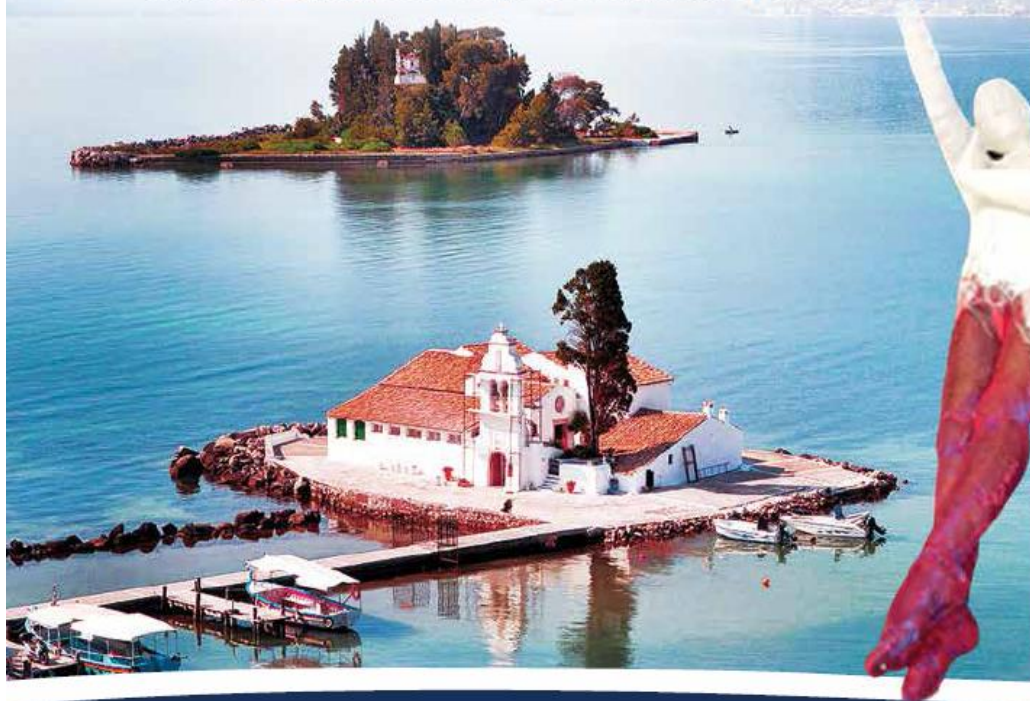




**ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΕΠΕΜΥ**

“Κλινικά Διλήμματα στις Μυοσκελετικές Παθήσεις”



