

Co ukázaly analýzy z mezinárodní spolupráce JAKPOT (souhrn recentních výstupů)

PROF. MUDR. KAREL PAVELKA, DRSC.

REVMATOLOGICKÝ ÚSTAV PRAHA

68. SJEZD ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH REVMATOLOGŮ, BRNO

SETKÁNÍ CENTER BL



CÍLE A METODY STUDIE

ÚVOD:

ORAL SURVEILANCE – VYŠŠÍ VÝSKYT CV RIZIKA ZVLÁŠTĚ U PACIENTŮ S PŘÍTOMNÝM KARDIOVASKULÁRNÍM RIZIKEM. OBSERVAČNÍ STUDIE TOTO NEPOTVRZUJÍ.

METODOLOGIE:

RERTROSPEKTIVNÍ, OTEVŘENÁ STUDIE INICIOVANÁ INVESTIGÁTORY.

STATISTIKA:

DVĚ PARALELNÍ VYSPĚLÉ METODY (RANDOM – EFEKT), ANALÝZA V JEDNOTLIVÝCH REGISTRECH A VŠECH PACIENTŮ.

CÍL STUDIE:

VÝSKYT MACE U RA LÉČENÝCH JAK INHIBITORY, TNF INHIBITORY A B DMARDS S JINÝM MECHANISMEM ÚČINKU (OMA) U RW POPULACE V MEZINÁRODNÍM PROJEKTU.

Crude and adjusted incidence and incidence rate ratios of MACE, for within-registry and combined data analysis

	Person-years (PY)	MACE	IR per 1000PY (95% CI)	Unadjusted IRR (95% CI)	Adjusted IRR (95% CI)
Within-Registry Analysis †					
TNFi	45432	344	7.57 (6.79 to 8.42)	1 (ref)	1 (ref)
JAKi	16786	117	6.97 (5.76 to 8.35)	1.12 (0.91 to 1.39)	0.79 (0.44 to 1.42)
bDMARD-OMA	23951	282	11.77 (10.44 to 13.23)	1.70 (1.45 to 1.99)*	1.24 (0.80 to 1.93)
Combined Data Analysis					
TNFi	50042	125	2.50 (2.08 to 2.98)	1 (ref)	1 (ref)
JAKi	25113	62	2.47 (1.89 to 3.16)	0.99 (0.73 to 1.34)	0.89 (0.63 to 1.25)
bDMARD-OMA	27428	102	3.72 (3.03 to 4.51)	1.49 (1.15 to 1.93)*	1.19 (0.90 to 1.58)

Výsledky a závěr

Výsledky

73 008 terapeutických period (16 417 po JAK)
35 373 po anti TNF a 21 218 po OMA dMARDs

- JAK inhibitory ve srovnání s anti TNF stejný výskyt MACE (IRR 0,89, 95% CI 0,63-1,25)
- OMA dMARD vyšší výskyt MACE než JAK (IRR 1,35, 95% CI 1,1-1,66)

Závěr

Observační data ze spolupráce JAK-pot neukazují žádný důkaz vyššího výskytu kardiovaskulárních příhod u JAKi ve srovnání s TNFi, což přispívá k rostoucímu množství důkazů týkajících se kardiovaskulárního bezpečnostního profilu JAKi v klinické praxi.

SEX DIFFERENCES IN THE SAFETY PROFILE OF JANUS KINASE INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS FROM THE JAK-POT INTERNATIONAL COLLABORATION

Incidence rates of adverse events of interest stratified by sex and incidence rate ratios (adjusted by age, disease duration at treatment start, and line of treatment)

Type of adverse events		Number of events	IR (95% CI)	Per	Crude IRR (95% CI)	Adjusted IRR (95% CI)
Malignancies (all)*	Females	175	0.45 (0.39 - 0.52)	100PY	0.38 (0.19 - 0.79)	0.48 (0.25 - 0.93)
	Males	111	1.22 (1.00 - 1.47)			
Malignancies excluding NMSC	Females	119	0.31 (0.26 - 0.37)	100PY	0.40 (0.17 - 0.93)	0.44 (0.18 - 1.08)
	Males	74	0.81 (0.64 - 1.02)			
NMSC	Females	56	0.15 (0.11 - 0.19)	100PY	0.37 (0.09 - 1.54)	0.63 (0.29 - 1.36)
	Males	37	0.41 (0.28 - 0.56)			
Serious infections**	Females	242	1.07 (0.94 - 1.22)	100PY	0.77 (0.60 - 0.99)	0.84 (0.65 - 1.08)
	Males	77	1.39 (1.10 - 1.74)			
MACE***	Females	42	1.87 (1.35 - 2.53)	1000PY	0.38 (0.23 - 0.62)	0.39 (0.25 - 0.63)
	Males	27	4.92 (3.24 - 7.16)			
VTE***	Females	43	1.91 (1.38 - 2.57)	1000PY	0.58 (0.29 - 1.01)	0.60 (0.35 - 1.04)
	Males	18	3.26 (1.93 - 5.15)			

*Additionally adjusted by "current or past malignancy"

