AS & PsA- JAK İNHİBİTÖRLERİ TEDAVİ ETKİNLİĞİ

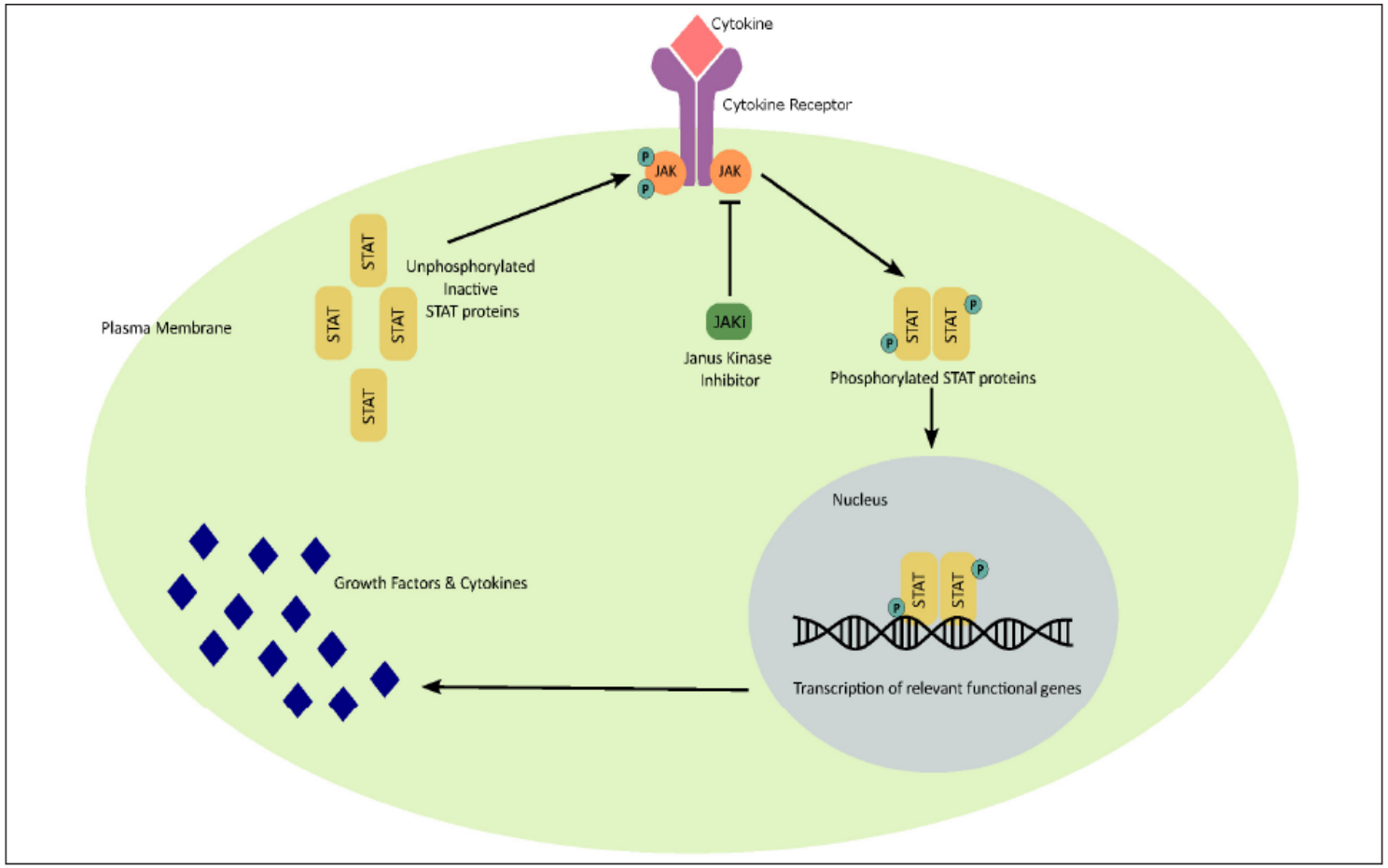
PINAR BORA

GENÇ TRASD 2023

Sunum Akışı

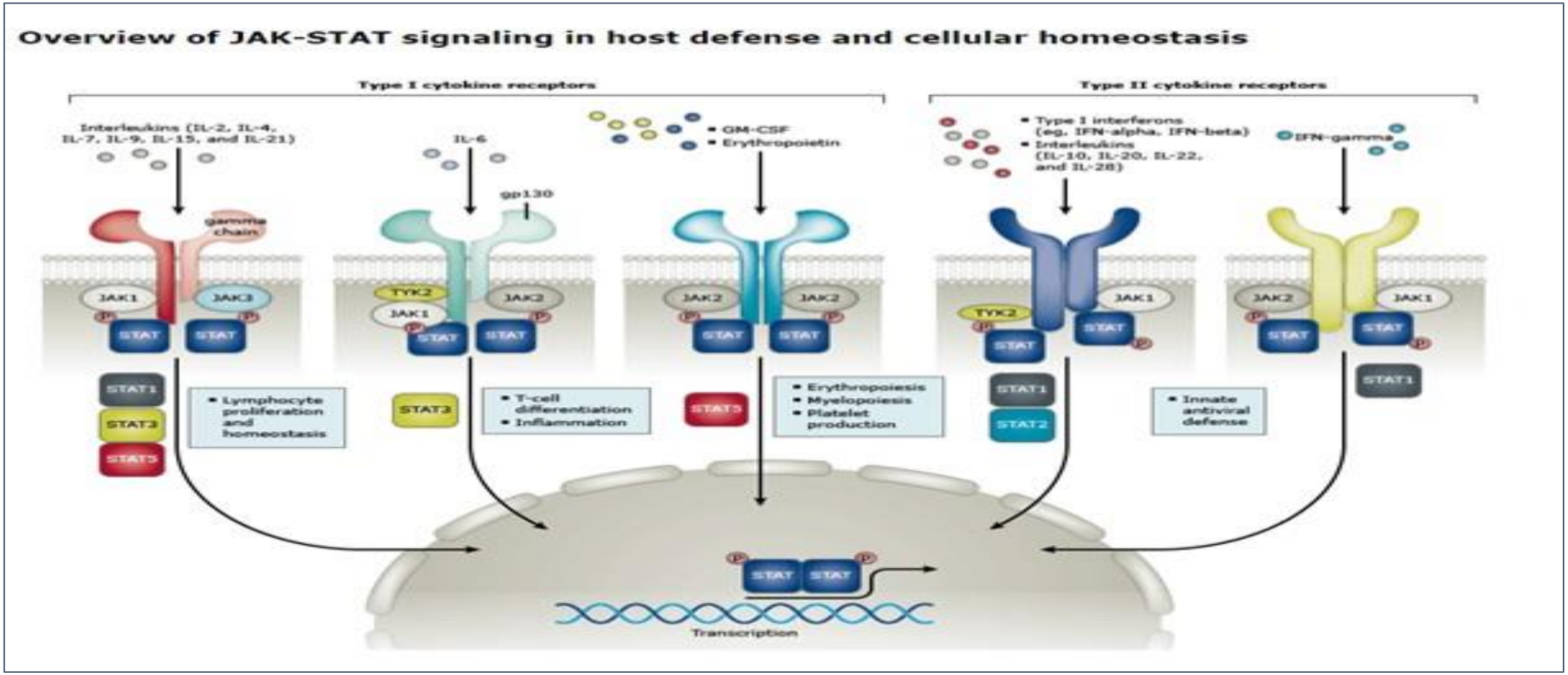
- JAK-STAT sinyal yolağı
- JAKinib etki mekanizması, selektivitesi, tedavi öncesi tarama, tedavi avantajları
- JAKinib endikasyonları
- SpA immunopatogenezi ve JAK inhibisyonu
- JAK-STAT yolağı ve SpA patogenezi
- Vaka sunumları

