



# **Tofacitinib: νέα θεραπευτική προσέγγιση στην RA με στόχο το ενδοκυττάριο μονοπάτι JAK-STAT**



Συνέδριο ΕΠΕΜΥ  
4 Ιουν, Ρόδος

Δαούσης Δημήτρης  
Επίκουρος καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

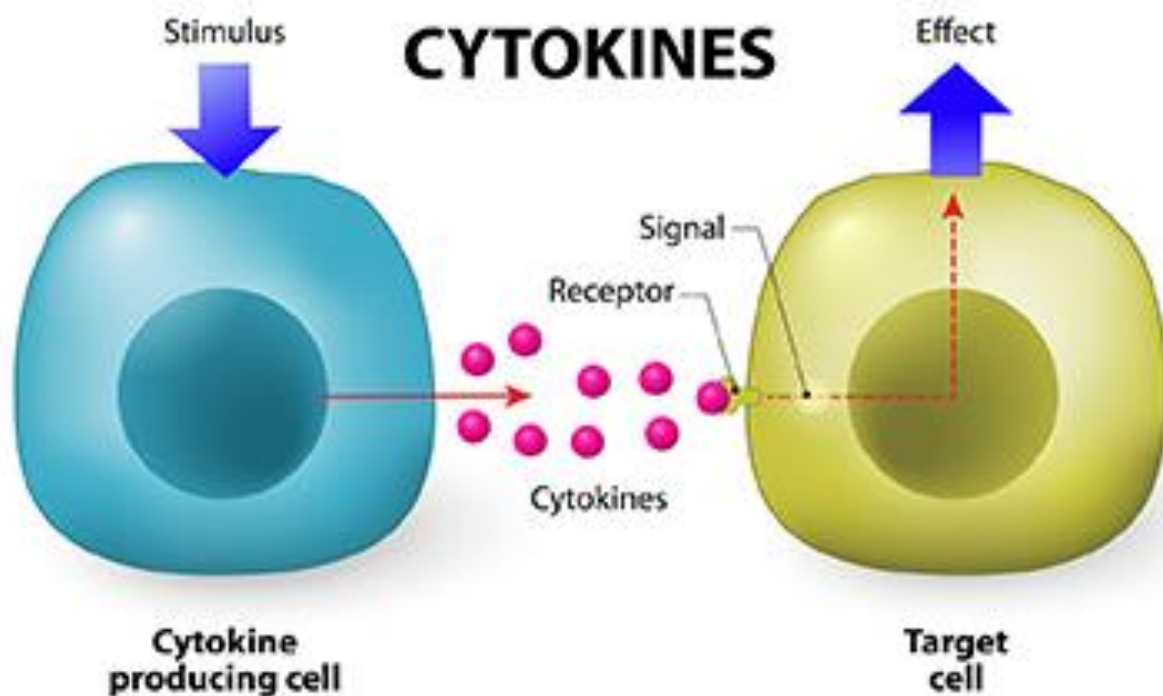
# Σύγκρουση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή για ομιλίες και συμμετοχή σε advisory boards από τις εταιρείες Pfizer, Novartis, BMS, MSD, Jansen, UCB

*Οι απόψεις που εκφράζονται σε αυτή την παρουσίαση ανήκουν στον ομιλητή και δεν εκφράζουν απαραίτητα τις απόψεις της εταιρείας.*

*Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να συμβουλευέσθε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.*

# Οι κυτταροκίνες συμβάλουν στην επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και στη ρύθμιση πολλών βιολογικών διεργασιών



Αντι-φλεγμονώδη

Χημειοτακτική

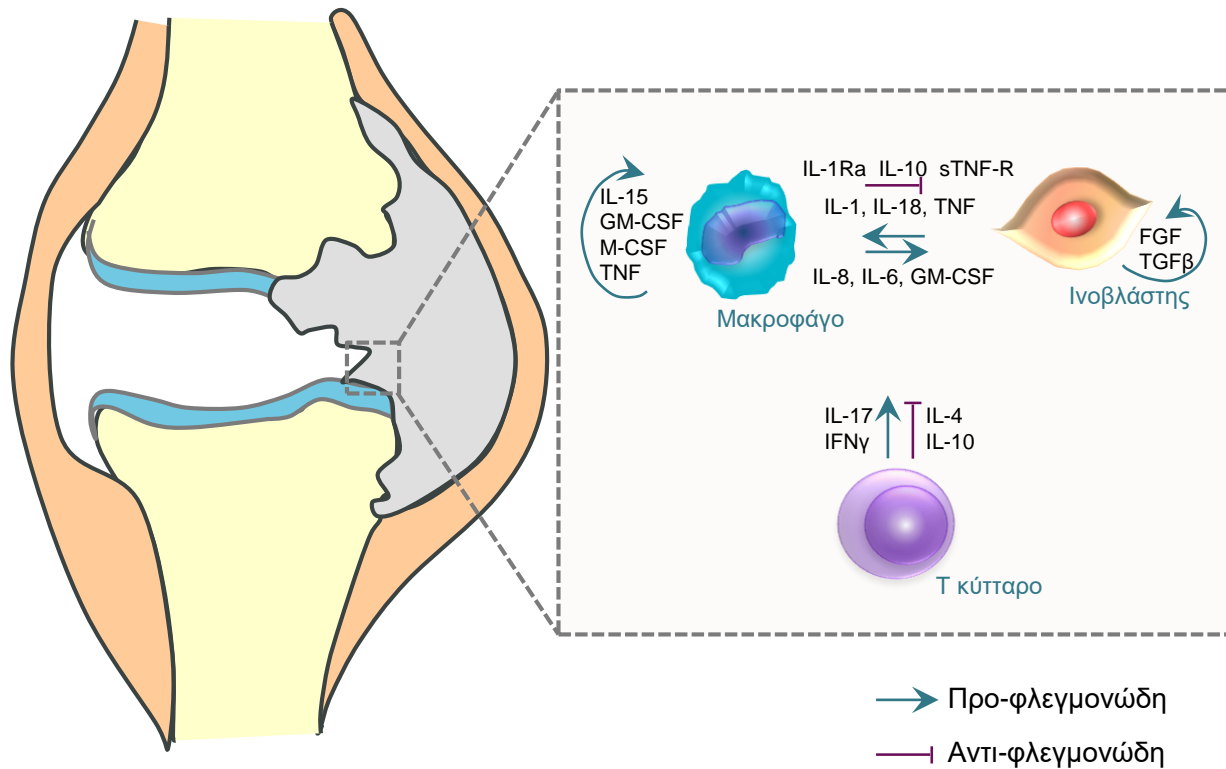
Ανάπτυξη και διαφοροποίηση

Αιμοποιητικά

Ανοσο-ρυθμιστική

Φλεγμονώδη

# Οι κυτταροκίνες εμπλέκονται σε κάθε φάση της παθογένειας της ΡΑ



Επιστράτευση κυττάρων<sup>1</sup>  
 TNF, IL-1, IL-6, IL-18,  
 VEGF, χημειοκίνες

Διατήρηση και  
 επιβίωση κυττάρων<sup>1</sup>  
 IFNα/β, IL-15, TNF

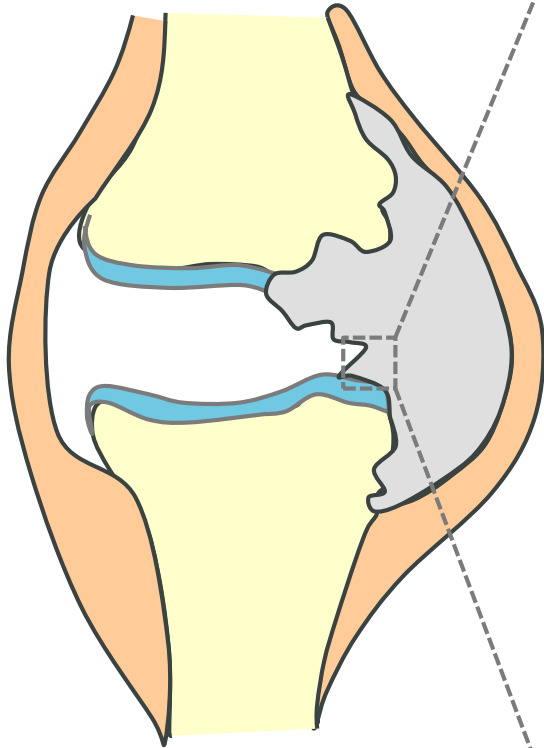
Ανοσολογική ενεργοποίηση και  
 οργάνωση<sup>1</sup>  
 IL-23, IL-27, IL-12, IL-15,  
 IL-18, χημειοκίνες, LTα

Απόκριση ιστών<sup>1,2</sup>  
 IL-17, BMPs, RANKL,  
 TGFβ, TNF, IL-1

BMP: οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες, FGF: αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών GM-CSF: παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μακροφάγων, IFN: ιντερφερόνη IL: ιντερλευκίνη, LT, λεμφοτοξίνη? RANKL: συνδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κάρππα-B, TGF: Αυξητικός παράγοντας όγκου, TNF: παράγοντα νέκρωσης όγκου, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας.

1. McInnes IB, Liew FY. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005;1:31–39. 2. Schett G, et al. *Arthritis Rheum* 2008;58:2936–2948. Figure adapted from Gonzalez-Rey E, et al. *Nat Rev Immunol* 2007;7:52–63, and Firestein GS. *Nature* 2003;423:358.

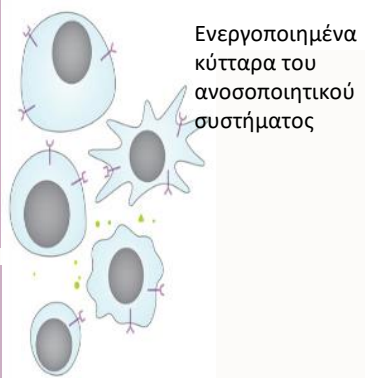
# Ο κύκλος της φλεγμονής



**2** Οι κυτταροκίνες ενεργοποιούν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, χρησιμοποιώντας TNF, IL-17, IL-22 κ.λπ

**1** Οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επιστρατεύουν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στον αρθρικό υμένα

**5** Περαιτέρω επιστράτευση και ενεργοποίηση κυττάρων

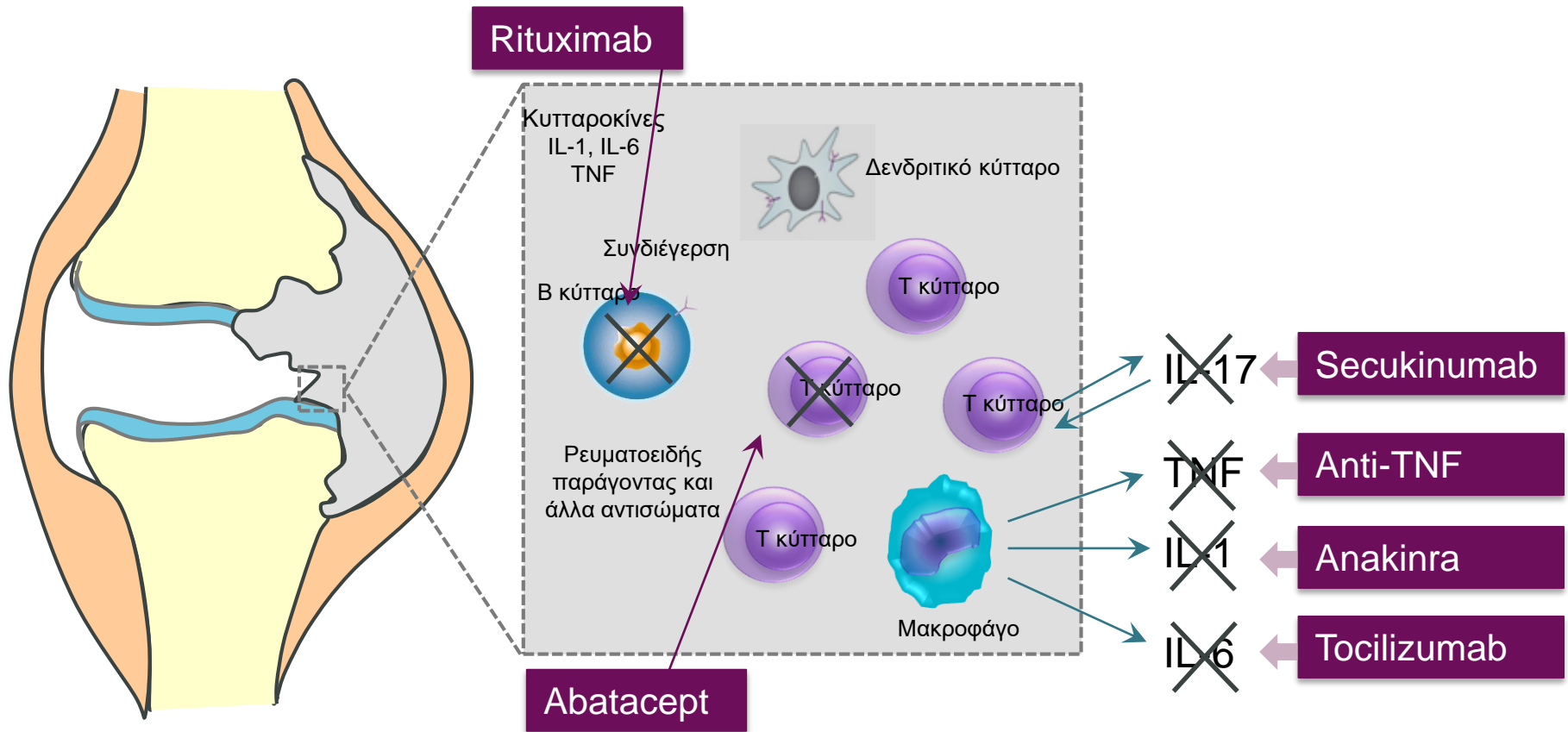


**3** Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αποκρίνονται με την απελευθέρωση κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των TNF, IL-15, VEGF, IL-6, IL-17, κλπ



