



Η θέση των jakinibs στον θεραπευτικό αλγόριθμο της RA

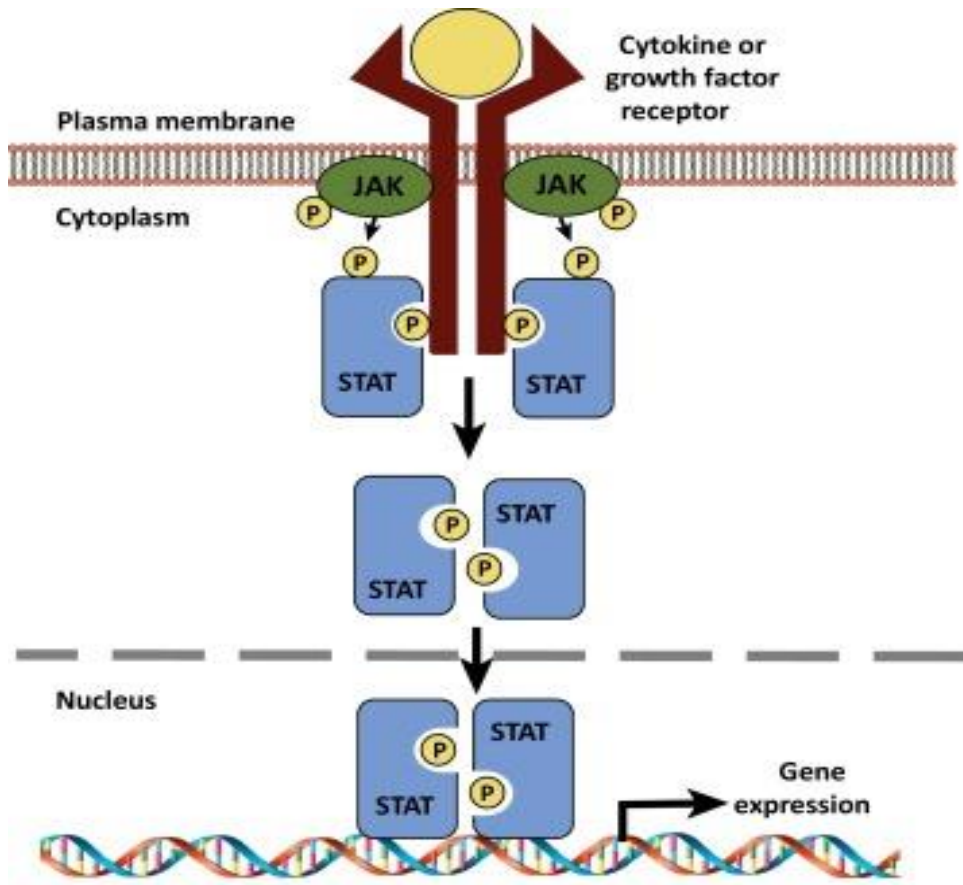


Δαούσης Δημήτρης

Αναπλ. καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Jakinibs-Μια καινούργια θεραπευτική κατηγορία με ταχεία εξέλιξη



Trends in Endocrinology & Metabolism

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

Παράδειγμα κυτταροκινών που σηματοδοτούν μέσω συνδυασμών JAK/STAT¹⁻³

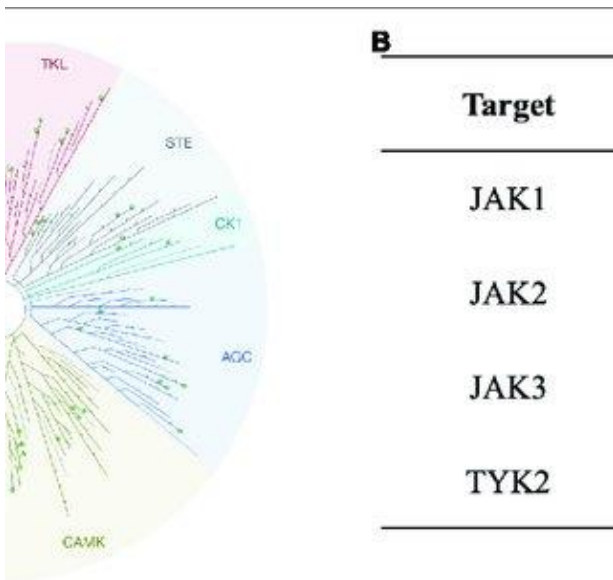
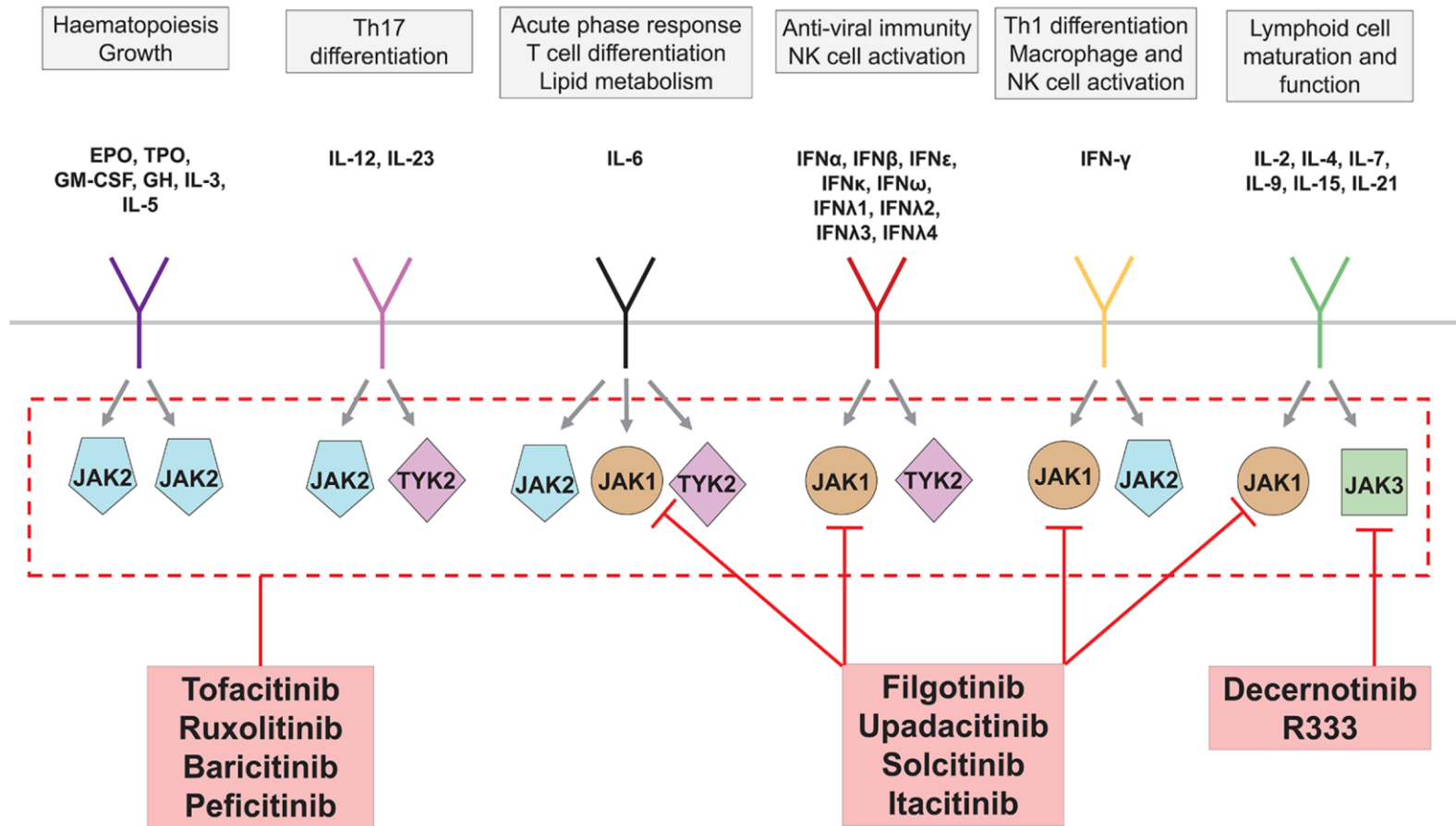
Κυτταροκίνες γ-αλυσίδας ²	IFN-γ	IL-10 IL-22	IL-12 IL-23	IL-6 IL-11	EPO TPO GM-CSF
STAT 1, 3, 5, 6	STAT 1, 3, 5	STAT 1, 3, 5	STAT 3, 4	STAT 1, 3, 5	STAT 5

Κόκκινο = επικρατέστερες STAT

Η μελλοντική έρευνα μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη επιδράσεων της αναστολής JAK σε διαφορετικούς ασθενείς και να επιτρέψει στους γιατρούς να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με το ποιο ζεύγος JAK πρέπει να στοχεύουν σε κάθε ασθενή⁴

