

# **To Tofacitinib στη Ρευματολογία 9 έτη εμπειρίας - Ανασκόπηση αποτελεσμάτων**

Π. Γεωργίου

Συντ. Δ/ντής Ρευματολογικού Τμήματος

ΓΝΠατρών «ο Άγιος Ανδρέας»



# **Σύγκρουση συμφερόντων**

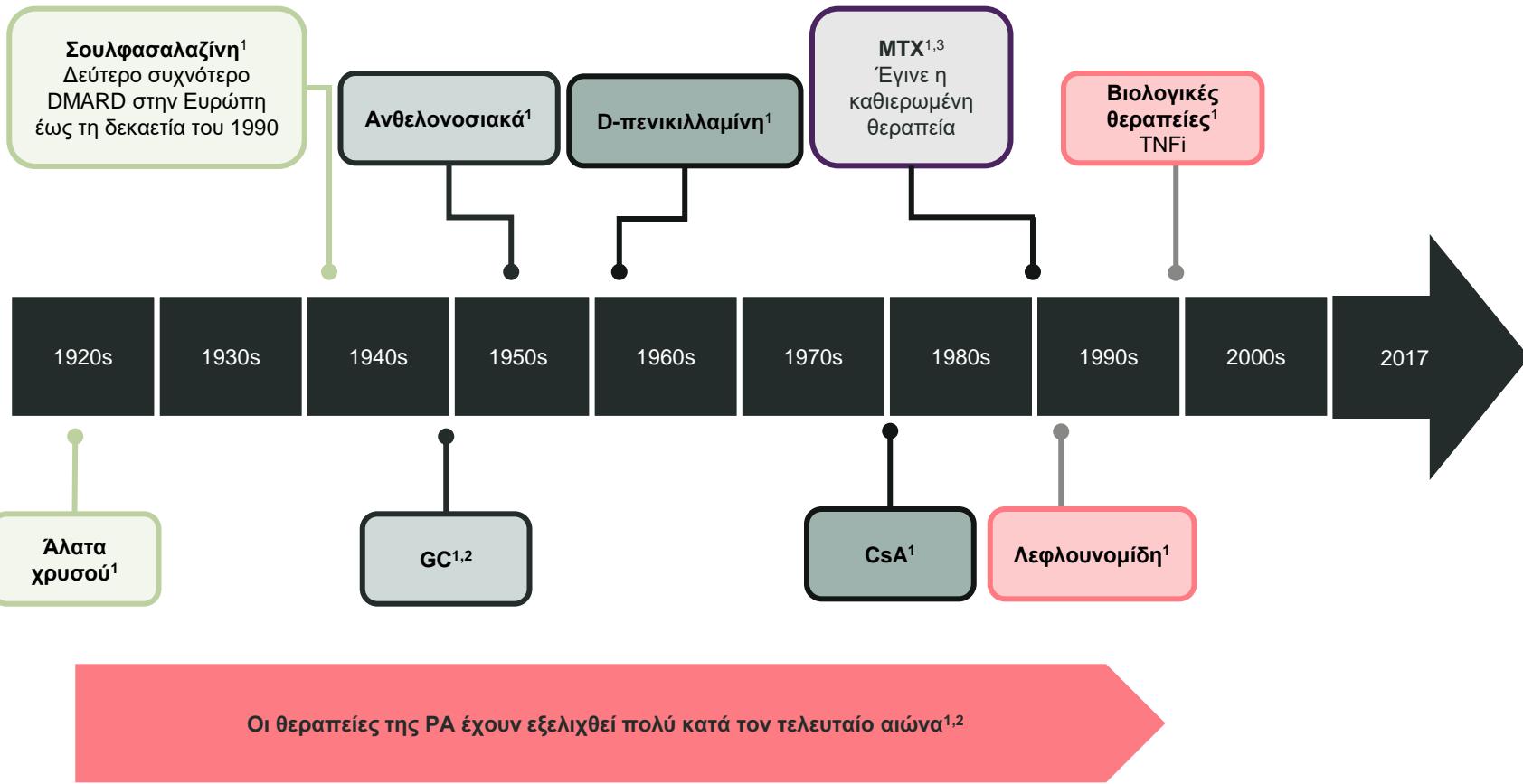
## **Conflict of interest**

**Pfizer για αυτή την παρουσίαση**

**Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις  
την τελευταία διετία: Roche, UCB, Bristol, MSD, Novartis,  
Abbvie, Enorasis, Genesis**



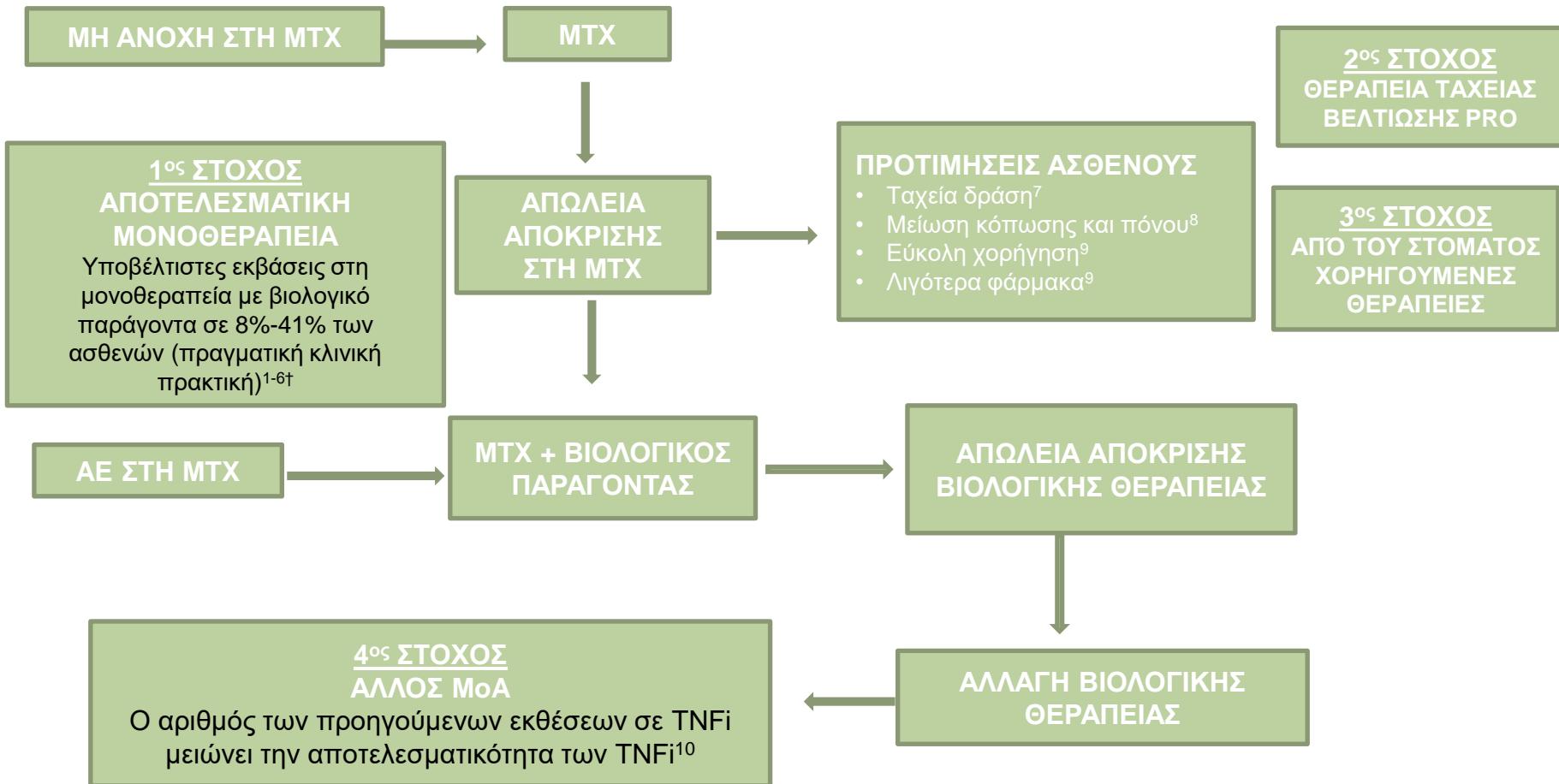
# Εξέλιξη του θεραπευτικού τοπίου στη PA



CsA=κυκλοσπορίνη A, DMARD=τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, GC=γλυκοκορτικοειδές, IL-6=ιντερλευκίνη-6, JAK=κινάση Janus, MTX=μεθοτρεξάτη, PA=ρευματοειδής αρθρίτιδα, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων.

1. Smolen JS, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:473-488. 2. Scott DL, et al. *Lancet.* 2010;376:1094-1108. 3. Weinblatt ME. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:16-25. 4. XELJANZ [summary of product characteristics]. Kent, UK: Pfizer Limited; February 2018. 5. Olumiant (baricitinib) [summary of product characteristics]. Utrecht, the Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V. 2017. 6. Orencia [summary of product characteristics]. Uxbridge, UK: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2017. 7. MabThera [summary of product characteristics]. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Limited. 2018. 8. RoActemra [summary of product characteristics]. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Limited. 2017. 9. Kevzara [summary of product characteristics]. Paris, France: Sanofi-Aventis Groupe. 2017. 10. EMA. Kevzara (sarilumab). Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human\\_med\\_002114.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human_med_002114.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed 15 May 2018.

# Ακάλυπτες ανάγκες στην τρέχουσα θεραπεία της PA



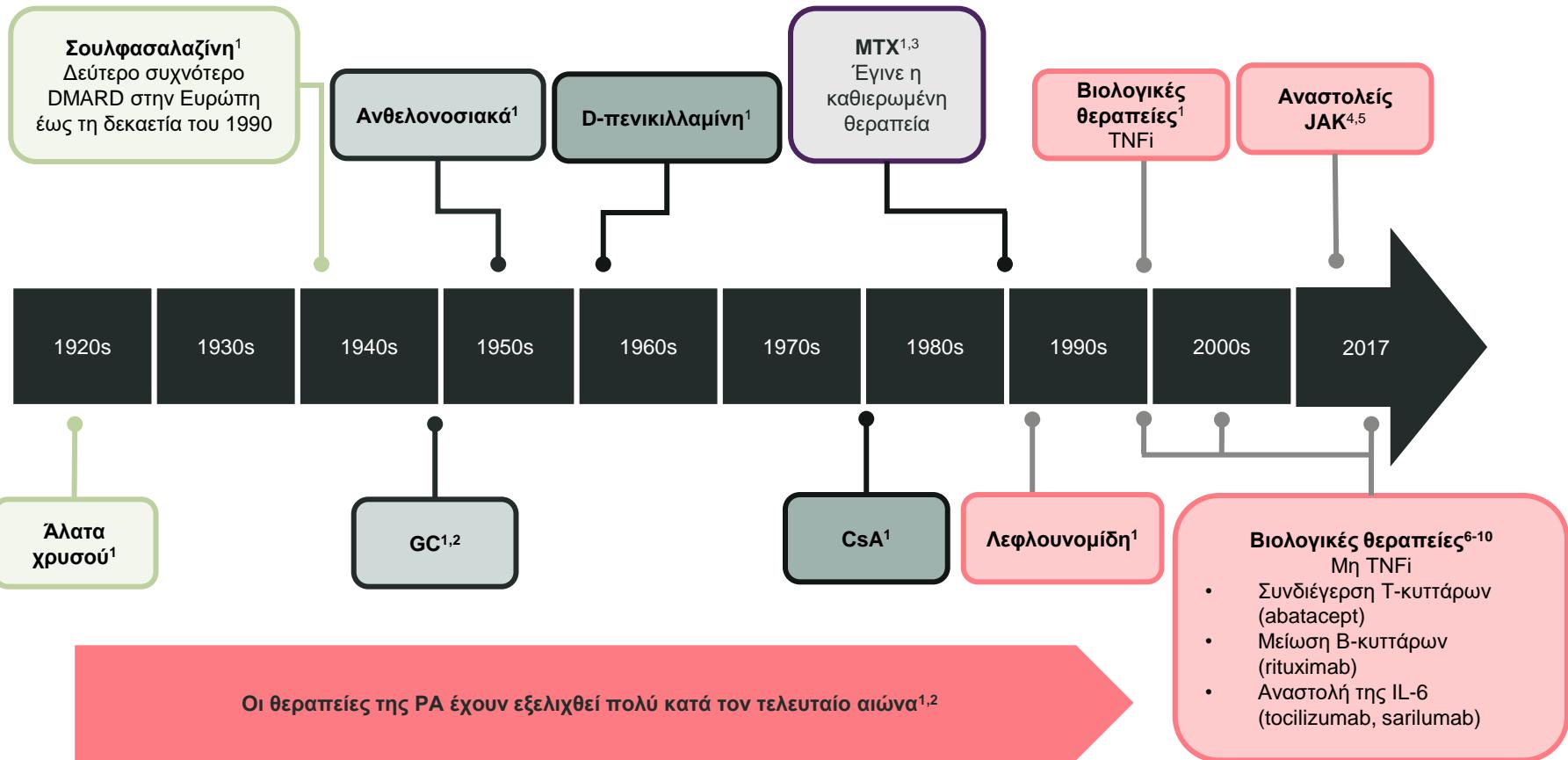
Οι κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR δηλώνουν ότι η θεραπεία της PA πρέπει να βασίζεται σε μια κοινή απόφαση ανάμεσα στον ασθενή και τον ρευματολόγο, με σκοπό την επίτευξη των προσανατολισμένων στον ασθενή στόχων της θεραπείας.<sup>11†</sup> Μητρώα της Ε.Ε..

ΜοΑ=μηχανισμός δράσης, ΜΤΧ=μεθοτερεξάτη, PRO=αναφερόμενη από τον ασθενή έκβαση, ΡΑ=ρευματοειδής αρθρίτιδα, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων.

1. Heiberg MS, et al. *Arth Care Res.* 2008;59(2):234-240. 2. Soliman MM, et al. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):583-589. 3. Askling J, et al. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1339-1344. 4.

Filipinetti M, et al. *Biomed Res Int.* 2014;2014:416892. 5. Gabay C, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1664-1672. 6. Jørgensen TS, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2156-2165. 7. Strand V, et al. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2046-2054. 8. Walsh DA and McWilliams DF. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(10):581-592. 9. Louder AM, et al. *Am Health Drug Benefits.* 2016;9(2):84-93. 10. Rendas-Baum R, et al. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R25. 11. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-977.

# Εξέλιξη του θεραπευτικού τοπίου στη PA



CsA=κυκλοσπορίνη Α, DMARD=τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, GC=γλυκοκορτικοειδές, IL-6=ιντερλευκίνη-6, JAK=κινάση Janus, MTX=μεθοτρεξάτη, PA=ρευματοειδής αρθρίτιδα, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων.

1. Smolen JS, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:473-488. 2. Scott DL, et al. *Lancet.* 2010;376:1094-1108. 3. Weinblatt ME. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:16-25. 4. XELJANZ [summary of product characteristics]. Kent, UK: Pfizer Limited; February 2018. 5. Olumiant (baricitinib) [summary of product characteristics]. Utrecht, the Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V. 2017. 6. Orencia [summary of product characteristics]. Uxbridge, UK: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2017. 7. MabThera [summary of product characteristics]. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Limited. 2018. 8. RoActemra [summary of product characteristics]. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Limited. 2017. 9. Kevzara [summary of product characteristics]. Paris, France: Sanofi-Aventis Groupe. 2017. 10. EMA. Kevzara (sarilumab). Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human\\_med\\_002114.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human_med_002114.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed 15 May 2018.

# Συστάσεις θεραπείας για τα tsDMARD στη PA (ACR 2015, EULAR 2016)<sup>1,2</sup>

## Επικαιροποίηση EULAR 2016<sup>1</sup>

8

Εάν ο στόχος της θεραπείας δεν επιτευχθεί με την πρώτη στρατηγική με csDMARD, όταν υπάρχουν παράγοντες πιωχής πρόγνωσης, θα πρέπει να εξεταστεί η προσθήκη ενός bDMARD ή ενός **tsDMARD** – η έναρξη με bDMARD είναι σύμφωνη με την τρέχουσα πρακτική (LoE=5, SoR=D)

### ✓ Μετά από αποτυχία csDMARD

9

Τα bDMARD και tsDMARD θα πρέπει να συνδυάζονται με ένα csDMARD – στους ασθενείς που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν csDMARD ως συγχορηγούμενο φάρμακο, οι αναστολείς της IL-6 και τα **tsDMARD** ενδέχεται να έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με άλλα bDMARD.

### ✓ Μονοθεραπεία

10

Εάν ένα bDMARD ή tsDMARD έχει αποτύχει, θα πρέπει να εξεταστεί η θεραπεία με άλλο bDMARD ή **tsDMARD** – εάν μια θεραπεία με TNFi έχει αποτύχει, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν άλλον TNFi ή έναν παράγοντα με άλλο μηχανισμό δράσης.

### ✓ Μετά από αποτυχία bDMARD

ACR=Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, bDMARD=βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, csDMARD=συμβατικό συνθετικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, EULAR=Ευρωπαϊκή Ένωση κατά του Ρευματισμού, IL=ιντερλευκίνη, JAK=κινάση Janus, PA=ρευματοειδής αρθρίτιδα, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, tsDMARD=στοχευμένο συνθετικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο.

1. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. 2. Singh JA, et al. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1-26.

