

Inhibitory kinaz JAK – zastosowanie w leczeniu chorób autoimmunologicznych.

dr n. med. Agnieszka Kardynał

Kinazy janusowe (JAK, ang. Janus activated kinases) to grupa enzymów uczestniczących w przekazywaniu informacji z receptorów znajdujących się w błonie komórkowej do wnętrza komórki. Wyróżnia się ich 4 rodzaje: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2 (1). Działanie kinaz janusowych polega na aktywacji specjalnej grupy białek STAT, które przekazują sygnał do jądra komórkowego, co prowadzi do uruchomienia procesu transkrypcji białek. Ścieżka przekazywania sygnału JAK-STAT odgrywa rolę w procesach krwiotwórczych, powstawaniu stanu zapalnego oraz w funkcjonowaniu układu immunologicznego.

Inhibitory kinaz janusowych należą do nowej grupy leków o właściwościach hamujących reakcję zapalną przez zmniejszenie syntezy mediatorów stanu zapalnego. Wykorzystując te cechy, zaczęto je stosować w terapii pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (głównie reumatologicznymi, gastroenterologicznymi i dermatologicznymi) (2).

Spektrum działania inhibitorów kinaz JAK jest szerokie. Wykazano ich skuteczność w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, łuszczycy zwyczajnej, łuszczycowego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry (3, 4). Obiecujące rezultaty leczenia wykazano u pacjentów z łysieniem plackowatym. Poniżej przedstawiono przykłady kilku preparatów należących do inhibitorów kinaz janusowych, które zostały zarejestrowane w Polsce lub będących w różnych fazach badań klinicznych.

Tofacytinib (inhibitor kinaz JAK1, JAK2, JAK3) został zarejestrowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), łuszczycowego zapalenia stawów oraz zapalnych chorób jelit (1). Upadacitinib został zatwierdzony w październiku 2019 roku do leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (5). Filgotinib (inhibitor kinazy JAK1) wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (lek zarejestrowany w Polsce) oraz choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (lek w trakcie badań klinicznych) (1). Baricytinib (inhibitor kinaz JAK1 i JAK2) został zarejestrowany w leczeniu RZS a obecnie znajduje się w badaniu klinicznym związanym z oceną jego skuteczności u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (AZS) (6). Abrocitinib (inhibitor kinazy JAK1) znajduje się w trakcie badań klinicznych w takich wskazaniach, jak łuszczycyca plackowata i atopowe zapalenie skóry (7). Podejmowane są próby leczenia pacjentów z sarkoidozą przy zastosowaniu ruksolitinibu (inhibitora kinaz JAK1 i JAK2) – opisy pojedynczych przypadków (8). W Polsce ruksolitinib posiada rejestrację w leczeniu pierwotnego włóknienia szpiku oraz czerwienicy prawdziwej (2). Ritlecitinib (inhibitor kinazy JAK 3 oraz TYK2) to

cząstka, która znajduje się w trakcie badań klinicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Poza tym obiecujące wstępne wyniki wykazuje w leczeniu pacjentów z łysieniem plackowatym (9).

Do potencjalnych zalet leków z grupy inhibitorów kinaz JAK należą doustna droga podania (tabletki) oraz długoterminowe działanie. W odróżnieniu od leków biologicznych, inhibitory kinaz janusowych nie są białkami, co eliminuje problem wytwarzania przez organizm autoprzeciwciał skierowanych przeciw lekowi, które obniżają skuteczność jego działania. Budowa niebiałkowa inhibitorów kinaz zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na lek. W porównaniu do leków biologicznych, prostsza i tańsza produkcja inhibitorów kinaz może przełożyć się korzystnie na cenę leków po rejestracji.

Większość pacjentów dobrze toleruje leczenie inhibitorami kinaz JAK. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą nudności i bóle brzucha, które są przemijające i występują przede wszystkim u osób przyjmujących preparat na czczo. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania infekcji dróg moczowych i górnych dróg oddechowych o łagodnym przebiegu. Leczenie inhibitorami kinaz janusowych może nieznacznie zwiększać ryzyko zachorowania na półpasiec. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych wykonywanych u pacjentów okresowo w czasie leczenia niezbyt często obserwowano: hipercholesterolemię, małopłytkowość, neutropenię oraz zwiększoną aktywność kinazy keratynowej (1). W jednym z badań klinicznych odnotowano u leczonych pacjentów incydenty choroby zatorowo-zakrzepowej. Aktualnie prowadzone są szczegółowe analizy i dalsze obserwacje dotyczące grupy inhibitorów JAK pod kątem zwiększenia ryzyka wystąpienia chorób zakrzepowych. W meta-analizie dotyczącej profilu bezpieczeństwa tofacitinibu, upadacitinibu, filgotinibu i baricitinibu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobami zapalnymi jelit, łuszczycą oraz zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa obejmującej 82 badania, w których łącznie uczestniczyło ponad 66 tysięcy pacjentów wykazano, że leczenie inhibitorami kinaz janusowych nie wpływało na ogólną śmiertelność w porównaniu z placebo lub z innym leczeniem stosowanym jako kontrola.

