

CLINICAL SCIENCE

After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question – data from the JAK-pot collaboration of registries

Manuel Pombo-Suarez ¹, Carlos Sanchez-Piedra,² Juan Gómez-Reino,³
Kim Lauper ^{4,5}, Denis Mongin,⁴ Florenzo Iannone ⁶, Karel Pavelka,⁷
Dan C Nordström,⁸ Nevsun Inanc ⁹, Catalin Codreanu,¹⁰ Kimme L Hyrich ^{5,11},
Denis Choquette,¹² Anja Strangfeld ^{13,14}, Burkhard F Leeb,^{15,16} Ziga Rotar,^{17,18}
Ana Rodrigues,¹⁹ Eirik Klami Kristianslund,²⁰ Tore K Kvien ²⁰, Ori Elkayam,²¹
Galina Lukina,²² Sytske Anne Bergstra ²³, Axel Finckh ⁴,
Delphine Sophie Courvoisier ⁴

Ann Rheum Dis 2023;82:175-181.

TNFi-IRの場合の治療戦略

- ① 別のTNFiに変更 (Cycling)
- ② 作用機序 mode of action (MOA) が異なる
bDMARDへ変更 (Switching)

Switchingのエビデンス

Table 2. Response Criteria in the Non-TNF Biologic and Second Anti-TNF Groups

Week of Follow-up	Non-TNF Biologic Group (n = 146)		Second Anti-TNF Group (n = 146)		Absolute Difference (95% CI), %	OR (95% CI)	P Value
	No.	No. (%)	No.	No. (%)			
EULAR good or moderate response^a							
12	137	88 (64)	136	65 (48)	16.4 (4.8 to 28.1)	2.01 (1.23 to 3.32)	.005
24	142	99 (70)	142	74 (52)	17.6 (6.4 to 28.8)	2.12 (1.31 to 3.46)	.003
24 (imputed) ^b	146	101 (69)	146	76 (52)	17.2 (6.2 to 28.2)	2.06 (1.27 to 3.37)	.004
52	131	78 (60)	134	57 (43)	17.0 (5.1 to 28.9)	1.99 (1.22 to 3.25)	.006
Low Disease Activity (DAS28-ESR <3.2)							
12	137	42 (31)	134	31 (23)	7.7 (-2.8 to 18.2)	1.48 (0.86 to 2.57)	.16
24	139	62 (45)	140	39 (28)	16.7 (5.6 to 27.9)	2.09 (1.27 to 3.43)	.004
52	130	53 (41)	133	31 (23)	17.5 (6.4 to 28.6)	2.26 (1.33 to 3.86)	.003
DAS28 Remission (DAS28-ESR <2.6)							
12	137	28 (20)	135	13 (10)	10.8 (2.4 to 19.2)	2.41 (1.19 to 4.89)	.02
24	139	38 (27)	140	26 (19)	8.7 (-1.1 to 18.6)	1.65 (0.94 to 2.91)	.08
52	130	35 (27)	133	18 (14)	13.4 (3.8 to 23.0)	2.36 (1.25 to 4.43)	.008

※ただしnon-TNF群 146名のうち70名 (48%) がTCZ

10. *If a bDMARD or tsDMARD* has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD* should be considered; if one TNF- or IL-6 receptor inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF- or IL-6 receptor inhibitor.* Since the SLR revealed that sarilumab can replace tocilizumab and is efficacious also in patients in whom tocilizumab has failed, thus partly answering a previous research question, the old recommendation could be expanded to include IL-6R inhibitors rather than just mentioning TNF-blockers, although only observational or extension data exist for IL-6R inhibitors,^{55 56} while RCTs have been performed with TNF-blockers.^{57 58} On the other hand, we still miss data on the efficacy and safety of using a JAKi after another JAKi has failed and this, again, is part of the research agenda. Also, patients who have failed multiple b/tsDMARDs have to be seen as difficult-to-treat RA in line with the respective EULAR definition and points to consider.^{47 59} Almost 98% of the participants voted for this change with no one against it. The LoA was 9.3 ± 0.8 .