- **Σύντομη επισκόπηση του προγράμματος μελετών φάσης 3/4 της τοφασιτινίμπης**
  - ✓ Αποτελεσματικότητα του tofacitinib σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα DMARD και στη μεθοτρεξάτη
  - ✓ Αποτελεσματικότητα του tofacitinib σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα bDMARD
  - ✓ Διατηρηση της αποτελεσματικότητας του tofactitinib
- **Πρόγραμμα μελετών μακροχρόνιας επέκτασης (LTE) του tofacitinib**
- **Καθημερινή κλινική πρακτική (αρχεία ασθενών)**
  - ✓ Αποτελεσματικότητα του tofacitinib
  - ✓ Ασφάλεια του tofacitinib

Επισκόπηση του προγράμματος  
μελετών φάσης 3/4 της  
τοφασιτινίμπης

# Στις μελέτες Φάσης 3/4 της τοφασιτινίμπης μελετήθηκε ένα μεγάλο εύρος ασθενών με διαφορετικό υπόβαθρο

	Χωρίς προηγούμενη MTX	cs DMARD-IR	MTX-IR			TNFi-IR	
Μελέτη	ORAL Start <sup>1</sup>	ORAL Solo <sup>2</sup>	ORAL Sync <sup>3</sup>	ORAL Scan <sup>4</sup>	ORAL Standard <sup>5</sup>	ORAL Strategy <sup>6</sup>	ORAL Step <sup>7</sup>
Διάρκεια	24 μήνες	6 μήνες	12 μήνες	24 μήνες	12 μήνες	12 μήνες	6 μήνες
Βασική θεραπεία	Καμία	Καμία	μη βιολογικά DMARD	MTX	MTX	MTX / καμία	MTX
Χαρακτηριστικό	Ακτινογραφία με μονοθεραπεία	Μονο-θεραπεία	Βασική θεραπεία με DMARD	Ακτινογραφία	Ενεργός παράγοντας ελέγχου (adalimumab)	Tofa+MTX έναντι ADA+MTX Tofa έναντι Tofa+MTX Tofa έναντι ADA+MTX	Αποτυχία των TNFi
Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν	958	611	795	797	717	1152	399

ADA: adalimumab, DMARD: τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, IR: ανεπαρκώς ανταποκρινόμενος, mTSS: τροποποιημένη συνολική βαθμολογία Sharp, MTX: μεθοτρεξάτη, TNFi: αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, Tofa: τοφασιτινίμπη, ADA: adalimumab

1. Lee EB et al. *N Engl J Med* 2014;370:2377–86.

2. Fleischmann R et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507.

3. Kremer J et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.

4. van der Heijde D et al. *Arth Rheum* 2013;65(3):559–70

5. van Vollenhoven R et al. *NEJM* 2012;367:508–19.

6. Fleischmann R et al. *Lancet* 2017; S0140-6736(17)31618-5.

7. Burmester G et al. *Lancet* 2013;381:451–60.

Η τοφασιτινίμπη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη.

Προηγούμενη εμπειρία με βιολογικά φάρμακα: Solo (16,2%), Sync (6,6%), Scan (15,9%), Standard (7,5%)

# Επισκόπηση των αρχικών χαρακτηριστικών στις μελέτες Φάσης 3/4 της τοφασιτινίμπης

	<b>Solo (5 mg)<sup>1</sup> N=610</b>	<b>Sync (5 mg)<sup>2</sup> N=792</b>	<b>Scan (5 mg)<sup>3</sup> N=797</b>	<b>Standard (5 mg)<sup>4</sup> N=717</b>	<b>Strategy (5 mg)<sup>5</sup> Μονοθεραπεία N=384</b>	<b>+ MTX N=376</b>	<b>Step (5 mg)<sup>6</sup> N=399</b>
<b>Γυναίκες (%)</b>	<b>80-85%</b>						
<b>Ηλικία, μέση τιμή (έτη)</b>	<b>50-55</b>						
<b>Διάρκεια της PA (έτη)</b>	<b>8,0</b>						
<b>Θετικοί στον RF (%)</b>	<b>70%</b>						
<b>Θετικοί σε αντι-CCP (%)</b>	<b>70%</b>						
<b>TJC (68)</b>	<b>20-25</b>						
<b>SJC (66)</b>	<b>15</b>						
<b>CRP, mg/L, μέση τιμή</b>	<b>17mg/L</b>						
<b>HAQ-DI (0–3), μέση τιμή</b>	<b>1,5</b>						
<b>DAS28-4(ESR), μέση τιμή</b>	<b>&gt;6,0</b>						

1. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507.
2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.
3. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–70.
4. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.
5. Fleischmann R et al. *Lancet* 2017; S0140-6736(17)31618-5.
6. Burmester et al. *Lancet* 2013;381:451–60.

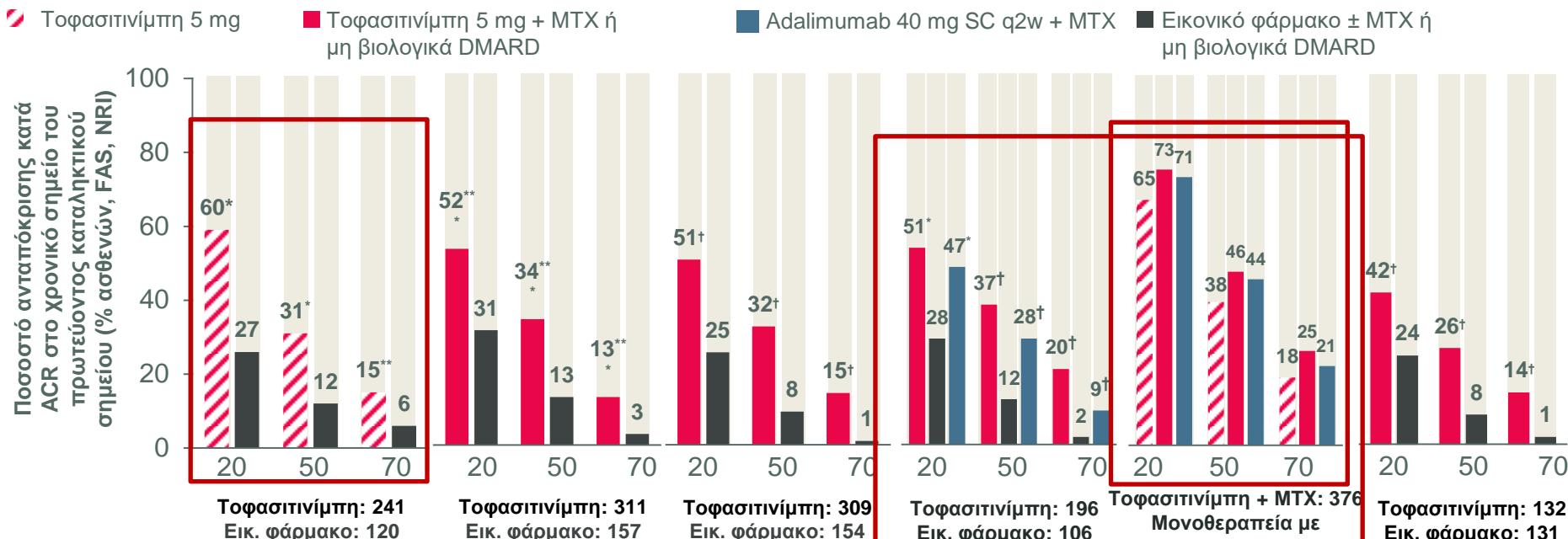
\*Θετικοί για τον ρευματοειδή παράγοντα, για τα αντισώματα κατά του κυκλικού κιτρουλινοποιημένου πεπτιδίου ή και για τα δύο

\*\*Στους ασθενείς που αξιολογήθηκαν (IU/mL)

†Από τους 28

CCP: κυκλικό κιτρουλινοποιημένο πεπτίδιο, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, DAS: Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου, ESR: ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων, HAQ-DI: Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας-Δείκτης Αναπτηρίας, MTX: μεθοτρεξάτη, PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα, RF: ρευματοειδής παράγοντας, SJC: αριθμός οιδηματωδών αρθρώσεων, TJC: αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων.

# Ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR στις μελέτες Φάσης 3/4 της τοφασιτινίμπης



	Solo <sup>1</sup> (N=610)	Sync <sup>2</sup> (N=792)	Scan <sup>3</sup> (N=797)	Standard <sup>4</sup> (N=717)	Strategy <sup>5§</sup> (N=1152)	Step <sup>6</sup> (N=399)
Τύπος ασθενών	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR
Αγωγή τοφασιτινίμπης (5 mg BID)	Μονοθεραπεία	+ μη βιολογικά DMARD	+ MTX	+ MTX	+MTX / μονοθεραπεία	+ MTX
Χρονικό σημείο του πρωτεύοντος καταλ. σημείου (μήνες)	3	6	6	6	6	3

## 1. Σταθερή υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου. 2. ACR αποκρίσεις συγκρίσιμες των bDMARD

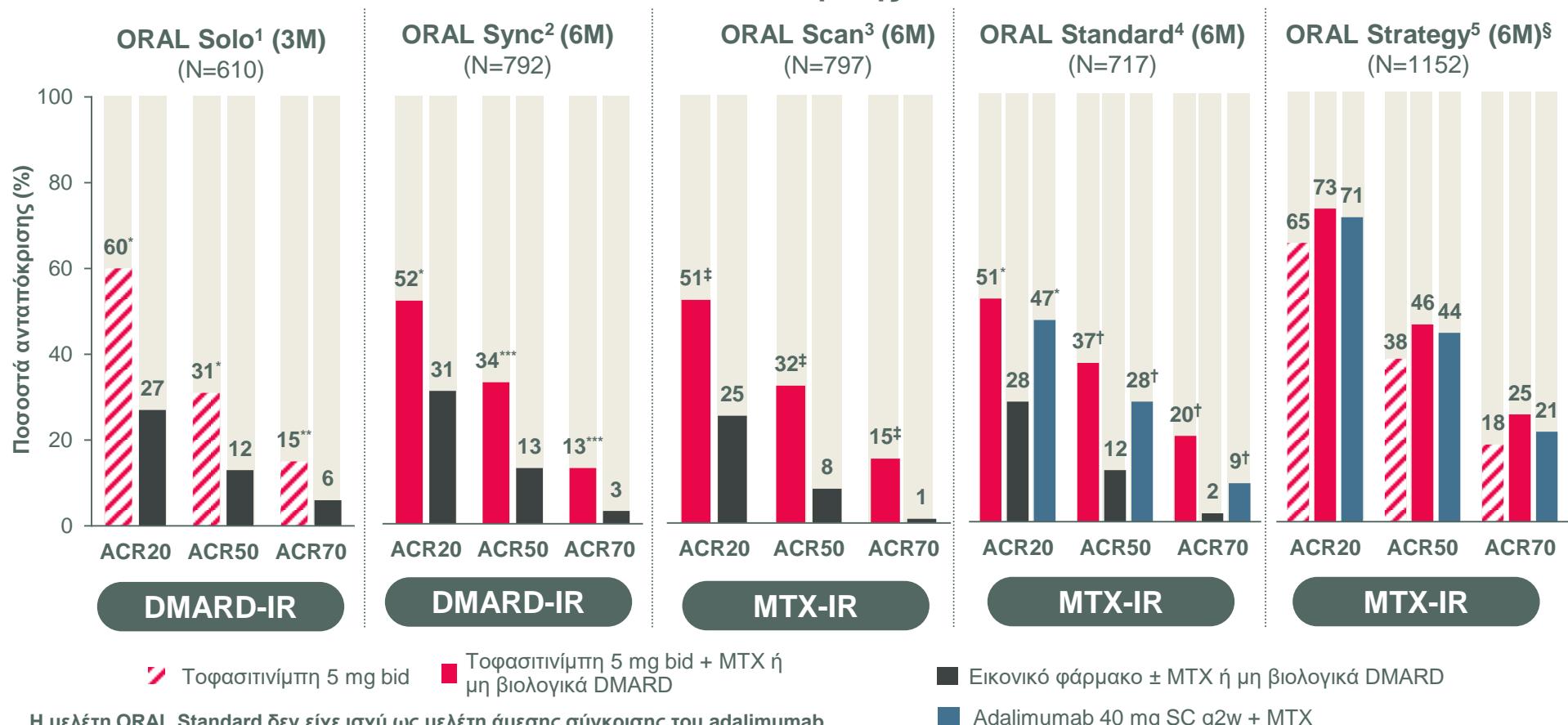
- Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507.
- Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.
- van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–70.
- van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.
- Fleischmann R et al. *Lancet* 2017; S0140-6736(17)31618-5.
- Burmester et al. *Lancet* 2013;381:451–60.

\* $p<0.001$  έναντι του εικονικού φαρμάκου. \*\* $P=0.003$  έναντι του εικονικού φαρμάκου. † $p<0.001$  έναντι του εικονικού φαρμάκου + μη βιολογικά DMARD. ‡ $p<0.001$  έναντι του εικονικού φαρμάκου + MTX. §Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν ενεργή θεραπεία, χωρίς εφαρμογή ποινής προώθησης. BID: δύο φορές την ημέρα, FAS: σύνολο πλήρους ανάλυσης, DMARD: τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα, IR: ανεπαρκής ανταπόκριση, MTX: μεθοτρεξάτη, q2w: μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, NRI: τεκμαρτός υπολογισμός μη ανταποκρινόμενων, SC: υποδόριος Η ACR20 ήταν συν-πρωτεύοντος καταληκτικό σημείο στις μελέτες ORAL Sync, Standard, Scan, Solo και Step. Η μελέτη ORAL Standard δεν είχε ισχύ ας μελέτη άμεσης σύγκρισης του adalimumab.

**Ποια η αποτελεσματικότητα του tofacitinib  
σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα  
DMARD και στη μεθοτρεξάτη?**

# Ποσοστό ανταπόκρισης κατά ACR με την τοφασιτινίμπη σε μονοθεραπεία ή σε συνδυαστική θεραπεία

## Ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR



DMARD-IR

DMARD-IR

MTX-IR

MTX-IR

MTX-IR

Η μελέτη ORAL Standard δεν είχε ισχύ ως μελέτη άμεσης σύγκρισης του adalimumab.

Σημαντικές βελτιώσεις στα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR με τη μονοθεραπεία και τη συνδυαστική θεραπεία

1. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507.

2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.

3. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–70.

4. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.

5. Fleischmann R et al. *Lancet* 2017; S0140-6736(17)31618-5.

\*P <0,001 \*\*P=0,003 \*\*\*P≤0,001 έναντι της έναρξης †P≤0,05 ‡P <0,0001 §Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν ενεργή θεραπεία, χωρίς εφαρμογή ποινής προώθησης

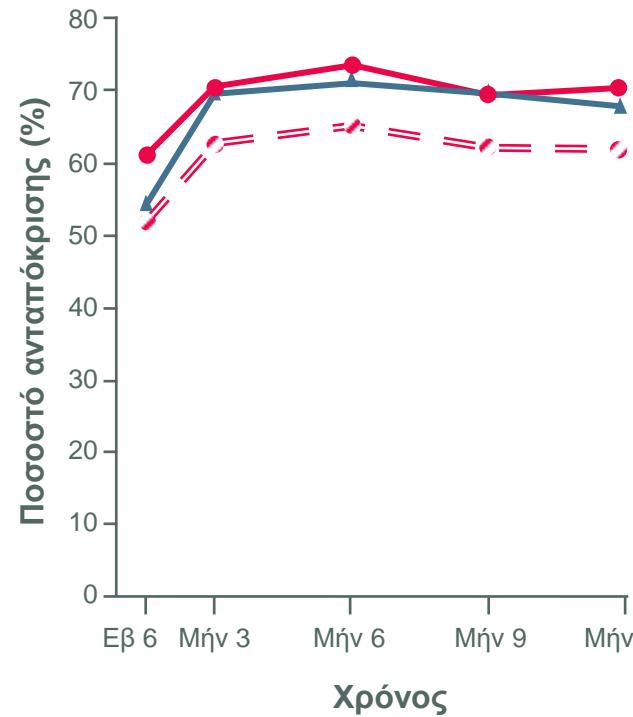
Η ACR20 των Μήνα 6 ήταν πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις μελέτες ORAL Sync, ORAL Standard και ORAL Scan. Η ACR20 ήταν πρωτεύον καταληκτικό σημείο των Μήνα 3 και δευτερεύον καταληκτικό σημείο των Μήνα 6 στη μελέτη ORAL Step.

