

Εξελίξεις στη Ρευματολογία

ΙΟΥΝΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020

3.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ JAK ΣΤΗ
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ:
ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ;

Αποτελεσματικότητα

Χάρης Παπαγόρας
Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ
23 Οκτωβρίου 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

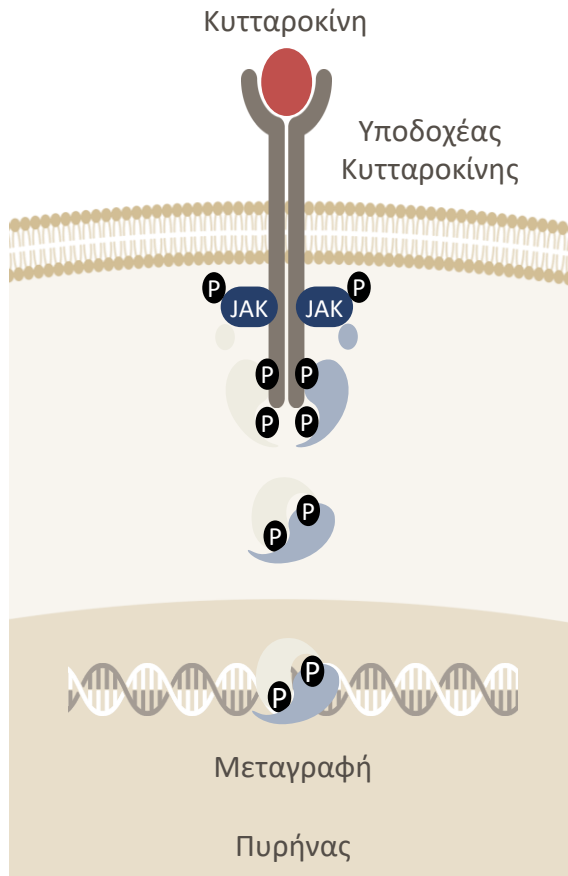
Δήλωση συμφερόντων

Δεν υπάρχει κάποια σύγκρουση συμφερόντων για αυτήν την ομιλία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

- Abbvie, Novartis, Genesis, Lilly, Biogen, Aenorasis, GSK

Μονοπάτι JAK/STAT



- **4 μέλη** της οικογένειας τυροσινικών κινασών JAK
 - JAK1, JAK2, JAK3 και TYK2
- **7 μέλη STAT (1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 6)**
- Οι JAK1, JAK2, and Tyk2 εκφράζονται ευρέως
- Η JAK3 εκφράζεται κυρίως σε αιμοποιητικά κύττρα

Shuai and Liu. Nat Rev Immunol 2003;3(11):900-11.

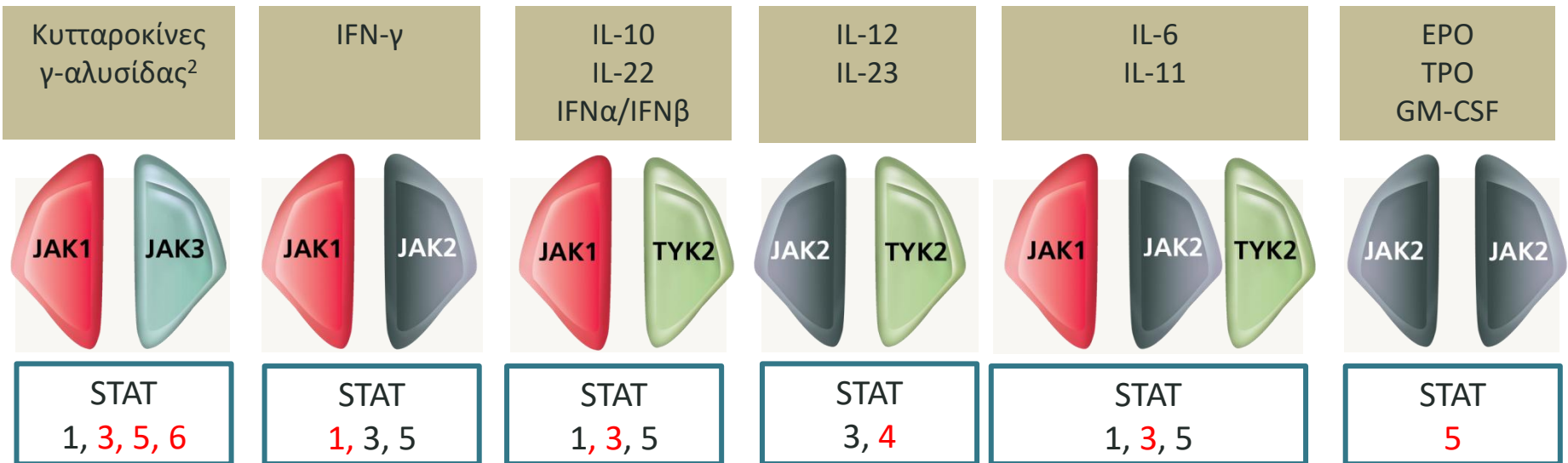
O'Shea JJ, et al. Annu Rev Med 2015;66:311-28.

Norman P. Expert Opin Investig Drugs 2014;23:1067-77

Τα μονοπάτια μετάδοσης του σήματος JAK/STAT

- Υπάρχουν τέσσερα μέλη της οικογένειας JAK: JAK1, JAK2, JAK3, και TYK2

Παράδειγμα κυτταροκινών που σηματοδοτούν μέσω συνδυασμών JAK/STAT¹⁻³

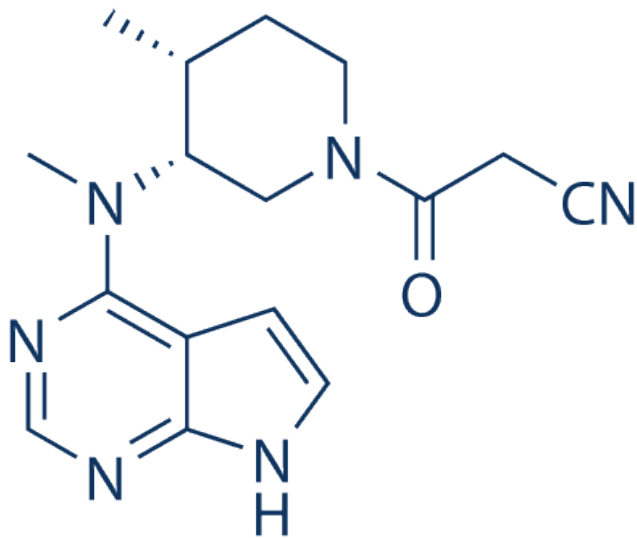


Κόκκινο = επικρατέστεροι STAT

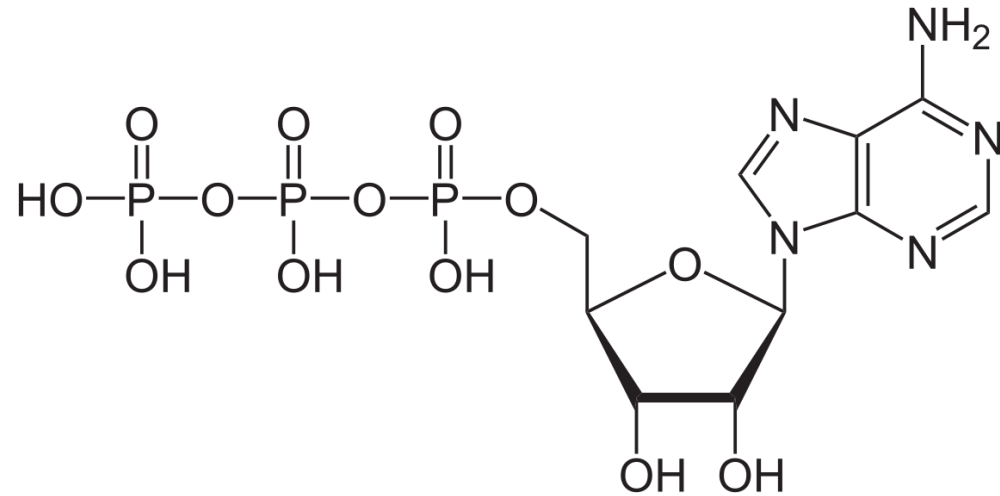
EPO, erythropoietin; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN, interferon; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription; TPO, thrombopoietin; TYK, tyrosine kinase.

1. O'Sullivan LA, et al. *Mol Immunol* 2007;44:2497–2506. 2. Ghoreschi K, et al. *Immunol Rev* 2009;228:273–287. 3. Sanjabi S, et al. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:447–453. 4. Chizzolini C, et al. *Arthritis Res Ther* 2009;11:246.

Οι αναστολείς JAK (Jakinibs)

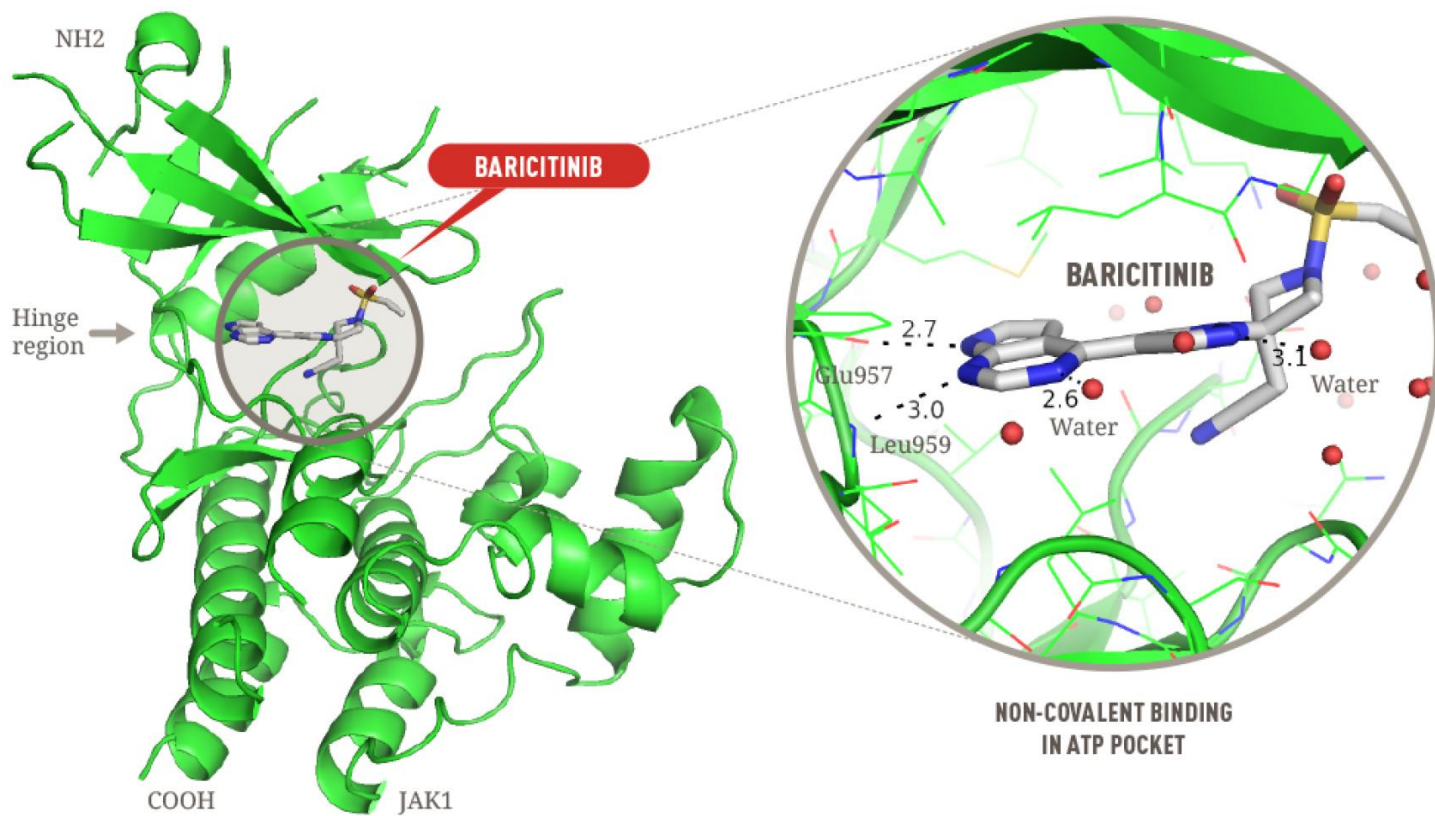


Tofacitinib



ATP

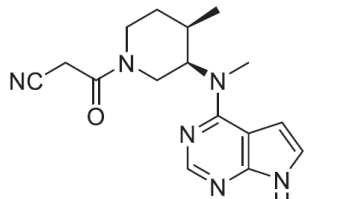
Ο Jakinib εισχωρεί αναστρέψιμα στο θύλακο σύνδεσης του ATP των JAK1 & JAK2



*Binding of baricitinib to the ATP pocket of JAK1⁽¹⁸⁾
Figure provided by Dr David Clawson, LRL 2014*

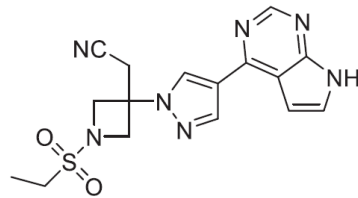
JAK inhibitors and their specific targets

Tofacitinib



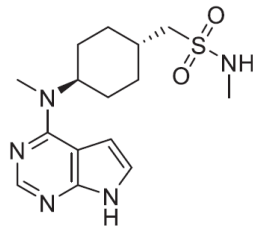
JAK1 and
JAK3

Baricitinib



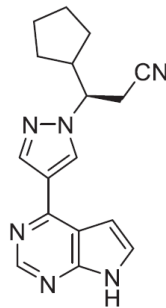
JAK1 and
JAK2

Oclacitinib



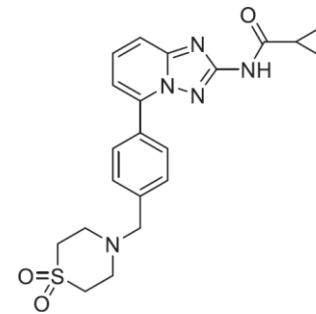
JAK1

Ruxolitinib



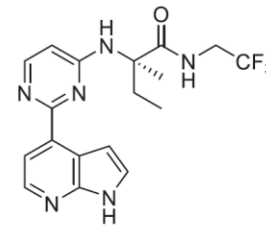
JAK1 and
JAK2

Filgotinib



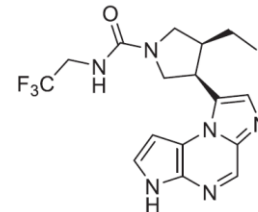
JAK1

Decernotinib



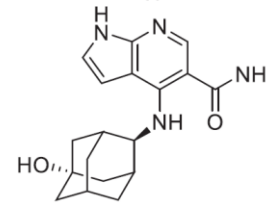
JAK3

Upadacitinib



JAK1

Peficitinib



Non-
selective
target

Εκλεκτικότητα των JAKinib

Compound	Enzyme assay IC50 (nM)						
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	JAK2:JAK1	JAK3:JAK1	TYK2:JAK1
Tofacitinib	15.1	77.4	55.0	489	5.1	3.6	32.4
Baricitinib	4.0	6.6	787	61	1.5	196.8	15.3
Filgotinib	363	2400	>10 000	2600	6.6	>27.5	7.2
Upadacitinib	8	600	139	NA	75	17.4	NA
Peficitinib	3.9	5.0	0.7	4.8	1.3	0.2	1.2
Decernotinib	112	619	74.4	>10 000	5.5	0.67	>89

JAK: Janus kinase; IC50: half maximal inhibitory concentration; TYK2: Non-receptor Tyrosine-protein Kinase 2.