JAK-STAT sinyal yolağı



Shah Ruchi J, et al. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology* 89.5 (2023).

JAK-STAT sinyal yolağı



Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Nat Immunol. 2017.

Janus kinaz izoformları

JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2

- JAK 1: IL-6, IL-10, IL-11, IL-19, IL-20, IL-22, IFN alpha, IFN-beta, IFN-gamma ile aktive olur
- JAK 2: EPO, TPO, GH, GM-CSF, IL-3, IL-5 sinyalizasyonunda önemli
- JAK 3: hematopoietik hücrelerde eksprese olur, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 ile aktive olur
- TYK 2: IL-12, IL-23 ve tip 1 IFN sinyalizasyonu

JAK inhibitörleri etki mekanizması

tsDMARDs;

- Sitokin ve GF reseptör transfosforilasyon inhibisyonu
- STAT (STAT1-STAT6) aktivasyonu önlenmesi
- IL-6 sinyalizasyon inhibisyonu (nötropeni, hiperlipidemi)
- IFN inhibisyonu

Ghoreschi K, Immunol Rev. 2009.

O'Shea JJ, Annu Rev Med. 2015.

JAK selektivitesi

- Tofasitinib: JAK1, JAK3>> JAK2, TYK2

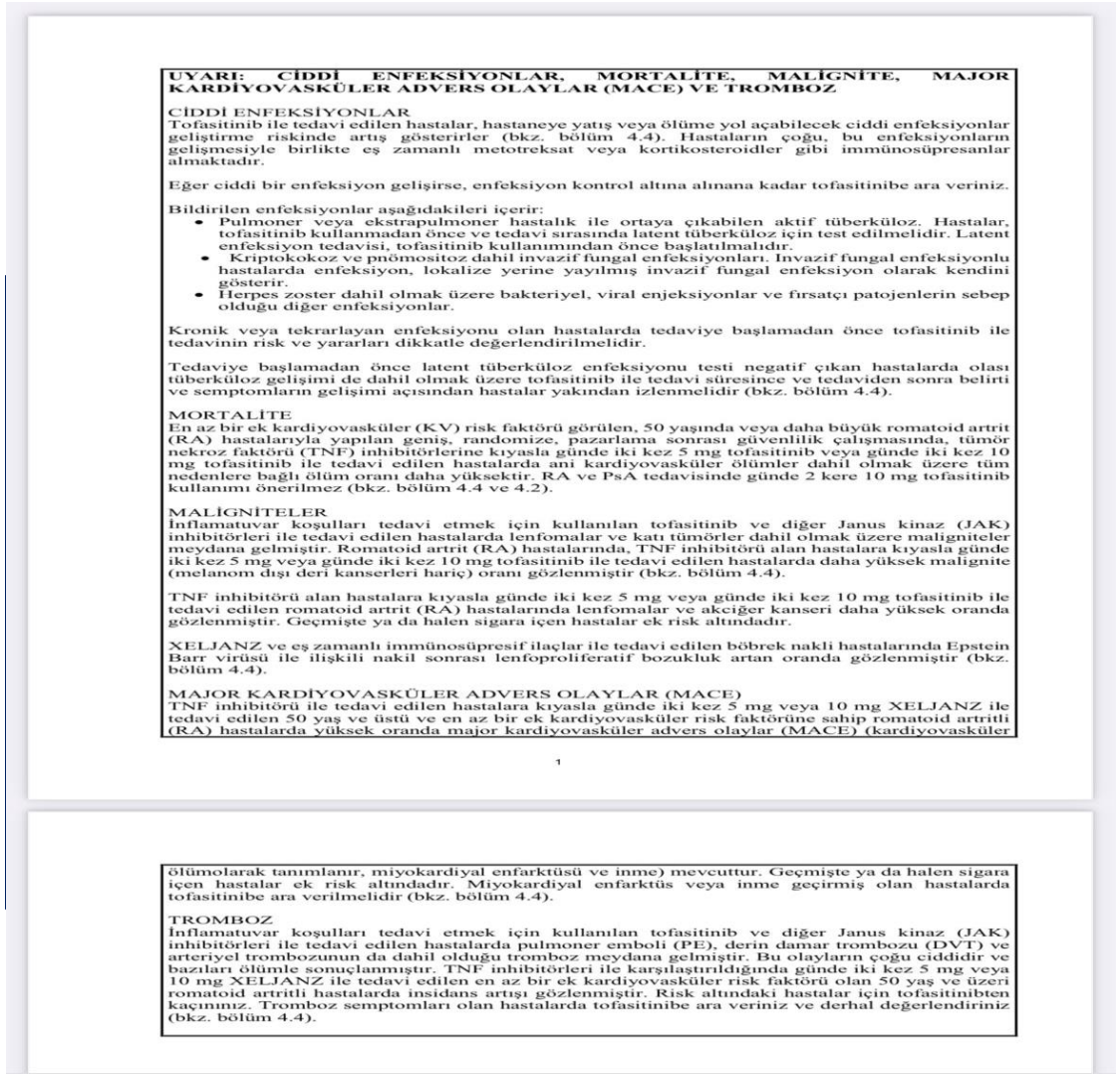
  Xeljanz, Jandark 5 mg 2x1, Xeljanz XR 11 mg
- Barisitinib: JAK1, JAK2>TYK2>JAK3