**4** Παραγωγή περαιτέρω προ-φλεγμονωδών σημάτων από ιστούς όπως ο οστεώνας

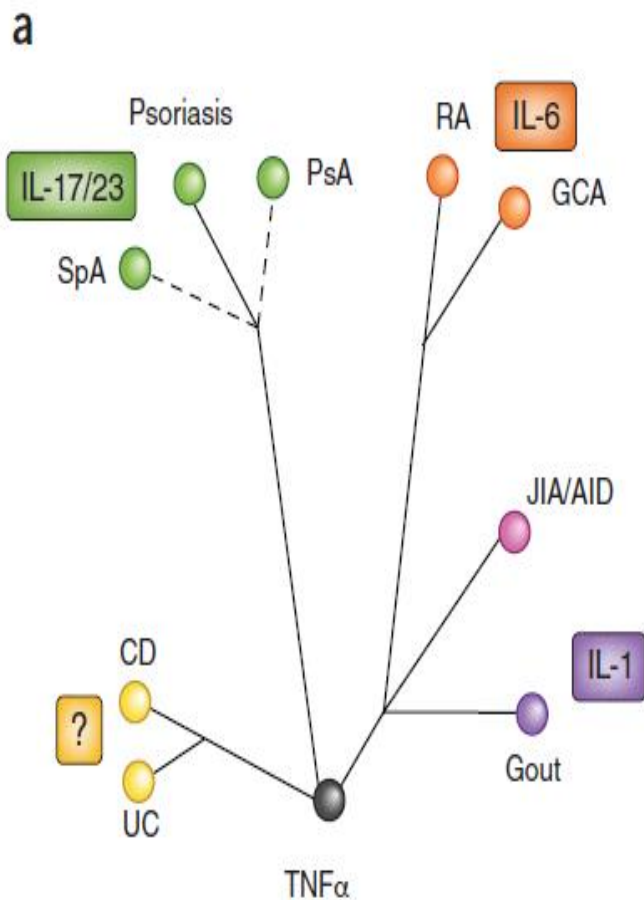
# Υπάρχουν αρκετοί εξωκυτταρικοί στόχοι



Οι βιολογικοί παράγοντες στοχεύουν τα εξωκυτταρικά συστατικά του καταρράκτη της φλεγμονής

# Toward a cytokine-based disease taxonomy

Georg Schett, Dirk Elewaut, Iain B McInnes, Jean-Michel Dayer & Markus F Neurath

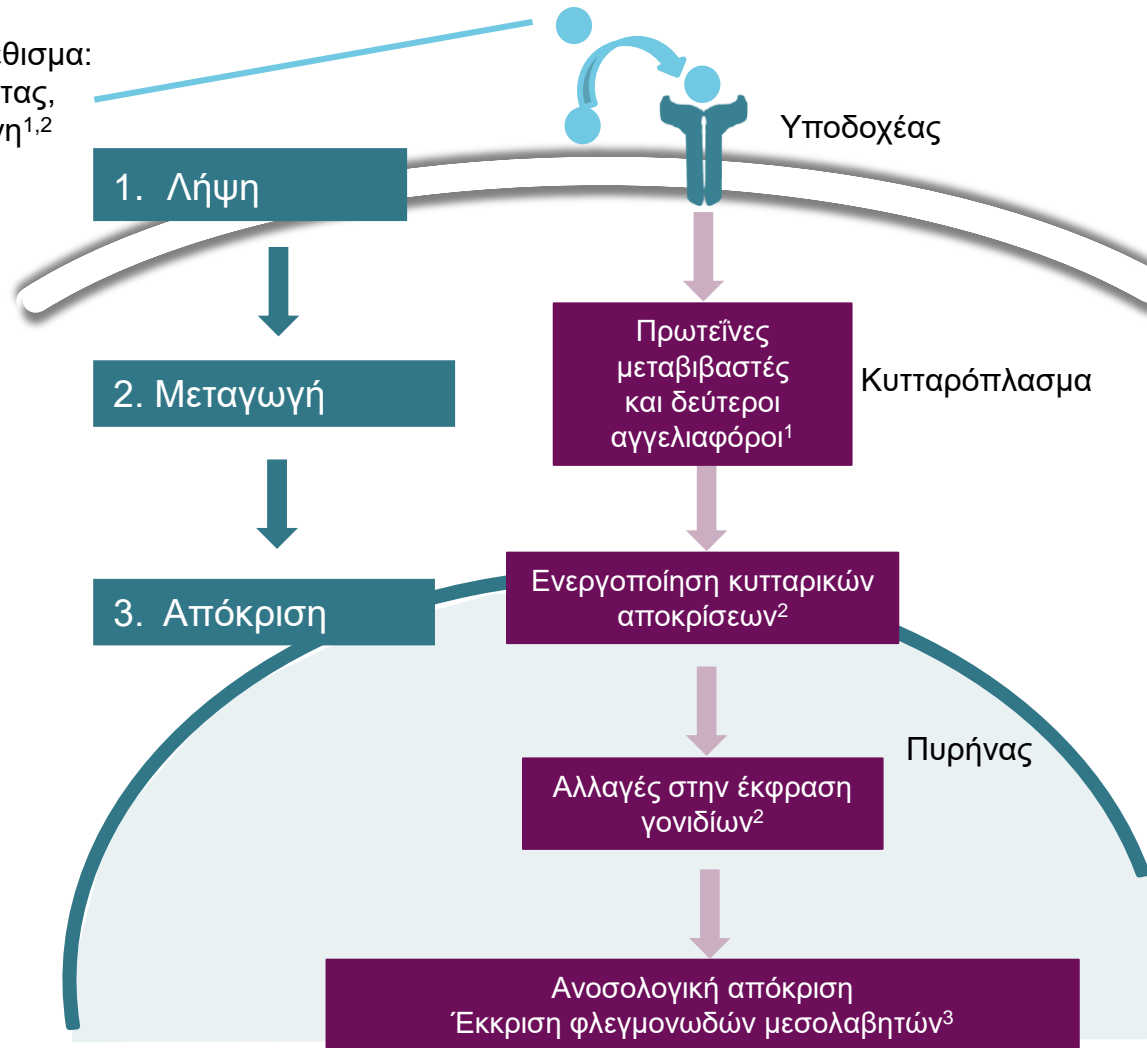


**b**

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
Giant cell arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
JIA/AID	Green	Green	Green	Grey	Grey
Gout	Light Green	Grey	Green	Grey	Grey
Crohn's disease	Green	Grey	Grey	Light Green	Red
Ulcerative colitis	Green	Grey	Grey	Grey	Grey
Psoriasis	Green	Grey	Grey	Green	Green
Psoriatic arthritis	Green	Grey	Grey	Light Green	Light Green
Ankylosing spondylitis	Green	Grey	Grey	Light Green	Light Green
Multiple sclerosis	Red	Grey	Grey	Grey	Light Green
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Rilonacept	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secucinumab*

# Από εξωκυττάρια σε ενδοκυττάρια: Μεταγωγή σήματος

Περιβαλλοντικό ερέθισμα:  
αυξητικός παράγοντας,  
ορμόνη, κυτταροκίνη<sup>1,2</sup>

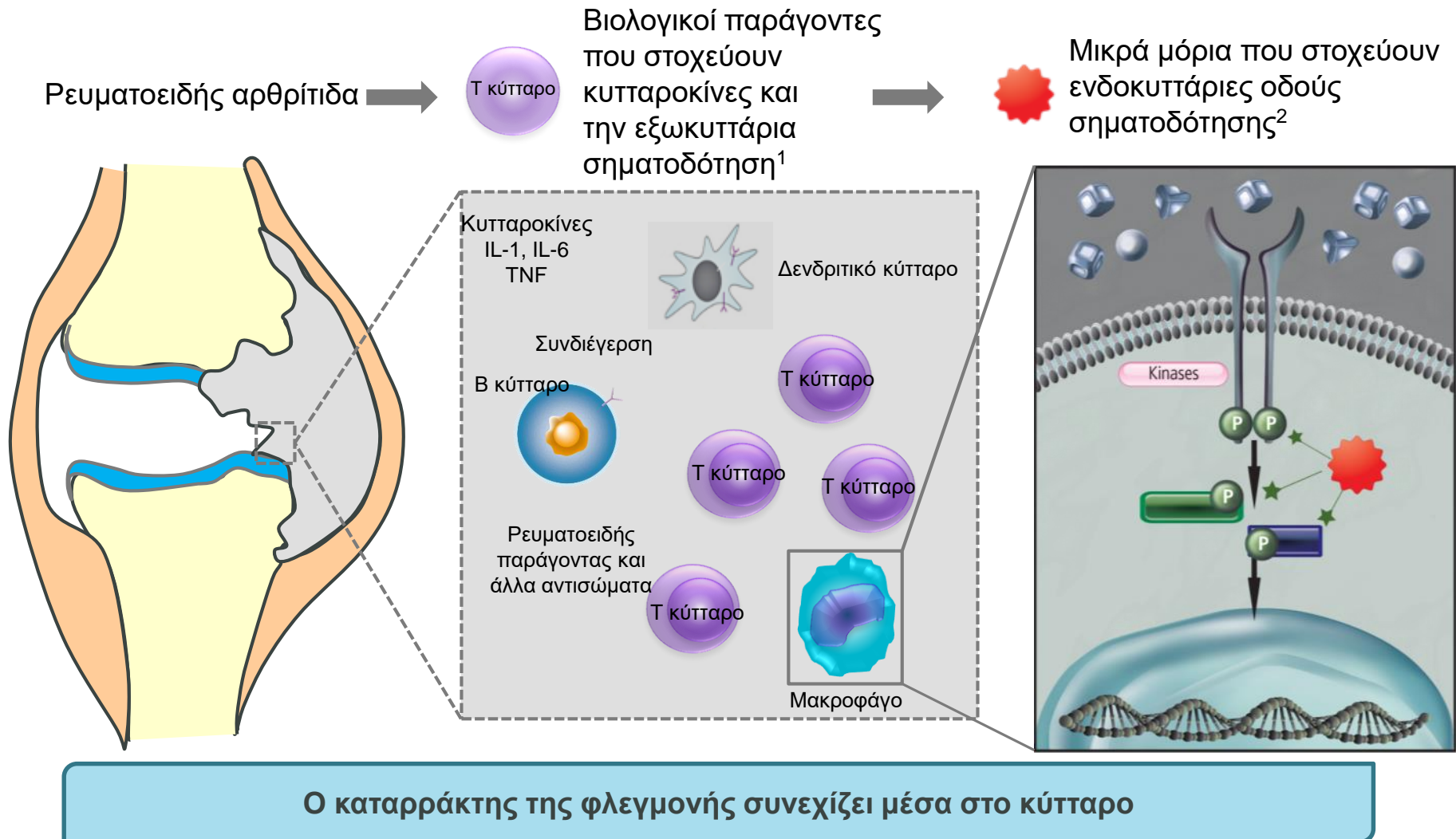


1. Scatizzi JC, et al. In: Firestein GS, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.

2. Murphy K, et al. In: Janeway's *Immunobiology*. 7th ed. NY: Garland; 2008:1–38. 3. Mavers M, et al. *Curr Rheum Rep* 2009;11:378–385.



# Τα ενδοκυττάρια μονοπάτια μπορούν να στοχευθούν από μικρά μόρια



IL: ιντερλευκίνη, P: φωσφορικό άλας, TNF, παράγοντας νέκρωσης όγκου.

1. Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):3-5. 2. Mócsai et al. *BMC Medicine* 2014, 12:43.

Figure adapted from <http://www.medical-artist.com/scientific-illustrations.html>.