Εγκεκριμένοι JAKinibs στην ΕΕ

Δραστική ουσία	Εμπορική ονομασία	Εκλεκτικότητα	Δοσολογία
Tofacitinib	<i>Xeljanz</i>	JAK1>JAK3>JAK2	5mgx2
Baricitinib	<i>Olumiant</i>	JAK1, JAK2	4mgx1 2mgx1 <ul style="list-style-type: none">• ≥75 ετών• Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις• Συντήρηση ύφεσης
Upadacitinib	<i>Rinvoq</i>	JAK1	15mgx1
Filgotinib	<i>Jyseleca</i>	JAK1	200mgx1

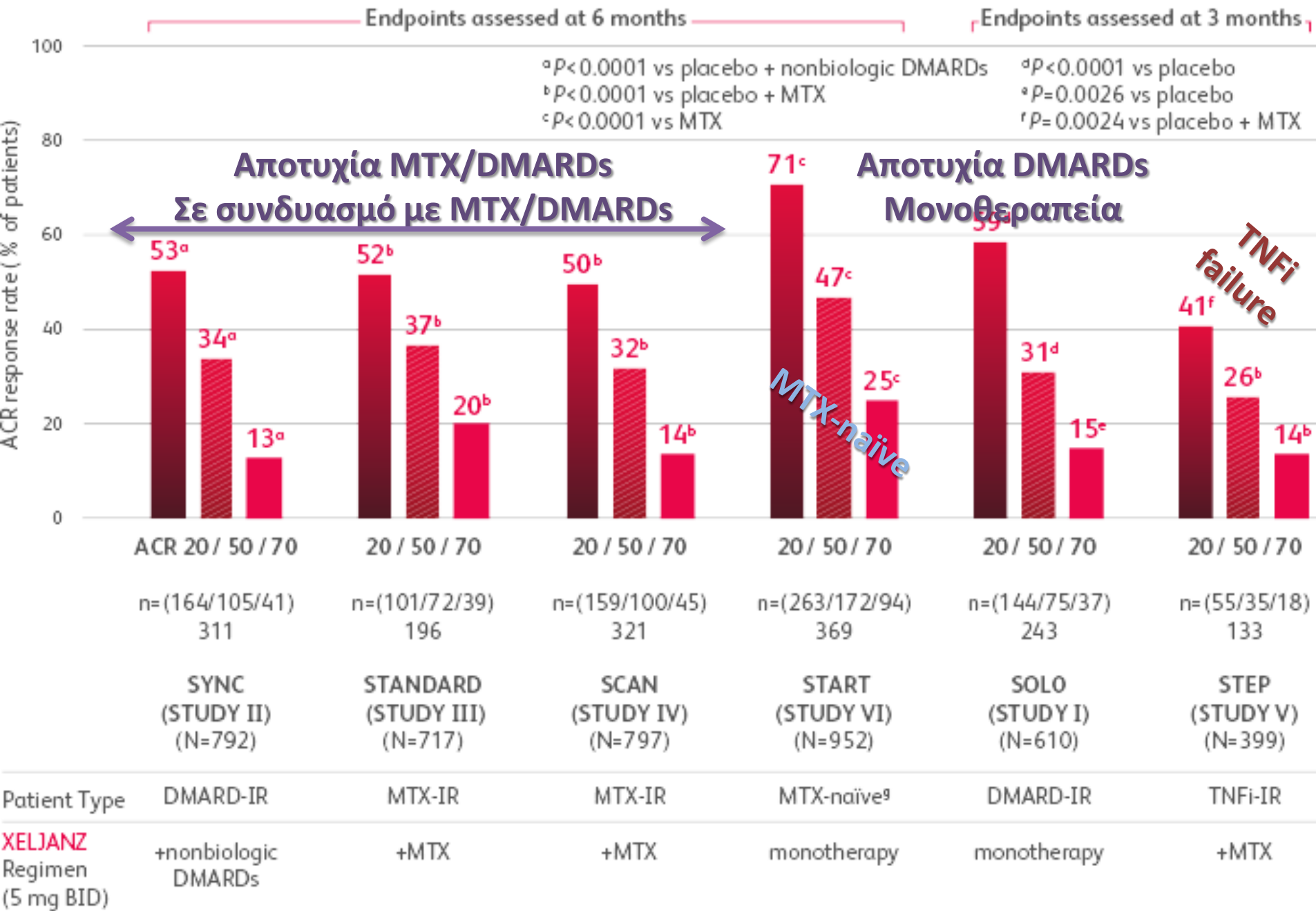
Ένδειξη JAKinibs στην ΕΕ

- Το **[JAKinib]** ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD). Το [JAKinib] μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως **μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX)**

Κλινικές Μελέτες Φάσης III- IV στη RA

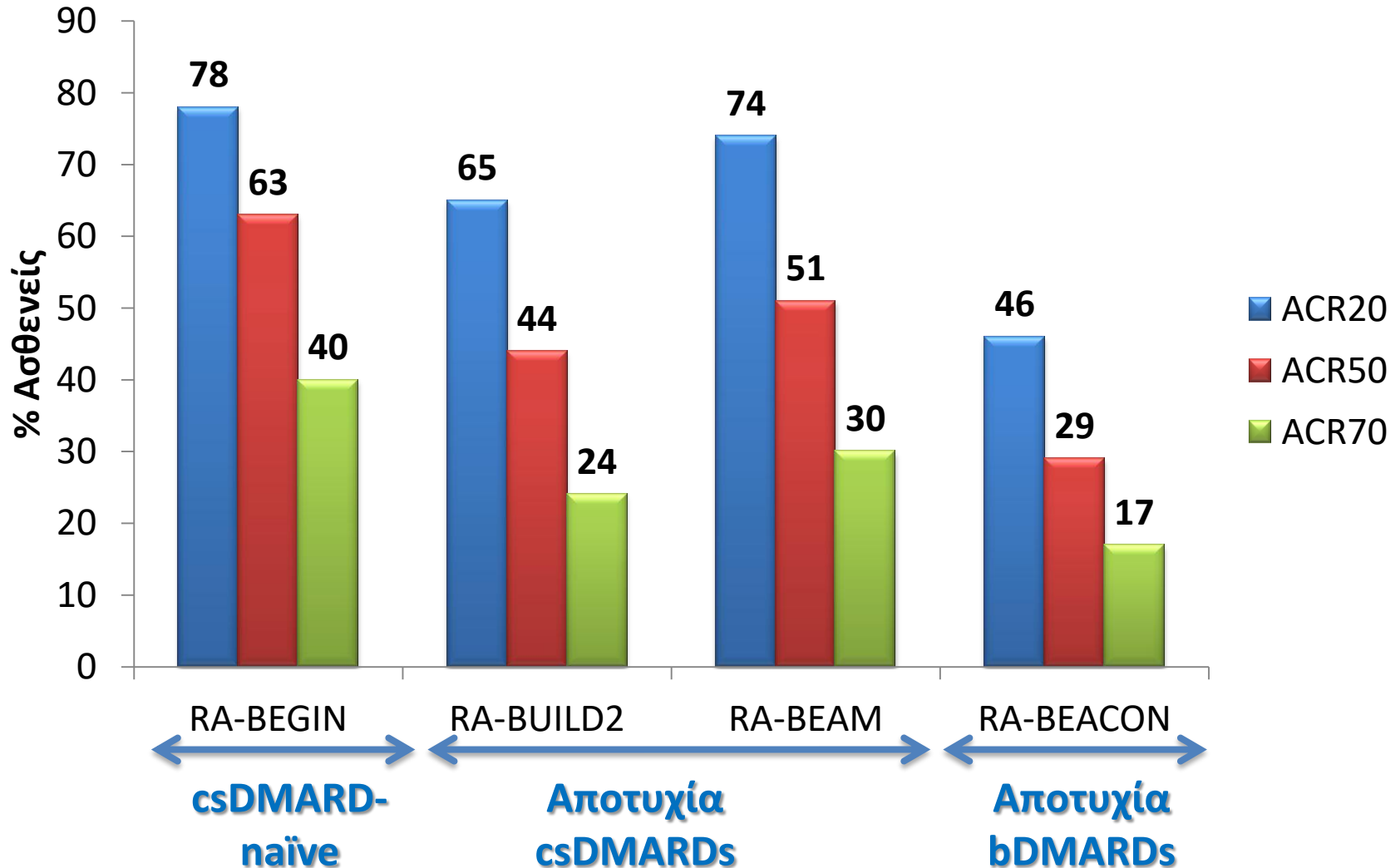
	Δοκιμή	Σύγκριση	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Filgotinib
DMARD-naïve	MonoTx	MTX	ORAL START	RA-BEGIN	SELECT-EARLY	FINCH-3
DMARD-naïve	+MTX	MTX		RA-BEGIN		FINCH-3
csDMARD-IR	MonoTx	Placebo	ORAL SOLO			
csDMARD-IR	+MTX	MTX	ORAL-SYNC ORAL-SCAN	RA-BUILD	SELECT-NEXT	
MTX-IR	MonoTx	MTX			SELECT-MONO-Tx	
csDMARD-IR	+MTX	Adalimumab+ MTX/MTX	ORAL-STANDARD	RA-BEAM	SELECT-COMPARE	FINCH-1
csDMARD-IR	MonoTx/ +MTX	Adalimumab+ MTX	ORAL-STRATEGY			
bDMARD-IR	+MTX	MTX	ORAL-STEP	RA-BEACON	SELECT-BEYOND	FINCH-2
bDMARD-IR	+csDMARDs	csDMARDs+ Abatacept			SELECT-CHOICE	

Σε κάποιες μελέτες επιτρέπονταν και άλλα csDMARDs εκτός από τη MTX



Κλινική αποτελεσματικότητα Baricitinib 4mg+MTX

24 εβδομάδες

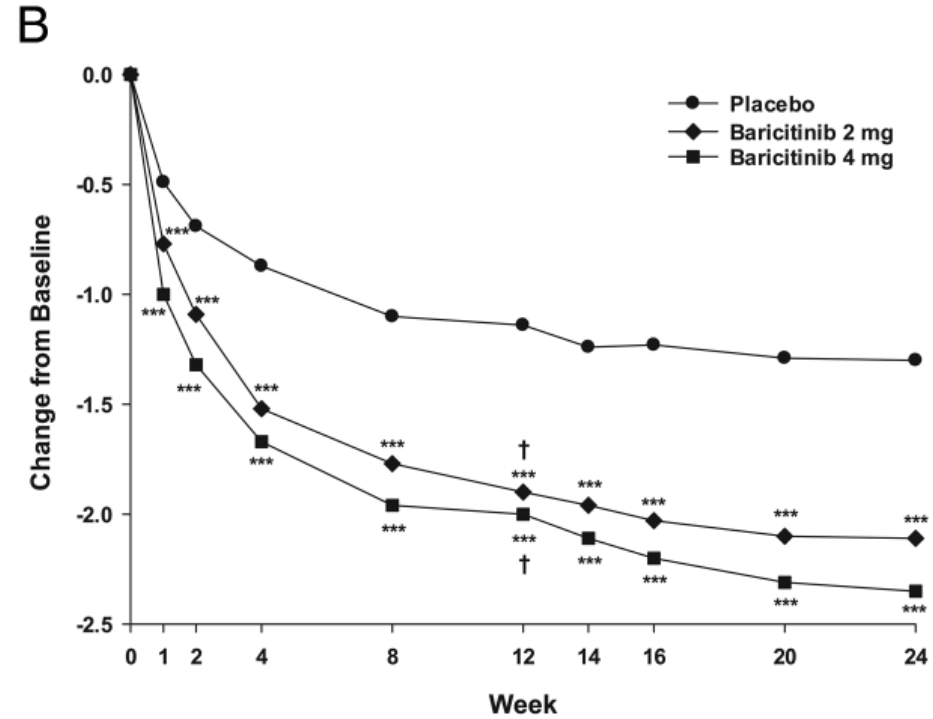
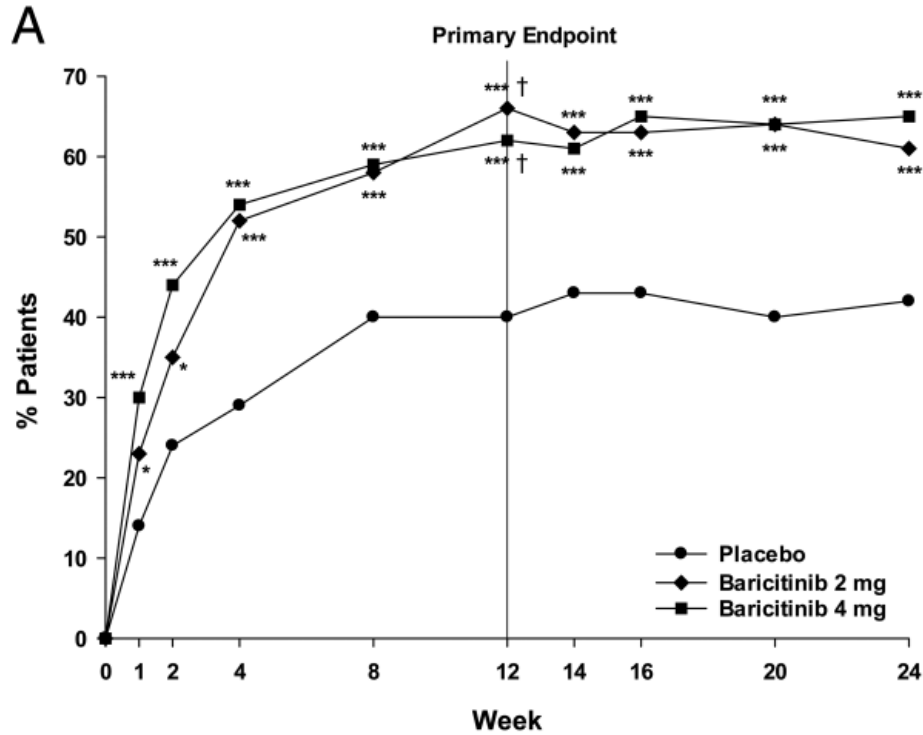


Στη RA-BUILD $\geq 72\%$ των ασθενών υπό baricitinib 4mg έλαβαν MTX, 6% κανένα csDMARD

RA-BUILD (csDMARD-IR)

ACR20

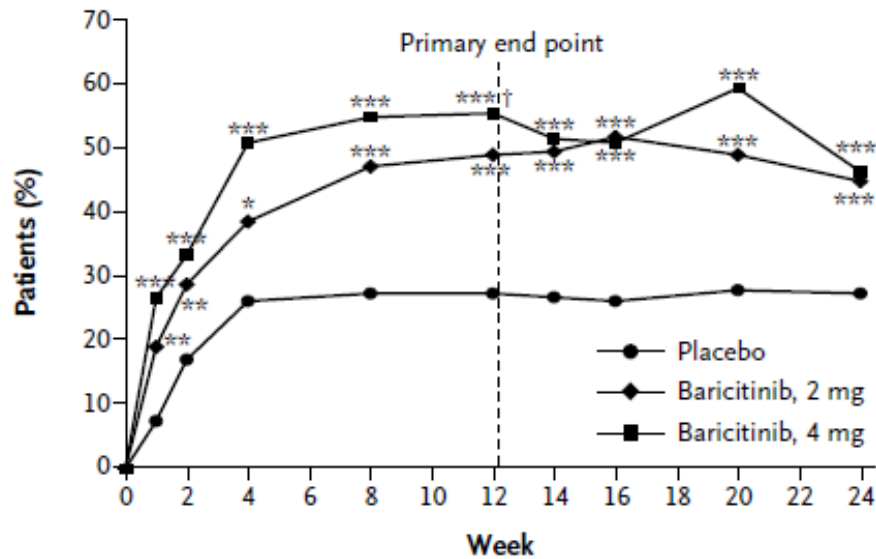
DAS28



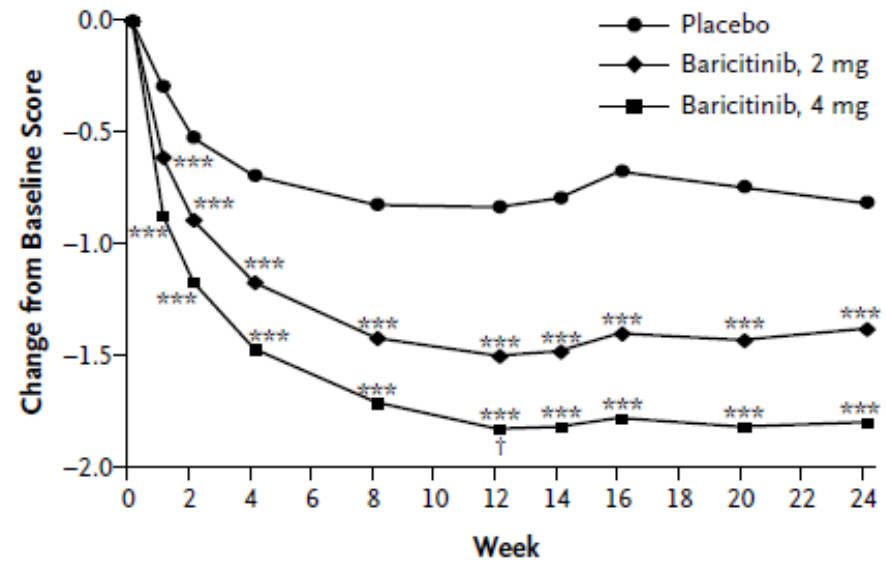
Subgroup analyses suggested no heterogeneity of treatment effect based on background csDMARD therapy, including patients receiving no background csDMARD (ie, baricitinib monotherapy).

