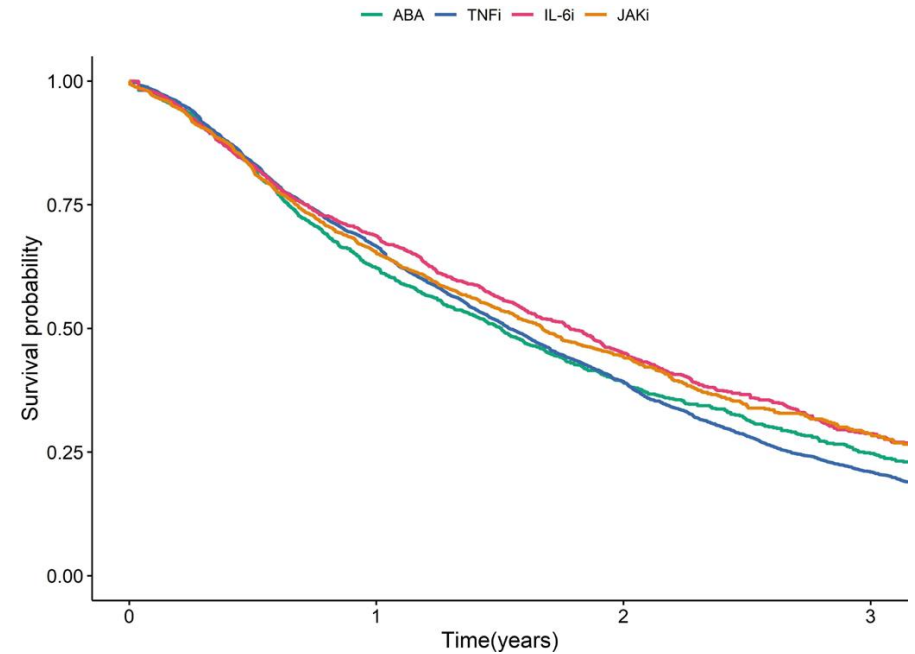
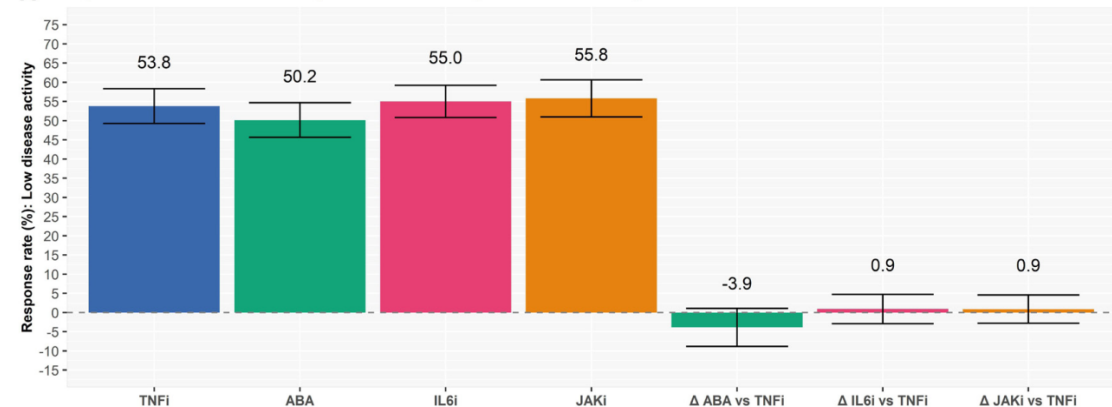


Table 1. Registers

Country, register	N	JAKi, n (%)
Austria, BIOREG*		
Belgium, TARDIS	6288	2113 (33.6)
Canada, RHUMADATA	528	114 (21.6)
Czech Republic, ATTRA	374	253 (67.6)
Denmark, DANBIO	4721	506 (10.7)
Finland, ROB-FIN	807	234 (29.0)
Germany, RABBIT*		
Italy, GISEA	757	250 (33.0)
Israel, I-RECORD	400	94 (23.5)
Netherlands, METEOR	1642	4 (0.2)
Norway, NOR-DMARD	507	99 (19.5)
Portugal, REUMA.PT	797	44 (5.5)
Romania, RRBR	593	328 (55.3)
Russia, ARBITER	526	483 (91.8)
Slovenia, BIORX.SI	583	146 (25.0)
Spain, BIOBADASER	781	139 (17.8)
Switzerland, SCQM	2956	796 (26.9)
Turkey, TURKBIO	2150	397 (18.5)
UK, BSRBR	1111	63 (5.7)

*Registers planning to participate in future studies but not included yet

A Adjusted CDAL low disease activity rate at 12 months by treatment meta-analysed for all countries



Αποτελεσματικότητα του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

Clinical Rheumatology
https://doi.org/10.1007/s10067-020-05021-7

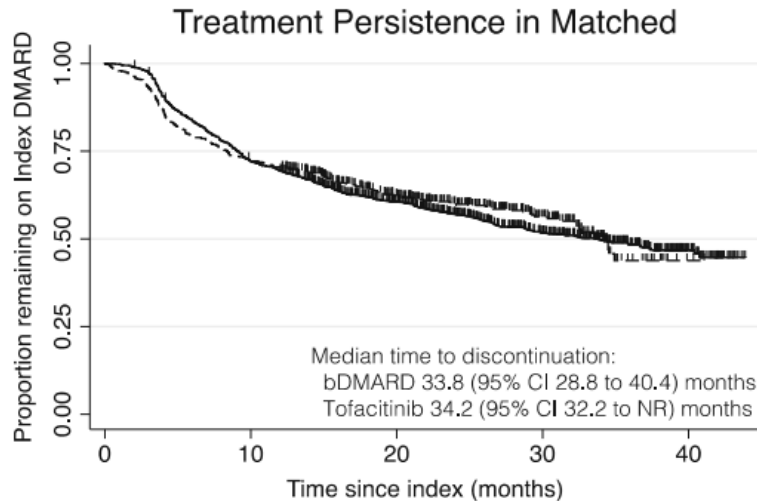
ORIGINAL ARTICLE

Real-world evaluation of effectiveness, persistence, and usage patterns of tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia

- ❖ Αναδρομική, μη παρεμβατική μελέτη
 - Κλινική αποτελεσματικότητα
 - Παραμονή στη θεραπεία
 - Μοτίβο θεραπείας

- ❖ Δεδομένα από OPAL dataset (από 42 Ρευματολ. κλινικές σε όλη την Αυστραλία)

The OPAL study dataset
~2000 RA patients



Number at risk	0	10	20	30	40
bDMARD n=1300	1293 99.5%	930 71.5%	585 45.0%	303 23.3%	54 4.2%
Tofacitinib n=650	650 100%	470 72.3%	298 45.8%	108 16.6%	2 0.3%

— group = bDMARD - - - - group = tofacitinib

- Διαστρωμάτωση ασθενών 2:1
- Περίοδος: 2015 → 2018

- 57.8% των ασθενών ήταν μεταξύ 55 και 74 ετών
- Οι ασθενείς που ξεκίνησαν με TOFA είχαν πιο μακροχρόνια νόσο, είχαν λάβει περισσότερα DMARDs
- Οι ασθενείς που ξεκίνησαν με TOFA έλαβαν μονοθεραπεία σε μεγαλύτερο ποσοστό (43,4% vs 33,4%)

Fig. 3 Treatment persistence in the propensity score matched population for bDMARD and tofacitinib

Παραμονή στη θεραπεία του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

Rheumatoid arthritis

RMD
Open

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

ORIGINAL ARTICLE

Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland

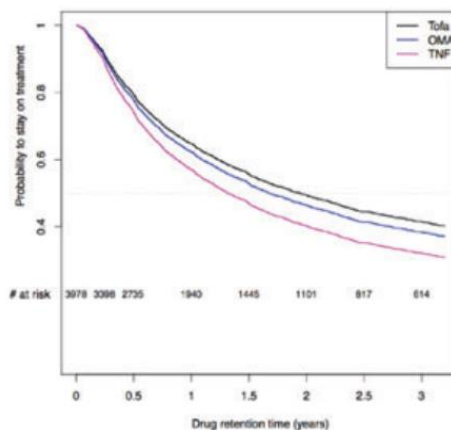
(SCQM Registry –2600 RA patients)