# Cytokine receptor super-families: Transmitting information to the cell

Type I/II  
cytokine  
receptor<sup>1</sup>

IL-2, IFNs

TNFR<sup>1</sup>

TNF

Toll/IL-1R<sup>2</sup>

IL-1

GPCR<sup>1</sup>

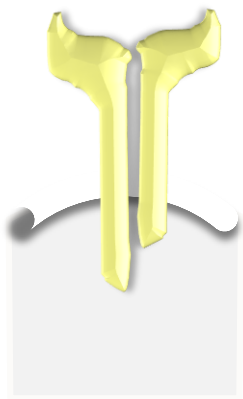
Chemokines

Receptor  
serine/  
threonine  
kinase<sup>1</sup>

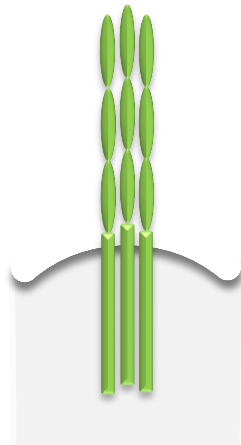
TGF $\beta$

Receptor  
tyrosine  
kinase<sup>3</sup>

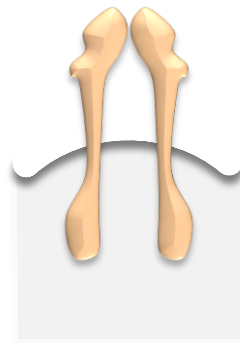
PDGF



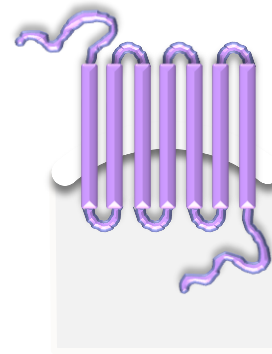
NI



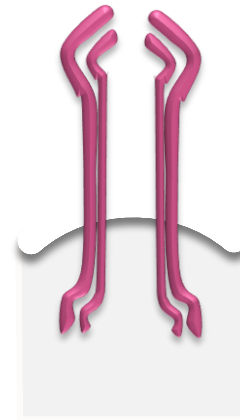
NI



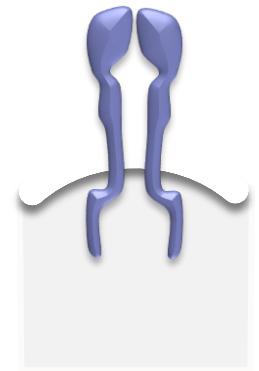
NI



NI



I



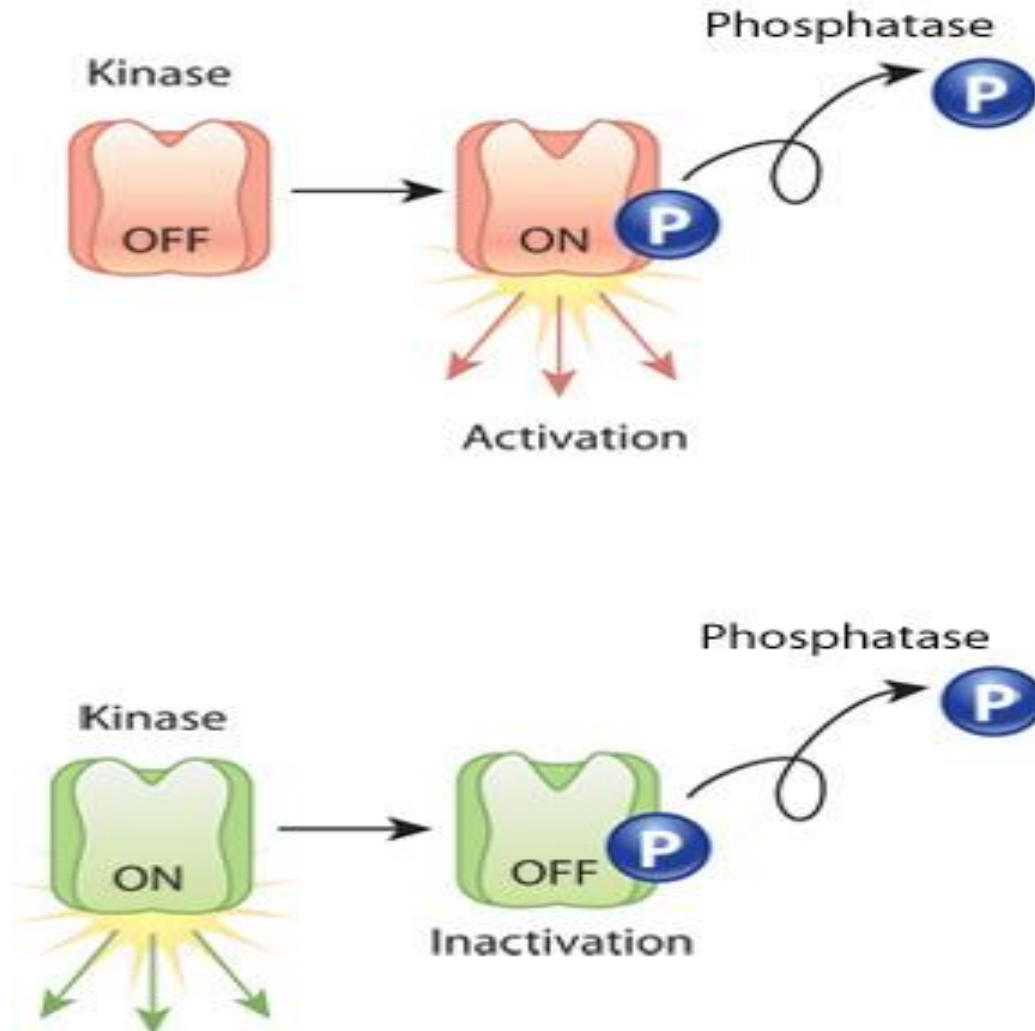
I

Many cytokine receptors lack intrinsic kinase activity

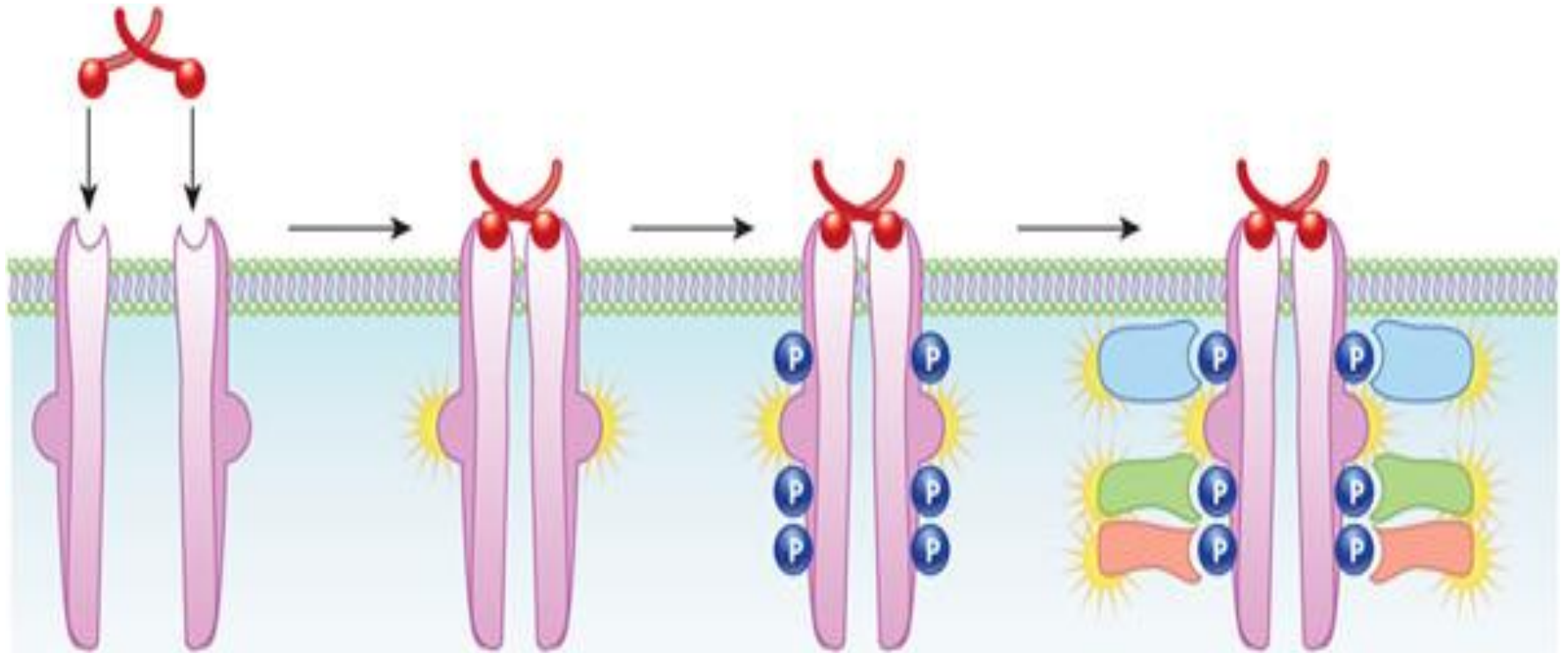
GPCR, G-protein-coupled receptor; IFN, interferon; IL, interleukin; I, intrinsic; NI, non-intrinsic; PDGF, platelet-derived growth factor; TGF, tumour growth factor; TNF, tumour necrosis factor; TNFR, tumour necrosis factor receptor.

1. Murphy K, et al. *Janeway's Immunobiology*. 7th ed. NY: Garland; 2008. 2. McInnes IB. In: Firestein GS, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:367–377. 3. Schlessinger J. *Cell* 2000;103:211–225. Figure from Baker SJ, et al. *Oncogene* 2007;26:6724–6737.

# Οι πρωτεΐνες ενεργοποιούνται με φωσφορυλίωση....



# Πως μεταδίδεται το ενδοκυττάριο μήνυμα σε υποδοχείς που δρουν ως κινάση τυροσίνης...



# Cytokine receptor super-families: Transmitting information to the cell

Type I/II  
cytokine  
receptor<sup>1</sup>

IL-2, IFNs

TNFR<sup>1</sup>

TNF

Toll/IL-1R<sup>2</sup>

IL-1

GPCR<sup>1</sup>

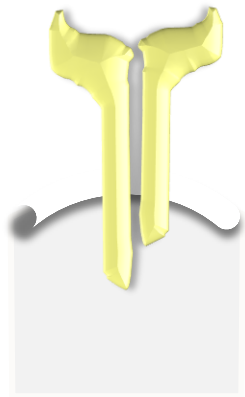
Chemokines

Receptor  
serine/  
threonine  
kinase<sup>1</sup>

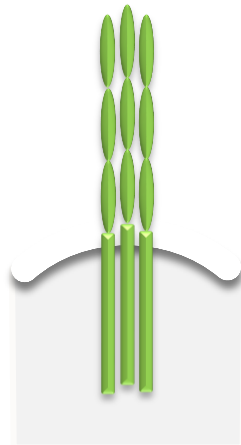
TGF $\beta$

Receptor  
tyrosine  
kinase<sup>3</sup>

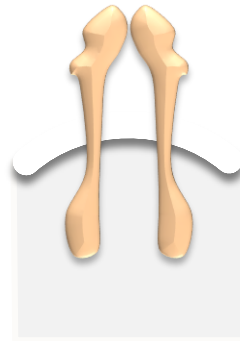
PDGF



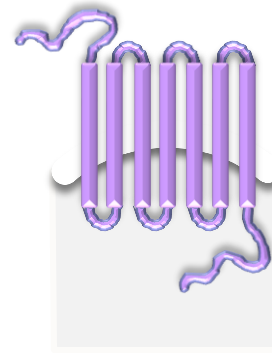
NI



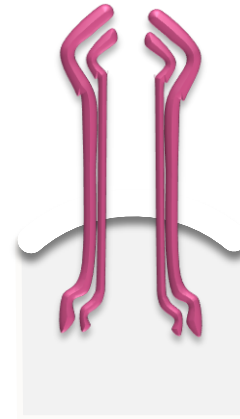
NI



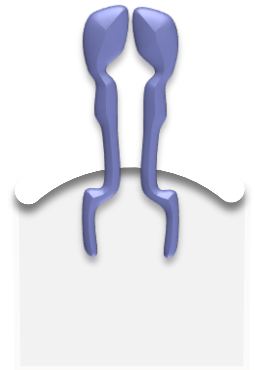
NI



NI



I



I

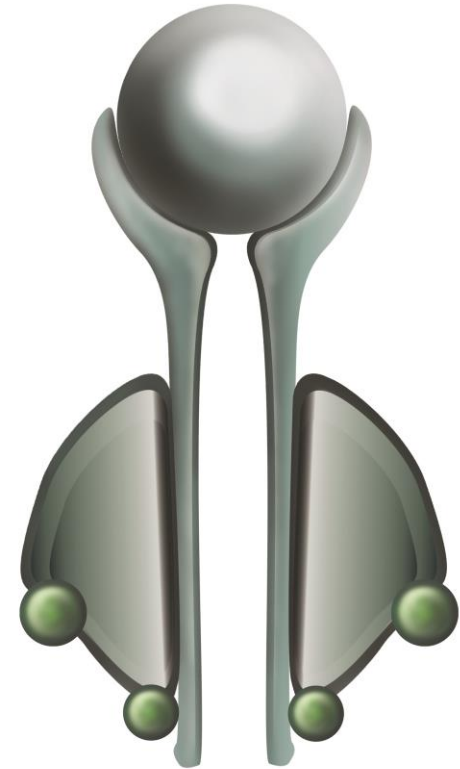
Many cytokine receptors lack intrinsic kinase activity

GPCR, G-protein-coupled receptor; IFN, interferon; IL, interleukin; I, intrinsic; NI, non-intrinsic; PDGF, platelet-derived growth factor; TGF, tumour growth factor; TNF, tumour necrosis factor; TNFR, tumour necrosis factor receptor.

1. Murphy K, et al. *Janeway's Immunobiology*. 7th ed. NY: Garland; 2008. 2. McInnes IB. In: Firestein GS, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:367–377. 3. Schlessinger J. *Cell* 2000;103:211–225. Figure from Baker SJ, et al. *Oncogene* 2007;26:6724–6737.

# Κινάσες της οικογένειας Janus (JAKs)

- Μία υποομάδα των ανεξάρτητων από υποδοχείς πρωτεϊνικών κινάσων τυροσίνης<sup>1,2</sup>
  - **JAK1, JAK2, JAK3, and TYK2**
- Χαρακτηρίζονται από δύο γειτονικά τμήματα κινάσης (JH1 και JH2)<sup>3</sup>
- Εμπλέκονται στην κυτταρική ανάπτυξη, την επιβίωση, την εξέλιξη και τη διαφοροποίηση των κυττάρων<sup>1</sup>
- Απαραίτητες για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και του αιμοποιητικού συστήματος<sup>1</sup>



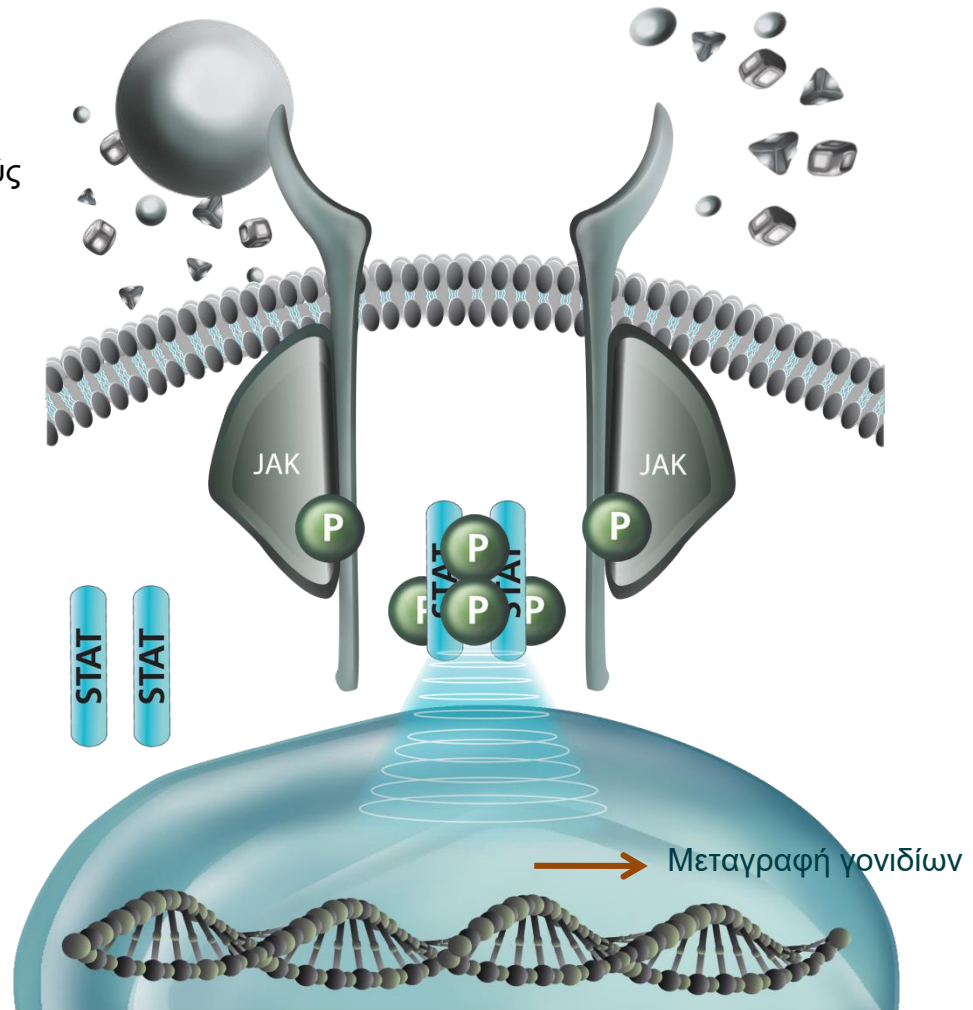
JAK, Janus family kinase; TYK2, tyrosine kinase 2.