**Διατηρείται η αποτελεσματικότητα  
με το tofactitinib?**

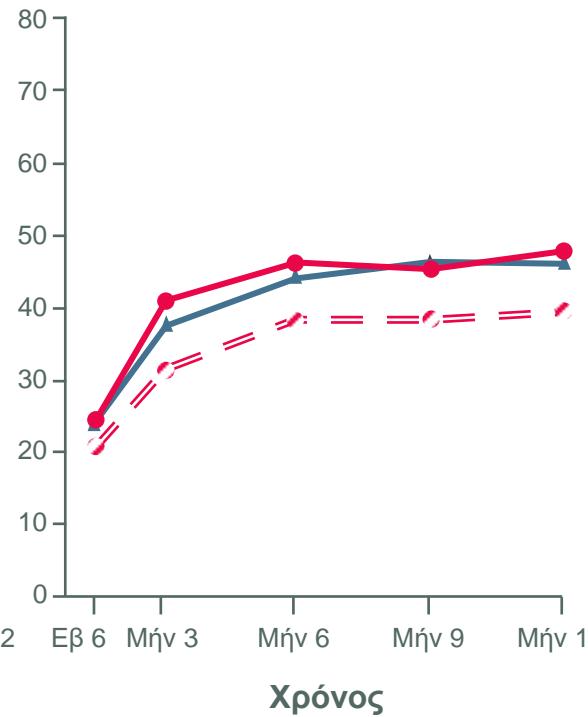
# Ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR20, ACR50 και ACR70 στη μελέτη ORAL Strategy

≡ = Μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη ● = Τοφασιτινίμπη και μεθοτρεξάτη ⬧ = Adalimumab και μεθοτρεξάτη

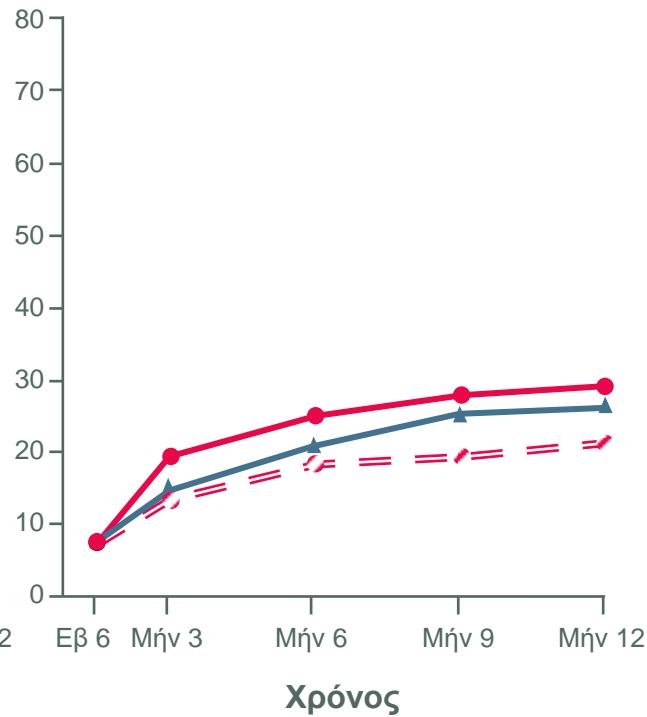
## ACR20



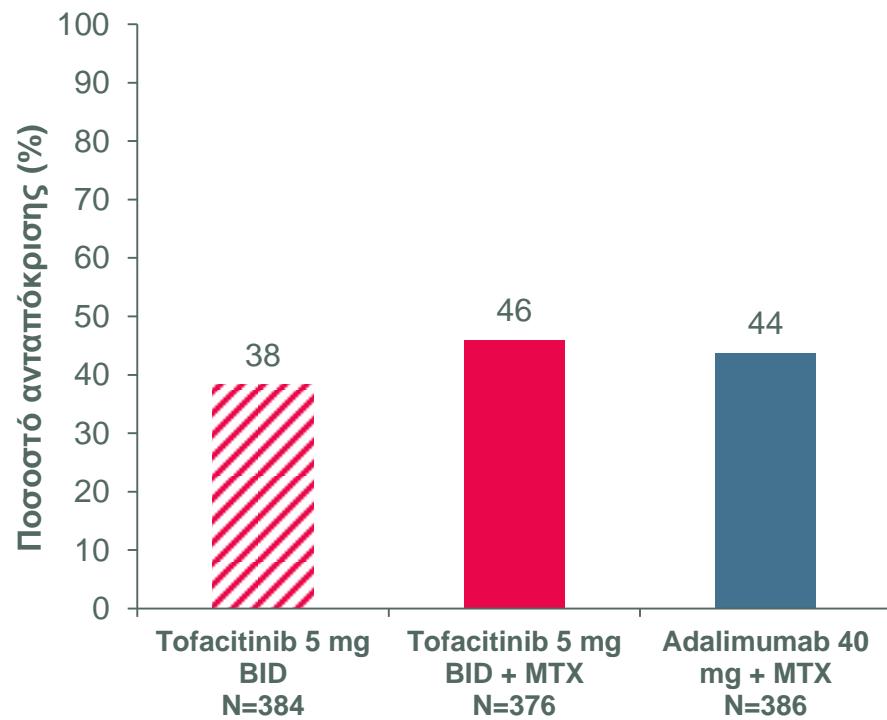
## ACR50



## ACR70



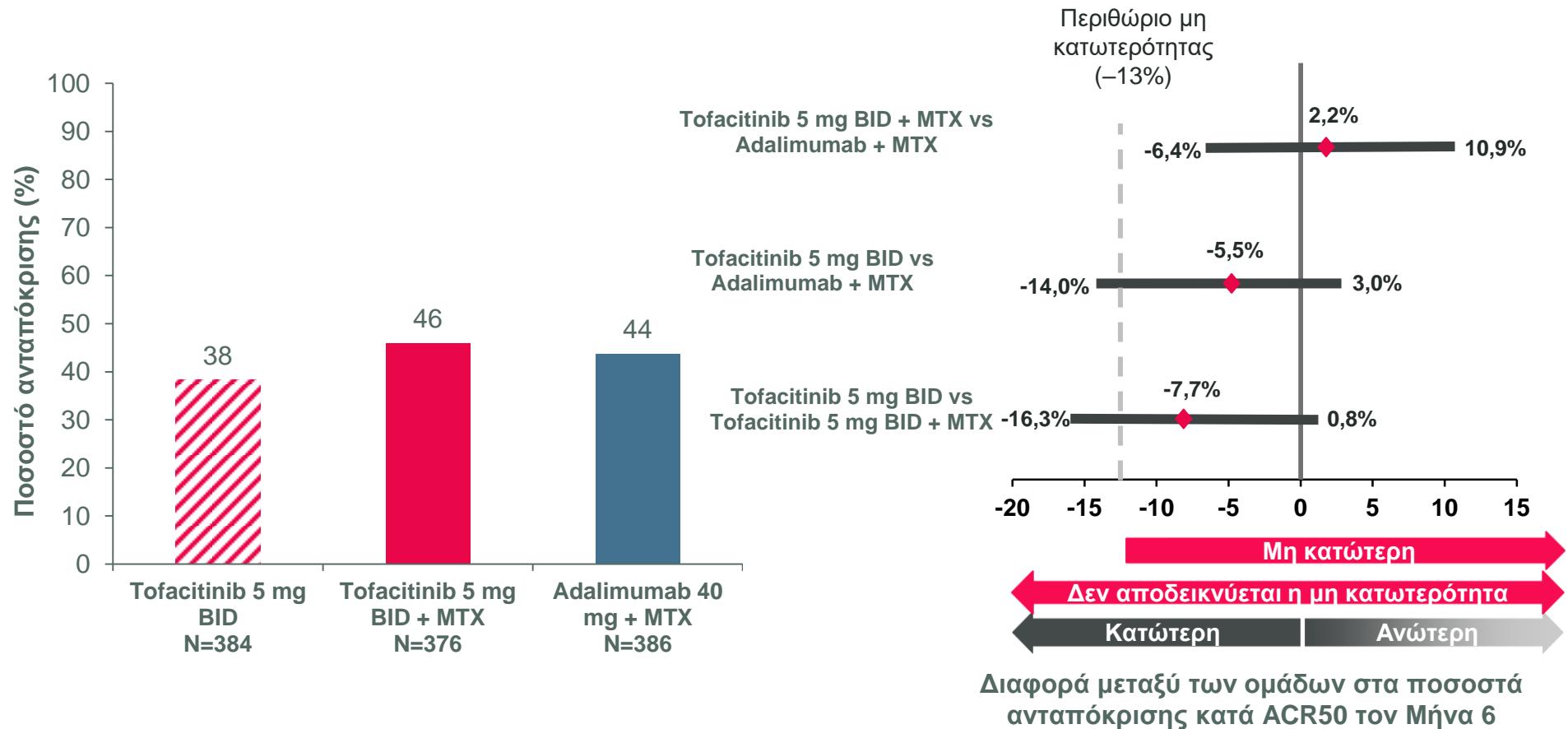
# Πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη ORAL Strategy: ACR50 τον Μήνα 6



Η τοφασιτινίμπη συν MTX παρουσίασε παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, σε σύγκριση με το adalimumab συν MTX

ACR50: 50% βελτίωση με βάση τα κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας, BID: δύο φορές την ημέρα, MTX: μεθοτρεξάτη.

# Πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη ORAL Strategy: ACR50 τον Μήνα 6



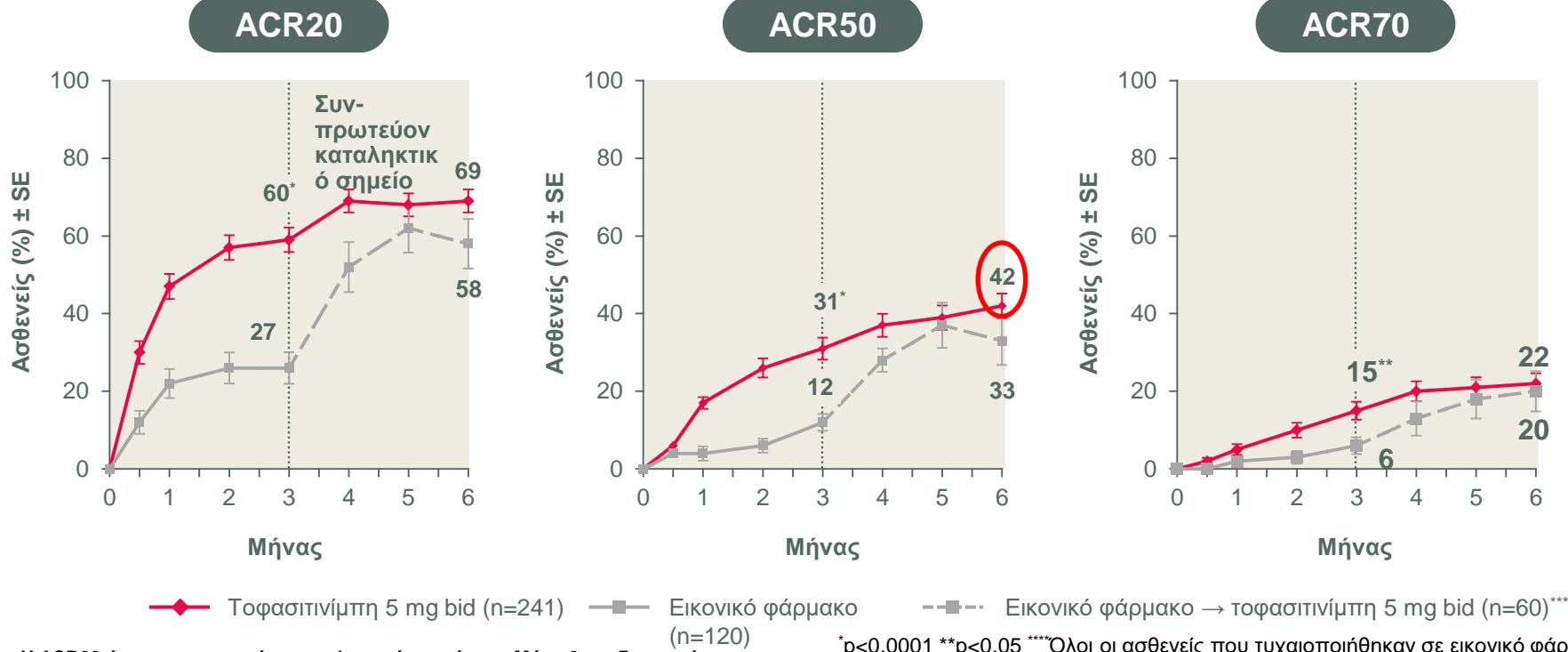
Η τοφασιτινίμπη συν MTX παρουσίασε παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, σε σύγκριση με το adalimumab συν MTX

ACR50: 50% βελτίωση με βάση τα κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας, BID: δύο φορές την ημέρα, MTX: μεθοτρεξάτη.

**Διατηρείται η αποτελεσματικότητα  
στη μονοθεραπεία με το  
tofactitinib?**

# Διαστηρούμενα ποσοστά ανταπόκρισης στη μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη

## Ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR20/50/70 στη μελέτη ORAL Solo (FAS, NRI)<sup>1</sup>



Η ACR20 ήταν συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο τον Μήνα 3 και δευτερεύοντα καταληκτικό σημείο σε άλλα χρονικά σημεία.

Οι ACR50 και ACR70 ήταν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε όλα τα χρονικά σημεία.

\* $p<0.0001$  \*\* $p<0.05$  \*\*\*Ολοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο για 3 μήνες, ακολουθούμενο από τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της μελέτης, προχώρησαν με τυφλό τρόπο σε τοφασιτινίμπη τον Μήνα 3.

Οι σημαντικές βελτιώσεις των ποσοστών ανταπόκρισης κατά ACR με τη μονοθεραπεία διαστηρήθηκαν στους 6 μήνες

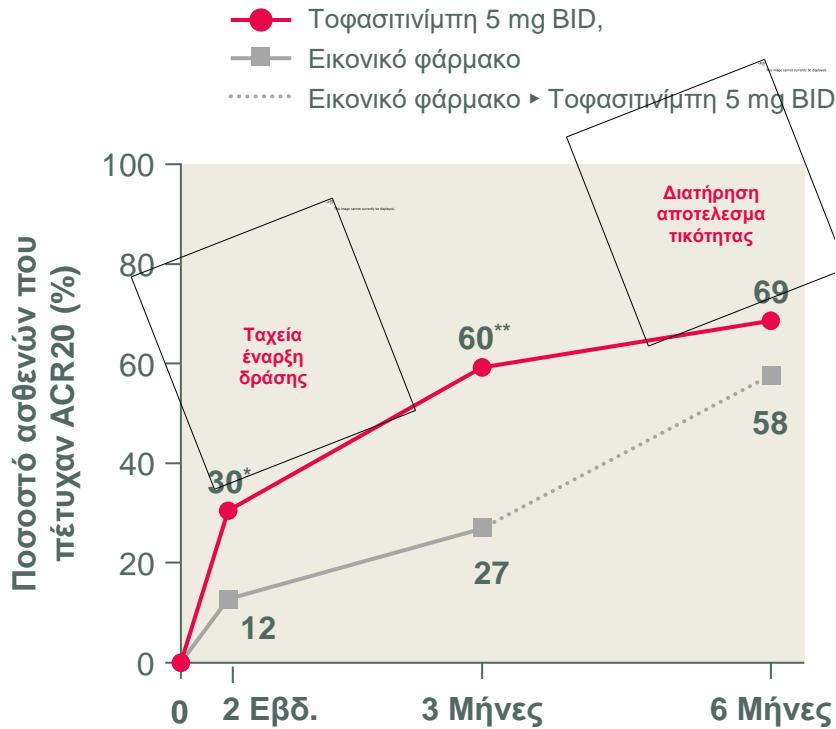
1. Fleischmann et al. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507.

Στη μελέτη ORAL Solo: 209 από τους 243 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη MTX στην ομάδα της τοφασιτινίμπης 5 mg. 102 από τους 122 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη MTX στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

ACR: Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, FAS: σύνολο πλήρους ανάλυσης, MTX: μεθοτρεξάτη, NRI: τεκμαρτός υπολογισμός μη ανταποκρινόμενων, SE: τυπικό σφάλμα.

# Ταχεία έναρξη δράσης της τοφασιτινίμπης

## ORAL Solo σε MTX-IR ασθενείς<sup>1</sup>



Σημαντικές βελτιώσεις τόσο με τη μονοθεραπεία όσο και με τη συνδυαστική θεραπεία στα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR έναντι του εικονικού φαρμάκου, ήδη από την εβδομάδα 2

\*p<0,0001, \*\*p<0,001, \*\*\*p≤0,001 έναντι της έναρξης.

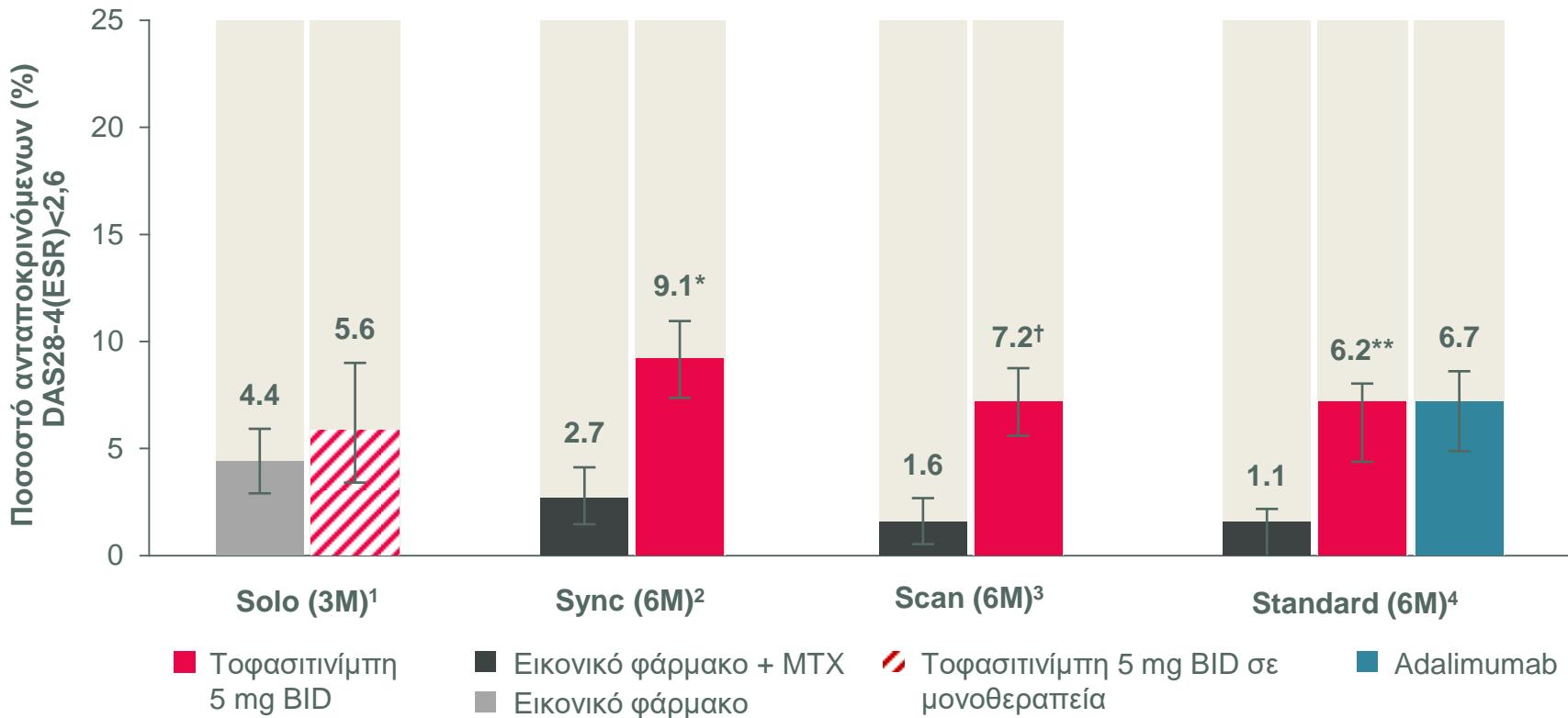
1. Fleischmann et al. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507;

2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61:Suppl

ACR: Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, BID: δύο φορές την ημέρα, DMARD: τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, IR: ανεπαρκής ανταπόκριση, MTX: μεθοτρεζάτη

# Ποσοστά ανταπόκρισης κατά DAS28-4(ESR) στις μελέτες Φάσης 3 της τοφασιτινίμπης

## DAS28-4 (ESR)<2,6



Σημαντικές μειώσεις στις μέσες βαθμολογίες DAS28-4 (ESR) έναντι του εικονικού φαρμάκου τον Μήνα 6

1. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507.