目的

1剤目のJAK阻害薬が無効だった場合に、
2剤目のJAK阻害薬への変更とbDMARDsへの変更との有効性を比較する

研究デザイン

- JAK-potプロジェクト内のレジストリにおいて、前向きに集められたデータを用いた観察研究
- JAK-potプロジェクトとは
RAにおけるbDMARDsおよびtsDMARDsの有効性を比較した医師主導型観察研究

Ann Rheum Dis 2022;81:1358-1366.

患者

1剤目のJAK阻害薬治療が失敗し、
その後に2剤目のJAK阻害薬またはbDMARDsに
よる治療を受けたRA患者が対象

タイムポイントの定義と治療群

- ベースライン: 最初のJAK阻害薬が失敗した後のそれぞれの治療開始日と定義
- JAK阻害薬が各国で市販された後に開始されたもののみが対象
- 各治療コースは、治療開始から中止、登録終了、フォローアップ終了(2021年11月)のうちいずれか早い時点までと定義
- 投与中止の理由は、無効、不耐性、その他に分類

アウトカム

- 主要評価項目

 - 薬剤の継続

- 副次評価項目

 - 1) 1剤目のJAK阻害薬中止理由に応じた

 - 2剤目の中止理由

 - 2) CDAIの経時的変化

関心のある共変数

- 解析に用いられたベースラインの共変数は、臨床的な関連性と利用可能性に基づき選択された。
- 用いられた共変数:
 - 性別、年齢、罹病期間、血清反応、以前に使用されたbDMARDsの数、最初のJAK阻害薬の種類、最初のJAK阻害薬を中止した理由、最初のJAK阻害薬の使用期間、喫煙歴、合併症の有無、グルココルチコイド併用、csDMARDsの有無、CADI、HAQ

統計手法

- ・ 主な評価項目

主要評価項目（薬剤継続）については、 Kaplan・マイヤーとCox回帰モデルが用いられた。Coxモデルはそれぞれの共変数で調整された。

統計手法

- ・ 副次評価項目

Cyclor群とswitcher群との間での、最初のJAK阻害薬中止の理由と
その後の治療中止の理由の関連を調べるため、Fisher's正確検定を
使用した。

1年時点での疾患活動性については、3段階の手順で治療反応の差
を判定した。CDAIの収集頻度はレジストリにより様々だった。1
年目で観察されたCDAIがない場合は、3か月の期間内の値の平均
値を使用した。最後に、交絡因子を調整した線形回帰を用いて
switcher群別の疾患活動性の変化を推定した。

結果

JAK阻害薬で治療失敗した2,000名の患者が
17か国から集められた。

そのうち、2剤目のJAK阻害薬への変更が365名、
bDMARDsへの変更が1,635名だった。

Cyclers

Switchers

	Valid		Valid		
Female, n (%)	365	311 (85.2)	1635	1324 (81.0)	0.07
Age, mean (SD)	359	57.44 (12.73)	1587	55.20 (12.43)	0.002
Disease duration in years, mean (SD)	251	14.46 (9.50)	1200	12.94 (9.39)	0.02
Seropositive, RF or ACPA, n (%)	305	226 (74.1)	1352	915 (67.7)	0.03
Number of previous bDMARDs, median (IQR)	347	3.0 (1.0–4.0)	1570	2.0 (1.0–3.0)	<0.001
First JAKi, n (%)	365		1635		0.52
Baricitinib		135 (37.0)		609 (37.2)	
Filgotinib		0 (0.0)		1 (0.1)	
Tofacitinib		228 (62.5)		1001 (61.2)	
Upadacitinib		2 (0.5)		24 (1.5)	
Reason for stopping first JAKi, n (%)	365		1635		0.20
Adverse event		45 (12.3)		201 (12.3)	
Lack of efficacy		210 (57.5)		1014 (62.0)	
Other		110 (30.1)		420 (25.7)	
Duration of first JAKi in years, mean (SD)	365	1.34 (1.27)	1635	0.72 (0.74)	<0.001
Tobacco use ever, n (%)	240	73 (30.4)	1063	375 (35.3)	0.18
Comorbidities, n (%)	330	140 (42.4)	1456	549 (37.7)	0.13
Concomitant glucocorticoids, n (%)	324	171 (52.8)	1274	687 (53.9)	0.76
Concomitant csDMARD, n (%)	365	127 (34.8)	1635	749 (45.8)	<0.001
CDAI, mean (SD)	151	24.35 (13.24)	802	23.42 (12.96)	0.42
HAQ-DI, mean (SD)	136	1.39 (0.66)	709	1.27 (0.70)	0.06