  Unamity 4 mg
- Upadasitinib: JAK1 selektif

  Rinvoq XR 15 mg
- Diğer: Filgotinib, Pefisitinib, Abrositinib, Ruxolitinib

Tedavi öncesi tarama

- Anamnez: divertikülit, GİS perforasyonu, tromboz, sigara kull ya da öyküsü ve diğer KV risk faktörleri, malignite
- HG, KCFT, Bilirubin, ALP, CK
- Lipid paneli
- Latent tbc, HBV, HCV tarama
- Gebelik sorgulama



UYARI: CİDDİ ENFEKSİYONLAR, MORTALİTE, MALİGNİTE, MAJOR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MACE) VE TROMBOZ

CİDDİ ENFEKSİYONLAR
Tofasitinib ile tedavi edilen hastalar, hastaneye yatış veya ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonlar geliştirme riskinde artış gösterirler (bkz. bölüm 4.4). Hastaların çoğu, bu enfeksiyonların gelişmesiyle birlikte eş zamanlı metotreksat veya kortikosteroidler gibi immünosüpresanlar almaktadır.

Eğer ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar tofasitinibe ara veriniz.

Bildirilen enfeksiyonlar aşağıdakileri içerir:
- Pulmoner veya ekstrapulmoner hastalık ile ortaya çıkabilen aktif tüberküloz. Hastalar, tofasitinib kullanmadan önce ve tedavi sırasında latent tüberküloz için test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi, tofasitinib kullanımından önce başlatılmalıdır.
- Kriptokokoz ve pnömositoz dahil invazif fungal enfeksiyonları. Invazif fungal enfeksiyonlu hastalarda enfeksiyon, lokalize yerine yayılmış invazif fungal enfeksiyon olarak kendini gösterir.
- Herpes zoster dahil olmak üzere bakteriyel, viral enjeksiyonlar ve fırsatçı patojenlerin sebep olduğu diğer enfeksiyonlar.

Kronik veya tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye başlamadan önce tofasitinib ile tedavinin risk ve yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalarda olası tüberküloz gelişimi de dahil olmak üzere tofasitinib ile tedavi süresince ve tedaviden sonra belirti ve semptomların gelişimi açısından hastalar yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

MORTALİTE
En az bir ek kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit (RA) hastalarıyla yapılan geniş, randomize, pazarlama sonrası güvenlilik çalışmasında, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerine kıyasla günde iki kez 5 mg tofasitinib veya günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ani kardiyovasküler ölümler dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı ölüm oranı daha yüksektir. RA ve PsA tedavisinde günde 2 kere 10 mg tofasitinib kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 4.2).

MALİGNİTELER
İnflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan tofasitinib ve diğer Janus kinaz (JAK) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda lenfomalar ve katı tümörler dahil olmak üzere maligniteler meydana gelmiştir. Romatoid artrit (RA) hastalarında, TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla günde iki kez 5 mg veya günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek malignite (melanom dışı deri kanserleri hariç) oranı gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla günde iki kez 5 mg veya günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) hastalarında lenfomalar ve akciğer kanseri daha yüksek oranda gözlenmiştir. Geçmişte ya da halen sigara içen hastalar ek risk altındadır.

XELJANZ ve eş zamanlı immünosüpresif ilaçlar ile tedavi edilen böbrek nakli hastalarında Epstein Barr virüsü ile ilişkili nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk artan oranda gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

MAJOR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MACE)
TNF inhibitörü ile tedavi edilen hastalara kıyasla günde iki kez 5 mg veya 10 mg XELJANZ ile tedavi edilen 50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip romatoid artritli (RA) hastalarda yüksek oranda major kardiyovasküler advers olaylar (MACE) (kardiyovasküler

ölümolarak tanımlanır, miyokardiyal enfarktüsü ve inme) mevcuttur. Geçmişte ya da halen sigara içen hastalar ek risk altındadır. Miyokardiyal enfarktüs veya inme geçirmiş olan hastalarda tofasitinibe ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

TROMBOZ
İnflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan tofasitinib ve diğer Janus kinaz (JAK) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda pulmoner emboli (PE), derin damar trombozu (DVT) ve arteriyel trombozunun da dahil olduğu tromboz meydana gelmiştir. Bu olayların çoğu ciddidir ve bazıları ölümle sonuçlanmıştır. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında günde iki kez 5 mg veya 10 mg XELJANZ ile tedavi edilen en az bir ek kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli hastalarda insidans artışı gözlenmiştir. Risk altındaki hastalar için tofasitinibten kaçınınız. Tromboz semptomları olan hastalarda tofasitinibe ara veriniz ve derhal değerlendiriniz (bkz. bölüm 4.4).

EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. 2022.
FDA Drug Safety Communication. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. 2021.
EMA/PRAC Recommendations for tofacitinib 2021.

- Diğer bDMARD kombinasyonu X
- Anti-TNF sonrası kullanım √
- Lenfosit< 500/mm3, nö<1000/mm3, Hgb <8 g/dL(barisitinib, upadasitinib), hgb<9 g/dL (tofasitinib)
- Enfeksiyonlar
- Aşılama
- Preoperatif değerlendirme: 3-7 gün önce kesilmeli
- Malignite

EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. 2022.
FDA Drug Safety Communication. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. 2021.
EMA/PRAC Recommendations for tofacitinib 2021.

JAKinib tedavi avantajları

- Oral kullanım
- Hızlı etki başlangıcı
- Kısa yarı ömür
- Yüksek biyoyararlanım
- Sürdürülebilir etkililik
- İmmünojenisite sorununun olmaması
- Muhafaza kolaylığı

JAKinib endikasyonları

- RA
- PsA
- Ülseratif kolit
- AxSpA
- nr-axSpA

Table 1. Approved indication of JAKinib in inflammatory diseases.

JAKinib	RA	PsA	UC	r-axSpA	nr-axSpa
Baricinib	Yes	No	No	No	No
Filogotinib	Yes	Yes	Yes	No	No
Tofacitinib	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Upadacitinib	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Deodhar, A.; Lancet **2022**.

