



Peran *Janus Kinase Inhibitor* pada Penyakit Autoimun

Nugroho Nitiyoso

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Modalitas pengobatan utama penyakit autoimun adalah obat immunosupresif, misalnya *methotrexate*, *TNFi-biologics*, *non-TNFi-biologics*, dan yang paling baru adalah *Janus Kinase inhibitor*. Mekanisme kerja *Janus Kinase inhibitor* adalah dengan cara menghambat kerja enzim *Janus Kinase* pada proses *signaling* respons imun. Dalam artikel ini akan dibahas beberapa obat *Janus Kinase inhibitor*, seperti: *tofacitinib*, *baricitinib*, *upadacitinib*, dan *filgotinib*, serta peran obat-obat ini pada pengobatan penyakit autoimun.

Kata kunci: Autoimun, *baricitinib*, *filgotinib*, immunosupresif, *Janus Kinase inhibitor*, *methotrexate*, *non-TNFi-biologics*, *TNFi-biologics*, *tofacitinib*, *upadacitinib*

ABSTRACT

The main treatment modality for autoimmune disease is immunosuppressive drugs, e.g. methotrexate, TNFi-biologics, non-TNFi-biologics, and most recently Janus Kinase inhibitors. The mechanism of action of Janus Kinase inhibitor drugs is by inhibiting the action of the Janus-Kinase enzyme in the signaling process of the immune response. This article will discuss several Janus Kinase inhibitor drugs such as: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib, as well as their role in the treatment of autoimmune diseases. **Nugroho Nitiyoso. The Role of Janus Kinase Inhibitor in the Treatment of Autoimmune Diseases**

Keywords: Autoimmune, baricitinib, filgotinib, immunosuppressive, Janus Kinase inhibitor, methotrexate, non-TNFi-biologics, TNFi-biologics, tofacitinib, upadacitinib.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Pendahuluan

Beberapa penyakit autoimun dengan prevalensi tinggi antara lain: *psoriasis*, *psoriatic arthritis*, *rheumatoid arthritis*, *ulcerative colitis*, *Crohn's disease*, dan *systemic lupus erythematosus*. Prevalensi *psoriasis* adalah 3%.¹ Pada 23,8% pasien *psoriasis* ditemukan *psoriatic arthritis*.² Prevalensi *rheumatoid arthritis* adalah 0,5% hingga 1%.³ Prevalensi *ulcerative colitis* adalah 286 kasus per 100.000 penduduk.⁴ Prevalensi *Crohn's disease* adalah 246 kasus per 100.000 penduduk.⁴ Prevalensi *systemic lupus erythematosus* adalah 241 per 100.000 penduduk.⁵

Modalitas pengobatan beberapa penyakit autoimun di atas adalah obat-obat immunosupresif, antara lain: *methotrexate*, *TNFi-biologics*, *non-TNFi-biologics*, dan *Janus Kinase inhibitor*.⁶ *Janus Kinase inhibitor* adalah golongan obat immunosupresif yang relatif baru; beberapa obat golongan *Janus Kinase inhibitor* adalah: *tofacitinib*, *baricitinib*, *upadacitinib*, *filgotinib*.⁷

Janus Kinase Inhibitor

Mekanisme kerja obat *Janus Kinase inhibitor* adalah dengan cara menghambat kerja enzim *Janus Kinase* pada proses *JAK-STAT signaling pathway* pada proses respons imun.⁷ Empat enzim yang termasuk golongan *Janus Kinase* adalah: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2.

Tofacitinib menghambat JAK1 dan JAK3, juga secara lebih lemah menghambat JAK2 dan TYK2.⁸ Saat ini *tofacitinib* telah disetujui FDA (Food and Drug Administration) untuk indikasi *rheumatoid arthritis*, *psoriatic arthritis*, dan *ulcerative colitis*.⁹ Dosis *tofacitinib* untuk penyakit autoimun adalah 2 x 5 mg per hari.⁹ Baru-baru ini juga ada sediaan XR dengan dosis 1 x 11 mg per hari.⁹ *Baricitinib* secara selektif menghambat JAK1 dan JAK2.⁸ Saat ini *baricitinib* telah disetujui FDA sebagai pengobatan untuk indikasi *rheumatoid arthritis*.¹⁰ Dosis *baricitinib* untuk penyakit autoimun adalah 1 x 2 mg per hari.¹⁰ *Upadacitinib* secara selektif mengambat JAK1.⁸ Saat ini *upadacitinib* telah disetujui FDA