Dotychczasowe badania kliniczne z zastosowaniem inhibitorów JAK w terapii łysienia plackowatego dają optymistyczne rezultaty – wykazały skuteczność tej grupy leków przy względnie dobrym profilu bezpieczeństwa (10).

Łysienie plackowate (alopecia areata – AA) jest typem łysienia niebliznowaciejącego o podłożu autoimmunologicznym i występuje u około 2% społeczeństwa (11). Do ujawnienia się choroby dochodzi wskutek występowania zaburzeń w układzie immunologicznym (głównie dotyczącym zaburzeń w odpowiedzi komórkowej Th-1 zależnej). Limfocyty gospodarza w procesie autoimmunologicznym powodują powstanie procesu zapalnego w obrębie mieszków włosowych, co prowadzi do wypadania włosów (12). Łysienie plackowate stanowi istotny problem w funkcjonowaniu psychospołecznym pacjenta. Mimo wielu dostępnych metod terapeutycznych, skuteczność leczenia łysienia plackowatego wciąż bywa niezadowalająca. Nawroty dotyczą około 30% chorych. Aktualnie stosowane metody leczenia są związane najczęściej z zastosowaniem glikokortykosteroidów (GKS) miejscowych (maści, preparaty w płynie), iniekcji doogniskowych lub doustnej steroidoterapii a także leczeniu cyklosporyną A, fototerapią (PUVA) oraz terapią DCP (z difenylocyklopropenem). Aktualnie dostępne i stosowane preparaty o działaniu immunosupresyjnym i przeciwzapalnym (głównie glikokortykosteroidy) mogą wiązać się z

MTZ Clinical Research Sp. z o.o.

Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

+48 22 572 59 59 +48 22 572 59 57

info@mtz-clinical.pl

mtz-clinical.pl

NIP: 526 26 35 334

REGON: 015209197

KRS: 0000129520

KAPITAŁ ZAKŁADOWY: 208 500 PLN



21230869/3/Q

wystąpieniem wielu działań niepożądanych, w tym: niedoczynności kory nadnerczy, zaćmy, jaskry, cukrzyca, osteoporozy, nadciśnienia tętniczego) a rokowanie w zakresie odrostu włosów jest niepewne (11). Inhibitory kinaz JAK dają nadzieję na skuteczne leczenie łysienia plackowatego, w tym jego najcięższej postaci klinicznej - łysienia uogólnionego (13). Ich przewagę stanowi zarówno wyższa skuteczność jak również dobry profil bezpieczeństwa - nie wywołują wymienionych powyżej działań niepożądanych charakterystycznych dla przewlekłej steroidoterapii. W przypadku łysienia plackowatego dotychczas obiecujące rezultaty wykazały dwa inhibitory kinaz JAK zastosowane u pacjentów w ramach badań klinicznych: ruksolitynib (inhibitor kinaz JAK1 i JAK2) i tofacitynib (14). W przypadku ruksolitynibu, preparat zastosowano u 12 osób uzyskując u 75% badanych istotną statystycznie poprawę w zakresie wzrostu włosów oraz 92% redukcję utraty włosów. W badaniu z tofacitynibem uczestniczyło 66 pacjentów z łysieniem plackowatym. Po 3 miesiącach leczenia u 32% badanych uzyskano poprawę o 50% w stosunku do stanu wyjściowego (15). Zdaniem badaczy zajmujących się leczeniem łysienia plackowatego, wyniki związane z zastosowaniem inhibitorów kinaz JAK są obiecujące, ale nadal trwają badania nad dawkowaniem, czasem trwania leczenia, doborem odpowiedniego podtypu inhibitora kinaz JAK oraz obserwacji czasu utrzymywania się remisji choroby.