2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.

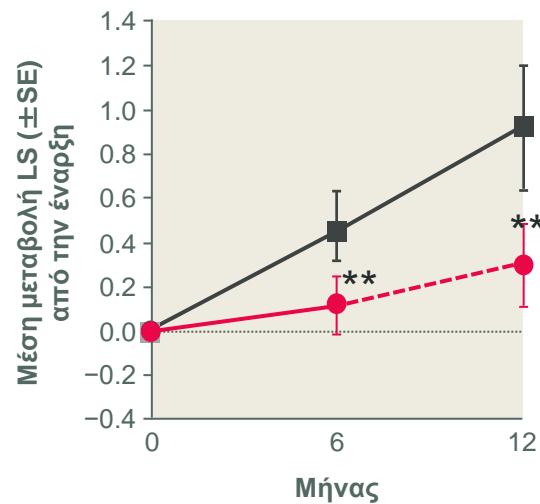
3. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–70.

4. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.

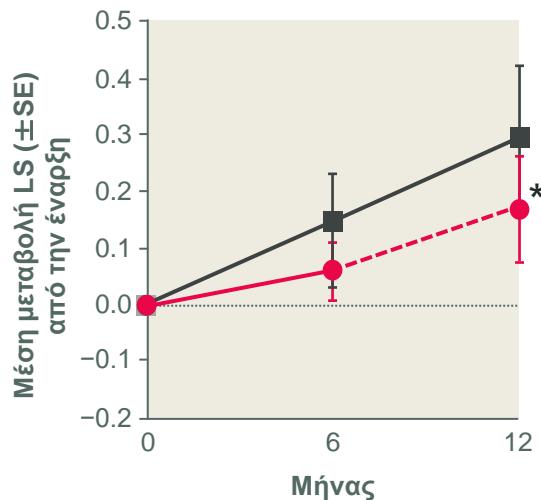
\* $p=0.0038$ , \*\* $p<0.05$  †Δεν ήταν δυνατό να δηλωθεί στατιστική σημαντικότητα στη μελέτη ORAL Scan, λόγω της διαδικασίας σταδιακής μείωσης BID: δύο φορές την ημέρα, DAS: Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου, ESR: ταχύτητα καθίζσης ερυθροκυττάρων, MTX: μεθοτρεξάτη

# Δευτερεύοντα ακτινογραφικά καταληκτικά σημεία για τους ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμπη

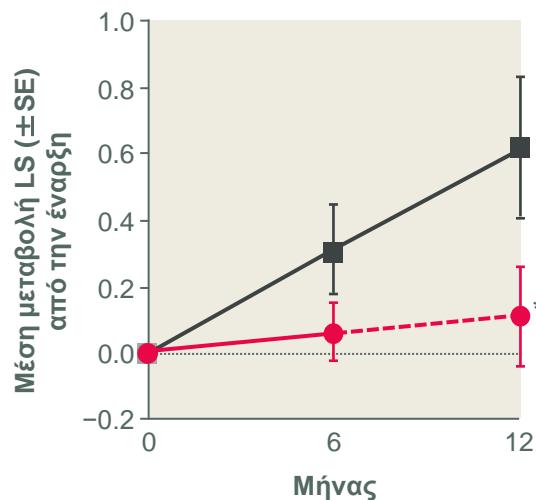
mTSS



Βαθμολογία διάβρωσης



Βαθμολογία στένωσης μεσάρθρου διαστήματος



■ Eikoneikό φάρμακο + MTX  
● Τοφασιτινίμπη 5 mg BID + MTX

Η τοφασιτινίμπη οδήγησε σε αριθμητικά μικρότερη εξέλιξη και στις δύο συνιστώσες της mTSS (βαθμολογία διάβρωσης και βαθμολογία JSN), έναντι του εικονικού φαρμάκου, τους Μήνες 6 και 12 σε σχέση με την έναρξη

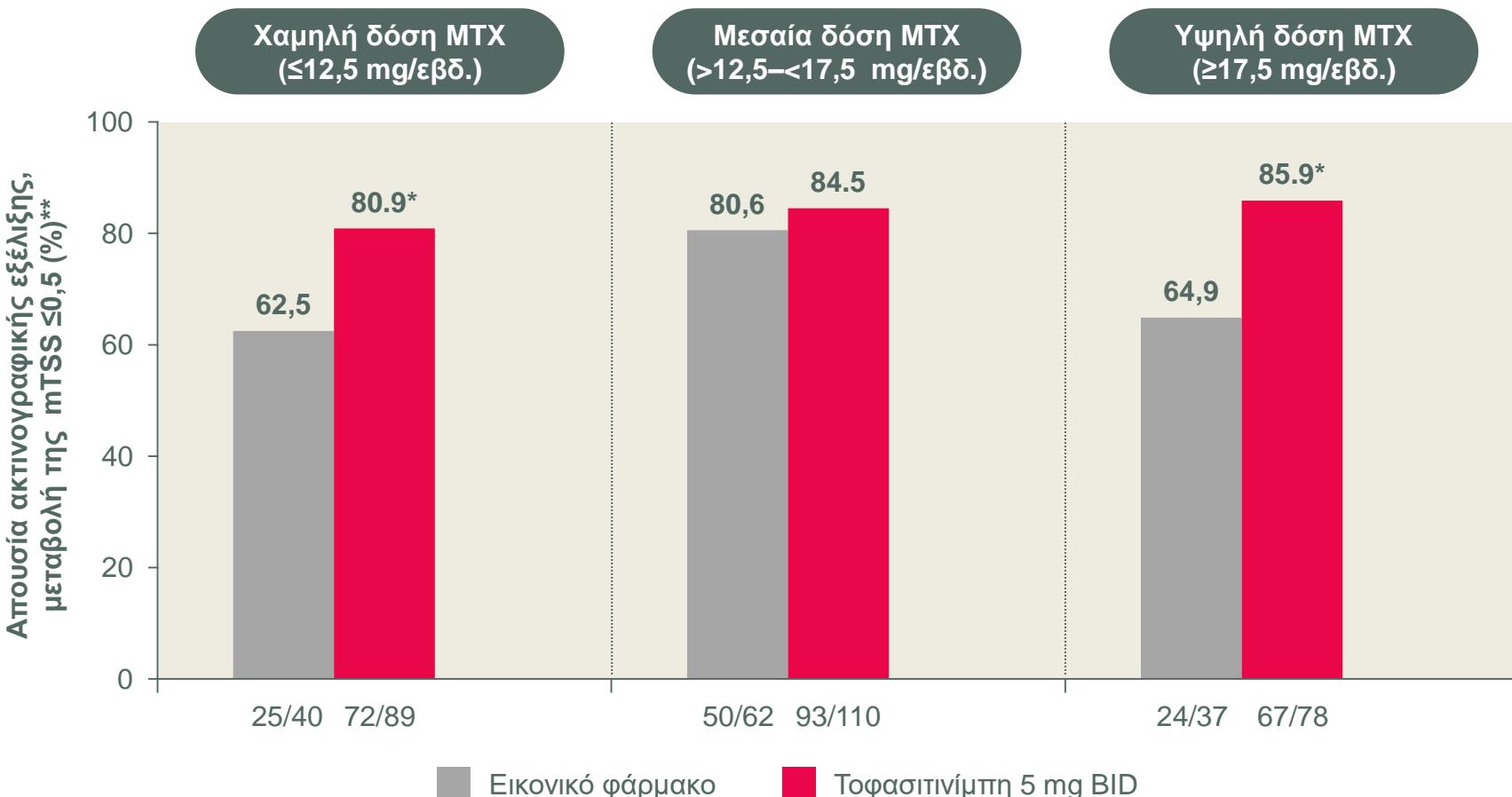
\* p≤0,05    \*\*p≤0,01

Τα δεδομένα 12 μηνών υπολογίστηκαν μέσω γραμμικής προεκβολής.

van der Heijde D et al. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–70.

JSN: στένωση μεσάρθρου διαστήματος, mTSS: τροποποιημένη συνολική βαθμολογία Sharp, MTX: μεθοτρεξάτη

# Απουσία ακτινογραφικής εξέλιξης τον Μήνα 6 στους ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμπη, ανάλογα με την κατηγορία δόσης MTX



Δεν παρατηρήθηκε σαφής εξαρτώμενη από τη δόση της MTX επίδραση στην αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμπης στους 6 μήνες για την αναστολή της δομικής βλάβης

1. Fleischmann et al. Presented at ACR 2015. Poster 1640.

\* $p < 0,05$  έναντι του εικονικού φαρμάκου, σύνολο πλήρους ανάλυσης

\*\*Τεκμαρτός υπολογισμός μη ανταποκρινόμενων

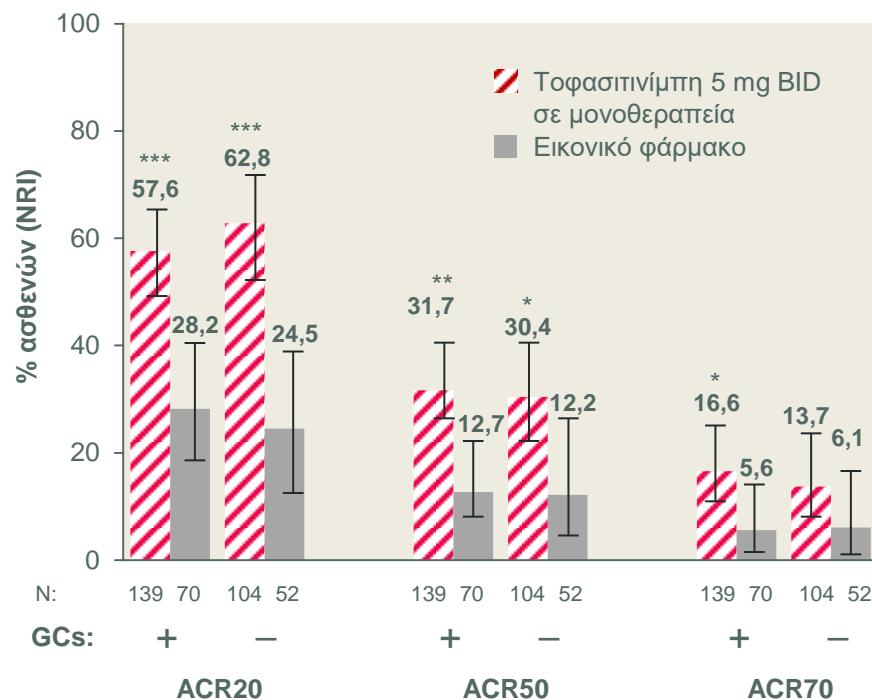
BID: δύο φορές την ημέρα, CFB: μεταβολή από την έναρξη, mTSS:

τροποποιημένη συνολική βαθμολογία Sharp/van der Heijde, MTX: μεθοτρεξάτη, εβδ.: εβδομάδα.

# Ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR με την τοφασιτινίμπη με ή χωρίς συγχορηγούμενα γλυκοκορτικοειδή

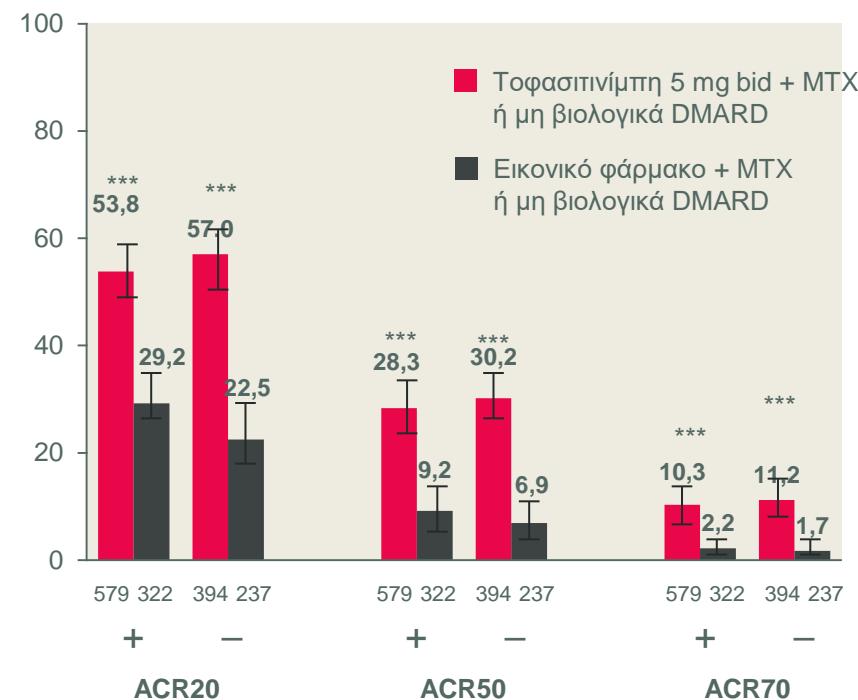
## ORAL Solo

Μονοθεραπεία σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα DMARD, Μήνας 3



## Συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες ORAL Scan, Step, Sync και Standard

Συνδυαστική θεραπεία με MTX ή csDMARD, Μήνας 3



Η ACR20 ήταν συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο και οι ACR50/70 ήταν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία τον Μήνα 3 στη μελέτη ORAL Solo.

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p < 0,0001$  (χωρίς προσαρμογή για πολλαπλότητα για διερευνητική ανάλυση) έναντι του εικονικού φαρμάκου στην αντίστοιχη ομάδα

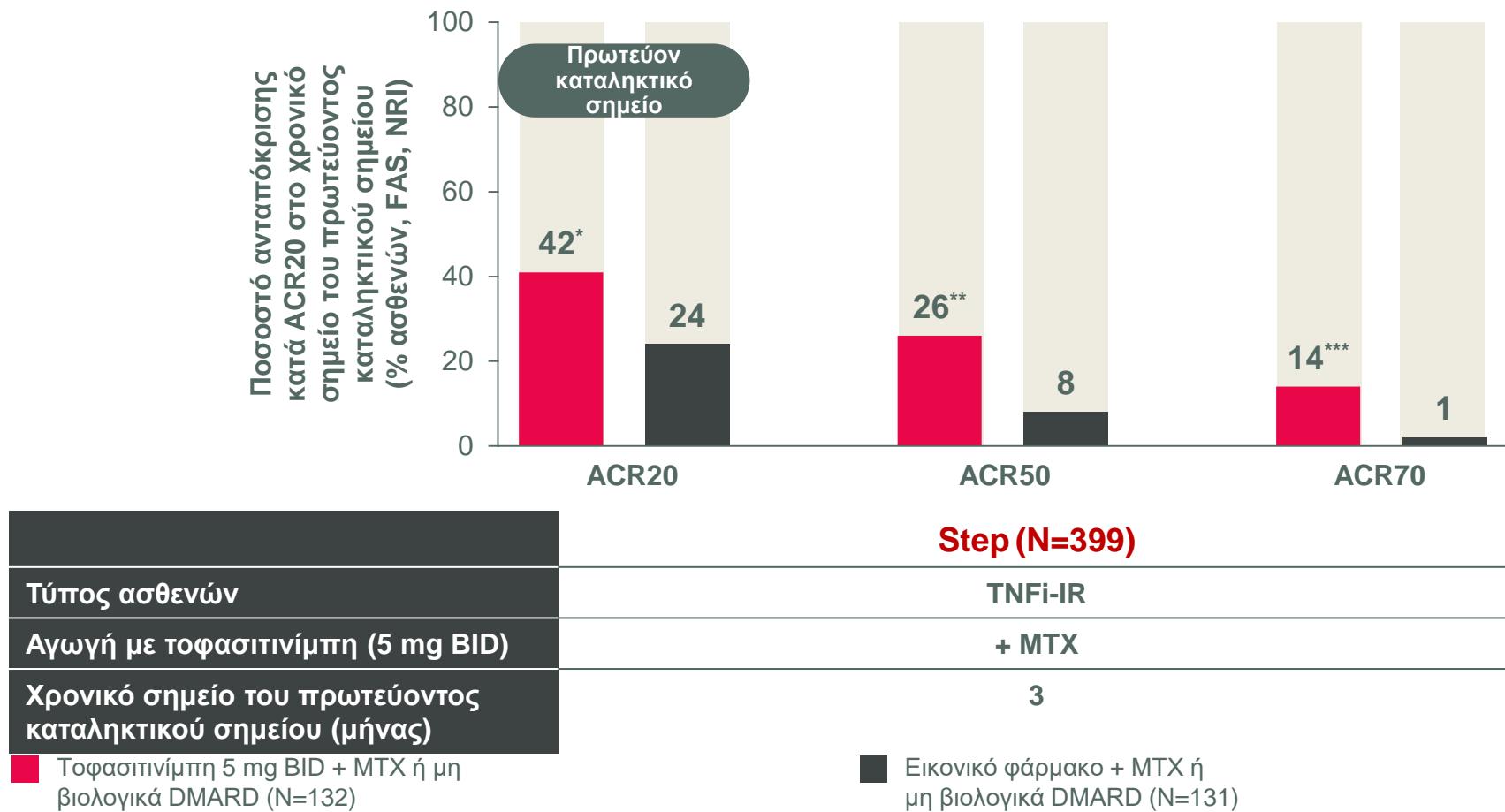
Οι ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη ή συνδυαστική θεραπεία πέτυχαν αριθμητικώς μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR έναντι του εικονικού φαρμάκου, ανεξάρτητα από τη χρήση γλυκοκορτικοειδών

Στη μελέτη ORAL Solo: 209 από τους 243 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη MTX στην ομάδα της τοφασιτινίμπης 5 mg. 102 από τους 122 ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη MTX στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

BID: δύο φορές την ημέρα, DMARD: τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, MTX: μεθοτρεξάτη NRI: τεκμαρτός υπολογισμός μη ανταποκρινόμενων.