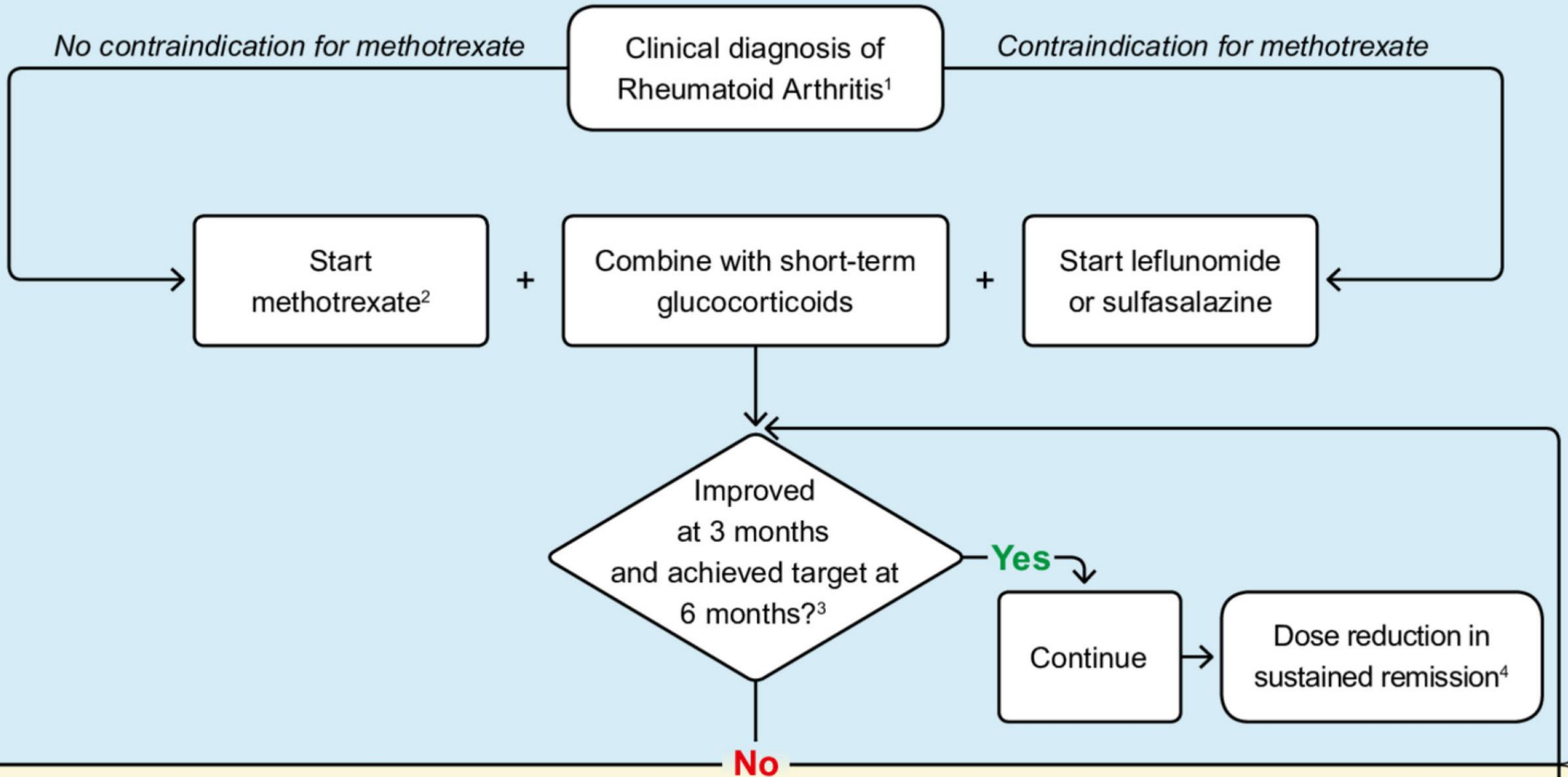
Next generation jakinibs

- Εκλεκτική στόχευση Jak1 ή Jak3



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Phase I



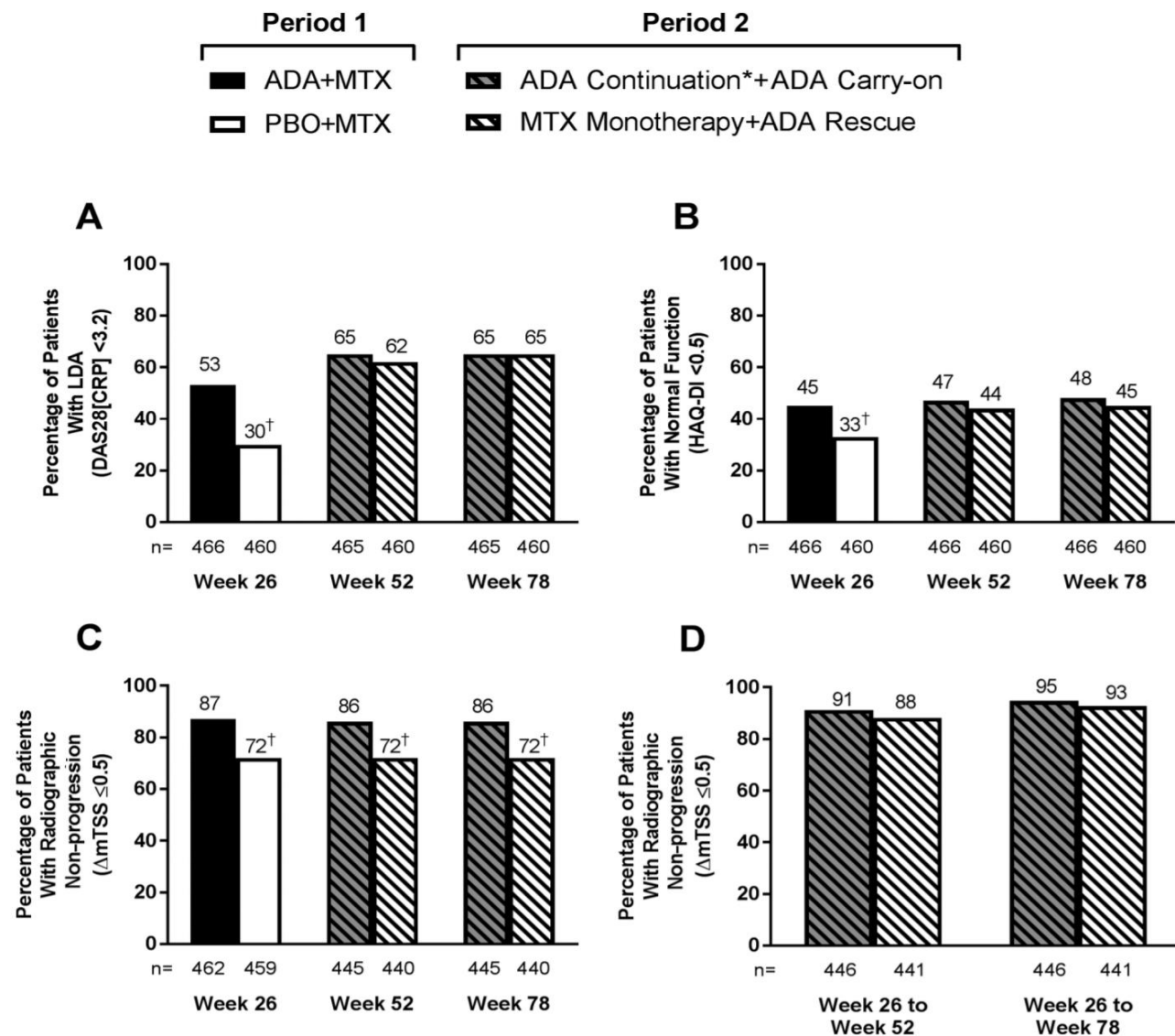
Phase II



CONCISE REPORT

Testing treat-to-target outcomes with initial methotrexate monotherapy compared with initial tumour necrosis factor inhibitor (adalimumab) plus methotrexate in early rheumatoid arthritis

- Η πολύ επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση με χρήση βιολογικού άμεσα δεν φαίνεται να προσφέρει κάτι μακροπρόθεσμα



EXTENDED REPORT

Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort

Cécile Gaujoux-Viala,^{1,2} Nathalie Rincheval,² Maxime Dougados,³ Bernard Combe,⁴ Bruno Fautrel^{5,6}

Table 3 Symptomatic and structural efficacy of MTX optimisation

Outcomes	Optimal MTX dose n=76		Non-optimal MTX dose n=212		aOR* M0–M12 (95% CI)	aOR* M12–M24 (95% CI)
	n (%) at M12	n (%) at M24	n (%) at M12	n (%) at M24		
ACR-EULAR Boolean remission	20 (27.4)	23 (32.4)	16 (8.0)	34 (18.1)	4.28 (1.86 to 9.86)	2.75 (1.33 to 5.70)
SDAI remission	23 (31.9)	27 (38.0)	27 (10.8)	33 (17.6)	5.14 (2.27 to 11.60)	3.08 (1.54 to 6.14)
DAS28 remission	42 (58.3)	40 (57.1)	57 (28.8)	74 (39.4)	4.09 (2.01 to 8.29)	2.71 (1.35 to 5.45)
Normal functioning†	56 (73.7)	52 (68.4)	107 (50.5)	110 (51.9)	4.36 (2.03 to 9.39)	2.02 (1.03 to 3.96)
Absence of rapid radiographic progression (ΔSHS score <5)	46 (68.7)	46 (75.4)	132 (70.6)	145 (80.6)	1.17 (0.60 to 2.28)	1.70 (0.79 to 3.65)