1. Ghoreschi K, et al. *Immunol Rev* 2009;228:273–287. 2. Wilks AF. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1603–1607. 3. Thomas SJ, et al. *Br J Cancer* 2015; 113:365–371.

# Η δέσμευση των υποδοχέων κυτταροκίνης ενεργοποιεί τα μονοπάτια σηματοδότησης JAK

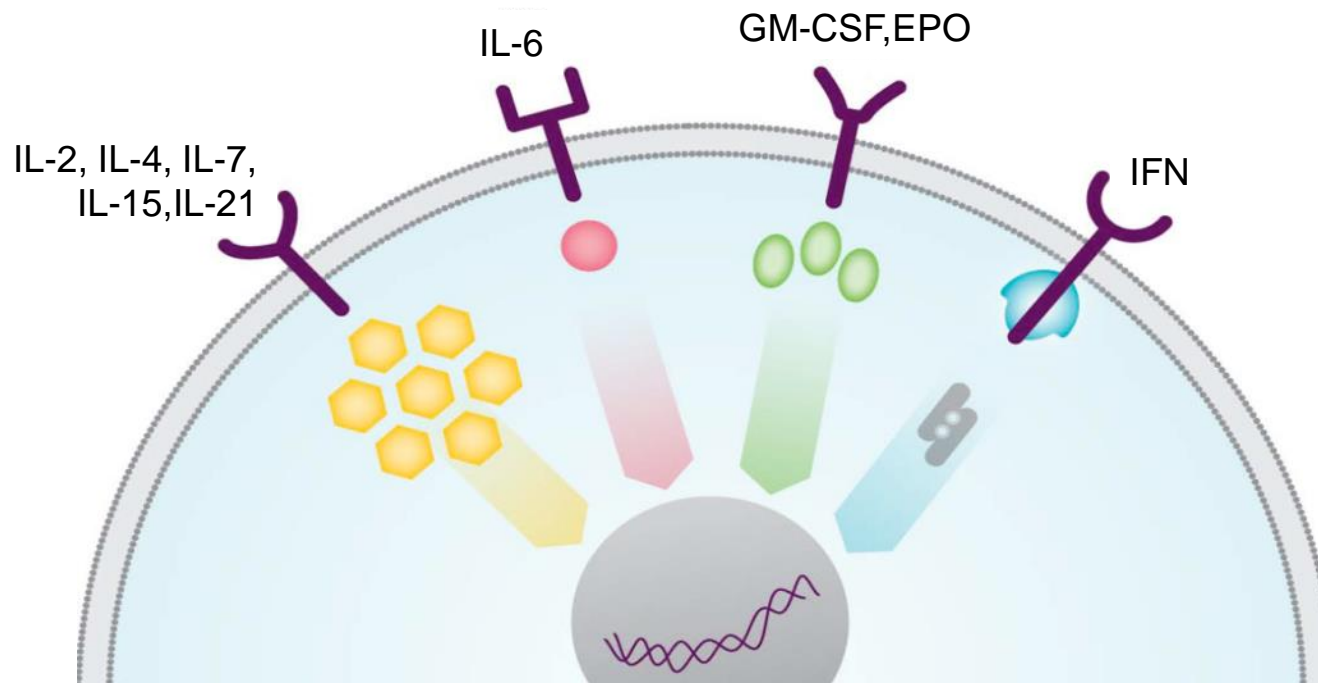
- Ταχεία μετάδοση σήματος από τη μεμβράνη στον πυρήνα:
  - Οι κυτταροκίνες δεσμεύουν τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς που συνδέονται με τις JAK
- Η σύνδεση ενεργοποιεί τις JAK
- Οι JAK φωσφορυλιώνουν τους υποδοχείς
- Οι STAT δεσμεύονται στους υποδοχείς
- Οι JAK φωσφορυλιώνουν τις STAT
- Οι STAT μεταφέρονται στον πυρήνα
- Οι STAT δεσμεύουν DNA και ενεργοποιούν τη μεταγραφή για την παραγωγή πρωτεϊνών που μεσολαβούν στις ανοσολογικές αποκρίσεις/ φλεγμονή

**Οι JAK ενεργοποιούν τις STAT, οι οποίες στη συνέχεια ενεργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες**



# Σηματοδότηση υποδοχέα κυτταροκινών μέσω ενδοκυττάριων κινάσων τυροσίνης

- Για μη-ενδογενείς υποδοχείς, οι σχετιζόμενες κινάσες της τυροσίνης, όπως οι JAKs, απαιτούνται για τη μετάδοση σημάτων από το εξωκυττάριο περιβάλλον στον πυρήνα<sup>1,2</sup>



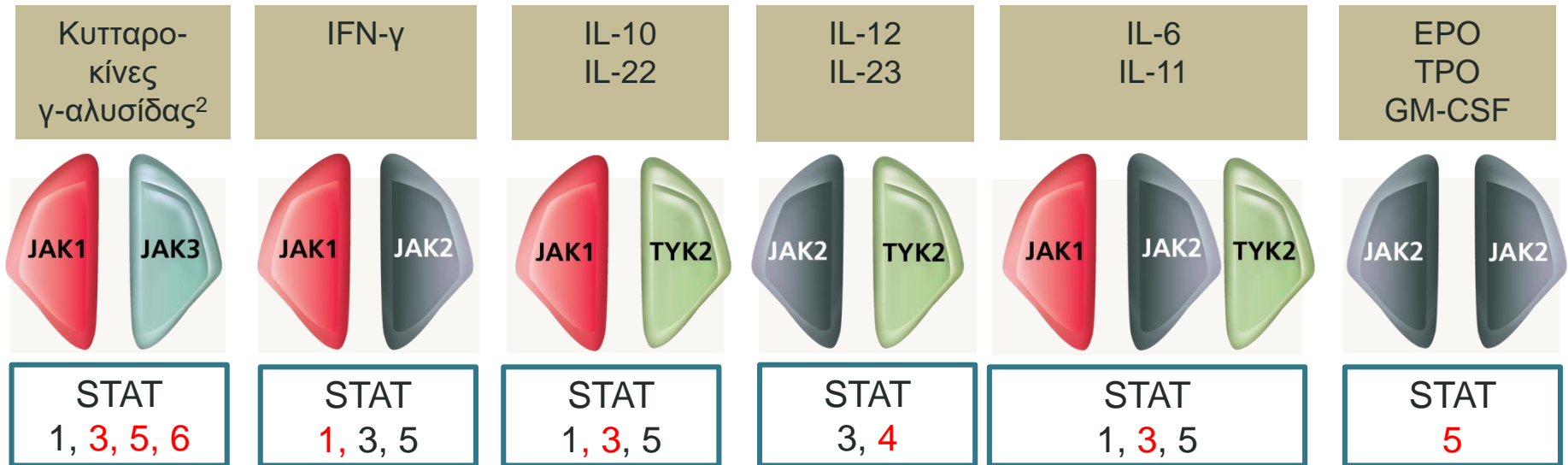
Οι JAK είναι σημαντικές για την ενδοκυττάρια μετάδοση σήματος



# Τα μονοπάτια μετάδοσης του σήματος JAK/STAT

- Υπάρχουν τέσσερα μέλη της οικογένειας JAK: JAK1, JAK2, JAK3, και TYK2

Παράδειγμα κυτταροκινών που σηματοδοτούν μέσω συνδυασμών JAK/STAT<sup>1-3</sup>



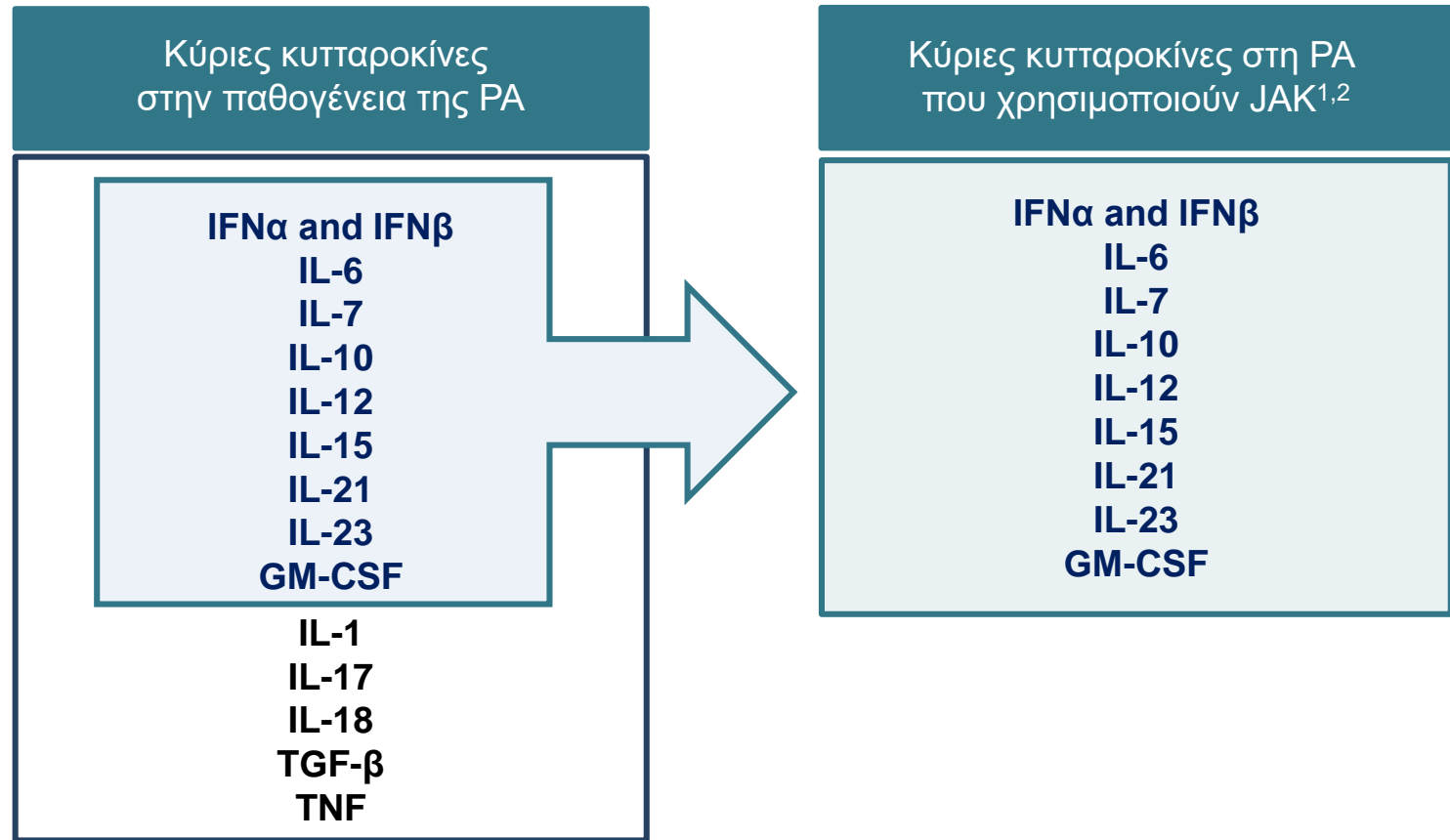
Κόκκινο = επικρατέστερες STAT

Η μελλοντική έρευνα μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη επιδράσεων της αναστολής JAK σε διαφορετικούς ασθενείς και να επιτρέψει στους γιατρούς να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με το ποιο ζεύγος JAK πρέπει να στοχεύουν σε κάθε ασθενή<sup>4</sup>

EPO:ερυθροποιητίνη? GM-CSF: παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων, IFN: ιντερφερόνη, IL: ιντερλευκίνη, JAK: κινάση Janus, STAT: μεταγωγέας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής? TPO: θρομβοποιητίνη, TYK: κινάση της τυροσίνης.

1. O'Sullivan LA, et al. *Mol Immunol* 2007;44:2497-2506. 2. Ghoreschi K, et al. *Immunol Rev* 2009;228:273-287. 3. Sanjabi S, et al. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:447-453. 4. Chizzolini C, et al. *Arthritis Res Ther* 2009;11:246.

# Ποιες κυτταροκίνες απαιτούν JAK κινάσες για την ενδοκυττάρια μετάδοση σήματος;



Ένα σημαντικό υποσύνολο προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών χρησιμοποιούν μονοπάτια JAK

GM-CSF: παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων, IPN: ιντερφερόνη, IL: ιντερλευκίνη, JAK: κινάση Janus, TGF: τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας, TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκου.


