

Standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie inzake JAK remmers.

1. Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met JAK-remmers.

2. Auteurs: Prof. dr. T.W.J. Huizinga & Prof. Dr. M.T. Nurmohamed

1. prof. dr T.W.J Huizinga, MD,PhD
Chairman department of rheumatology, C1-41
Leiden University Medical Center
Albinusdreef 2
PO Box 9600
2300RC Leiden
The Netherlands

The department of rheumatology LUMC has received research support/lecture fees/consultancy fees from Abblynx, Merck, UCB, Bristol Myers Squibb, Biotest AG, Janssen, Pfizer, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis, Abbott, Crescendo Bioscience, Galapagos, Nycomed, Boeringher, Takeda, Zydus, Epirus and Eli Lilly.

2. Prof. dr. M.T. Nurmohamed, MD, PhD
Head Rheumatology Research Dept. | Reade,
Dept. of Rheumatology | VU University Medical Center
Amsterdam Rheumatology & immunology Center,
Amsterdam, The Netherlands

Disclosures: received research support to his institution and/or consultancy/speaking fees from Pfizer, AbbVie, Roche, BMS, MSD, Mundipharma, UCB, Janssen, Menarini, Eli Lilly, Sanofi, and Celgene.”

Februari 2018

Sinds 2017 zijn de JAK-remmers in Nederland verkrijgbaar en de JAK-remmers betekenen een belangrijke uitbreiding van het farmacotherapeutische arsenaal dat de reumatoloog tot beschikking heeft. Daarom heeft het Bestuur van de NVR bovengenoemde leden verzocht een standpunt te concipiëren inzake de JAK-remmers.

Inleiding

JAK remmers zijn “oral small molecules” (“targeted synthetic DMARDs, “tsDMARDs”) die de enzymen remmen die de signaaltransductie verzorgen nadat cytokines aan cytokine receptoren binden. Er zijn 4 JAKs: JAK1, JAK2, JAK3 en TYK2. Recent zijn binnen Nederland twee JAK remmers beschikbaar gekomen, tofacitinib en baricitinib. Deze twee middelen hebben een iets verschillende specificiteit: tofacitinib remt met name JAK1 en JAK3 terwijl baricitinib met name JAK1 en JAK2 remt.

Deze middelen worden oraal gegeven en door het remmen van de cytokine-cytokine receptor geïnduceerde signaal transductie worden de effecten van verhoogde pro-inflammatoire cytokine productie geremd. Dit betekent dat naast het wegvangen van cytokinen door antilichamen of fusie-eiwitten er nu ook orale middelen zijn die de effecten van te hoge cytokine productie in RA kunnen remmen.

Dit standpunt (behandelrichtlijn) is bedoeld om een praktisch hulpmiddel te bieden bij de behandeling van RA-patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met een JAK remmer, hoe de behandeling uit te voeren en te volgen.

Het standpunt heeft van 12-04-2018 tot en met 04-05-2018 op het NVR-net gestaan, om de leden de gelegenheid te bieden om commentaar te geven. De onderbouwing voor deze behandelrichtlijn vormt de literatuur en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC, ook wel 1B-tekst genoemd) van baricitinib en tofacitinib. Dit standpunt is gebaseerd op de op 15 februari 2018 beschikbare gegevens en kan in de loop van de tijd aangepast worden aan de voortschrijdende en mogelijk veranderende inzichten op dit zich snel ontwikkelende gebied.

Effectiviteit

De effectiviteit van tofacitinib en baricitinib is aangetoond in twee complete klinische onderzoeksprogramma's met RCT's ,[1,2] zowel in combinatie met methotrexaat (MTX) bij patiënten met een onvoldoende response op MTX (ORAL Standard, ORAL Scan en RA-BUILD), bij patiënten met een onvoldoende respons op bDMARDs (ORAL Step en RA-BEACON), en in monotherapie in vergelijking met MTX bij MTX-naïeve patiënten (ORAL Start and RA-BEGIN). Reductie in radiologische progressie is aangetoond (ORAL Scan, RA-BUILD and RA-BEACON), en baricitinib gaf, statistisch gezien, zelfs meer remming van ziekteactiviteit en verbetering van HAQ en PRO's dan de TNF blokker adalimumab in combinatie met MTX in de RA-BEAM studie [3]. Wat schade betreft was er geen verschil. Deze evidence heeft ertoe geleid dat in de nieuwe EULAR RA aanbevelingen de JAK remmers nu naast de bDMARDs zijn geplaatst waarbij het belangrijkste verschil is dat met bDMARDs er een veel langere ervaring is [4].

De RCTs zijn gevolgd door open-label extensie studies waarbij bleek dat de effectiviteit van de JAK remmers behouden bleef en waarbij een opvallend hoog percentage van de

patiënten gedurende zeer lange tijd JAK remmers bleef gebruiken wat een indicatie is dat de effectiviteit/toxiciteit ratio gunstig is.

Bijwerkingen

Gebaseerd op het werkingsmechanisme worden geen andere bijwerkingen verwacht, dan die gezien worden bij anti-cytokine therapie zoals anti-IL6 of anti-TNF. Wij adviseren dan ook patiënten die behandeld gaan worden met een JAK-remmer op een zelfde wijze te screenen als patiënten die met een bDMARD behandeld gaan worden.

Echter, uit klinische studies komt naar voren dat de incidentie van herpes zoster infecties duidelijk verhoogd is [5]. De incidentie per 100 patiëntjaren voor tofacitinib is 3,8 infecties terwijl in de controle MTX groep dit ongeveer 0,7 per 100 patiënt jaren was. Deze getallen zijn voor baricitinib vergelijkbaar. Vaccinatie kan overwogen worden waarbij de beschikbare data laten zien dat in “gezonde 70-plussers” vaccinatie de incidentie van herpes zoster met een factor 10 vermindert. Er zijn onvoldoende data beschikbaar om op dit moment al te adviseren dat elke RA patiënt die met een JAK remmer behandeld gaat worden gevaccineerd moet worden.