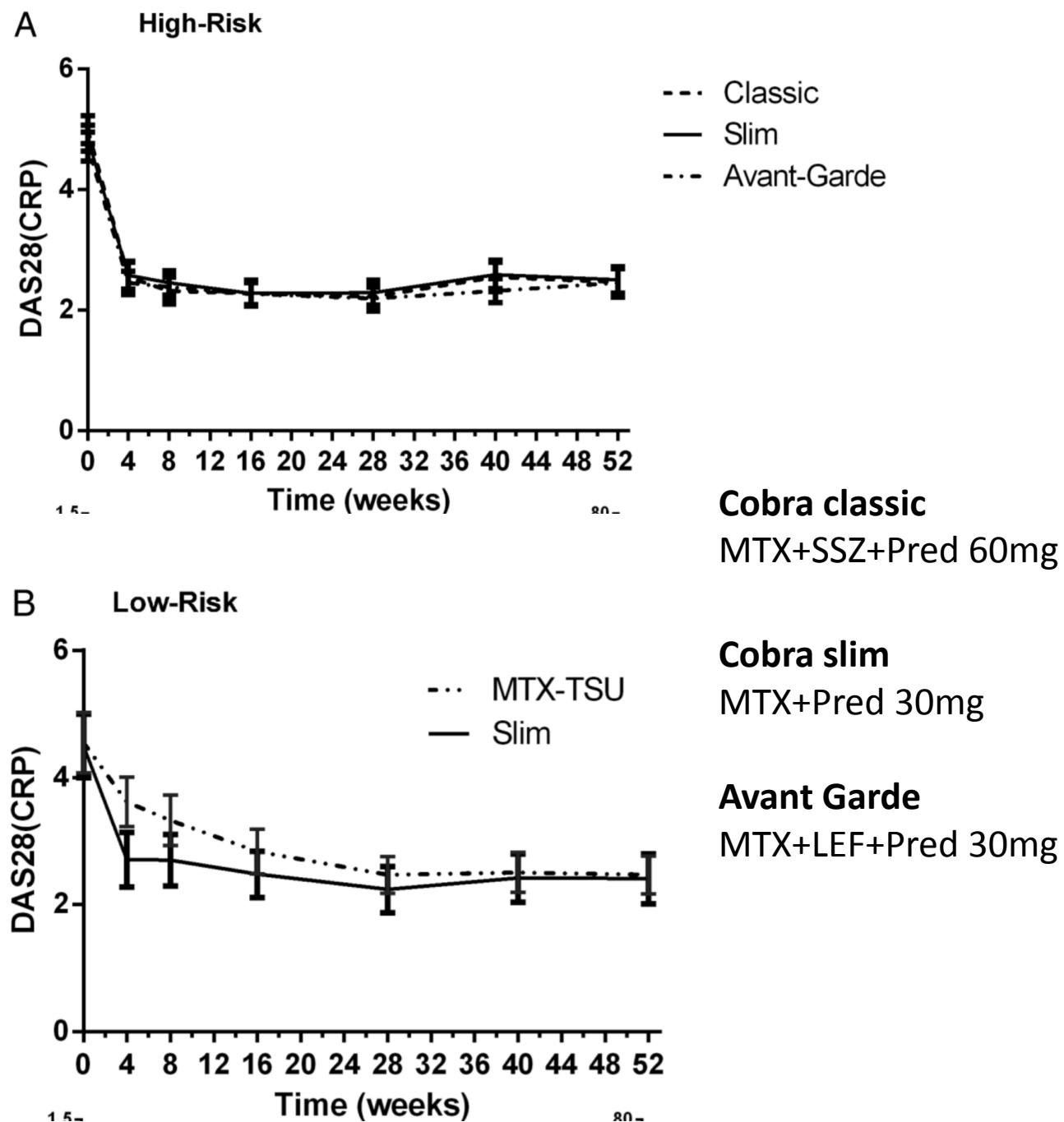
• Optimal MTX dosage

- >10mg at 3 mos
- >20mg at 6 mos

EXTENDED REPORT

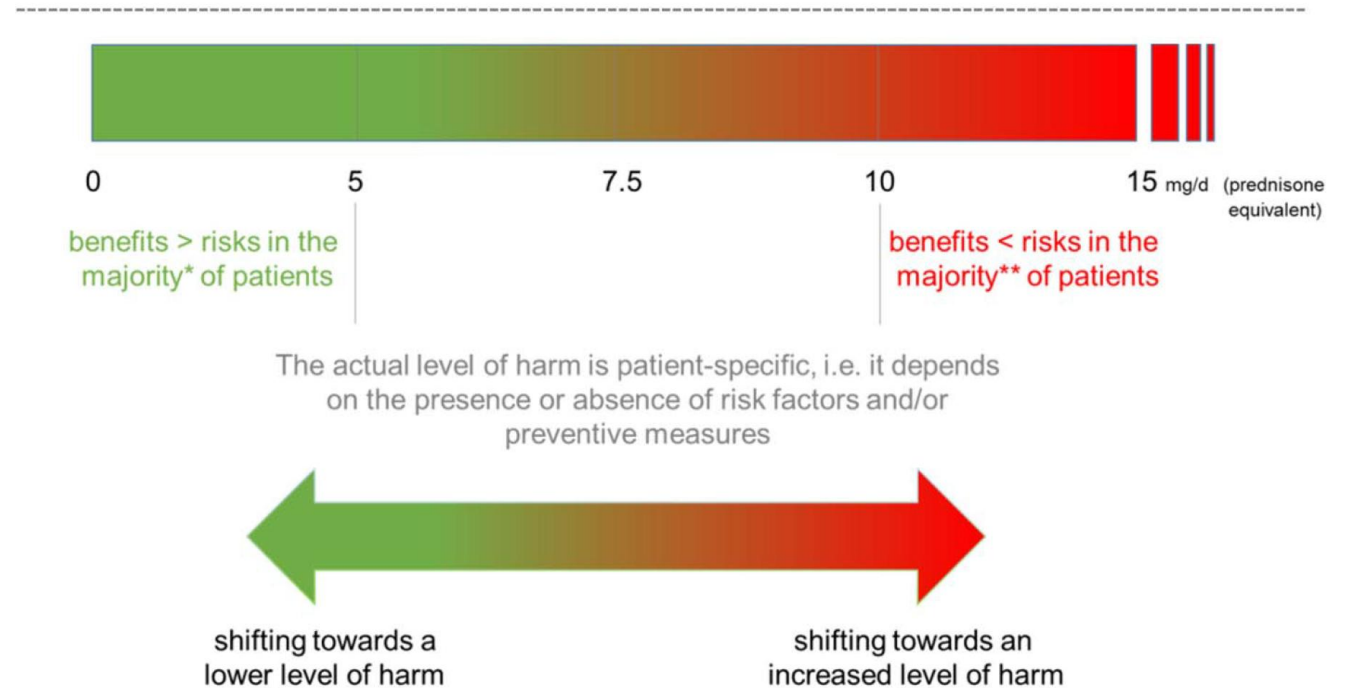
Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial

- Οι συνδυασμοί DMARD δεν φαίνεται να υπερέχουν της μονοθεραπείας όταν συγχωρηγούνται και στεροειδή
- Δεν είναι απαραίτητες οι πολύ υψηλές δόσεις στεροιδών (Cobra classic-60 mg pred)