1. O'Sullivan LA, et al. *Mol Immunol* 2007;44:2497–2506. 2. Riese RJ, et al. *Best Pract Clin Res Rheumatol* 2010;24:513–526.

# EMA approval

## Indication:



*“XELJANZ in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded **inadequately to, or who are intolerant to one or more disease modifying anti rheumatic drugs (DMARDs)**.*

*XELJANZ can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate (see Sections 4.4, 4.5).”*  SmPC

# Tofacitinib targets JAK intracellular signalling pathways

1

Tofacitinib enters the cell and binds to the JAK phosphorylation site

2

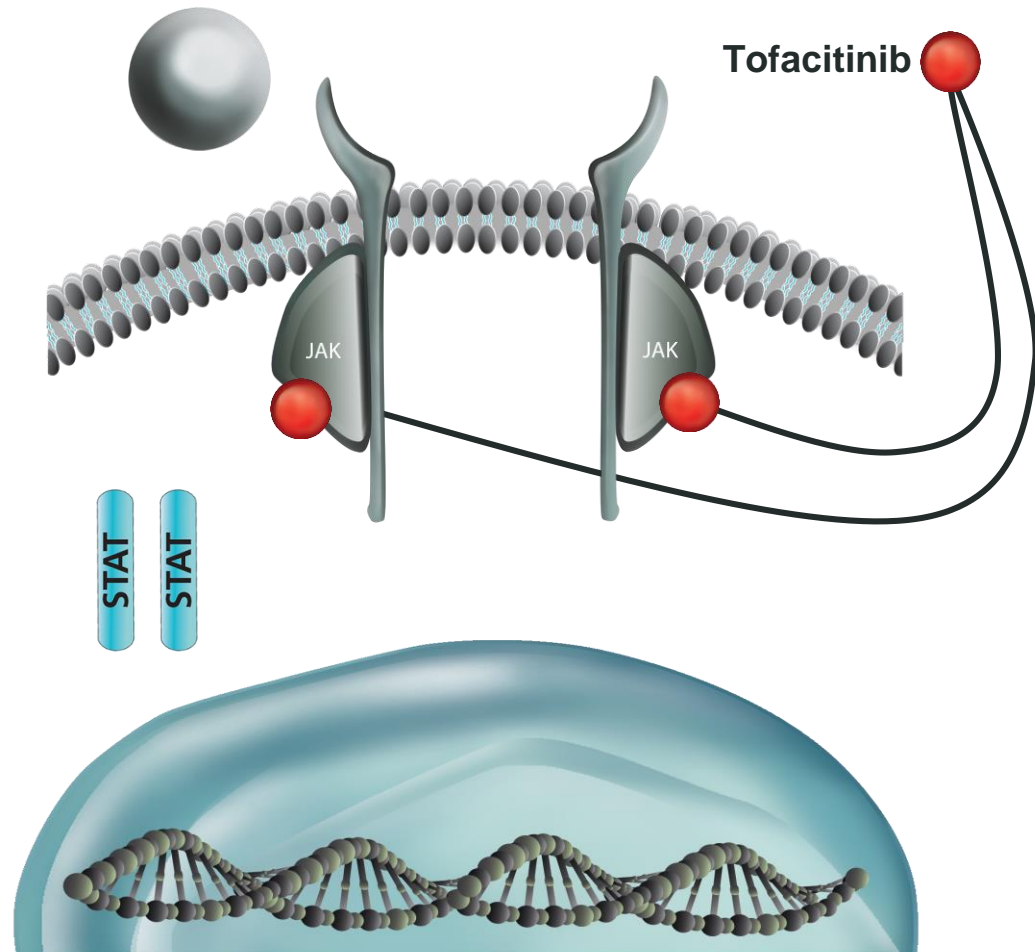
Cytokine binding to its cell surface receptor leads to receptor polymerisation<sup>1</sup>

3

Tofacitinib inhibits the autophosphorylation and activation of JAK.<sup>2</sup> JAKs cannot phosphorylate the receptors, which therefore cannot dock STATs

4

JAKs cannot phosphorylate STATs, which cannot dimerise and move to the nucleus to activate new gene transcription of inflammatory mediators



**Tofacitinib blocks the JAK signalling pathway at the point of JAK phosphorylation**

JAK, Janus kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription.

1. Shuai K, et al. *Nat Rev Immunol* 2003;3:900–911; 2. Jiang JK, et al. *J Med Chem* 2008;51:8012–8018.

# Η εξέλιξη στην θεραπευτική στρατηγική.....

**Επιλέγεις μια  
κυτταροκίνηη στόχο και  
την αναστέλλεις πολύ..**



**Αναστέλλεις ένα ενδοκυττάριο  
μονοπάτι και έτσι μπλοκάρεις  
πολλές κυτταροκίνες από λίγο...**



# A broad range of patient types were studied in the tofacitinib Phase 3 confirmatory studies

	DMARD-IR		MTX-IR		TNFi-IR
Study	ORAL Solo <sup>1</sup>	ORAL Sync <sup>2</sup>	ORAL Scan <sup>3</sup>	ORAL Standard <sup>4</sup>	ORAL Step <sup>5</sup>
Duration	6 months	12 months	24 months	12 months	6 months
Background treatment	None	Nonbiologic DMARDs	MTX	MTX	MTX
Feature	Monotherapy	Background DMARDs	X-ray	Active control (adalimumab)	TNFi failure
Patients randomised	611	795	800	717	399

Previous biologic experience: Solo (16.2%), Sync (6.6%), Scan (15.9%), Standard (7.5%). IR=inadequate responder.

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

2. Kremer J, et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–261; 3. van der Heijde D, et al. *Arth Rheum* 2013;65(3):559–570;

4. van Vollenhoven R, et al. *NEJM* 2012;367:508–519; 5. Burmester G, et al. *Lancet* 2013;381:451–460.

# Baseline characteristics overview across all studies

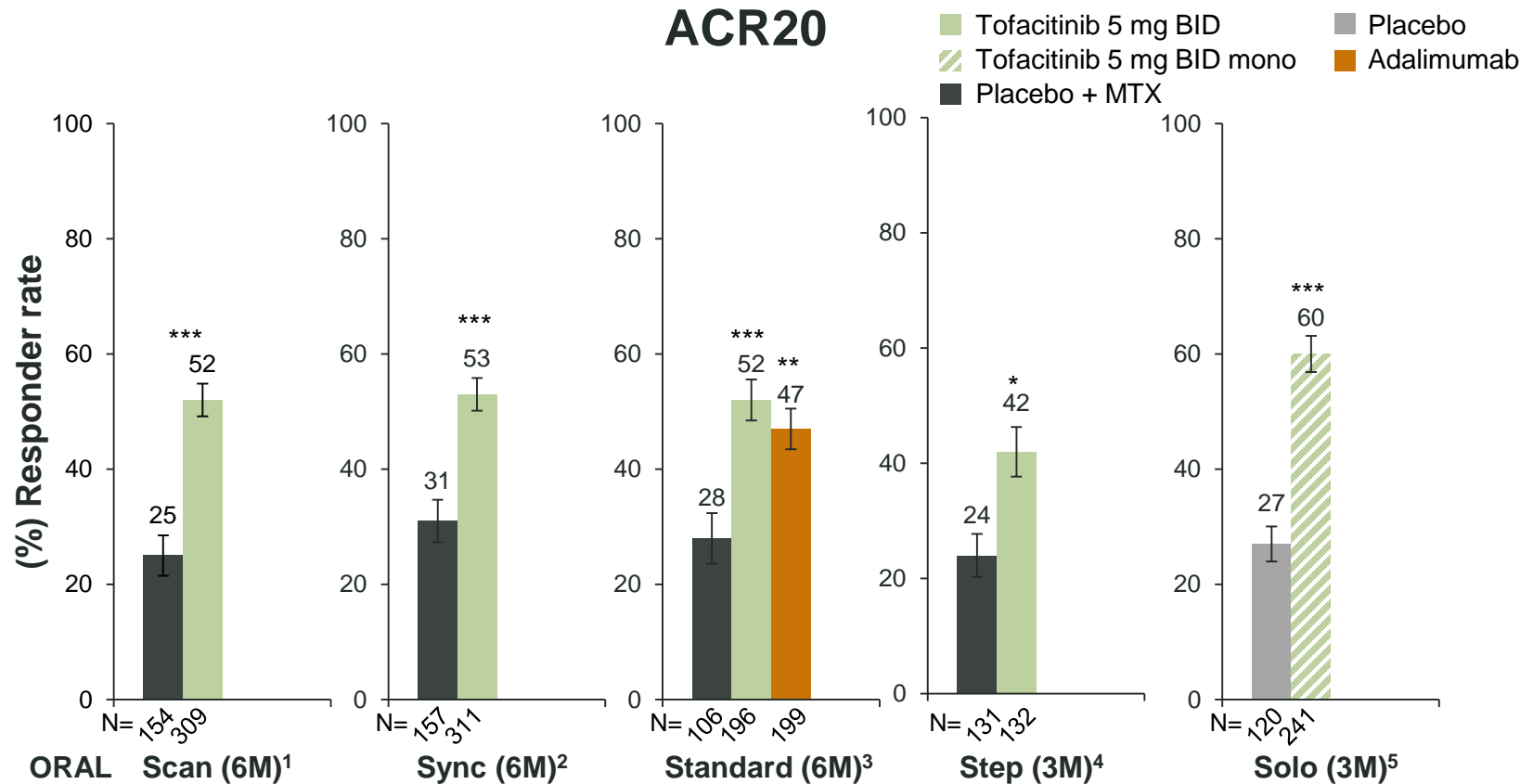
	Solo (5mg) <sup>1</sup> N=610	Standard (5mg) <sup>2</sup> N=717	Step (5mg) <sup>3</sup> N=399	Scan (5mg) <sup>4</sup> N=797	Sync (5mg) <sup>5</sup> N=792
Female (%)	85.2	85.3	85	83.8	83.3
Age, mean (years)	52.2	53	55.4	53.7	52.7
Duration of RA (years)	8.0	7.6	13	8.9	8.1
RF positive (%)	76.8*	66.8	60.6	75.2	73.9
Anti-CCP positive (%)	-	71.3	68.5	85.9	69.6
TJC (68)	29.4	28.5	28.4	24.1	25.0
SJC (66)	16.3	16.7	16.2	14.1	14.5
CRP, mg/L, mean	22.9	14.9	19.3	15.5	17.7
HAQ-DI (0-3), mean	1.53	1.5	1.6	1.41	1.44
DAS28-4(ESR), mean	6.71	6.6	6.5	6.34	6.27

CRP, C-reactive protein; DAS, Disease Activity Score; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; RF, rheumatoid factor; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.

1. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507; 2. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–519;

3. Burmester et al. *Lancet* 2013;381:451–460; 4. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–570; 5. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–261;

# ACR20 across all studies



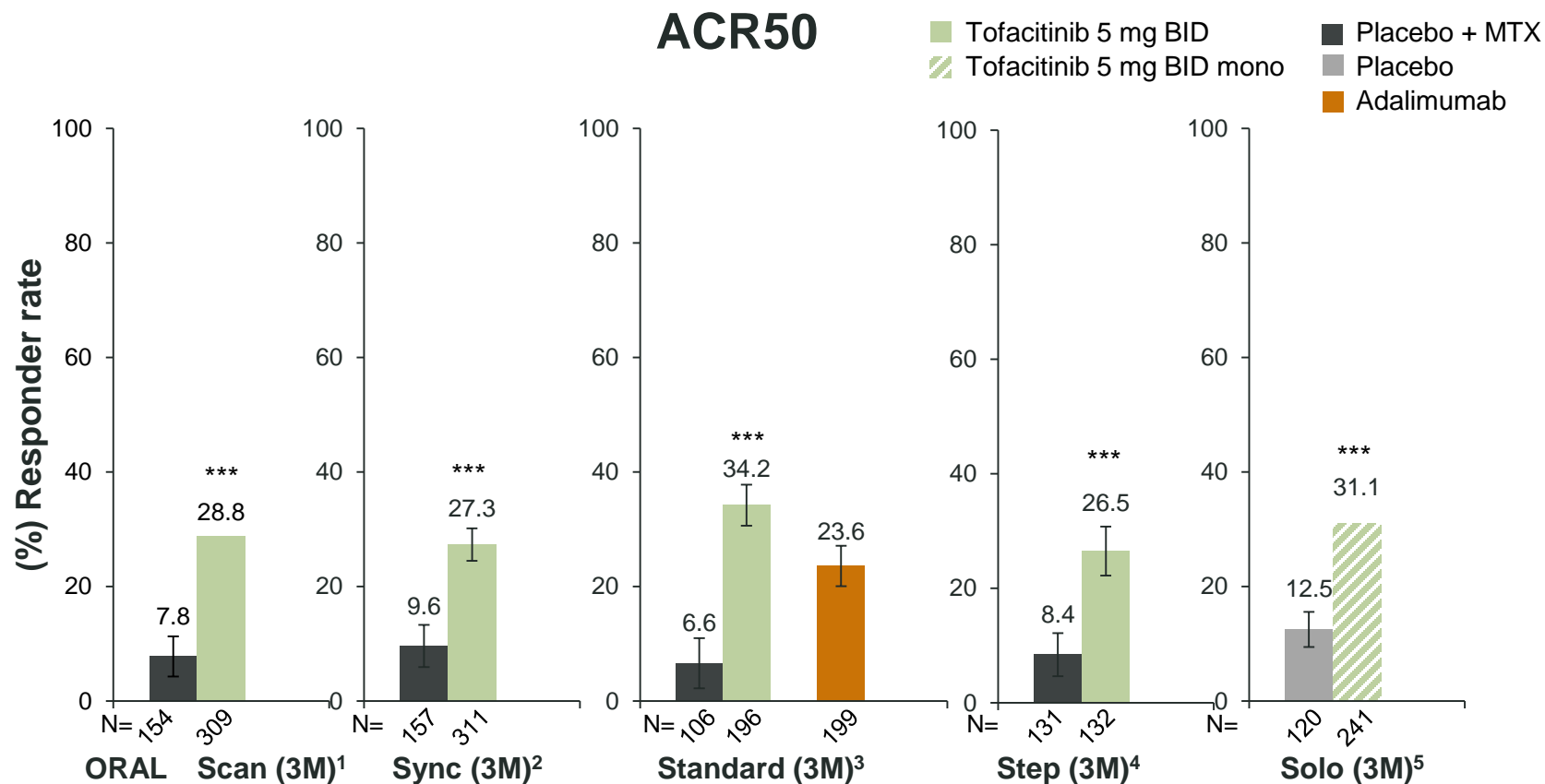
**Consistent ACR response across studies**

\*p<0.05; \*\*p<0.001; \*\*\*p<0.0001 vs placebo (unadjusted). ACR, American College of Rheumatology; BID, twice daily; MTX, methotrexate.

1. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–570; 2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–261; 3. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–519; 4. Burmester et al. *Lancet* 2013;381:451–460; 5. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507;



# ACR50 across all studies for tofacitinib 5 mg

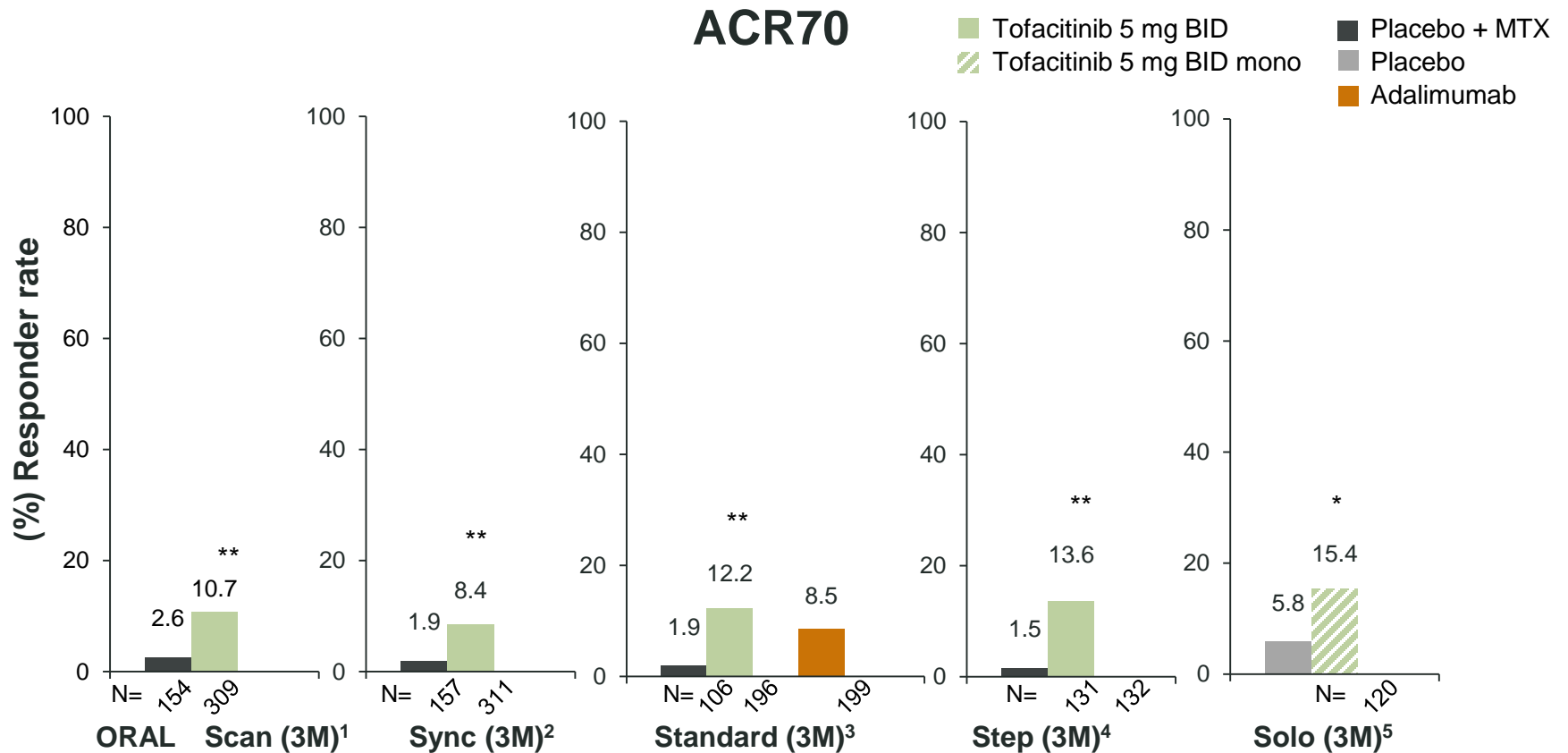


**Consistent ACR50 response for tofacitinib 5 mg BID across studies in DMARD-IR patients**

\*p<0.05; \*\*p<0.001; \*\*\*p<0.0001 vs placebo (unadjusted). ACR, American College of Rheumatology; BID, twice daily; MTX, methotrexate.

1. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–570; 2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–261; 3. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–519; 4. Burmester et al. *Lancet* 2013;381:451–460; 5. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507;

# ACR70 across all studies

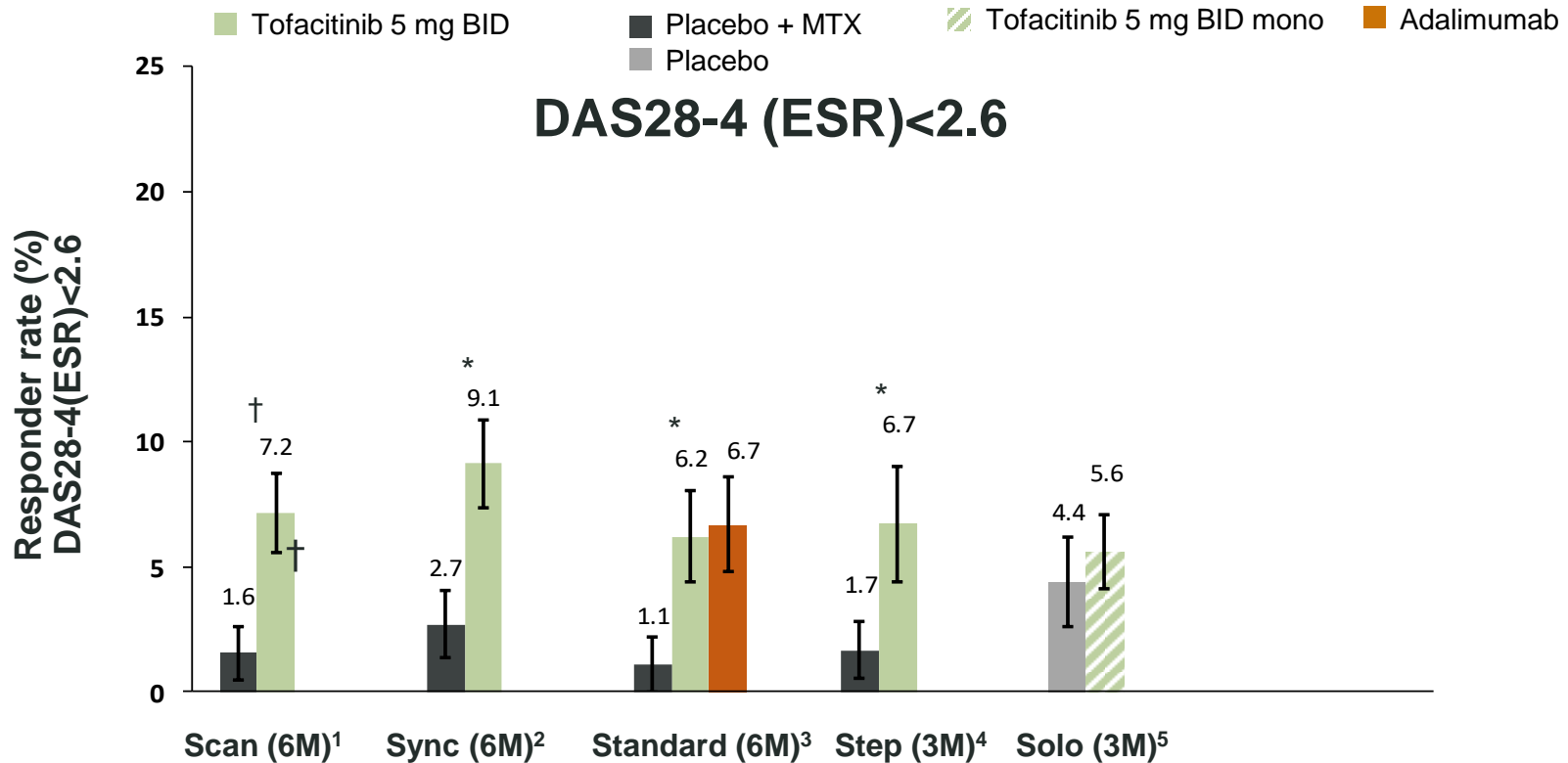


**Consistent ACR50 response for tofacitinib 5 mg BID across studies in DMARD-IR patients**

\*p<0.05; \*\*p<0.001. ACR, American College of Rheumatology; BID, twice daily; MTX, methotrexate.

1. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–570; 2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–261; 3. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–519; 4. Burmester et al. *Lancet* 2013;381:451–460; 5. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507;

# DAS28-4(ESR) responses across all studies



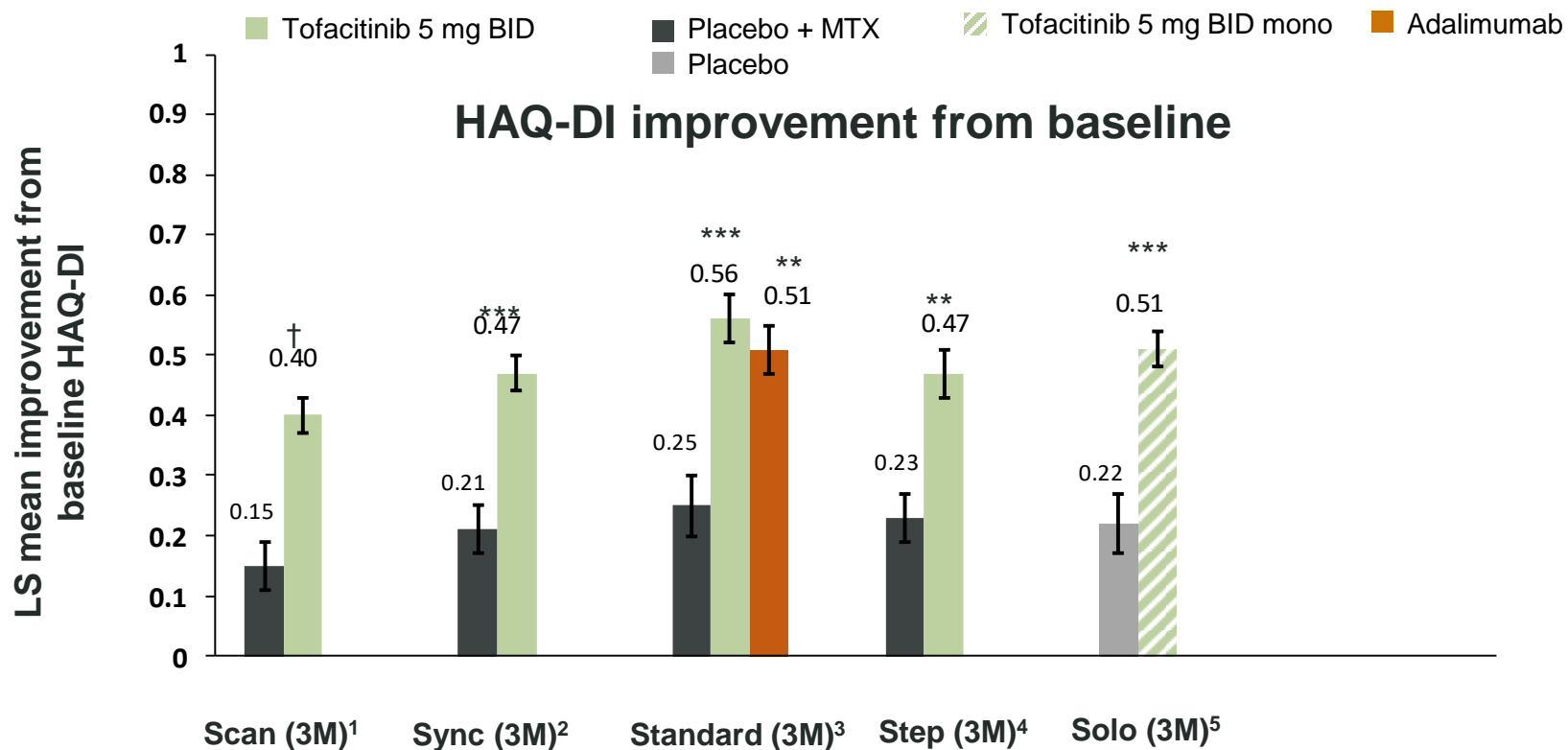
**Consistent DAS28-4(ESR) responses across studies**

\*p<0.05. †Statistical significance could not be declared in the ORAL Scan study due to the step-down procedure.

BID, twice daily; DAS, Disease Activity Score; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MTX, methotrexate

1. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–570; 2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–261; 3. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–519; 4. Burmester et al. *Lancet* 2013;381:451–460; 5. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507; 6. Lee EB et al. *N Engl J Med* 2014;370:2377–86.