**Ποια η αποτελεσματικότητα του tofacitinib  
σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα  
bDMARD?**

# Ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR στους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους TNFi οι οποίοι έλαβαν τοφασιτινίμπη

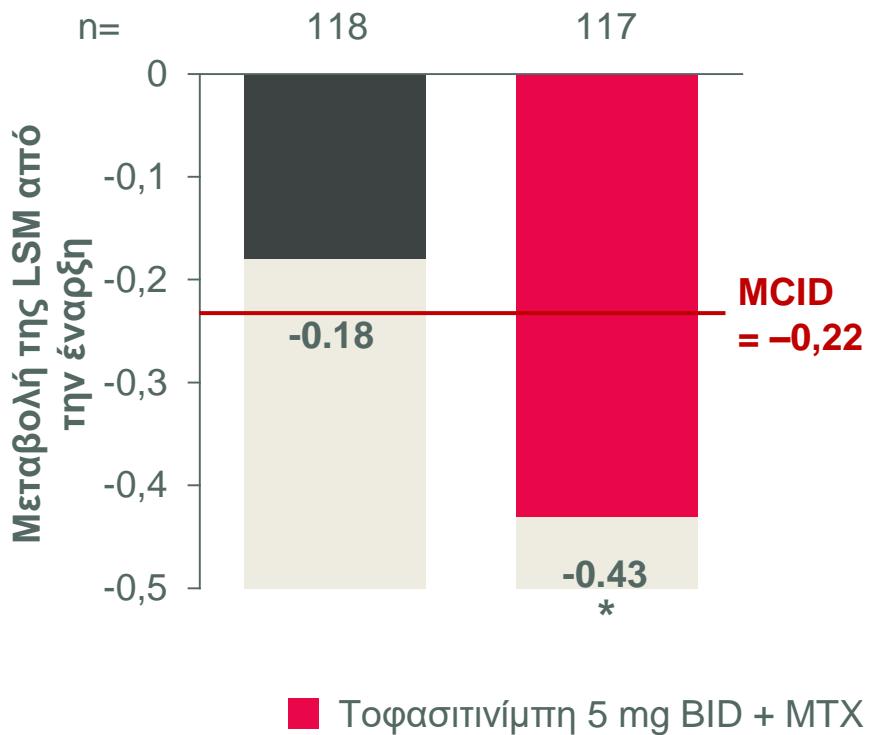


Η τοφασιτινίμπη παρείχε σημαντικά ανώτερα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

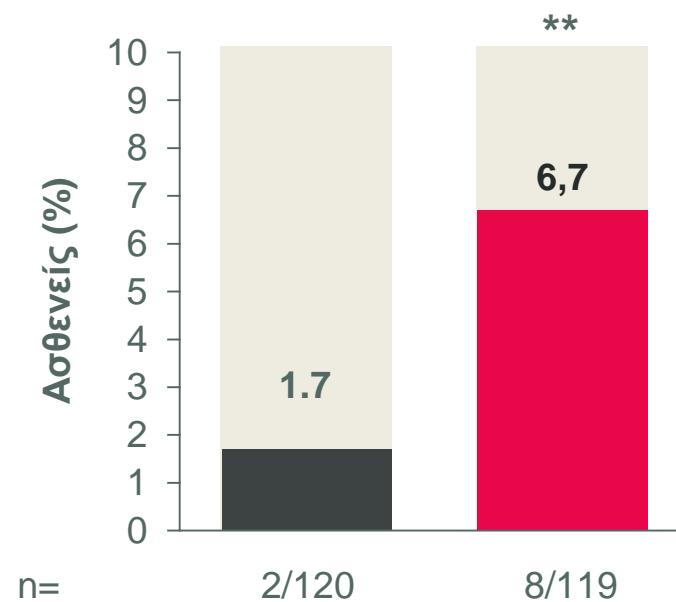
p=0,0024, \*\*p<0,0001, \*\*\*p<0,001 έναντι του εικονικού φαρμάκου + MTX  
 ACR: Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, DMARD: τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, FAS: σύνολο πλήρους ανάλυσης, MTX: μεθοτρεξάτη, NRI: τεκμαρτός υπολογισμός μη ανταποκρινόμενων, TNF-IR: ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων

# HAQ-DI και DAS28-4(ESR)<2,6 στους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους TNFi οι οποίοι έλαβαν τοφασιτινίμπη

## Βελτίωση του HAQ-DI τον Μήνα 3 (FAS, μακροχρόνιο μοντέλο)



## DAS28-4(ESR)<2,6 τον Μήνα 3



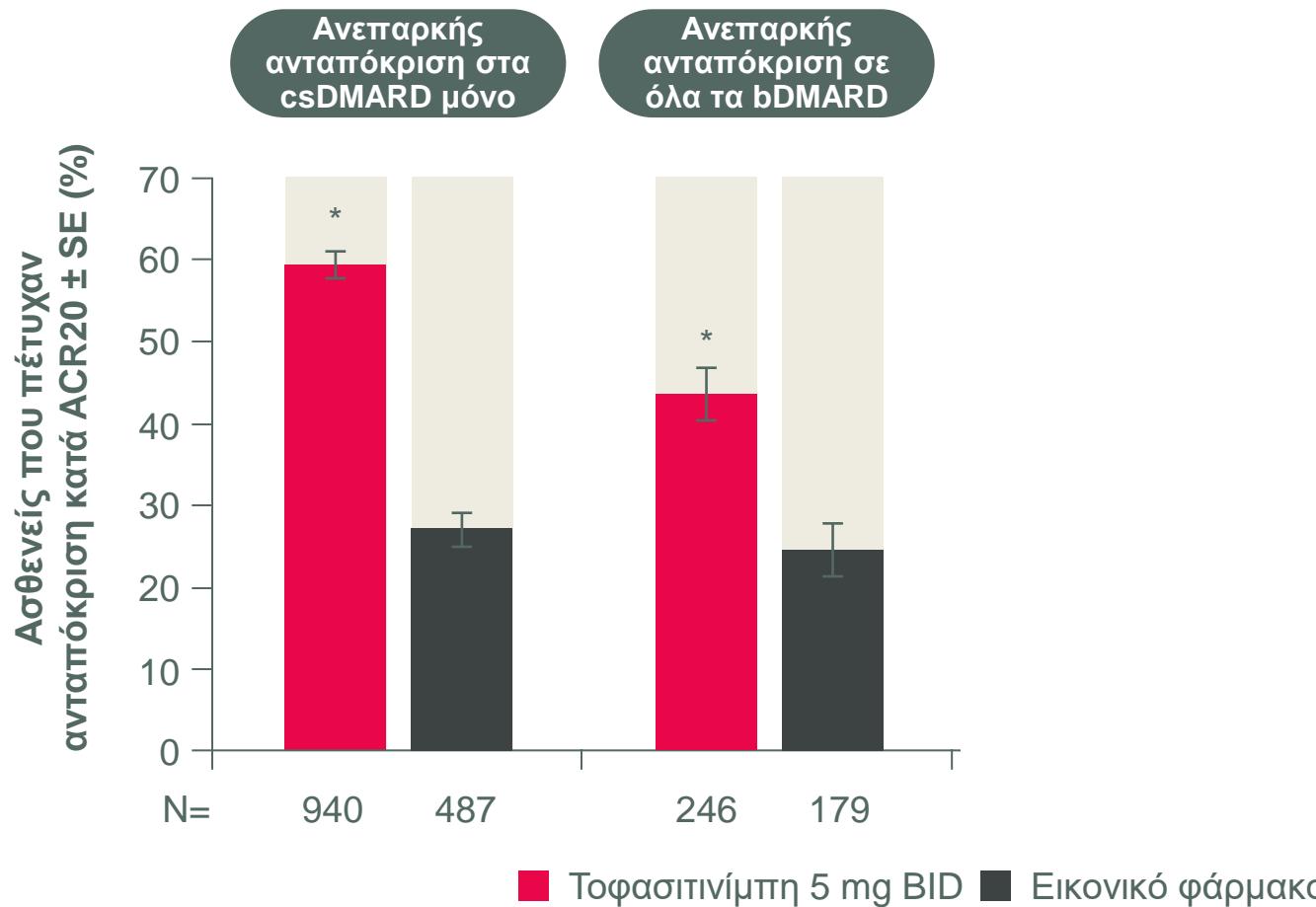
Η τοφασιτινίμπη παρείχε μεγαλύτερες μεταβολές του HAQ-DI από την έναρξη και πέτυχε υψηλότερα ποσοστά ύφεσης [DAS28-4(ESR)<2,6], σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα bDMARD

Burmester et al. *Lancet* 2013;381(9865):451–60.

\* $p<0,0001$ , \*\* $p\leq 0,05$  έναντι του εικονικού φαρμάκου τον Μήνα 3 (μη προσαρμοσμένο).

BID: δύο φορές την ημέρα, DAS: Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου, DMARD: τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, ESR: ταχύτητα καθίζοσης ερυθροκυττάρων, FAS: σύνολο πλήρους ανάλυσης, HAQ-DI: Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας, LSM: μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων, MCID: ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά, TNF-IR: ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων

# Επίδραση της προηγούμενης χρήσης DMARD στα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR20 με την τοφασιτινίμπη

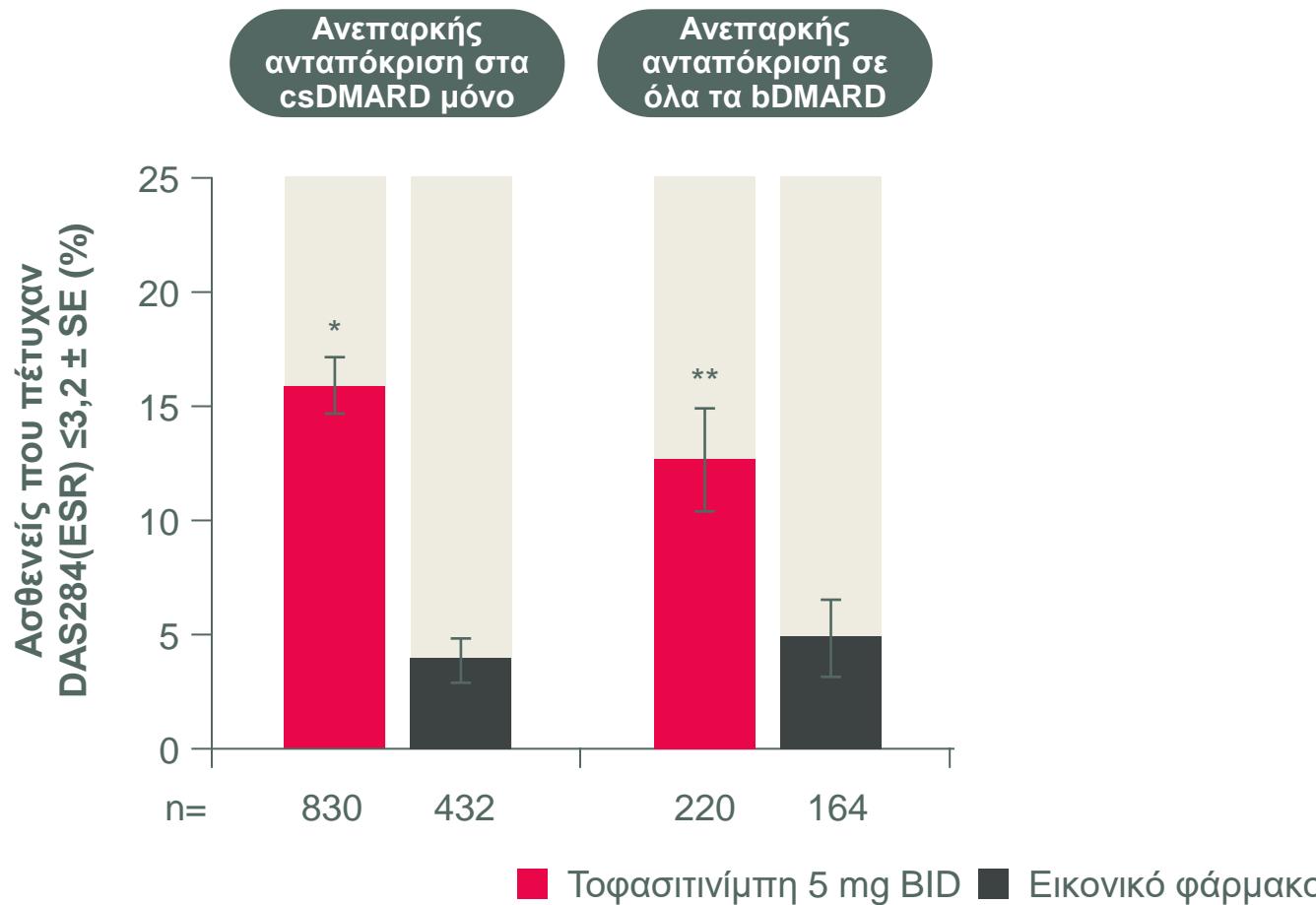


Ανεξάρτητα από την προηγούμενη ανταπόκριση στα csDMARD ή τα bDMARD, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με την τοφασιτινίμπη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο

Adapted from Charles-Schoeman et al. Presentation THU0185.  
EULAR 2017

\* $p<0,0001$ , \*\* $p<0,05$  έναντι του εικονικού φαρμάκου  
ACR: Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, BID: δύο φορές την ημέρα,  
bDMARD: βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο,  
csDMARD: κλασικό συνθετικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, IR: ανεπαρκώς ανταποκρινόμενοι, SE: τυπικό σφάλμα.

# Επίδραση της προηγούμενης χρήσης DMARD στα ποσοστά ανταπόκρισης [DAS28-4(ESR) ≤3,2] στην τοφασιτινίμπη



Ανεξάρτητα από την προηγούμενη ανταπόκριση στα csDMARD ή τα bDMARD, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με την τοφασιτινίμπη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο

Adapted from Charles-Schoeman et al. Presentation THU0185.  
EULAR 2017

\* $p<0,0001$ , \*\* $p<0,05$  έναντι του εικονικού φαρμάκου

ACR: Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, BID: δύο φορές την ημέρα,  
bDMARD: βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο,  
csDMARD: κλασικό συνθετικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο,  
IR: ανεπαρκώς ανταποκρινόμενοι, SE: τυπικό σφάλμα.

# Πρόγραμμα μελετών μακροχρόνιας επέκτασης (LTE) της τοφασιτινίμπης

# Μακροχρόνιες μελέτες της τοφασιτινίμπης



- Δεδομένα από δύο LTE
- Αποτελεσματικότητα μέχρι τους 96 μήνες
- Ασφάλεια (ΑΕ, εργαστηριακές εξετάσεις) μέχρι τους 104 μήνες
- Τοφασιτινίμπη 5 ή 10 mg BID, ως μονοθεραπεία ή με βασική θεραπεία με csDMARD, κυρίως MTX

\*Περικοπή δεδομένων: Μάρτιος 2017

\*\*Μάρτιος 2015

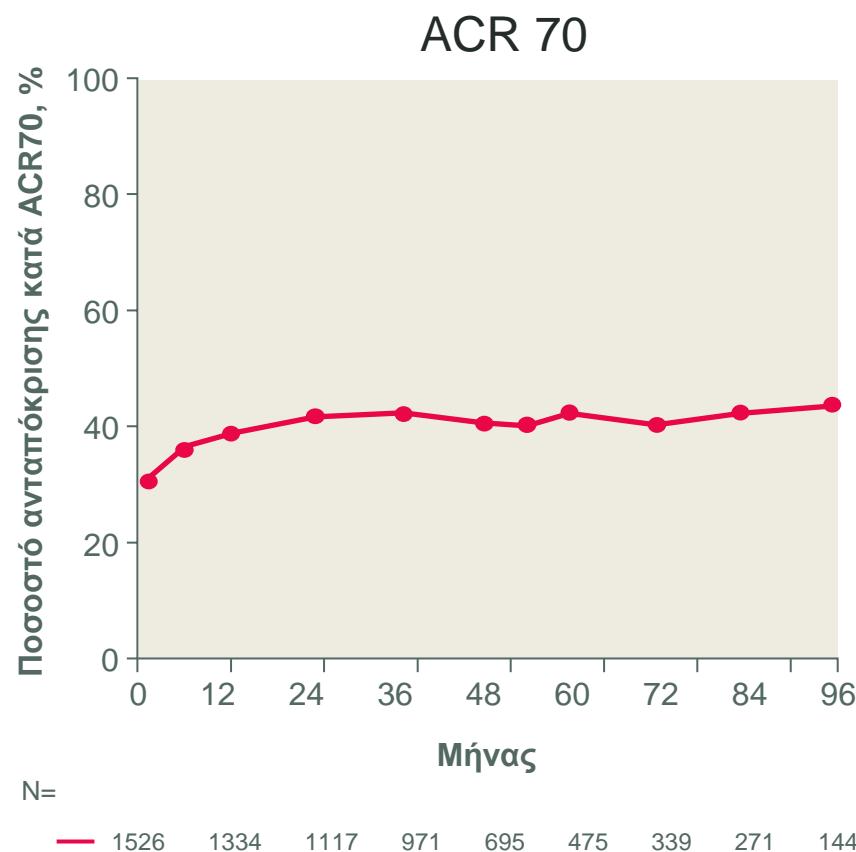
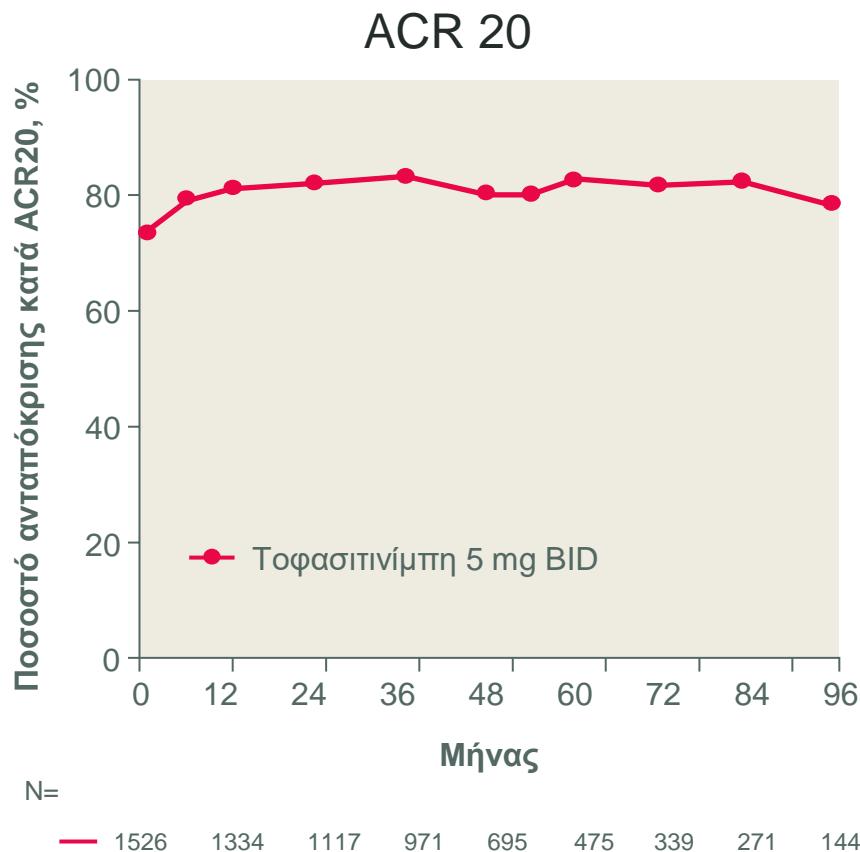
Αιτίες αλλαγής της δόσης: Ασφάλεια: μείωση δόσης από 10 mg σε 5 mg BID ή προσωρινή διακοπή των 5 mg BID. Ανεπαρκής ανταπόκριση: αύξηση δόσης από τα 5 mg στα 10 mg BID.