RA-BEACON (TNFi-IR)

A ACR20 Response

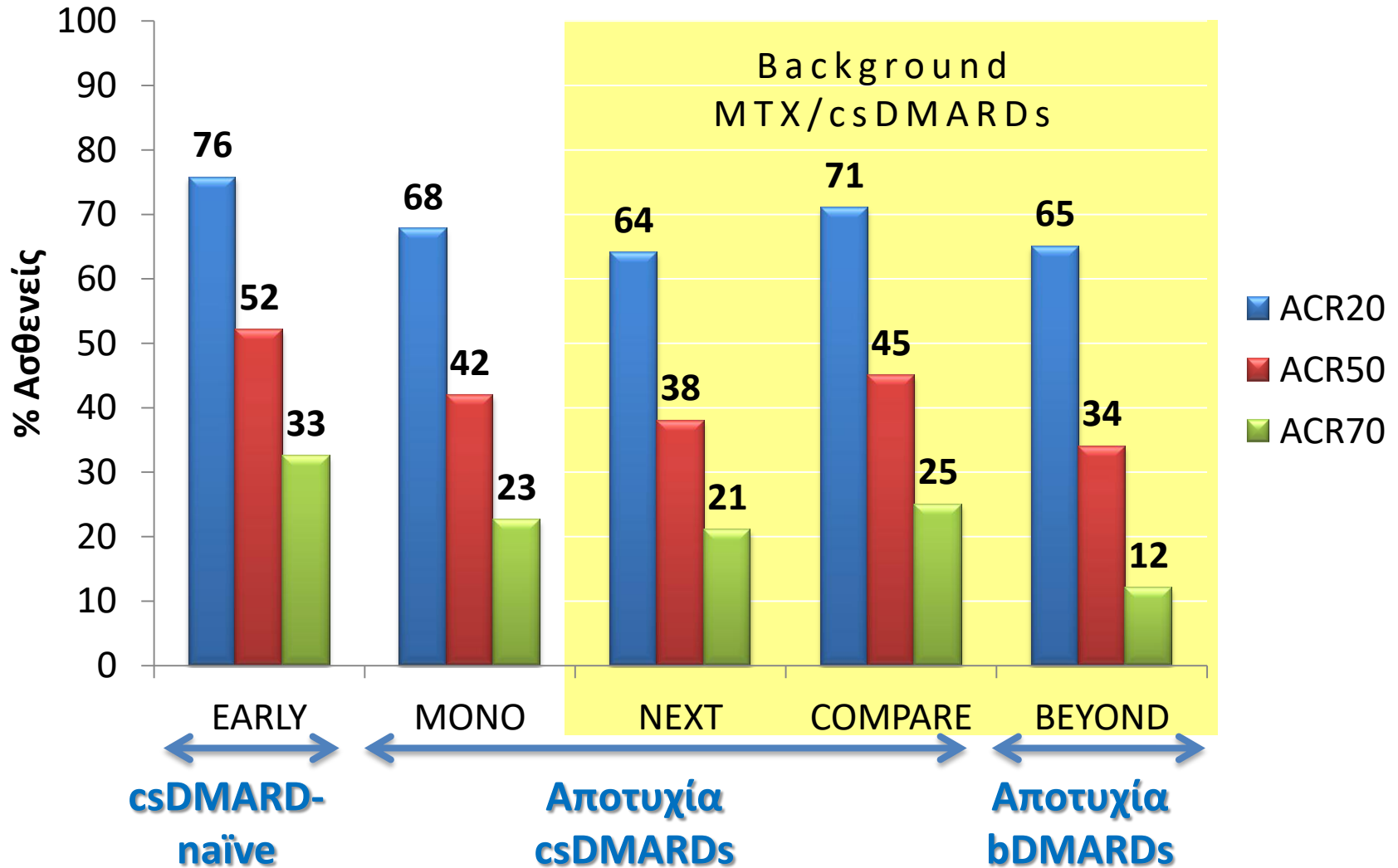


B DAS28-CRP



Κλινική αποτελεσματικότητα Uradacitinib 15mg

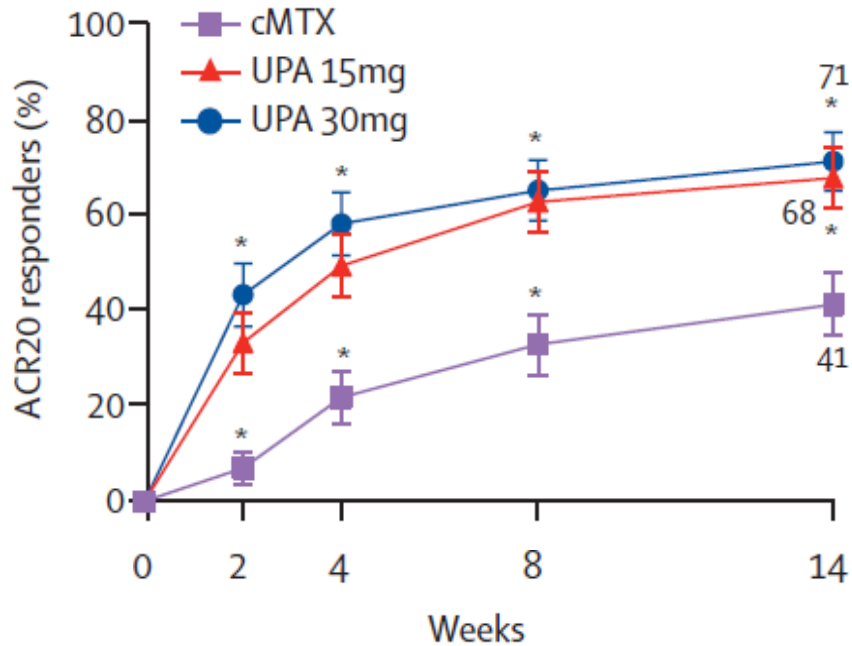
12 εβδομάδες



Στη SELECT-MONOTHERAPY, τα αποτελέσματα αφορούν την εβδομάδα 14

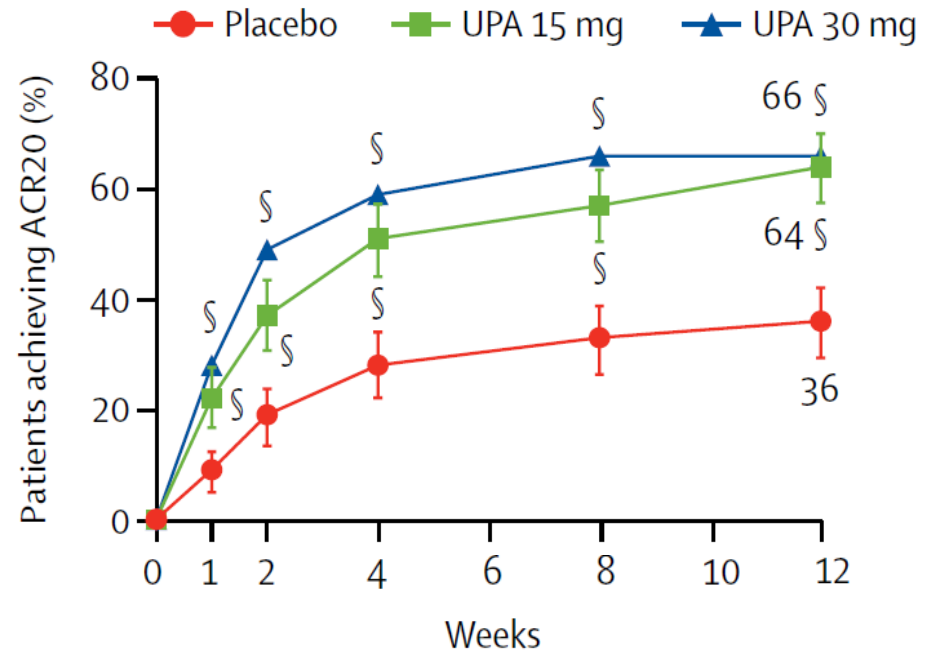
Upadacitinib σε csDMARD-IR

SELECT-MONOTHERAPY

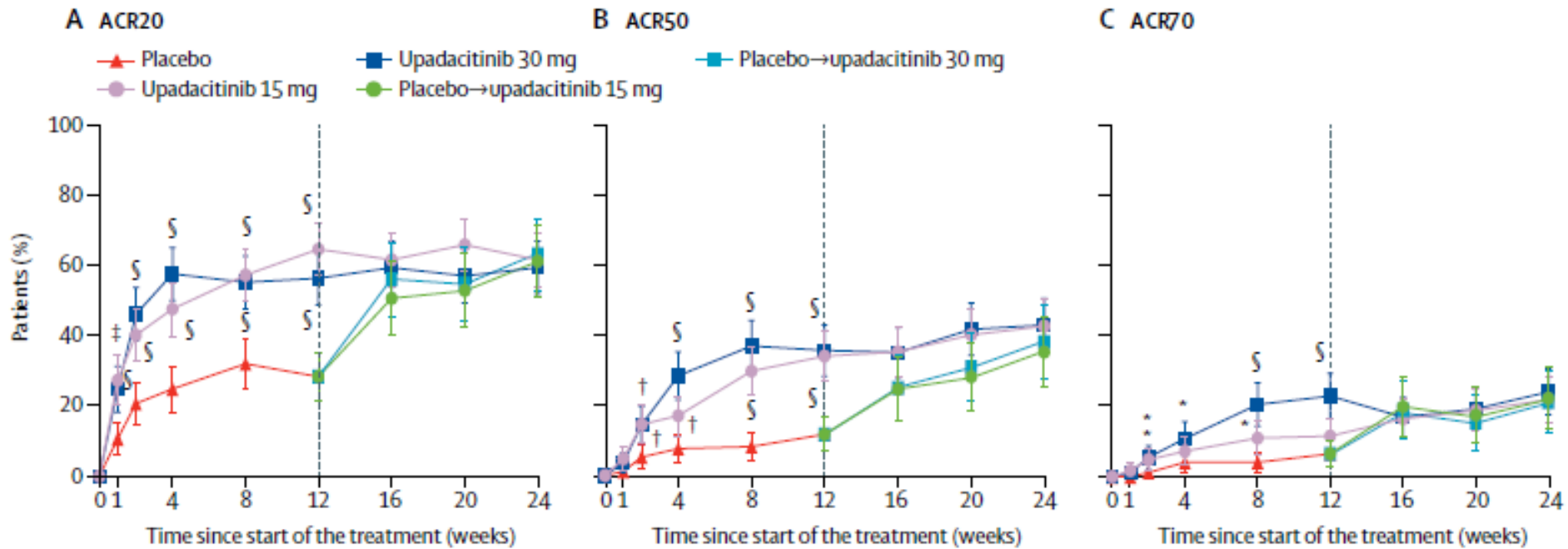


SELECT-NEXT

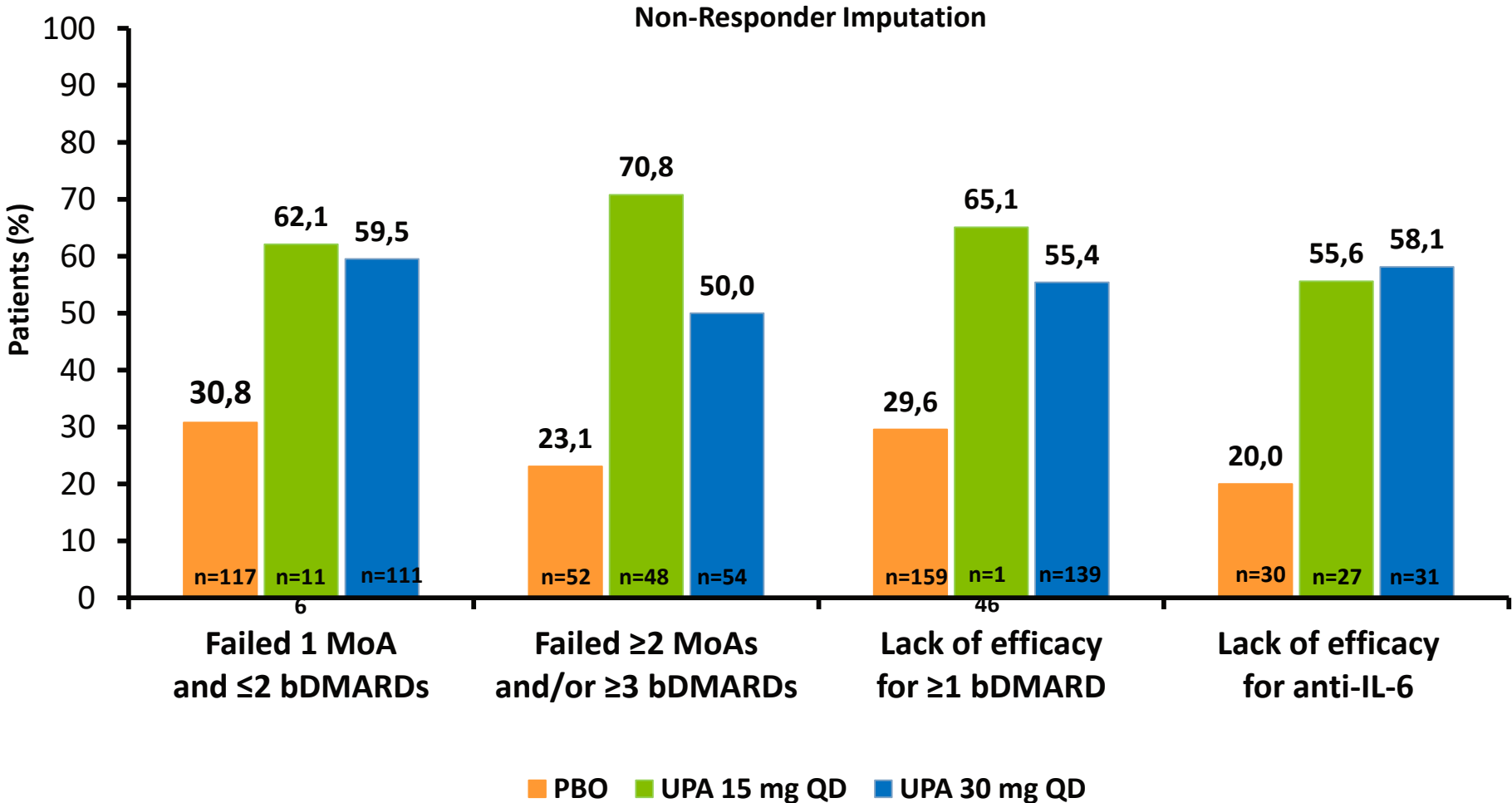
Background MTX/csDMARDs



Upadacitinib σε bDMARD-IR (SELECT-BEYOND)



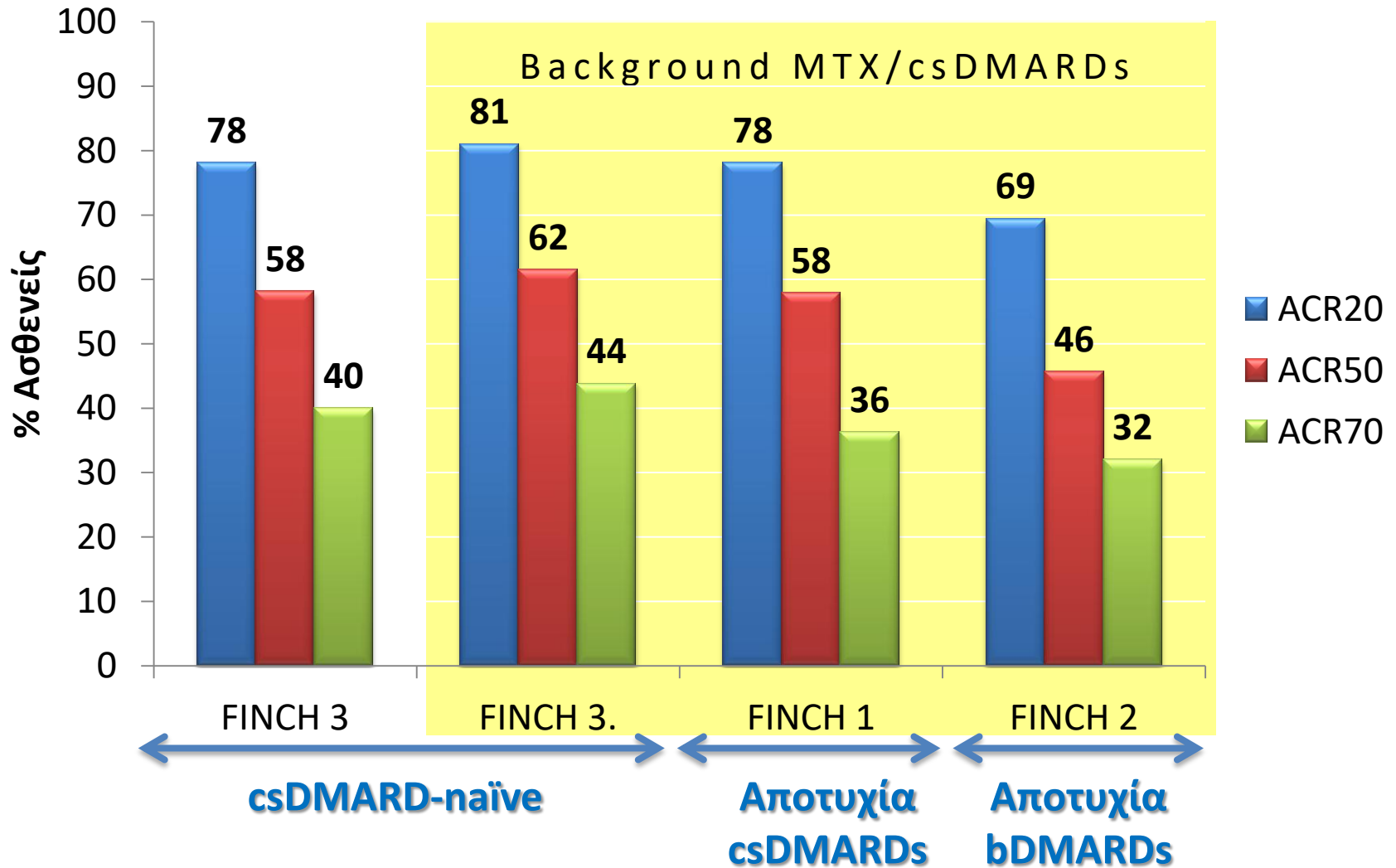
ACR20 responses at Week 12 by prior failed bDMARDs