untuk indikasi *rheumatoid arthritis*.¹¹ Dosis *upadacitinib* untuk penyakit autoimun adalah 1 x 15 mg per hari.¹¹ *Filgotinib* secara selektif mengambat JAK1.¹² Saat ini *filgotinib* belum disetujui FDA, namun telah disetujui oleh EMA (European Medicines Agency) untuk indikasi *rheumatoid arthritis* dan *ulcerative colitis*.¹³ Dosis *upadacitinib* pada penyakit autoimun adalah 1 x 15 mg per hari.¹³

Peran *Janus Kinase inhibitor* pada Pengobatan *Rheumatoid Arthritis*

Menurut panduan American College of Rheumatology tahun 2021, rekomendasi pengobatan lini pertama *rheumatoid arthritis* adalah menggunakan *methotrexate*.¹⁴ Target pengobatan *methotrexate* adalah untuk mencapai *low disease activity* atau *remission* yang diukur menggunakan parameter *disease activity score* atau DAS.¹⁴ Jika target *low disease activity* belum tercapai meskipun telah mendapat *methotrexate* dosis *maximum tolerated*, disarankan kombinasi *methotrexate* dan bDMARD (*TNF inhibitors* [*etanercept*,

Alamat Korespondensi email: nugroho.nitiyoso@kalbe.co.id



adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol], *T cell costimulatory inhibitor [abatacept]*, *IL-6 receptor inhibitors [tocilizumab, sarilumab]*, *anti-CD20 antibody [rituximab]*, atau tsDMARDs (*JAK inhibitors [tofacitinib, baricitinib, upadacitinib]*).¹⁴

Perhimpunan Reumatologi Indonesia 2021 merekomendasikan: Pasien yang gagal dengan bDMARD pertama, dapat diberi bDMARD lain, baik dari kelompok anti-TNF- α maupun anti-IL-6 yang berbeda, atau dapat diberi alternatif bDMARD dari kelompok lain, yaitu anti-CD-20 (*rituximab*) dan penghambat kostimulator sel T (*abatacept*). Pilihan lain adalah kelompok tsDMARD yaitu *Janus Kinase inhibitor (tofacitinib)*.¹⁵

Perbandingan efikasi *tofacitinib* vs *adalimumab* pada *rheumatoid arthritis* dievaluasi dalam uji klinik yang dipublikasi tahun 2017 di *Lancet*, uji klinik tersebut mengevaluasi efikasi *tofacitinib*, *tofacitinib + methotrexate* dan *adalimumab + methotrexate* pada pasien *rheumatoid arthritis*.¹⁶ Sejumlah 1.146 pasien diacak untuk mendapat pengobatan: 384 monoterapi *tofacitinib*; 376 *tofacitinib + methotrexate*; dan 386 *adalimumab + methotrexate*. Parameter efikasi adalah proporsi pasien yang mencapai ACR50 (*clinical disease activity index*) dan kejadian *adverse event*, selama 6 bulan.¹⁶

Hasilnya:

- Skor ACR50 tercapai pada 46% pasien yang mendapat *tofacitinib* vs 44% yang mendapat *adalimumab + methotrexate*, non-inferior dengan *difference* 2% (98,34% CI -6 sampai 11).¹⁶
- Skor ACR50 tercapai pada 38% pasien yang mendapat *tofacitinib* monoterapi vs 44% yang mendapat *adalimumab + methotrexate*, tidak non-inferior dengan *difference* sebesar -8% (98,34% CI -16 sampai 1).¹⁶
- Secara *safety*, kejadian efek samping pada ketiga kelompok cenderung sebanding.¹⁶

Sebuah meta-analisis tahun 2020 atas 20 RCT dengan 8.982 pasien membandingkan efektivitas berbagai *JAK-inhibitor*: *tofacitinib* (2 x 5 mg dan 2 x 10 mg), *baricitinib* (1 x 2 mg dan 1 x 4 mg), dan *upadacitinib* (1 x 15 mg dan 1 x 30 mg), pada *rheumatoid arthritis*.¹⁷ Hasilnya:

- Semua *JAK-inhibitor*, pada semua dosis,

lebih efektif dari plasebo untuk mencapai ACR20.¹⁷

- Efikasi antara *tofacitinib*, *baricitinib*, dan *upadacitinib*, adalah sebanding.¹⁷

Peran *Janus Kinase Inhibitor* pada Pengobatan *Psoriasis*

Mengingat *psoriasis* adalah penyakit autoimun dengan gejala utama pada kulit, pengobatan utamanya adalah dengan obat-obat topikal serta terapi *ultraviolet*, namun, panduan American Academy of Dermatology tahun 2020 menyebutkan bahwa *tofacitinib* dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan pasien *psoriasis* sedang-berat yang tidak respons dengan pengobatan topikal dan *ultraviolet*.¹⁸

Tofacitinib dapat dipertimbangkan untuk pengobatan *psoriasis* sedang – berat, tetapi sampai saat ini *tofacitinib* masih belum disetujui FDA untuk indikasi *psoriasis*.¹⁸ Dosis *tofacitinib* yang direkomendasikan dalam panduan American Academy of Dermatology tahun 2020 untuk *psoriasis* adalah 5 mg oral 2 kali sehari; dosis 10 mg oral 2 kali sehari lebih efektif tetapi dengan risiko efek samping lebih tinggi seperti infeksi dan sitopenia.¹⁸

Meta-analisis oleh Tian, dkk. yang dipublikasi tahun 2019, mengevaluasi efikasi dan *safety* penggunaan *tofacitinib* pada *chronic plaque psoriasis*. Meta-analisis ini mengevaluasi data dari 7 uji klinik acak, yang secara total melibatkan 3.743 pasien.¹⁹ Disimpulkan bahwa *tofacitinib* dosis 5 mg atau 10 mg, keduanya lebih efektif secara bermakna dibandingkan plasebo untuk memperbaiki gejala, diukur menggunakan parameter *physician's global assessment*, PASI75, dan PASI90.¹⁹ Namun, kejadian efek samping juga lebih sering pada kelompok *tofacitinib* dibandingkan plasebo.¹⁹

Peran *Janus Kinase Inhibitor* pada Pengobatan *Psoriatic Arthritis*

Panduan American College of Rheumatology tahun 2018, merekomendasikan lini pertama pengobatan *psoriatic arthritis* adalah *TNF-inhibitor biologics*, misalnya: *adalimumab* atau *infliximab*.²⁰ Namun, apabila pasien lebih memilih obat oral, direkomendasikan *methotrexate*.²⁰ Apabila pasien tidak responsif dengan pengobatan *TNF-inhibitor biologics*, direkomendasikan obat *biologics* lain, yaitu: *IL17-inhibitor biologics* atau *IL12/23-inhibitor*

biologics.²⁰ Apabila pasien tidak responsif dengan *methotrexate* dan tetap memilih obat oral, direkomendasikan penggunaan *tofacitinib*, suatu *Janus Kinase inhibitor*.²⁰

Sebuah meta-analisis mengevaluasi efikasi dan keamanan *Janus Kinase inhibitor (tofacitinib, upadacitinib, filgotinib)* pada *psoriatic arthritis*. Meta-analisis ini mengevaluasi data dari 5 uji klinik, yang secara total melibatkan 3.293 pasien.²¹ Disimpulkan bahwa *Janus Kinase inhibitor*, secara bermakna memperbaiki gejala dibandingkan plasebo, diukur dengan skor ACR20 (OR 3,78; 95% CI 2,72 - 5,24).²¹ *Janus Kinase inhibitor* tidak bermakna meningkatkan kejadian efek samping (OR 1,12; 95% CI 0,14 - 2,82).²¹

Peran *Janus Kinase Inhibitor* pada Pengobatan *Ulcerative Colitis*

Pada panduan pengobatan *ulcerative colitis* dari American Gastroenterological Association tahun 2020, direkomendasikan agar pasien *ulcerative colitis* sedang-berat mendapat *infliximab (TNF-inhibitor biologics)* atau *vedolizumab (integrin receptor antagonist)*.²² Apabila pasien tidak membaik dengan *infliximab*, direkomendasikan *ustekinumab (IL12/23-inhibitor biologics)* atau *tofacitinib (Janus Kinase inhibitor)*.²²