Cyclers

Switchers

	Valid		Valid		
Female, n (%)	365	311 (85.2)	1635	1324 (81.0)	0.07
Age, mean (SD)	359	57.44 (12.73)	1587	55.20 (12.43)	0.002
Disease duration in years, mean (SD)	251	14.46 (9.50)	1200	12.94 (9.39)	0.02
Seropositive, RF or ACPA, n (%)	305	226 (74.1)	1352	915 (67.7)	0.03
Number of previous bDMARDs, median (IQR)	347	3.0 (1.0–4.0)	1570	2.0 (1.0–3.0)	<0.001
First JAKi, n (%)	365		1635		0.52
Baricitinib		135 (37.0)		609 (37.2)	
Filgotinib		0 (0.0)		1 (0.1)	
Tofacitinib					
Upadacitinib					
Reason for stopping					
Adverse event					
Lack of efficacy					
Other					
Duration of first JAKi in years, mean (SD)	365	1.34 (1.27)	1635	0.72 (0.74)	<0.001
Tobacco use ever, n (%)	240	73 (30.4)	1063	375 (35.3)	0.18
Comorbidities, n (%)	330	140 (42.4)	1456	549 (37.7)	0.13
Concomitant glucocorticoids, n (%)	324	171 (52.8)	1274	687 (53.9)	0.76
Concomitant csDMARD, n (%)	365	127 (34.8)	1635	749 (45.8)	<0.001
CDAI, mean (SD)	151	24.35 (13.24)	802	23.42 (12.96)	0.42
HAQ-DI, mean (SD)	136	1.39 (0.66)	709	1.27 (0.70)	0.06

