

«Tofacitinib: Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών στη Ρευματολογία και τη Γαστρεντερολογία»



Δημήτρης Πολύμερος
Γαστρεντερολόγος

Σύγκρουση συμφερόντων

Honoraria (advisory boards / speaker)

JANSSEN

ABBVIE

MSD

TAKEDA

MYLAN

VIANEX

GENESIS

PFIZER

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

«Η Pfizer έχει ελέγξει το περιεχόμενο ώστε να ανταποκρίνεται στις ειδικές προδιαγραφές της αλλά δεν έχει επιβεβαιώσει ότι οι βιβλιογραφικές παραπομπές έχουν παρατεθεί ορθά».

Γιάννης, 36 ετών, ελκώδης κολίτιδα

- **2017**, διάγνωση ΕΚ, ενδιάμεσης βαρύτητας, έως την ηπατική καμπή (E3)
- Βλεννοαιματηρές κενώσεις, τεινεσμός, αρθραλγίες
- **5-ASA 4g/d, 5-ASA υποκλυσμοί, ένα σχήμα κορτικοστεροειδών po**
- **11/2018**, υποτροπή, Mayo endoscopic score 2,
- **κορτικοστεροειδή po**, μη ικανοποιητική ανταπόκριση
- **AZA 2,5 mg/kg + infliximab 5 mg/kg**
- Κλινική ύφεση
- **1/2019**, παγκρεατίτιδα, διακοπή AZA
- **1/2020** κλινική έξαρση, 6-8 βλεννοαιματηρές κενώσεις, τεινεσμός, αρθραλγίες
- CRP: 24 mg/dl, calprotectin: 782 µg/g, Mayo end. score 2, infliximab trough levels 1,8 mg/ml, ATI (-)
- **Infliximab 10 mg/Kg/6 εβδ.**
- Μη ανταπόκριση, CRP 32 mg/dl, calpro: 1345 µg/g, Mayo end. score 3, infliximab trough levels 6,8 mg/ml, ATI (-)
- CMV (-) IHC + PCR



Σύνοψη

- Γιάννης, 36 ετών, μέτρια – σοβαρή ελκώδης κολίτιδα
- Περιφερική αρθροπάθεια
- Δυσανεξία AZA, δευτερογενής απώλεια της ανταπόκρισης στο IFX
- TDM: θεραπευτικές στάθμες χωρίς αντισώματα ATI

Θεραπευτικές επιλογές

κορτικοστεροειδή

adalimumab

golimumab

tofacitinib

κολεκτομή

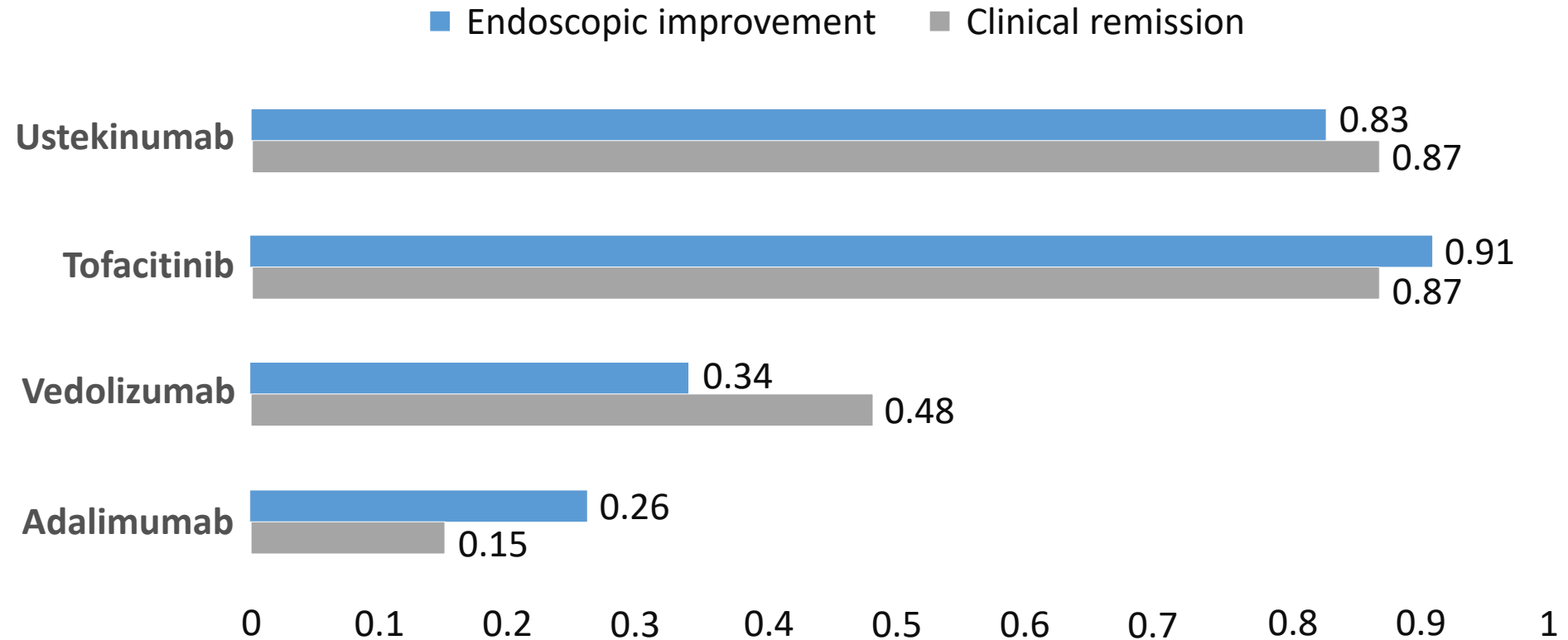
ustekinumab

vedolizumab

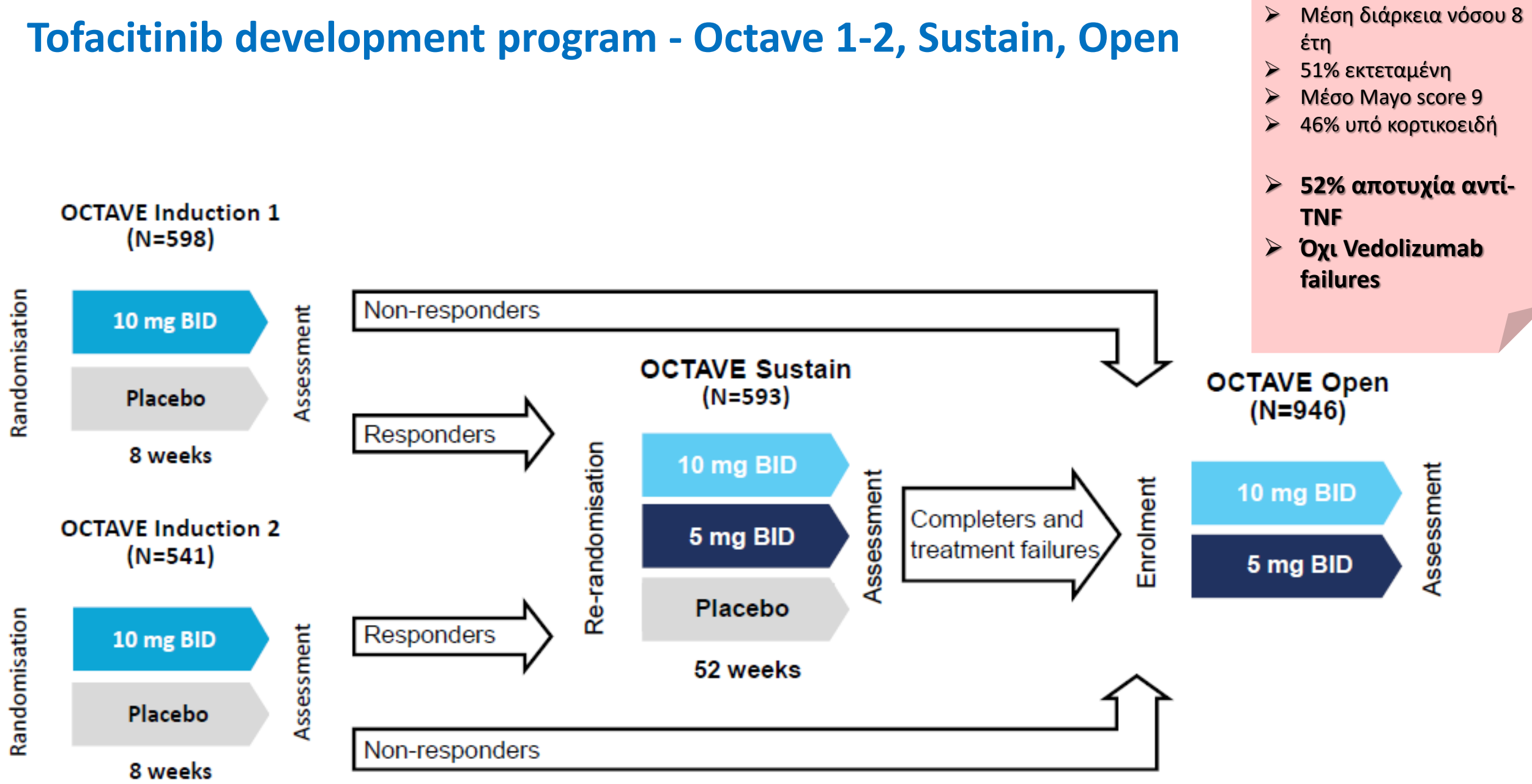
Network Meta-analysis to Indirectly Estimate Comparative Effectiveness in Ulcerative Colitis

17 trials of adults with moderate to severe UC

SUCRA Ranking of Induction Therapy in Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis With **Prior Exposure to TNF Inhibitors**



Tofacitinib development program - Octave 1-2, Sustain, Open

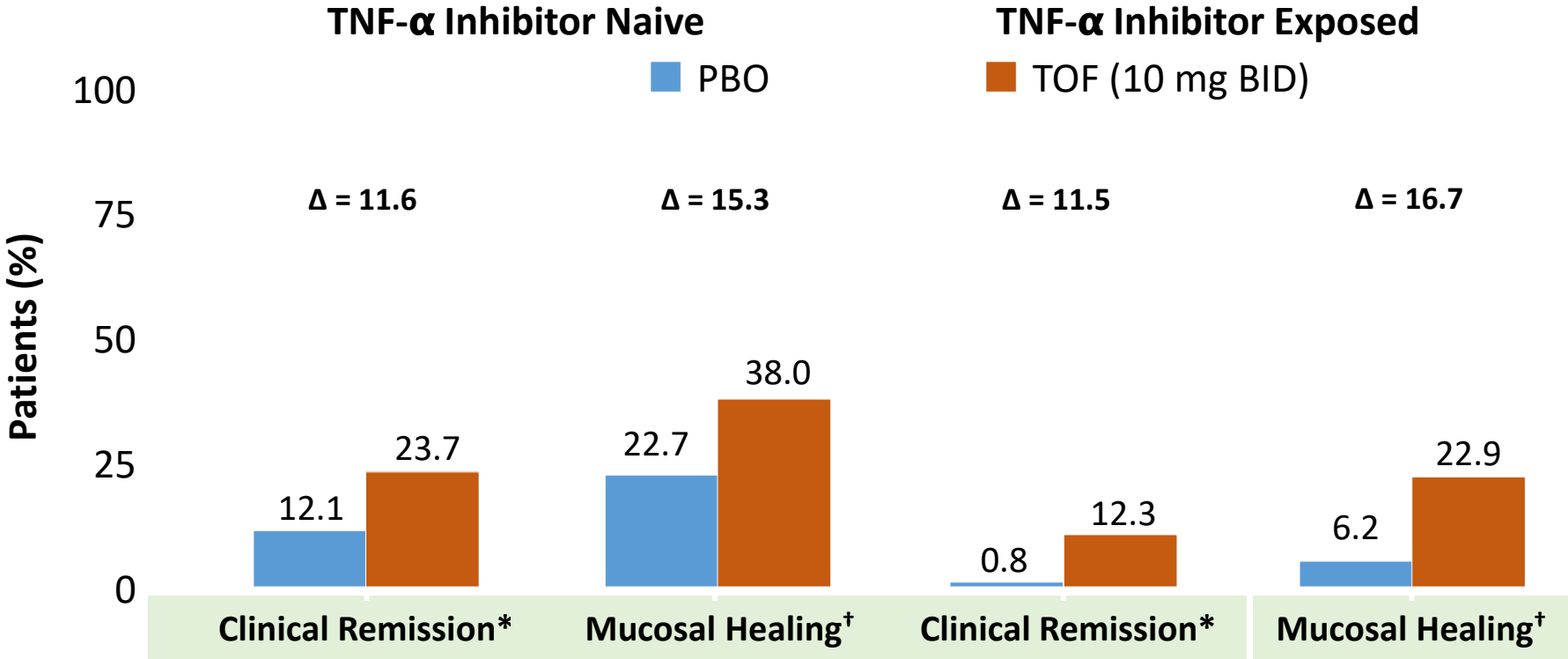


- Μέση διάρκεια νόσου 8 έτη
- 51% εκτεταμένη
- Μέσο Mayo score 9
- 46% υπό κορτικοειδή

- 52% αποτυχία αντι-TNF
- Όχι Vedolizumab failures

OCTAVE 1 and 2: Efficacy of Tofacitinib Induction at 8 Wk in TNF- α Inhibitor-Exposed UC Patients

- (N = 1139)



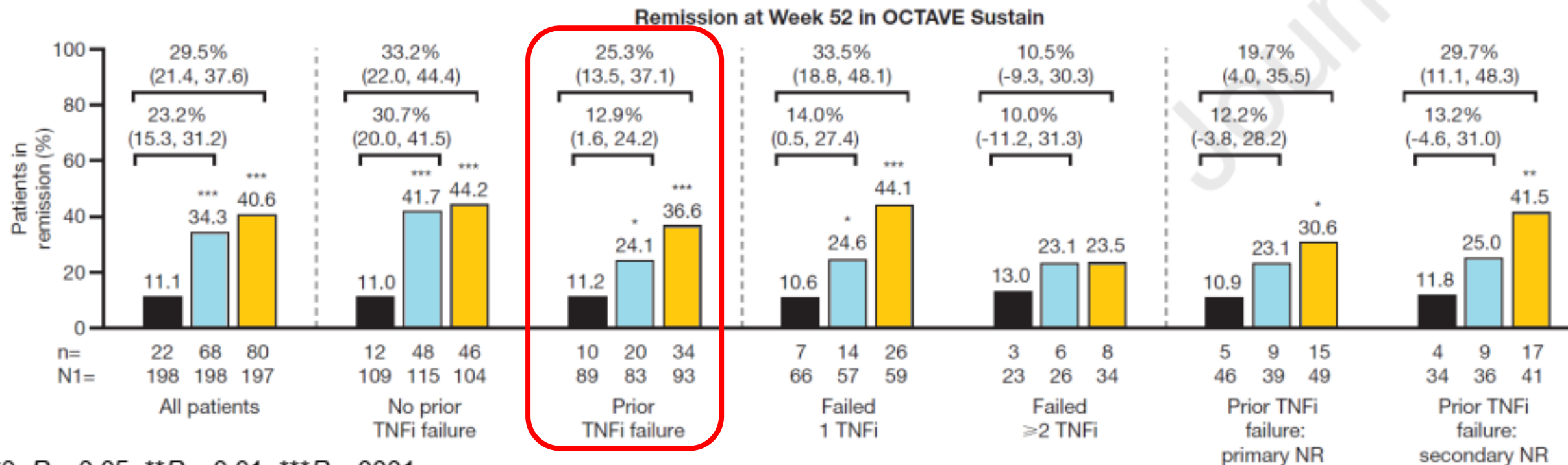
*Mayo score ≤ 2 , with no subscore >1 and a rectal bleeding subscore of 0. †Mayo endoscopic subscore ≤ 1 .