18-21 Απριλίου 2019

Divani Corfu Palace & Corfu Holiday Palace

Κέρκυρα



www.epemy.gr

**Ανεκπλήρωτες ανάγκες στη
Ρευματοειδή αρθρίτιδα**

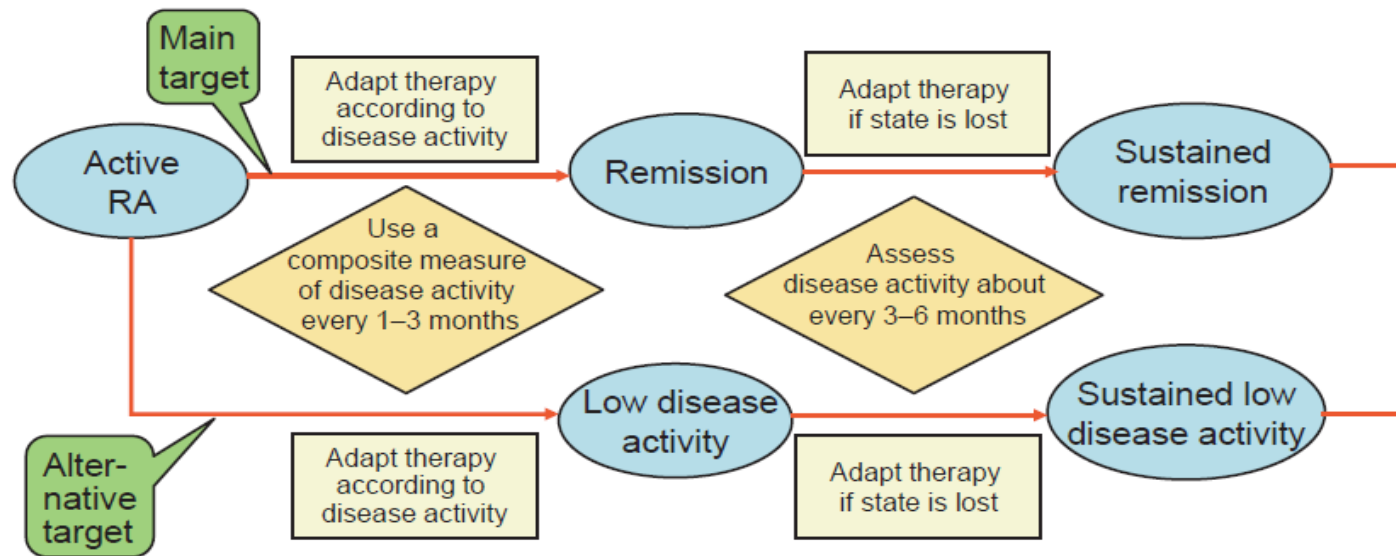
Λαμπρινή Πανταζή
Επιμ. Α΄ Ρευματολόγος
Γ.Ν.Χανίων

Σύγκρουση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή από Actelion
- Τιμητική αμοιβή από Lilly

Η ΡΑ την τελευταία δεκαετία

- Πρόοδος στη θεραπεία της ΡΑ
- Treat to target
- EULAR/ACR recommendations



- Γρήγορη τιτλοποίηση MTX-προσθήκη b DMARDS / ts DMARDS

Τ2Τ: βελτίωση σε όλες τις εκτιμώμενες παραμέτρους

- Βελτίωση σε πρώιμη και εγκατεστημένη ΡΑ
- Βελτίωση σε κλινικές, δομικές και λειτουργικές παραμέτρους
 - σε βάθος χρόνου
- Βελτίωση παραγωγικότητας
- Ελάττωση κόστους
- Μείωση συννοσηρότητας

- Εξειδικευμένοι, μετρήσιμοι στόχοι
- Τροποποίηση θεραπευτικής αγωγής



Ανεκπλήρωτες ανάγκες στη ΡΑ

Clinical science and therapeutic trials

- Ανθεκτική στη Θεραπεία ΡΑ
- Ύφεση/χαμηλή ενεργότητα νόσου: τροποποίηση αγωγής/μείωση biomarkers
απεικονιστικές τεχνικές
- Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας/συννοσηρότητες
- Πόνος-Κόπωση
neuroimaging
αναλγητικές θεραπείες
- Κόστος
- Εξωαρθρική νόσος
- Registries
- Θεραπείες που δύνανται να αποκαταστήσουν πιθανές βλάβες
- Συνδυασμός Θεραπευτικών επιλογών
-