**Additionally adjusted by "past serious infection"

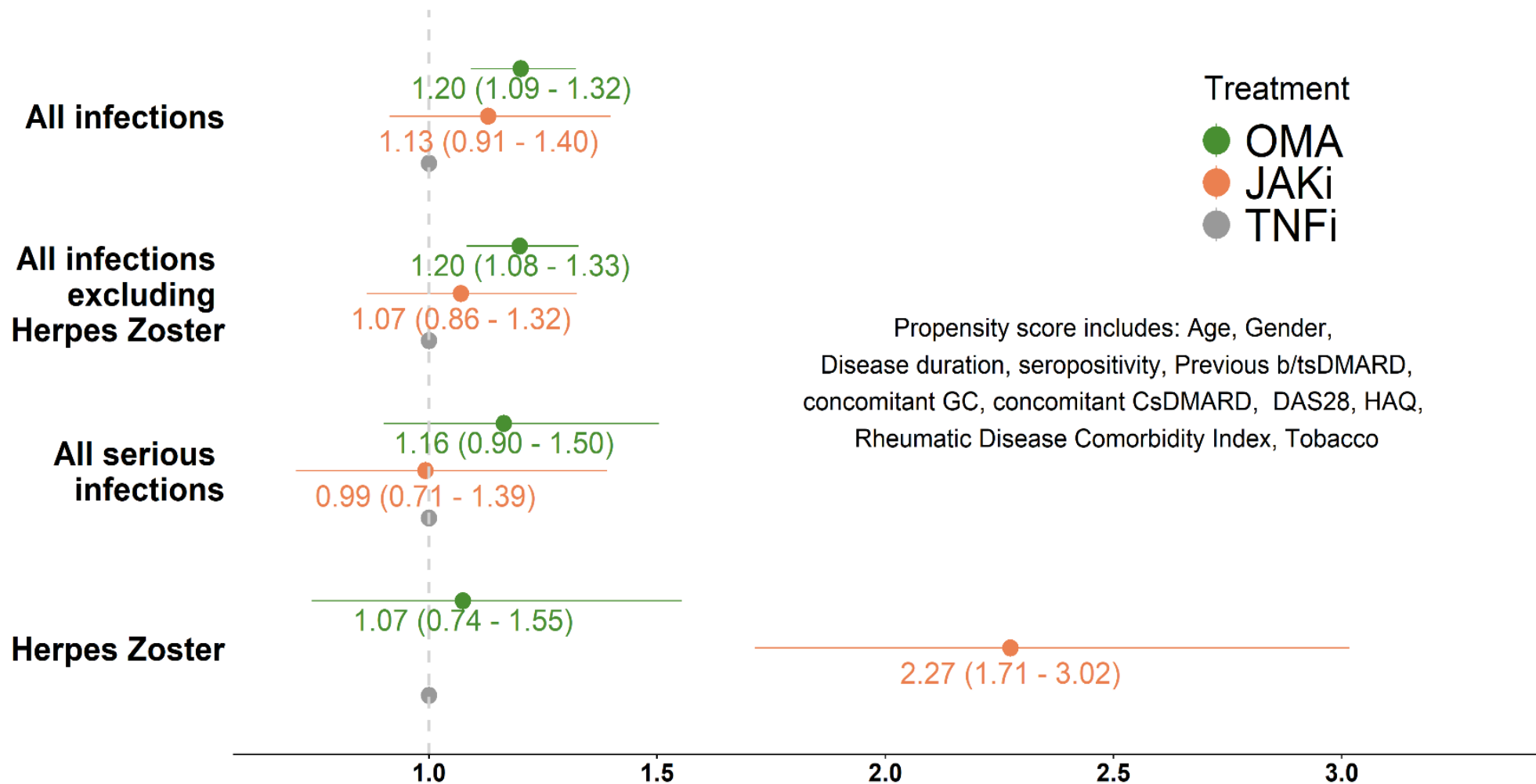
***Additionally adjusted by "history of cardiovascular disease"

ZÁVĚRY

- V této studii z běžné klinické praxe včetně dat z 12 registrů bylo zjištěno, že existují rozdíly mezi muži a ženami v bezpečnostním profilu po aplikaci JAK inhibitorů.
- Bylo zjištěno vyšší riziko MACE pro muže s porovnání s ženami a zvýšené riziko infekcí u žen.

INFECTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH JAK-INHIBITORS COMPARED TO BDMARDS: FINDINGS FROM AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTERS (THE "JAK-POT" STUDY)

Figure 1: **Adjusted** incidence rate ratios (IRR) with 95% confidence intervals



DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug, b/tsDMARD: biologic and targeted synthetic DMARD, CsDMARD: conventional synthetic DMARD, DAS 28: Disease Activity Score 28, HAQ: Health Assessment Questionnaire, GC: glucocorticoids TNFi: tumour necrosis factor inhibitors, OMA: bDMARD with other mode of action, JAKi: janus kinase inhibitors

ZÁVĚR

V TÉTO REÁLNÉ STUDII ZAHHRNUJÍCÍ 14 REGISTRŮ RA A VŠECHNY AKTUÁLNĚ DOSTUPNÉ JAKI V PŘÍSLUŠNÝCH ZEMÍCH JSME VE SROVNÁNÍ S TNFI NEZJISTILI VÝZNAMNĚ VYŠŠÍ RIZIKO JAKÉKOLI NEBO ZÁVAŽNÉ INFEKCE U PACIENTŮ S RA LÉČENÝCH JAKI, ALE VYŠŠÍ RIZIKO JAKÉKOLI INFEKCE S OMA. VÝSKYT HZ BYL VŠAK VYŠŠÍ U PACIENTŮ UŽÍVAJÍCÍCH JAKI. PLÁNUJÍ SE ANALÝZY PODSKUPIN VE SPECIFICKÉ RIZIKOVÉ POPULACI SE SPECIFICKÝMI LÉKY A HODNOCENÍ SPECIFICKÉHO TYPU INFEKČÍ, ABY POSKYTLY DŮKAZY PRO VOLBU LÉČBY.

HYPOTÉZA A CÍLE STUDIE

ÚVOD

- KLINICKÁ STUDIE PROKÁZALA VYŠŠÍ VÝSKYT PŘERUŠENÍ BIOLOGICKÉ LÉČBY PO TOFACITINIBU OPROTI ANTI TNF (ETANERCEPT + ADALIMUMAB).
- BYLA POPSÁNA DISKREPANCE MEZI RCT A OBSERVAČNÍMI STUDIEMI.