Το Tofacitinib (5 ή 10 mg) υπερέχει του placebo στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης ανεξαρτήτως της αποτυχίας σε αντι-TNF παράγοντες

ΑΛΛΑ: Η δόση των 10mg > 5mg σε TNF failures

Efficacy: remission at Week 52 in OCTAVE Sustain by TNFi failure status

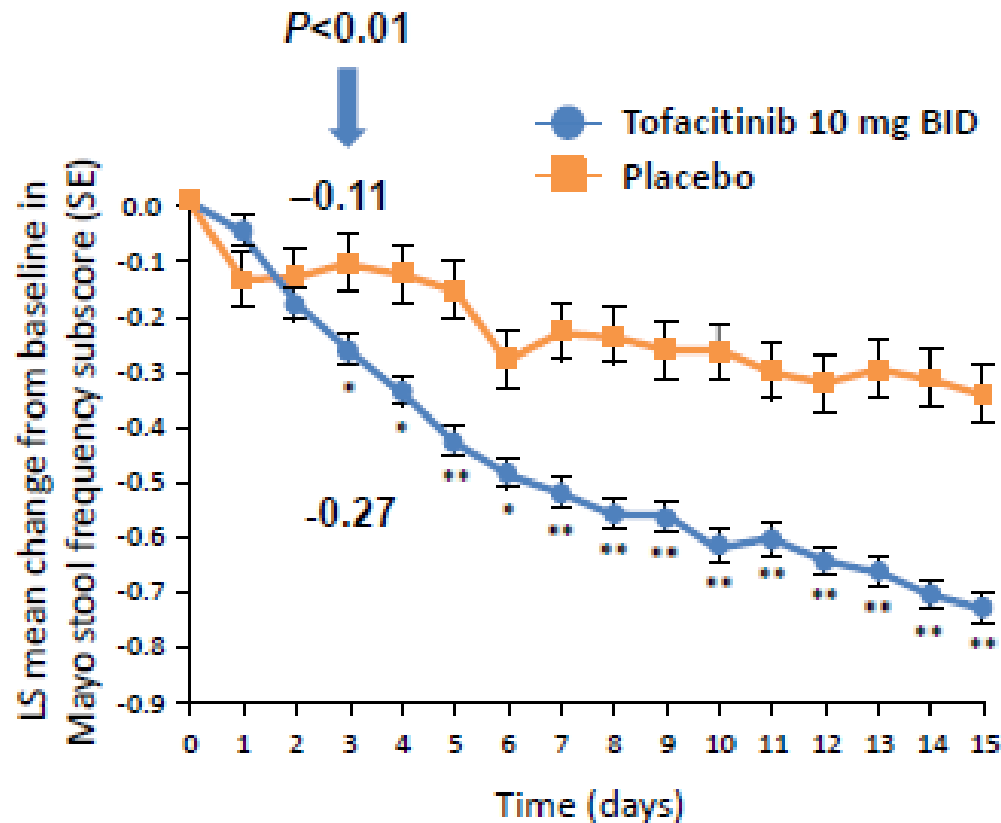
■ Placebo (N=198) ■ Tofacitinib 5 mg BID (N=198) ■ Tofacitinib 10 mg BID (N=197)



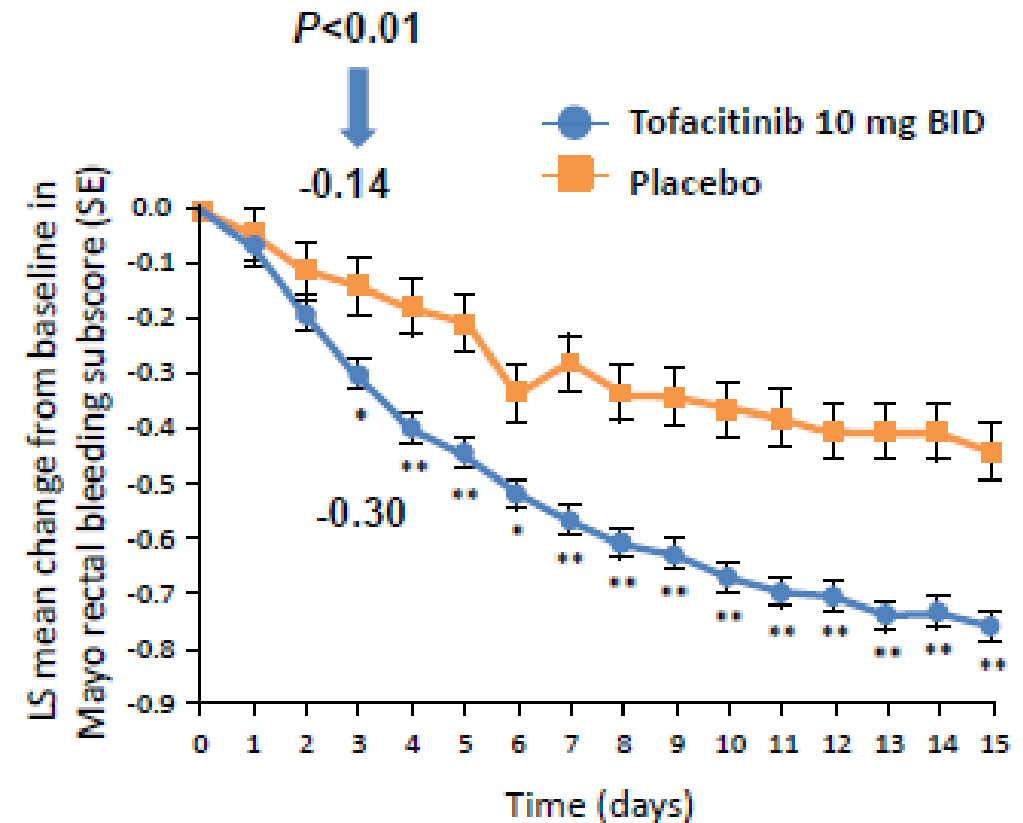
*0. $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

Tofacitinib: rapidity of response

Stool frequency



Rectal bleeding



* $P < 0.01$ vs placebo; ** $P < 0.0001$ vs placebo.

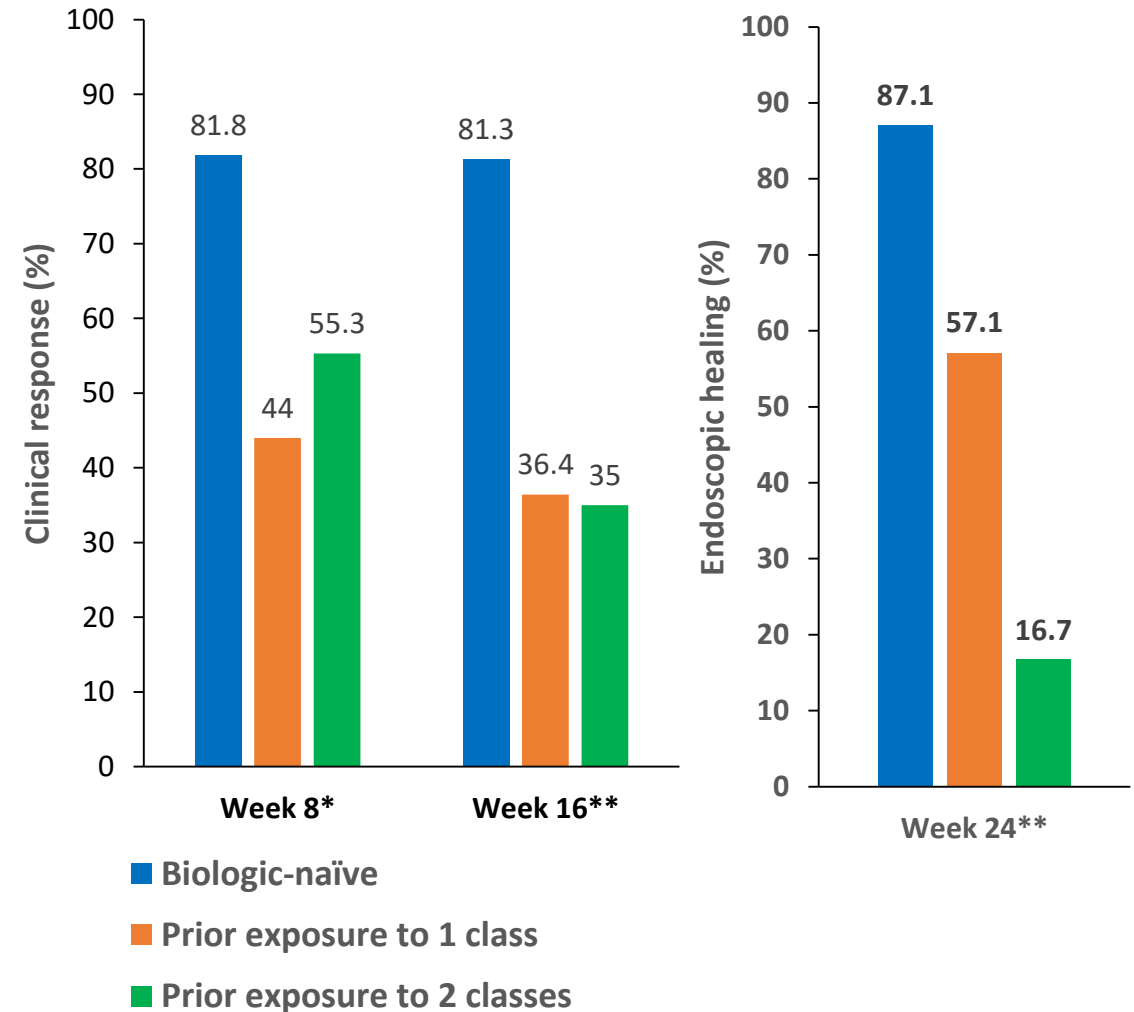
BID=twice daily; LS=least squares; SE=standard error.

1. Hanauer S, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.009 [Epub ahead of print].

Real-world tofacitinib effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: a multi-center study

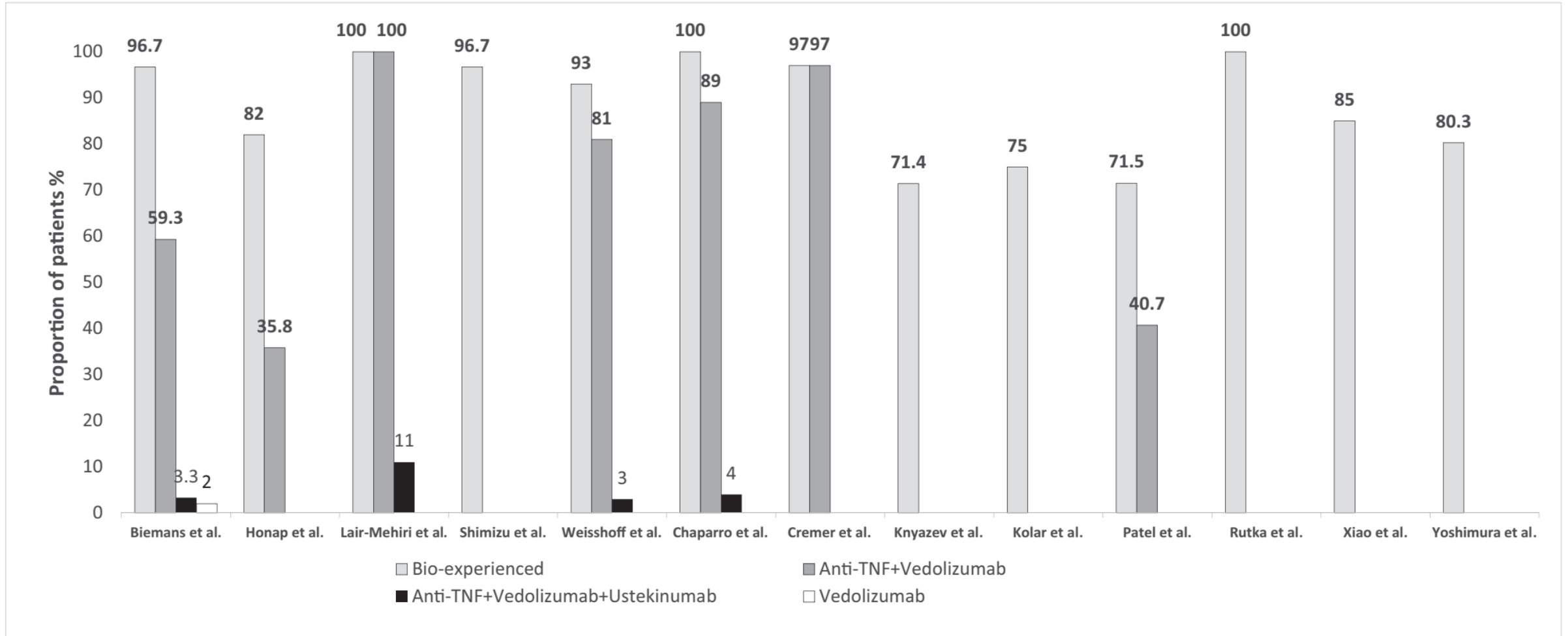
Retrospective, multicenter study, 6 centers, USA,

Baseline characteristics	Total (N=123)
Age (years), age (IQR)	38 (27–46)
Disease duration (years), duration (IQR)	5 (2–9)
Male sex, (%)	56.1
Pancolitis, (%)	60.2
Previous treatment, percentage	28.5
Biologic-naïve	40.7
TNFi and vedolizumab	