# HAQ-DI responses across all studies



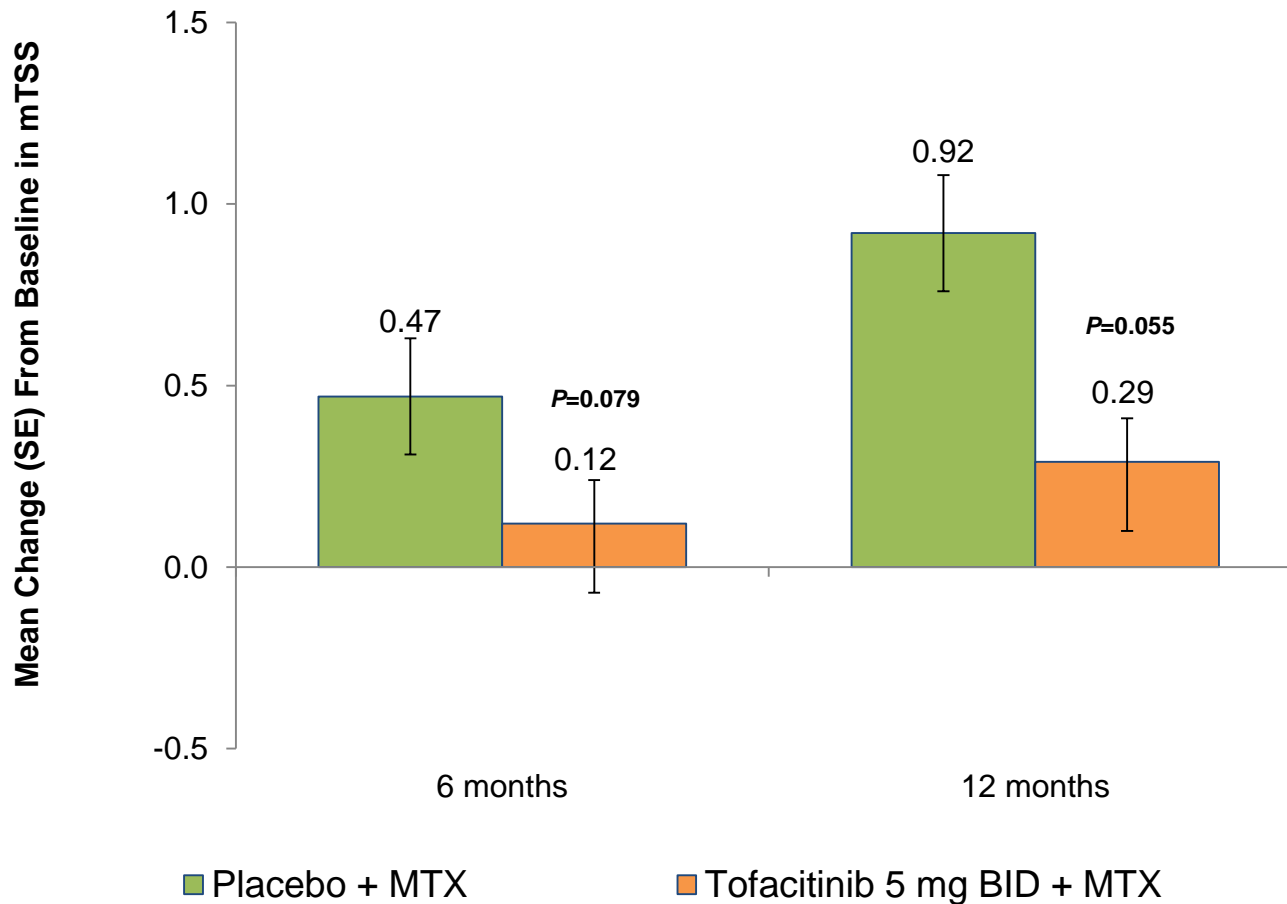
**Consistent HAQ-DI responses across studies**

\*\*p≤0.001; \*\*\*p<0.0001 vs placebo (unadjusted). †Statistical significance could not be declared in the ORAL Scan study due to the step-down procedure.

BID, twice daily; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MTX, methotrexate.

1. van der Heijde et al. *Arth Rheum* 2013;65:559–570; 2. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253–261; 3. van Vollenhoven et al. *N Engl J Med* 2012;367:508–519; 4. Burmester et al. *Lancet* 2013;381:451–460; 5. Fleischmann et al. *N Engl J Med* 2012;367:495–507;

# ORAL Scan: Radiographic Progression at 6 and 12 Months: Mean Change From Baseline in mTSS (LE)\*

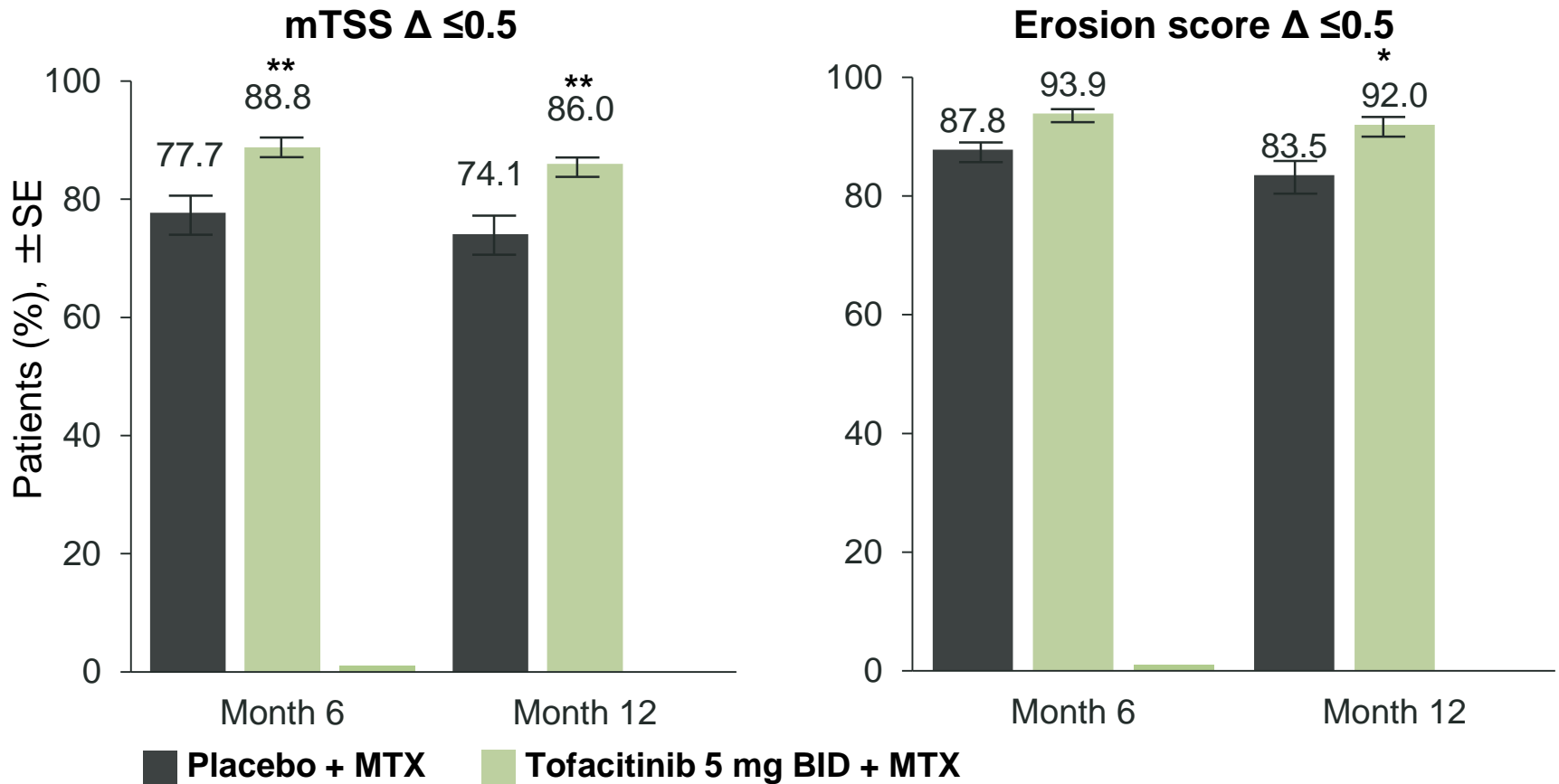


Change from baseline (LSM) — vdH mTSS (imputation using LE) §  $P < 0.05$ , †  $P < 0.001$  vs placebo.

BID=twice daily; IR=inadequate response; LE=linear extrapolation; LSM=least-square mean; mTSS=modified Total Sharp Score; MTX=methotrexate; SE=standard error; vdH=van der Heijde.

1. Van der Heijde D et al. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559-570.

# ORAL Scan: Radiographic non-progression



**A significantly greater proportion of tofacitinib + MTX patients had no radiographic progression compared with placebo + MTX**

BID, twice daily; LS, least-squares; mTSS, modified Total Sharp score; MTX, methotrexate.

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  vs. placebo.

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

# Safety summary of infections and malignancies up to 8,5 years (patients with events/100 patient-years (95% CI))

	Constant tofacitinib 5 mg twice daily † N=2342
Total patient-years of exposure, years	3623
<b>Infections</b>	
Serious infections (n=527)‡	2.3 (1.8 to 2.8)
HZ (non-serious and serious) (n=703)	3.5 (2.9 to 4.1)
HZ (serious‡) (n=53)	0.3 (0.1 to 0.5)
Disseminated/ multidermatomal HZ (n=53)	0.1 (0.0 to 0.2)
Opportunistic infection, excluding TB (n=61)	0.2 (0.1 to 0.5)
Opportunistic infection, including TB (n=97)	0.3 (0.2 to 0.6)
TB (n=36)	0.08 (0.02 to 0.2)
Mortality due to infections (n=23)	0.2 (0.1 to 0.4)
<b>Malignancies</b>	
Malignancy excluding NMSC (n=173)	0.8 (0.5 to 1.2)
NMSC (n=118)	0.4 (0.3 to 0.7)
Lung (n=32)	0.2 (0.1 to 0.4)
Breast (n=25)§	0.2 (0.1 to 0.4)
Lymphoma (n=19)¶	0.1 (0.0 to 0.3)

\* Average dosing was based on average daily dose: patients receiving <15 mg/day were assigned to the 5 mg twice daily group; patients receiving ≥15 mg/day were assigned to the 10 mg twice daily group.

† Constant dosage without prior exposure to another tofacitinib dose or adalimumab during the study; patients who switched doses were not included in this group.

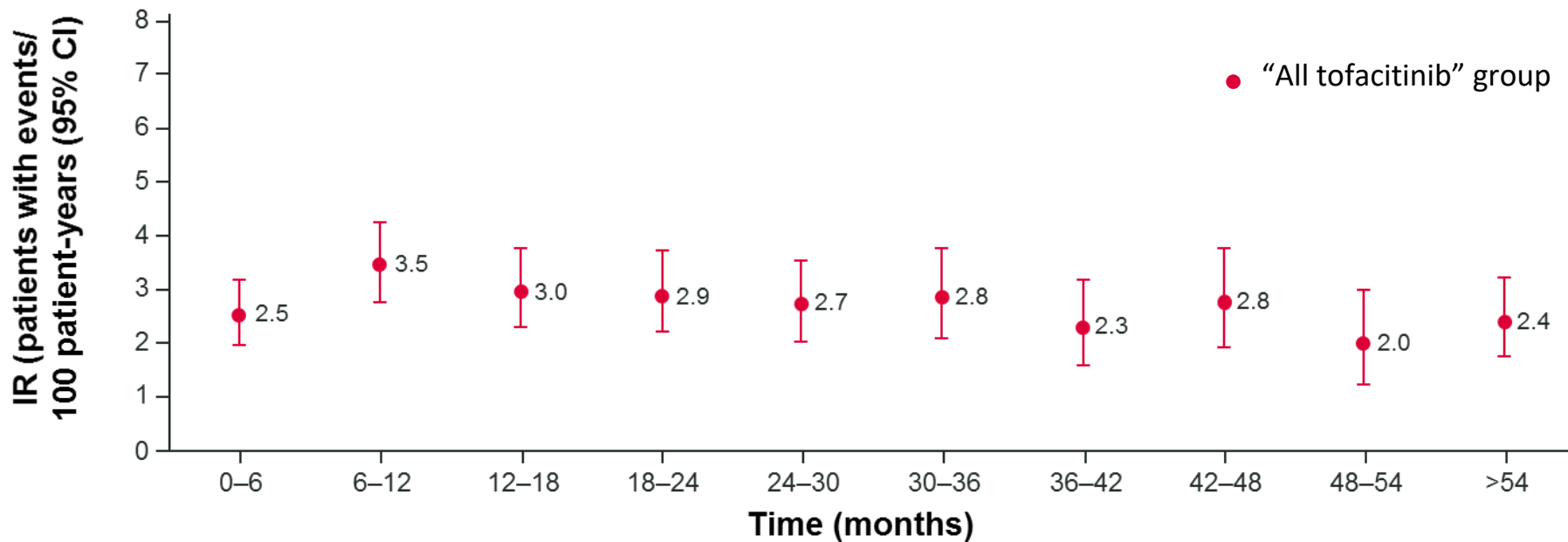
‡ Defined as requiring hospitalisation or parenteral antimicrobial therapy, or otherwise meeting SAE criteria.

§ IR calculated for female patients only; N [total patient-years' exposure]: N=5125 [16 077] (all tofacitinib); N=1863 [5701] (average tofacitinib 5 mg twice daily); N=3262 [10 377] (average tofacitinib 10 mg twice daily); N=1935 [2984] (constant tofacitinib 5 mg twice daily); N=2335 [5608] (constant tofacitinib 10 mg twice daily).

¶ Lymphoproliferative disorders/lymphoma.

HZ, herpes zoster; IR, incidence rate; n, unique number of patients with event; NA, not available; NMSC, non-melanoma skin cancer; SAE, serious adverse event; TB, tuberculosis.