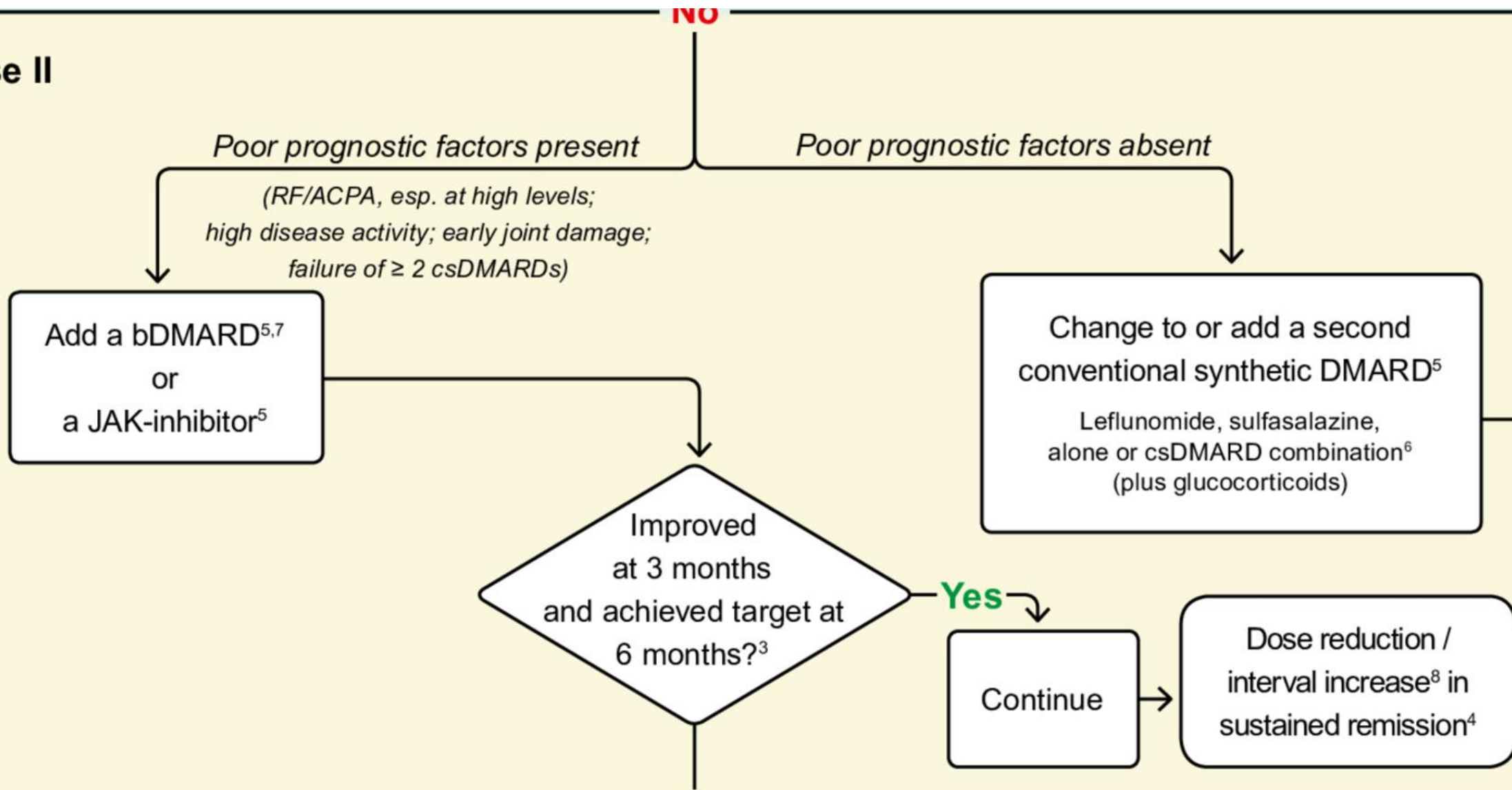


Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force

- Μάλλον καλά ανεκτές οι δόσεις κάτω από 5mg prednisone



Phase II



No

Phase III

MTX

Anti-TNF

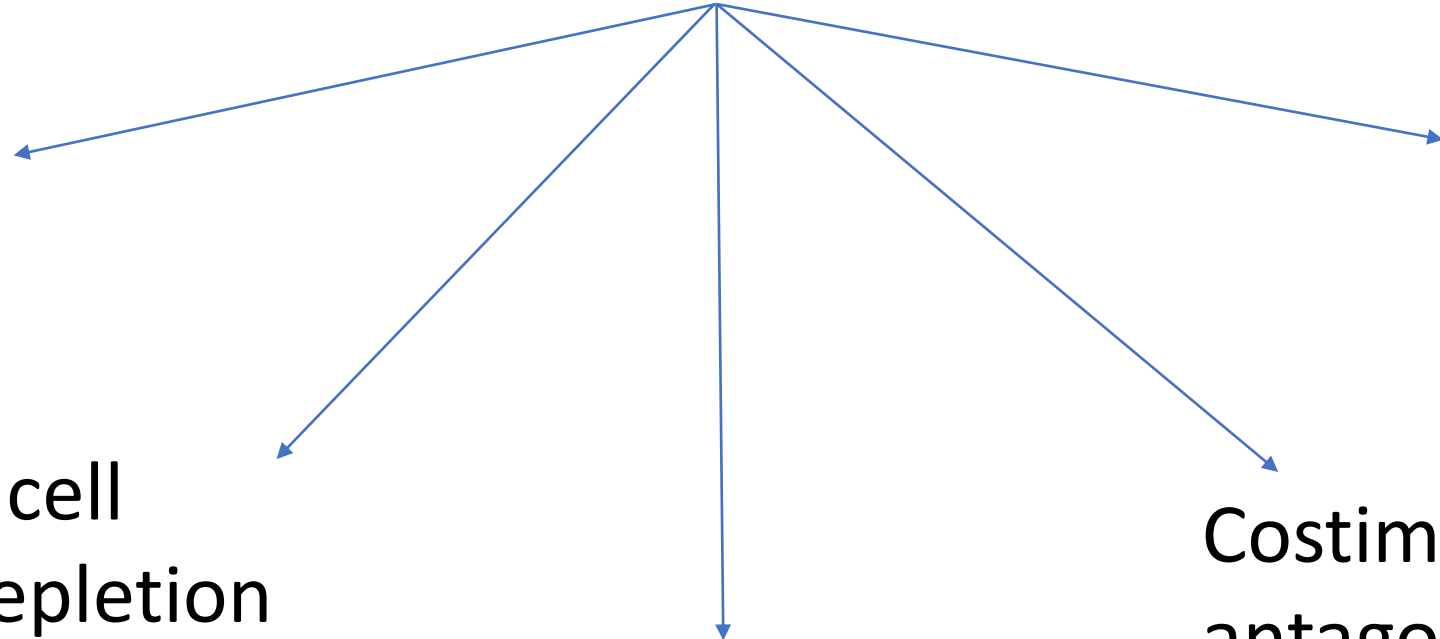
Jakinibs

B cell
depletion

IL-6 inhibition

Costimulation
antagonist

**WHICH ONE IS
BETTER?**



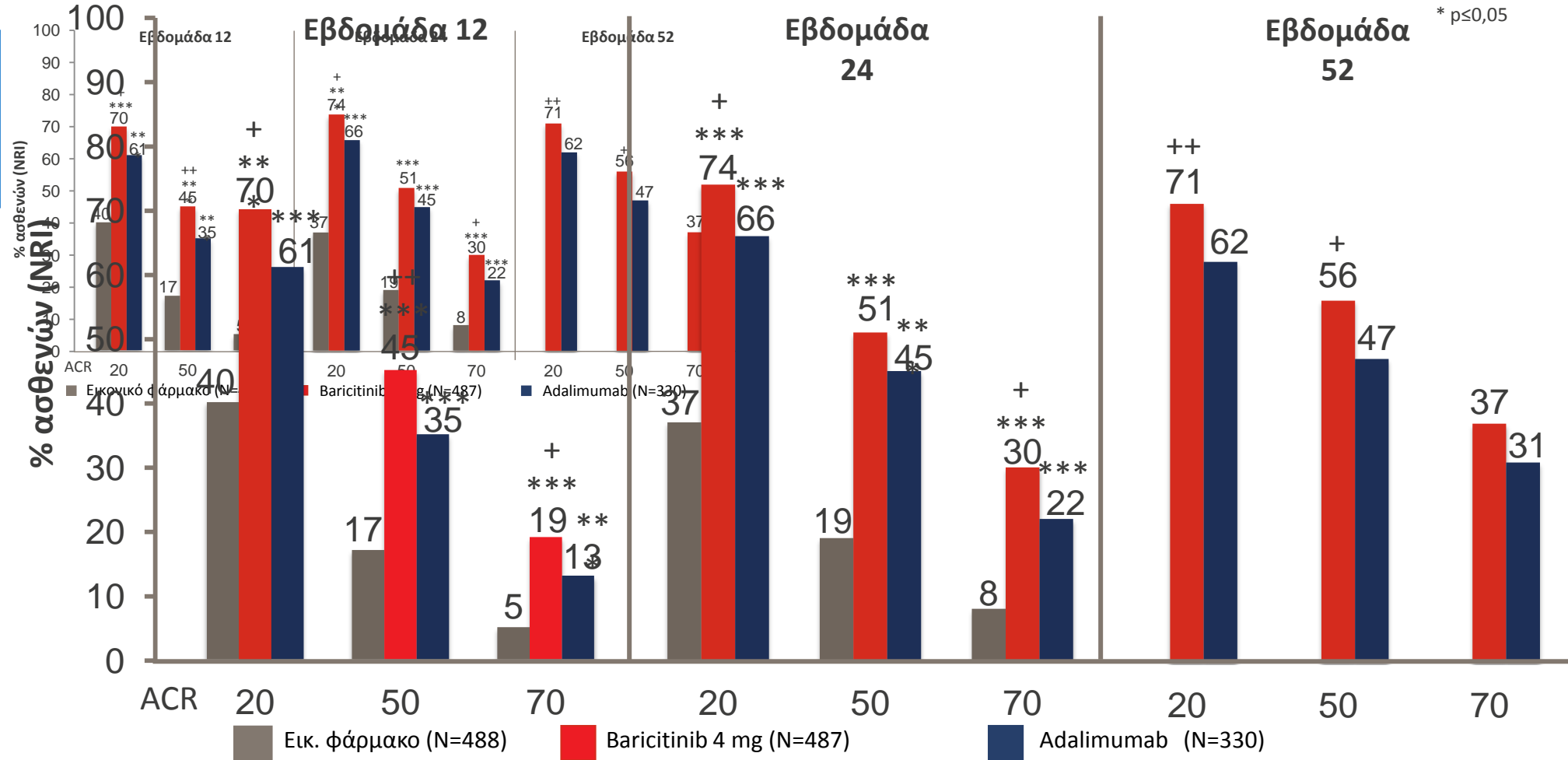
Από άποψη κλινικής αποτελεσματικότητας...

- Με background MTX όλοι οι βιολογικοί παράγοντες φαίνεται να έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα
- Ενδείξεις ενισχυμένης αποτελεσματικότητας του συνδυασμού MTX+Jakiniib vs MTX+ADA
- Ανωτερότητα upatacitinib έναντι abatacept (background DMARD)

Το Baricitinib ήταν Στατιστικά Ανώτερο του Adalimumab ως προς την Ανταπόκριση ACR20 την Εβδομάδα 12 σε Ασθενείς με MTX-IR

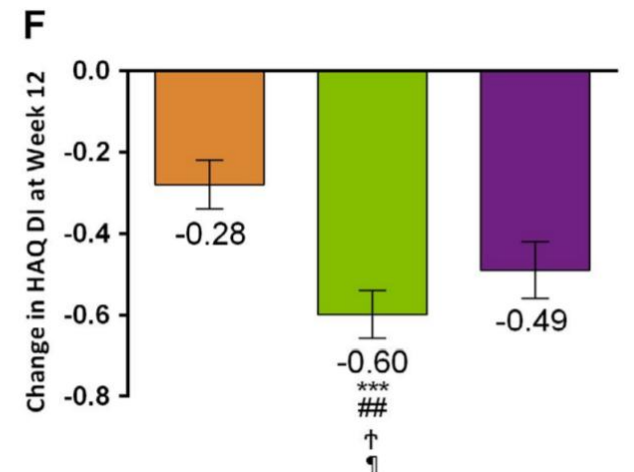
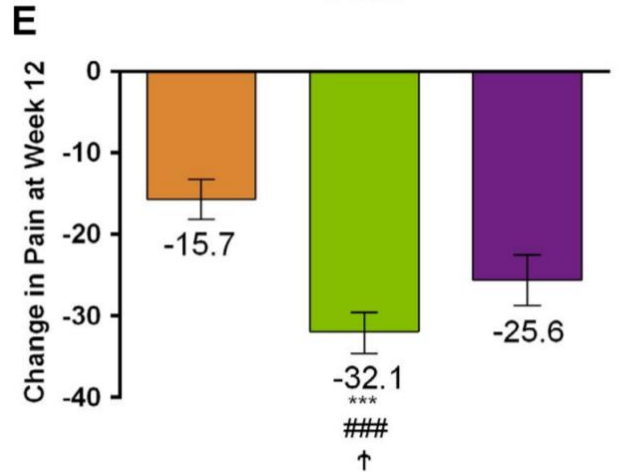
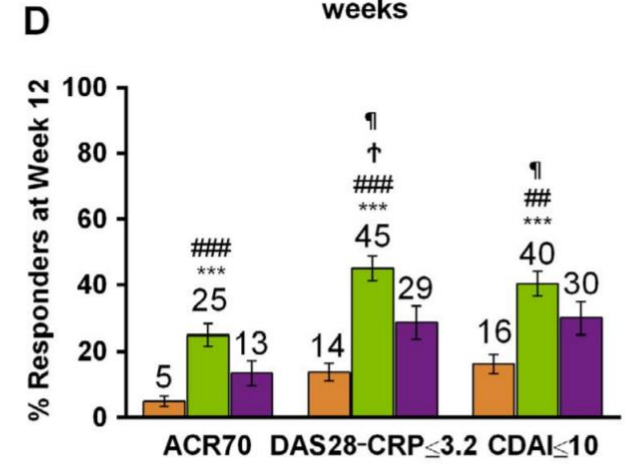
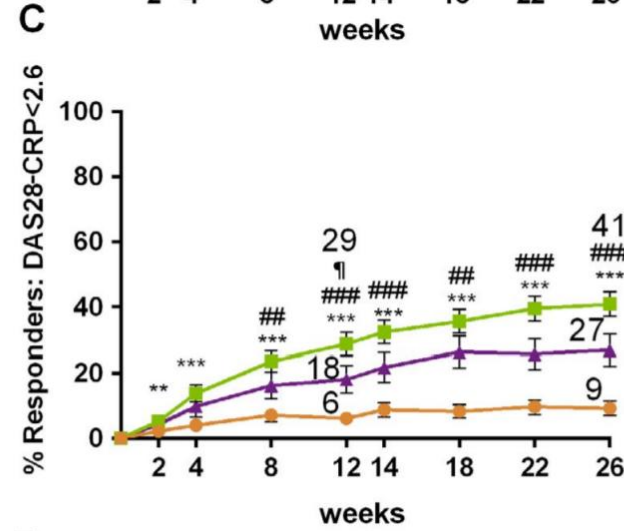
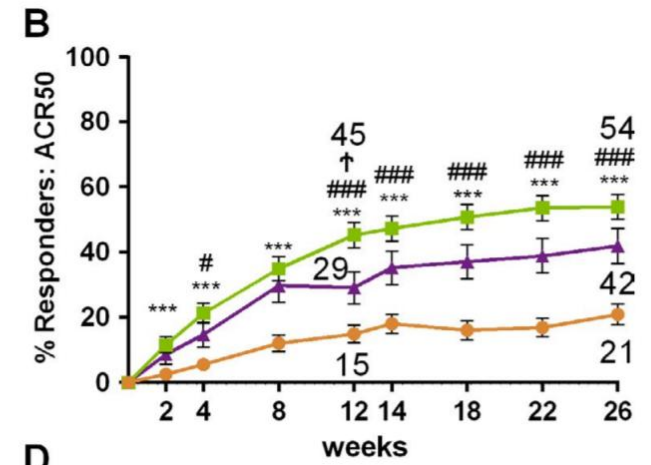
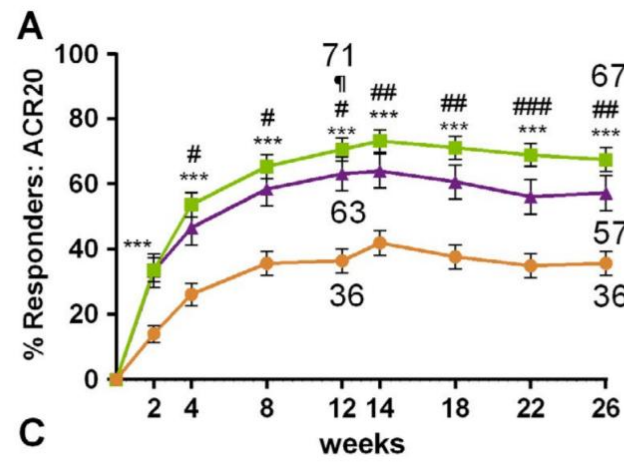
Τιμή P (P-value) έναντι του
Εικονικού Φαρμάκου
*** p<0,001
** p<0,01
* p<0,05