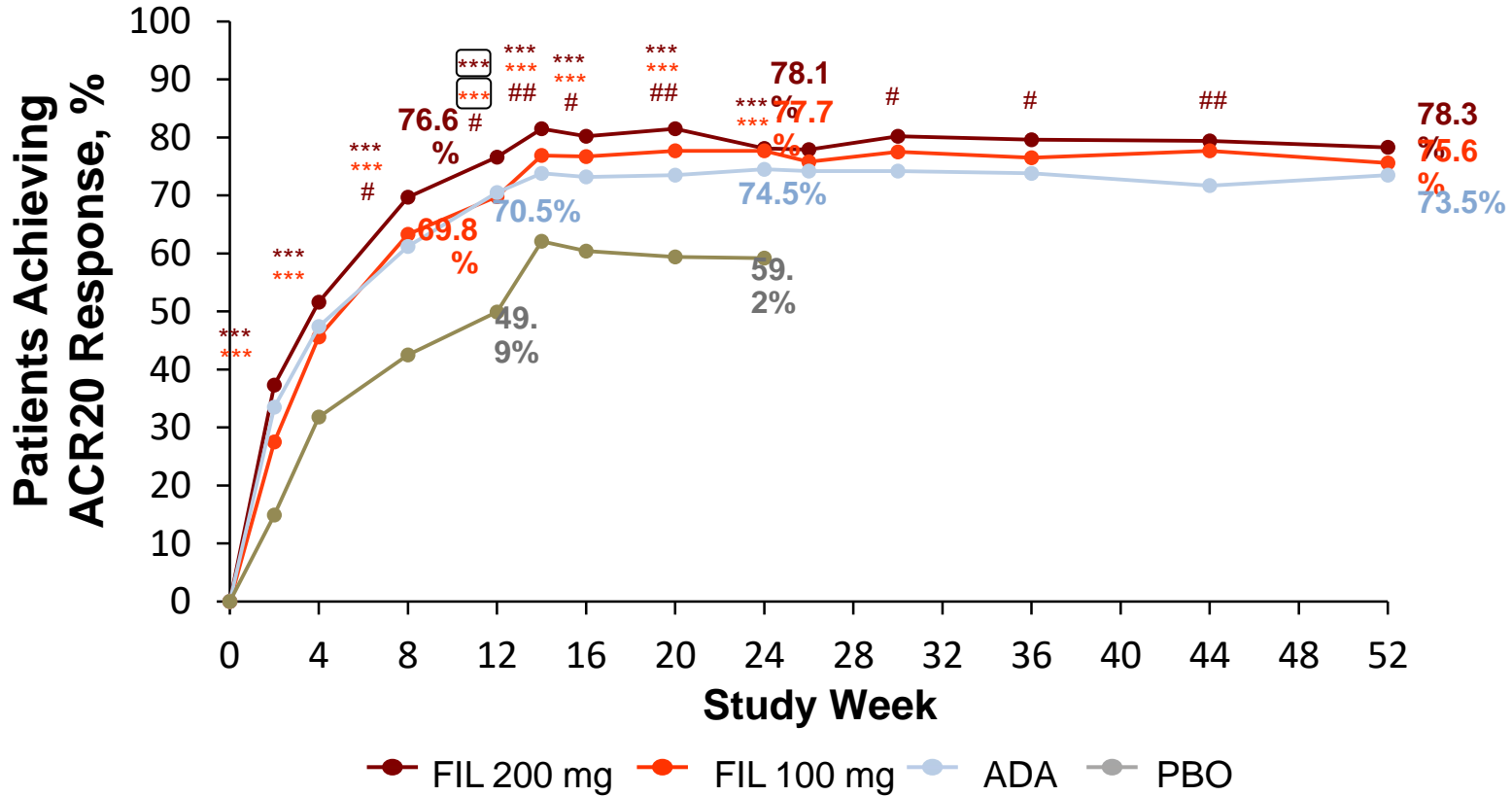
Full analysis set

Κλινική αποτελεσματικότητα Filgotinib 200mg

24 εβδομάδες



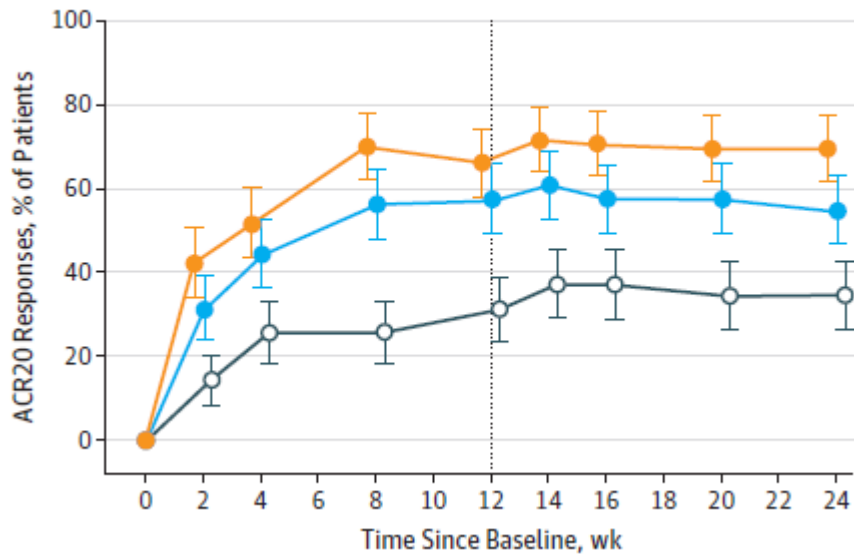
Filgotinib σε MTX-IR (FINCH 1)



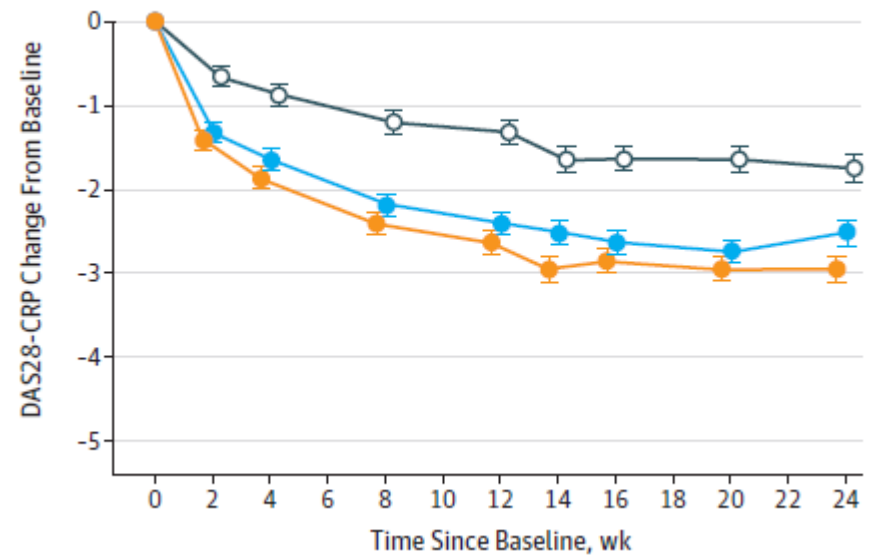
*** $P < 0.001$ for FIL vs PBO; # $P < 0.05$ for FIL vs ADA; ## $P < 0.01$ for FIL vs ADA. Full analysis set, NRI. Comparisons significant in pre-specified analyses controlled for multiplicity are boxed.

Filgotinib σε bDMARD-IR (FINCH 2)

A ACR20 response

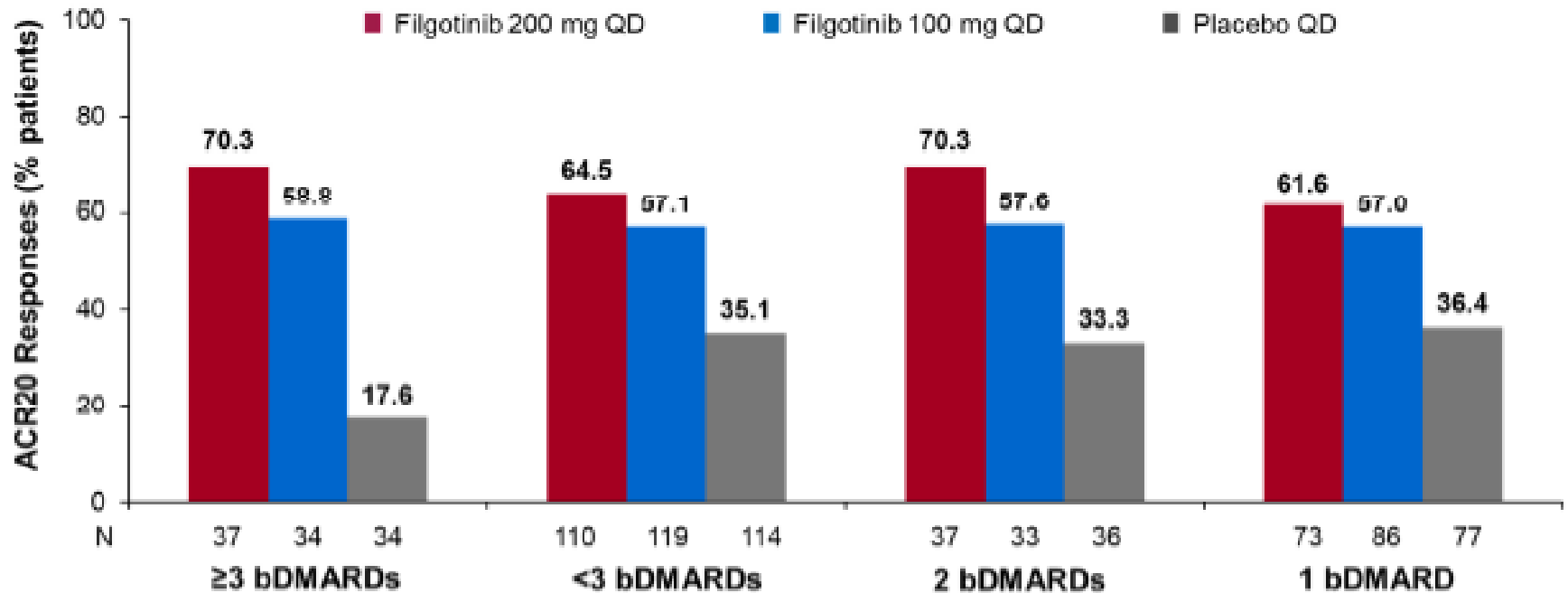


D DAS28-CRP score



- Filgotinib, 200 mg
- Filgotinib, 100 mg
- Placebo

ACR20 Response at Week 12 by Prior Baseline bDMARD Exposure



Ερωτήματα

- Σύγκριση με βιολογικούς
- Σε συνδυασμό με MTX ή μονοTx
- Ακτινολογικές εκβάσεις
- Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα & επιβίωση

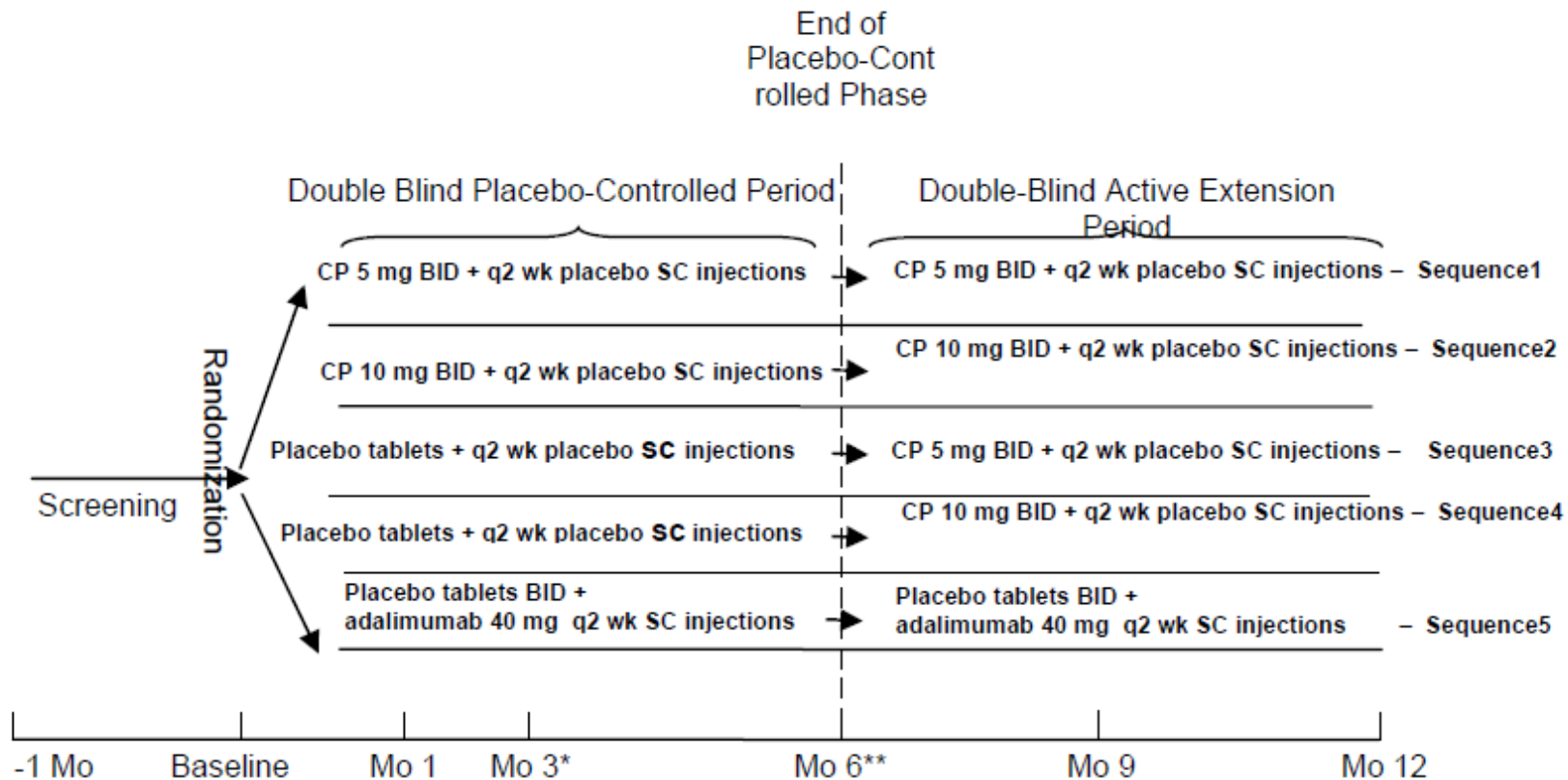
JAKinib vs βιολογικός

	Δοκιμή	Σύγκριση	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Filgotinib
DMARD-naïve	MonoTx	MTX	ORAL START	RA-BEGIN	SELECT-EARLY	FINCH-3
DMARD-naïve	+MTX	MTX		RA-BEGIN		FINCH-3
csDMARD-IR	MonoTx	Placebo	ORAL SOLO			
csDMARD-IR	+MTX	MTX	ORAL-SYNC ORAL-SCAN	RA-BUILD	SELECT-NEXT	
MTX-IR	MonoTx	MTX			SELECT-MONO-Tx	
csDMARD-IR	+MTX	Adalimumab+ MTX/MTX	ORAL-STANDARD	RA-BEAM	SELECT-COMPARE	FINCH-1
csDMARD-IR	MonoTx/ +MTX	Adalimumab+ MTX	ORAL-STRATEGY			
bDMARD-IR	+MTX	MTX	ORAL-STEP	RA-BEACON	SELECT-BEYOND	FINCH-2
bDMARD-IR	+csDMARDs	csDMARDs+ Abatacept			SELECT-CHOICE	

Σε κάποιες μελέτες επιτρέπονταν και άλλα csDMARDs εκτός από τη MTX

ORIGINAL ARTICLE

Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis

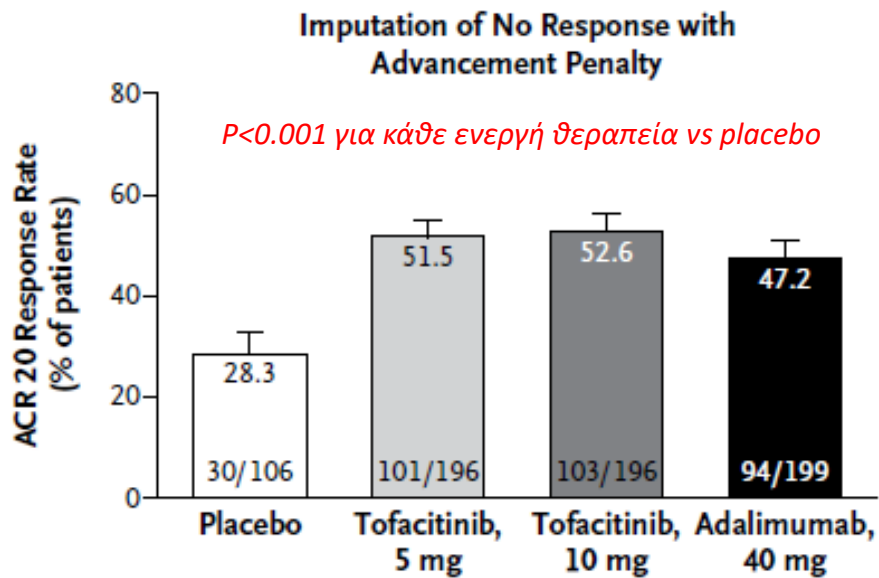


* At Mo 3 nonresponders will be blindly advanced to the active extension period of their respective Treatment Sequence.