Sebuah meta-analisis mengevaluasi efikasi dan keamanan *Janus Kinase inhibitor (filgotinib, peficitinib, tofacitinib, upadacitinib)* pada *ulcerative colitis*.²³ Meta-analisis ini mengevaluasi data dari 7 uji klinik dengan total 3.190 subjek *ulcerative colitis*.²³ Beberapa parameter yang dievaluasi dalam meta-analisis ini antara lain: induksi *endoscopic remission*, induksi *clinical response*, induksi *mucosal healing*, *clinical remission*, *Mayo score*, dengan metode *surface under the cumulative ranking (SUCRA probabilities)*.²³ Hasilnya disimpulkan sebagai berikut:

- *Filgotinib* 100 mg mendapat ranking tertinggi untuk induksi *endoscopic remission* (SUCRA 0,67).²³
- *Peficitinib* 75 mg BID mendapat ranking tertinggi untuk induksi *clinical response* (SUCRA 0,72).²³
- *Peficitinib* 75 mg BID mendapat ranking tertinggi untuk induksi *mucosal healing* (SUCRA 0,71).²³
- *Peficitinib* 150 mg mendapat ranking tertinggi untuk *clinical remission* (SUCRA 0,74).²³



- *Tofacitinib* 3 mg mendapat *ranking* tertinggi untuk perbaikan *Mayo score* (SUCRA 0,78).²³

Tidak ada perbedaan kejadian *adverse events* antar beberapa *Janus Kinase Inhibitor* yang diteliti dalam meta-analisis ini.²³

SIMPULAN

Obat *Janus Kinase inhibitor* (*tofacitinib*, *baricitinib*, *upadacitinib*, *filgotinib*) diindikasikan untuk penyakit autoimun, misalnya *rheumatoid arthritis*. Efikasi *tofacitinib* non-inferior dibandingkan *adalimumab*. Menurut

meta-analisis, efikasi *tofacitinib*, *baricitinib*, dan *upadacitinib*, adalah sebanding. Kelebihan *Janus Kinase inhibitor* adalah bisa diberikan secara oral, sedangkan *adalimumab* secara injeksi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, Gondo GC, Bell SJ, Griffiths CEM. Psoriasis prevalence in adults in the United States. *JAMA Dermatol*. 2021;157(8):940–6.
2. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251–265.e19.
3. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(2):269–81.
4. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2017;15(6):857–63.
5. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017;56(11):1945–61.
6. Richard-Eaglin A, Smallheer BA. Immunosuppressive/autoimmune disorders. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):319–34.
7. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:ii11–5.
8. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183.
9. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Tofacitinib. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jul 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572148/>
10. Ahmad A, Zaheer M, Balis FJ. Baricitinib. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jul 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572064/>
11. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Upadacitinib. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jul 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572088/>
12. Tarrant JM, Galien R, Li W, Goyal L, Pan Y, Hawtin R, et al. Filgotinib, a JAK1 inhibitor, modulates disease-related biomarkers in rheumatoid arthritis: Results from two randomized, controlled phase 2b trials. *Rheumatol Ther*. 2020;7(1):173–90.
13. EMA. Jyseleca. European Medicines Agency [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jyseleca>
14. Rheumatoid arthritis (RA) [Internet]. [cited 2022 Jul 9]. Available from: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines/Rheumatoid-Arthritis>
15. Rekomendasi RA – Diagnosis dan pengelolaan artritis reumatoid – Perhimpunan Reumatologi Indonesia [Internet]. [cited 2022 Jul 9]. Available from: <https://reumatologi.or.id/rekomendasi-ra-diagnosis-dan-pengelolaan-artritis-reumatoid/>
16. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): A phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10093):457–68.
17. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1404–19.
18. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordero KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1445–86.
19. Tian F, Chen Z, Xu T. Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of chronic plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019;47(6):2342–50.
20. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(1):5–32.
21. Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, Cappelli A, Donadini MP, Squizzato A. JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102902.
22. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(5):1450–61.
23. Li Y, Yao C, Xiong Q, Xie F, Luo L, Li T, et al. Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(7):851–9.