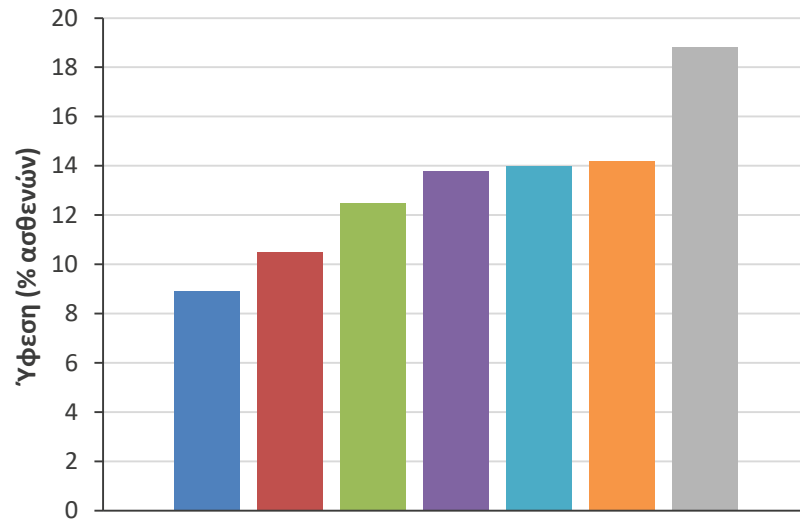
Translational science

- Μικροβίωμα
- Βιοδείκτες
- Ύφεση, έξαρση, ενεργότητα σε μοριακό επίπεδο

Ύφεση στην ΡΑ

- Πρώιμη ΡΑ:
75-80% χαμηλή ενεργότητα νόσου
30-55% ύφεση
- Εγκατεστημένη ΡΑ:
Ύφεση.....?

Μελέτη QUEST RA - 22 Χώρες Παγκοσμίως



ACR Clin42 Clin28 CDAI MD RAPID3 DAS28

- <40% των ασθενών στο μητρώο βιολογικών φαρμάκων DANBIO (Δανία) παρουσιάζουν ύφεση με βάση τα κριτήρια DAS28 στους 12 μήνες²

- <20% των ασθενών στο μητρώο βιολογικών φαρμάκων RABBIT της Γερμανίας παρουσιάζουν ύφεση με βάση τα κριτήρια DAS28 στους 12 μήνες³

- <30% των ασθενών στη μελέτη BRASS στο Ηνωμένο Βασίλειο σε παρατεταμένη ύφεση για >3 έτη⁴

Sokka T et al. *Arthritis Rheum* 2008;58:2642-2651

Hetland ML et al. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32

Listing J et al. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R66.

Prince FHM et al. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R68

Ασθενείς που δεν
επιτυγχάνουν τους στόχους

Παρά τον έλεγχο της
νόσου εξακολουθεί να
υπάρχει:

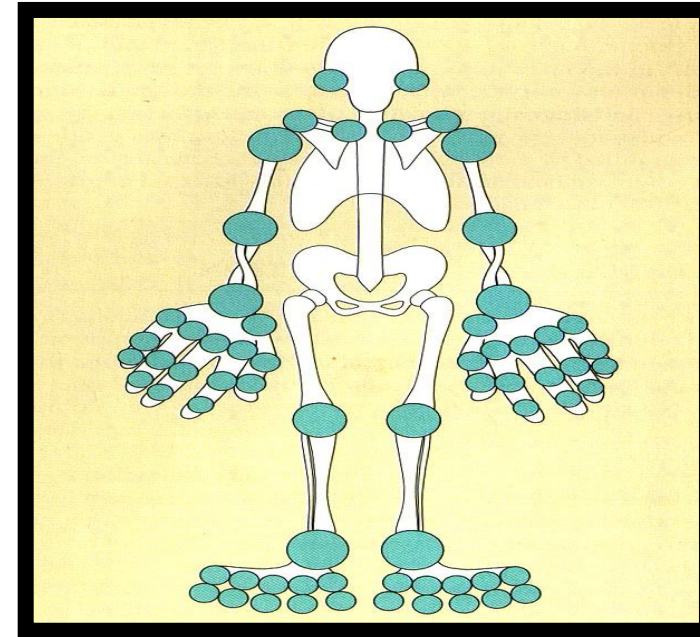
πόνος

κόπωση

μειωμένη λειτουργική

ικανότητα

«Κακή» ποιότητα ζωής



Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs

Josef S Smolen,^{1,2} Désirée van der Heijde,³ Klaus P Machold,¹ Daniel Aletaha,¹ Robert Landewé⁴