**Cyclers群が、より高齢で、
罹病期間が長く、血清反応陽性が多く、
以前のbDMARDs使用数が多く、単剤治療が多かった**

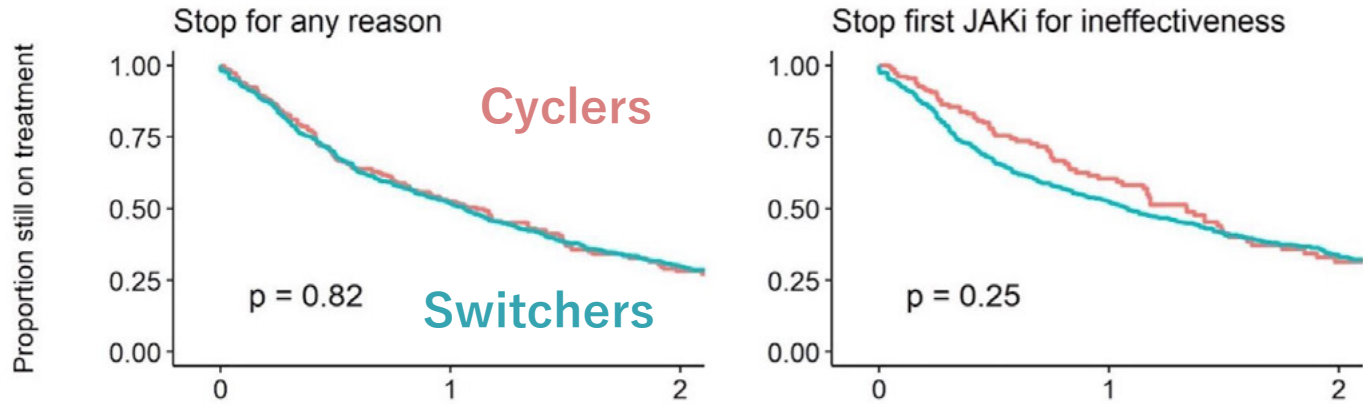
Cyclers

Switchers

	Valid		Valid		
Female, n (%)	365	311 (85.2)	1635	1324 (81.0)	0.07
Age, mean (SD)	359	57.44 (12.73)	1587	55.20 (12.43)	0.002
Disease duration in years, mean (SD)	251	14.46 (9.50)	1200	12.94 (9.39)	0.02
Seropositive, RF or ACPA, n (%)	305	226 (74.1)	1352	915 (67.7)	0.03
Number of previous bDMARDs, median (IQR)	347	3.0 (1.0–4.0)	1570	2.0 (1.0–3.0)	<0.001
First JAKi, n (%)	365		1635		0.52
Baricitinib		135 (37.0)		609 (37.2)	
Filgotinib		0 (0.0)		1 (0.1)	
Tofacitinib		228 (62.5)		1001 (61.2)	
Upadacitinib		2 (0.5)		24 (1.5)	
Reason for stopping first JAKi, n (%)	365		1635		0.20
Adverse event		45 (12.3)		201 (12.3)	
Lack of efficacy					
Other					
Duration of first JAKi, mean (SD)					<0.001
Tobacco use ever					.18
Comorbidities, mean (SD)					.13
Concomitant glucocorticoid use, mean (SD)					0.76
Concomitant csDMARD, n (%)	365	127 (34.8)	1635	749 (45.8)	<0.001
CDAI, mean (SD)	151	24.35 (13.24)	802	23.42 (12.96)	0.42
HAQ-DI, mean (SD)	136	1.39 (0.66)	709	1.27 (0.70)	0.06