ΑΕ: ανεπιθύμητο συμβάν, BID: δύο φορές την ημέρα, csDMARD: κλασικό συνθετικό τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο, LTE: μακροχρόνια επέκταση, MTX: μεθοτρεξάτη, PY: έτη ασθενών, PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα.

1.Wollenhaupt et al. Poster 522 presented at ACR 2017

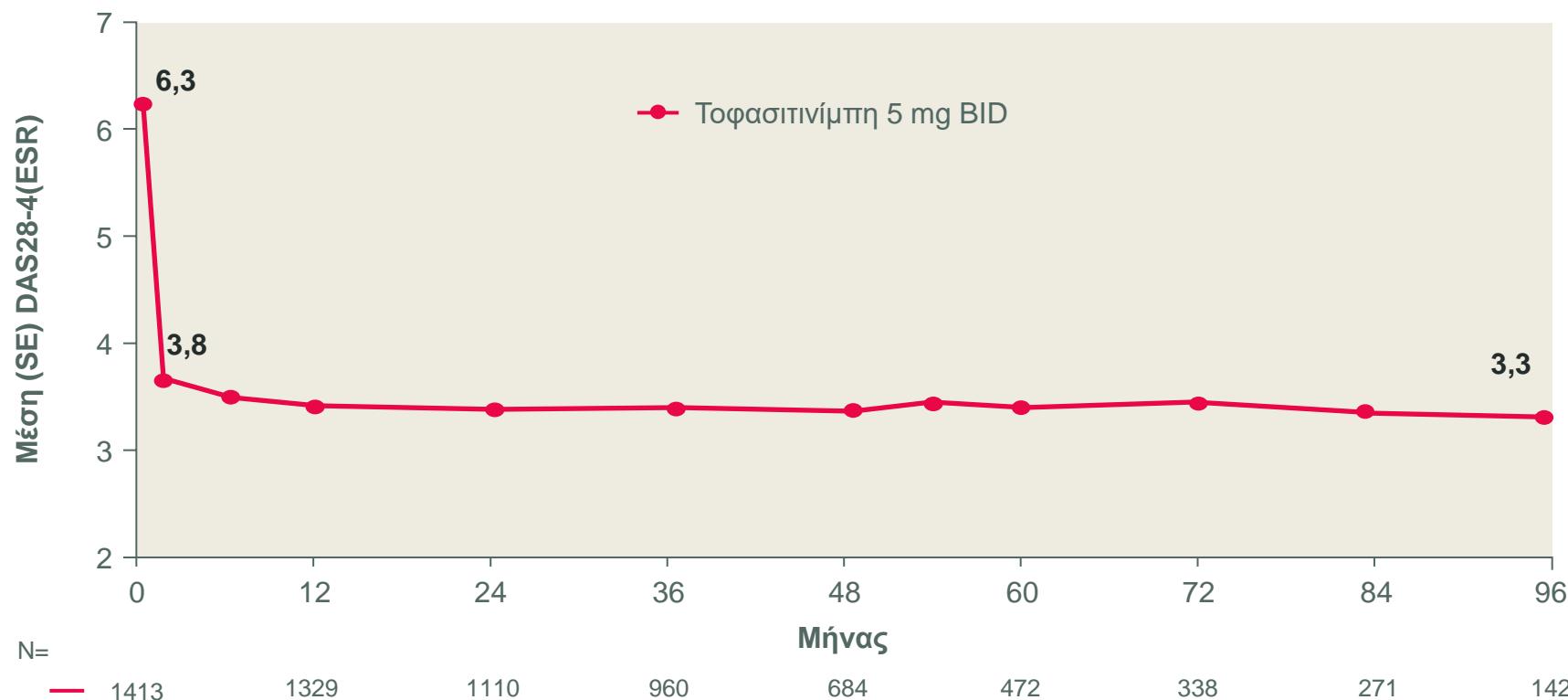
2.Cohen et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–10

# Διατηρούμενη αποτελεσματικότητα κατά ACR στις μελέτες LTE της τοφασιτινίμπης στα 8 έτη



Η τοφασιτινίμπη παρείχε διατηρούμενη βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της PA για έως 96 μήνες

# Διατηρούμενη αποτελεσματικότητα κατά DAS28 στις μελέτες LTE της τοφασιτινίμπης στα 8 έτη

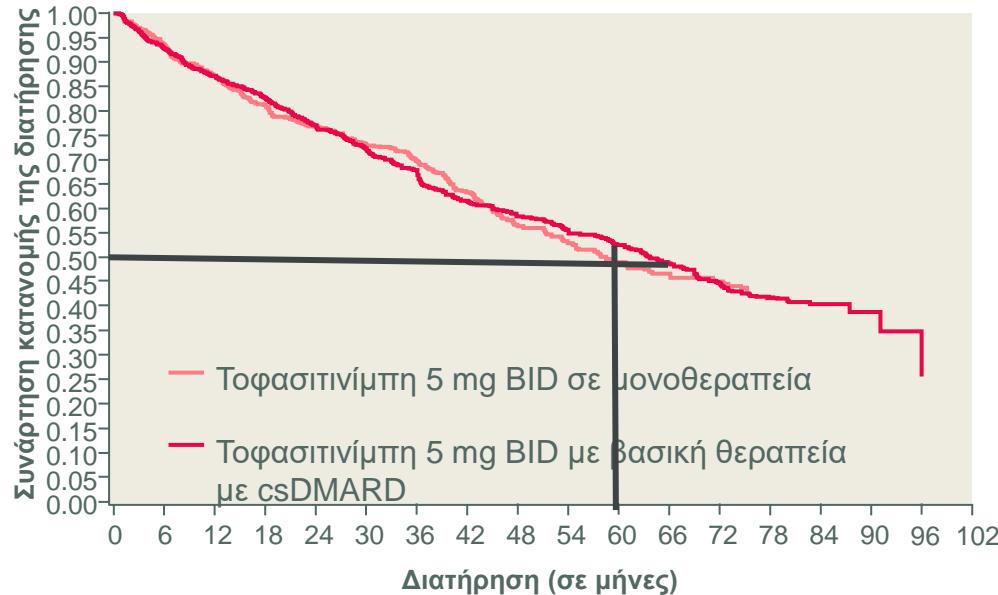


Η τοφασιτινίμπη παρείχε διατηρούμενη βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της PA για έως 96 μήνες, με παρόμοια ποσοστά για τους ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία και αυτούς που λάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με csDMARD

BID: δύο φορές την ημέρα, DAS: Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου, DMARD: τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα, ESR: ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων, LTE: μακροχρόνια επέκταση.

# Διατήρηση της τοφασιτινίμπης στις μελέτες LTE και στις μελέτες μητρώων

## Διατήρηση της τοφασιτινίμπης στις μελέτες LTE<sup>1</sup>



	HR	p
TNFi vs Tofa	1,34	<0,01
OMA-bDMARDs vs Tofa	1,13	0,19

Η διάμεση διατήρηση της τοφασιτινίμπης ήταν 5 έτη και ήταν παρόμοια για τους ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία και αυτούς που λάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με csDMARD και συγκρίσιμη με αυτήν των διαθέσιμων bDMARD

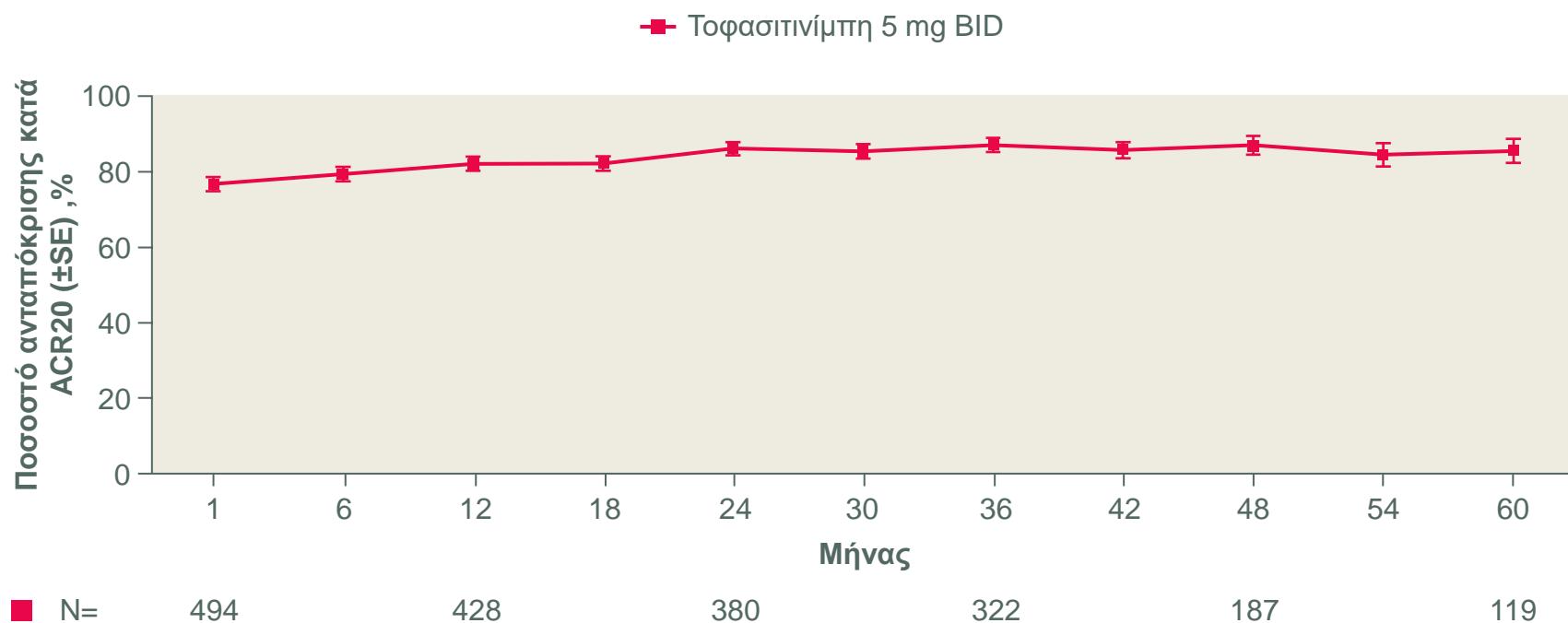
1. Adapted from Pope et al. Poster 1602 presented at: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting; 2016; Washington, DC, USA.

2. Adapted from Finckh et al. Poster THU0174 presented at EULAR 2017.

bDMARD: βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα,  
OMA-bDMARD: τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο με άλλους  
μηχανισμούς δράσης, LTE: μακροχρόνια επέκταση,  
SCQM: Swiss Clinical Quality Management,  
TNFi: αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων.

**Ανταπόκριση στη μονοθεραπεία  
με τοφασιτινίμπη στις μελέτες  
μακροχρόνιας επέκτασης (LTE)**

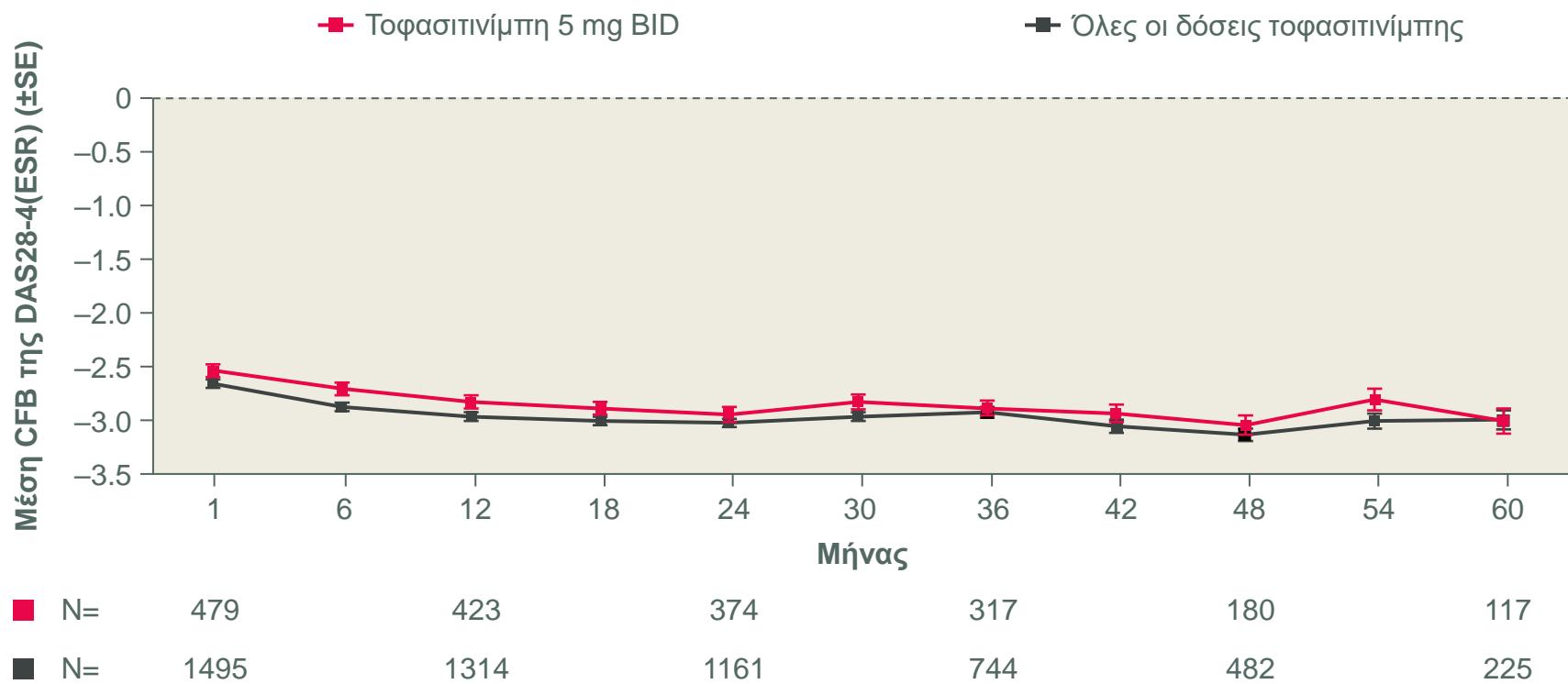
# Ανταπόκριση κατά ACR20 στους ασθενείς με PA που έλαβαν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη, σε διάστημα 60 μηνών



Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR με τη θεραπεία με τοφασιτινίμπη διατηρήθηκαν για 60 μήνες

ACR20/50/70: κριτήρια ανταπόκρισης κατά 20%/50%/70% του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας, BID: δύο φορές την ημέρα, PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα, SE: τυπικό σφάλμα.

# Μέση μεταβολή της DAS28-4(ESR) από την έναρξη στους ασθενείς με PA που έλαβαν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη, σε διάστημα 60 μηνών



Tofacitinib is not indicated in MTX-naïve patients. The approved dose of tofacitinib is 5 mg twice daily

Οι βελτιώσεις της DAS28 με τη θεραπεία με τοφασιτινίμπη διατηρήθηκαν για 60 μήνες

BID: δύο φορές την ημέρα, CFB: μεταβολή από την έναρξη, DAS28-4(ESR): βαθμολογία ενεργότητας της νόσου 28-4(ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων), PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα, SE: τυπικό σφάλμα.

# Ασφάλεια tofacitinib

# The Safety Profile of Tofacitinib Has Been Evaluated in Patients with RA for >9 Years

STUDIED IN

**7061** PATIENTS



>22,875 PY OF DRUG EXPOSURE (AS OF MARCH 2017)<sup>1</sup>

Tofacitinib has  
been evaluated  
in  
**21** RA studies

<b>2</b>	Phase I	<b>10</b>	Phase II
<b>6</b>	Phase III	<b>1</b>	Phase IV
		<b>2</b>	LTE

In the ongoing LTE study, the safety profile has been evaluated for >9 years.

Please note that the licensed EU dose of tofacitinib is 5 mg bid.