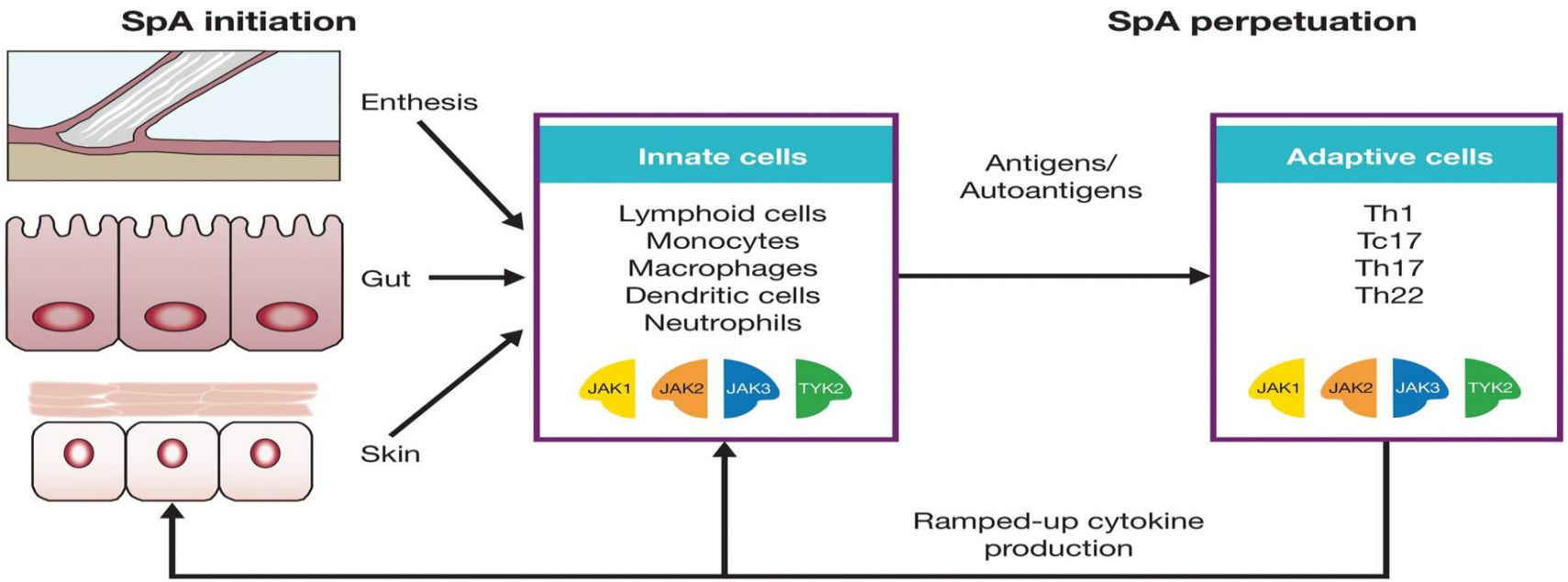


Fig. 1 Innate and adaptive immune responses in the initiation and perpetuation of SpA The JAK pathway sits at the **the crossroads of both key innate and adaptive immune cell populations**

Rheumatology (Oxford), Volume 58, Issue 2, February 2019, Pages 197–205, https://doi.org/10.1093/rheumatology/key070

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

OXFORD UNIVERSITY PRESS

SpA immunopatogenezi ve JAK inhibisyonu

- *JAK1/JAK3* → IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21→ adaptif immünite, Th differansiasonu ve fonksiyonu
- *JAK1/JAK2 ve JAK2/TYK2* → IFN γ ve IL-12→ Th1 yanıtı ve TNF α üretimi
- *JAK2/TYK2* → IL-23 üretimi ve indirekt olarak IL-17 üretimi
- JAK1*/TYK2* → IL-22 ve tip 1 IFN üretimi

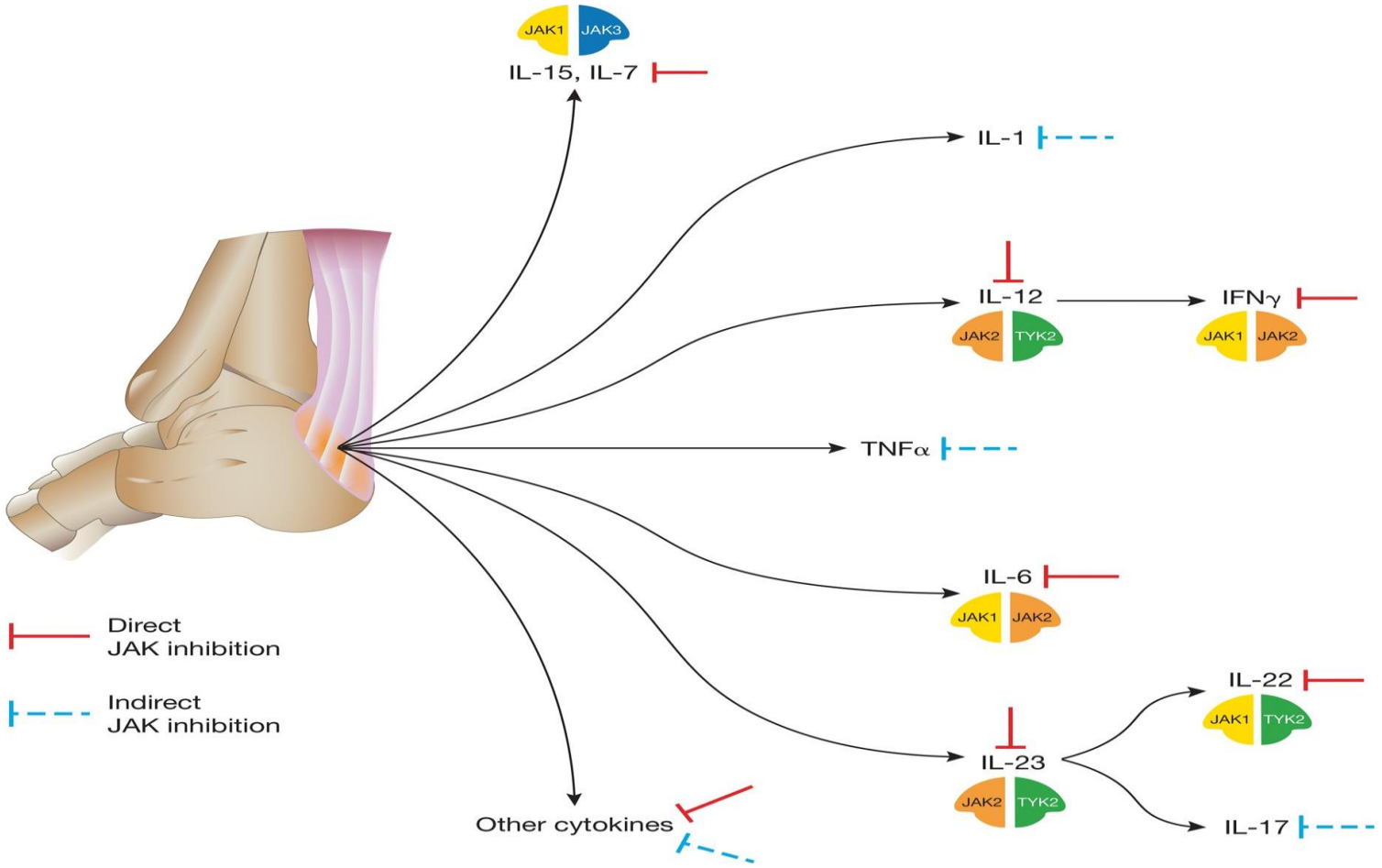


Fig. 2 JAK inhibition of cytokine pathways involved in the pathogenesis of SpA Cytokine signaling and production **at the enthesis**