- >50% Ασθενών από ιατρεία ιδιωτών
- Δεν υπάρχει περιορισμός στην συνταγογράφηση

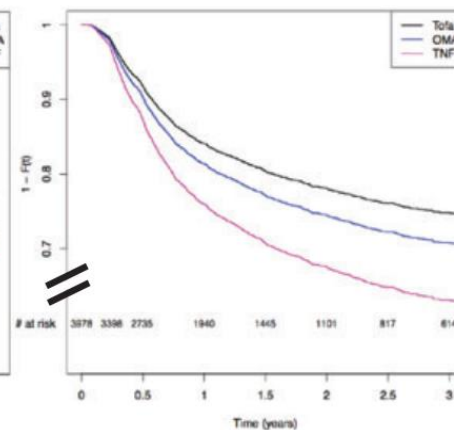
• *Ίδια αποτελεσματικότητα και TNFi, OMA, JAKi (2013 -2019):*

- *Η διακοπή λόγω αναποτελεσματικότητας ήταν πιο συχνή στους TNFi σε σχέση με OMA και TOFA*
- *Η διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συχνότερη σε IL6i και TOFA σε σχέση με TNFi*
- *Η συγχορήγηση MTX είχε αποτέλεσμα στην παραμονή των TNFi, αλλά ήταν ανεξάρτητη στην χορήγηση TOFA, IL6i*

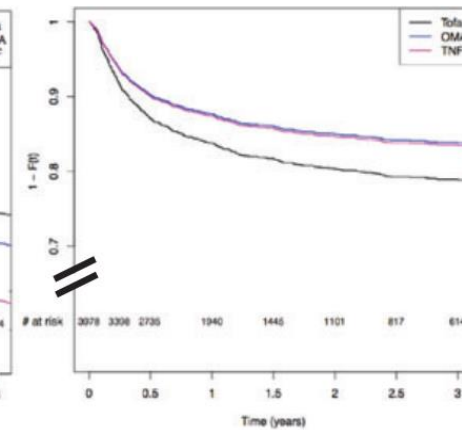
A: Overall drug discontinuation



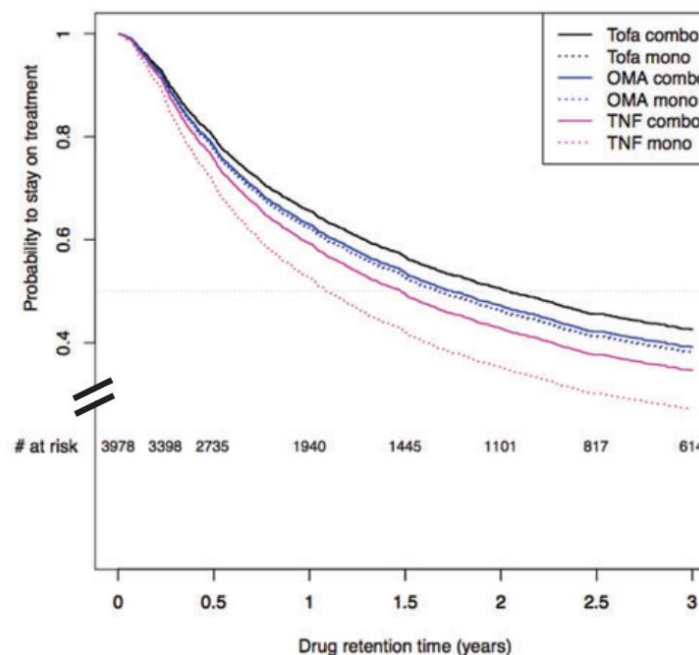
B: Drug discontinuation due to ineffectiveness



C: Drug discontinuation due to intolerance



Overall drug maintenance with- and without- concomitant csDMARDs



Παραμονή στη θεραπεία του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

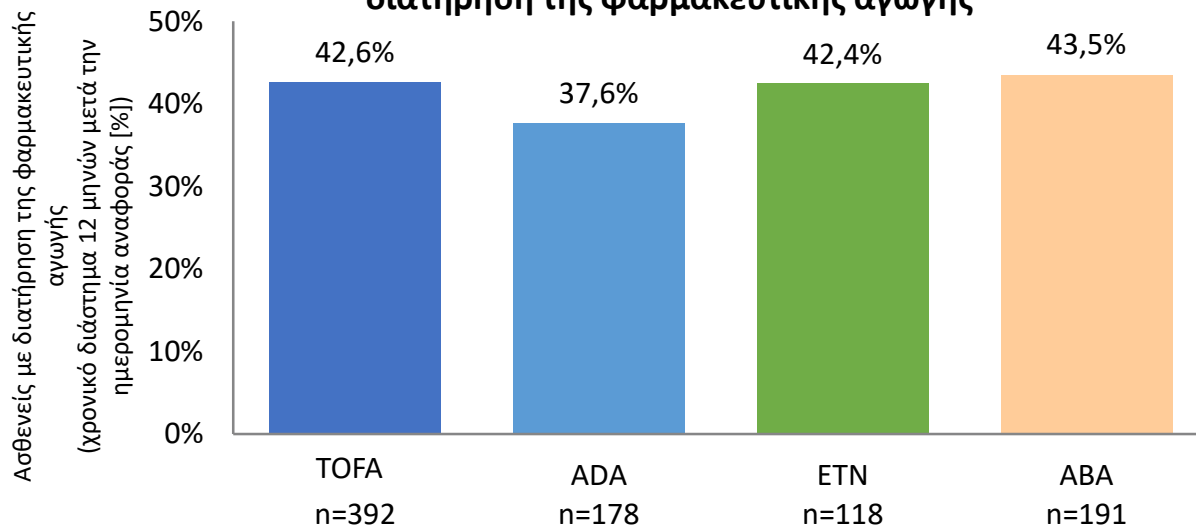
Evaluation of Real-World Experience with Tofacitinib Compared with Adalimumab, Etanercept, and Abatacept in RA Patients with 1 Previous Biologic DMARD: Data from a U.S. Administrative Claims Database

- 1252 ασθενείς με RA που είχαν λάβει 1 bDMARD (2012 -2014):

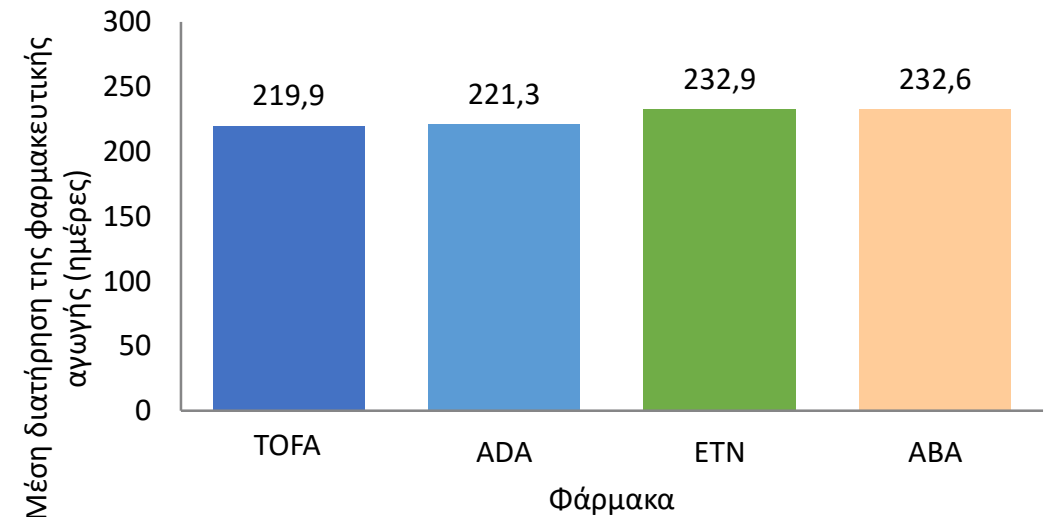
- Βάσεις δεδομένων υγείας MarketScan της Truven με αιτήματα παροχών ιδιωτικής ιατροφαρμακευτικής ασφάλισης, ιατρικών επισκέψεων και δημόσιας (Medicare) επικουρικής ιατροφαρμακευτικής ασφάλισης¹
- Στις ΗΠΑ η δημόσια ιατροφαρμακευτική περίθαλψη (Medicare) παρέχει κάλυψη στο ~93% των ασθενών άνω των 65 ετών²