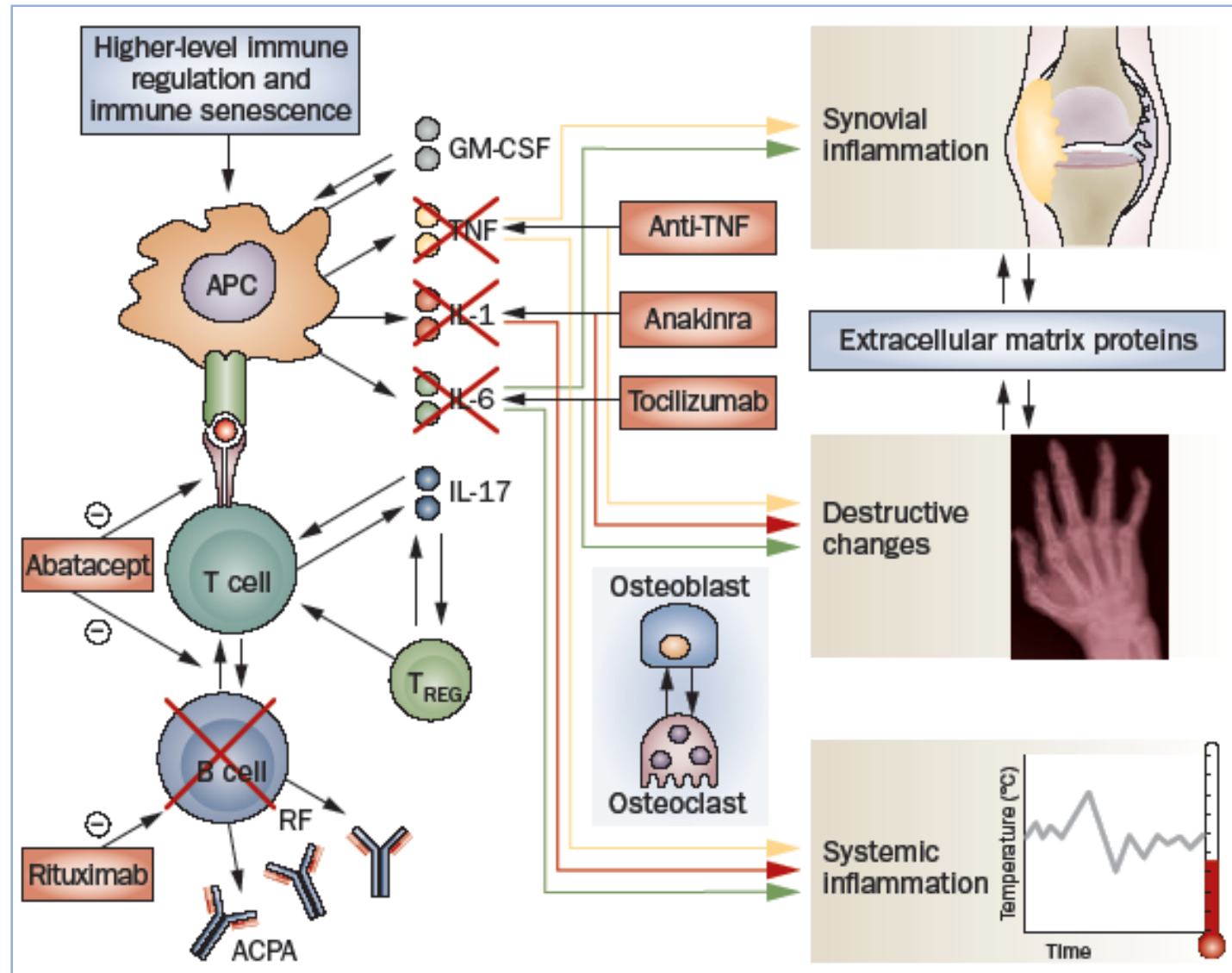
Συνθετικά DMARDs (s)

Παραδοσιακά συνθετικά (cs)	Στοχευμένα συνθετικά (ts)

Βιολογικά DMARDs (b)