Phase I, II and III clinical trials of up to 24 months' duration; LTE studies with >96 months of observation.

bid=twice daily; LTE=long-term extension; PY=patient-years; RA=rheumatoid arthritis.

Pfizer Inc. Data on file.

# Tofacitinib leads the JAK class with a well-characterized safety profile, in the largest RA clinical programs to date

- **Most commonly reported Adverse Reactions** during the first 3 months:  
headache, upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, diarrhea, nausea, and hypertension
- **Most common Serious Infections** reported:  
pneumonia, cellulitis, HZ, urinary tract infection, diverticulitis, and appendicitis
- 3.8% of patients **discontinued** due to adverse reactions during first 3 months:  
**The most common infections resulting in discontinuation of therapy were HZ and pneumonia**

Cohen SB et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1253-1262; Supplement to: Cohen SB et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1253-1262.; Curtis JR et al. *Clin Rheumatol.* 2017;36(3):683-688; Strand V et al. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362; Vieira MC et al. *Clin Ther.* 2016;38(12):2628-2641; Yamaoka K. *Drug Saf.* 2016;39(9):823-840; Curtis JR et al. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1843-1847; Weinblatt ME et al. *J Rheumatol.* 2013;40(6):787-797; Keystone EC et al. *J Rheumatol.* 2013;40(9):1487-1497; Bykerk VP et al. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):96-103; Burmester GR et al. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517-524; Kay J et al. *J Rheumatol.* 2016;43(12):2120-2130; Schiff MH et al. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141; Gomez-Reino JJ et al. Presented at: EULAR Annual Congress of Rheumatology; June 14-17, 2017; Madrid, Spain. Poster THU0196; Maneiro JR et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2017. In press. [http://www.semarthritisrheumatism.com/article/S0049-0172\(16\)30306-7/fulltext](http://www.semarthritisrheumatism.com/article/S0049-0172(16)30306-7/fulltext). Accessed May 17, 2017; Gottlieb AB et al. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(3):289-300; Centocor. Remicade® (Infliximab). Presentation to the Food and Drug Administration Arthritis Advisory Committee. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3930s1.htm>. Accessed October 10, 2014; Charles-Schoeman C et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):261-271; Alten R et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):1987-1997; van Vollenhoven RF et al. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1761-1766; Kavanaugh A et al. Presented at: ACR/ARHP Annual Meeting; November 11-16, 2016; Washington, DC. Poster 2595; Wolfe F et al. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):372-379; Brassard P et al. *Clin Infect Dis.* 2006;43(6):717-722; Aspling J et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):1986-1992; Dixon WG et al. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2368-2376; Seong SS et al. *J Rheumatol.* 2007;34(4):706-711; Jung SM et al. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(3):323-330; Ke WM et al. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(12):1590-1595; Chiu YM et al. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(suppl 3):9-19; Winthrop KL et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017. DOI: 10.1002/art.40189

Tofacitinib SmPC, Accessed 10MAY17 at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004214/WC500224911.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf)

**Tofacitinib is not indicated in MTX-naïve patients. The approved dose of tofacitinib is 5 mg twice daily**

# Most frequently reported treatment-emergent adverse events

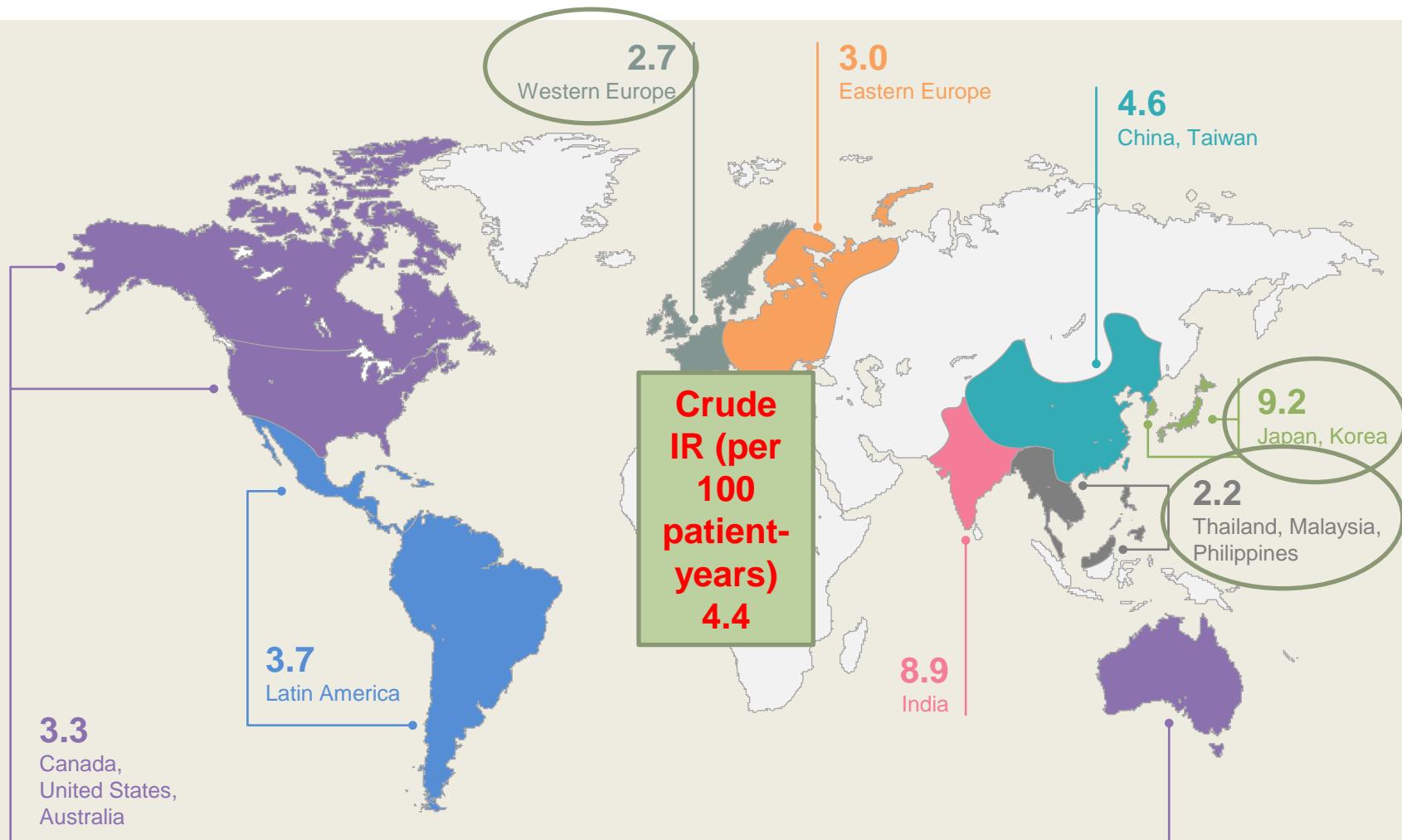
	Tofacitinib all	Tofacitinib 5 mg BID	All tofacitinib + csDMARDs	All tofacitinib monotherapy
	N=4967	N=1535	N=3215	N=1752
Total exposure, pt-yr	17,738	5891	11,482	6256
Mean (maximum) treatment duration (LTE only), years	3.5 (9.4)	3.7 (9.4)	3.5 (9.4)	3.5 (9.2)
Patients with AEs (any cause), n (%)	4516 (90.9)	1417 (92.3)	2916 (90.7)	1600 (91.3)
Discontinuations due to AEs, n (%)	1238 (24.9)	417 (27.2)	846 (26.3)	392 (22.4)
<b>Most common TEAEs, %</b>				
Nasopharyngitis	949 (19.1)	380 (24.8)	570 (17.7)	379 (21.6)
Upper respiratory tract infection	890 (17.9)	272 (17.7)	637 (19.8)	253 (14.4)
Bronchitis	628 (12.6)	190 (12.4)	440 (13.7)	188 (10.7)
Urinary tract infection	623 (12.5)	169 (11.0)	459 (14.3)	164 (9.4)
Herpes zoster (non-serious + serious)	599 (12.1)	195 (12.7)	401 (12.5)	198 (11.3)
Hypertension	512 (10.3)	187 (12.2)	336 (10.5)	176 (10.0)
Back pain	456 (9.2)	154 (10.0)	314 (9.8)	142 (8.1)

Wollenhaupt J, et al. Poster 522 presented at ACR 2017

AE, adverse event; BID, twice daily;  
csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; LTE, long-term extension; Pt-yr, patient-year; TEAE, treatment-emergent adverse event

The approved dose of tofacitinib is 5 mg twice daily

# Herpes zoster incidence rates by region in tofacitinib clinical trials

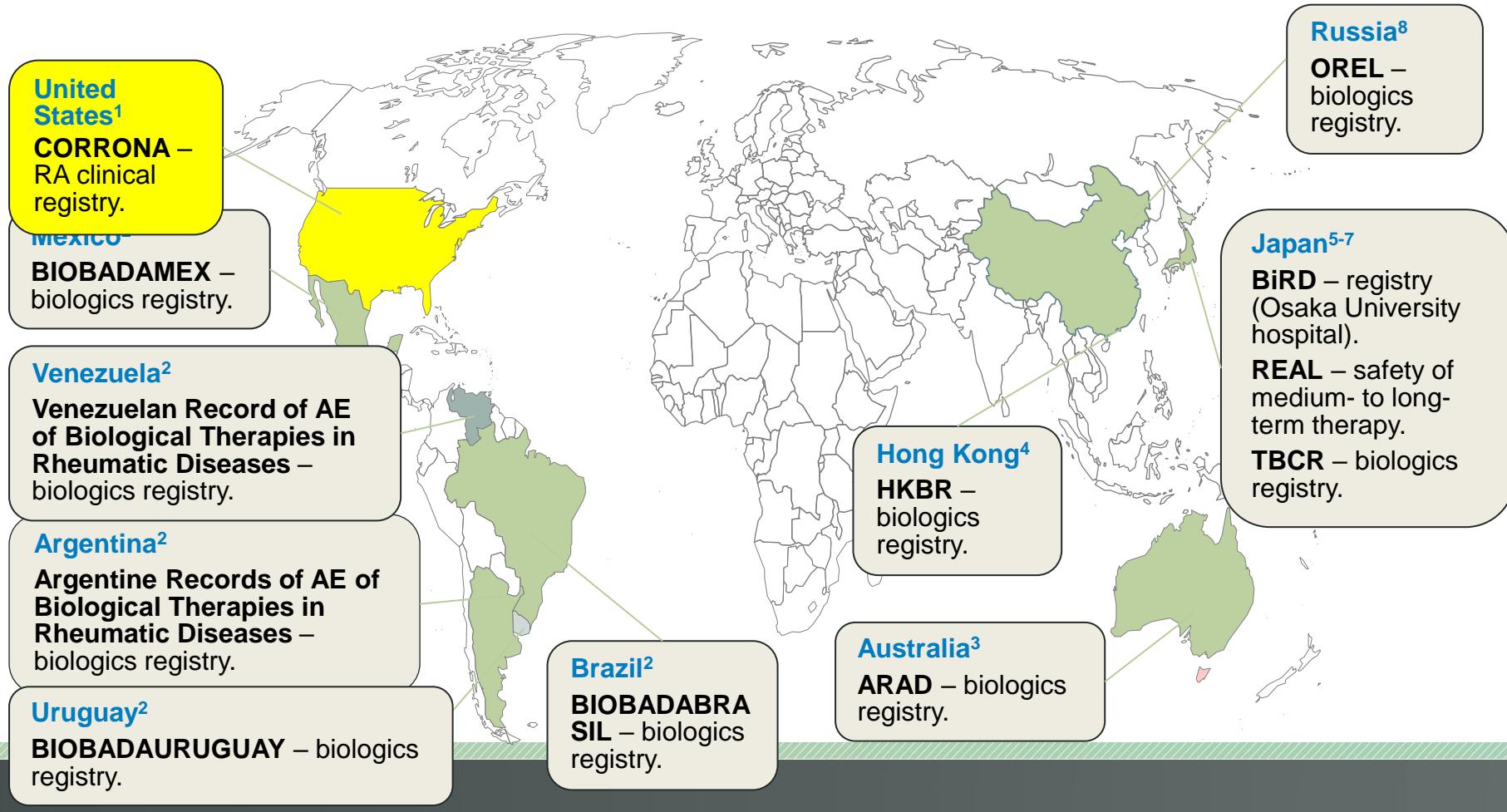


Winthrop KL, et al. *Arthritis Rheum* 2014;66(10):2675–84.

Incidence rates per 100 patient-years.  
Data cutoff as of March 2011 using P2P3 LTE data.

**Δεδομένα ασφάλειας για την  
τοφασιτινίμπη από την  
καθημερινή κλινική πρακτική**

# Examples of Other Global Registries



AE=adverse event; ARAD=Australian Rheumatology Association Database; BIOBADABRASIL=Brazilian Registration of AE in Biologic Therapy in Rheumatic Diseases; BIOBADAMEX=Mexican Registry of AEs of Biological Therapies in Rheumatic Diseases; BIOBADAURUGUAY=Uruguayan Registry of AEs of Biological Therapies in Rheumatic Diseases; BiRD=Biologics for Rheumatic Diseases; CORRONA=Consortium of Rheumatology Researchers of North America; HKBR=Hong Kong Biologics Registry; OREL=Observational REgister of arthritis in cLinical practice; RA=rheumatoid arthritis; REAL=Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term Safety; TBCR=Tsurumai Biologics Communication Registry.

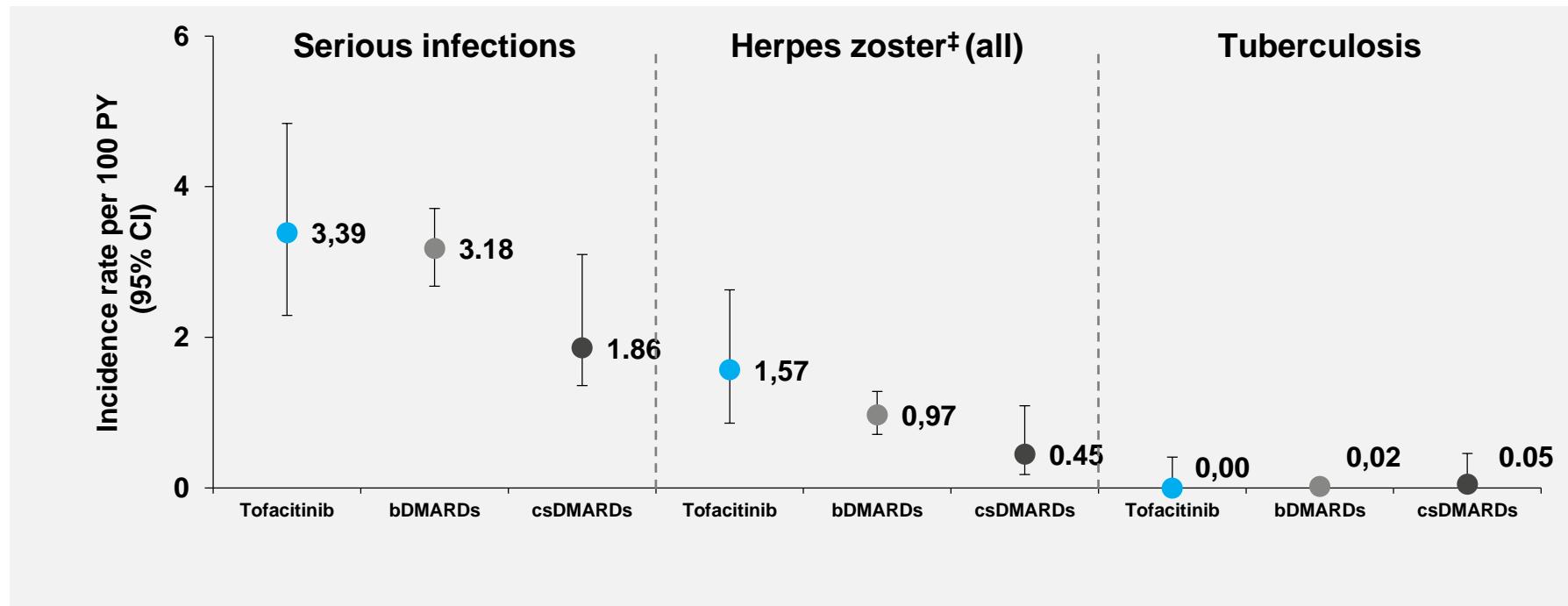
# Baseline Characteristics by Treatment (CORRONA Registry)

Characteristic	Incident users of specified therapies (study period: 6 November 2012-31 May 2016)		
	Tofacitinib	bDMARD <sup>†</sup>	csDMARD
n (PY)	874 <sup>‡</sup> (904)	4904 (4896)	1461 (1204)
<b>Mean</b>			
Age, years	59	58	60
Years since diagnosis	13	10	5
DAS28-4(ESR) score	4	4	4
Number of prior bDMARDs	3	1	0
Number of prior TNFis	2	1	0
Current steroid use, %	33	33	31
Past steroid use, %	69	61	44

<sup>†</sup>bDMARDs include anti-TNF inhibitors, abatacept, anakinra, rituximab and tocilizumab. <sup>‡</sup>With at least 1 post-initiation follow-up visit reported.

bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; DAS28-4(ESR)=Disease Activity Score in 28 joints, erythrocyte sedimentation rate; PY=patient-years; TNFi=tumour necrosis factor inhibitor.

