

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis

Eun Bong Lee, M.D., Roy Fleischmann, M.D., Stephen Hall, M.D.,  
Bethanie Wilkinson, Ph.D., John D. Bradley, M.D., David Gruben, Ph.D.,  
Tamas Koncz, M.D., Sriram Krishnaswami, Ph.D., Gene V. Wallenstein, Ph.D.,  
Chuanbo Zang, Ph.D., Samuel H. Zwillich, M.D., and Ronald F. van Vollenhoven, M.D.,  
for the ORAL Start Investigators\*

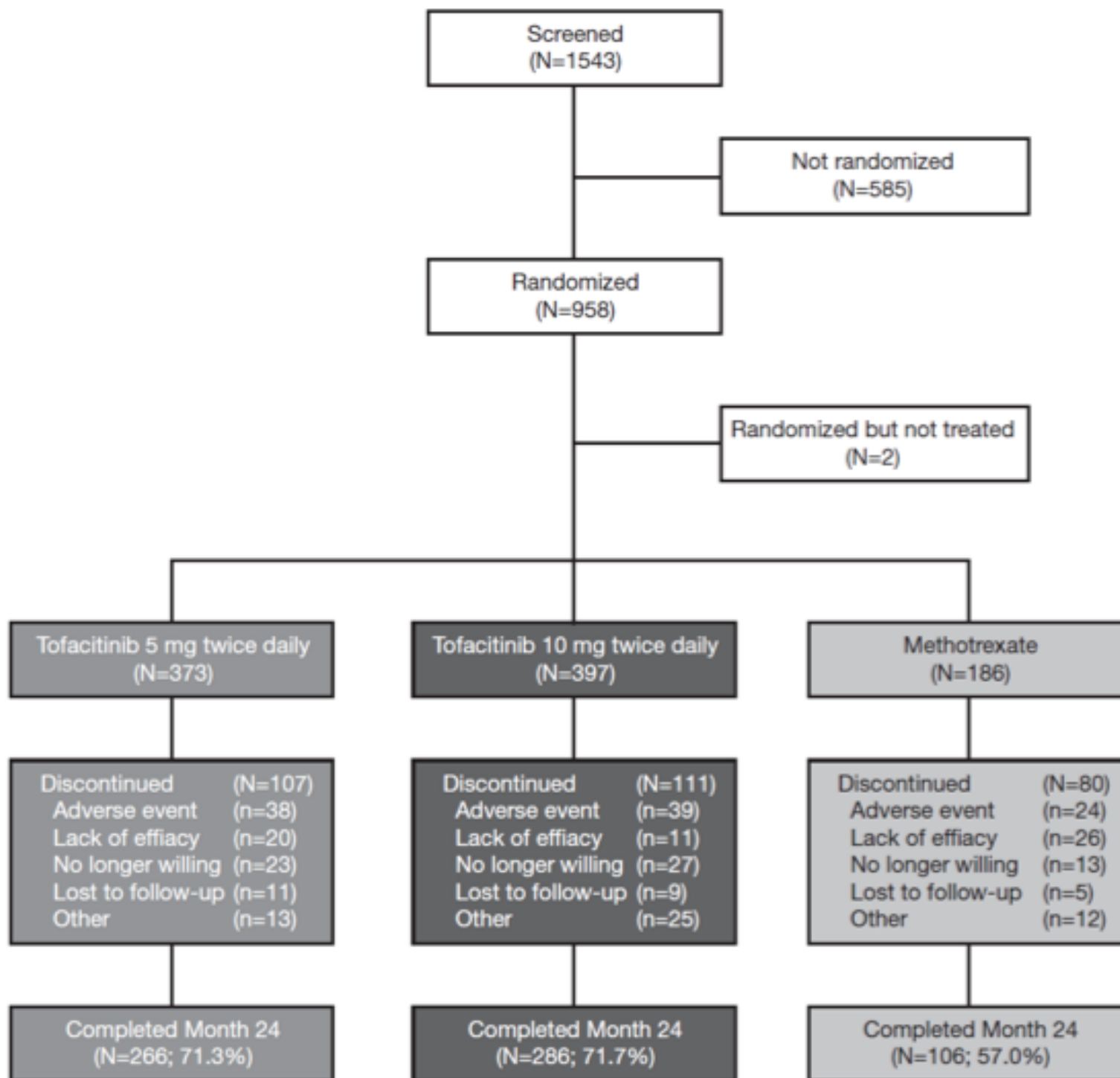
Bibliographie de Juin 2014  
(Yves-Marie Pers)