Τιμή P (P-value) έναντι
του Adalimumab
+++ p<0,001
++ p<0,01
+ p<0,05



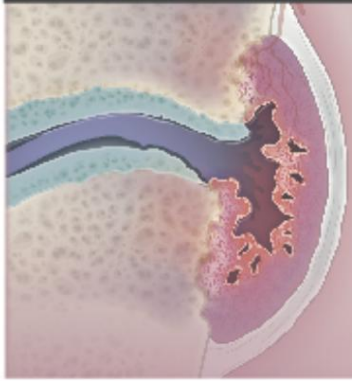


Το Baricitinib οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με την Adalimumab ως προς την ανταπόκριση ACR50 και ACR70 την εβδομάδα 12 σε ασθενείς με MTX-IR

Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial

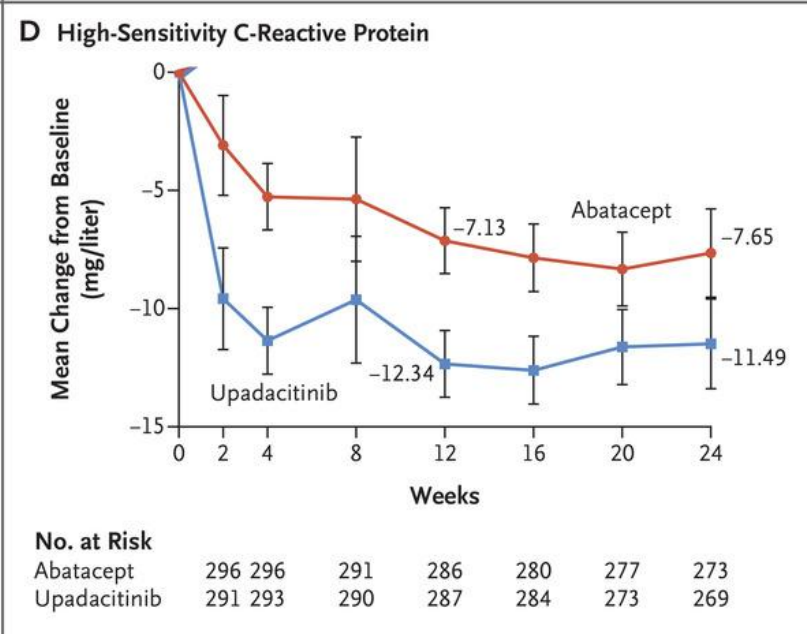
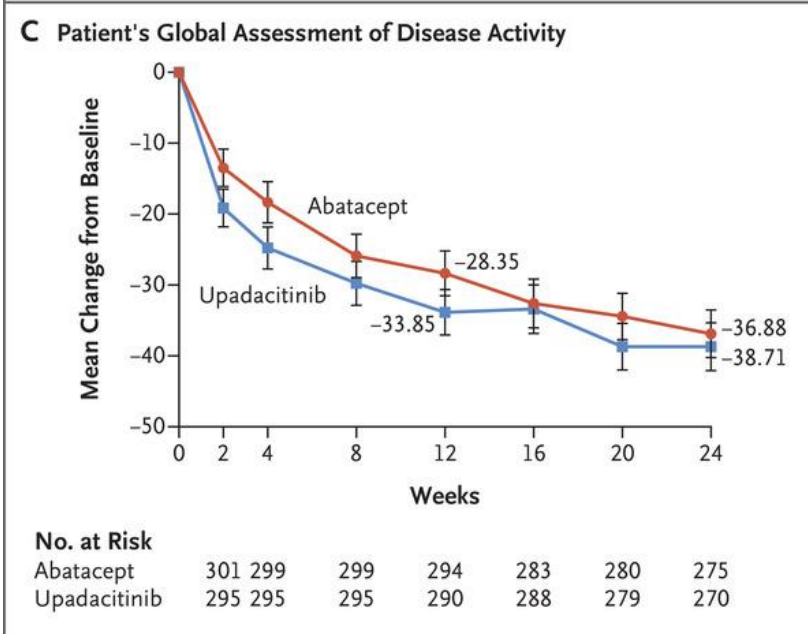
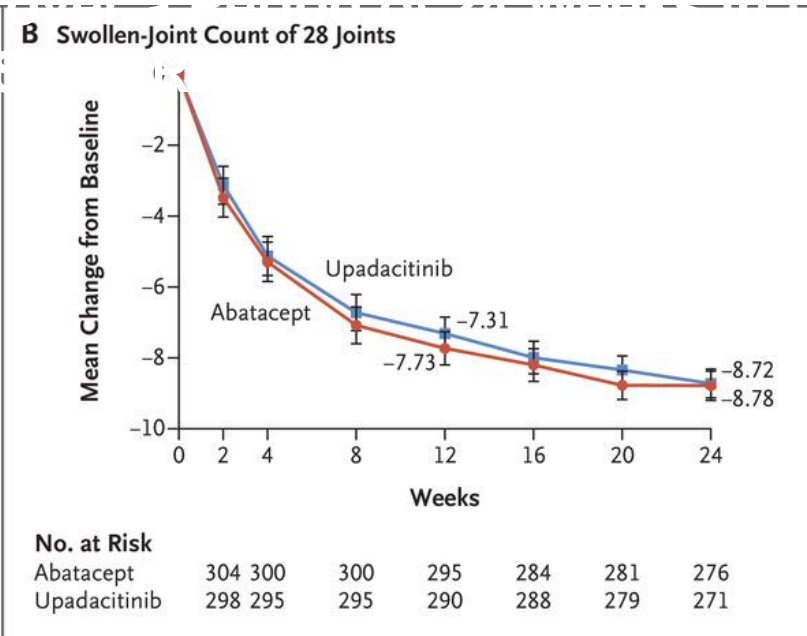
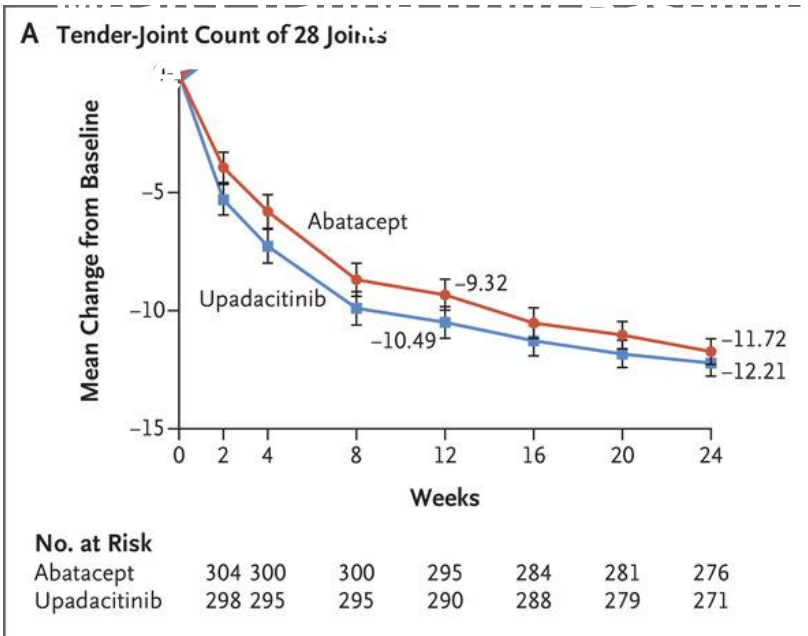


Upadacitinib or Abatacept for Rheumatoid Arthritis

PHASE 3, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-COMPARATOR TRIAL

 <p>612 Patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis</p>	<p>Oral upadacitinib (15 mg once daily)</p>  <p>(N=303)</p>	<p>IV abatacept</p>  <p>(N=309)</p>
<p>Change in DAS28-CRP at 12 wk (range, 0 to 9.4; higher score = greater disease activity)</p>	<p>-2.52</p>	<p>-2.00</p>
<p>Difference, -0.52; 95% CI, -0.69 to -0.35; P<0.001 for noninferiority; P<0.001 for superiority</p>		
<p>Patients achieving clinical remission (DAS28-CRP <2.6)</p>	<p>30.0%</p>	<p>13.3%</p>
<p>Difference, 16.8 percentage points; 95% CI, 10.4 to 23.2; P<0.001 for superiority</p>		

Upadacitinib was superior to abatacept at 12 wk but was associated with more serious adverse events.