Od połowy grudnia 2020 r. przez 24 miesiące w Polsce będzie prowadzone badanie kliniczne związane z zastosowaniem ritlecitinibem u pacjentów w wieku 18-50 lat z rozpoznaniem łysieniem plackowatym. Kryterium włączenia do badania jest rozpoznane łysienie plackowate zajmujące przynajmniej 25% skóry owłosionej głowy. W badaniu mogą także uczestniczyć pacjenci z łysieniem plackowatym uogólnionym (dotyczącym utraty owłosienia w zakresie skóry głowy, brwi, rzęs oraz tułowia i kończyn). Pacjenci nie ponoszą żadnych kosztów w związku z udziałem w badaniu (lek badany oraz wszystkie badania kontrolne są dla nich bezpłatne a koszty dojazdu do ośrodka będą zwracane). Protokół badania zakłada, że część pacjentów otrzyma lek badany przez cały czas trwania leczenia (24 miesiące) a część przez 15 miesięcy. Kwalifikację do udziału w badaniu oraz leczenie prowadzą lekarze z wieloletnim doświadczeniem w prowadzeniu badań klinicznych. Do głównych przeciwwskazań do uczestnictwa w badaniu należy choroba nowotworowa w wywiadzie, ciężkie wrodzone lub nabyte zaburzenia odporności (udokumentowane, wymagające leczenia), ciąża i okres karmienia piersią lub istotne klinicznie odchylenia w badaniach laboratoryjnych wykonanych w ośrodku badań klinicznych w okresie kwalifikacji do udziału w badaniu. Pacjenci, którzy wyrażą zgodę na udział w badaniu, po konsultacji z lekarzem będą mieć odstawione dotychczasowe leki stosowane w leczeniu łysienia plackowatego. Przez cały czas trwania badania wszyscy pacjenci mają zapewnioną opiekę lekarską (regularne konsultacje medyczne oraz kontrolne badania laboratoryjne). Należy dodać, żaden nowy lek nie mógłby zostać zarejestrowany do leczenia wielu chorób bez fazy badań klinicznych, które służą ocenie jego skuteczności i bezpieczeństwa.

Autorka: dr n. med. Agnieszka Kardynał

Specjalista dermatolog - wenerolog z wieloletnim doświadczeniem klinicznym. Autorka i współautorka szeregu polskich i zagranicznych publikacji naukowych z zakresu tematyki dermatologicznej.

MTZ Clinical Research Sp. z o.o.

Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

+48 22 572 59 59 +48 22 572 59 57

info@mtz-clinical.pl

mtz-clinical.pl

NIP: 526 26 35 334

REGON: 015209197

KRS: 0000129520

KAPITAŁ ZAKŁADOWY: 208 500 PLN



21230869/3/Q

W MTZ Clinical Research Sp. z o.o. jest członkiem zespołu w wielu badaniach klinicznych z zakresu dermatologii oraz ekspertem od oceny skal dermatologicznych.

Literatura

1. Vanhoutte F, Mazur M, Voloshyn O, Stanislavchuk M, Van der Aa A, Namour F, et al. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Filgotinib, a Selective JAK-1 Inhibitor, After Short-Term Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of Two Randomized Phase IIa Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):1949-59. PMID: 5656813.
2. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736-44. PMID: 6035868.
3. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):181-92.
4. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, Gerfaud-Valentin M, Kerever S, Seve P. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(11):102390.
5. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):13-25.
6. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311-28. PMID: 5634336.
7. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1371-9. PMID: 6777226.
8. Rotenberg C, Besnard V, Brillet PY, Giraudier S, Nunes H, Valeyre D. Dramatic response of refractory sarcoidosis under ruxolitinib in a patient with associated JAK2-mutated polycythemia. *Eur Respir J.* 2018;52(6).
9. Robinson MF, Damjanov N, Stamenkovic B, Radunovic G, Kivitz A, Cox L, et al. Efficacy and Safety of PF-06651600 (Ritlecitinib), a Novel JAK3/TEC Inhibitor, in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1621-31. PMID: 7589242.
10. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):745-53 e19.
11. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):1-12.
12. Paus R, Bulfone-Paus S, Bertolini M. Hair Follicle Immune Privilege Revisited: The Key to Alopecia Areata Management. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2018;19(1):S12-S7.
13. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):850-6.
14. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(7):648-58.
15. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight.* 2016;1(15):e89776. PMID: 5033755.

Grudzień 2020

MTZ Clinical Research Sp. z o.o.

Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

+48 22 572 59 59 +48 22 572 59 57

info@mtz-clinical.pl

mtz-clinical.pl

NIP: 526 26 35 334

REGON: 015209197

KRS: 0000129520

KAPITAŁ ZAKŁADOWY: 208 500 PLN



21230869/3/Q