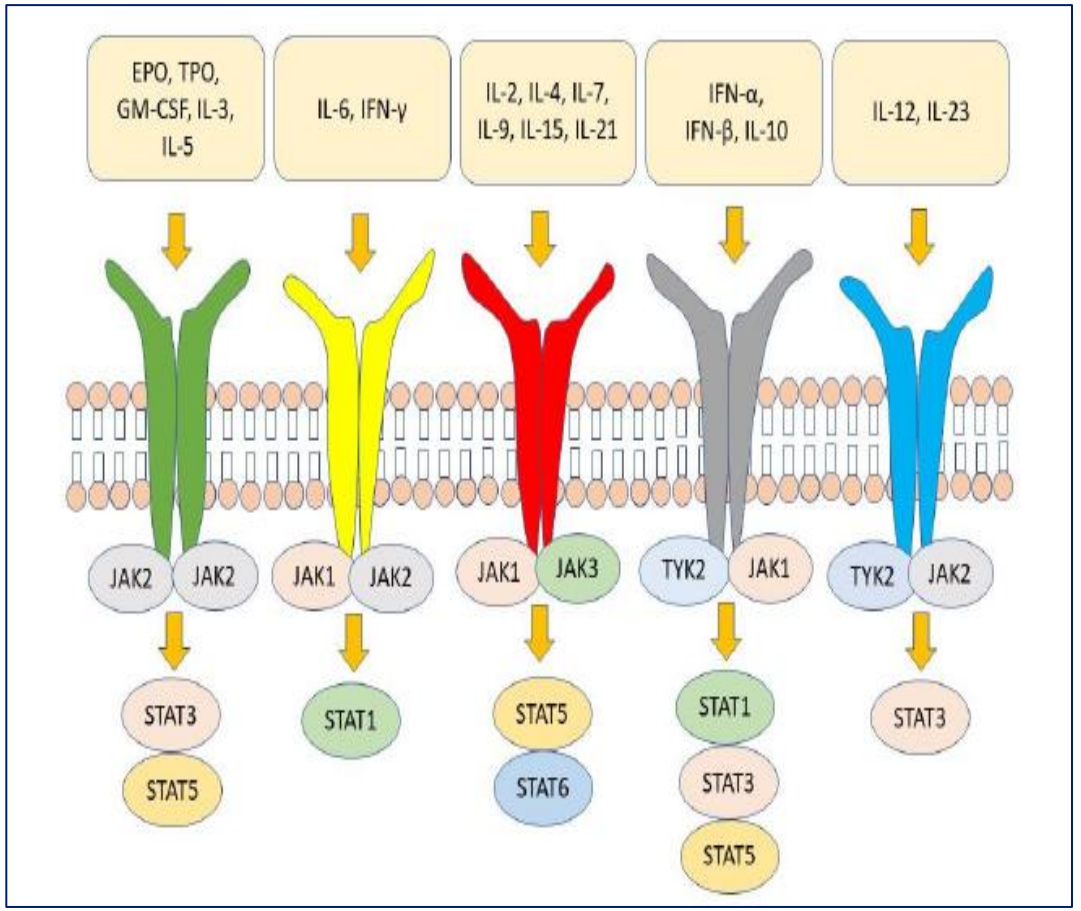
Rheumatology (Oxford), Volume 58, Issue 2, February 2019, Pages 197–205, https://doi.org/10.1093/rheumatology/key070