# Contexte

- TT de 1ère ligne : MTX
- En monothérapie et dans le cas de patients naïfs de MTX, seul un agent biologique (TCZ) a démontré une supériorité face au MTX
- Tofacitinib:
  - Développé par Pfizer, nbx essais en cours
  - inhibiteur JAK kinases (1 & 3)

# Design étude ORAL Start

- Phase III, double-aveugle
- 958 patients
- Critères PR ACR 87
- Inclusion:
  - $NAD \geq 6$  et  $NAG \geq 6$
  - $VS > 28$  mm ou  $CRP > 7$ mg/L
  - CCP+ ou FR+ ou érosions+
- 3 bras:
  - TOFA 5mg
  - TOFA 10mg
  - MTX 10mg puis 20mg à S8
- Critère de jugement principal évalué à 6 mois:
  - ACR70
  - Score de Sharp VDH



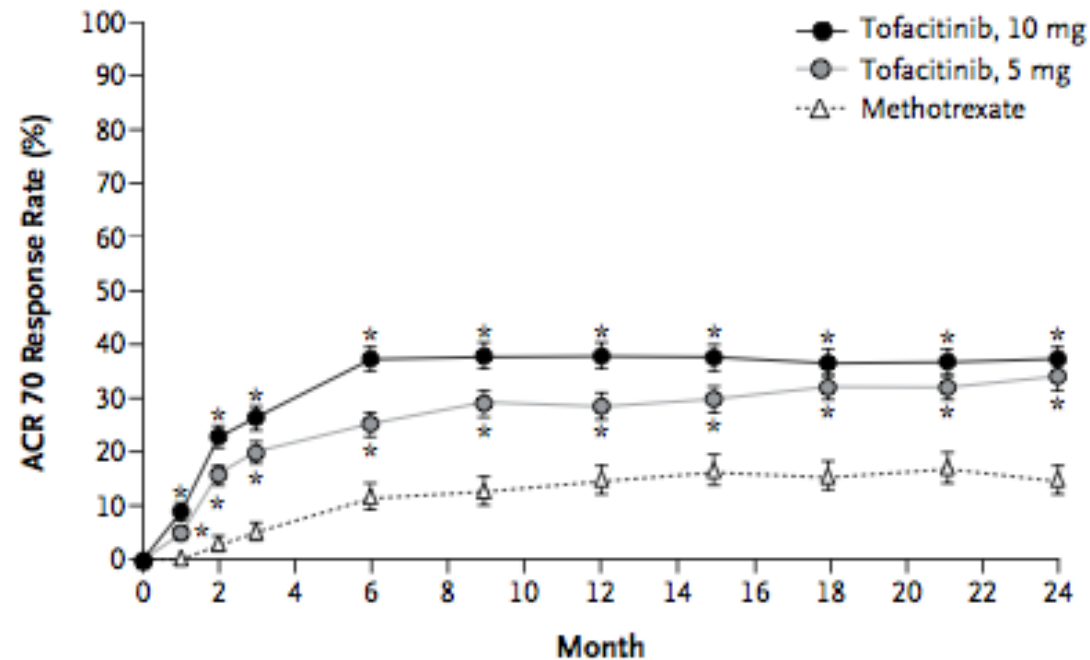
# Résultats

**Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.\***

Variable	Tofacitinib, 5 mg (N = 373)	Tofacitinib, 10 mg (N = 397)	Methotrexate (N = 186)
Female sex — %	76.7	82.4	78.0
White race — %†	64.1	67.0	68.3
Mean age — yr	50.3	49.3	48.8
Mean duration of rheumatoid arthritis — yr	<u>2.9</u>	<u>3.4</u>	<u>2.7</u>
Tender and swollen joints — mean no.			
Tender	25.7	25.1	25.4
Swollen	16.3	15.6	16.8
Mean HAQ-DI score‡	1.5	1.5	1.5
Mean modified total Sharp score§	<u>19.1</u>	<u>17.9</u>	<u>16.1</u>
Mean erosion score¶	9.1	9.1	8.4
Mean joint-space narrowing score	10.0	8.8	7.7
DAS28-4(ESR)**			
Mean score	<u>6.6</u>	<u>6.5</u>	<u>6.6</u>
Score >5.1 — %	94.4	93.7	93.0
Erythrocyte sedimentation rate — mm/hr	55.6	53.4	56.0
Mean C-reactive protein level — mg/liter	22.7	20.3	25.9
Positive for rheumatoid factor — %	82.3	81.6	84.4
Positive for anti-CCP antibodies — %	<u>85.0</u>	<u>81.1</u>	<u>86.6</u>