MTX

Anti-TNF

Jakinibs

B cell
depletion

Costimulation
antagonist

IL-6 inhibition

**WHICH ONE IS
BETTER?**

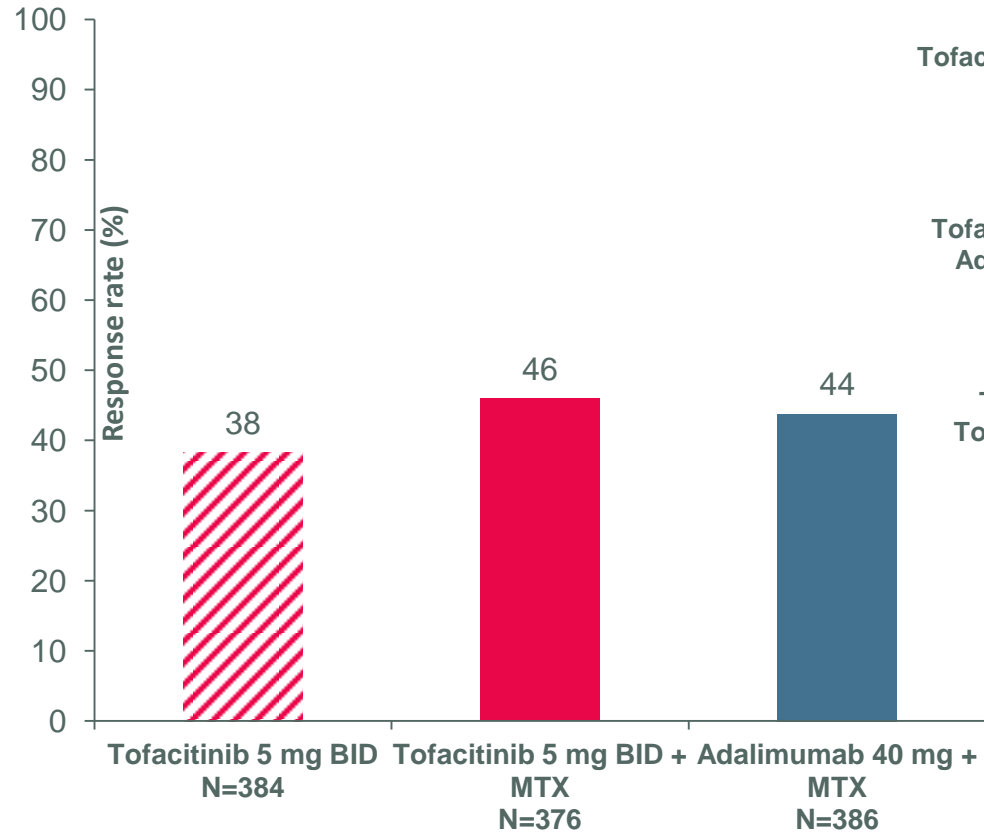


Όποιο και να δοθεί σαν πρώτη επιλογή είναι σωστό

Σε περίπτωση δυσανεξίας σε MTX.....

- Υπερέχουν σε αποτελεσματικότητα
 - IL-6 inhibition (TCZ ανώτερο του ADA ως μονοθεραπεία)
 - **Jakinibs**

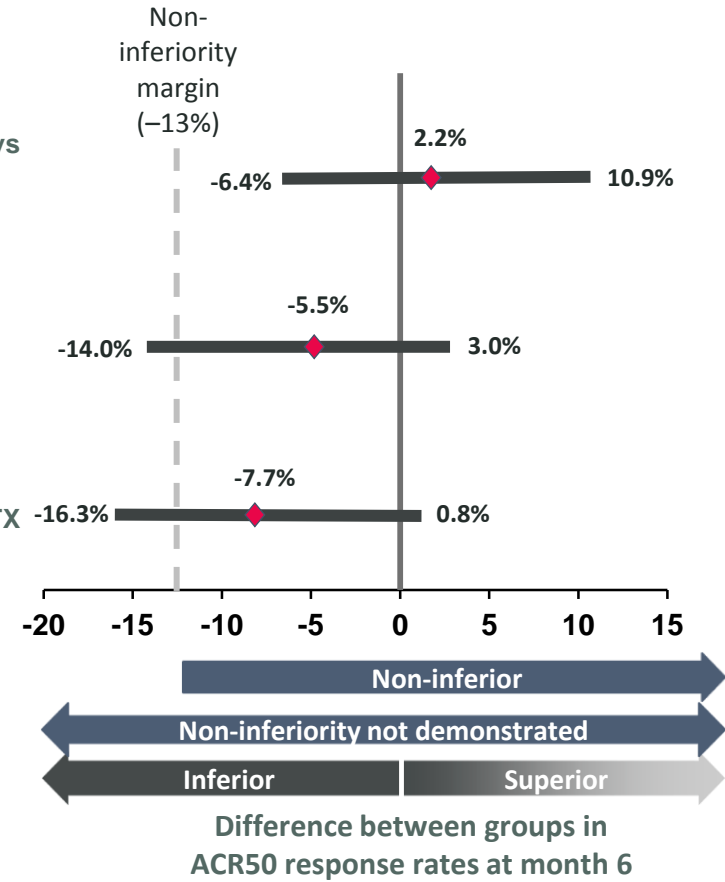
ORAL Strategy primary endpoint: ACR50 at Month 6



Tofacitinib 5 mg BID + MTX vs Adalimumab + MTX

Tofacitinib 5 mg BID vs Adalimumab + MTX

Tofacitinib 5 mg BID vs Tofacitinib 5 mg BID + MTX

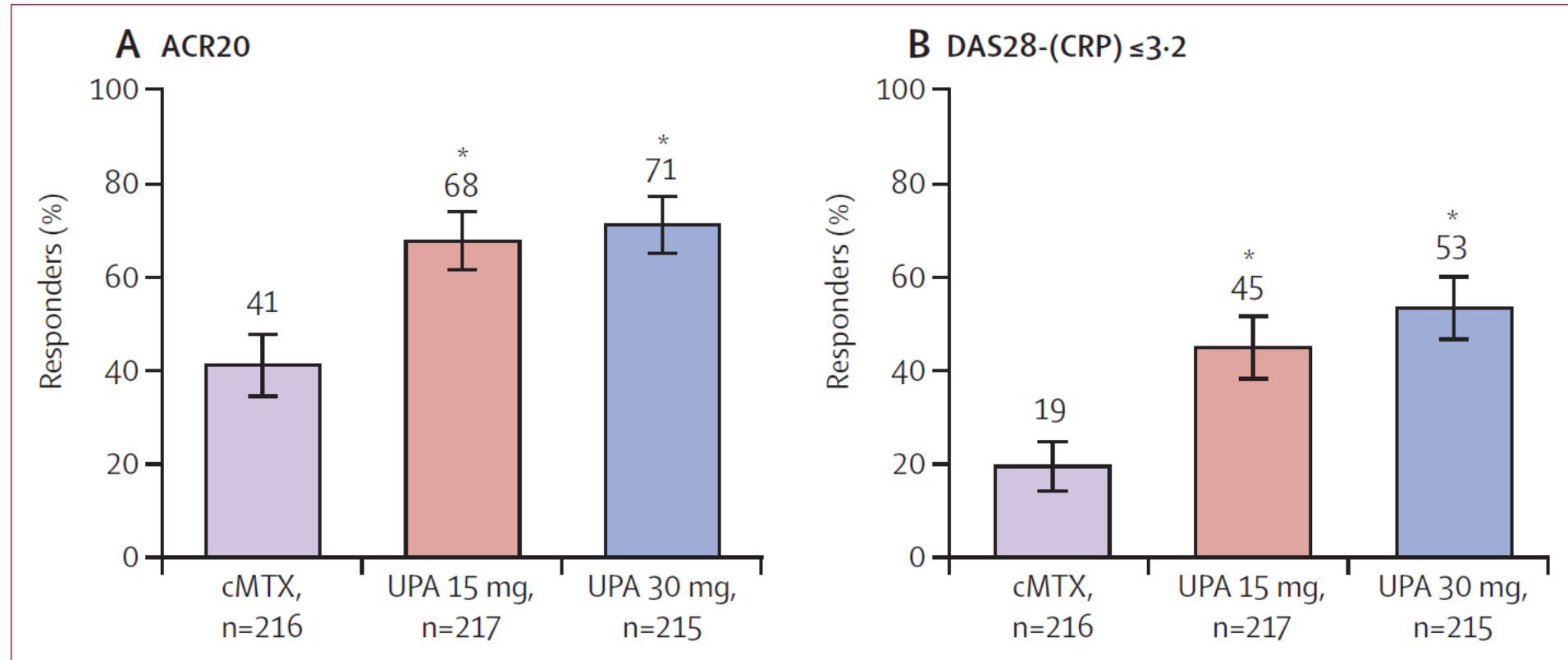


ACR50, 50% improvement in American College of Rheumatology response criteria; BID, twice daily; MTX, methotrexate.