# Serious Infections, IRs over time



<b>Total pt exposure (N)</b>	6,194	5,293	4,823	4,420	4,106	3,645	3,372	2,996	2,605	1,979
<b>Patients with SIE (N)</b>	71	86	67	61	51	49	36	38	22	46

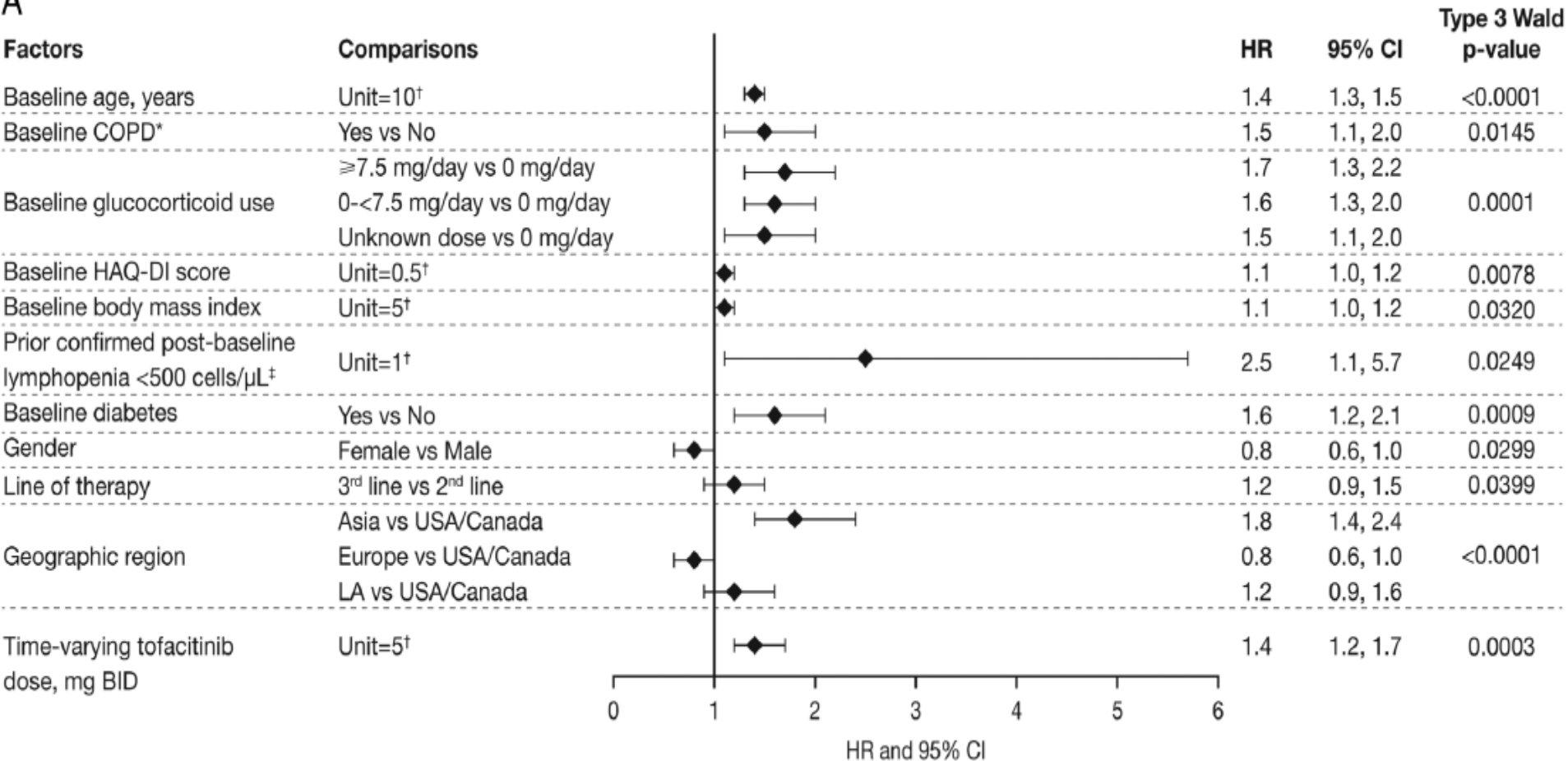
The approved dose of tofacitinib is 5 mg twice daily.



# Hazard Ratios for Serious Infections

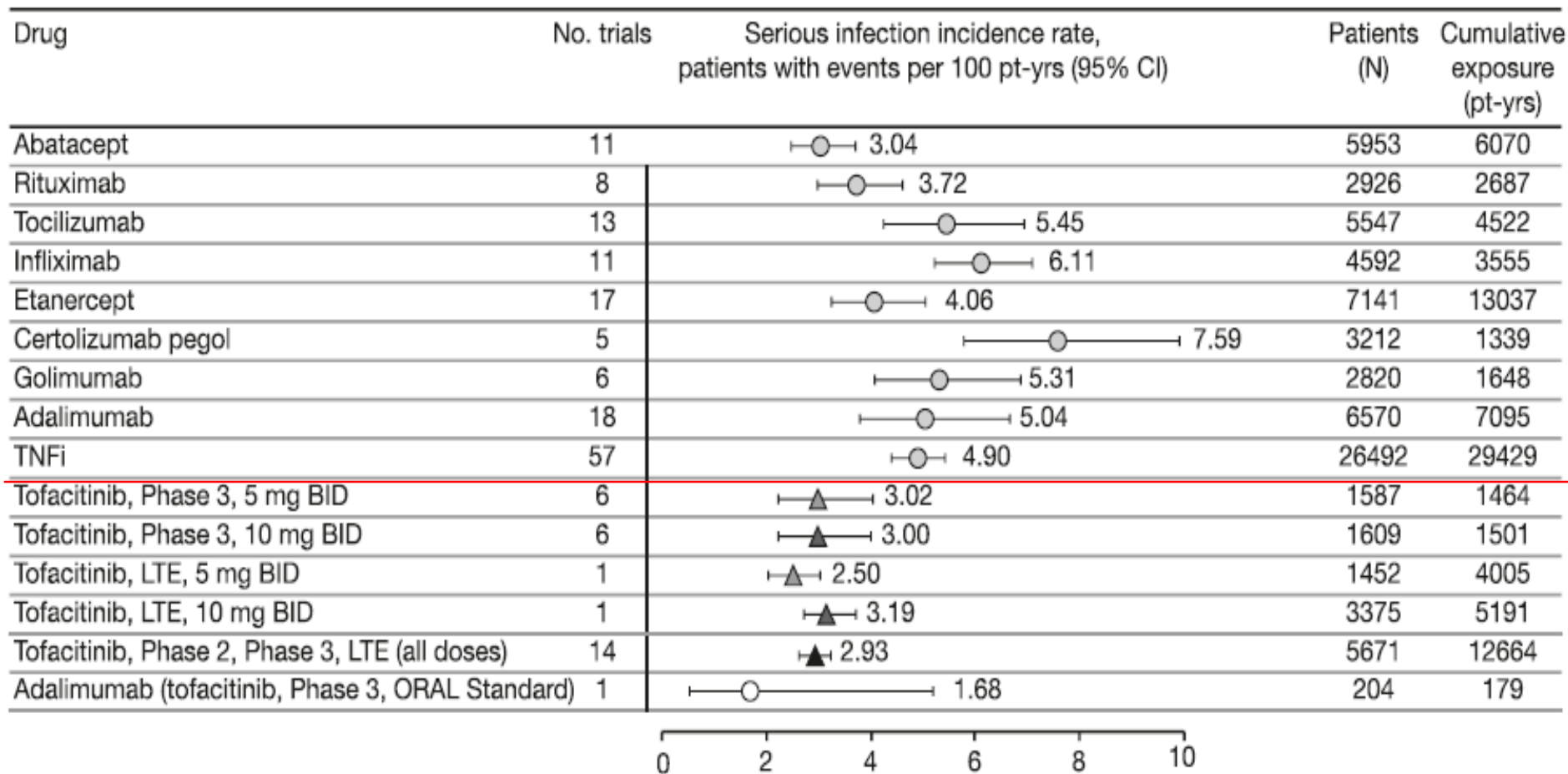
(multivariable Cox regression models, ph I–III and LTE studies)

A



The approved dose of tofacitinib is 5 mg twice daily.

# Meta-analysis of Serious Infections in Tofacitinib and Biologic DMARDs (RCT and LTE)



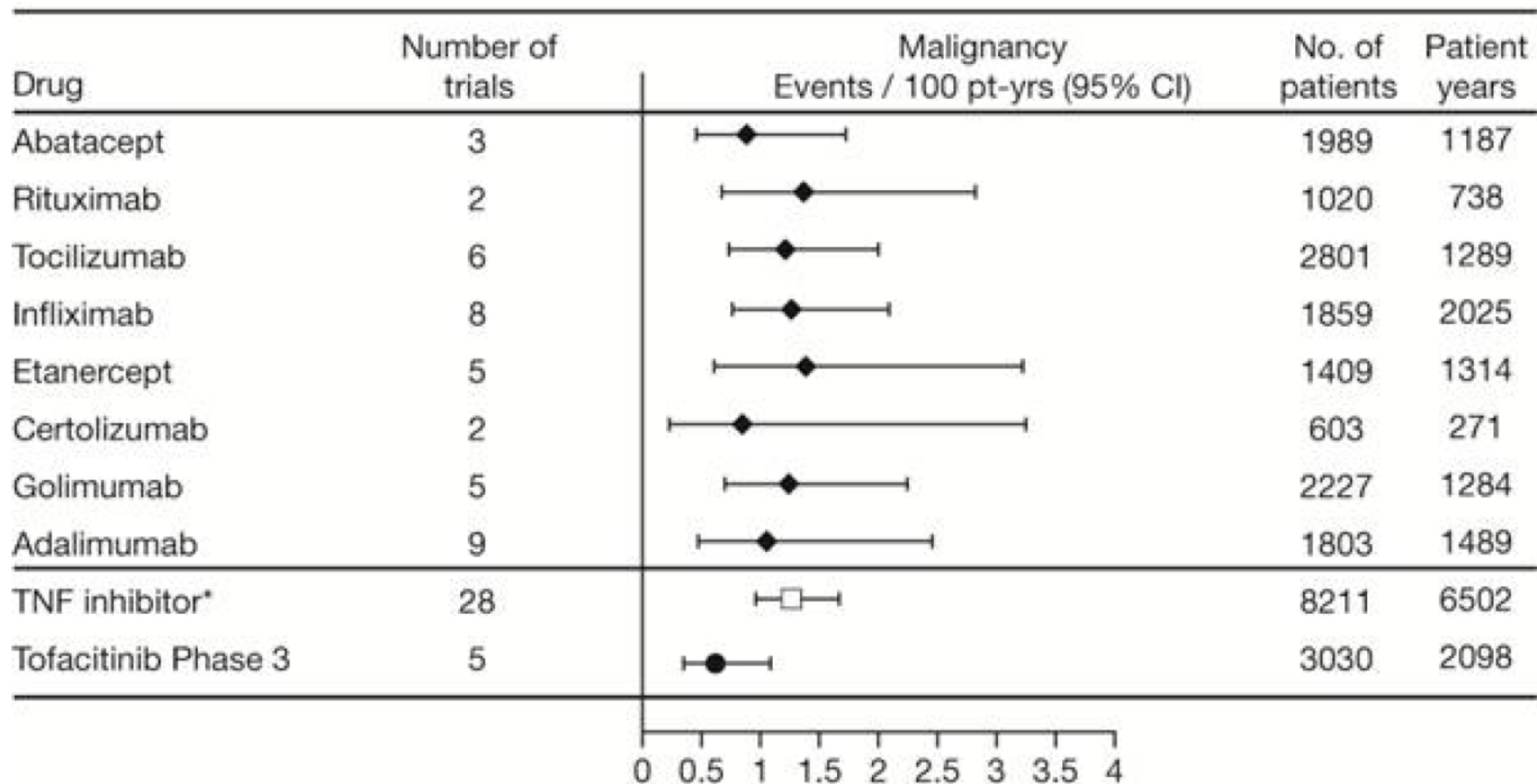
The approved dose of tofacitinib is 5 mg twice daily.

Bars indicate 95% confidence intervals; randomized clinical trial data.

BID=twice daily; CI=confidence interval;

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

# Meta-analysis of Malignancies in Tofacitinib (2015) and Biologic DMARDs (RCT and LTE)



\* Estimate from 28 TNF inhibitor studies

The approved dose of tofacitinib is 5 mg twice daily.

Bars indicate 95% confidence intervals.

BID=twice daily; CI=confidence interval; DMARD=disease-modifying antirheumatic

drug; LTE=long-term extension; PY=patient year; RCT=randomized, controlled trial; TNFi=tumor necrosis factor inhibitor.

## Τα πρακτικά...

- Δόση 5 mg X2
- Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από CYP P450
- Screening για λανθάνουσα φυματίωση και ηπατίτιδες B και C.
- Επιθυμητός ο εμβολιασμός για έρπη ζωστήρα
- Όχι σε κύηση/θηλασμό
- Μπορεί να παρατηρηθούν ήπιες πενίες (λεμφοπενία-ουδετεροπενία), κατά βάση χωρίς κλινική σημασία
- Αύξηση λιπιδίων (LDL/HDL) χωρίς να φαίνεται αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου

# Lab Monitoring for XELJANZ

## Laboratory Monitoring Recommendations

	At baseline	4-8 weeks	Every 3 months
Lymphocytes	✓		✓
Neutrophils	✓	✓	✓
Hgb	✓	✓	✓
Lipids		✓ <sup>a</sup>	
Liver enzymes <sup>b</sup>	Routine monitoring of liver function tests is recommended		

**Avoid initiation of XELJANZ/XELJANZ XR treatment in patients with:**

**Lymphocytes count <750 cells/mm<sup>3</sup>**

**Absolute neutrophil count <1000 cells/mm<sup>3</sup>**

**Hgb levels <9 g/dL**

<sup>a</sup>Recommend checking lipids as needed after initial test at 4-8 weeks. <sup>b</sup>Before initiating therapy, screen for hepatitis in accordance with clinical guidelines.

Hgb, hemoglobin.

XELJANZ/XELJANZ XR [prescribing information]. New York, NY; Pfizer Inc; 2016.



Ευχαριστώ!

Email: [jimdaoussis@hotmail.com](mailto:jimdaoussis@hotmail.com)