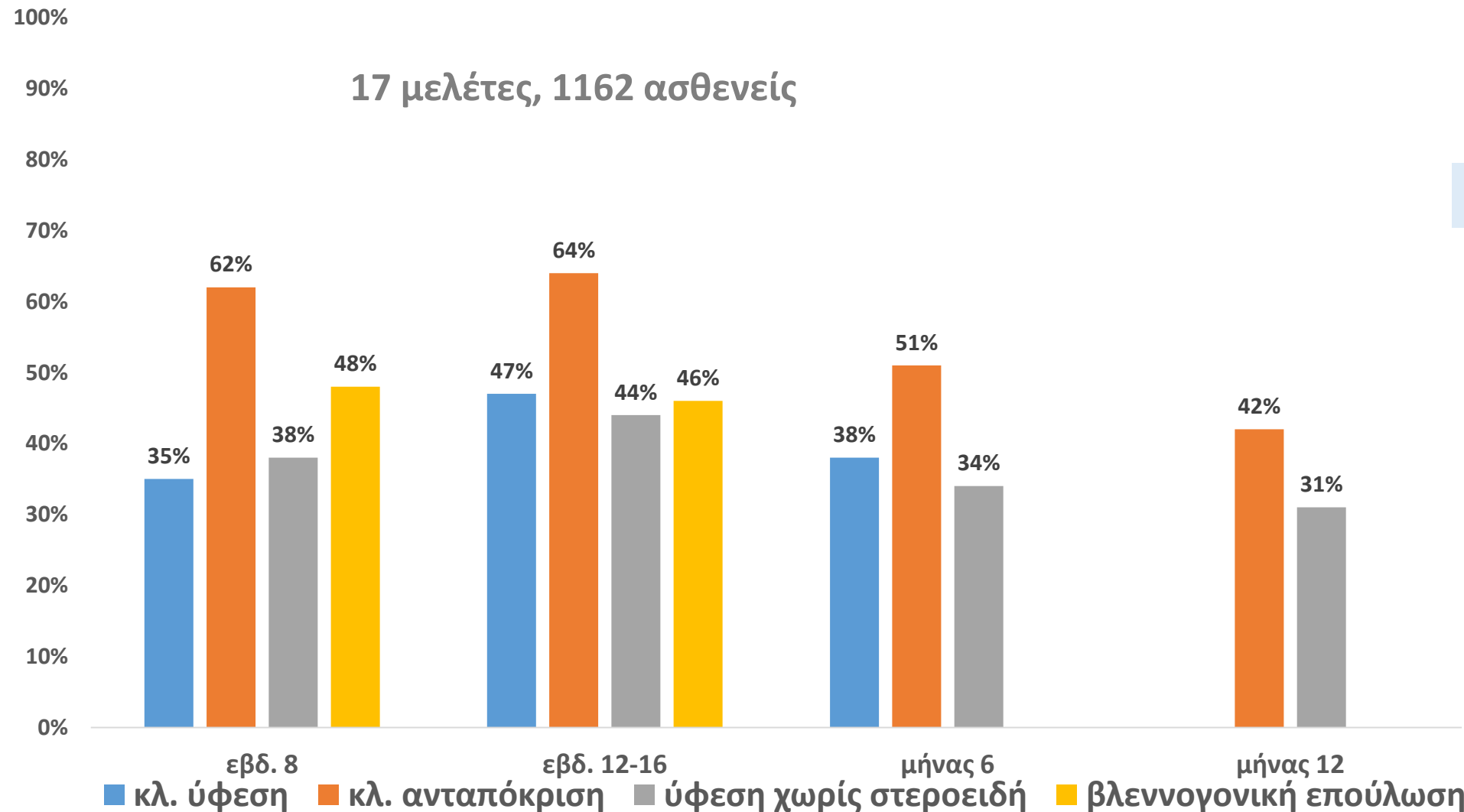


Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis

17 μελέτες, 1162 ασθενείς



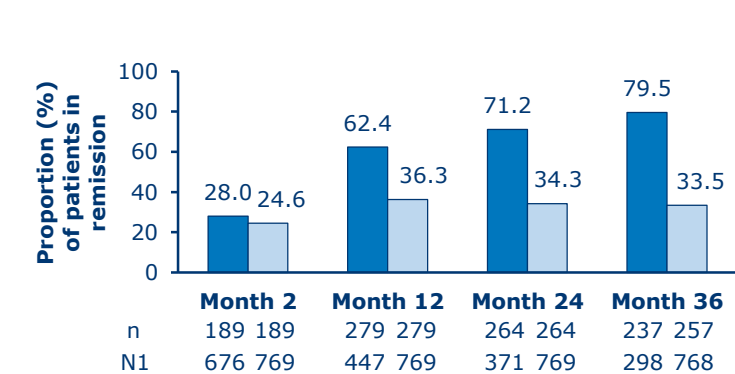
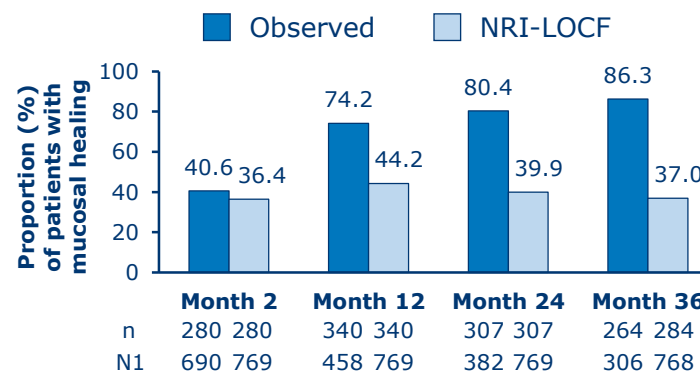
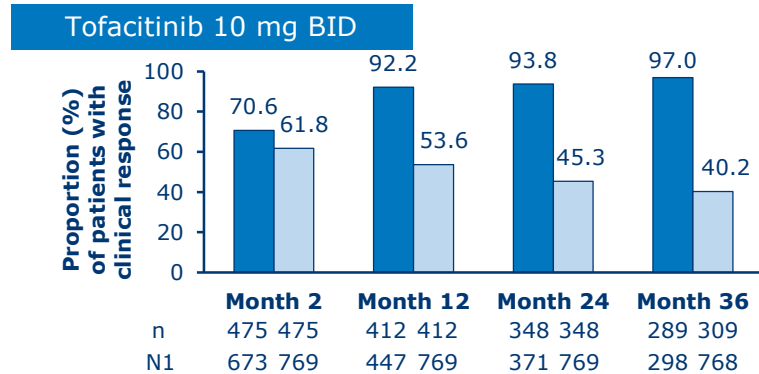
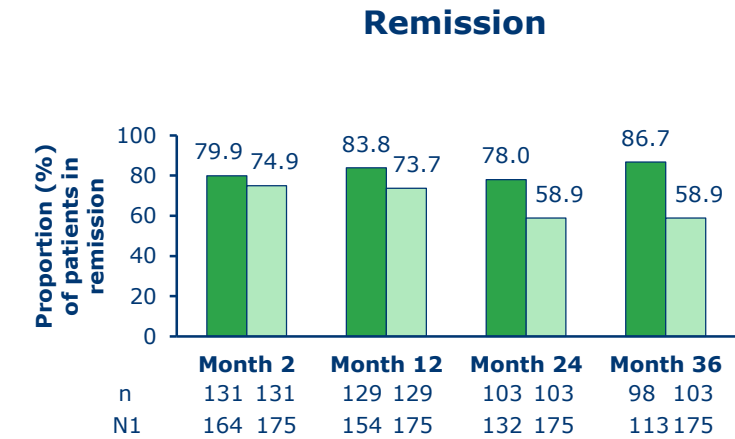
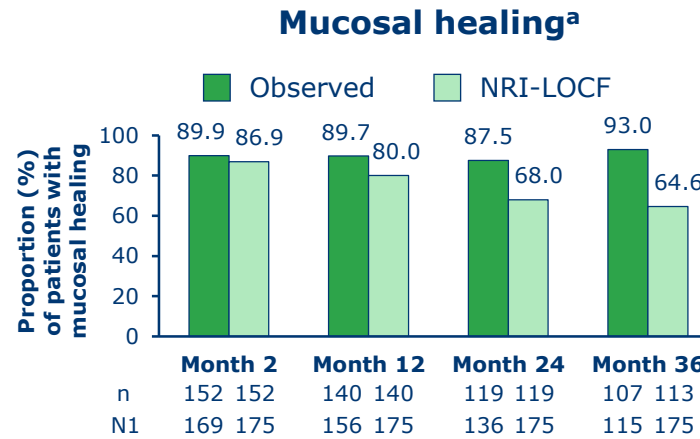
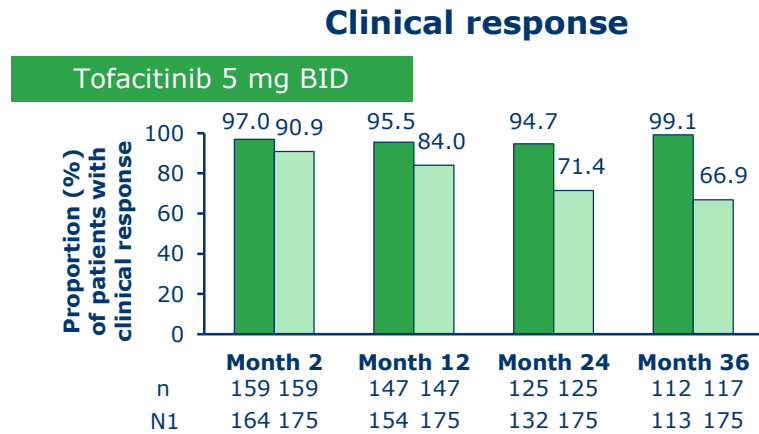
Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis



HZ: 6,9 / 100 PY

Discontinuation rate: 35%

OCTAVE Open- Proportions of patients achieving clinical response, mucosal healing or remission (FAS)



Lichtenstein, ECCO, 2020

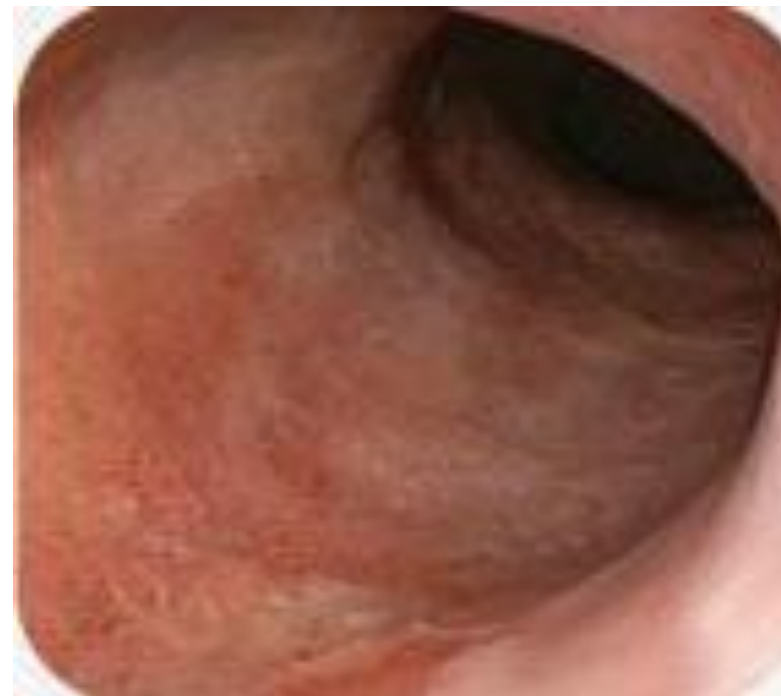
Data are as of May 2019 (database not locked), per local read of endoscopy

^aMucosal healing was defined as a Mayo endoscopic subscore of 0 or 1, as per the OCTAVE Open protocol (NCT01470612) approved prior to publication of the US Food and Drug Administration draft guidance on the definition of mucosal healing

BID, twice daily; FAS, full analysis set; N1, number of patients in the specified category with non-missing data; n, number of patients with the specified response within the given category; NRI-LOCF, non-responder imputation was applied after a patient discontinued and last observation carried forward imputation after a patient advanced to a subsequent study up to the visit they would have reached if they had stayed in the study. No imputation for missing data was applied for ongoing patients, except non-responder imputation for intermittent missing data

Συνέχεια κλινικής περίπτωσης

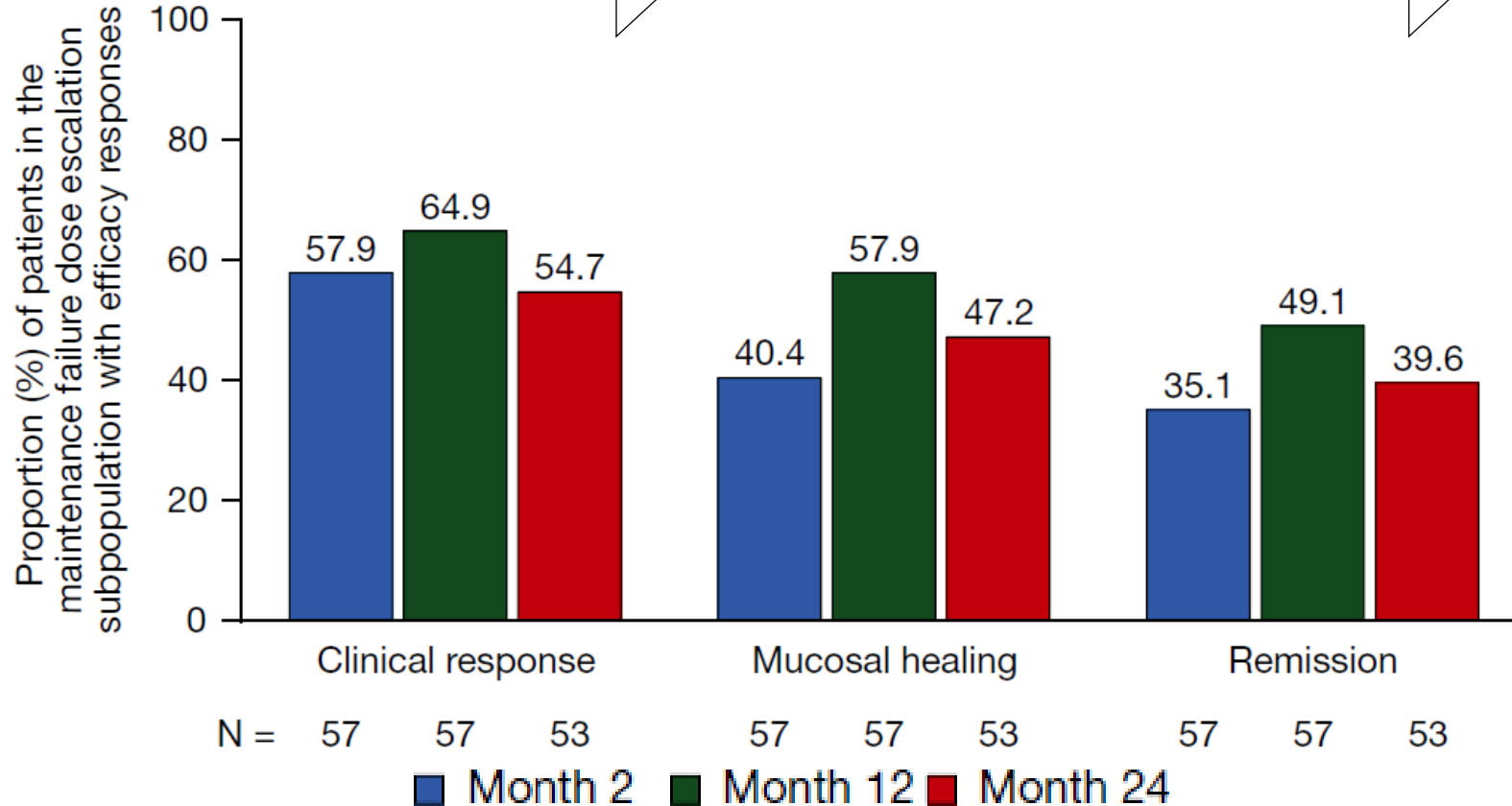
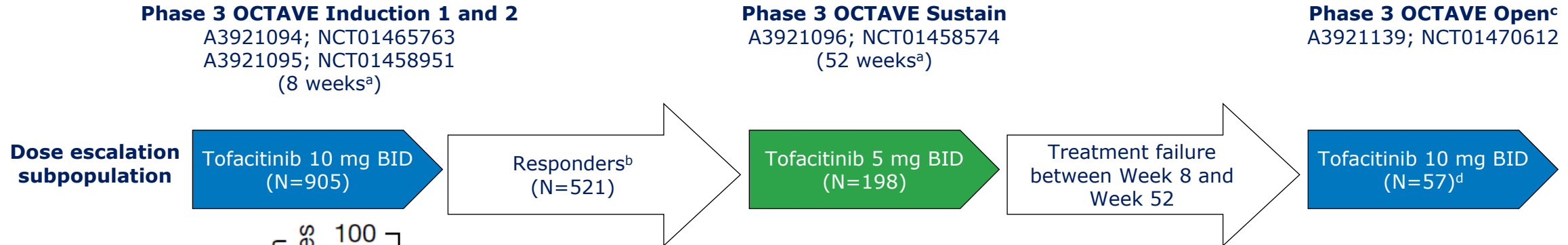
Μαγο 1



- Tofacitinib **10 mg** bid x 8 εβδομάδες
- Κλινική βελτίωση από την 5 ημέρα
- Κλινική ύφεση **5 mg** bid 10 μήνες μετά
- Βλεννογονική επούλωση
- Όχι χρήση στεροειδών
- Αιματολογική παρακολούθηση ανά 3-μηνο

- 10^{ος} /2020: μέτρια έξαρση (5 βλεννοαιματηρές κενώσεις/ημ. τεινεσμός), calpro **650** μg/g
 - CRP: 3 mg/dl
 - **Tofacitinib 10 mg bid**
 - Κλινική ύφεση σε 4 εβδομάδες
 - Αποκλιμάκωση σε **5 mg** bid

Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open



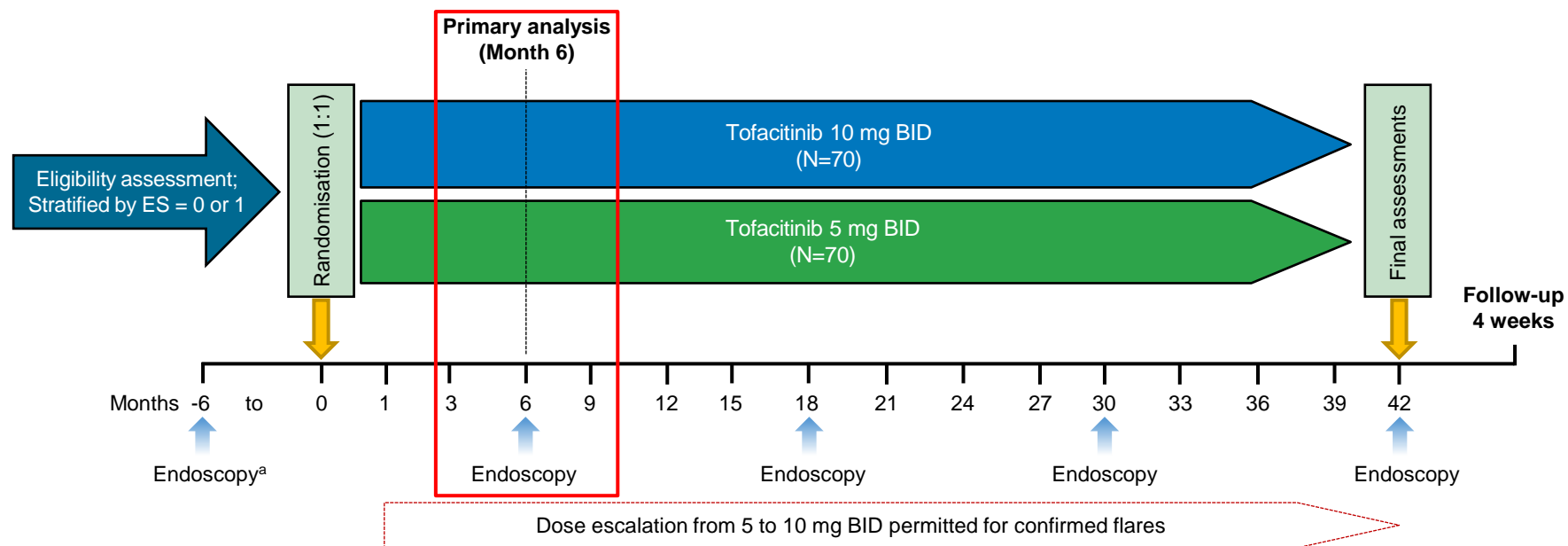
Treatment outcome of tofacitinib dose reduction to 5 mg BID vs remaining on 10 mg BID in patients with UC who were in stable remission on 10 mg BID: 6-month data from the double-blind, randomised RIVETING study

Phase 3b/4

Objective: To evaluate the efficacy and safety of dose reduction to 5 mg BID, vs remaining on 10 mg BID, in patients with UC in stable remission on tofacitinib 10 mg BID maintenance therapy

Patients must have:

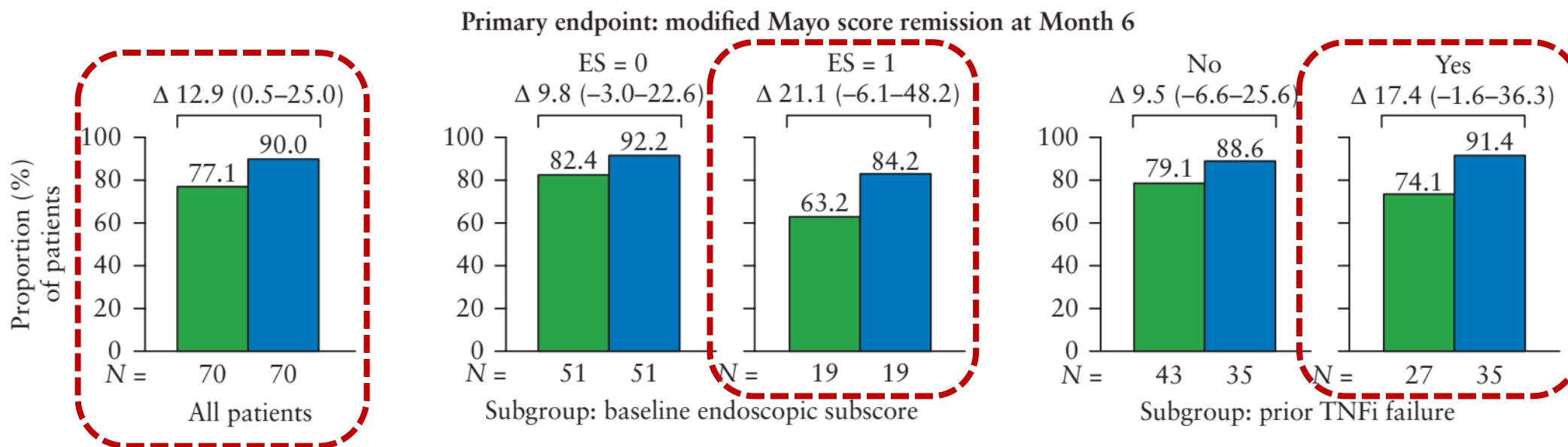
- Received tofacitinib 10 mg BID for ≥ 2 consecutive years in the OLE study
- Been in stable remission on that dose for ≥ 6 months prior to enrolment
- Not received corticosteroids to treat UC for ≥ 4 weeks prior to enrolment



Treatment outcome of tofacitinib dose reduction to 5 mg BID vs remaining on 10 mg BID in patients with UC who were in stable remission on 10 mg BID: 6-month data from the double-blind, randomised RIVETING study

✓ **Primary endpoint:** modified Mayo score remission at Month 6
Defined as an ES of ≤ 1 , stool frequency subscore of ≤ 1 and a rectal bleeding subscore of 0

■ Tofacitinib 5 mg BID (N = 70) ■ Tofacitinib 10 mg BID (N = 70)



Συνέχεια κλινικής περίπτωσης

- 11^{ος} /2020: ανοσμία, κακουχία, **PCR SARS-COV2 (+)**
- Διακοπή tofacitinib
- **ΟΧΙ πυρετός, ΌΧΙ συμπτώματα από το αναπνευστικό**
- 15 ημέρες μετά PCR SARS-COV2 (-)

Inflammatory Bowel Disease Management During the COVID-19 Outbreak: The Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID Taskforce



Should we stop IBD drugs in patients who are SARSCoV-2 positive, whether symptomatic or asymptomatic?

Do's

- Do postpone administration of biologics
- Do stop/reduce corticosteroids whenever possible
- Do stop azathioprine/mercaptopurine therapy
- Do stop azathioprine in patients in combination therapy with an anti-TNF agent
- Do stop **JAK inhibitors**



Το Tofacitinib δε σχετίστηκε με δυσμενέστερη έκβαση της COVID-19 σε σχέση με άλλες θεραπείες ΙΦΝΕ.

Outcome	All Patients on ≥ 1 Medication		Tofacitinib, n (%)		Other IBD therapy, n (%)		<i>P</i>
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Outpatient care	1753	75.4%	29	78.4%	1724	75.3%	0.668
Hospitalization	542	23.3%	8	21.6%	534	23.3%	0.807
ICU admission	106	4.6%	2	5.4%	104	4.5%	0.685
Mechanical ventilation	77	3.3%	1	2.7%	76	3.3%	>0.999
Death	61	2.6%	1	2.7%	60	2.6%	>0.999
Severe COVID-19 outcomes ^a	144	6.2%	2	5.4%	142	6.2%	>0.999

Guidance for Restarting Inflammatory Bowel Disease Therapy in Patients Who Withheld Immunosuppressant Medications During COVID-19 (IOIBD)

Conceptual clinical strategy for when to restart immunosuppressant IBD medications in the setting of resolving COVID-19 infection



IBD = inflammatory bowel disease
COVID-19 = coronavirus disease 2019

COVID-19 Severity

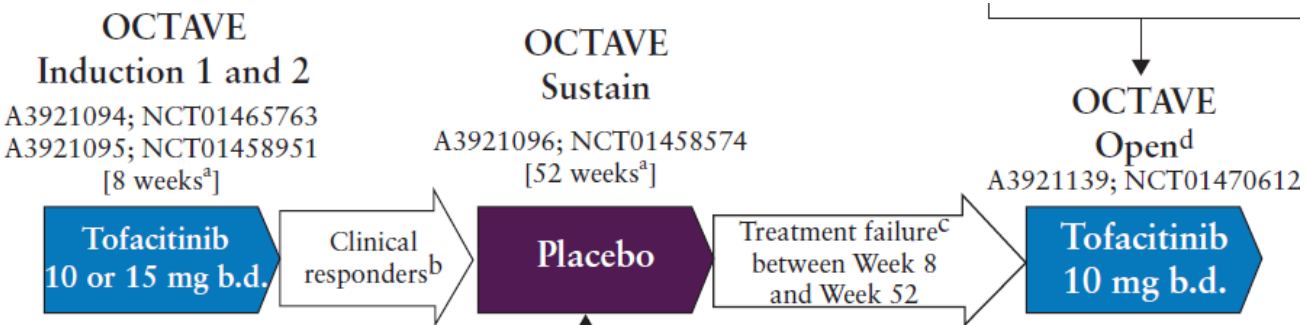
Siegel, JCC, 2020

Η αποτελεσματικότητα του tofacitinib επανεμφανίζεται μετά από διακοπή της θεραπείας

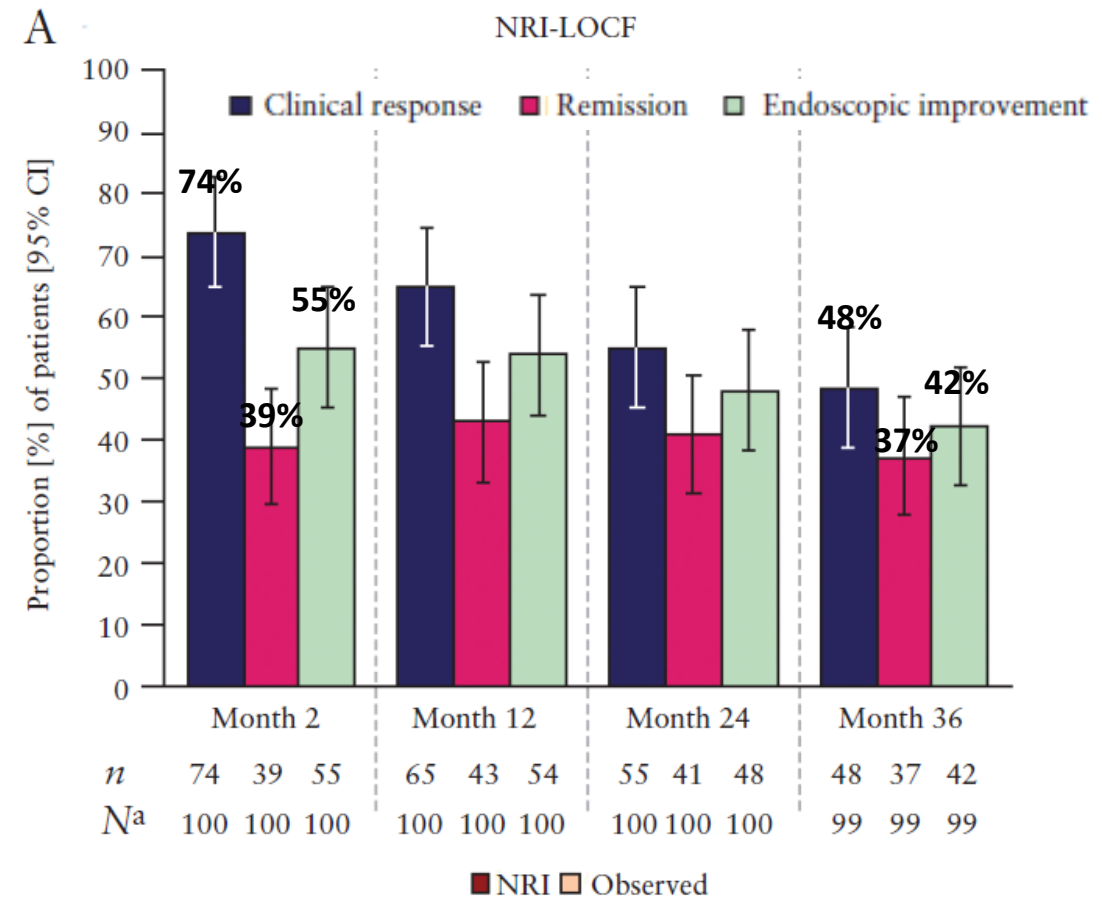
Το Tofacitinib είναι μη αντιγονικό - δε συνδέεται με δημιουργία ADA μετά από διακοπή



Απαιτείται διακοπή Θεραπείας



Panes, JCC, 2020

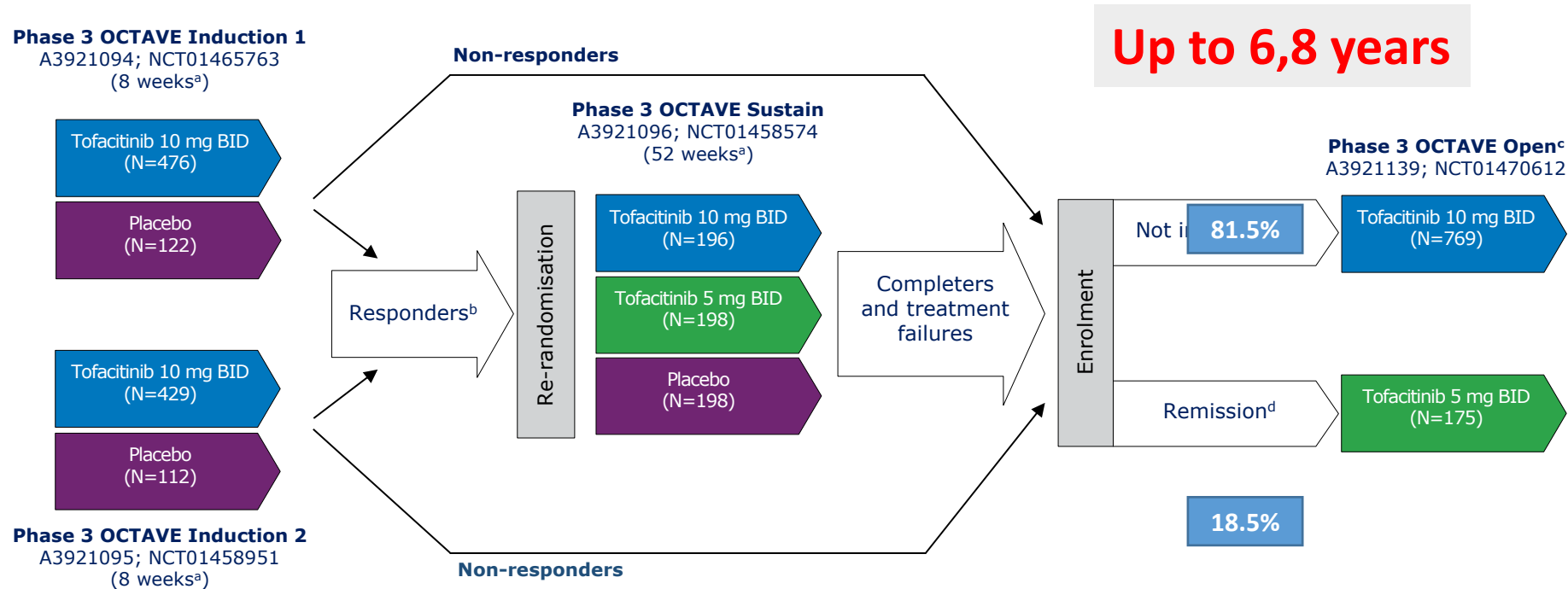


■ NRI □ Observed

Tofacitinib – ειδικά ζητήματα ασφάλειας

- Λοιμώξεις (herpes zoster)
- Θρόμβωση – εμβολή
- Διαταραχές λιπιδίων
- Λεμφοπενία, αναιμία, ηπατική βιοχημεία
- Καρδιαγγειακά συμβάματα
- Κακοήθεια