➤ Παρόμοια ποσοστά παραμονής στη θεραπεία

Ποσοστά ασθενών που επέδειξαν διατήρηση της φαρμακευτικής αγωγής



Μέση διατήρηση της φαρμακευτικής αγωγής (ημέρες)



Παραμονή στη θεραπεία του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

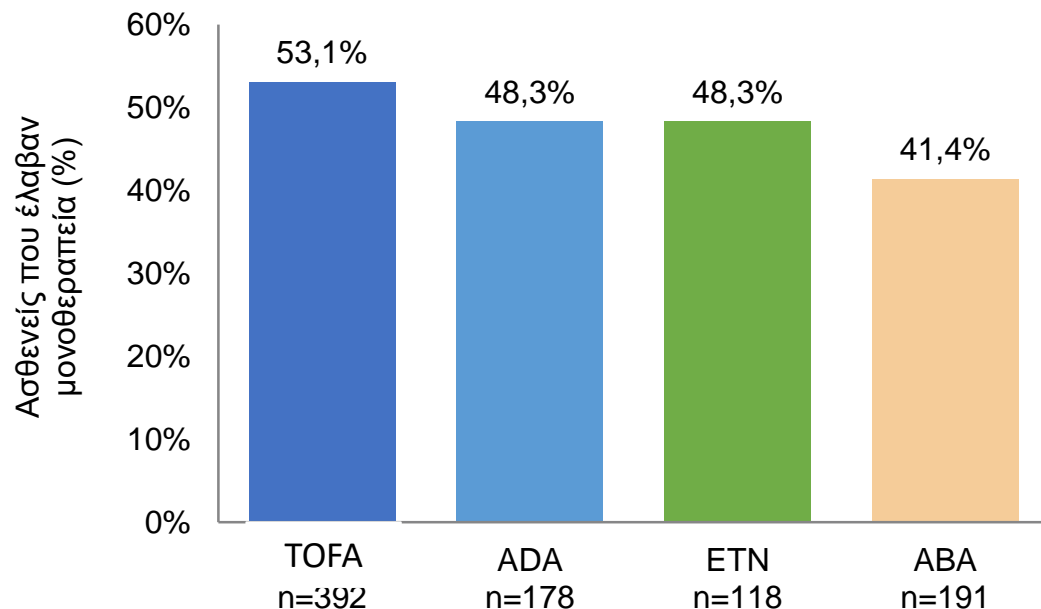
Evaluation of Real-World Experience with Tofacitinib Compared with Adalimumab, Etanercept, and Abatacept in RA Patients with 1 Previous Biologic DMARD: Data from a U.S. Administrative Claims Database

➤ Παρόμοια % παραμονής στη θεραπεία αλλά...

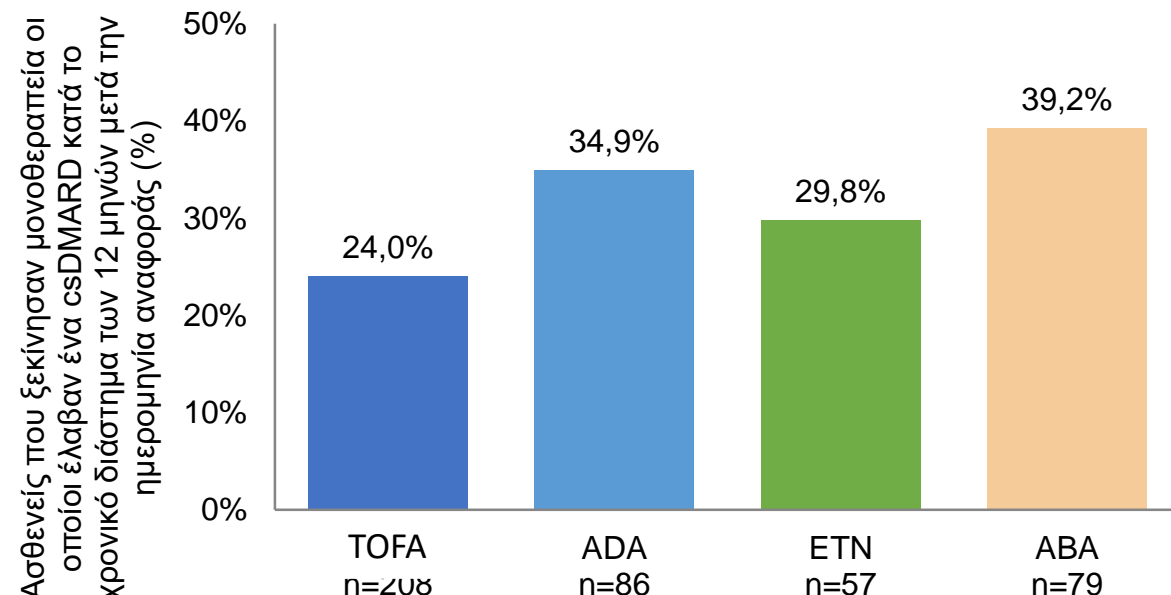
- ✓ Αυξημένα ποσοστά TOFA σε μονοθεραπεία
- ✓ Λιγότεροι ασθενείς με TOFA χρειάστηκε να προσθέσουν DMARDs για να παραμείνουν στη θεραπεία

• 1252 ασθενείς με RA που είχαν λάβει 1 bDMARD (2012 -2014):