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

OXFORD UNIVERSITY PRESS

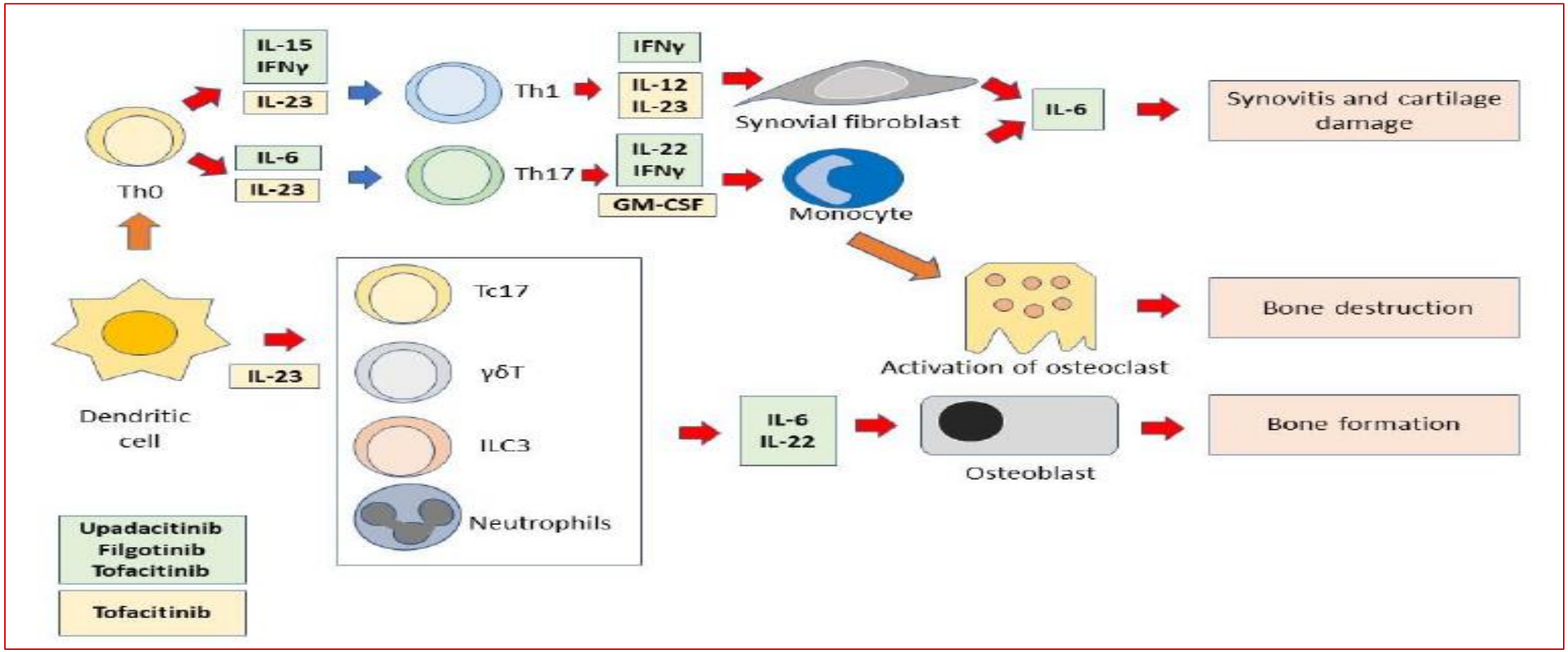
JAK-STAT yolağı ve SpA patogenezi

- JAKinib→axSpA patogenezinde yer alan çok sayıda sitokin inhibisyonu
- JAK1/JAK3 selektivitesi tedavide daha etkin
- Tedavide ana hedef: TNF, IL-23, and IL-17



Chen, C. Clin. Immunol. 2010, 136, 442–446.
Meyer, D.M. J. Inflamm. (Lond.) **2010.**
Dendrou, C.A. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. Sci. Transl. Med.2016.
Banerjee, S. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. Drugs 2017.

JAK-STAT yolağı ve SpA



Deodhar, A.; Lancet **2022**•

Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study

Désirée van der Heijde,[1] Atul Deodhar,[2] James C Wei,[3] Edit Drescher,[4] Dona Fleishaker,[5] Thijs Hendrikx,[6] David Li,[6] Sujatha Menon,[5] Keith S Kanik[5]

- Amaç: r-axSpA' da tofasitinib farklı dozlarda etkinliği araştırmak
- Metod: Tofasitinib 2, 5, 10 mg x 2 /gün dozları ile plasebo etkinliğini 16 hf süreyle takip etmek
- Pri sonlanım noktası: ASAS 20 yanıtı
- Sek sonlanım noktası: ASAS40, BASDAI 50, ASDAS, MR' da KİÖ
- Sonuç: Tofa 5 ve 10 x2 /gün dozu kli olarak etkili

RHEUMATOLOGY

Original article

Rheumatology 2018;57:1390–1399
doi:10.1093/rheumatology/key104
Advance Access publication 26 April 2018

Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients

Walter P. Maksymowych[1], Désirée van der Heijde[2], Xenofon Baraliakos[3], Atul Deodhar[4], Sarah P. Sherlock[5], David Li[6], Dona Fleishaker[7], Thijs Hendrikx[6] and Keith S. Kanik[7]

- Biyolojik-naive AS hastalarında SPARCC MRG skorlarında min önemli değişikliği değerlendirmek hedeflenmiş
- Spinal ve SİE MRG' de inflamasyon 1/3 AS hastasında klinik anlamlı düzeyde azalmış ve bu hastalarda klinik yanıt daha fazla saptanmış

Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. LANCET 2019.

- bDMARD naive, en az iki farklı NSAİİ yanıtsız AS hastalarında upadasitinib 15 mg /g etkinliği
- Pri sonlanım noktası: 14. hf ASAS 40 yanıtı (UPA % 52, plasebo %26)
- En sık yan etki: CK artışı
- NSAİİ yanıtsız-tolere edemeyen AS hastalarında UPA etkili ve iyi tolere edilebilir

Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. LANCET 2022. PMID: 35908570

- nr-axSpA' da UPA etkinliğini araştırmak
- MR' da KİÖ ya da CRP değeri yüksek olan NSAİİ yanıtsız hastalarda pri sonlanım noktası; 14. hf ASAS 40 yanıtı (UPA % 45, plasebo %23)
- Nötropeni (n=5 hasta), HZV enfeksiyonu (n=2 hasta)
- Aktif nr-axSpA' da UPA etkili ve güvenli

axSpA-JAKinib klinik çalışma sonuçları

Disease	Study	JAKinib	Primary Endpoint	ASAS40 Response Difference Versus Placebo
r-axSpA		Tofacitinib	ASAS20 at week 16	27%
r-axSpA	SELECT-AXIS 1	Upadacitinib	ASAS 40 at week 14	26%
r-axSpA	TORTUGA	Filgotinib	Change of ASDAS from baseline at week 12	19%
nr-axSpA	SELECT-AXIS 2	Upadacitinib	ASAS40 at week 14	22%

Deodhar, A. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): Lancet **2022.**
Deodhar, A. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann. Rheum. Dis. **2021.**
van der Heijde, D. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1). Lancet **2019.**
van der Heijde, D. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA). Lancet **2018**.

ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update

12	Following a first b/tsDMARD failure, switching to another bDMARD (TNFi or IL-17i†) or a JAKi‡ should be considered.	2b/B (TNFi after TNFi failure) 1b/A (IL-17i after TNFi failure) 5/D (all other switches)	9.3 (1.1)	88