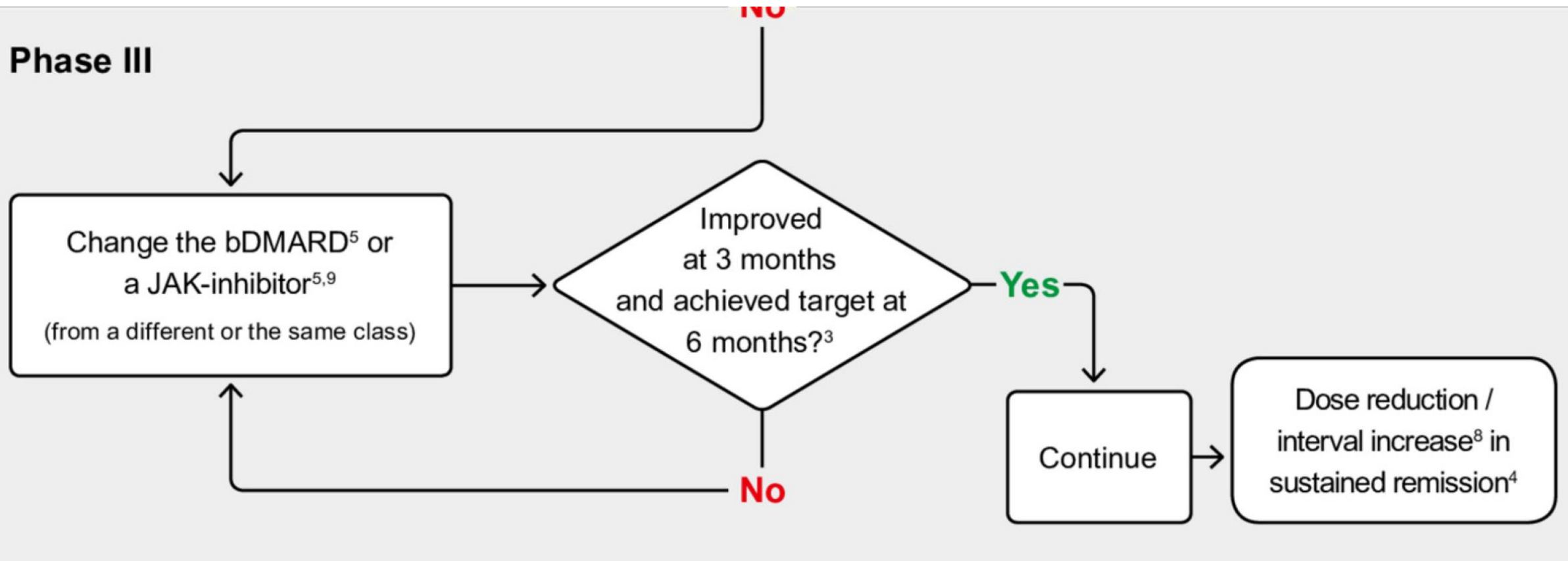
Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study



Josef S Smolen, Aileen L Pangan, Paul Emery, William Rigby, Yoshiya Tanaka, Juan Ignacio Vargas, Ying Zhang, Nemanja Damjanov, Alan Friedman, Ahmed A Othman, Heidi S Camp, Stanley Cohen