Βιολογικά (bo)	Biosimilar (bs)

Βιολογικοί παράγοντες και εξωκυττάριοι στόχοι



Baricitinib

Εκλεκτικός, από του στόματος
χορηγούμενος, αναστολέας
JAK1/JAK2

Ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας
των JAK2 και JAK1

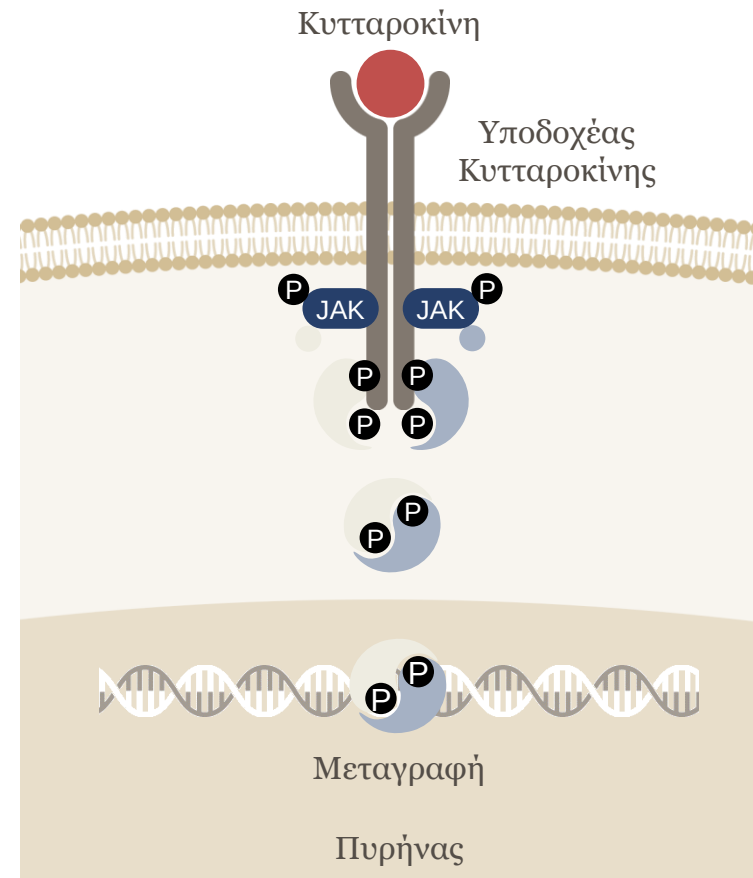
Ταχέως απορροφούμενη

Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα
εντός 1 ώρας μετά τη χορήγηση της δόσης

