



Efficacy and Safety of Zimlovisertib, Ritlecitinib, and Tofacitinib, Alone and in Combination, in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate

Spencer I. Danto,¹ Mikhail Salganik,¹ Anindita Banerjee,¹ Pawel Hrycaj,² Irina Jashi,³ Negin Shojaei,¹ Ravi Shankar P. Singh,¹ Steven A. Gilbert,¹ Karen Page,¹ Elena Peeva,¹ Michael S. Vincent,¹ and Jean S. Beebe¹

Υπόβαθρο – Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι η **αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και την ασφάλειας της ζιμλοβισερτίμπης** (αναστολέας της κινάσης 4 που σχετίζεται με τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1) **σε συνδυασμό με τη ριτλεσιτινίμπη** (αναστολέας των κινασών JAK3 και της οικογένειας κινασών που εκφράζονται στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [TEC]) **ή τη τοφασιτινίμπη** (JAK αναστολέας) **σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη.**

Μέθοδοι

Η μελέτη φάσης 2 τυχαιοποίησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό Ρευματοειδή αρθρίτιδα ώστε να λάβουν ζιμλοβισερτίμπη 400 mg + τοφασιτινίμπη 11 mg, ζιμλοβισερτίμπη 400 mg + ριτλεσιτινίμπη 100 mg, ζιμλοβισερτίμπη 400 mg, ριτλεσιτινίμπη 100 mg ή τοφασιτινίμπη 11 mg (αναλογία 4:4:3:3:4) για 24 εβδομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η **μεταβολή από το baseline στο DAS28-CRP στη 12η εβδομάδα**. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (TEAEs) παρακολουθήθηκαν.

Αποτελέσματα

- Συνολικά, **460 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν.**
- Στην **12η εβδομάδα**, ο **συνδυασμός ζιμλοβισερτίμπης + τοφασιτινίμπης έδειξε μεγαλύτερη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή (CFB) στο DAS28-CRP** (-2,65; 90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], -2,84 έως -2,46) **σε σύγκριση με την τοφασιτινίμπη** (-2,30; 90% CI, -2,49 έως -2,11; P = 0,032).
- Η μέση μεταβολή με τον συνδυασμό ζιμλοβισερτίμπης + ριτλεσιτινίμπης (-2,35; 90% CI, -2,54 έως -2,15) ήταν παρόμοια με αυτήν της τοφασιτινίμπης.
- **Ανεπιθύμητα συμβάντα** που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (TEAEs) αναφέρθηκαν σε 246 ασθενείς (**53,5%**), με τη **μεγαλύτερη συνολική συχνότητα στην ομάδα της τοφασιτινίμπης** (n = 60 [58,8%]).
- Τα περισσότερα TEAEs ήταν ήπια· severe TEAEs αναφέρθηκαν σε 9 ασθενείς (2,0%), ενώ 10 ασθενείς παρουσίασαν serious AEs. Ένας ασθενής που λάμβανε τοφασιτινίμπη πέθανε λόγω σοβαρής λοίμωξης COVID-19. Τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας, χωρίς ενδείξεις προσθετικών ή συνεργικών προβλημάτων..

Συμπεράσματα

Ο συνδυασμός ζιμλοβισερτίμπης + τοφασιτινίμπης ήταν πιο αποτελεσματικός από την τοφασιτινίμπη ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο, ενώ η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ζιμλοβισερτίμπης + ριτλεσιτινίμπης δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα σε σύγκριση με την τοφασιτινίμπη. Όλες οι θεραπείες ήταν καλά ανεκτές.

Arthritis Rheumatol 2025 Oct;77(10):1337-1348.

<https://doi.org/10.1002/art.43184>