Δεδομένα ασφάλειας στις μελέτες Octave 1 και Octave 2 (8 εβδομάδες), Octave Sustain (52 εβδομάδες) και Octave Open (OLE) (Μάιος 2019)



OCTAVE Open (NCT01470612): μελέτη σε εξέλιξη, Phase 3, πολυκεντρική που περιλαμβάνει:

- Ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στις μελέτες OCTAVE Induction 1 ή 2
- Ασθενείς που ολοκλήρωσαν ή απέτυχαν στη θεραπεία στη μελέτη OCTAVE Sustain
- Μέχρι το Μάιο 2019, 1157 ασθενείς έλαβαν tofacitinib στη μελέτη OLE (**2186.2 PY of exposure**)
- Προηγούμενη λήψη ανοσοτροποποιητικών: 74.6%
- Προηγούμενη αποτυχία σε anti-TNF: 51.9%

Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: up to 6.8 years of safety data from global clinical trials

OBJECTIVE:

- To report updated tofacitinib safety analyses from the tofacitinib UC clinical program, with exposure up to 6.8 years

METHODS:

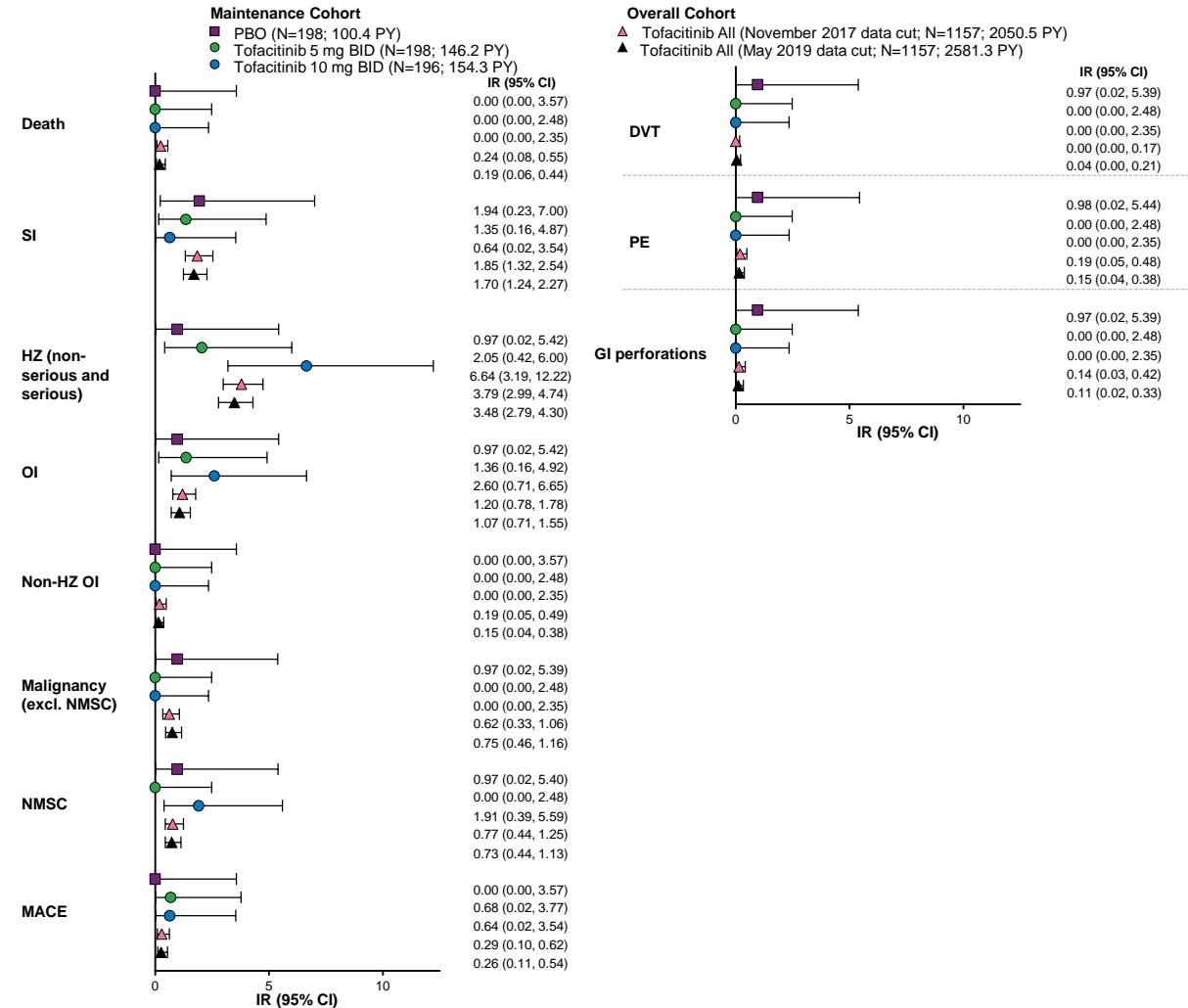
- Safety data for tofacitinib in patients with UC were analyzed for Maintenance and Overall Cohorts, as of May 2019
- AEs, SAEs, discontinuation due to AEs and AEs of special interest were analyzed

RESULTS:

- Proportion of patients with AEs and SAEs were similar between cohorts and tofacitinib doses
- In the Maintenance and Overall Cohorts, IRs were highest for SI, HZ (non-serious and serious) and OI

CONCLUSION:

- With the exception of HZ, the safety profile of tofacitinib in patients with UC was similar (indirectly) to other UC therapies, including biologics
- Overall, IRs for AEs of interest have generally remained stable in the tofacitinib UC clinical program over an extended period of time (up to 6.8 years)



Επικαιροποίηση δεδομένων για την εμφάνιση MACE στο πρόγραμμα του tofacitinib στην ελκώδη κολίτιδα μέχρι τον Μάιο 2019

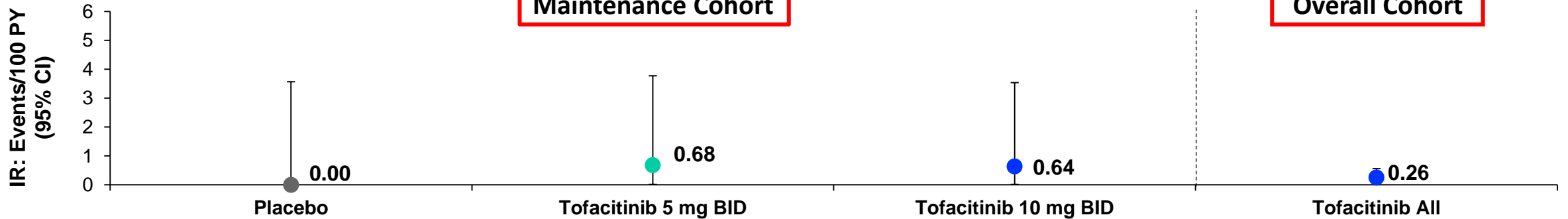
Induction Cohort: Proportions of MACE

	Placebo (N=282)	Tofacitinib 10 mg BID (N=938)
Events, n (%)	0 (0.0)	2 (0.2)

Incidence Rates of MACE in the Maintenance and Overall Cohorts

Maintenance Cohort

Overall Cohort



Events n (%)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	7 (0.6)
Total Patients	198	198	196	1124
IR (95% CI)	0.00 (0.00–3.57)	0.68 (0.02–3.77)	0.64 (0.02–3.54)	0.26 (0.11–0.54)

Χαρακτηριστικά ασθενών με MACE

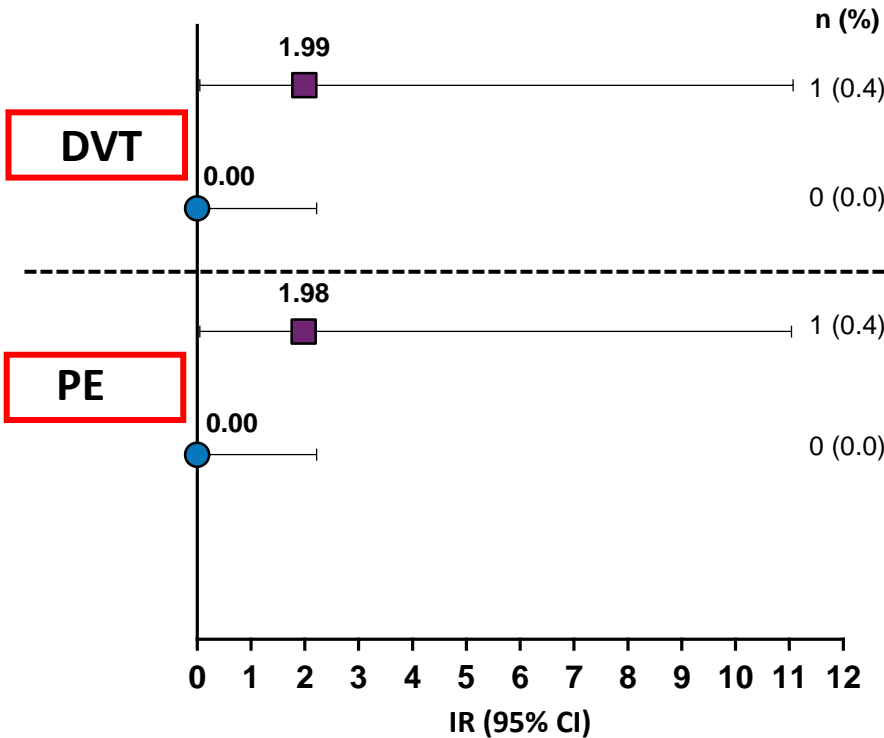
Age, years	Gender	Extent of disease at induction baseline*	MACE	Day of onset [†]	Predominant tofacitinib dose	MACE outcome	Tofacitinib Action	CV risk factors	Prior and concomitant CV medication	Prior and concomitant LLA	Lipid levels at induction baseline, mg/dL	Lipid levels at the last recorded study timepoint, mg/dL
74	Male	Left-sided colitis	Myocardial infarction	142	5 mg BID	Resolved	Temporary discontinuation	Medical history of hyperlipidemia, hypertension, and deep vein thrombosis	Acetylsalicylic acid, warfarin	Simvastatin	TC: 161; HDL-c: 63; LDL-c: 71; TG: 134	TC: 172; HDL-c: 44; LDL-c: 96; TG: 159 (Day 336 of OLE)
64	Male	Left-sided colitis	Acute myocardial infarction	1540	5 mg BID	Resolved	Temporary discontinuation	None reported	None reported	None reported	TC: 167; HDL-c: 59; LDL-c: 92; TG: 80	TC: 170; HDL-c: 55; LDL-c: 95; TG: 98 (Day 1459 of OLE)
66	Male	Left-sided colitis	Acute coronary syndrome	28	5 mg BID	Resolved	Temporary discontinuation	Medical history of angina pectoris, arrhythmia, and myocardial infarction	Acetylsalicylic acid, perindopril, verapamil	Rosuvastatin	TC: 192; HDL-c: 112; LDL-c: 59; TG: 105	TC: 186; HDL-c: 93; LDL-c: 80; TG: 65 (Day 1444 of OLE)
56	Male	Left-sided colitis	Cerebrovascular accident	857	10 mg BID	Resolved	Permanent discontinuation	Medical history of hypertension and diabetes mellitus	Amlodipine, enalapril	None reported	TC: 230; HDL-c: 39; LDL-c: 132; TG: 297	TC: 181; HDL-c: 56; LDL-c: 73; TG: 258 (Day 810 of OLE)
55	Female	Pancolitis	Hemorrhagic stroke	148	10 mg BID	Still present	Permanent discontinuation	Medical history of hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus	Irbesartan	Atorvastatin	TC: 183; HDL-c: 63; LDL-c: 94; TG: 132	TC: 205; HDL-c: 71; LDL-c: 111; TG: 117 (Day 62 of maint)
55	Male	Pancolitis	Cerebellar hemorrhage	1438	5 mg BID	Resolved	Permanent discontinuation	History of left ventricular hypertrophy and hypertension	None reported	None reported	TC: 216; HDL-c: 34; LDL-c: 150; TG: 161	TC: 281; HDL-c: 51; LDL-c: 191; TG: 194 (Day 918 of OLE)
39	Male	Left-sided colitis	Aortic dissection	31	10 mg BID	Death	No action	None reported	None reported	None reported	TC: 309; HDL-c: 80; LDL-c: 189; TG: 85	TC: NR; HDL-c: NR; LDL-c: NR; TG: NR

Από τους 7 ασθενείς με καρδιαγγειακό σύμψαμα, οι 5 είχαν παράγοντες κινδύνου.

Επικαιροποίηση δεδομένων για την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων (DVT/PE) στο πρόγραμμα του tofacitinib στην ελκώδη κολίτιδα μέχρι τον Μάιο 2019

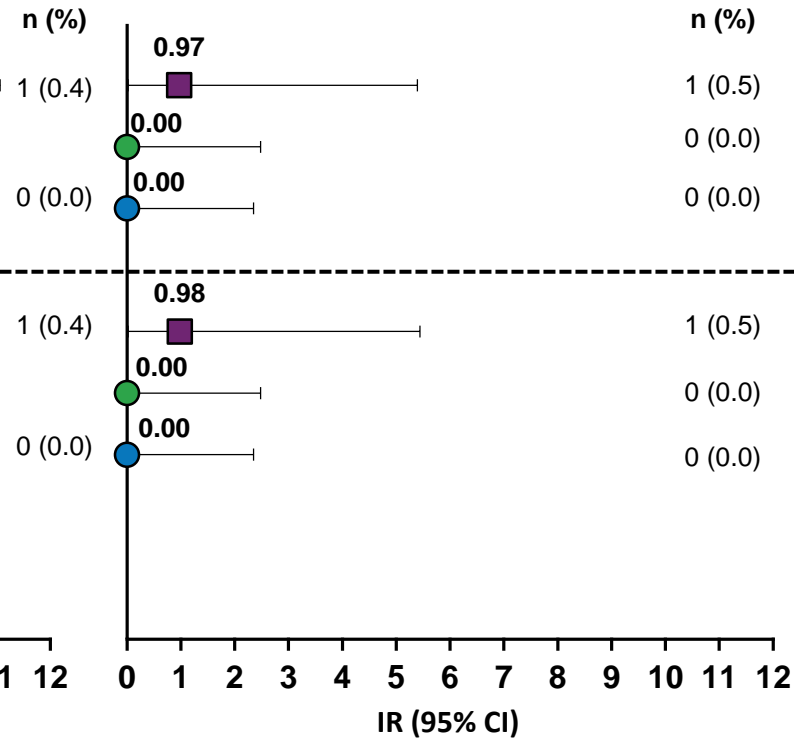
Induction Cohort

- Placebo, N=282 (44.8 PY)
- Tofacitinib 10 mg BID, N=938 (156.2 PY)