Daarnaast wordt aanbevolen om de hematologie te controleren bij aanvang na 4 – 8 weken en dan elke 3 maanden en ook het lipiden profiel na 8 (tofacitinib) tot 12 weken (baricitinib) behandeling te bepalen.

Het is niet uitgesloten dat baricitinib geassocieerd is met een verhoogde kans op veneuze tromboembolie (VTE)(i.e. diep veneuze trombose en longembolie). Derhalve wordt geadviseerd om baricitinib voorzichtig te gebruiken bij patiënten met risicofactoren VTE zoals een hogere leeftijd, obesitas, een voorgeschiedenis met VTE of bij patiënten die chirurgie ondergaan en worden geïmmobiliseerd.

Indicatie JAK-remmers

Registratie:

JAK remmers in combinatie met MTX zijn geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve RA bij volwassen patiënten met een onvolledige respons op of intolerantie voor DMARD's. *Baricitinib en tofacitinib kunnen ook als monotherapie worden gegeven, bijvoorbeeld als MTX niet verdragen wordt of niet geschikt is*

Dosering

Tofacitinib: tweemaal daag 5 mg. Bij gestoorde nierfunctie: bij creatinineklaring < 30 ml/min (incl. hemodialyse): 1x/dag 5 mg. Bij gestoorde leverfunctie: bij Child-Pughscore 7–9: 1x/dag 5 mg; toepassing bij Child-Pughscore 10–15 is gecontra-indiceerd. Bij combinatie met een sterke CYP3A4 remmer óf een matig-sterke CYP3A4 remmer met ook sterke CYP2C19 remmende eigenschappen: 1x/dag 5 mg

Baricitinib: eenmaal daags 4 mg. Bij nierfunctiestoornis: bij creatinineklaring 30-60 ml/minuten.; 1x/dag 2 mg; het gebruik bij een creatinineklaring < 30 ml/min wordt niet aanbevolen. Bij leverfunctiestoornis: bij een milde of matig-ernstige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig; toepassing bij een ernstige leverfunctiestoornis wordt niet aanbevolen.

EULAR-richtlijn:

Gegeven deze indicatie en op basis van alle data is in de EULAR richtlijn voor de behandeling van RA gekozen voor “Recommendation 8”: “If the treatment target is not

achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD* or a tsDMARD* should be considered; current practice would be to start a bDMARD”.

Deze formulering geeft ruimte om direct met JAK-remming te starten voorafgaand aan een biological zoals TNF-remming, IL6 remming en abatacept. In vergelijking met de 2013 richtlijn is dit nu een essentieel andere formulering dan in de 2013 richtlijn waarin gekozen werd de JAK-remmers alleen te gebruiken na falen op een biological. De rechtvaardiging voor deze plaatsbepaling is dat er veel meer lange termijn veiligheids data beschikbaar zijn (met name voor tofacitinib) en dat er data zijn die suggereren dat JAK-remming, met name bij baricitinib, effectiever is dan TNF-remming zowel wat betreft ziekteactiviteit (DAS28-CRP), PRO's en invaliditeit (HAQ) maar niet wat betreft de remming van structurele schade. Wel wordt nadrukkelijk gesteld dat er wat biologicals betreft, meer lange termijn data uit hele grote registries zijn zodat uit oogpunt van veiligheid de kans dat er een hele zeldzame bijwerking zich openbaart kleiner is bij een biological dan bij een JAK-remmer. Ofschoon binnen de EULAR richtlijn samenstellers hier een redelijke mate van consensus over was (level of agreement 9, waar de meeste aanbevelingen een hogere level of agreement hadden), is het natuurlijk een expert opinion en ontbreekt solide bewijsvoering dat deze overweging correct zou zijn.

De Nederlandse situatie:

In Nederland vereist de zorgverzekeraar in het algemeen dat de zorgaanbieder korting bedingt op de medicatie die valt onder een “add-on”. Indien een middel preferente keuze is zal er in het algemeen een hogere korting gegeven worden. Uiteraard moet een arts een eindstandige afweging maken om het beste middel voor de patiënt voor te schrijven. Tegelijkertijd staat in onze artseneed “Ik ken mijn verantwoordelijkheid voor de samenleving en zal de beschikbaarheid en toegankelijkheid van de gezondheidszorg bevorderen.” De afweging tussen het belang van de samenleving en toegankelijkheid van zorg en de beschikbaarheid van middelen in aanmerking nemende lokaal preferentiebeleid zal in elk centrum anders zijn.

Wetenschappelijk strategie studies

Op dit moment zijn er geen data over strategie studies waarin onderzocht wordt welke volgorde van medicatie de beste uitkomst heeft, zodat de NVR hier geen standpunt over in kan nemen.

5. Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVR het volgende standpunt in: JAK-remmers kunnen toegepast worden bij patiënten behandeling van matig tot ernstig actieve RA bij volwassen patiënten met een onvolledige respons op of intolerantie voor DMARDs rekening houdend met bovengenoemde kanttekeningen.

6. Datum 1^e versie: 12 feb. 18

Datum 2de versie: 13 juli 2018

Standpunt vastgesteld tijdens ALV op 29 September 2018

7. Referenties

Voor de registratie studies van Tofacitinib en Baracitinib verwijzen wij naar de EMA website:

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004214/human_med_001662.jsp
2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004085/human_med_002074.jsp
3. Taylor P et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376:652-662
4. Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
5. Cohen SB, et al Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1253-1262.