Ποσοστά των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία

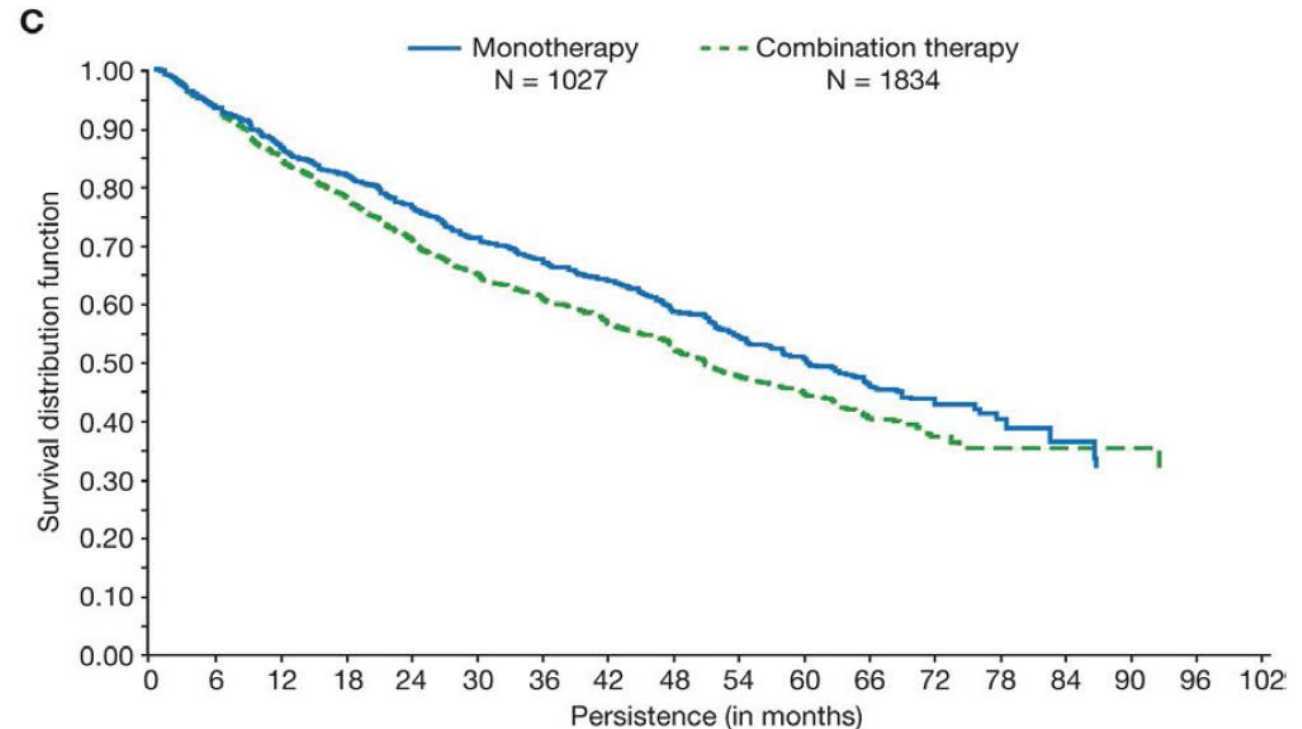
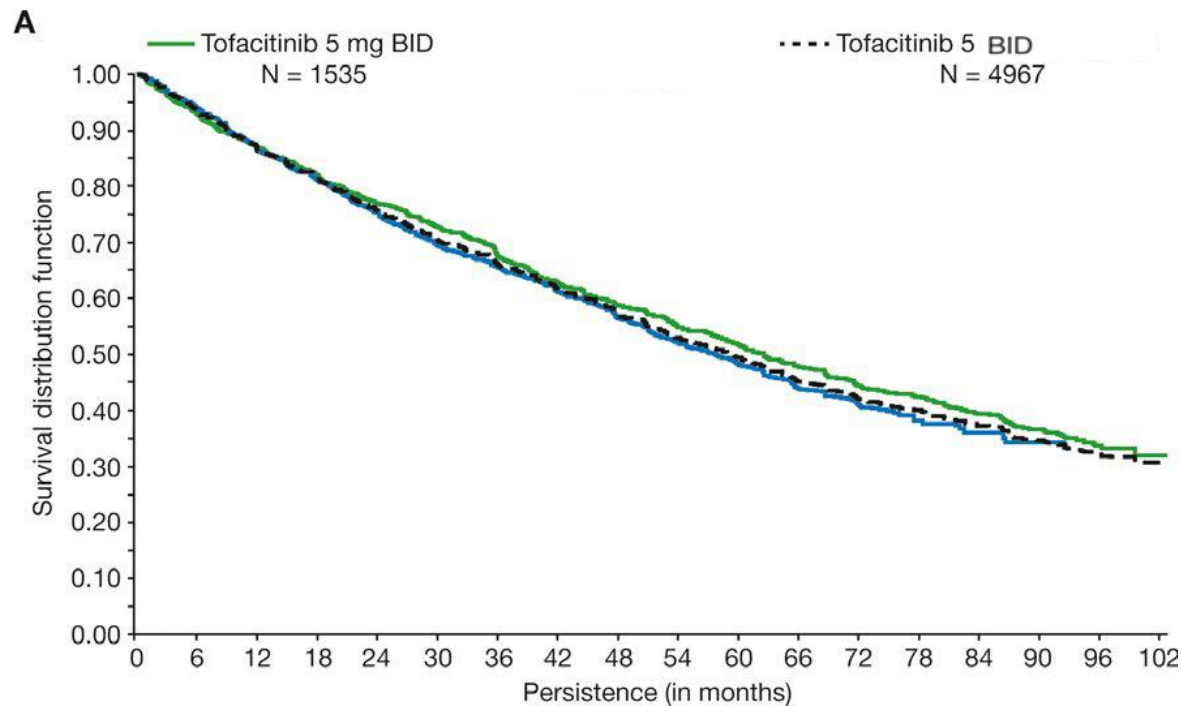


Ποσοστά ασθενών που ξεκίνησαν μονοθεραπεία οι οποίοι έλαβαν ένα csDMARD κατά το χρονικό διάστημα των 12 μηνών μετά την ημερομηνία αναφοράς



Παραμονή στη θεραπεία του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

Tofacitinib στη θεραπεία ασθενών με RA σε Open-Label, Long-Term Extension μελέτες μέχρι τα 9.5 έτη



Το 2ετές και 5ετές ποσοστό επιβίωσης του φαρμάκου ήταν **75.5%** και **49.4%**
και παρόμοια σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό με DMARD

Ασφάλεια του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

The Risk of Venous Thromboembolic Events in Patients with RA Aged ≥ 50 Years with ≥ 1 Cardiovascular Risk Factor: Results From a Phase 3b/4 Randomized Safety Study of Tofacitinib vs TNF Inhibitors

Dr. Christina Charles-Schoeman

University of California, Los Angeles, CA, USA

Presentation No: 1941

JAK/TOFA : **ORAL Surveillance** (NCT02092467)

➤ a randomized, open-label, non-inferiority, Phase 3b/4 safety endpoint study

Malignancies in Patients Aged ≥ 50 Years with RA and ≥ 1 Additional Cardiovascular Risk Factor: Results from a Phase 3b/4 Randomized Safety Study of Tofacitinib vs TNF Inhibitors

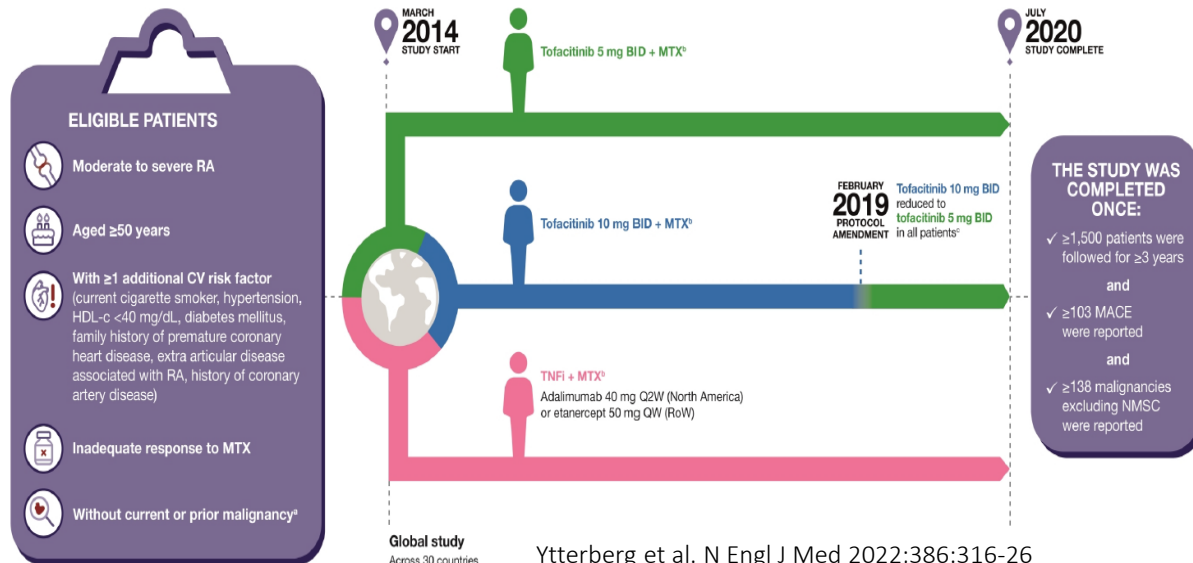
Professor Jeffrey R Curtis

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

Presentation No: 1940

ABSTRACT NUMBER: 1684

Incidence of Infections in Patients Aged ≥ 50 Years with RA and ≥ 1 Additional Cardiovascular Risk Factor: Results from a Phase 3b/4 Randomized Safety Study of Tofacitinib vs TNF Inhibitors



• Σε ασθενείς με RA ηλικίας ≥ 50 ετών και με ≥ 1 πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου:

– Τα IR για VTE, DVT και PE ήταν υψηλότερα για το TOFA (10>5 mg BID) έναντι του TNFi και παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ TOFA 10 mg BID έναντι TNFi σε IR για VTE και PE