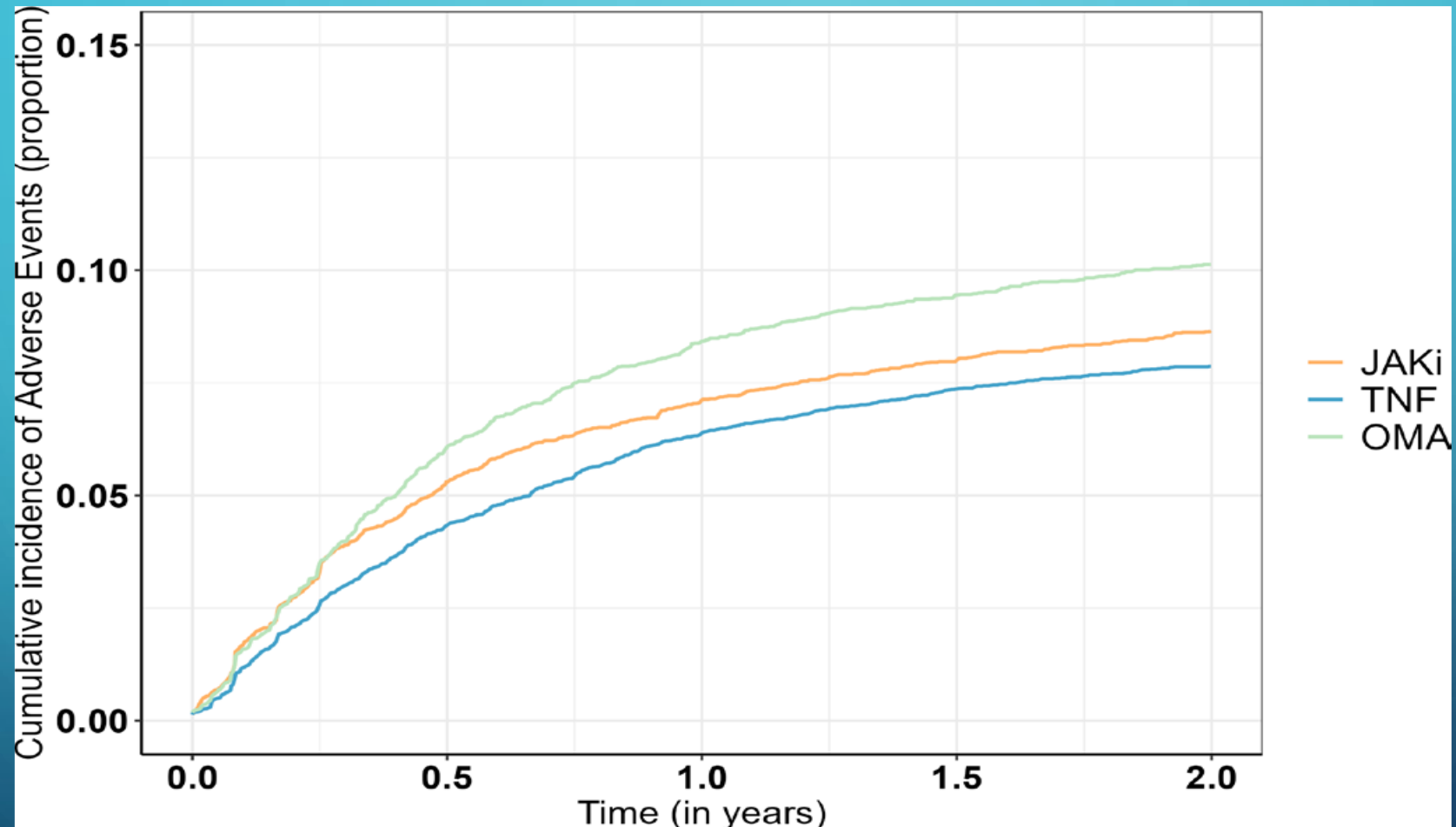
CÍLE STUDIE

- VYHODNOTIT FREKVENCI PŘERUŠENÍ LÉČBY PRO NÚ PŘI LÉČBĚ bDMARD A tsDMARD VE DRUHÉ LINII V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI

VÝSLEDKY

- 46 913 TERAPEUTICKÝCH KURZŮ
- 12 523 U JAK (43% BARI, 40% TOFA, 15% UPA, 2% FILGO)
- 23 391 PO anti TNF A 10 999 PO OMA
- ADJUSTOVANÉ HR PRO PŘERUŠENÍ LÉČBY PRO AE BYLO PODOBNÉ PO anti TNF A JAK (1,0 , 95% CI 0,92-1,1) A VYŠŠÍ PRO OMA VERSUS JAK (1,11 , 85% CI 1,01-1,23)
- VYŠŠÍ RIZIKO U PACIENTŮ STARŠÍCH 65 LET
- VYŠŠÍ RIZIKO U TOFACITINIBU NEŽ PO antiTNF

Kumulativní incidence přerušení léčby pro nežádoucí účinky, srovnání mezi inhibitory JAK, antiTNF a OMA