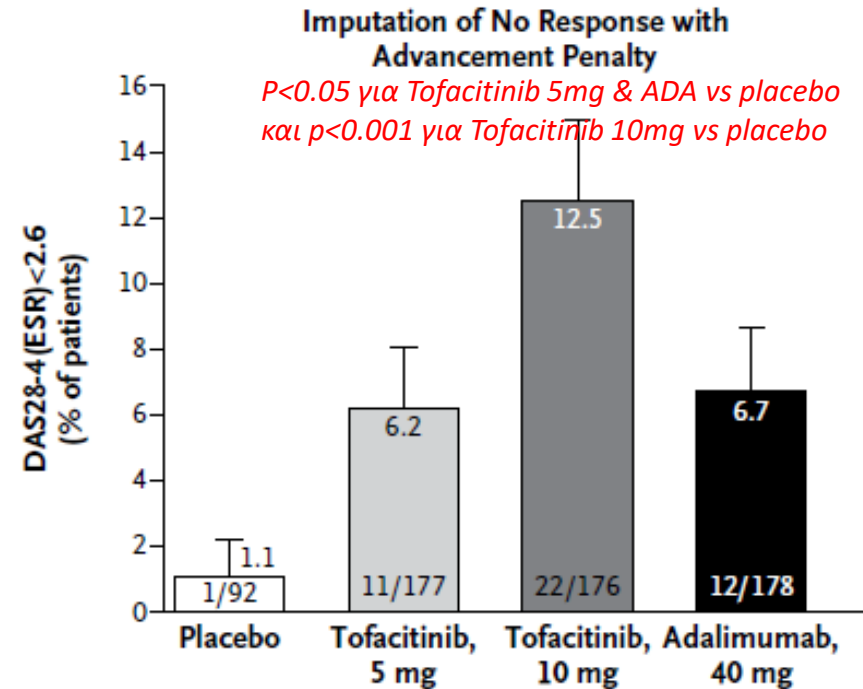
** At Mo 6 all subjects, not previously advanced, will be blindly advanced to their active extension period of their respective Treatment Sequence.

TOFA+MTX vs ADA+MTX vs MTX

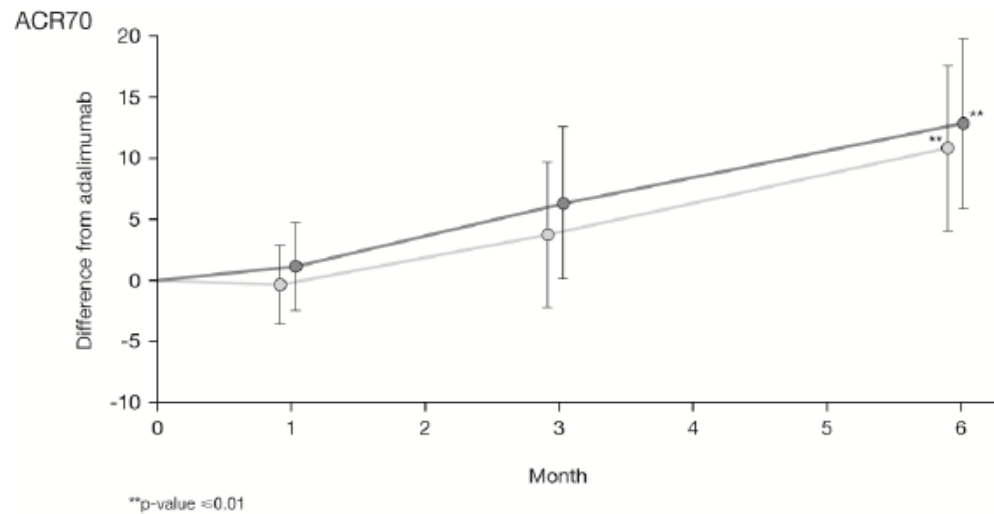
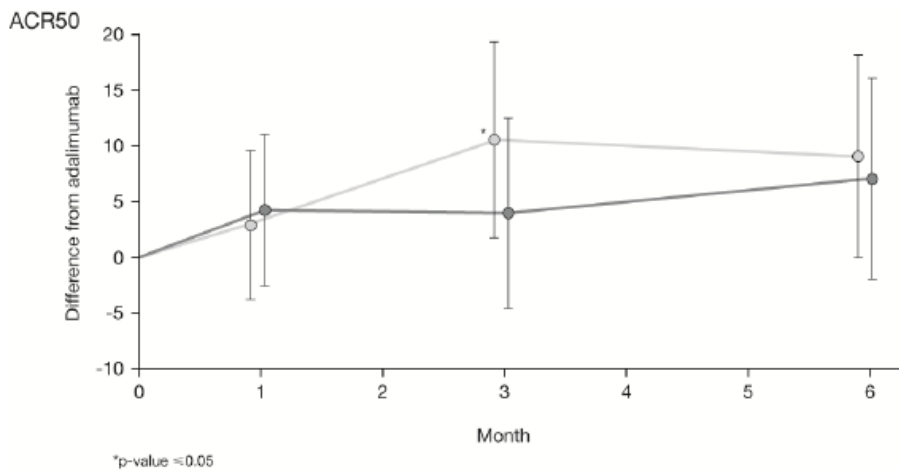
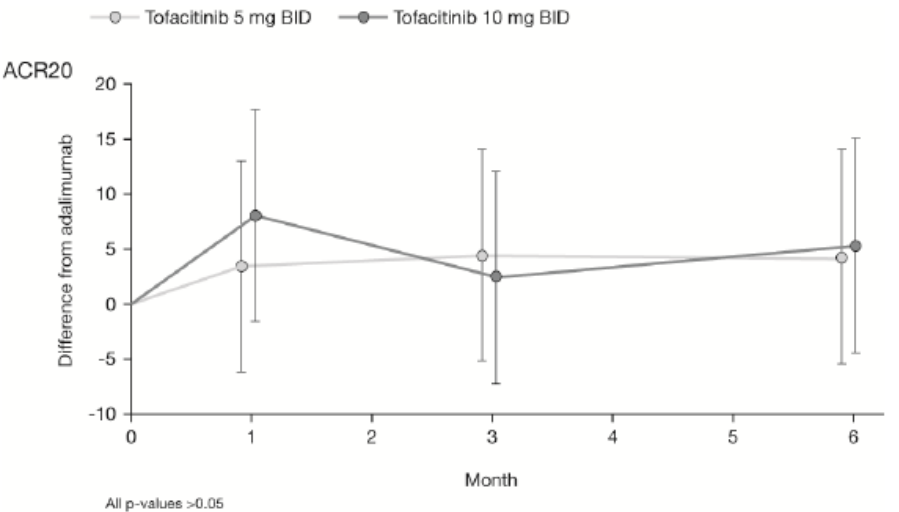
A ACR 20 at Month 6



C DAS28-4 (ESR) at Month 6



Διαφορά TOFA+MTX από ADA+MTX

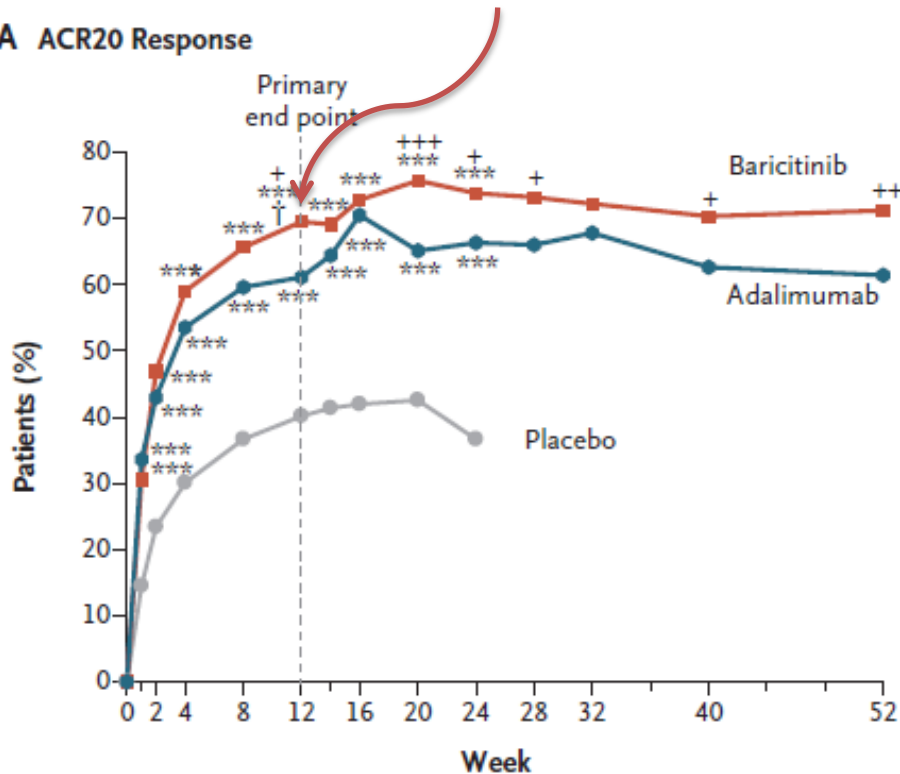


RA-BEAM (MTX-IR)

Baricitinib+MTX vs Adalimumab+MTX vs Placebo+MTX

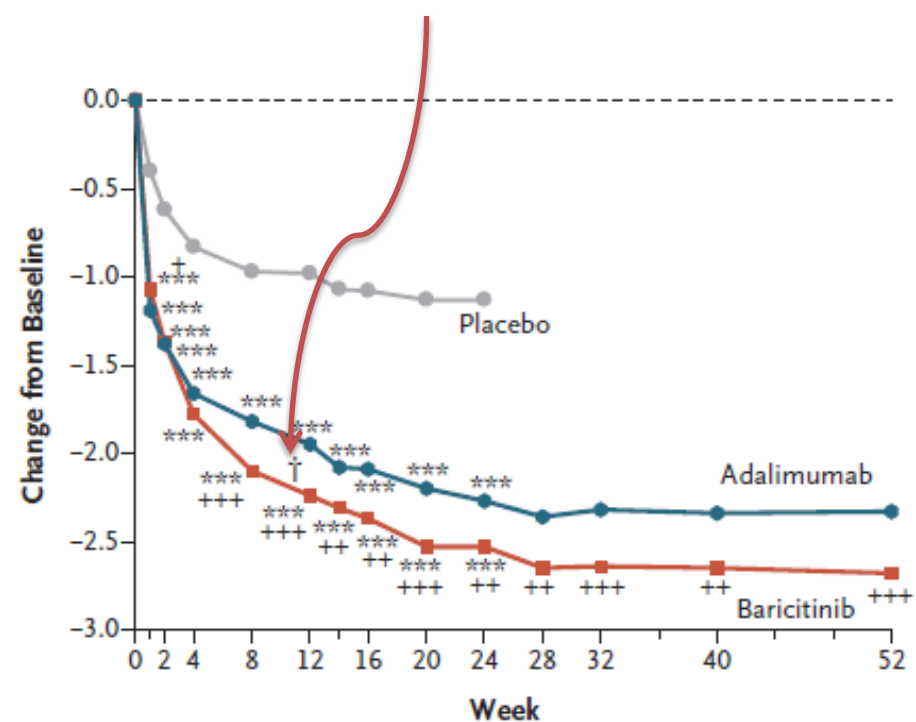
Υπεροχή ως προς ADA, $p=0,01$

A ACR20 Response



B DAS28-CRP

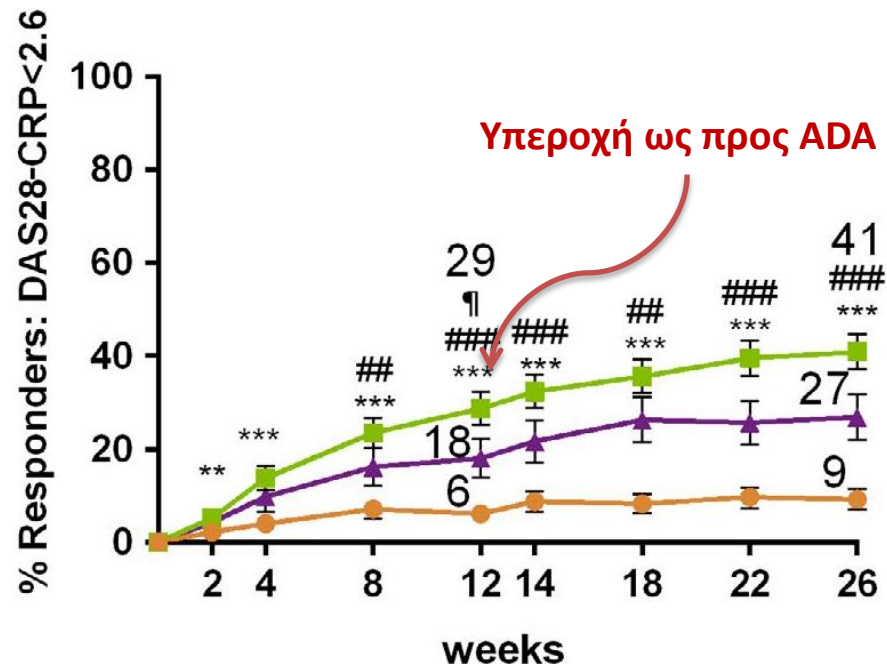
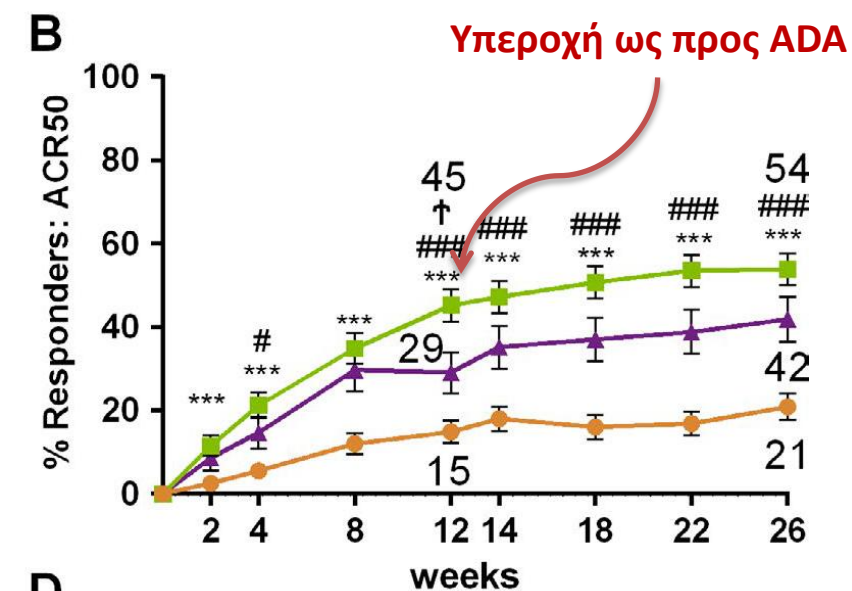
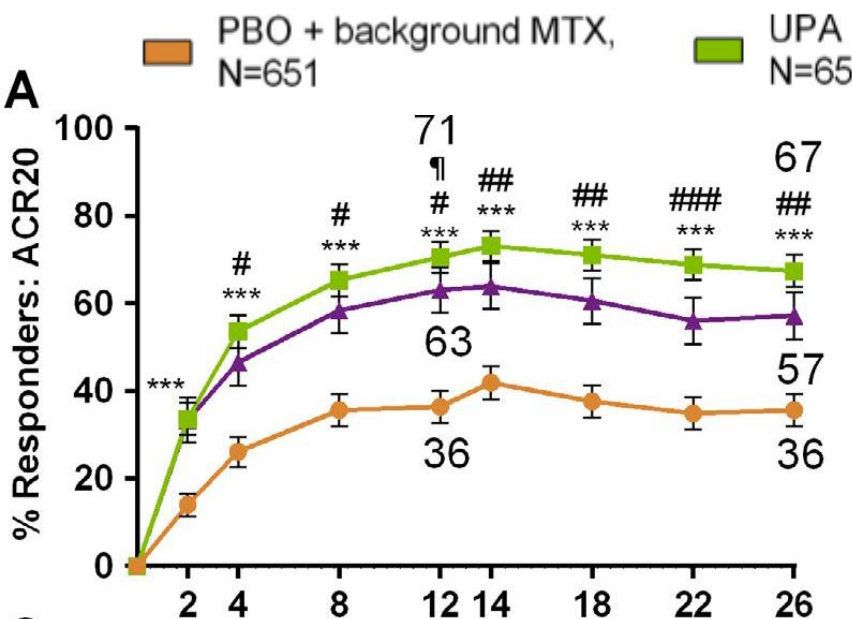
Υπεροχή ως προς ADA, $p<0,001$



* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, and *** $P \leq 0.001$ versus placebo, and + $P \leq 0.05$, ++ $P \leq 0.01$, +++ $P \leq 0.001$ versus adalimumab

SELECT-COMPARE (MTX-IR)

Upatacitinib 15mg+MTX vs Adalimumab+MTX vs MTX



#, $P \leq 0.05$; ##, $P \leq 0.01$; ### $P \leq 0.001$ for comparison of upadacitinib vs adalimumab

SELECT-CHOICE (bDMARD-IR)

Upatacitinib 15mg+csDMARDs vs iv Abatacept+csDMARDs

Figure 1. Efficacy Endpoints



UPA, upadacitinib; ABA, abatacept; DAS28(CRP), 28 joint disease activity score using C-reactive protein; CR, clinical remission; LDA, low disease activity.