– Τα IR για κακοήθειες συμπεριλαμβανομένου του NMSC ήταν υψηλότερα με TOFA έναντι TNFi

– Η συχνότητα των λοιμώξεων ήταν υψηλότερη με το TOFA έναντι του TNFi, κυρίως για HZ

Ytterberg et al. N Engl J Med 2022;386:316-26

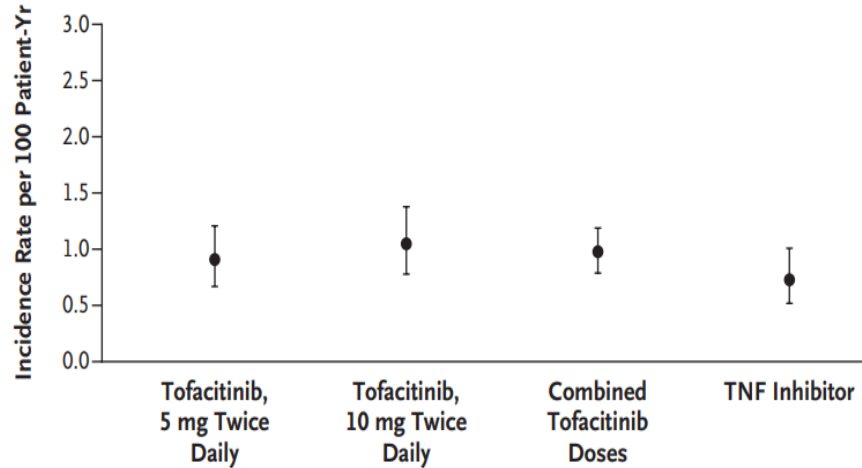
Curtis JR. et al. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 9) [AB/OP1940 ACR Convergence 2021]

Charles-Schoeman C. et al. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 9) [OP1941/AB0958 ACR Convergence 2021]

Bălănescu A. et al. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 9) [AB1684 ACR Congress 2021]

Ασφάλεια του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

B Incidence Rate for MACE



No. of Patients with First Event/Total No. (%)	47/1455 (3.2)	51/1456 (3.5)	98/2911 (3.4)	37/1451 (2.5)
No. of Patient-Yr	5166.32	4871.96	10,038.28	5045.27
Incidence Rate per 100 Patient-Yr (95% CI)	0.91 (0.67–1.21)	1.05 (0.78–1.38)	0.98 (0.79–1.19)	0.73 (0.52–1.01)
NNH (patient-yr) vs. TNF Inhibitor	567	319	—	—
NNH (over 5-yr period) vs. TNF Inhibitor	113	64	—	—

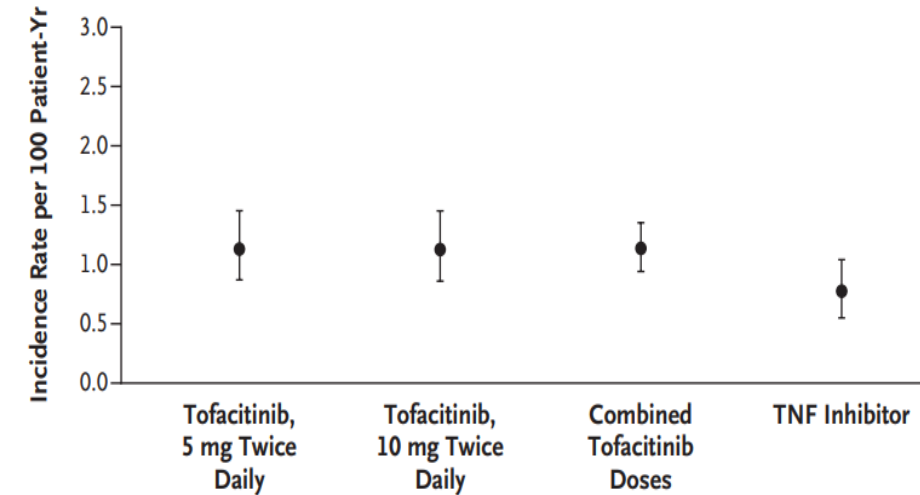
The NNH was the number of patient-years of exposure to tofacitinib required to have one additional MACE/cancer, relative to a TNF inhibitor; calculations were performed post hoc. The NNH over a period of 5 years was the number of patients who would need to be treated for that duration with tofacitinib rather than with a TNF inhibitor to result in one additional MACE/cancer; calculations were performed post hoc

FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions

Approved uses also being limited to certain patients

09-01-2021 FDA Drug Safety Communication

B Incidence Rate for Cancers, Excluding NMSC



No. of Patients with First Event/Total No. (%)	62/1455 (4.3)	60/1456 (4.1)	122/2911 (4.2)	42/1451 (2.9)
No. of Patient-Yr	5491.48	5311.71	10,803.19	5482.30
Incidence Rate per 100 Patient-Yr (95% CI)	1.13 (0.87–1.45)	1.13 (0.86–1.45)	1.13 (0.94–1.35)	0.77 (0.55–1.04)
NNH (patient-yr) vs. TNF Inhibitor	276	275	—	—
NNH (over 5-yr period) vs. TNF Inhibitor	55	55	—	—

Ασφάλεια του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

ACR Open Rheumatology

Vol. 3, No. 3, March 2021, pp 173-184

DOI 10.1002/acr2.11232

© 2021 The Authors. *ACR Open Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology.

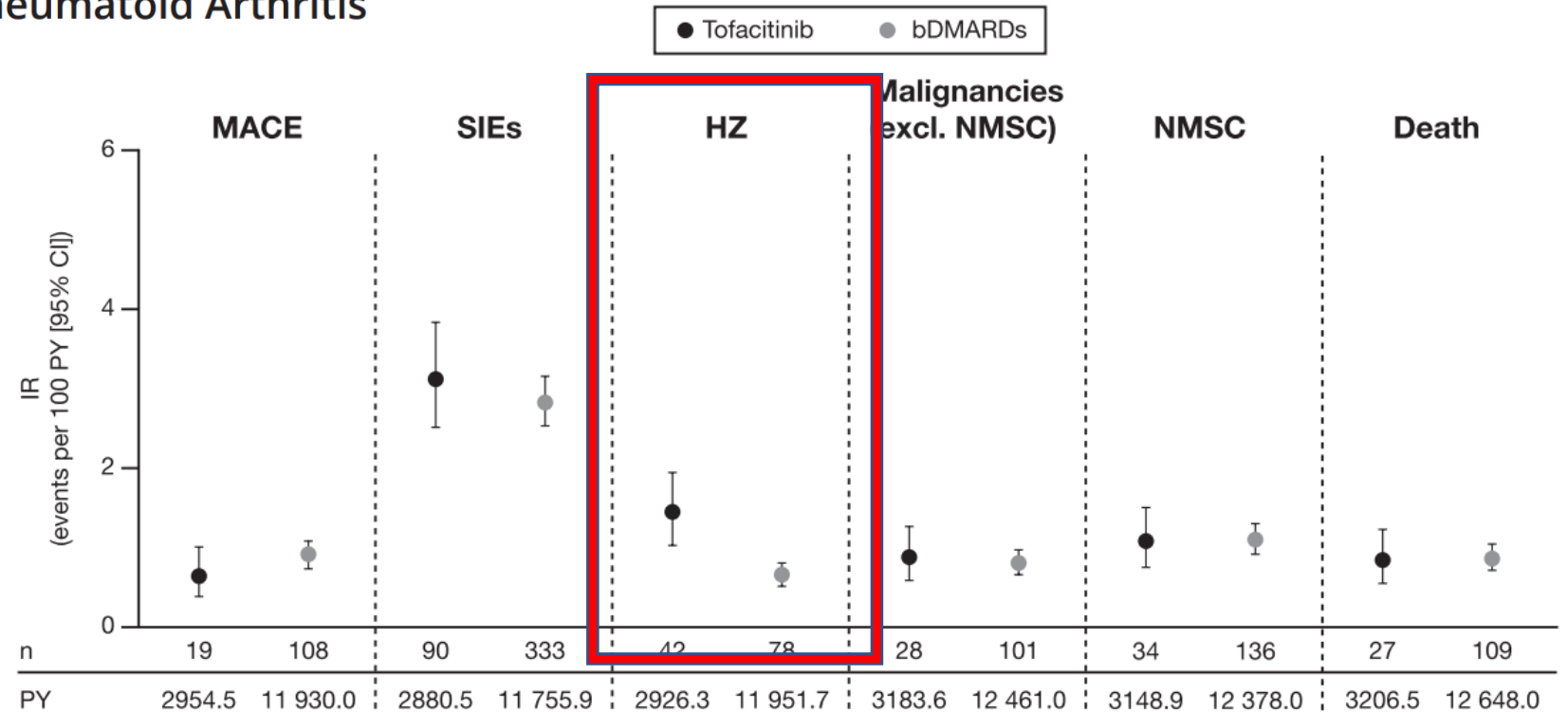
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry

• CORRONA Registry (ΗΠΑ)

- **MACE, SIEs, and HZ**: 1999 (3152.1 patient-years) and 8358 (12869.4 years) tofacitinib and bDMARD
- **Malignancy/death**: 1999 (4505.6 patient-years) and 6354 (16670.8 patient-years) initiators for Tofacitinib and bDMARDs



Μοναδική στατιστικώς σημαντική διαφορά η επίπτωση του Έρπητα Ζωστήρα (TOFA >> bDMARDs)

Incidence rates are number of first events/100 PY of outcomes in the PS-trimmed population; Patients initiated Tofacitinib as monotherapy or in combination with a csDMARD.

‡bDMARD cohort included patients initiating adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, etanercept, infliximab, abatacept, anakinra, rituximab, or tocilizumab.

The licensed dose of tofacitinib in RA is 5 mg BID

Kremer JM, et al. *ACR Open Rheumatol.* 2021;doi: 10.1002/acr2.11232.

Ασφάλεια του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

ACR Open Rheumatology

Vol. 3, No. 3, March 2021, pp 173-184

DOI 10.1002/acr2.11232

© 2021 The Authors. *ACR Open Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

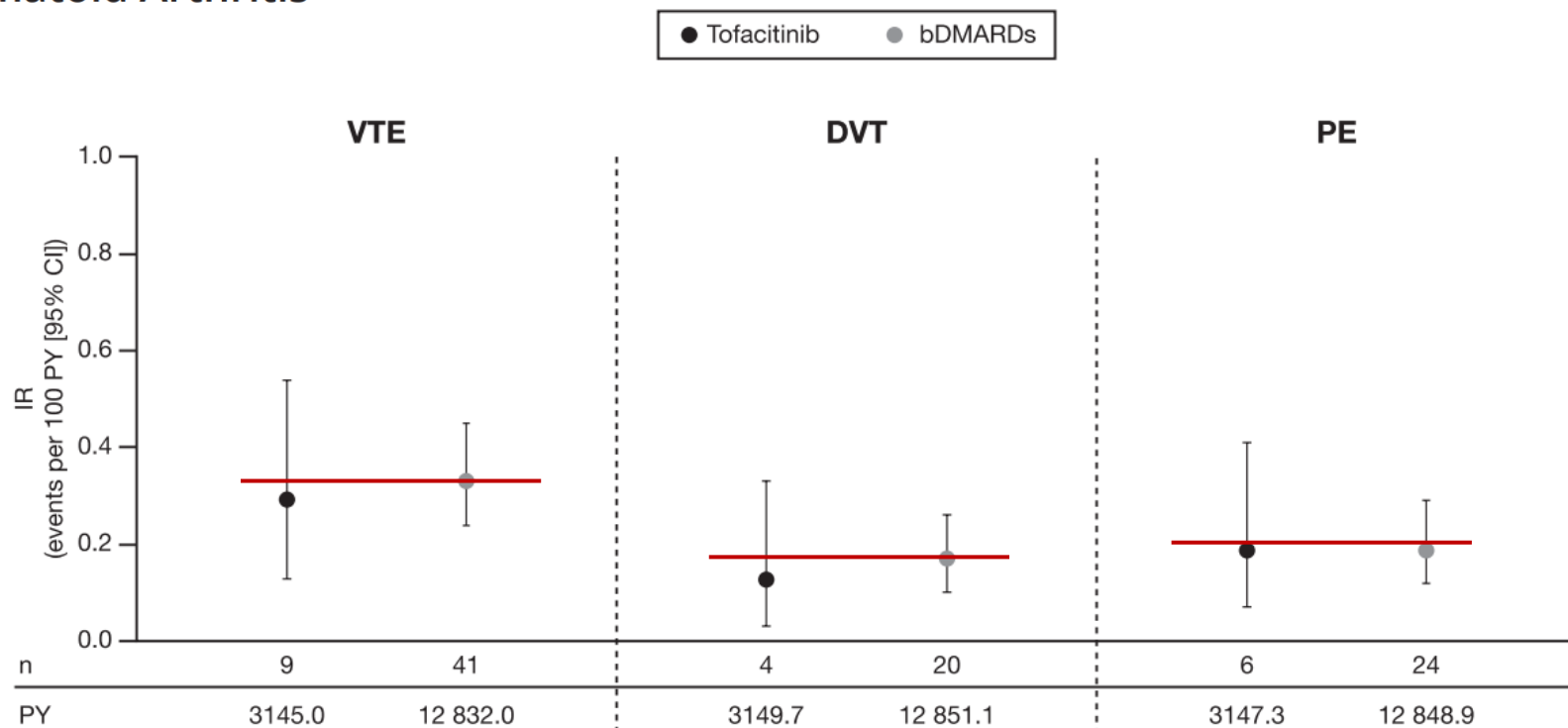
AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry

• CORRONA Registry (ΗΠΑ)

- ***MACE, SIEs, and HZ***: 1999 (3152.1 patient-years) and 8358 (12869.4 years) tofacitinib and bDMARD
- ***Malignancy/death***: 1999 (4505.6 patient-years) and 6354 (16670.8 patient-years) initiators for Tofacitinib and bDMARDs

- Καμία διαφορά σε θρομβοεμβολικά επεισόδια
- Αριθμητικά χαμηλότερη επίπτωση σε ασθενείς με ΤΟΦΑ



Incidence rates are number of first events/100 PY of outcomes in the PS-trimmed population; Patients initiated Tofacitinib as monotherapy or in combination with a csDMARD.

‡bDMARD cohort included patients initiating adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, etanercept, infliximab, abatacept, anakinra, rituximab, or tocilizumab.

The licensed dose of tofacitinib in RA is 5 mg BID

Ασφάλεια του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

ABSTRACT NUMBER: 1939

Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients Treated with Tofacitinib: First Results from the Safety of Tofacitinib in Routine Care Patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) Study

ABSTRACT NUMBER: 1675

Risk of Malignancy in Patients Treated with Tofacitinib: Results from the Safety of Tofacitinib in Routine Care Patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) Study

Objective

- To compare the risk of malignancy outcomes between use of tofacitinib and TNFI in RA patients in setting of routine clinical care

Data Sources

- Optum Clinformatics: November 2012-June 2020
- IBM Market Scan: November 2012-December 2018
- Medicare (Parts A,B, D): November 2012-December 2017

RCT-duplicate Study Cohort

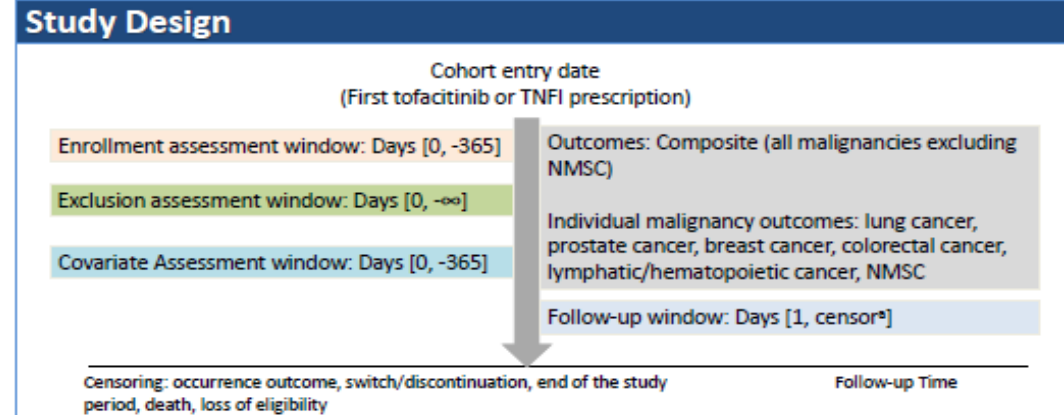
Additional Inclusion Criteria:

- At least one prescription of methotrexate
- At least one cardiovascular risk factor (including smoking, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, ischemic heart disease, family history of ischemic heart disease)

Additional Exclusion Criteria:

- < 50 years of age (Optum, MarketScan), < 65 (Medicare)
- Patients recently hospitalized with infections
- Pregnant patients

STAR-RA study: Retrospective, RWE, USA



- Σε αυτή τη μελέτη το TOFA σε σύγκριση με τους TNFI, **δεν** συσχετίστηκε με αυξημένο **κίνδυνο καρδιαγγειακών εκβάσεων** μεταξύ **όλων των ασθενών με RA που έλαβαν θεραπεία σε πραγματικές συνθήκες**
- Σε αυτή τη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη, το TOFA σε σύγκριση με τους TNFI, **δεν** συσχετίστηκε με κίνδυνο **κακοηθειών** σε ασθενείς με RA στο πραγματικό περιβάλλον.

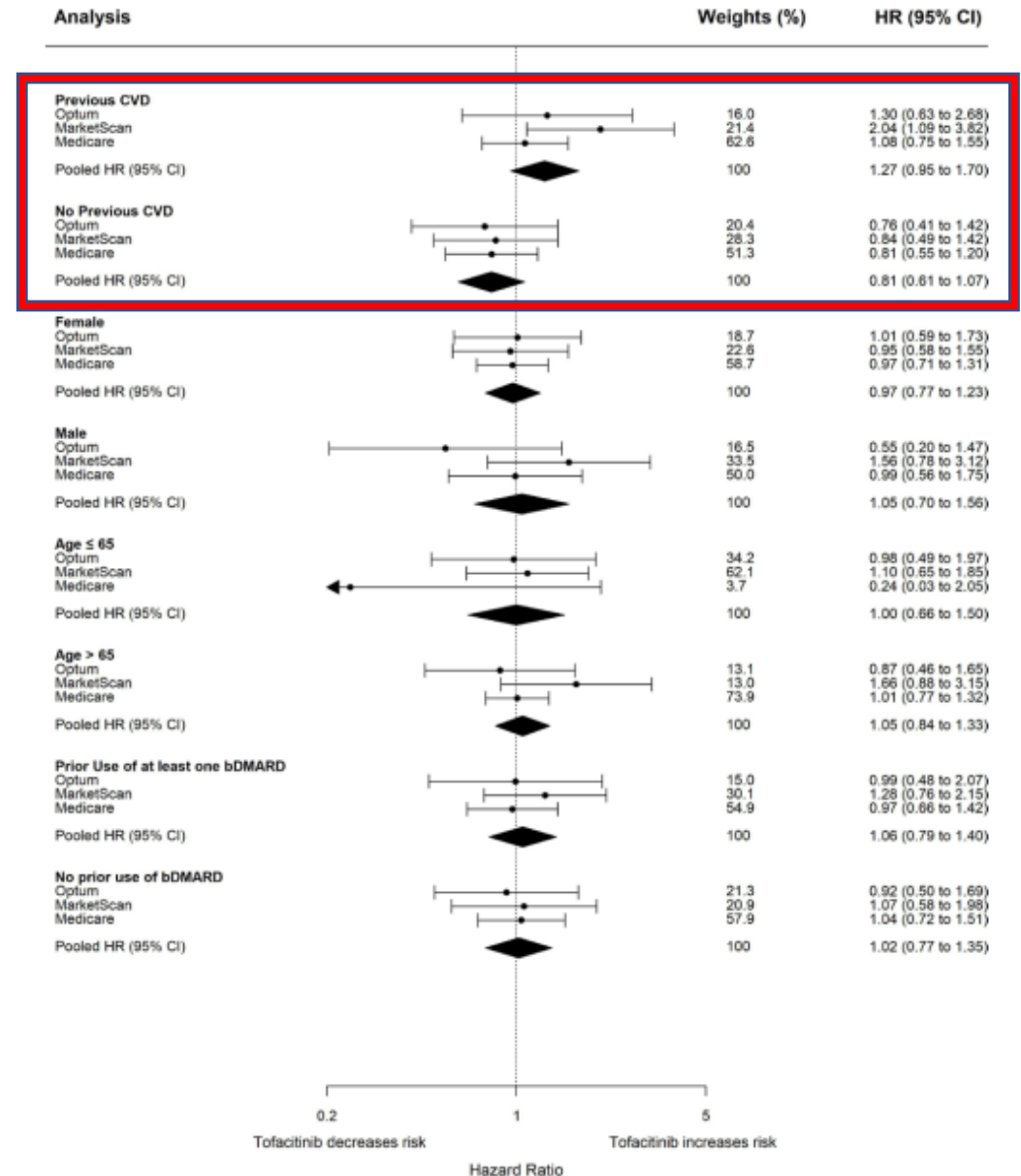
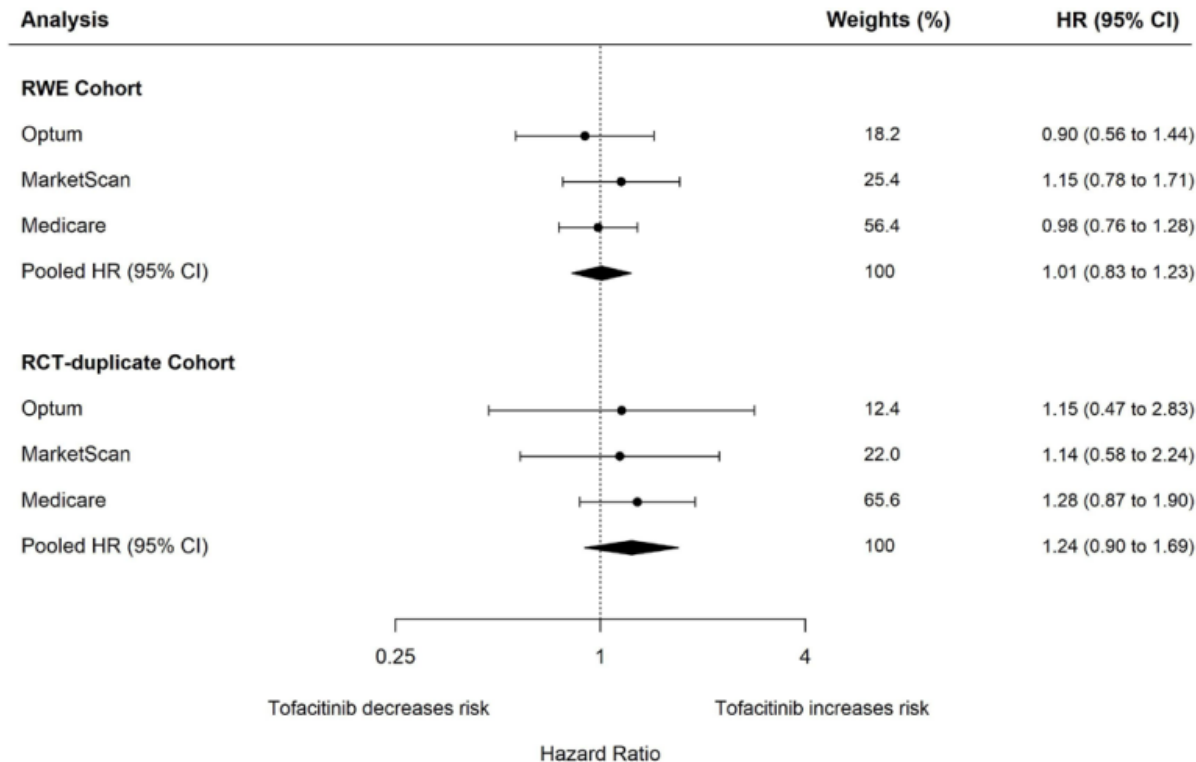
(«However, cannot rule out an elevated risk of MACE or cancer associated with tofacitinib among patients who were at least 50 years of age with one cardiovascular risk factor»)