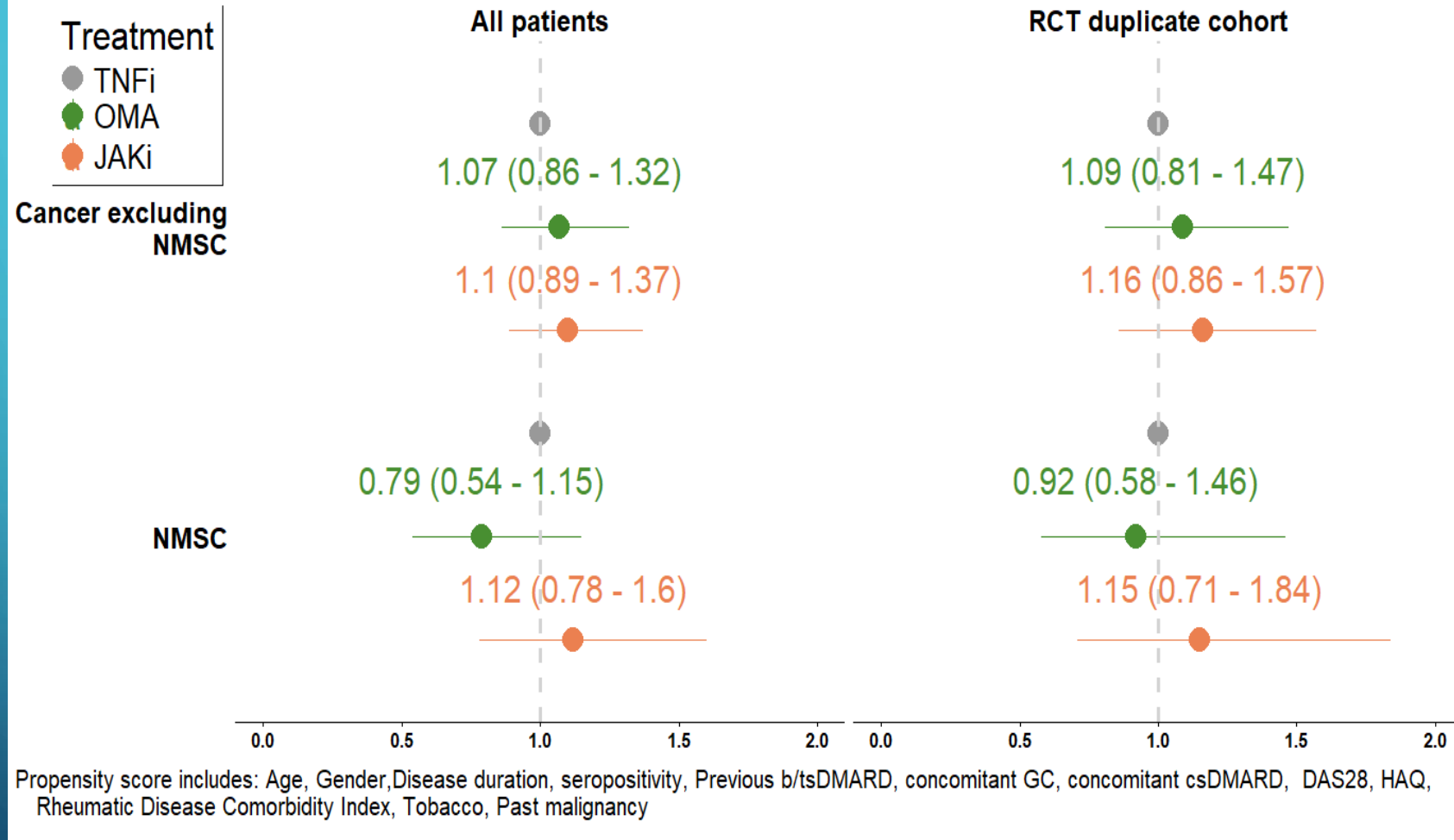


ZÁVĚRY

- TATO EXTENZIVNÍ STUDIE ZAHHRNUJÍCÍ 17 REGISTRŮ A 45 000 LÉČEBNÝCH CYKLŮ NEPOTVRDILA ČASTĚJŠÍ PŘERUŠENÍ LÉČBY PRO NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO JAK INHIBITORECH NEŽ PO antiTNF A OMA.
- SUBANALÝZA PROKÁZALA VYŠŠÍ VÝSKYT PŘERUŠENÍ LÉČBY PRO NÚ U STARŠÍCH PACIENTŮ 65 LET A PO TOFACINITIBU A VÝSLEDKY JE NUTNÉ POTVRDIT V DALŠÍCH STUDIÍCH

CANCER INCIDENCE AMONG RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH JAK-INHIBITORS COMPARED TO BDMARDS: DATA FROM AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTERS (THE "JAK-POT" STUDY)