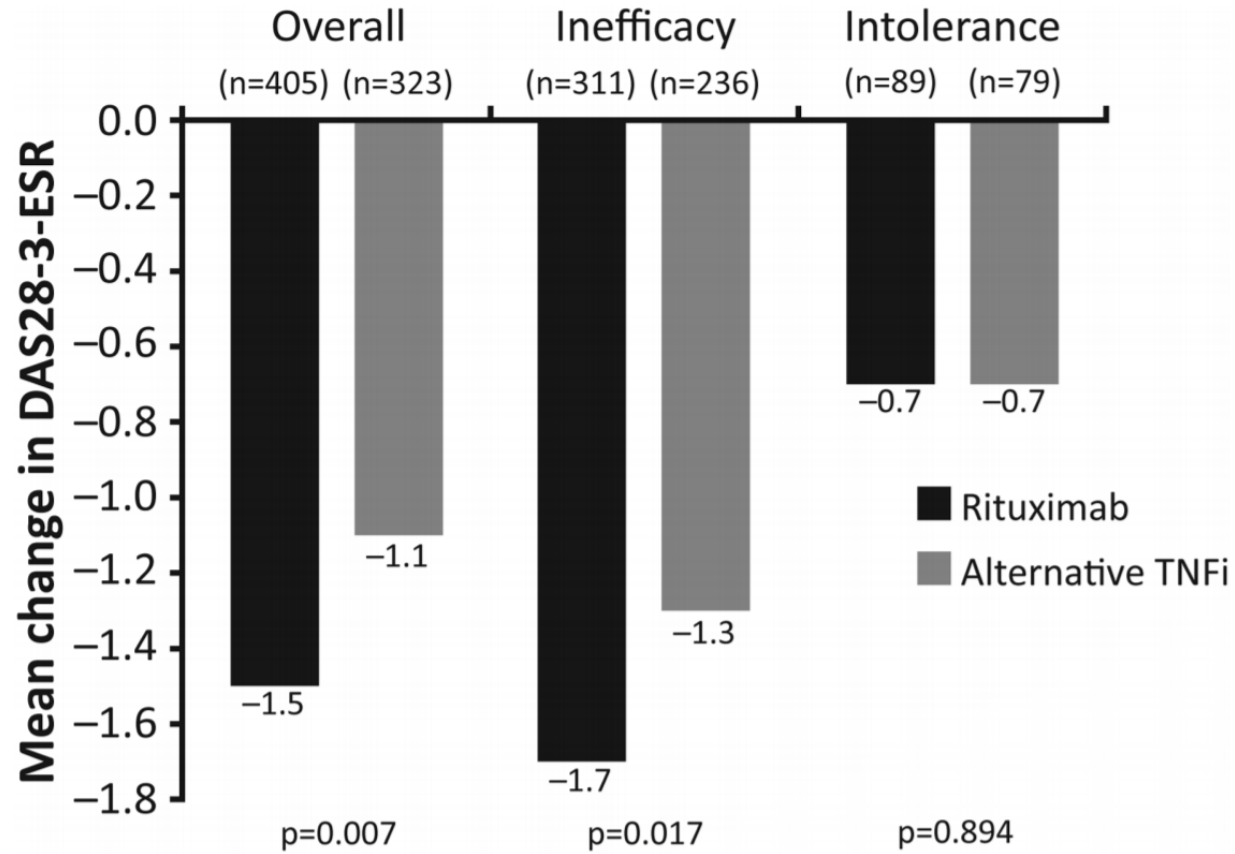


Phase III



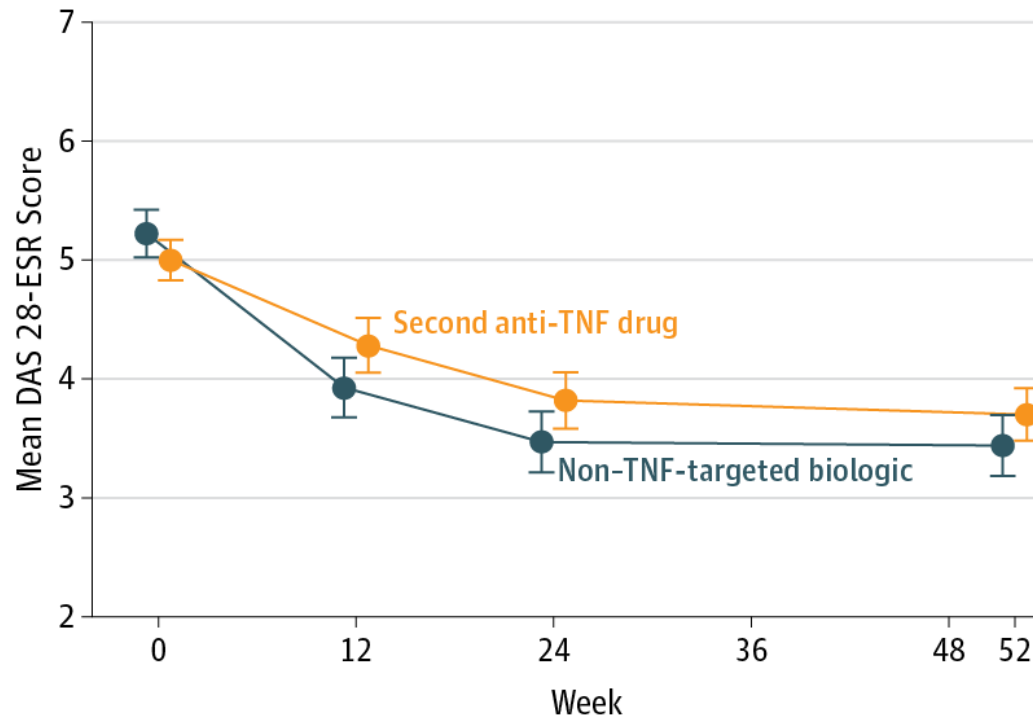
EXTENDED REPORT

Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study

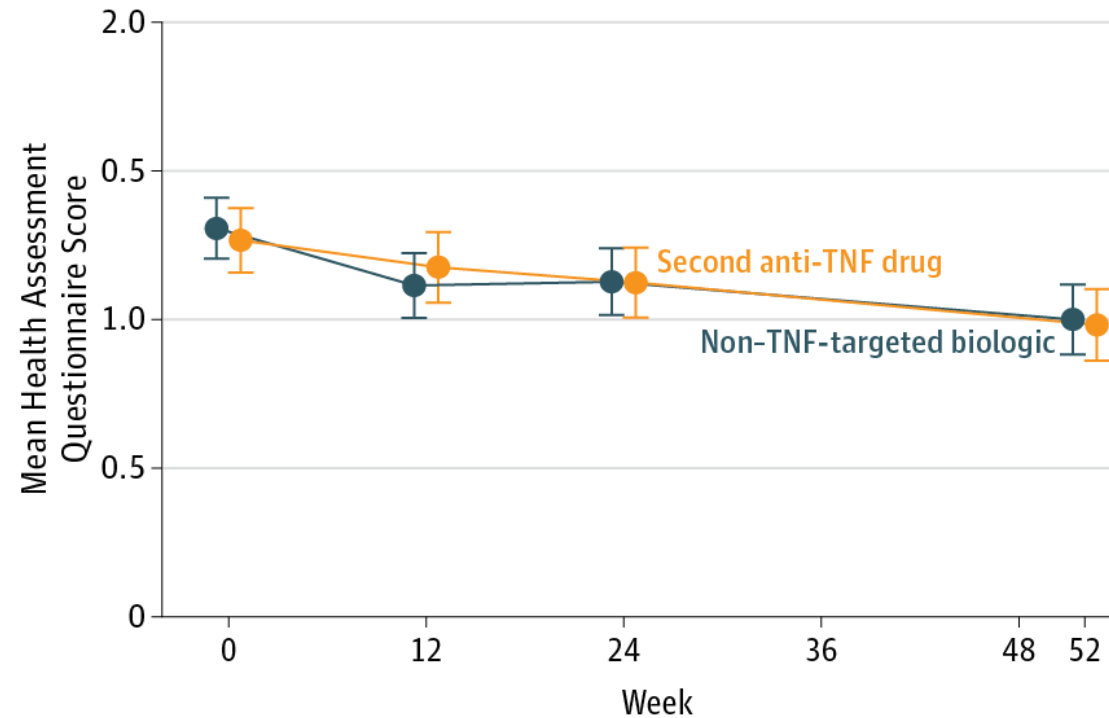


From: Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial

A Disease activity score



B Health assessment questionnaire



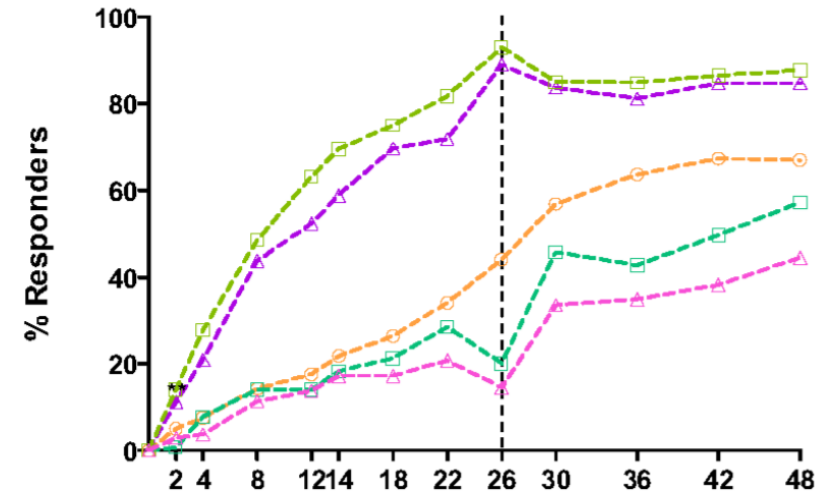
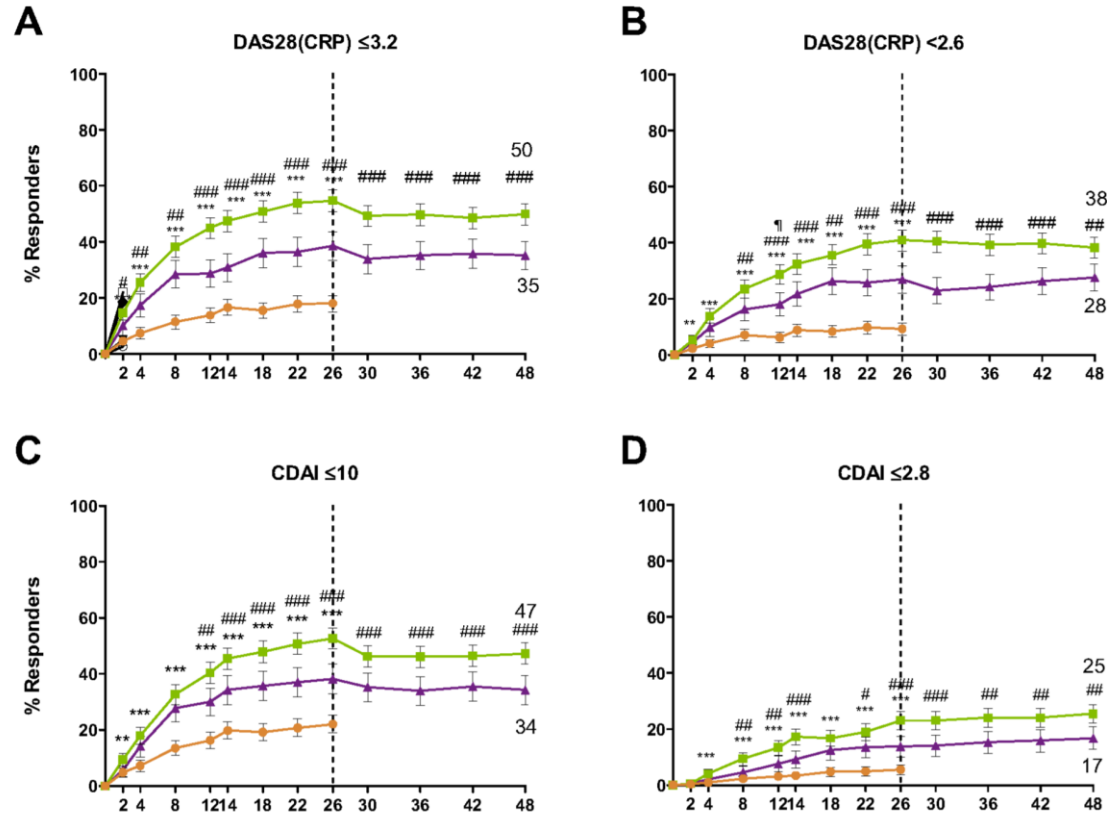
No. of patients

Non-TNF-targeted biologic	144	135	138	127
Second anti-TNF drug	146	134	138	129

Second anti-TNF drug	140	127	129	114
Non-TNF-targeted biologic	139	131	130	121

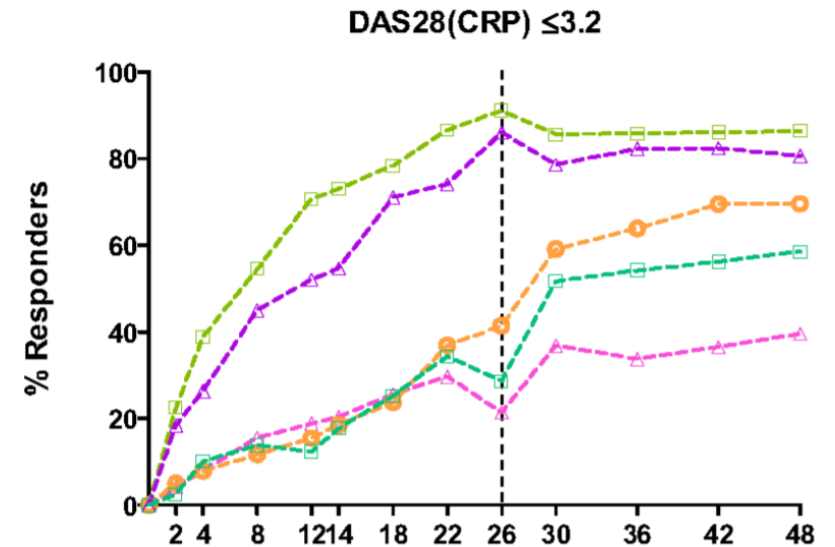
Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response

Roy M Fleischmann,¹ Mark C Genovese,² Jeffrey V Enejosa,³ Eduardo Mysler,⁴ Louis Bessette,^{5,6} Charles Peterfy,⁷ Patrick Durez,⁸ Andrew Ostor,⁹ Yihan Li,¹⁰ In-Ho Song³



Treatment Group	619	600	570
PBO to UPA	619	600	570
UPA continued	384	359	343
ADA continued	161	137	131
UPA to ADA	241	248	229
ADA to UPA	152	154	143

C







Από άποψη ασφάλειας??

- Δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά στην ασφάλεια Jakinibs vs bDMARDs
 - Σοβαρές λοιμώξεις
 - Κακοήθειες
 - MACE

- Ερπης ζωστήρας
- Θρομβοεμβολικά επεισόδια??

CLINICAL SCIENCE

Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis

Alexandre Sepriano ,^{1,2} Andreas Kerschbaumer ,³ Josef S Smolen,^{3,4} Désirée van der Heijde ,¹ Maxime Dougados,^{5,6} Ronald van Vollenhoven,⁷ Iain B McInnes,⁸ Johannes W Bijlsma,⁹ Gerd R Burmester,¹⁰ Maarten de Wit ,¹¹ Louise Falzon,¹² Robert Landewé^{13,14}

Οι ενέργειες του FDA

- Το 2012 ενέκρινε το tofacitinib για RA
- Λίγα περιστατικά θρομβώσεων στο κλινικό πρόγραμμα του TOFA και BARI-χωρίς στατιστική σημαντικότητα σε σχέση με ομάδες αναφοράς
- Το FDA ζήτησε να γίνει μελέτη σε ασθενείς με RA και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ώστε να συγκριθούν TOFA 5mg vs TOFA 10mg vs ADA όσον αφορά καρδιαγγειακά συμβαματα, κακοήθειες και λοιμώξεις.
- Παρόμοια μελέτη γίνεται ήδη με baricitinib (BARI 2mg vs BARI 4 mg vs ADA)

Η ανακοίνωση

- Το **TOFA 10mg** προκαλεί περισσότερες θρομβώσεις σε σχέση με TOFA 5 mg και ADA
- **Καμία διαφορά μεταξύ TOFA 5 mg και ADA**

FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR)

FDA Drug Safety Podcast

- 19 cases of blood clots in the lung out of 3,884 patient-years of follow-up in patients who received tofacitinib 10 mg twice daily, compared to 3 cases out of 3,982 patient-years in patients who received TNF blockers

Jakinibs στην RA

Συμπερασματικά.....

- Μπορούν να δοθούν σαν πρώτη επιλογή σε MTX-IR
- Ενδείξεις ενισχυμένης αποτελεσματικότητας του συνδυασμού MTX+jakinib vs MTX+ADA
- Υπερέχουν ως μονοθεραπεία
- Παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με βιολογικά



ευχαριστώ!

Email: jimdaoussis@hotmail.com