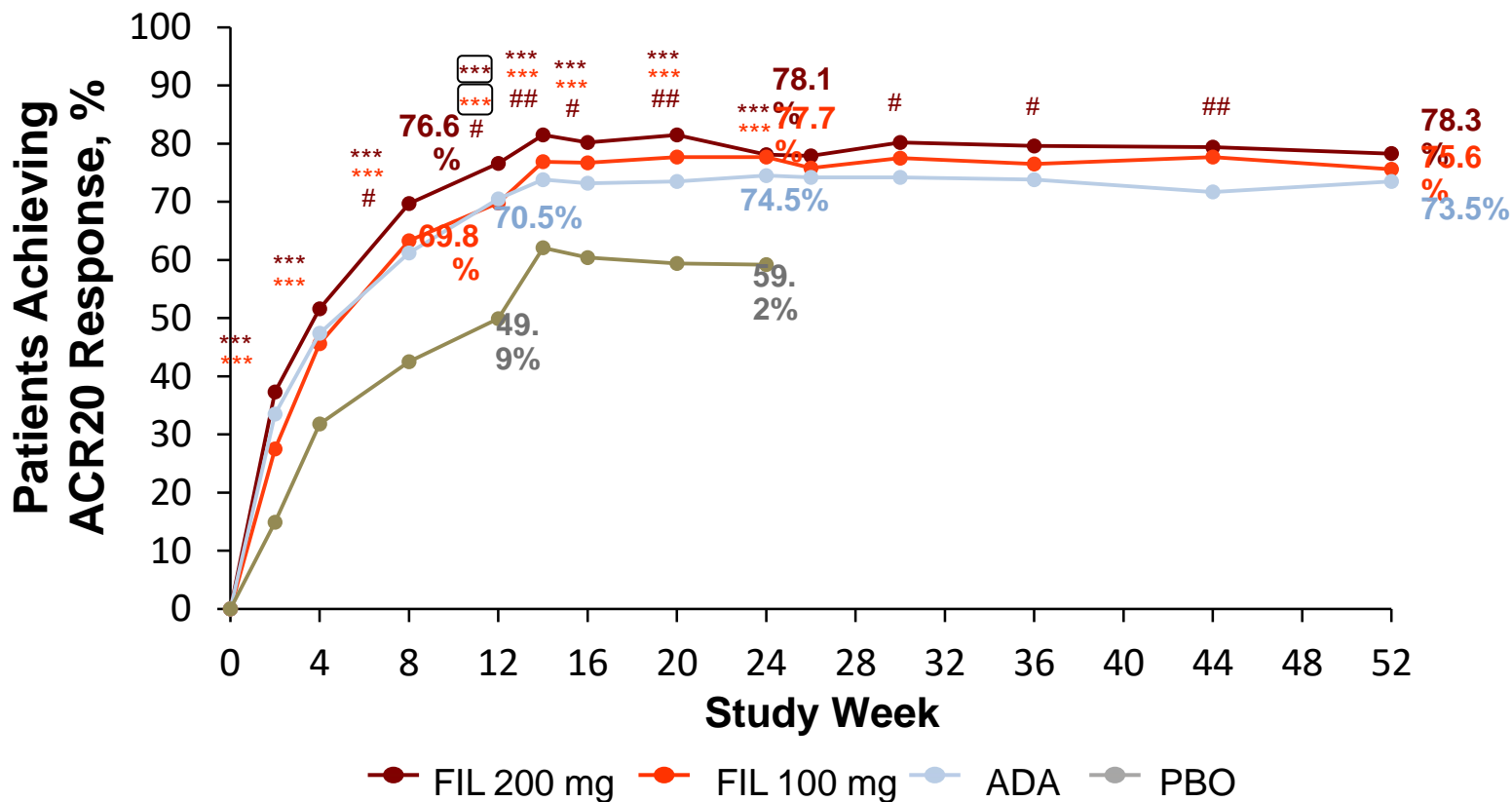
CR DAS28(CRP): defined as DAS28(CRP) < 2.6; LDA DAS28(CRP): defined as DAS28(CRP) \leq 3.2.

*, **, *** p \leq .05, .01, and .001, respectively for UPA versus ABA.

For binary endpoints, treatments were compared using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, adjusting for the number of prior bDMARDs used and geographic region. Non-responder imputation was used for missing data handling. For continuous endpoints, analyses were conducted using the analysis of covariance (ANCOVA) model. Multiplicity adjustments were applied to the primary and key secondary endpoints.

FINCH 1 (MTX-IR)

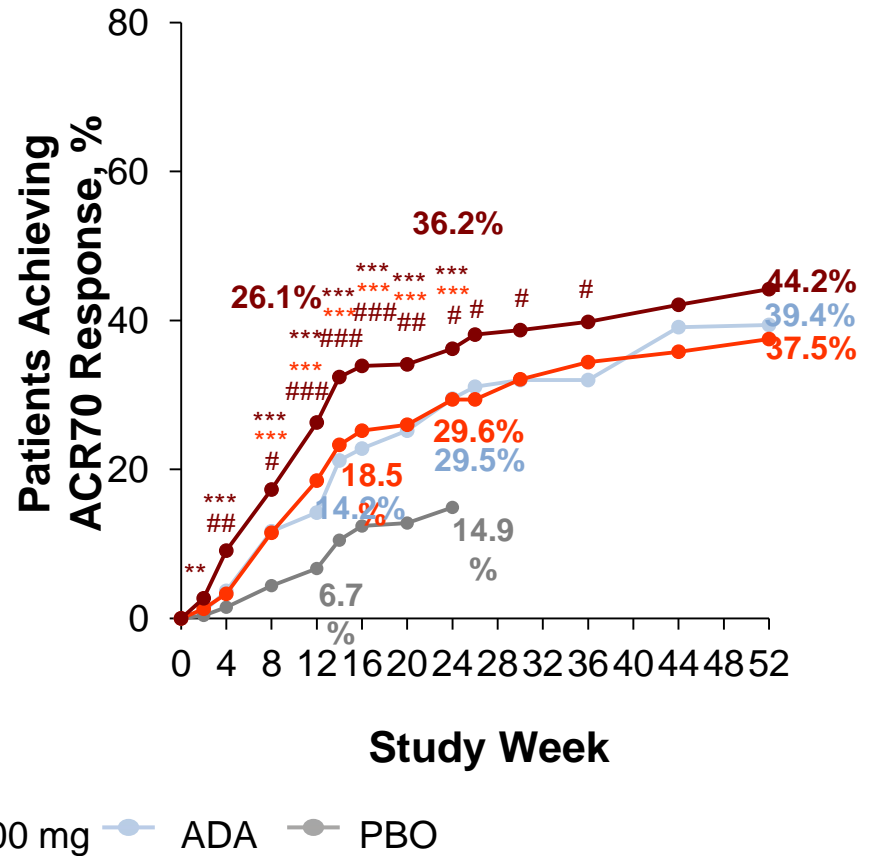
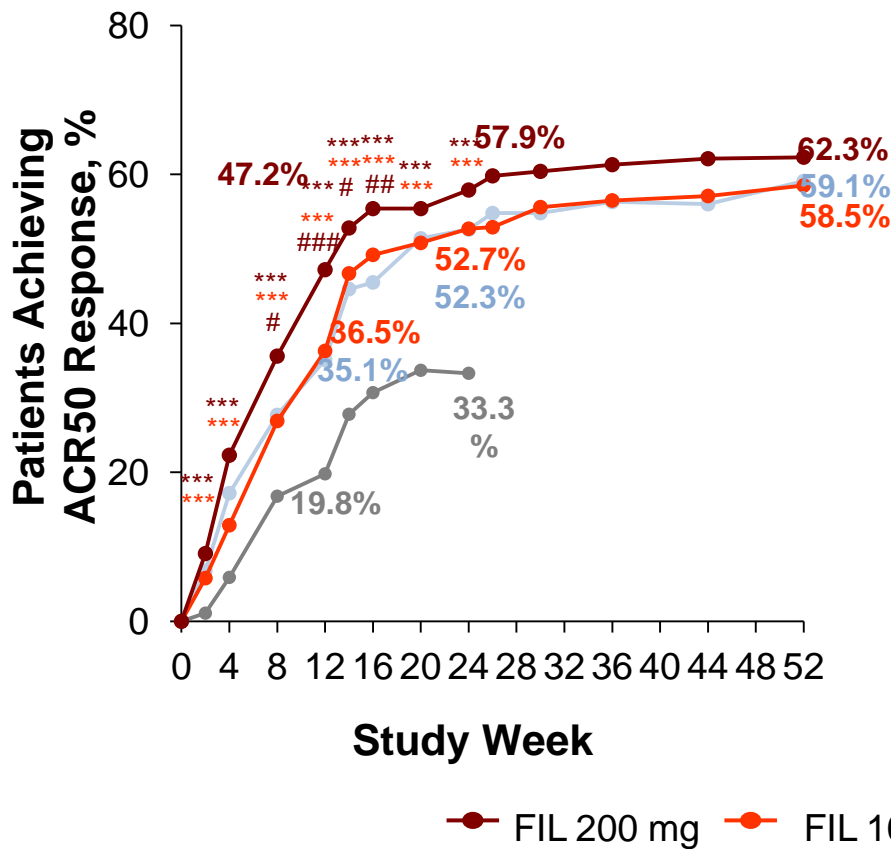
Filgotinib+MTX vs ADA+MTX vs MTX



*** $P < 0.001$ for FIL vs PBO; # $P < 0.05$ for FIL vs ADA; ## $P < 0.01$ for FIL vs ADA. Full analysis set, NRI. Comparisons significant in pre-specified analyses controlled for multiplicity are boxed.

FINCH 1 (MTX-IR)

Filgotinib+MTX vs ADA+MTX vs MTX



P values: *** $P < 0.001$ vs PBO; ** $P < 0.01$ vs PBO; # $P < 0.05$ vs. ADA; ## $P < 0.01$ vs. ADA; ### $P < 0.001$ FIL vs ADA; comparisons vs ADA only at Weeks 12 and 24. Full analysis set; NRI. All p-values presented are nominal.

Ερωτήματα

- Σύγκριση με βιολογικούς
- Σε συνδυασμό με MTX ή μονοTx
- Ακτινολογικές εκβάσεις
- Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα & επιβίωση

JAkinib σε μονοθεραπεία ή με MTX;

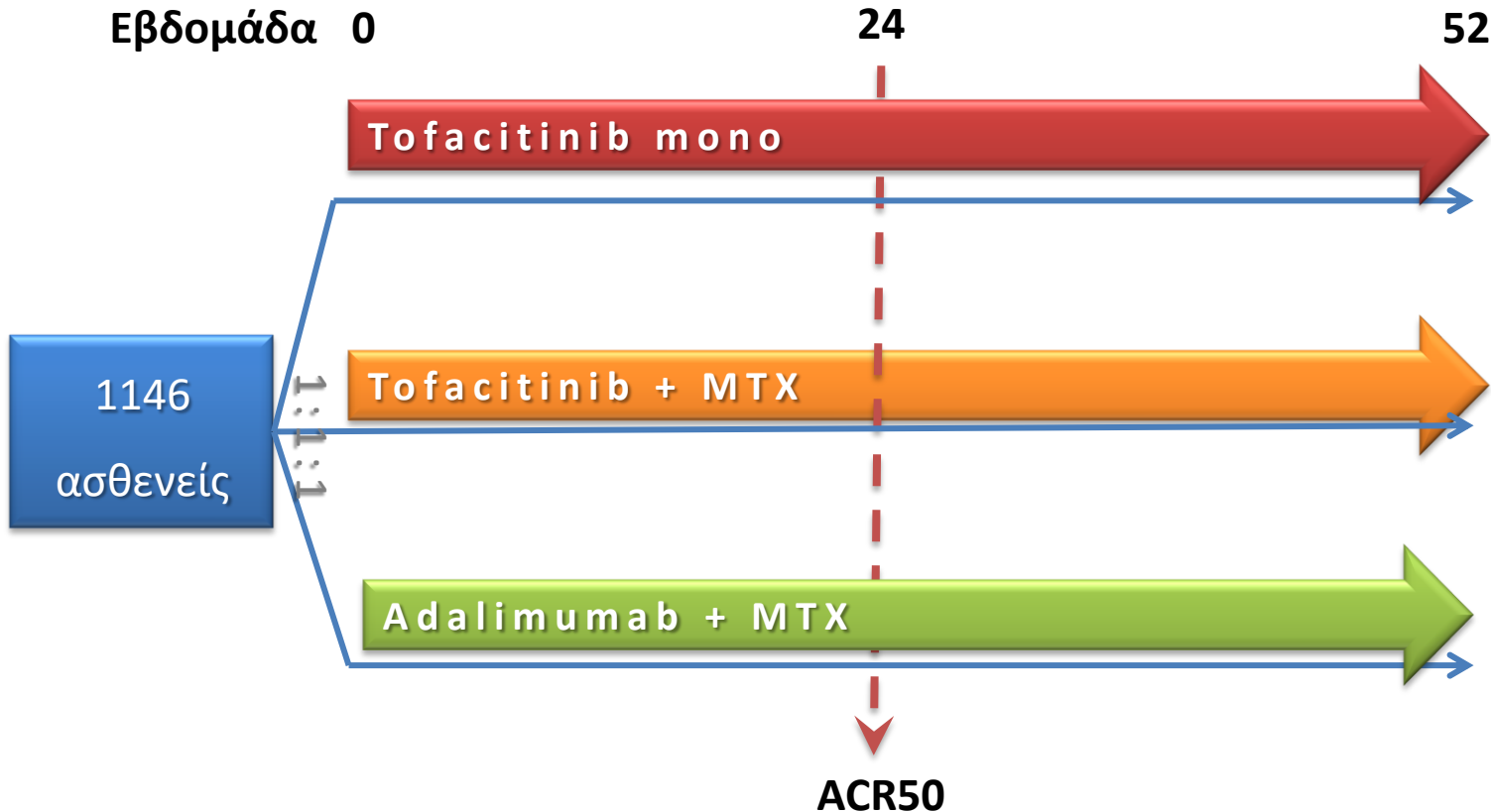
	Δοκιμή	Σύγκριση	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Filgotinib
DMARD-naïve	MonoTx	MTX	ORAL START	RA-BEGIN	SELECT-EARLY	FINCH-3
DMARD-naïve	+MTX	MTX		RA-BEGIN		FINCH-3
csDMARD-IR	MonoTx	Placebo	ORAL SOLO			
csDMARD-IR	+MTX	MTX	ORAL-SYNC ORAL-SCAN	RA-BUILD	SELECT-NEXT	
MTX-IR	MonoTx	MTX			SELECT-MONO-Tx	
csDMARD-IR	+MTX	Adalimumab+ MTX/MTX	ORAL-STANDARD	RA-BEAM	SELECT-COMPARE	FINCH-1
csDMARD-IR	MonoTx/ +MTX	Adalimumab+ MTX	ORAL-STRATEGY			
bDMARD-IR	+MTX	MTX	ORAL-STEP	RA-BEACON	SELECT-BEYOND	FINCH-2
bDMARD-IR	+csDMARDs	csDMARDs+ Abatacept			SELECT-CHOICE	