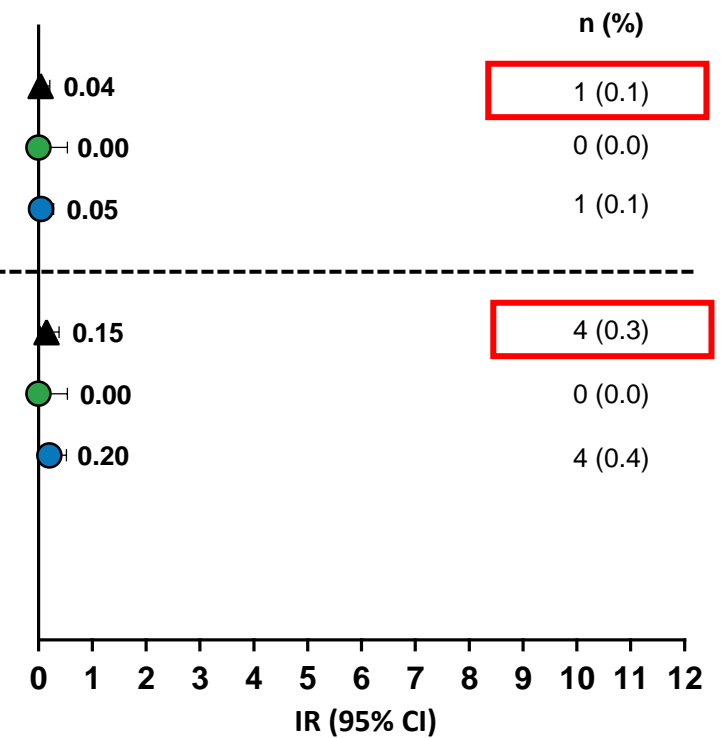
Maintenance Cohort

- Placebo, N=198 (100.4 PY)
- Tofacitinib 5 mg BID, N=198 (146.2 PY)
- Tofacitinib 10 mg BID, N=196 (154.3 PY)



Overall Cohort

- ▲ Tofacitinib All, N=1,157 (2,581.3 PY)
- PD Tofacitinib 5 mg BID, N=198 (664.1 PY)
- PD Tofacitinib 10 mg BID, N=959 (1,917.1 PY)



Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών που παρουσίασαν θρομβοεμβολικό επεισόδιο στο πρόγραμμα του tofacitinib

Table 3. Demographics and clinical characteristics of patients with DVT and PE in the tofacitinib UC clinical programme

Event	Age at time of event, years	Gender, M/F	Treatment at time of event	Days of treatment with placebo prior to event	Days of treatment with tofacitinib prior to event	Disease extent	BMI, kg/m ²	Disease activity at time of event ^a	Platelet count at time of event, ^a 10 ³ cells/mm ³	CRP at time of event, ^a mg/L	Oral contraceptive and/or hormonal therapy, Y/N	Relevant medical history
Induction studies												
DVT	30	M	Placebo	3	0	Ulcerative pancolitis	22.1	TMS: 8	186	24.9	N/A	Prior history of Factor V mutation, PE and superficial thrombophlebitis. Receiving methylprednisolone (4 mg/day) at time of event
PE	32	F	Placebo	59	0	Extensive colitis/ pancolitis	30.0	TMS: 5	444	1.3	N	No significant prior medical history. Receiving methylprednisolone (8 mg/day) at time of event
Maintenance study												
DVT	48	M	Placebo	61	63 ^b	Left-sided colitis	25.6	PMS: 8 ^c	390	98.3 ^d	N/A	Received tofacitinib 10 mg BID in induction for 63 days
PE	48	M	Placebo	22	63 ^b	Extensive colitis/ pancolitis	24.3	PMS: 4 ^e	216	9.8	N/A	Prior history of venous thrombosis. Received tofacitinib 10 mg BID in induction for 63 days
OLE												
DVT	58	F	10 mg BID	62	1149	Proctosigmoiditis	22.2	PMS: 0	233	2.2	Y	DVT diagnosed following long-haul flight and management of an infected leg wound
PE	25	M	10 mg BID	0	216	Left-sided colitis	25.2	PMS: 2	446	0.2	N/A	Prior history of DVT and PE
PE	57	M	10 mg BID	63	236	Left-sided colitis	28.6	PMS: 2	193	3.4	N/A	Prior history of phlebothrombosis, stroke, arterial hypertension and hypercholesterolaemia
PE	70	M	10 mg BID	175	447	Proctosigmoiditis	32.1	PMS: 3	259	4.9	N/A	Cholangiocarcinoma and metastases to the peritoneum
PE	21	F	10 mg BID	61	629	Extensive colitis/ pancolitis	32.9	PMS: 0	330	30.3	Y	Oral contraceptives for dysfunctional uterine bleeding

^aPer the latest available data prior to event onset; ^bPatients received tofacitinib 10 mg BID during OCTAVE Induction 1 or 2; ^cPartial Mayo score at Day 62 in OCTAVE Sustain, 1 day after the event onset date (the closest available Mayo score data to time of event); ^dCRP at Day 62 in OCTAVE Sustain, 1 day after the event onset date; ^ePartial Mayo score at Day 29 in OCTAVE Sustain, 7 days after the event onset date (the closest available Mayo score data to time of event)
 BID, twice daily; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; DVT, deep vein thrombosis; F, female; M, male; N, no; N/A, not applicable; OLE, open-label, long-term extension; PE, pulmonary embolism; PMS, partial Mayo score; TMS, total Mayo score; UC, ulcerative colitis; Y, yes

Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT) και πνευμονική εμβολή (PE) στο κλινικό πρόγραμμα της τοφαστινίμπης για την ελκώδη κολίτιδα (Μάιος 2019)

Συμπερασματικά:

- ✓ Η IR για DVT και PE παρέμεινε **σταθερή** από την προηγούμενη ανάλυση δεδομένων (Σεπτέμβριος 2018), χωρίς εμφάνιση επιπλέον επεισοδίων.
- ✓ Όλα τα επεισόδια στη μελέτη Octave Open αφορούσε ασθενείς που λάμβαναν tofacitinib **10 mg BID**, μετά από τουλάχιστον 7 μήνες θεραπείας και όλοι είχαν **προδιαθεσικούς παράγοντες**.
- ✓ Η συχνότητα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής ήταν παρόμοια με τις αναφορές σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.
- ✓ Περιορισμοί: περιορισμένο δείγμα και περιορισμένος χρόνος έκθεσης στο φάρμακο.

Tofacitinib – χρήση με προσοχή σε ειδικές ομάδες - VTE

Use tofacitinib with caution in patients:



With known risk factors for VTE[†]

- Previous VTE
- Patients undergoing major surgery
- Immobilisation
- Myocardial infarction (within previous 3 months)
- Heart failure
- Use of combined hormonal contraceptives or HRT
- Inherited coagulation disorder
- Malignancy

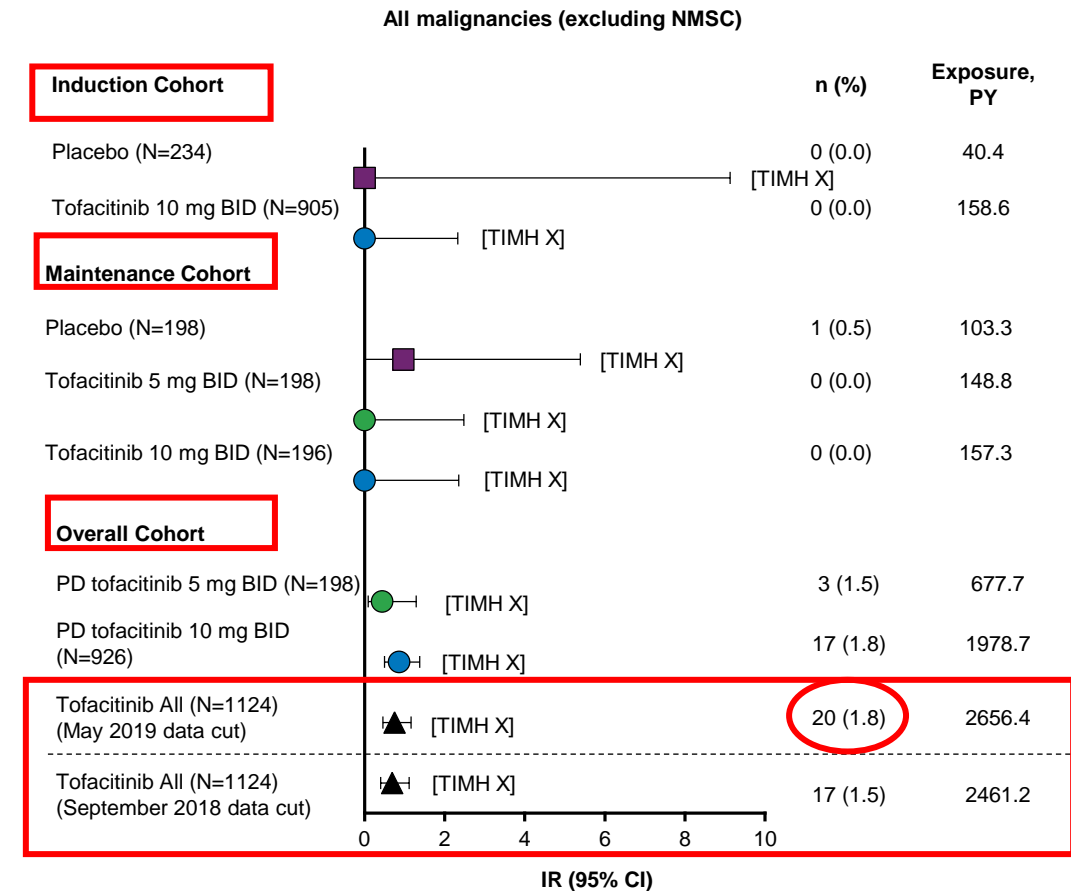


Aged >65 years

[†]Risk factors such as age, obesity (BMI ≥ 30), diabetes, hypertension and smoking status should also be considered

Επικαιροποίηση δεδομένων για την εμφάνιση κακοήθειας (εκτός NMSC) στο πρόγραμμα του tofacitinib στην ελκώδη κολίτιδα μέχρι τον Μάιο 2019

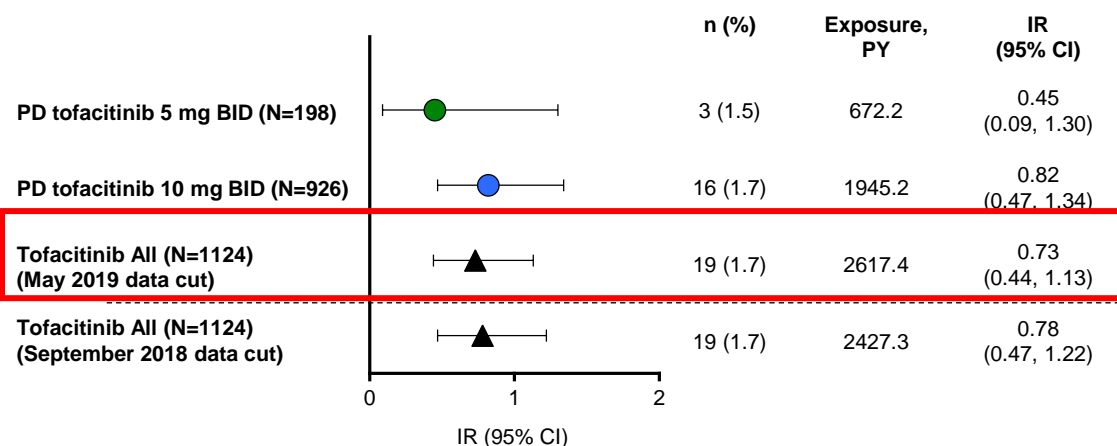
- Συνολικά **20** κακοήθειες {IR 0.75, 95% CI 0.46-1.16}}
- **2** αναφορές για:
 - καρκίνο μαστού, καρκίνο τραχήλου μήτρας, αδenoκαρκίνωμα παχέος εντέρου, λέμφωμα, μελάνωμα
- Δεν διαπιστώθηκε **clustering** κάποιου τύπου κακοήθειας
- IR κακοήθειας παρέμεινε σταθερή με το χρόνο και **παρόμοια** με αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με UC που λαμβάνουν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.
- **Παράγοντες κινδύνου:**
 - ηλικία (για κάθε 10 έτη): HR 1.45; 95% CI, 1.03–2.04
 - διάρκεια νόσου: HR 1.05; 95% CI, 1.00–1.09



Επικαιροποίηση δεδομένων για τον μη μελανωτικό καρκίνο του δέρματος (NMSC) στο πρόγραμμα του tofacitinib στην ελκώδη κολίτιδα μέχρι τον Μάιο 2019

Δεν υπήρχαν νέες περιπτώσεις NMSC από την προηγούμενη ανάλυση των δεδομένων (Σεπτέμβριος 2018).

Proportions and incidence rates of NMSC events in the Overall Cohort



Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για NMSC (Overall Cohort, Cox regression analysis)

Factor	HR	95% CI	p value
Prior NMSC	9.09	2.98, 27.73	0.0001
Prior TNFi failure	3.32	1.08, 10.20	0.0363
Age (per 10-y increase)	2.03	1.37, 3.02	0.0004

- **19 (1.7%)** περιπτώσεις NMSC in the Overall Cohort {**IR 0.73**, 95% CI 0.44-1.13}
- **18** ασθενείς (**94.7%**) είχαν λάβει ανοσοτροποποιητικά, **15 (78.9%)** TNFi, **7 (36.8%)** είχαν ιστορικό NMSC
- Κανένα NMSC δεν ήταν μεταστατικό και δεν οδήγησε σε διακοπή της αγωγής.
- NMSC IR παραμένει **σταθερή** με το πέρασμα του χρόνου και ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν αγωγή με βιολογικό παράγοντα.