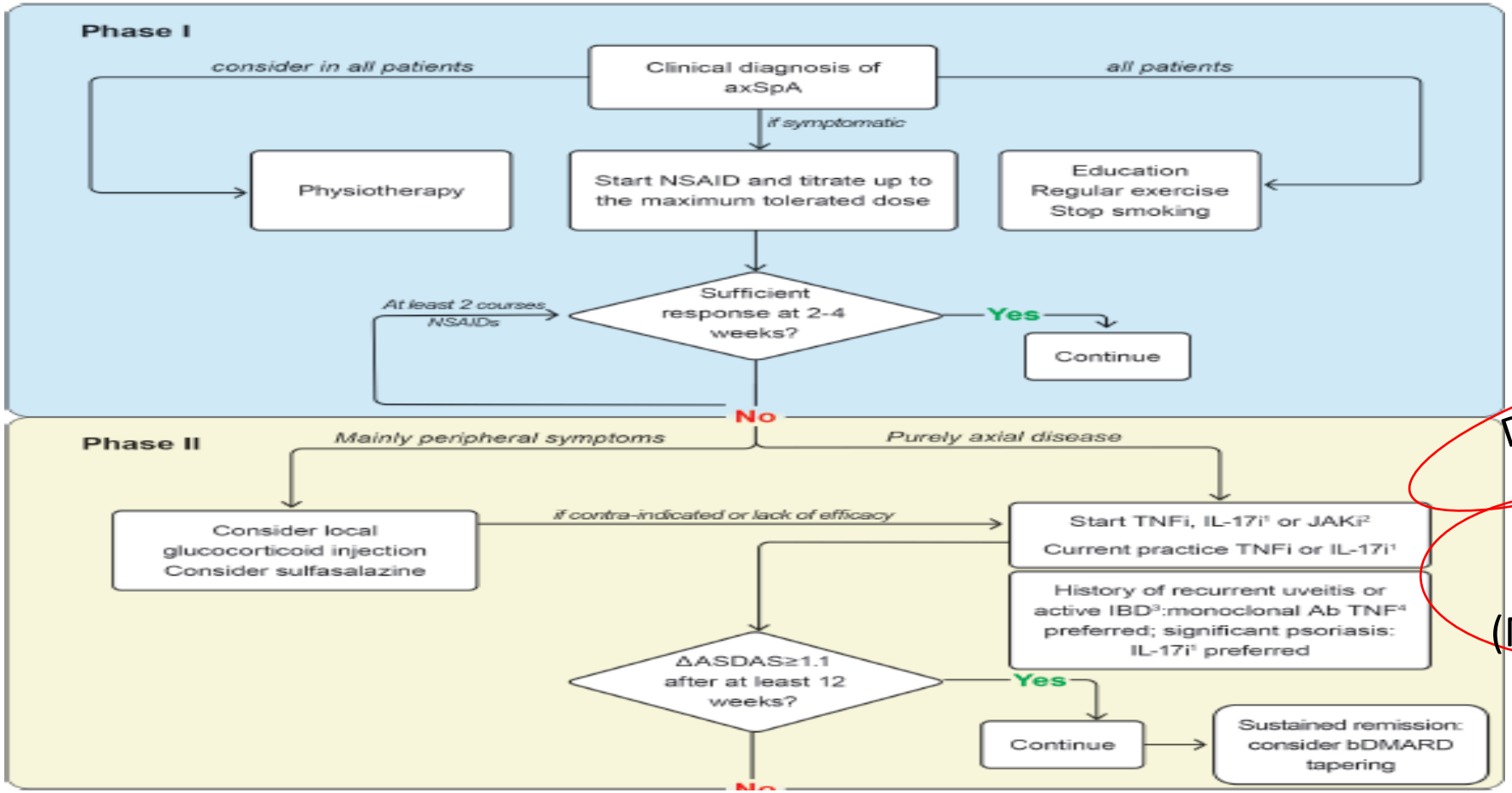
- Konvansiyonel tedaviye rağmen persistan yüksek hast aktivitesi varsa, TNFi, IL-17i ya da JAKi başlanmalı; güncel pratikte ilk sırada TNFi ya da IL-17i yer almakta (güvenlik sorunu, kısa süreli tecrübe)
- RA' da JAKi ile artmış KVH ve Mg riski ax-SpA için de geçerli mi ???
- RA' da artmış KVH ve Mg riski Tofa' ya spesifik mi, yoksa sınıf etkisi mi???

ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update

- >50y hastalarda; ≥1 KV risk faktörü varsa
- >65 y hastalarda

JAKi ilk seçenek olmamalı!

ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update



Daha fazla tecrübe

Safety concern (MACE, Mg)

Vaka 1

D.B

- 39 Y K hasta
- Şikayet: inflamatuar bel ağrısı, ST: 1saat, topuk ağrısı+
- NSAİİ etkisiz ve GİS yan etkisi, iki yıl önce sekiz ay INF kullanımı var, etkisizlik nedeniyle kesilmiş

- AS tanısı 2019 (MR: Sİİ+)
- Pelvis A-P: evre 2-3 Sİİ+

- Romatol sorgu: İBA, topuk ağrısı
- İlaç: endol 3x1, SSZ 2x2

- FM: FABER -/+, bilat omuz hassas

- Lab: ESR: 36 mm/h, CRP: 16 mg/L

- BASDAI: 5.9
- ASDAS ESR: 3.6
- ASDAS CRP: 3.6

- NSAİİ etkisizlik ve yan etki→ ADA başlandı (09.22)
- ADA sekonder etkisizlik nedeniyle kesildi (06.23)
- Tofasitinib başlandı (06.23)

- Tofasitinib başlandı (06.23): bel ağrısı, eklem ağrısı ve ST geriledi
- 1. ay kontrol: BASDAI 4.5, ESR 31 mm/h, CRP 6 mg/L
- 2. ay kontrol: BASDAI: 2.8, ESR 26 mm/h, CRP 6 mg/L
- 3 ay kontrol: BASDAI: 2.5, ESR 31 mm/h, CRP 7 mg/L

Vaka 2:

R.K

- 35 Y E hasta

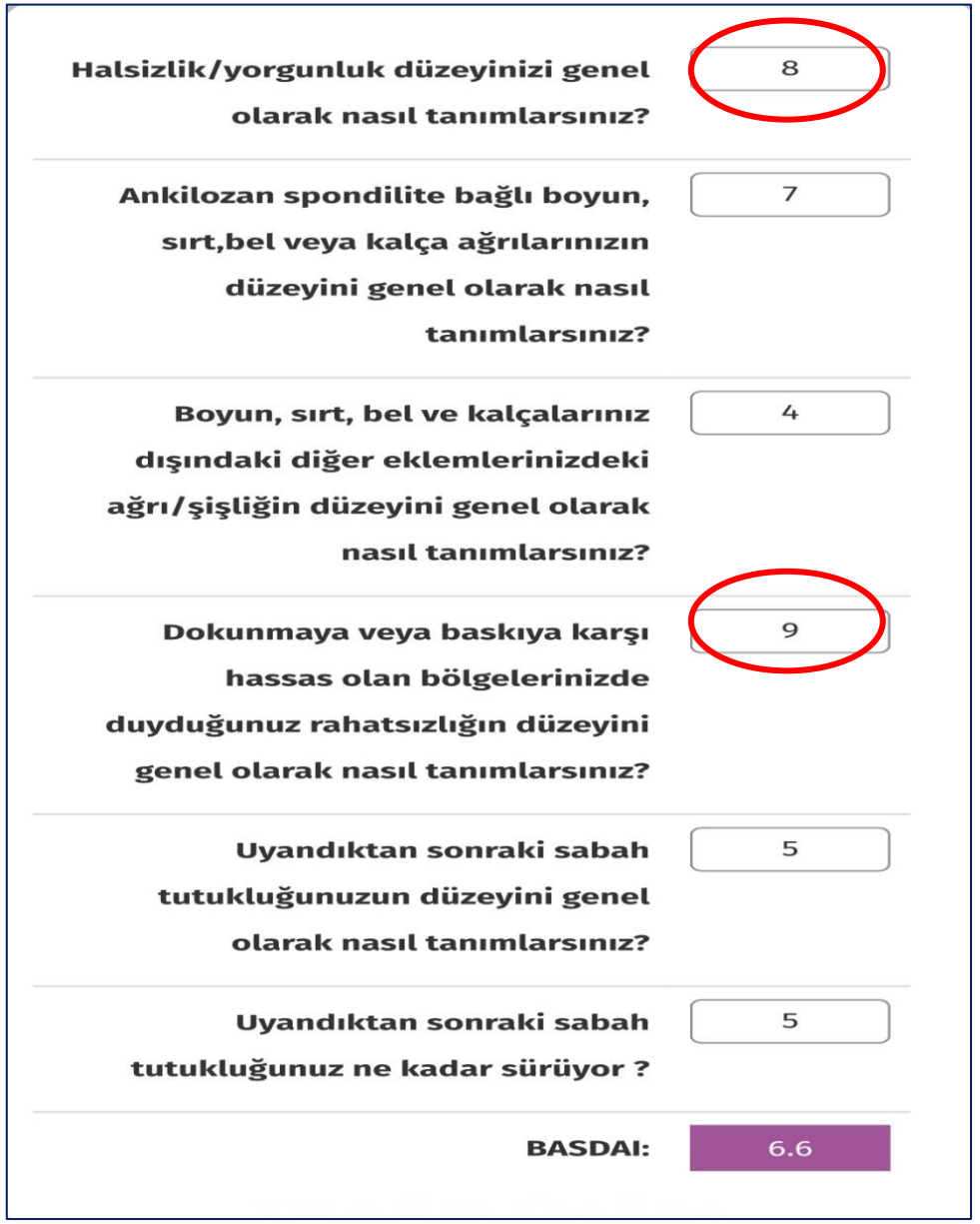
Şikayet: İnflamatuar bel ağrısı, sırt ağrısı, sol bacakta uyuşma

Anamnez: 10 yıl önce başlayan bel ağrısı

- SİE MR (2015): Sİİ+, HLAB27+
- Spondilolistezis operasyonu beş yıl önce
- Daha önce etkisizlik nedeniyle üç farklı NSAİİ kull

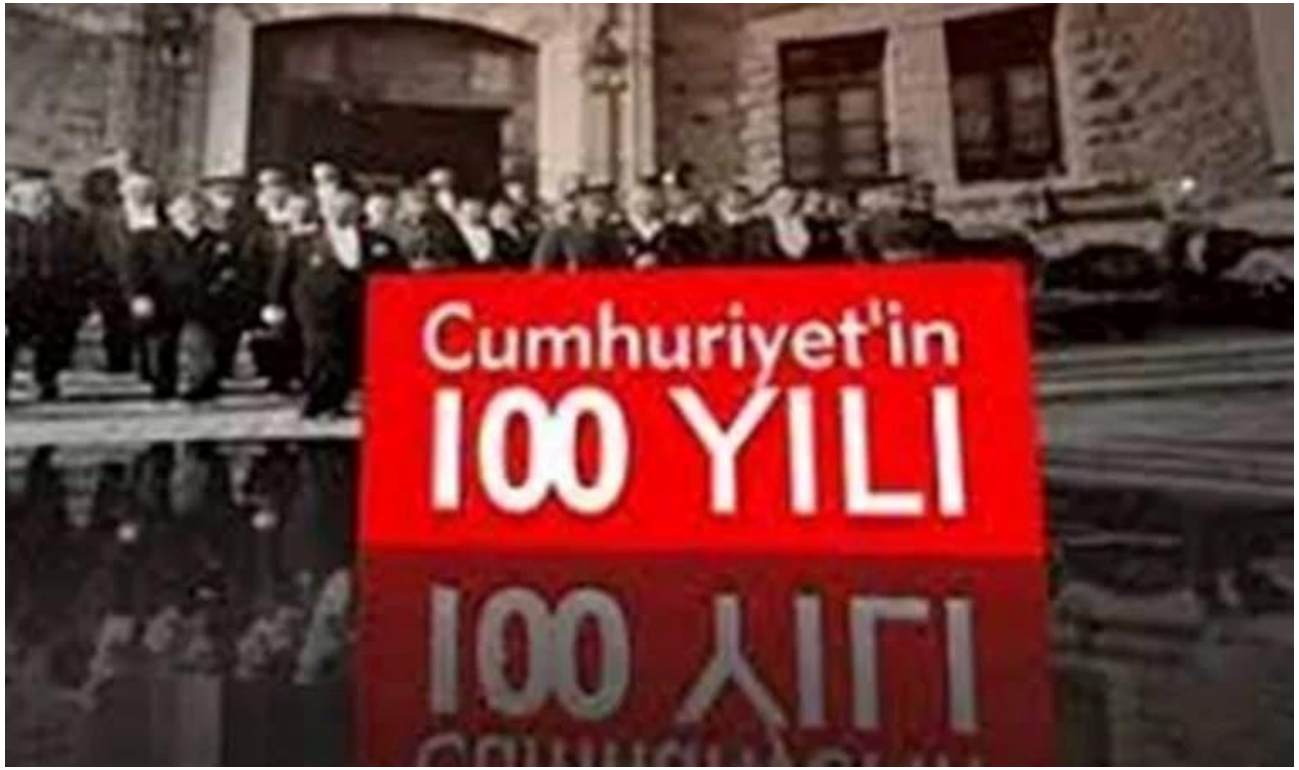
İlaç: endol 3x1, abilify, ventolin

- FM: Sol topuk hassas, sol DBK +, FABER -/+, alt servikal SPH+
- BASDAI: 6.6
- ASDAS ESR: 3.5
- ASDAS CRP: 3.9



Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?	8
Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt,bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	7
Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	4
Dokunmaya veya baskıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	9
Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	5
Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor ?	5
BASDAI:	6.6

- GOL başlandı (06.22), etkisizlik
- ADA başlandı (12.22), etkisizlik
- TOFA başlandı (07.23), etkisizlik+ duloksetin ve gabapentin tedaviye eklenmiş



Teşekkür ederim…