Adjusted incidence rate ratios (IRR) with 95% confidence intervals

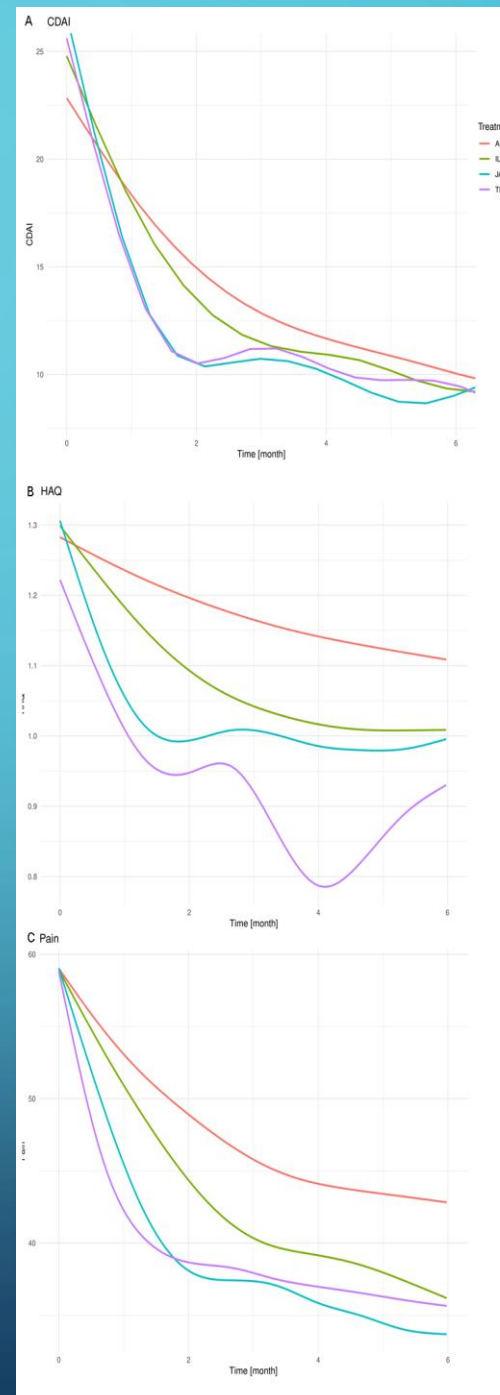


ZÁVĚRY

- Do studie bylo zařazeno 33 127 pacientů a 53 169 léčebných period
- Nebylo zjištěno vyšší riziko rakoviny včetně nebo bez NMS u RA pacientů léčených JAK inhibitory ve srovnání s antiTNF

HOW FAST DO JAK-INHIBITORS, TNF-INHIBITORS, ABATACEPT AND IL-6 INHIBITORS ACT IN RHEUMATOID ARTHRITIS? AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS (THE "JAK-POT" STUDY)

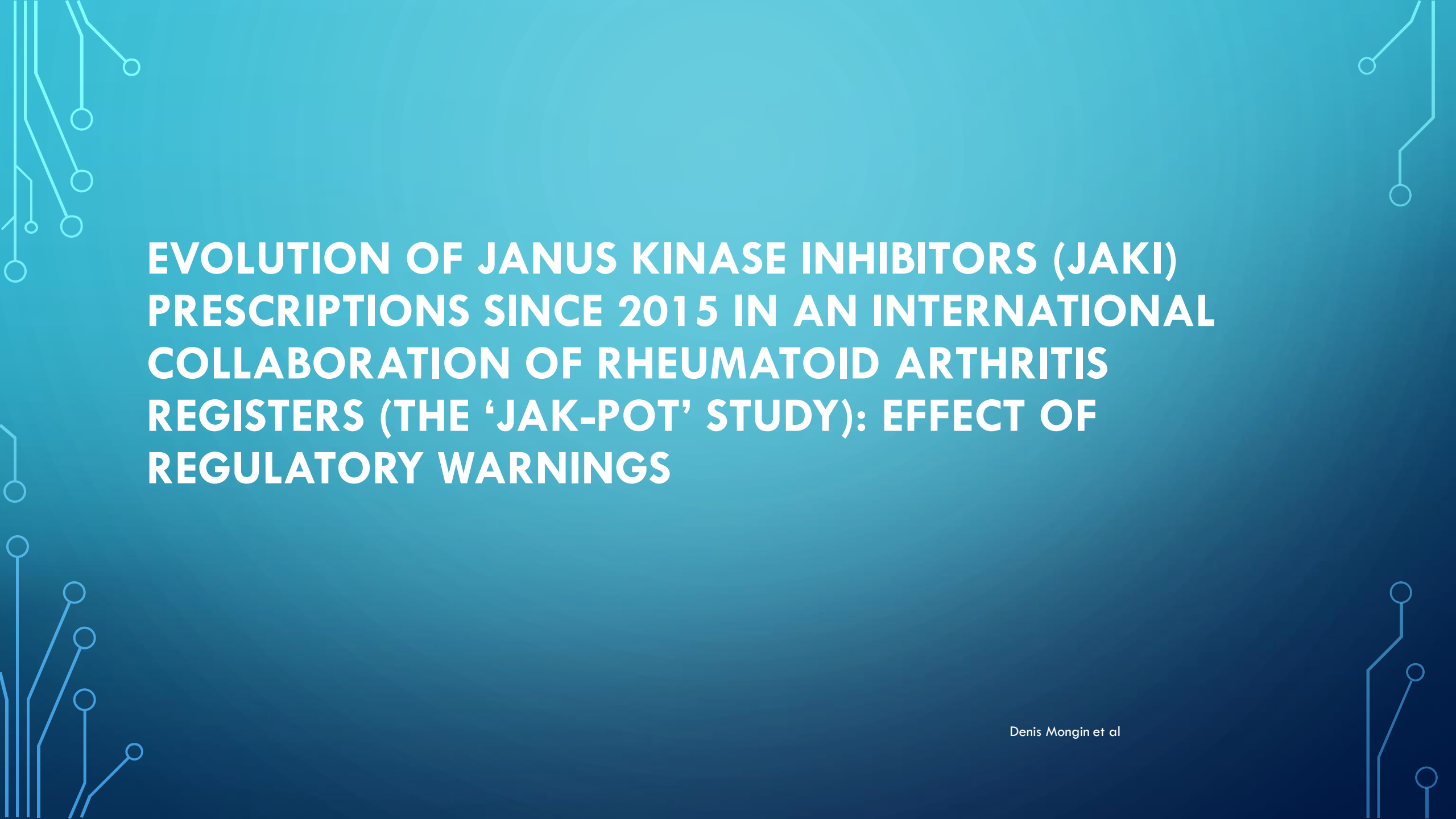
Delphine Courvoisier a spol. abstrakt předložen na ACR



Evolution of short-term effectiveness over time with CDAI, HAQ and pain (0-100 scale) by treatment