Επικαιροποίηση δεδομένων για την εμφάνιση έρπητα ζωστήρα (HZ) στο πρόγραμμα του tofacitinib στην ελκώδη κολίτιδα μέχρι τον Μάιο 2019

Winthrop KL, et al. UEGW 2020

- Έρπητας ζωστήρας: **87 ασθενείς (7.5%), IR: 3.48** [2.79–4.30]
- **1%** είχε εμβολιασθεί
- **>90%** των ασθενών που εμφάνισαν HZ, η λοίμωξη ήταν ήπια/μέτρια

(περιορισμένη σε **1-2 δερμοτόμια**)

- 4 ασθενείς (**4.6%**) είχαν πολλαπλά ή υποτροπιάζοντα επεισόδια
- 4 ασθενείς (**4,6%**) παρουσίασαν μεθερπητική νευραλγία

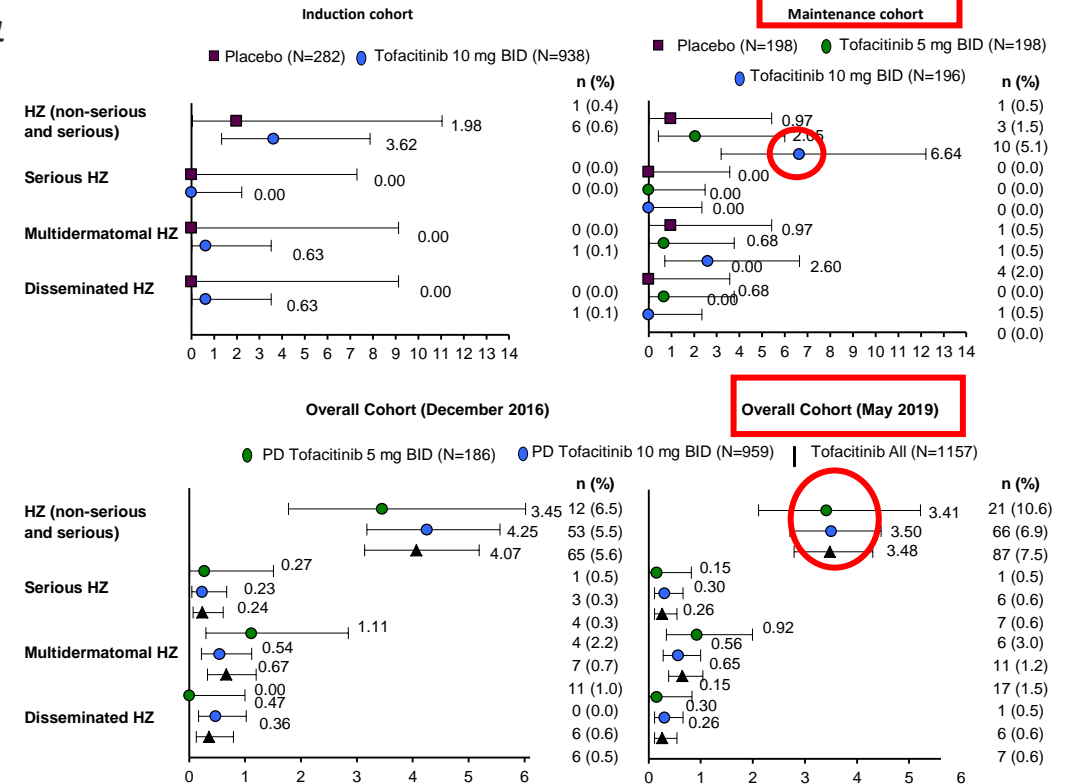
- Διάμεσος χρόνος εμφάνισης 474.0 ημέρες

- **20,7%** προσωρινή διακοπή, **9,2%** οριστική διακοπή tofacitinib

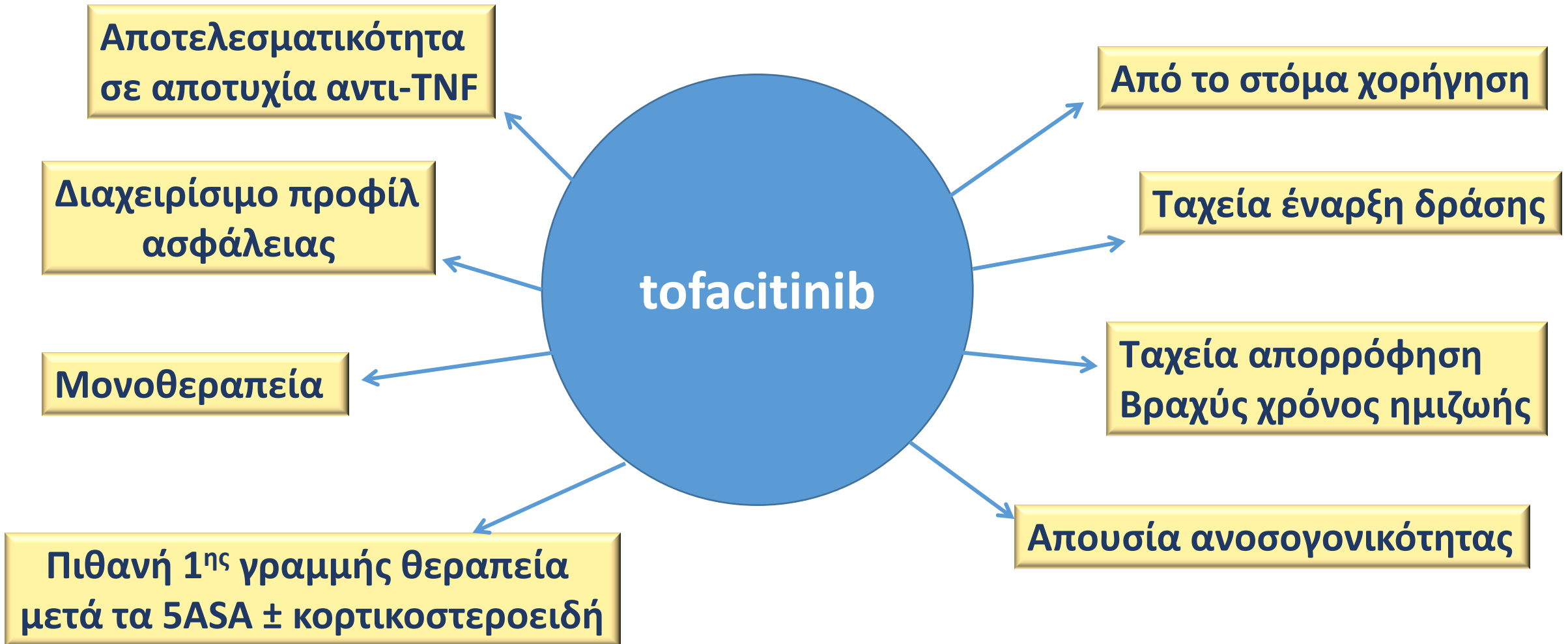
- **Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου:**

- μεγάλη **ηλικία** (HR 1.40 [1.21, 1.63])
- χαμηλό **βάρος σώματος** (HR 1.02 [1.01, 1.04])
- **North American** vs European region (HR 2.14 [95% CI 1.28, 3.59])
- προηγούμενη αποτυχία σε **anti-TNF** (HR 1.76 [1.13, 2.74])

Δοσοεξαρτώμενη σχέση?



Πρακτικά οφέλη από τη χρήση του tofacitinib στη μέση – βαριά ελκώδη κολίτιδα





Back-up slides

ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease

3.4.2. Varicella zoster virus

Statement 3.8*

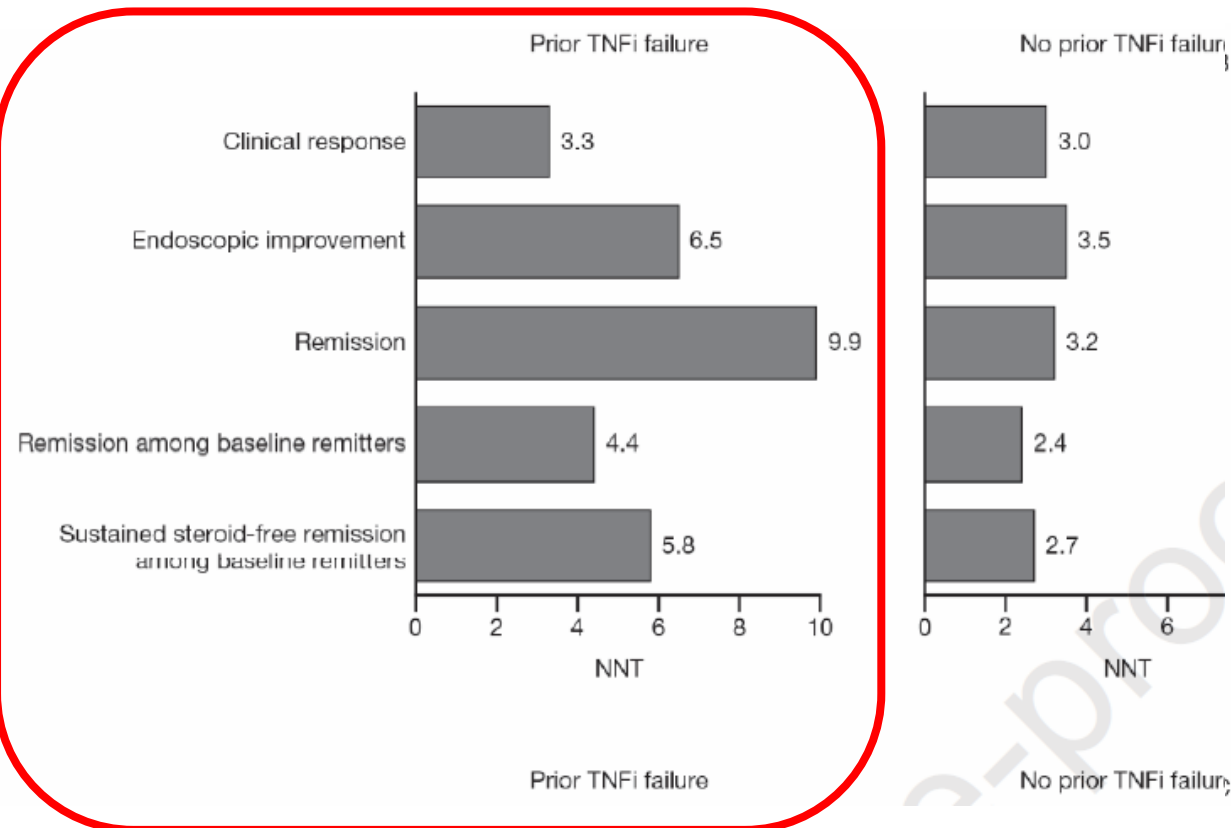
Recombinant herpes zoster vaccine [RZV] is the preferred vaccine for patients with IBD disease given its efficacy and safety [EL3]. If RZV is not available, a live zoster vaccine [ZVL] is recommended in immunocompetent patients with IBD aged ≥ 50 years [EL4].

RZV remains recommended for patients with IBD receiving immunosuppressive therapy [EL4]. If RZV is unavailable, ZVL may be considered in patients on low-dose immunosuppression [EL3].

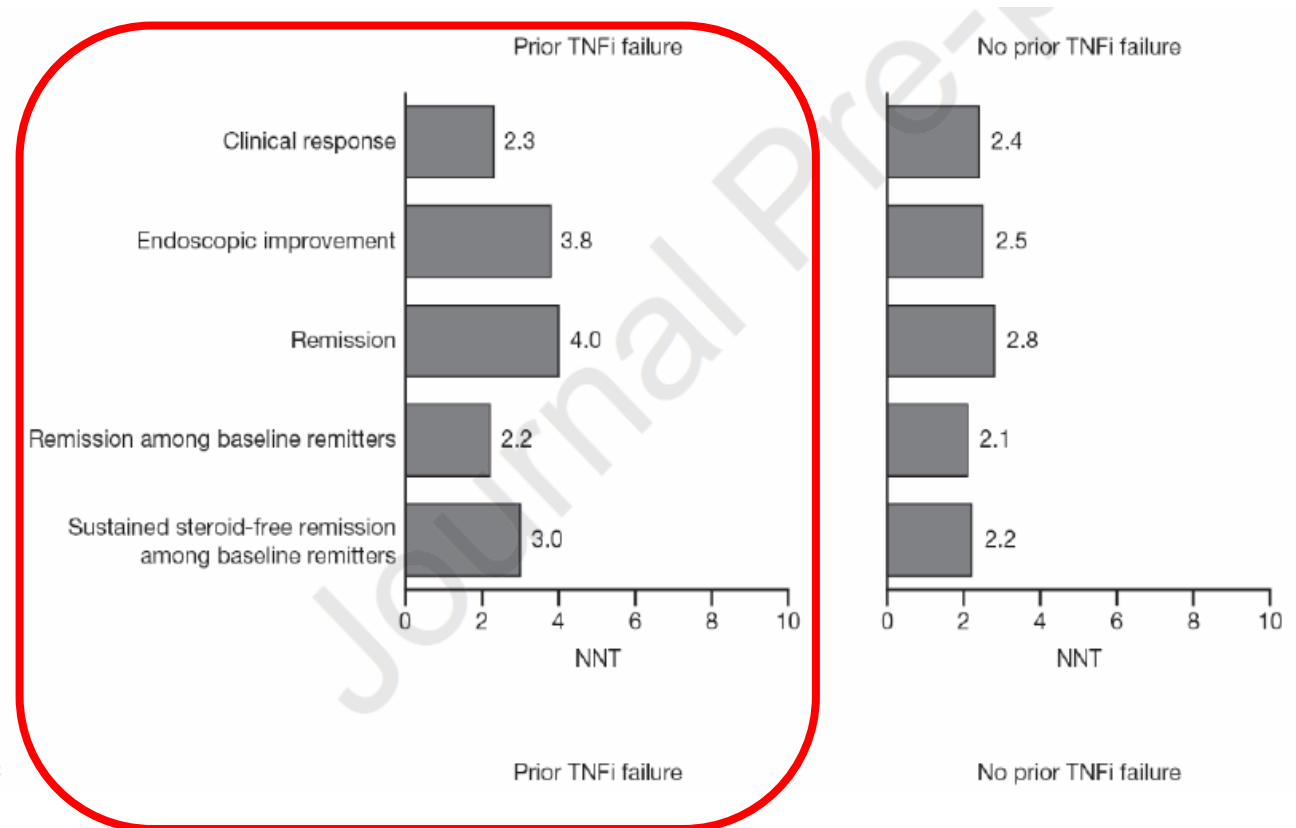
Studies of vaccination against VZV in the IBD population have involved patients aged ≥ 50 years. However, it is known that patients of all ages treated with tofacitinib are at higher risk of shingles [OR: 3.65; 95% CI: 2.74–4.76 for patients < 65 years; OR: 9.55; 95% CI: 4.77–17.08; for patients ≥ 65 years].[102] In addition, the European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use released a statement supporting extension of use of RZV to those aged ≥ 18 years who are at additional risk of HZ,[103] although evidence to support use of RZV in younger adults is scarce.

Η δόση των 10mg BID ήταν αποτελεσματικότερη των 5mg BID σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε αντι-TNF OCTAVE-Sustain

NNT for tofacitinib 5 mg BID vs placebo



NNT for tofacitinib 10 mg BID vs placebo



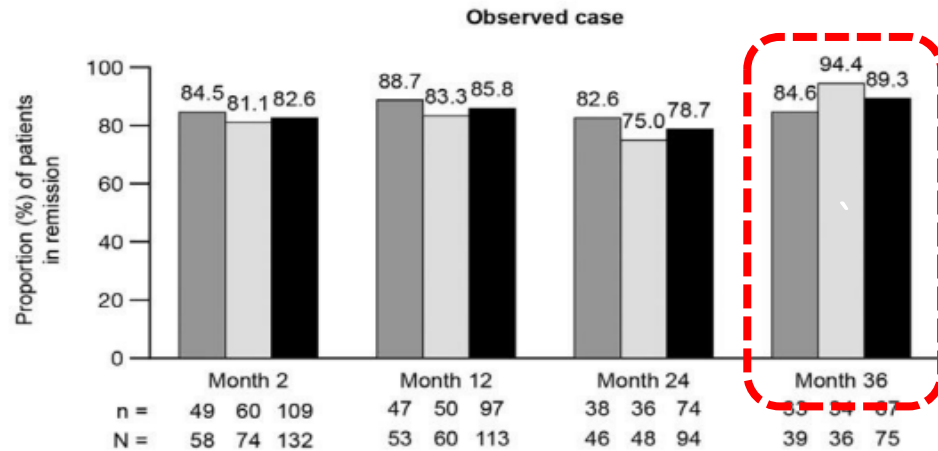
OCTAVE OPEN long term extension

Ασθενείς σε ύφεση στο τέλος της OCTAVE sustain

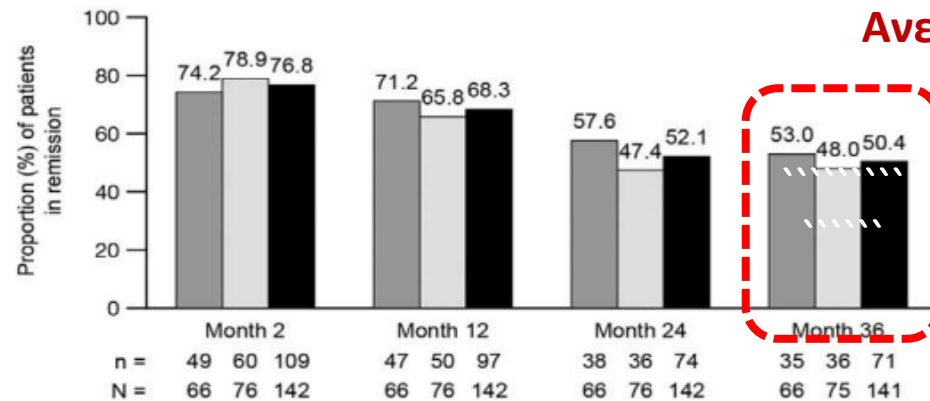
Το Tofacitinib (5mg x2) διατηρεί την ύφεση στην πλειοψηφία των ασθενών στα 3 έτη