Ασφάλεια του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of TofAcitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study

Farzin Khosrow-Khavar ¹, Seoyoung C Kim ^{1,2}, Hemin Lee ¹, Su Been Lee,¹ Rishi J Desai ¹



Ασφάλεια του Tofacitinib σε πραγματικές συνθήκες

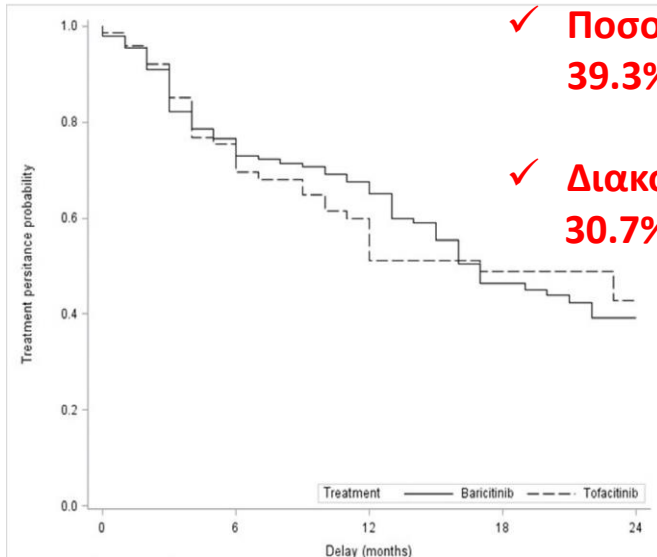
ABSTRACT NUMBER: 1245

Characteristics of RA Patients Treated with JAK Inhibitors Before versus After VTE Warnings: Results of a Real-World Multicentric Study

In May 2019, EMA sent a warning about an interim post-marketing analysis revealing a significant increase in the number of VTE with TOFA

- EMA's warnings have not significantly changed RA patient characteristics initiating a JAKi
- BARI and TOFA have a similar persistence in this study
- VTE risk remains a concern in current practice

Figure 1 – Two-year follow-up treatment persistence with Baricitinib (BARI) and Tofacitinib (TOFA)



✓ Ποσοστά παραμονής στα 2chr:
39.3% (BARI) - 42.8% (TOFA)

✓ Διακοπή λόγω ΑΕ:
30.7% (BARI) - 31.4% (TOFA)

ABSTRACT NUMBER: 1674

Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Canadian Patients with RA: Primary Results from a Multicenter, Observational Study

□ **CANTORAL** is the first large-scale, national, observational study assessing effectiveness and safety of a JAKi (tofacitinib) in Canadian RA patients

- 45 Canadian sites
- 504 pts were eligible for analysis
- 54.0% (n=272) of pts met inclusion criteria for the CV+ cohort

Table. Safety analysis in all enrolled pts and CV+ cohort over 36 months

n (%) [IR; number of events per 100 PY]	SAS (N=495; PY=710.64) ^{a,b}	CV+ (N=272; PY=392.94) ^{a,b}
TEAEs	321 (64.8) [126.6]	187 (68.8) [136.9]
SAEs	52 (10.5) [11.1]	38 (14.0) [16.0]
Deaths ^c	3 (0.6) [0.7]	3 (1.1) [1.3]
Most frequent TEAEs (≥ 3% in any group)		
Upper respiratory tract infection	27 (5.5) [5.1]	17 (6.3) [5.8]
Urinary tract infection	20 (4.0) [4.4]	13 (4.8) [5.8]
Headache	20 (4.0) [3.7]	12 (4.4) [3.8]
Hypertension	16 (3.2) [2.8]	11 (4.0) [3.5]
Pneumonia	13 (2.6) [2.8]	10 (3.7) [4.2]
Diarrhea	17 (3.4) [3.0]	9 (3.3) [2.9]
Nausea	15 (3.0) [2.8]	6 (2.2) [1.9]
AEs of special interest		
Serious infection	19 (3.8) [4.6]	15 (5.5) [6.7]
MACE	3 (0.6) [0.4]	3 (1.1) [0.8]
Gastrointestinal perforation	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
HZ (non-serious/serious) ^d	8 (1.6) [1.4]	6 (2.2) [1.9]
Malignancies (excluding NMSC)	8 (1.6) [1.4]	7 (2.6) [2.3]
NMSC	4 (0.8) [0.8]	2 (0.7) [0.8]
Thrombosis ^e	1 (0.2) ^f [0.2]	1 (0.4) ^f [0.32]

✓ Τα δεδομένα από την CANTORAL βρίσκονται σε συμφωνία με αυτά της ORAL Surveillance, το κλινικό πρόγραμμα του TOFA και άλλες μελέτες παρατήρησης στον Καναδά

✓ Υψηλότερο ποσοστό ΑΕs σε ασθενείς ≥ 50 ετών με παράγοντες ΚΑ κινδύνου

Η θέση των JAKi έχει αλλάξει στη θεραπεία της ΡΑ ;

Update of the EULAR recommendations on the management of rheumatoid arthritis

| Prof. Josef S. Smolen, Medical University of Vienna, Austria (Κοπεγχάγη Ετήσιο Συνέδριο EULAR Ιούνιος 2022)

Why is the guideline updated?

· With the current rate of advances in clinical development, EULAR needs to update its management recommendations approximately every 3–4 years.

· Specifically, there are three aspects that need to be addressed:

(1) Recommendation on **short-term use of glucocorticoids** as part of the first treatment strategies (different from ACR 2021 guidelines¹)

(2) **Positioning of JAK inhibitors** in patients who respond inadequately to methotrexate due to the safety issue raised by the ORAL

Surveillance (TOFA)

Recommendations (EULAR 2019)

Σχολία ομιλητή (εκ μέρους task force)

8	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, a bDMARD should be added; JAK-inhibitors may be considered, but pertinent risk factors must be taken into account.	· The ORAL Surveillance study showed that tofacitinib was associated with increased risk of MACE and malignancy, ² prompting the recommendation to include risk assessment when prescribing JAK inhibitors.
9	bDMARDs and tsDMARDs should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs.	· However, the Corrona RA registry showed comparable risk for MACE and malignancy between tofacitinib and bDMARDs ³

“JAK [Janus kinase] inhibitors are now only recommended for patients who do not have risk factors for cardiovascular or malignant diseases, but otherwise they remain on the same level [phase 2] as bDMARDs,”

“Registries hitherto do not observe what is reported in the ORAL Surveillance randomized controlled trial [RCT],” but, he added, “RCTs are the decisive studies and we await the baricitinib data on a similar population at risk.”

1. Fraenkel L, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(7):924-939.

2. Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2022;386(4):316-326.

3. Kremer JM, et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based Rheumatoid Arthritis Registry. ACR Open Rheumatol. 2021;3(3):173-184.

Αντί Επιλόγου ...λίγες σκέψεις για το TOFA

- **10 έτη** εμπειρίας
- 1^η **από του στόματος** θεραπεία στη RA
- **Ισάξια** με βιολογικούς παράγοντες σε **αποτελεσματικότητα**
- **Παραμονή στη θεραπεία ισάξια** με βιολογικούς παράγοντες αν όχι καλύτερη (μητρώα καταγραφής)
- Αποτελεσματικό σε **μονοθεραπεία** (απουσία ανοσογονικότητας)
- Αποτελεσματικό σε ασθενείς με αποτυχία στη MTX και σε αποτυχία σε βιολογικό παράγοντα (**1^{ης} και 2^{ης} «γραμμής»**)
- Με **προσοχή** σε ασθενείς με καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μεγαλύτερη ηλικία, **αλλά εξίσου αποτελεσματικό**

Ευχαριστώ!