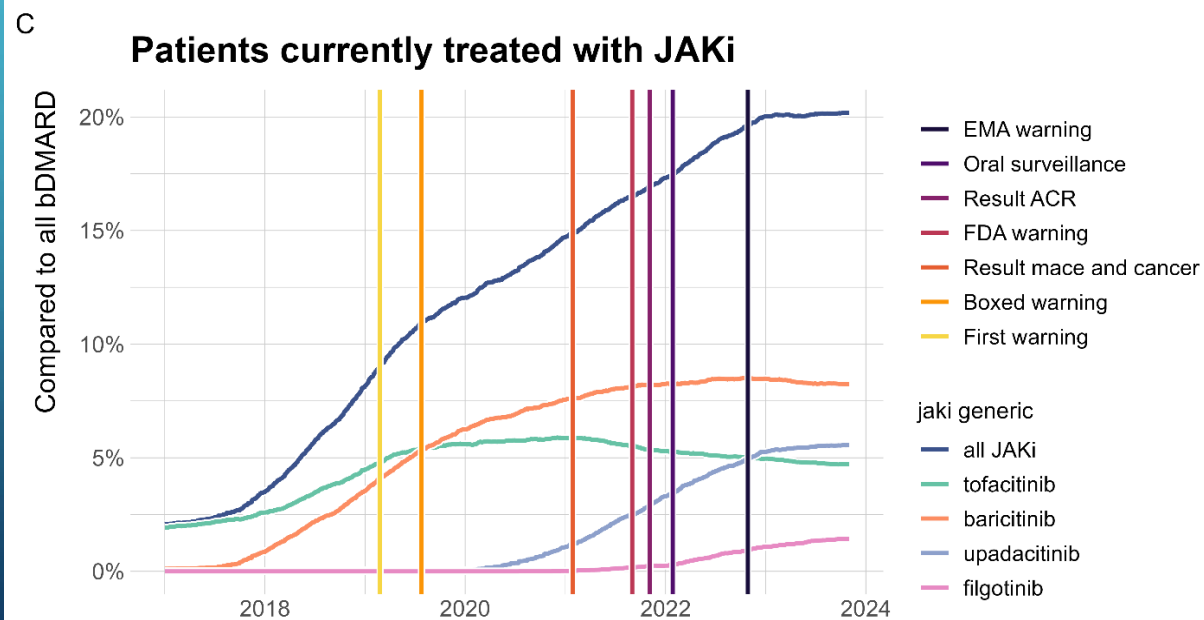
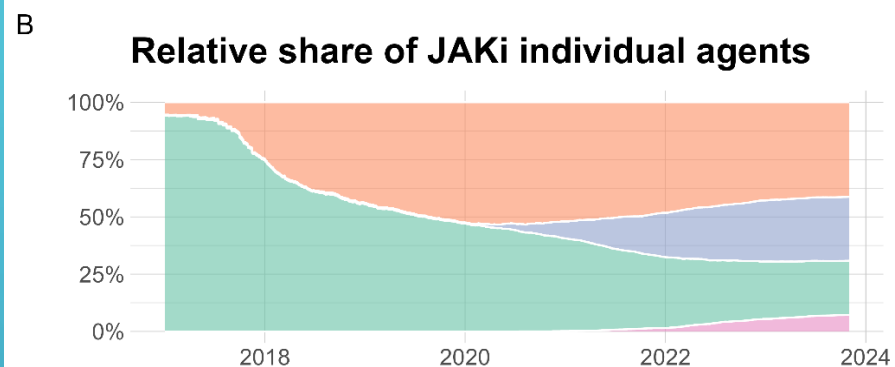
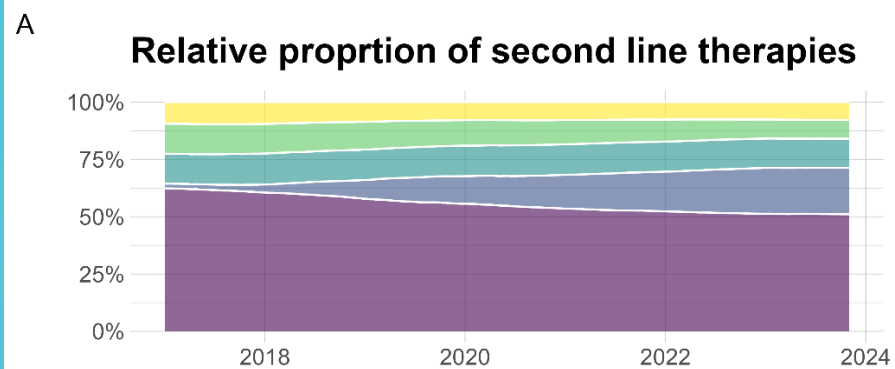
ZÁVĚR

- Krátkodobá účinnost JAKů, Anti TNF, IL-6 a ABA se liší v prvních měsících. JAK inhibitory a TNF inhibitory působí rychleji v prvních dvou měsících a to ovlivněním aktivity, ale také funkce a bolesti. Ačkoliv účinnostní ukazatele se po 3 měsících sbližují stále jsou průkazné rozdíly v PRO po 6ti měsících.

The background is a solid blue gradient. In the corners, there are white, stylized circuit-like lines with small circles at the ends, resembling a network or data flow diagram.

EVOLUTION OF JANUS KINASE INHIBITORS (JAKI) PRESCRIPTIONS SINCE 2015 IN AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS REGISTERS (THE ‘JAK-POT’ STUDY): EFFECT OF REGULATORY WARNINGS