1剤目のJAK阻害薬は、ほとんどがTofaかBariだった

主要評価項目：薬剤継続

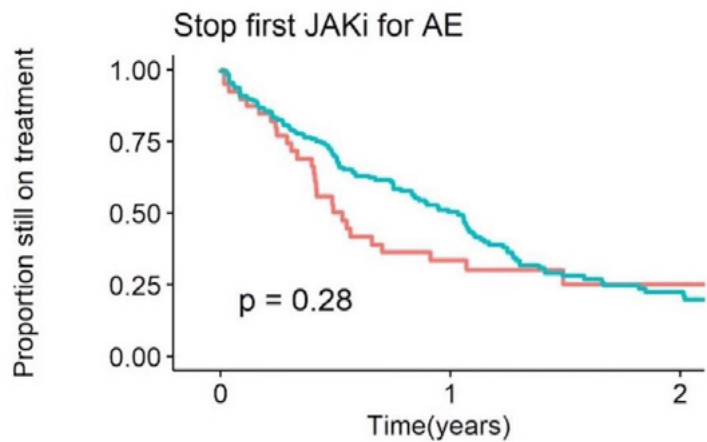


Number at risk

Cyclers	365	100	35
Switchers	1635	481	168

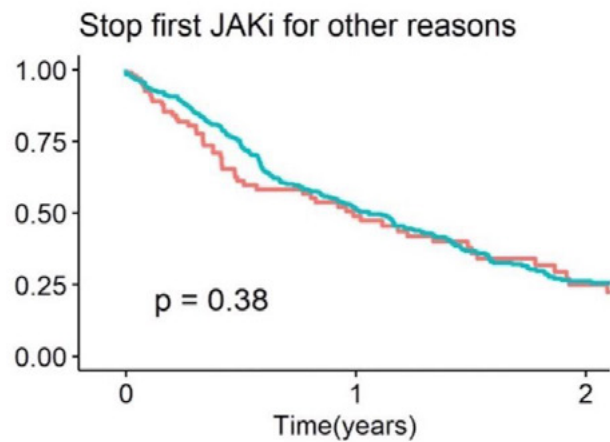
Number at risk

—	210	57	20
—	1014	291	104



Number at risk

Cyclers	45	12	4
Switchers	201	60	17



Number at risk

—	110	31	11
—	420	130	47

2年後の薬剤継続率
2群間で差はなし

中止理由毎（無効，有害事象，その他）で層別化しても、差はなかった

Table 2 Results of Cox regression analysis of treatment retention

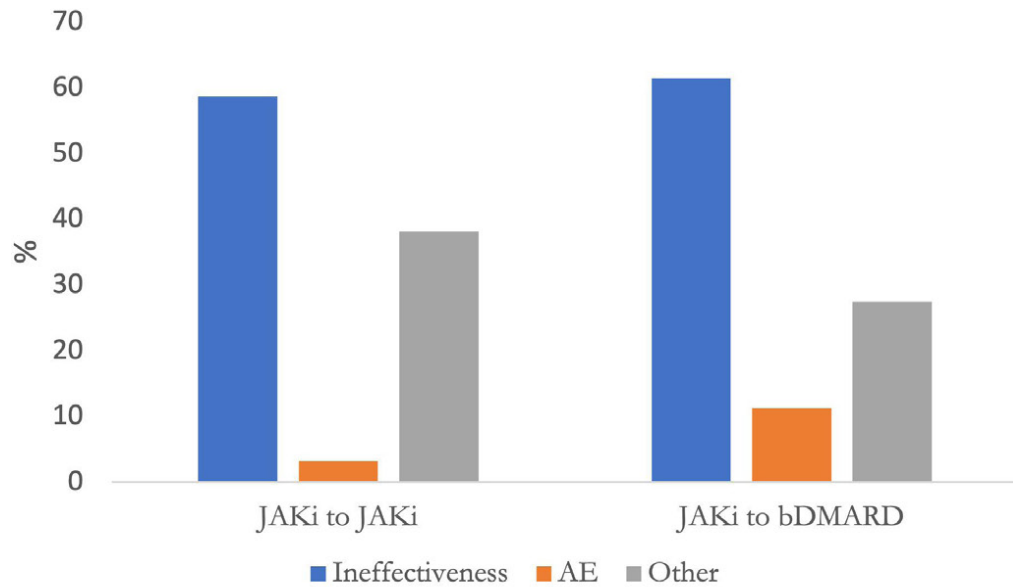
	Univariable analysis			Adjusted analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
JAKi to JAKi (ref: JAKi to bDMARD)	0.93	0.79 to 1.10	0.39	0.82	0.68 to 0.99	0.04
Sex (ref: female)	0.86	0.74 to 1.01	0.07	0.87	0.73 to 1.03	0.11
Age	1.00	1.00 to 1.01	0.20	1.00	1.00 to 1.01	0.27
Disease duration in years	0.99	0.99 to 1.00	0.20	0.99	0.98 to 1.00	0.16
Seropositive, RF or ACPA	1.00	0.85 to 1.17	0.96	0.95	0.81 to 1.11	0.52
≥1 previous bDMARDs (ref: 0)	1.01	0.85 to 1.20	0.88	1.05	0.88 to 1.26	0.55
Treatment duration of first JAKi, years	1.12	1.02 to 1.22	0.02	1.16	1.05 to 1.28	0.003
Concomitant csDMARD	0.73	0.64 to 0.84	<0.001	0.73	0.63 to 0.84	<0.001
GC at baseline	0.98	0.83 to 1.15	0.80	0.98	0.83 to 1.15	0.79
CDAI	1.01	1.00 to 1.01	0.06	1.01	1.00 to 1.02	0.14
HAQ-DI	1.08	0.95 to 1.23	0.22	1.02	0.85 to 1.22	0.85
Tobacco (ref: never)	1.03	0.86 to 1.24	0.73	0.99	0.82 to 1.20	0.95
Any comorbidities	1.05	0.91 to 1.22	0.50	1.01	0.85 to 1.19	0.94

Analyses were adjusted for sex, age, disease duration, seropositivity, number of previously used bDMARDs/tsDMARDs, treatment duration of first JAKi, concomitant csDMARD treatment, concomitant GC, HAQ-DI, baseline disease activity values, smoking and comorbidity.