Σε κάποιες μελέτες επιτρέπονταν και άλλα csDMARDs εκτός από τη MTX

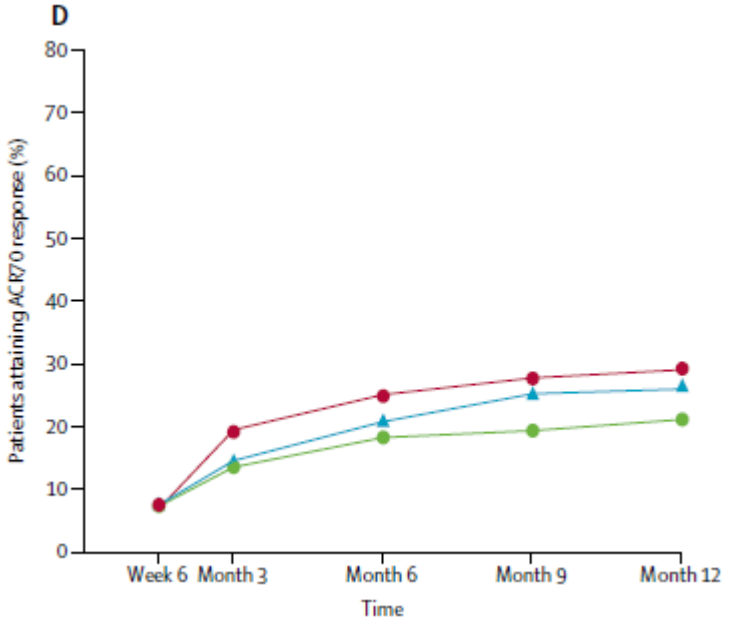
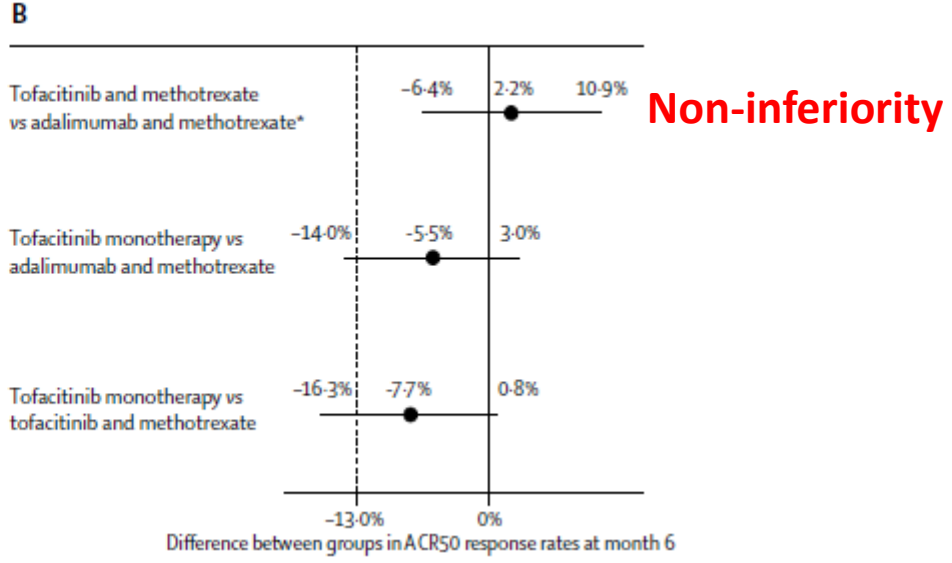
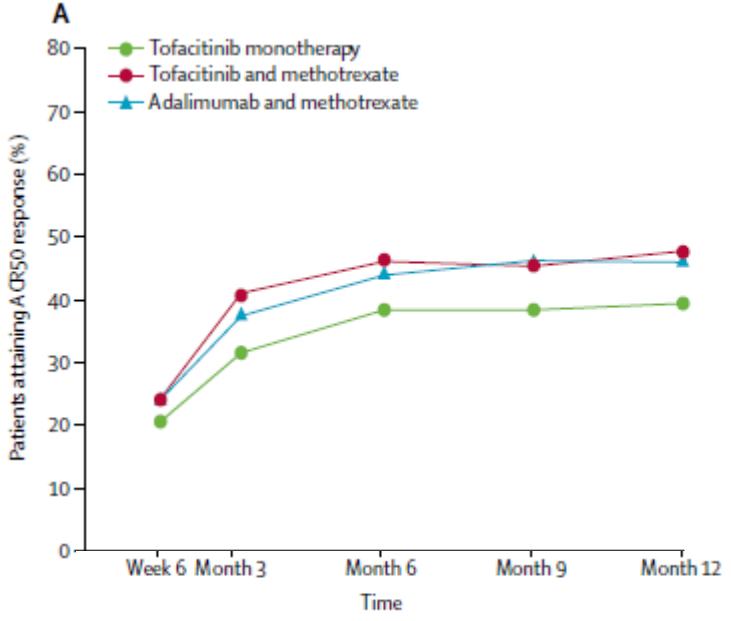
Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial



*Roy Fleischmann, Eduardo Mysler, Stephen Hall, Alan J Kivitz, Robert J Moots, Zhen Luo, Ryan DeMasi, Koshika Soma, Richard Zhang, Liza Takiya, Svitlana Tatulych, Christopher Mojcik, Sriram Krishnaswami, Sujatha Menon, Josef S Smolen, on behalf of the ORAL Strategy investigators**

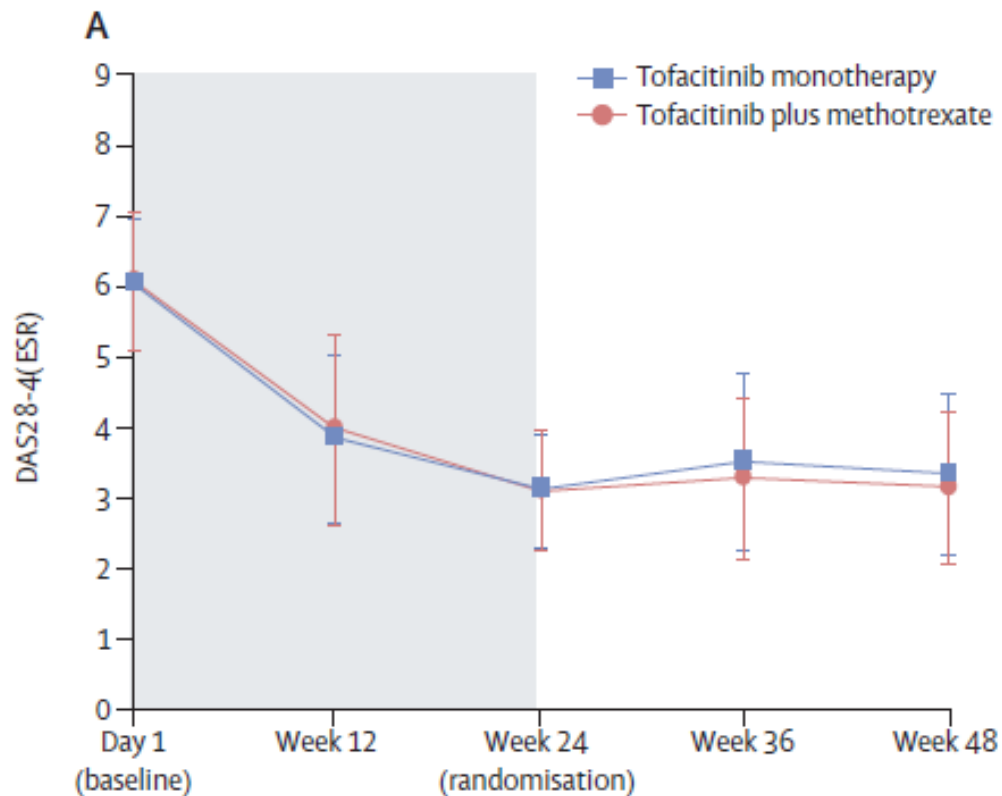


ORAL-STRATEGY (MTX-IR)



Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): a randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial

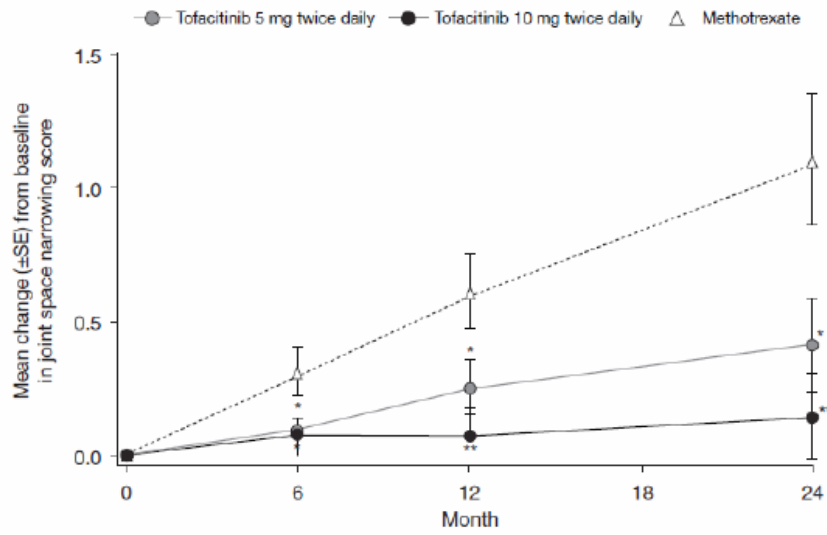
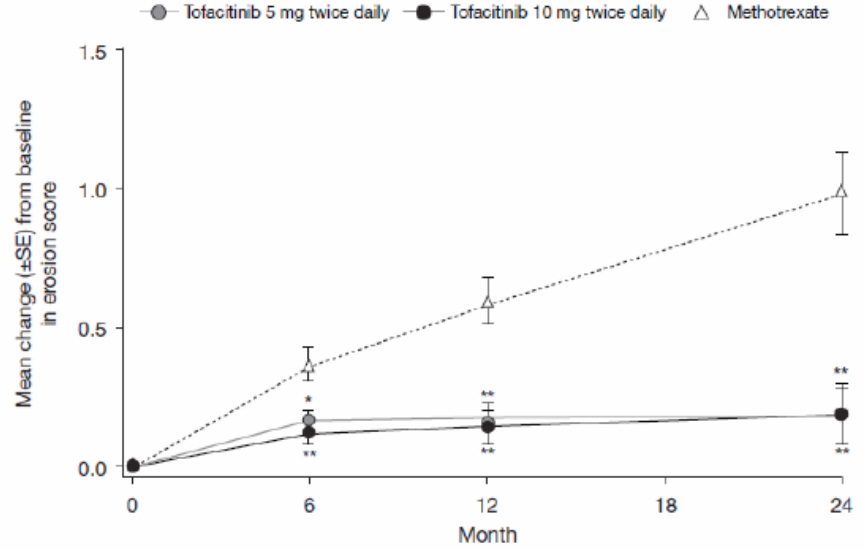
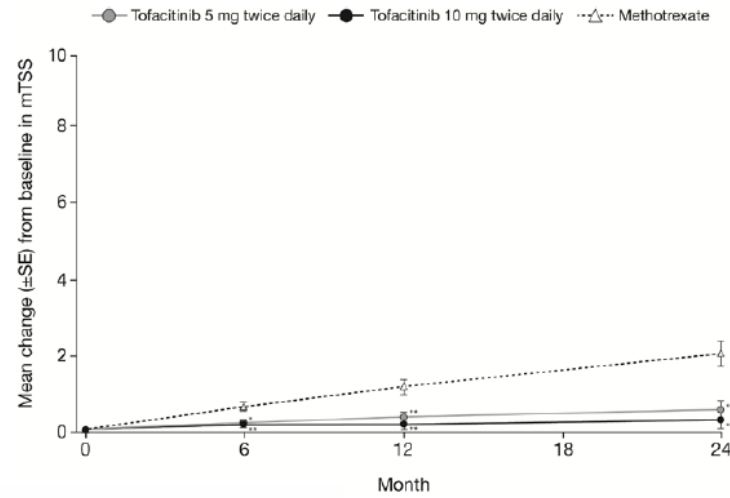
Stanley B Cohen, Janet Pope, Boulos Haraoui, Fedra Irazoque-Palazuelos, Mariusz Korkosz, Annette Diehl, Jose L Rivas, Tatjana Lukic, Shixue Liu, Lori Stockert, Noriko Iikuni, Edward C Keystone



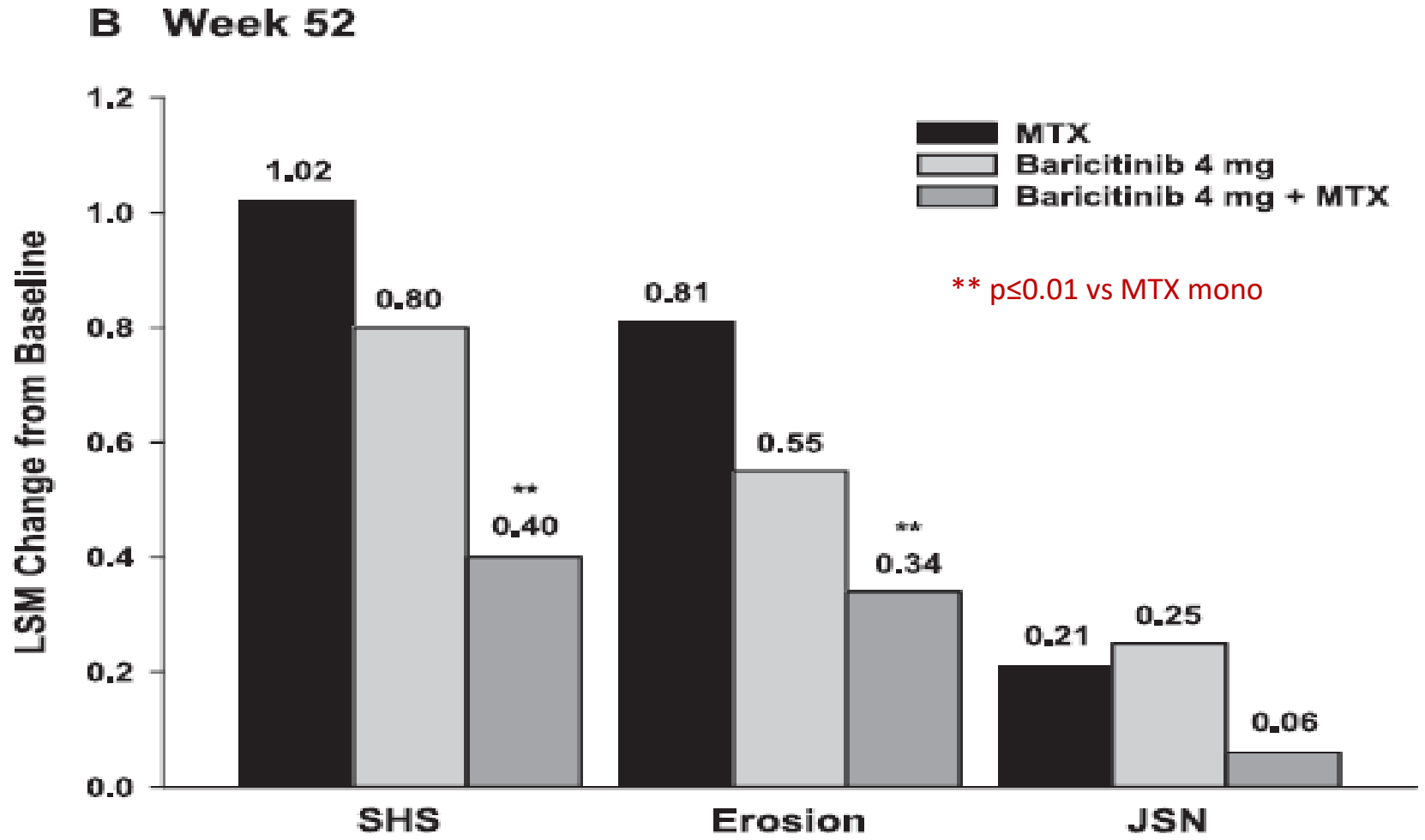
Ερωτήματα

- Σύγκριση με βιολογικούς
- Σε συνδυασμό με MTX ή μονοTx
- **Ακτινολογικές εκβάσεις**
- Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα & επιβίωση