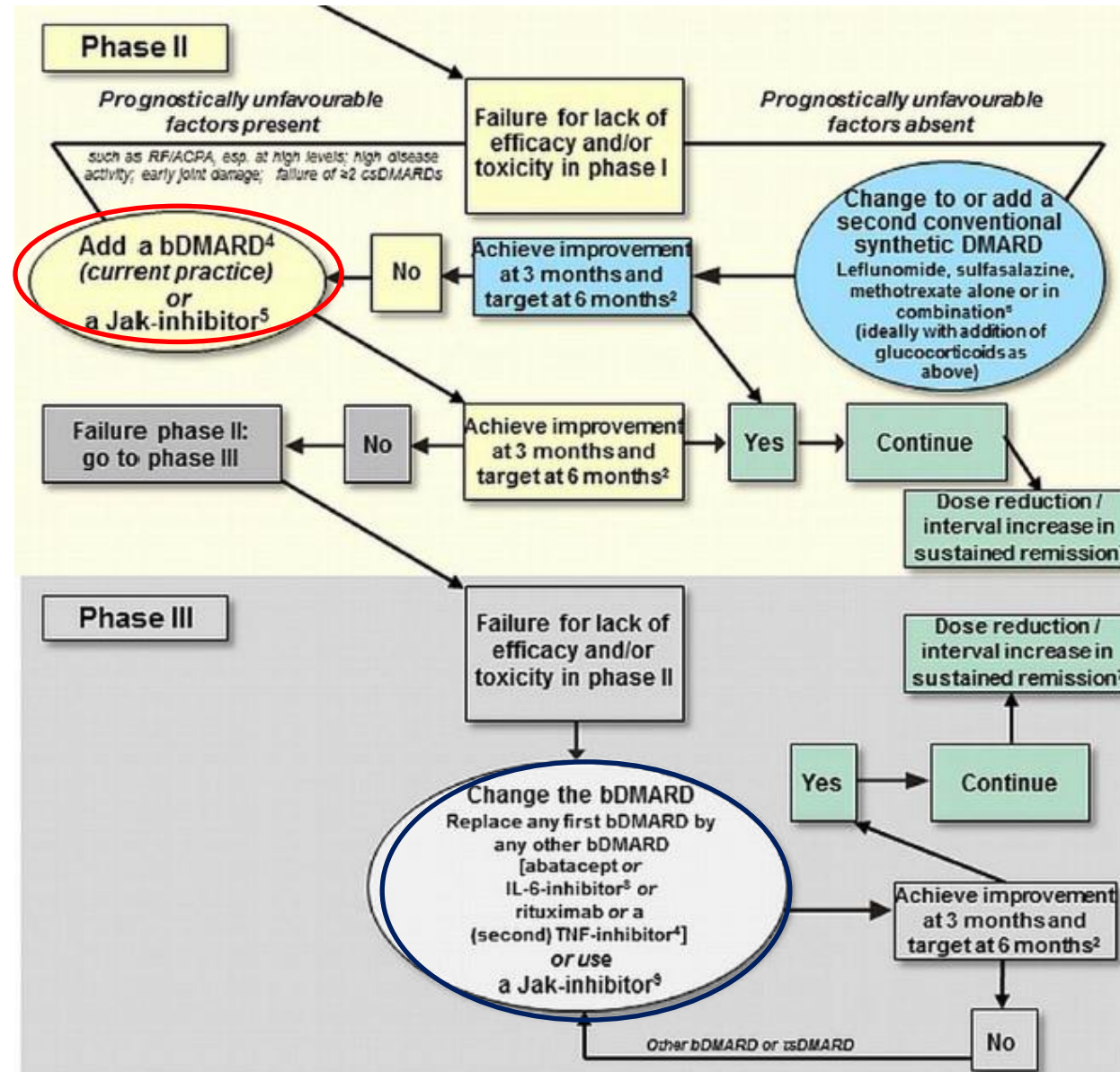
Βραχύς τελικός χρόνος ημίσειας ζωής

~12,5 ώρες σε ασθενείς με PA

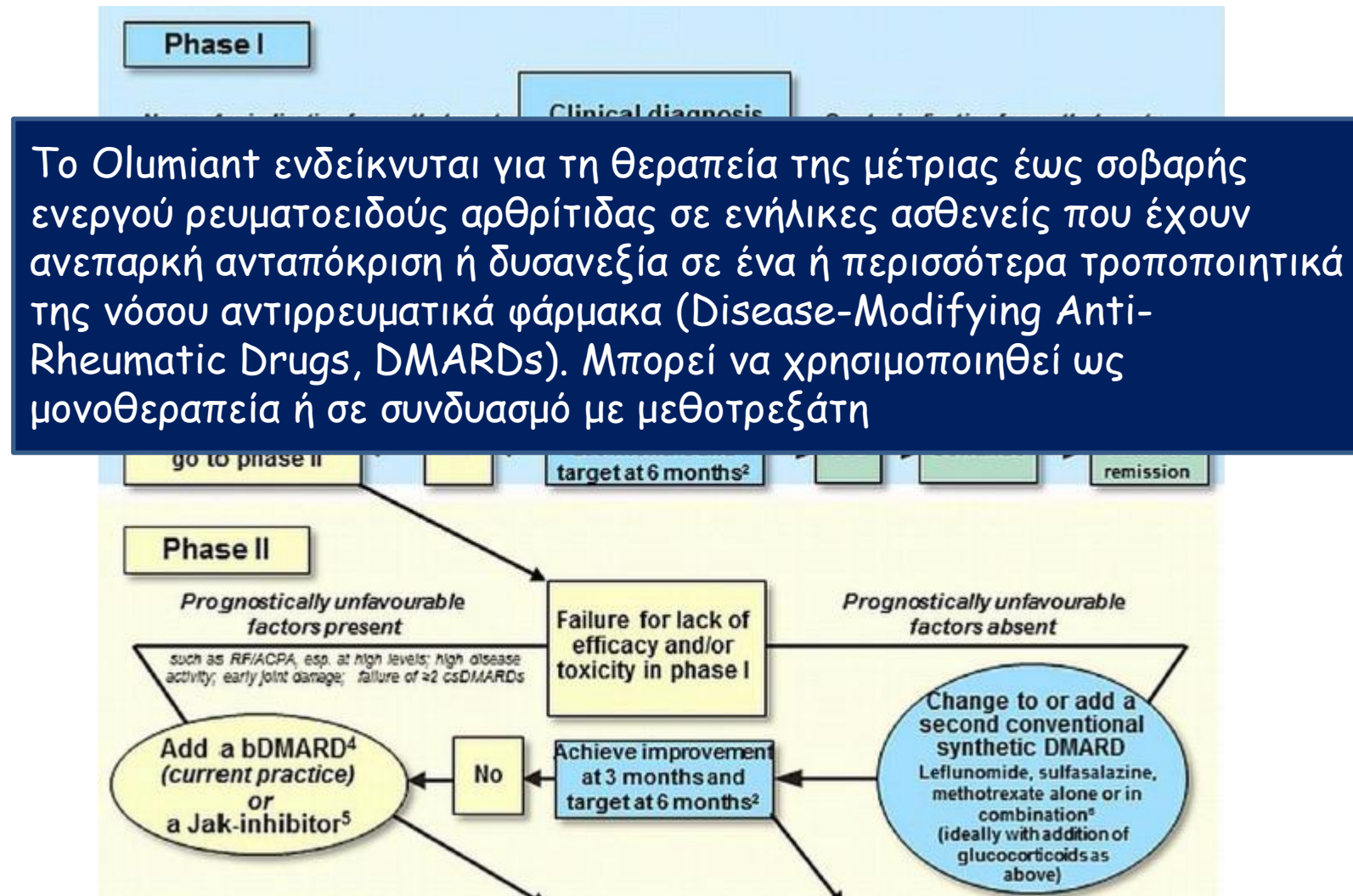
Ενεργοποιημένες JAKs : ενδοκυττάρια
σηματοδότηση από τους υποδοχείς της
κυτταρικής επιφάνειας, για κυτταροκίνες
και αυξητικούς παράγοντες



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update



Baricitinib



- Ενεργή νόσος, μέση διάρκεια 1,5 έτη
- Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες: οροθετικότητα, CRP >ULN

Baricitinib 4 mg + MTX	Baricitinib 4 mg	MTX
---------------------------	---------------------	-----



- Ενεργή νόσος, μέση διάρκεια 9 έτη
- Άνω του 50% των ασθενών παρουσίασαν IR σε $\geq 2-3$ cDMARD
- Εμπλουτισμένο προφίλ για αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες: οροθετικότητα, CRP ≥ 2 φορές το ULN (6 mg/L), διαβρωτική νόσος

Εικονικό φάρμακο	Baricitinib 4 mg +MTX	Adalimumab + MTX
---------------------	--------------------------	---------------------



- Ενεργή νόσος, μέση διάρκεια 7,6 έτη
- Άνω του 50% των ασθενών παρουσίασαν IR σε $\geq 2-3$ cDMARD