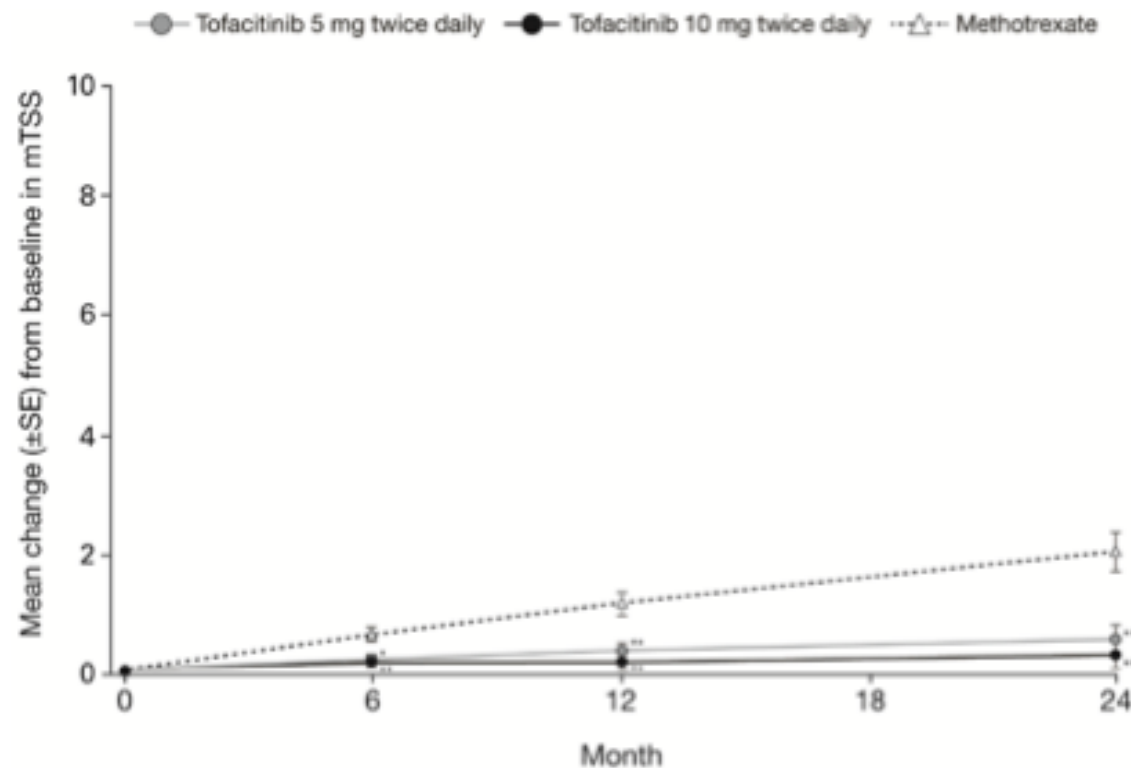
# Résultats

- Réponse ACR70 à 6 mois ( $p < 0,001$ )
  - TOFA 5mg = 25,5%
  - TOFA 10mg = 37,7%
  - MTX (18,5mg/sem) = 12%