調整後解析では、Cyclers群の方が薬剤継続率が有意に高かった。

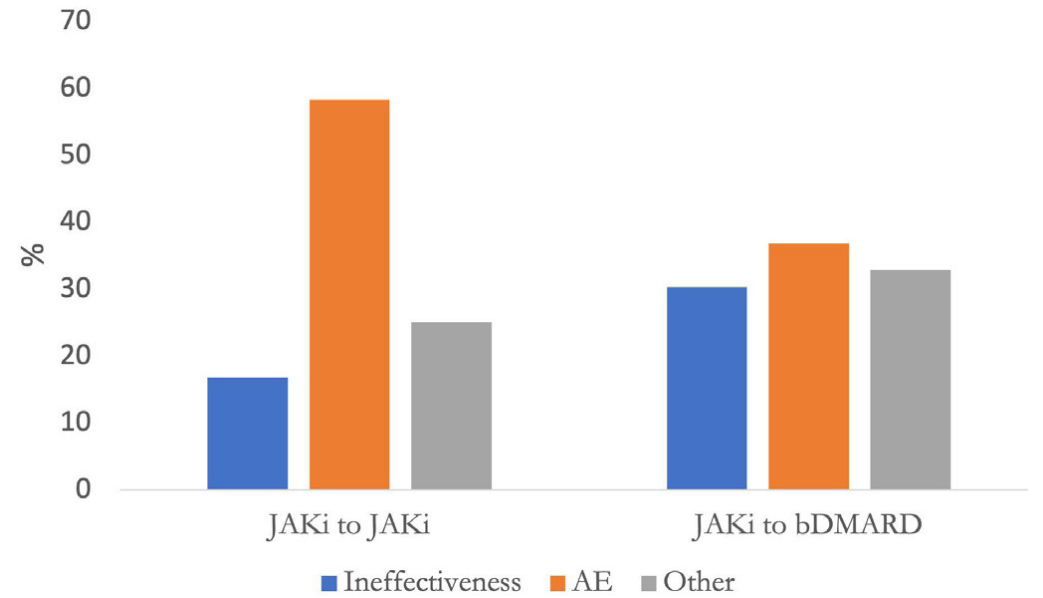
Cyclers/Switchersの治療の中止理由

1剤目のJAK阻害薬が無効のために
中止になっていた場合



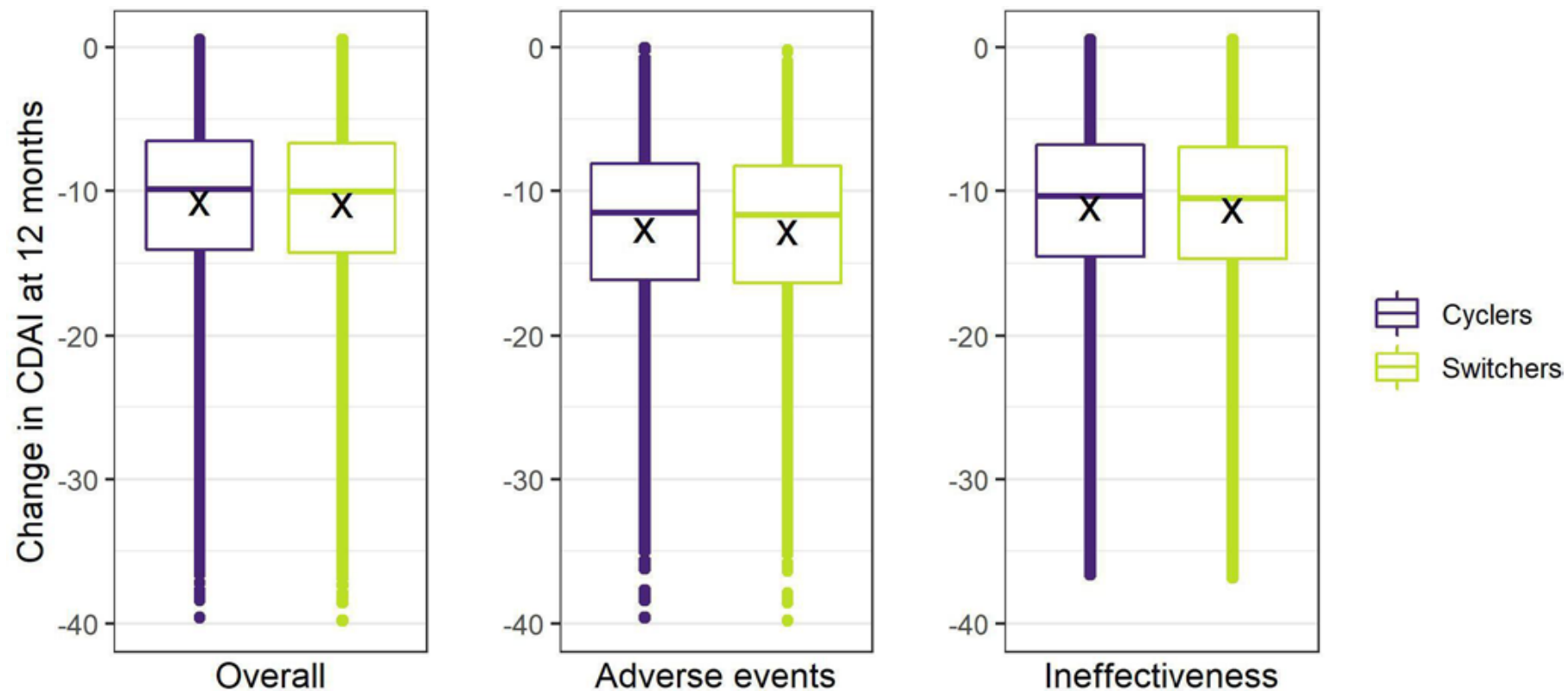
- どちらの群でも、無効のため中止になる割合が高い。

1剤目のJAK阻害薬が有害事象のために
中止になっていた場合



- Cyclers群では、有害事象で中止になる割合が高い。
- Switchers群では理由は一定しない。

疾患活動性の変化



12か月時点でのCDAIの変化は2群間で差はなし

ディスカッション

- この観察研究では、JAK阻害薬の中止後の治療について、有効性の点ではJAK阻害薬とbDMARDsは同等で、JAK阻害薬の方が薬剤継続率がややよかった。
- Cyclers群の方が高齢で罹病期間が長く、以前のbDMARDs使用数が多かった。これはCyclers群ではより複雑な症例が多かったことが推測される。
- Cyclers群が継続率がよかったのは、他に選択肢がなく治療反応性に関係なくJAK阻害薬を継続していた可能性はある。

Limitations