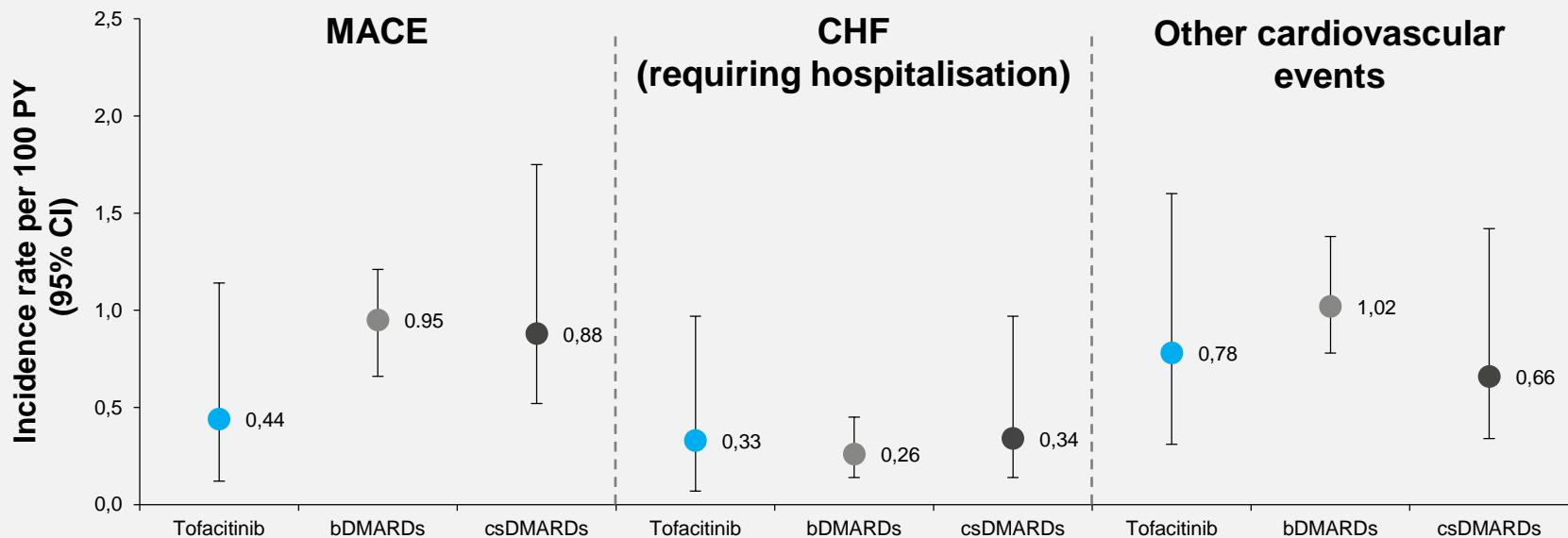
# Incidence Rates by Treatment (CORRONA Registry)<sup>†</sup>: Serious Infections, Herpes Zoster, and Tuberculosis



Patients	30	152	25	14	47	6	0	1	1
Total PY	884	4799	1190	894	4865	1201	904	4896	1204

<sup>†</sup>Incidence rate of safety events per 100 PY: data for CORRONA study period 6 November 2012-31 May 2016. <sup>‡</sup>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.  
 bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; CI=confidence interval; CORRONA=Consortium of Rheumatology Researchers of North America;  
 csDMARD=conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; PY=patient-years.

# Incidence Rates by Treatment (CORRONA Registry): MACE,<sup>†</sup> CHF and Other Cardiovascular Events<sup>‡</sup>

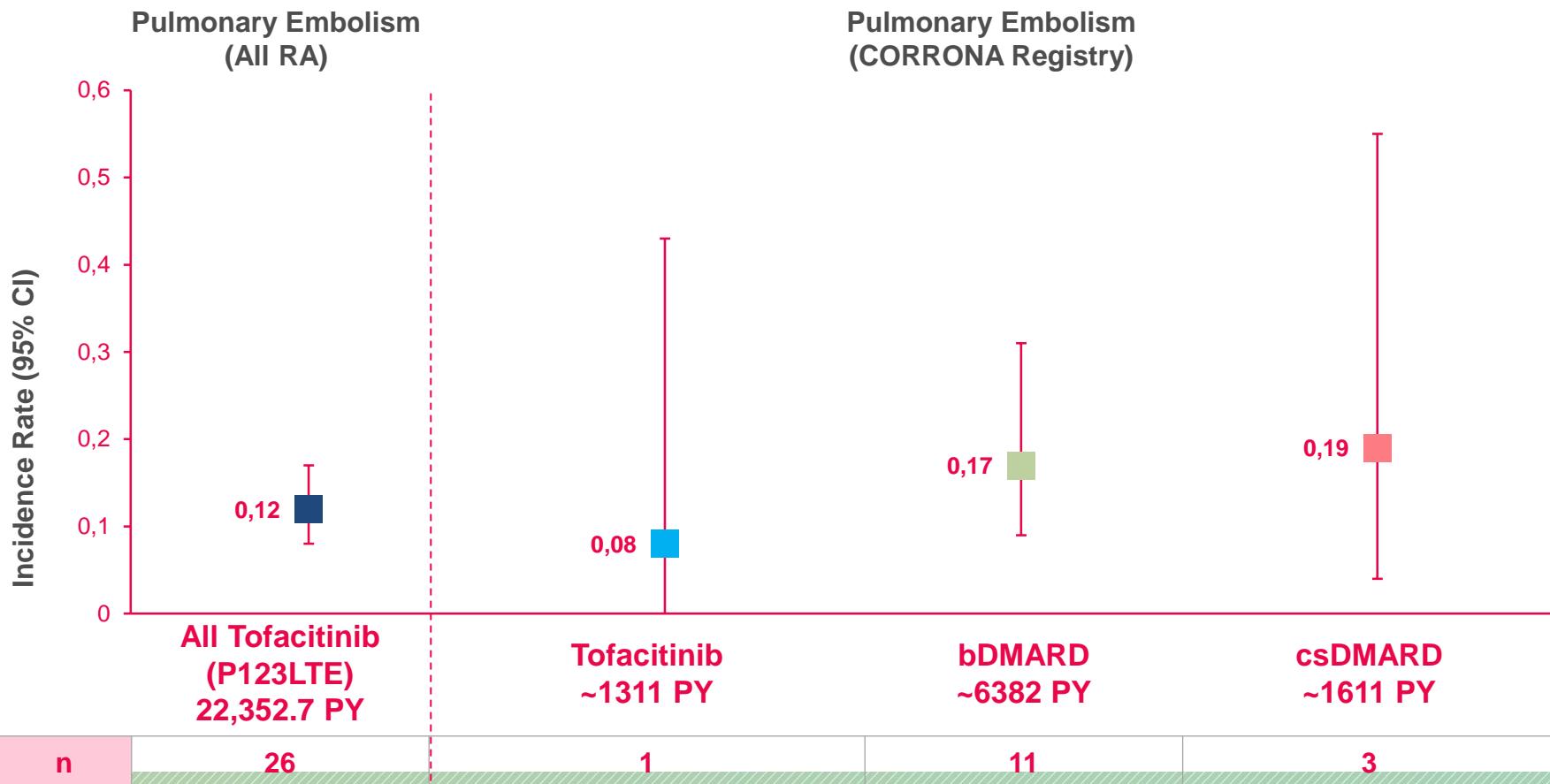


Patients	4	44	12	3	13	5	7	51	9
Total PY	901	4864	1197	904	4888	1202	899	4867	1200

<sup>†</sup>Non-fatal events from the physician follow-up form of MI, stroke and transient ischaemic attack in addition to cardiovascular-related deaths from the exit form of MI, CHF, arrhythmia, sudden cardiac death, pulmonary embolism, stroke/cerebrovascular accident, and other cerebrovascular-related deaths. <sup>‡</sup>Incidence rate of safety events per 100 PY: data for CORRONA study period 6 November 2012-30 May 2016.

bDMARD=biologic disease-modifying antirheumatic drug; CI=confidence interval; csDMARD=conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; CHF=congestive heart failure; CORRONA=Consortium of Rheumatology Researchers of North America; MACE=major adverse cardiovascular event; MI=myocardial infarction; PY=patient-years.

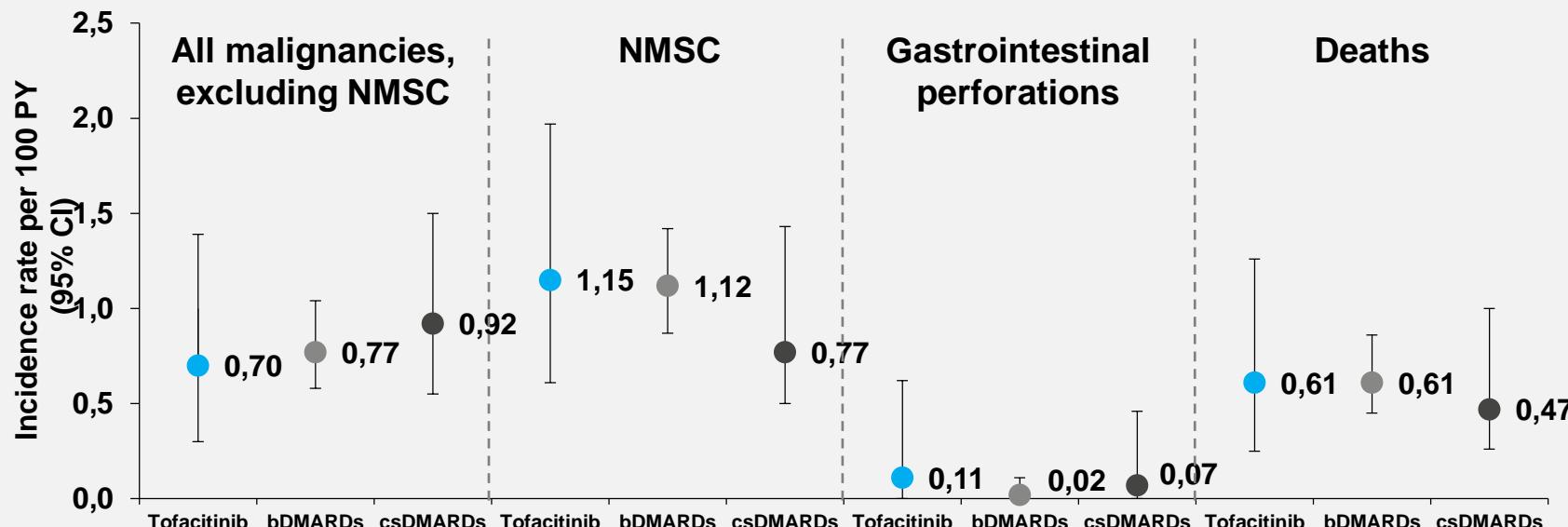
# IRs for PE in Tofacitinib RA and CORRONA Registry



P123LTE data as of October 2016; CORRONA data as of February 2017.

bDMARD=biologic DMARD; CI=confidence interval; csDMARD=conventional synthetic DMARD; DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; IR=incidence rate; LTE=long-term extension; P=phase; PE=pulmonary embolism; PY=patient-years; RA=rheumatoid arthritis.  
Pfizer Inc. Data on file.

# Incidence Rates by Treatment (CORRONA Registry): Malignancies, Gastrointestinal Perforations and Deaths<sup>†</sup>



Patients	8	48	17	13	68	16	1	1	1	7	39	10
Total PY	1137	6110	1813	1131	6082	1814	904	4896	1204	1146	6170	1831

<sup>†</sup>Incidence rate of safety events per 100 PY: data for CORRONA study period 6 November 2012-31 May 2016.

bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; CI=confidence interval; CORRONA=Consortium of Rheumatology Researchers of North America; csDMARD=conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; NMSC=nonmelanoma skin cancer; PY=patient-years.

# No Increased Risk of Cancer with Biologics or Tofacitinib Relative to MTX Monotherapy

- Compared with the National Data Bank of ~12,000 patients<sup>†</sup>:
  - 6262 biologic/tofacitinib initiations (1621 non-TNF, 222 tofacitinib) and 5320 DMARD initiations.
  - 1456 incident cancers (812 excluding nonmelanoma skin).
  - Increased solid tumour rates with tofacitinib and lymphoproliferative malignancies with non-TNF biologics.
- After confounding variable adjustment, there was no increased cancer risk with biologics or tofacitinib versus MTX monotherapy.

Associations of biologics and tofacitinib with incident cancer

	HR	P value
MTX monotherapy	Referent	
DMARDs	0.67	0.01
TNFIs	1.18	0.31
Non-TNFIs	0.80	0.29
Tofacitinib	0.73	0.50

<sup>†</sup>Patients with RA without prevalent cancer in the National Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB), a longitudinal US-wide observational study that includes semiannual patient questionnaires from 1998 to 2015.

DMARD=disease-modifying antirheumatic drug; HR=hazard ratio. MTX=methotrexate; RA=rheumatoid arthritis; TNF=tumour necrosis factor; TNFi=tumour necrosis factor inhibitor.

# Δεδομένα κλινικού προγράμματος Tofacitinib και real-world experience<sup>1,2</sup>

## Tofacitinib clinical trial experience, all approved indications

UC<sup>1</sup>

PATIENTS: 1157<sup>†</sup>

PATIENT-YEARS: 2051<sup>†</sup>  
All doses

522 patients evaluated  
for >2 years<sup>††</sup>

3 PHASE III STUDIES  
1 LTE STUDY (ongoing)

RA<sup>1</sup>

PATIENTS: 7061<sup>‡</sup>

PATIENT-YEARS: >22,800<sup>‡</sup>  
All doses

199 patients evaluated  
for ≥8 years<sup>‡</sup>

6 PHASE III STUDIES  
2 LTE STUDIES

PsA<sup>1</sup>

PATIENTS: 783<sup>§</sup>

PATIENT-YEARS: 1238<sup>§</sup>  
All doses

335 patients evaluated  
for ≥2 years<sup>§</sup>

2 PHASE III STUDIES  
1 LTE STUDY (ongoing)

>102,000 patients worldwide have received tofacitinib in RA<sup>2||</sup>

<sup>†</sup>Data as of November 10, 2017. 971 (82.6%) patients received tofacitinib 10 mg BID. <sup>‡</sup>Data as of March 2, 2017. 3995 (56.6%) patients received tofacitinib 10 mg BID. <sup>§</sup>Data as of March 7, 2017. 301 (38.4%) patients received tofacitinib 10 mg BID. <sup>||</sup>August 2017 estimate. <sup>††</sup>Calculated as patients that have received tofacitinib for more than 112 weeks (784 days) as of data cutoff. Any gap or withholding of study drug treatment is not counted towards Actual Duration.

BID=twice daily; RA=rheumatoid arthritis; PsA=psoriatic arthritis; LTE=long-term extension

1. Data on file. Pfizer Inc, New York, NY. 2. Cohen S, et al. *Rheumatol Ther*. 2018;5:283-291.

# Ενδείξεις τοφασιτινίμπης

## Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η τοφασιτινίμπη σε **συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (ΜΤΧ)** ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA), σε ενήλικες ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDs).

Η τοφασιτινίμπη μπορεί να χορηγηθεί ως **μονοθεραπεία** σε περίπτωση μη ανεκτικότητας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη

## Ψωριασική αρθρίτιδα

Η τοφασιτινίμπη σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (ΜΤΧ) ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ), σε ενήλικες ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD)

## Ελκώδης κολίτιδα

Η τοφασιτινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση, σταμάτησαν να ανταποκρίνονται ή οι οποίοι παρουσίασαν μη ανεκτικότητα είτε στη συμβατική θεραπεία είτε σε έναν βιολογικό παράγοντα

# Περίληψη

- Η τοφασιτινίμπη έχει μελετηθεί σε ένα εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικών μελετών, που περιλάμβανε έξι μελέτες Φάσης 3 και δύο μελέτες μακροχρόνιας επέκτασης<sup>1-7</sup>
- Η τοφασιτινίμπη παρουσίασε ισχυρή μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της PA σε έξι μελέτες Φάσης 3<sup>1-6</sup>
- Η τοφασιτινίμπη παρουσίασε ταχεία έναρξη δράσης<sup>2-3</sup>
- Η τοφασιτινίμπη παρουσίασε διατηρούμενα ποσοστά ανταπόκρισης σε μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με csDMARD<sup>1-6</sup>
- Η τοφασιτινίμπη συν μεθοτρεξάτη κρίθηκε μη κατώτερη από το adalimumab συν μεθοτρεξάτη<sup>7</sup>
- Η τοφασιτινίμπη παρουσίασε σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο σε διάφορες μετρήσεις PRO<sup>1-6</sup>
- Τα δεδομένα μελετών μακροχρόνιας επέκτασης δείχνουν διατηρούμενη ανταπόκριση της αποτελεσματικότητας για έως 90 μήνες<sup>7</sup>

1. Lee et al. *N Engl J Med* 2014;370:2377–86. 2. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507. 3. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–61.

4. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65(3):559–70 5. van Vollenhoven et al. *NEJM* 2012;367:508–19. 6. Burmester et al. *Lancet* 2013;381:451–60.

7. Wollenhaupt J et al. Poster 1647 presented at ACR 2016.



Ευχαριστώ πολύ



# Εργαστηριακά : Προσαρμογή δόσης

	Laboratory value	Dose recommendations
Lymphocytes	≥750 cells/mm <sup>3</sup>	Maintain dose
	500–750 cells/mm <sup>3</sup>	For persistent (2 sequential values in this range on routine testing) decrease in this range, dosing should be interrupted until ALC is greater than 750 When ALC is greater than 750, resume 5 mg twice daily
	<500 cells/mm <sup>3</sup> (confirmed by repeat testing)	If lab value confirmed by repeat testing within 7 days, dosing should be discontinued
Neutrophils	ANC >1000 cells/mm <sup>3</sup>	Maintain dose
	ANC 500–1000 cells/mm <sup>3</sup> (confirmed by repeat testing)	For persistent decreases (2 sequential values on routine testing) in this range, interrupt dosing until ANC is greater than 1000cells/mm <sup>3</sup> When ANC is greater than 1000, resume tofacitinib 5 mg twice daily
Haemoglobin	ANC <500 cells/mm <sup>3</sup> (confirmed by repeat testing)	If lab value confirmed by repeat testing within 7 days, dosing should be discontinued
	≤2 g/dL decrease from baseline and ≥9.0 g/dL  ≥2 g/dL decrease from baseline, or <8.0 g/dL (confirmed by repeat testing)	Maintain dose  Interrupt the administration of tofacitinib until haemoglobin values have normalised

XELJANZ SmPC August 2018.

- ALC, absolute lymphocyte count; ANC, absolute neutrophil count.