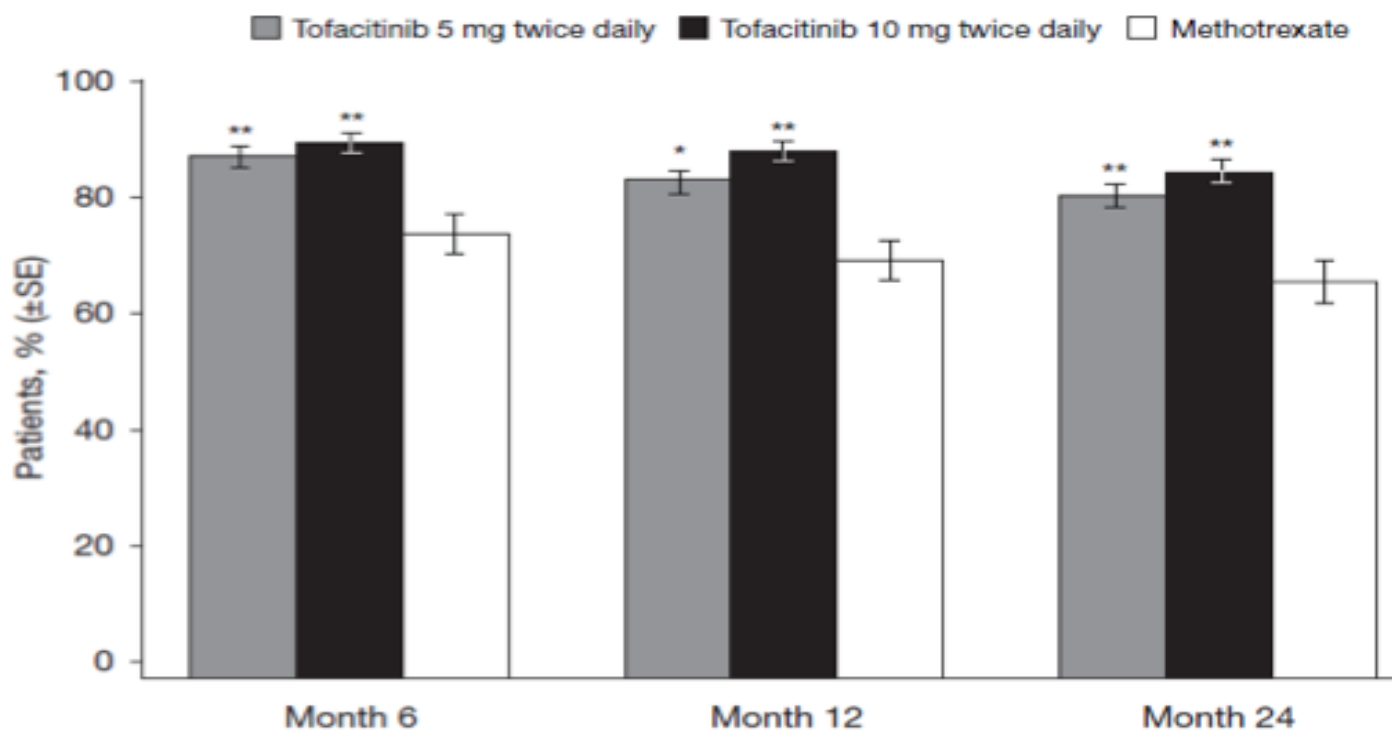
# Résultats

- Réponse structurale à 6 mois ( $p < 0,001$ )
  - TOFA 5mg =  $0,2 \pm 0,1$
  - TOFA 10mg =  $< 0,1 \pm 0,1$
  - MTX (18,5mg/sem) =  $0,8 \pm 0,2$



# Résultats

**Figure S5.** Proportion of Patients with no Structural Progression ( $\leq 0.5$  Unit Increase From Baseline in mTSS) at Months 6, 12, and 24.





# Tolérance du TOFA

- Infections herpétiques : 4% vs 1,1%
- Cancers : 5 cas vs 1 cas (pas de lien ?)
- Décès : 4 cas vs 0 cas (pas de lien ?)
- Biologie :
  - Chute des neutrophiles – 1610 per mm<sup>3</sup>
  - Élévation de la créatinine +0,10 mg/dL
  - Élévation LDL cholestérol + 21,6%
  - Élévation HDL cholestérol + 17,4%

# Tolérance du TOFA

**Table 3. Safety Data from Months 0 to 24.**

Variable	Tofacitinib, 5 mg (N=373)	Tofacitinib, 10 mg (N=397)	Methotrexate (N=186)*
Adverse events — no.	1097	1435	561
Patients with adverse events — no. of patients (%)	297 (79.6)	334 (84.1)	147 (79.0)
Patients with serious adverse events — no. (%)	40 (10.7)	43 (10.8)	22 (11.8)
Patients with serious infection — no. (%)	11 (3.0) <sup>†</sup>	8 (2.0) <sup>‡</sup>	5 (2.7) <sup>§</sup>
Discontinuation of study drug because of adverse event — no. (%)	40 (10.7)	41 (10.3)	25 (13.4)
Confirmed cancer — no. <sup>¶</sup>	2	3	1
Death — no. <sup>  </sup>	3	1	0

# Synthèse

- Dans un contexte de PR actives non-récentes (3 ans) et naïves de MTX, TOFA >> MTX
  - Clinique : OUI
  - Structural : OUI même si la différence n'est pas cliniquement pertinente +++
- Attention à la tolérance
- Quid des PR plus récentes ? cad face aux situations où le rhumatologue se trouve confronté = prescription du MTX en 1ère intention...