- 各国からのサンプルサイズが小さかったため、異なるレジストリからのデータの異質性を評価できなかった。
- 主要評価項目を、有効性、安全性、忍容性の複合指標である全体の薬剤継続率としたが、薬剤継続は利用可能な代替治療薬の選択肢の数や患者集団の特徴など他の因子にも影響を受ける。
- リアルワールドの診療を反映して、治療群間のバランスが取れていない。

Limitations

- Upadacitinibとfilgotinibは最近承認された薬剤なので、1剤目のJAK阻害薬はほとんどがtofacitinibとbaricitinibだった。統計学的パワーが不足しているため、JAK阻害薬の種類に応じた継続率は評価できなかった。
- 欠損値を扱う必要があった。データ欠損の影響を減らすため、ベースラインの特徴は短期間で入手可能な値としてインプットされたが、これは測定誤差を増大させるかもしれない。

結論

1剤目のJAK阻害薬で治療失敗した際の次の選択肢として、JAK阻害薬でもbDMARDsでも有効性は変わらず、JAK阻害薬の方がやや継続率がよかったことが示された。

ただし1剤目のJAK阻害薬を有害事象によって中止した場合は、2剤目のJAK阻害薬も有害事象で中止となる可能性が高く、このシナリオではbDMARDsへの切り替えが合理的な選択肢となりうるかもしれない。