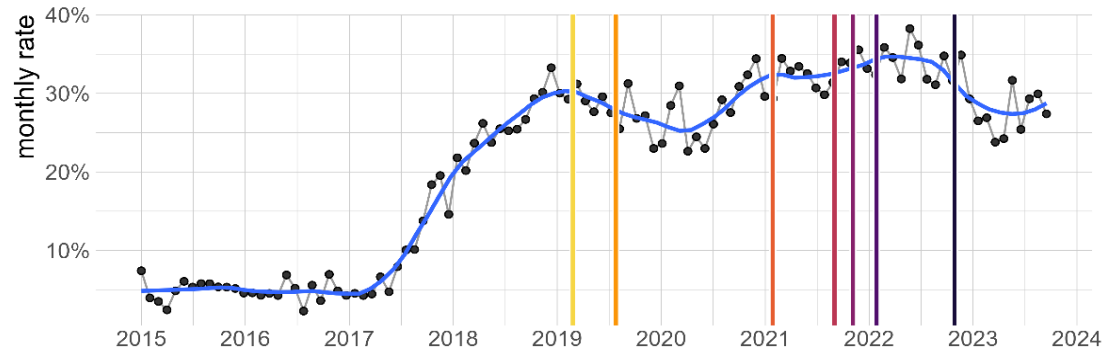
Denis Mongin et al



A

Rate of JAKi initiation

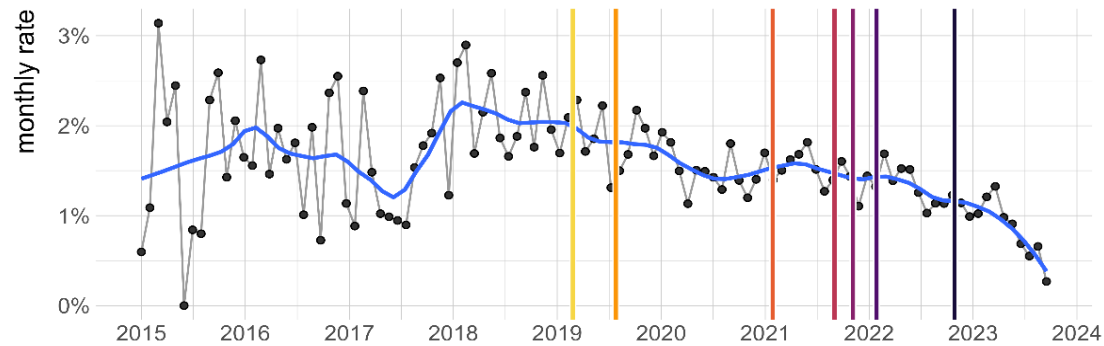
RA patients



B

Rate of JAKi cessation

RA patients



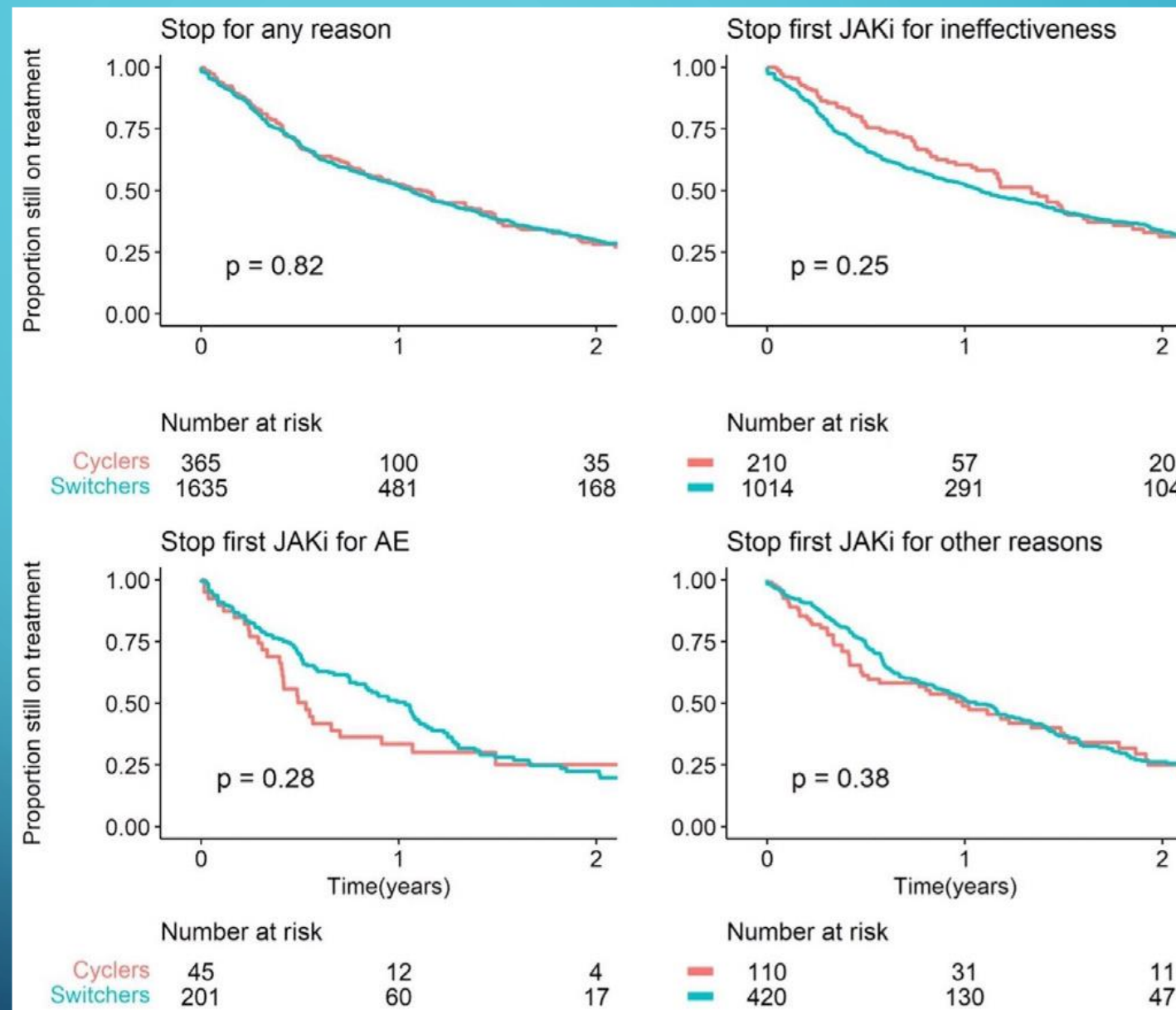
- EMA warning
- Oral surveillance
- Result ACR
- FDA warning
- Result mace and cancer
- Boxed warning
- First warning