Tofacitinib vs MTX

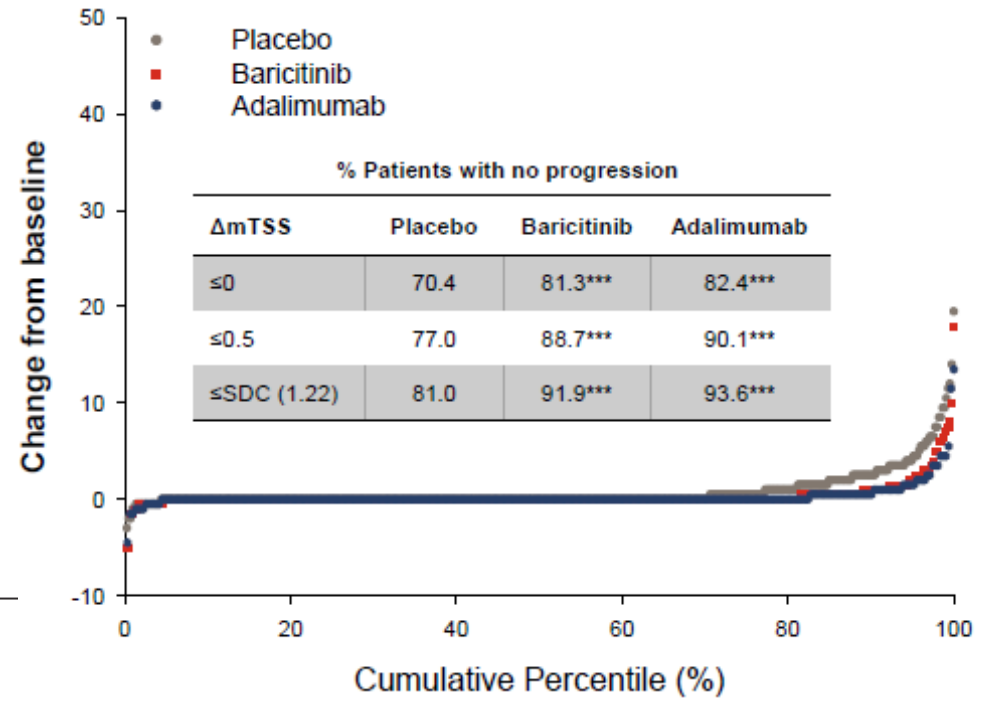
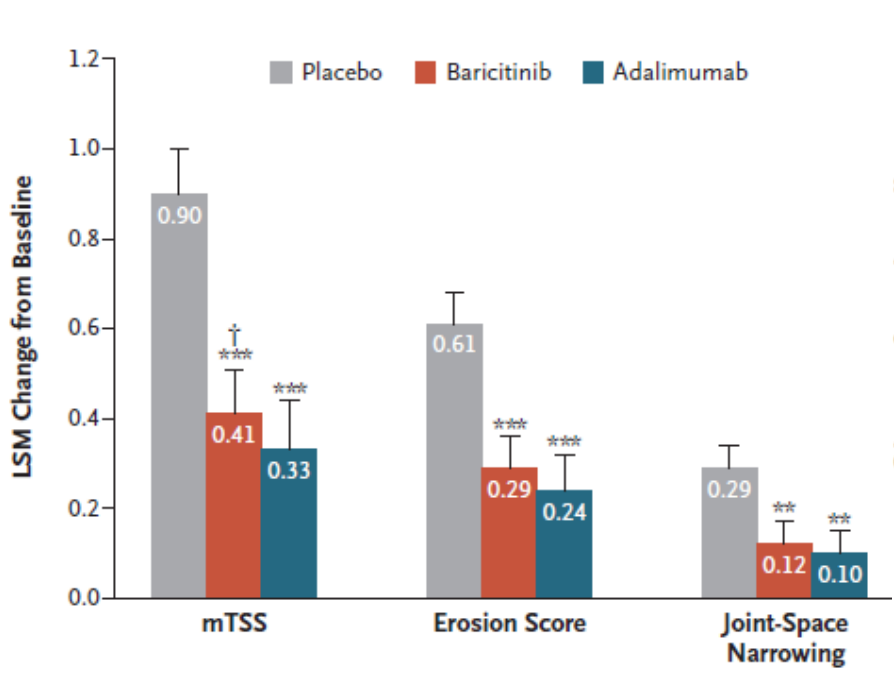


Baricitinib vs Baricitinib+MTX vs MTX

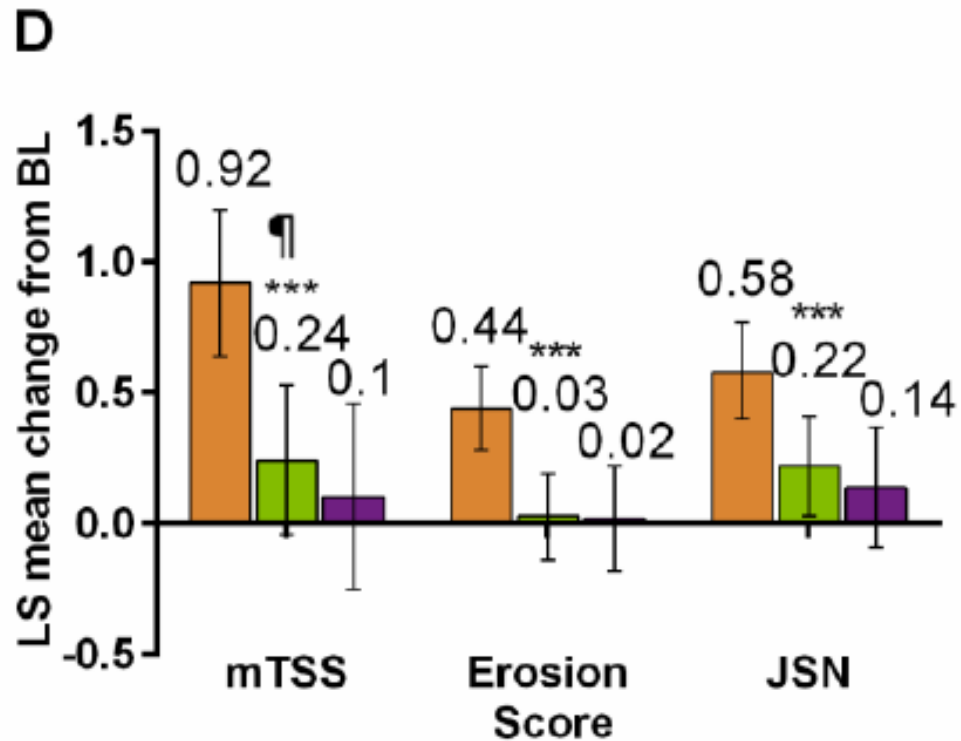


Baricitinib+MTX vs ADA+MTX vs MTX

24 εβδομάδες



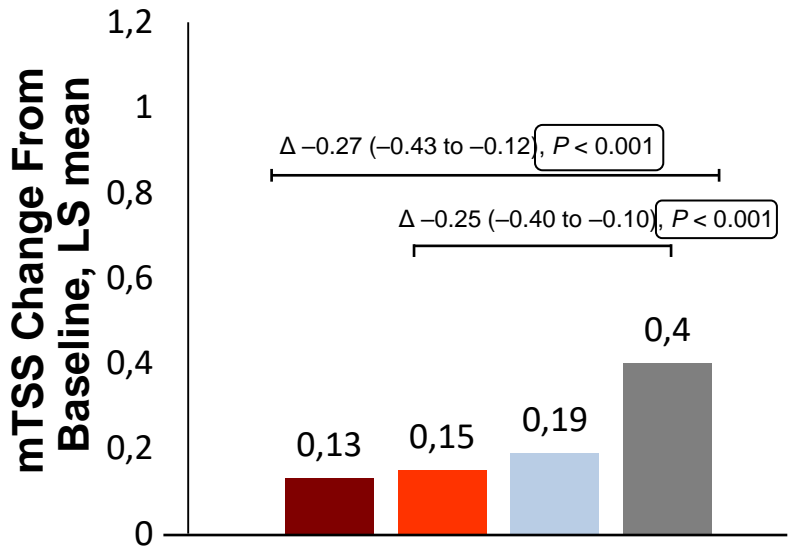
Upatacitinib 15mg+MTX vs Adalimumab+MTX vs Placebo+MTX



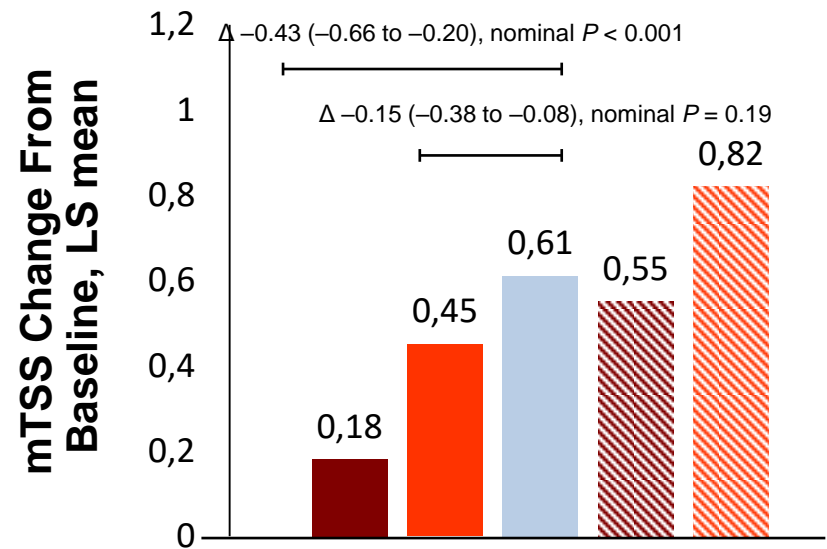
■ PBO + background MTX ■ UPA + background MTX ■ ADA + background MTX

Filgotinib+MTX vs ADA+MTX vs MTX

Week 24



Week 52



FIL 200 mg FIL 100 mg ADA PBO PBO to FIL 200 mg PBO to FIL 100 mg

Comparisons significant in pre-specified analyses controlled for multiplicity are boxed. Full analysis set; MMRM.

Ερωτήματα

- Σύγκριση με βιολογικούς
- Σε συνδυασμό με MTX ή μονοTx
- Ακτινολογικά
- **Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα & επιβίωση**

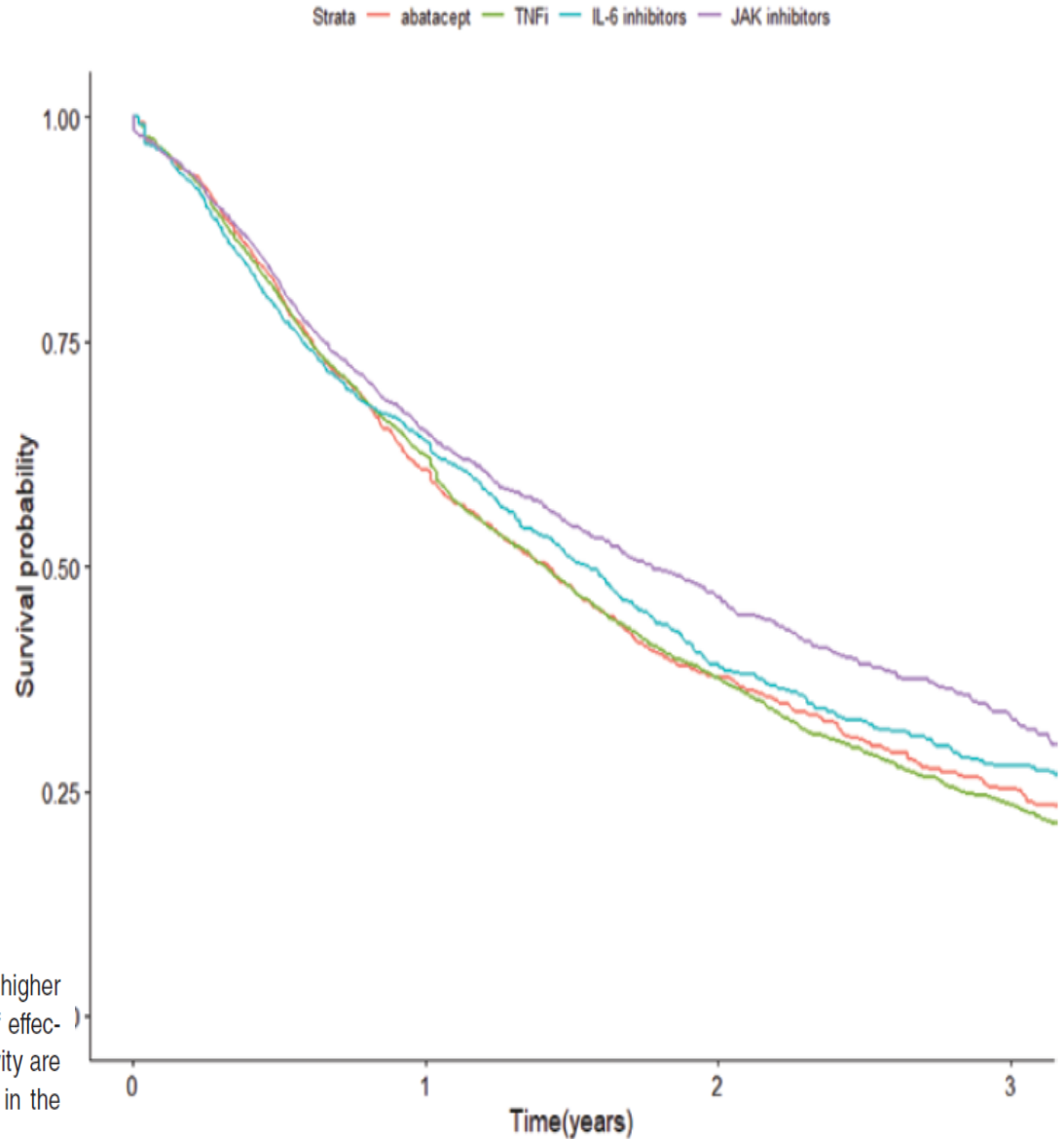
Rheumatoid arthritis - non biologic treatment and small molecules

OP0231

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF JAK-INHIBITORS, TNF-INHIBITORS, ABATACEPT AND IL-6 INHIBITORS IN AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS (THE "JAK-POT" STUDY)

Figure 1: Multivariable Cox model of drug discontinuation by type of treatment

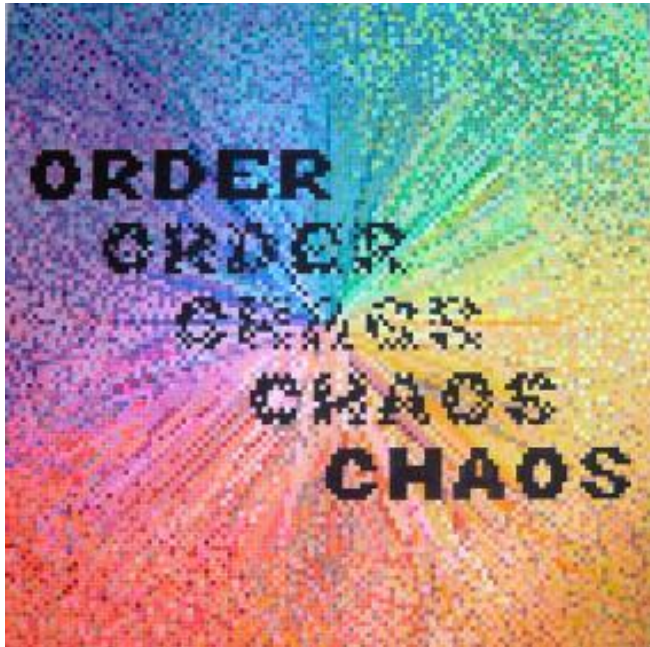
Adjusted for age, gender, disease duration, seropositivity, previous treatment, concomitant treatment, CRP, HAQ, CDAI and stratified by country and year of treatment initiation.



Conclusion: The adjusted overall drug retention of JAKi tended to be higher than for TNFi, with large variation between countries. Other measures of effectiveness, such as the evaluation of CDAI remission and low disease activity are planned to shape a more comprehensive picture of JAKi effectiveness in the real world.

Συμπεράσματα

- Οι αναστολείς JAK κινασών αποτελούν μια διαφορετική παθοφυσιολογικά προσέγγιση της θεραπείας της RA
- Η αποτελεσματικότητά τους είναι συγκρίσιμη ή και ανώτερη βιολογικών παραγόντων
- Είναι αποτελεσματικοί σε συνδυασμό με τη MTX, αλλά και σε μονοθεραπεία δεν υστερούν σημαντικά από το συνδυασμό
- Είναι αποτελεσματικοί και σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε >1 βιολογικούς
- Περισσότερα δεδομένα για:
 - Αν οι διαφορές στην εκλεκτικότητα επηρεάζουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα
 - Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα



In all chaos there is a cosmos, in all disorder a secret order

Carl Jung