■ Tofacitinib 5 mg BID in OCTAVE Sustain □ Tofacitinib 10 mg BID in OCTAVE Sustain ■ Tofacitinib 5 or 10 mg BID in OCTAVE Sustain

Proportion of patients achieving remission

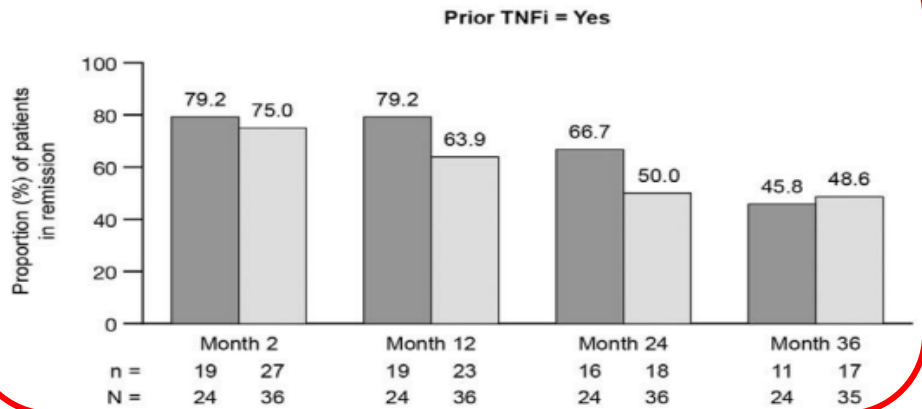


NRI-LOCF

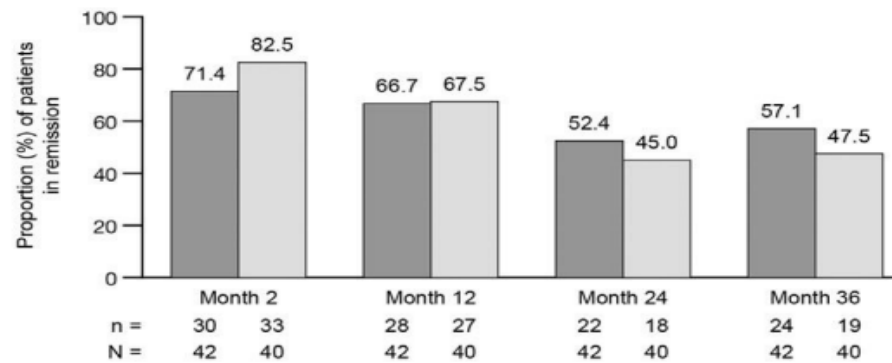


Ανεξάρτητα από τη δόση

Proportion of patients achieving remission (NRI-LOCF)



Prior TNFi = No



Ανεξάρτητα από το TNF status

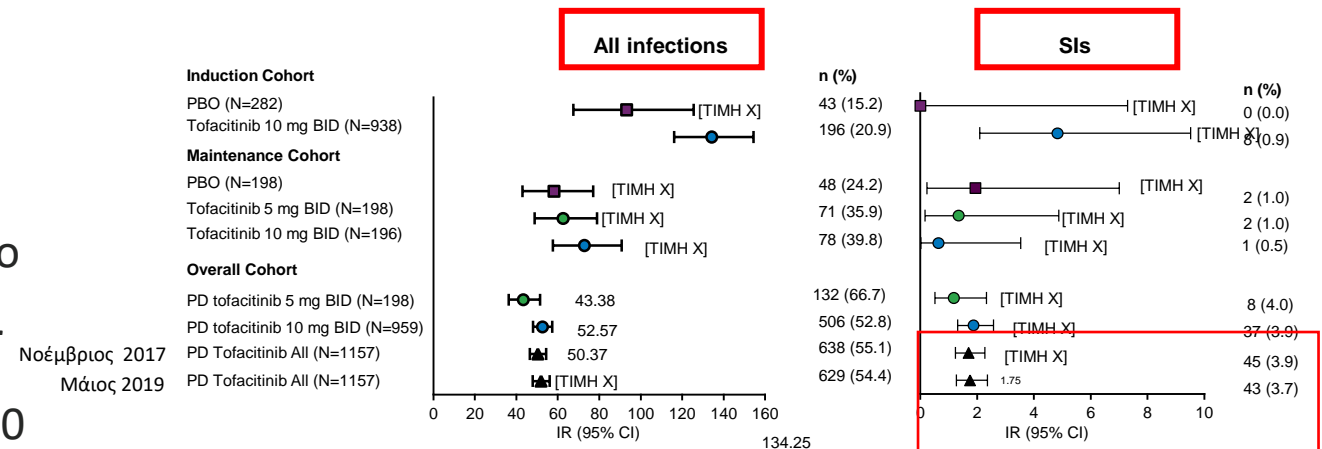
■ Tofacitinib 5 mg BID in OCTAVE Sustain □ Tofacitinib 10 mg BID in OCTAVE Sustain ■ Tofacitinib 5 or 10 mg BID in OCTAVE Sustain

Επικαιροποίηση δεδομένων για την εμφάνιση λοιμώξεων στο πρόγραμμα του tofacitinib στην ελκώδη κολίτιδα μέχρι τον Μάιο 2019

- **Σοβαρές λοιμώξεις IR: 1.70** [1.24–2.27]
 - ευκαιριακές λοιμώξεις (non HZ) IR: 0.15 [0.04–0.38]
 - καμία σοβαρή λοίμωξη δεν οδήγησε στο θάνατο.
 - **6%** διακοπή λόγω λοίμωξης

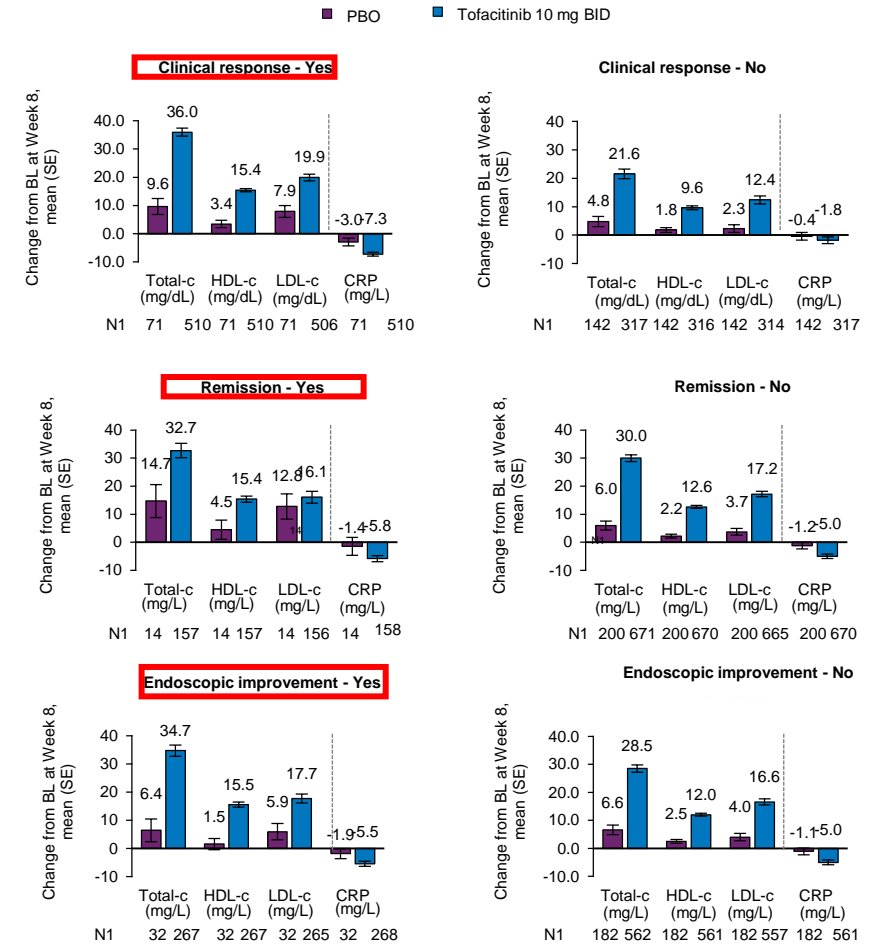
- Αν και οι σοβαρές λοιμώξεις ήταν πιο συχνές με το tofacitinib vs placebo στην **induction** μελέτη, ήταν συγκρίσιμες μεταξύ placebo και tofacitinib 5 και 10 mg BID στη μελέτη maintenance.

- Στην Overall Cohort, η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των δόσεων, παρέμεινε σταθερή με το χρόνο και παρόμοια με την προηγούμενη ανάλυση δεδομένων.



Επίπεδα λιπιδίων και CRP ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία μετά από 8 εβδομάδες αγωγής στις OCTAVE induction 1&2 μελέτες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

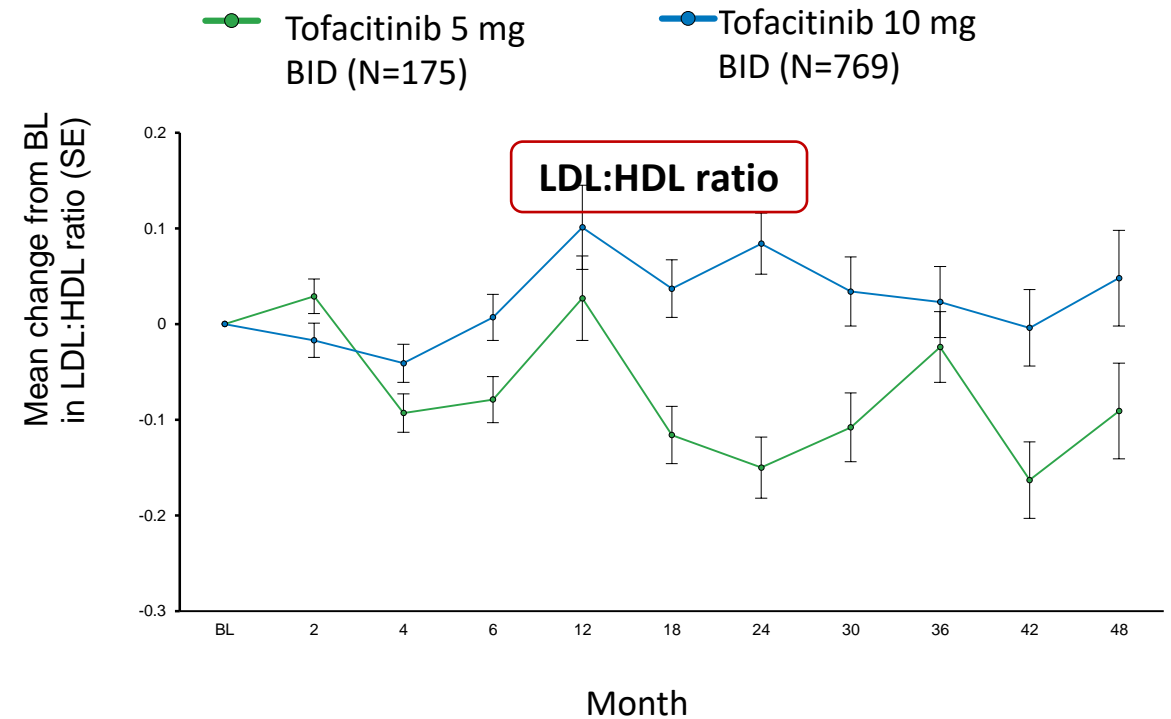
- Το tofacitinib συσχετίθηκε με **δοσοεξαρτώμενη** αύξηση των λιπιδίων στην ελκώδη κολίτιδα την 8η εβδομάδα θεραπείας.
- Παρατηρήθηκε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική **συσχέτιση** μεταξύ της αύξησης των λιπιδίων και της μείωσης της CRP.
- Μεγαλύτερη στους ασθενείς με ανταπόκριση, ύφεση ή ενδοσκοπική βελτίωση.
- Ειδικά στην ομάδα που έλαβε 10 mg BID συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo, υποδηλώνοντας μία συσχέτιση μεταξύ της αύξησης λιπιδίων και ανταπόκρισης, ύφεσης και ενδοσκοπικής βελτίωσης στους ασθενείς υπό tofacitinib.



Further research is required to determine if increases in lipid levels could be used as a surrogate for markers of reduced inflammation in UC.

Tofacitinib Has Been Associated With Lipid Increases in UC

- Η μέση αλλαγή από το baseline της μελέτης ήταν **παρόμοια** μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 5 και 10 mg BID και παρέμεινε σχετικά σταθερή για περίοδο των 48 εβδομάδων.
- Το ποσοστό ασθενών που απαιτήθηκε τροποποίηση στη χορήγηση αντιλιπιδαιμικής αγωγής ήταν χαμηλό.
- **9.7%** των ασθενών που έλαβαν tofacitinib 5 mg BID έλαβαν αντιλιπιδαιμικό φάρμακο, έναντι **6.8%** των ασθενών που έλαβαν 10 mg BID.



Tofacitinib, προσαρμογή της δόσης σε εργαστηριακές διαταραχές

Laboratory
parameter

Dosing adjustment

Lymphocyte count

ALC \geq 750: maintain dose
ALC 500–750: reduce/interrupt dosing
ALC <500: discontinue dosing[†]

Neutrophil count

ANC >1000: maintain dose
ANC 500–1000: reduce/interrupt dosing
ANC <500: discontinue dosing[†]

Haemoglobin value

Hb \leq 2 g/dl decrease (Hb value \geq 9 g/dl): maintain dose
Hb >2 g/dl decrease (Hb value <8 g/dl): interrupt dosing until values have normalised

Lipids

Increased total and LDL cholesterol: consider statin therapy

Liver enzymes

Drug-induced liver injury suspected: interrupt administration until diagnosis has been excluded

[†]If laboratory value confirmed by repeat testing within 7 days.

Table created from XELJANZ[®] SmPC.

ALC=absolute lymphocyte count; ANC=absolute neutrophil count; Hb=haemoglobin; LDL=low-density lipoprotein.

XELJANZ[®] (tofacitinib citrate) Summary of Product Characteristics. Pfizer Inc. 2020

Πρωταρχικά δεδομένα της ολοκληρωμένης, τυχαιοποιημένης, ανοιχτής μελέτης ORAL surveillance (A3921133) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

MACEs

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID*	Tofacitinib All	TNFi
Συνολικός αριθμός συμμετοχόντων	1455	1456	2911	1451
Άτομα-έτη	5166.32	4871.96	10038.28	5045.27
Αριθμός συμμετεχόντων με πρώτο συμβάν εντός της περιόδου κινδύνου (%)	47 (3.23%)	51 (3.50%)	98 (3.3%)	37 (2.5%)
IR (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)

tofacitinib all vs anti-TNF, HR (95% CI): 1.33 (0.91-1.94)

Malignancies (excluding NMSC)

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID*	Tofacitinib All	TNFi
Συνολικός αριθμός συμμετοχόντων	1455	1456	2911	1451
Άτομα-έτη	5491.48	5311.71	10803.19	5482.30
Αριθμός συμμετεχόντων με πρώτο συμβάν εντός της περιόδου κινδύνου (%)	62 (4.26%)	60 (4.12%)	122 (4.19%)	42 (2.89%)
IR (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)

tofacitinib all vs anti-TNF, HR (95% CI): 1.48 (1.04-2.09)

Η κλινική μελέτη δεν μπόρεσε να καταδείξει ότι το tofacitinib είναι μη κατώτερο («όχι χειρότερο από») των anti-TNF παραγόντων (pre-specified non-inferiority criterion = 1.8)

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



Tofacitinib: Safety Concerns by the FDA