ZÁVĚRY

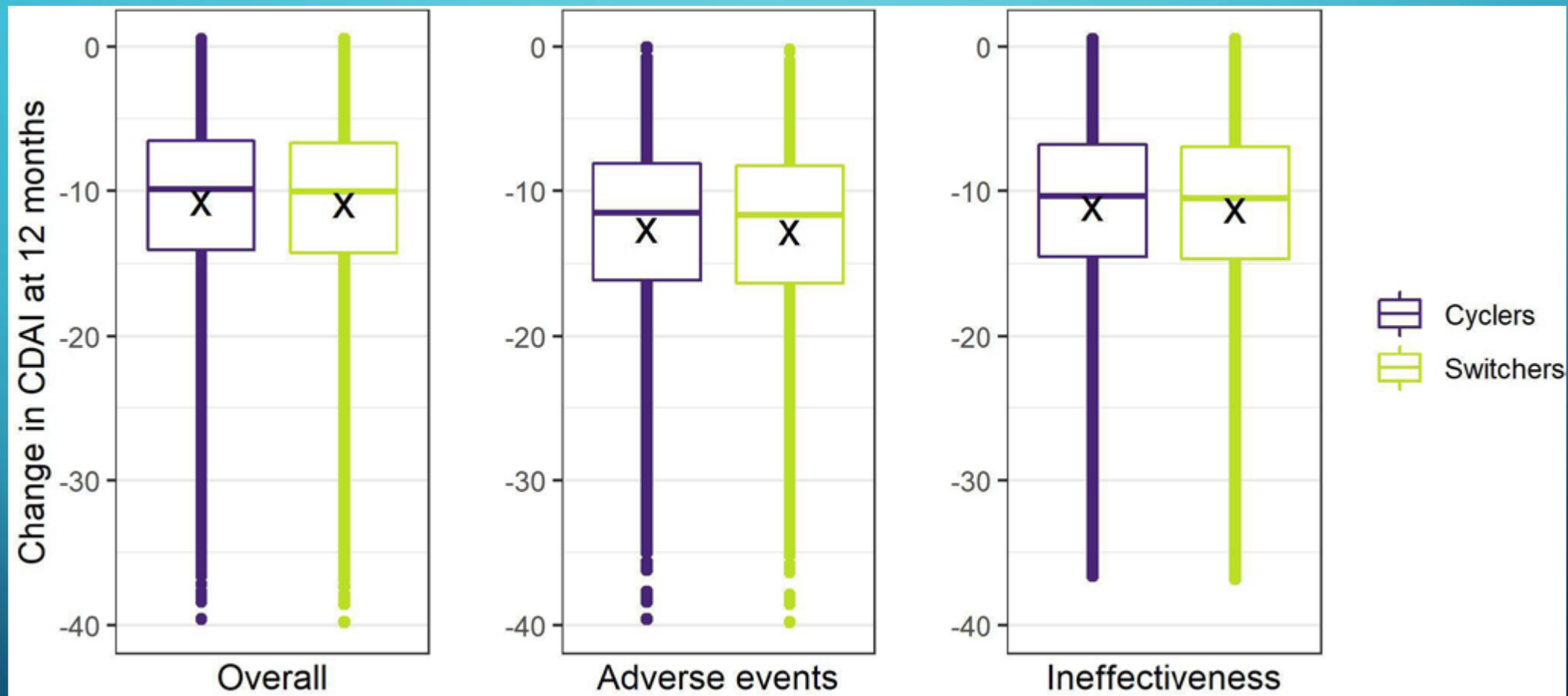
- Preskripce JAK inhibitorů se zvýšila z jedno na 20 % cílených terapií
- Preskripce byla ovlivněna dvěmi bezpečnostními upozorněními regulatorních agentur. Více byla ovlivněna preskripce tofacitinibu a baricitinibu do menší míry upadacitinibu

AFTER JAK INHIBITOR FAILURE: TO CYCLE OR TO SWITCH, THAT IS THE QUESTION – DATA FROM THE JAK-POT COLLABORATION OF REGISTRIES

Přerušení léčby prvního JAKu podle důvodů



Adjustovaná změna aktivity během času všeobecně a důvod přerušení léčby prvního JAKu



ZÁVĚRY

- Do velké observační studie bylo zařazeno 17 registrů a 2000 pacientů, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo nežádoucí účinek pro prvním JAKu
- Účinnost změny léku byla prokázána jak po switchingu na druhý JAK tak cyklingu na bDMARD. Byla prokázána podobná účinnost, mírně zvýšená retence byla při cyklingu
- Pokud bylo příčinou selhání prvního JAK nežádoucí příhoda bylo riziko nežádoucího účinku v druhém cyklu vyšší

KLÍČOVÉ POZNATKY Z PROJEKTU JAK-POT

- 1. nebyl zjištěn vyšší výskyt MACE po JAK inhibitorech oproti antiTNF a OMA
- 2. nebyl zjištěn vyšší výskyt infekcí o JAK inhibitorech než u antiTNF a OMA
- 3. byl zjištěn vyšší výskyt herpes zoster
- 4. rozdílný výskyt nežádoucích účinků po JAK inhibitorech u mužů a u žen
- 5. rychlý nástup účinku po JAK inhibitorech a TNF inhibitorech
- 6. účinnost swichtching a cykling po selhání I. JAK inhibitoru obdobná, delší retence pro cykling
- 7. vliv regulatorních varování na preskripci JAK inhibitorů

Poděkování všem, kteří se podílí na výsledcích registru ATTRa,
lékařům, manažerům, sestřičkám, IBI a sponzorům.

Poděkování za podporu MZ ČR 00023728.