Εικονικό φάρμακο	Baricitinib 2 mg	Baricitinib 4 mg
---------------------	---------------------	---------------------



- Ενεργή νόσος, μέση διάρκεια 14 έτη
- Άνω του 40% των ασθενών παρουσίασαν IR σε $\geq 2-3$ TNFi

Εικονικό φάρμακο	Baricitinib 2 mg	Baricitinib 4 mg
---------------------	---------------------	---------------------

Αποτελεσματικότητα

Ανταπόκριση Σύμφωνα με το ACR 20/50/70



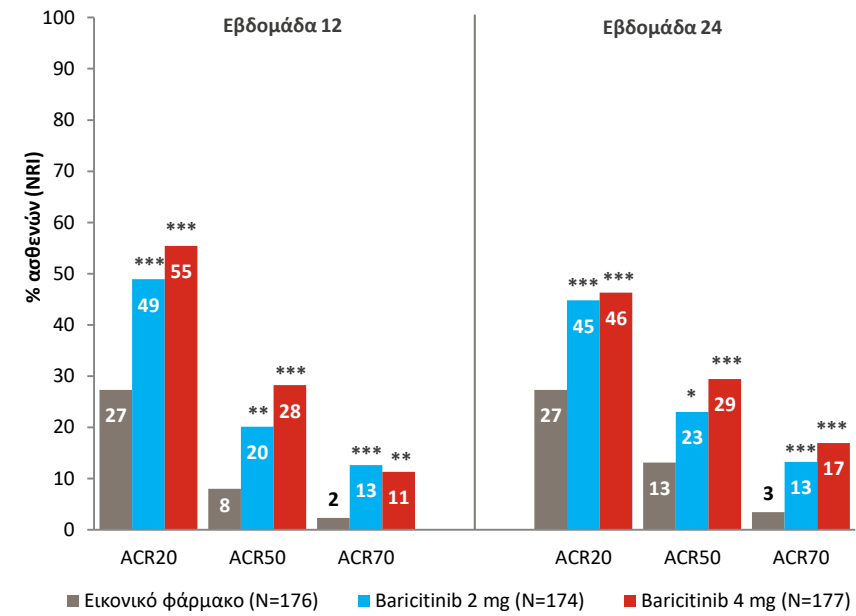
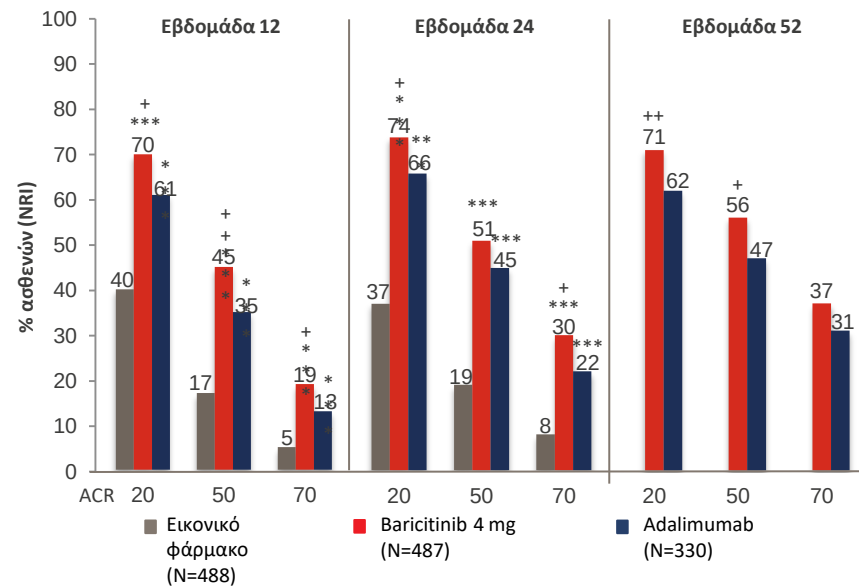
MTX-IR



TNF-IR

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

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



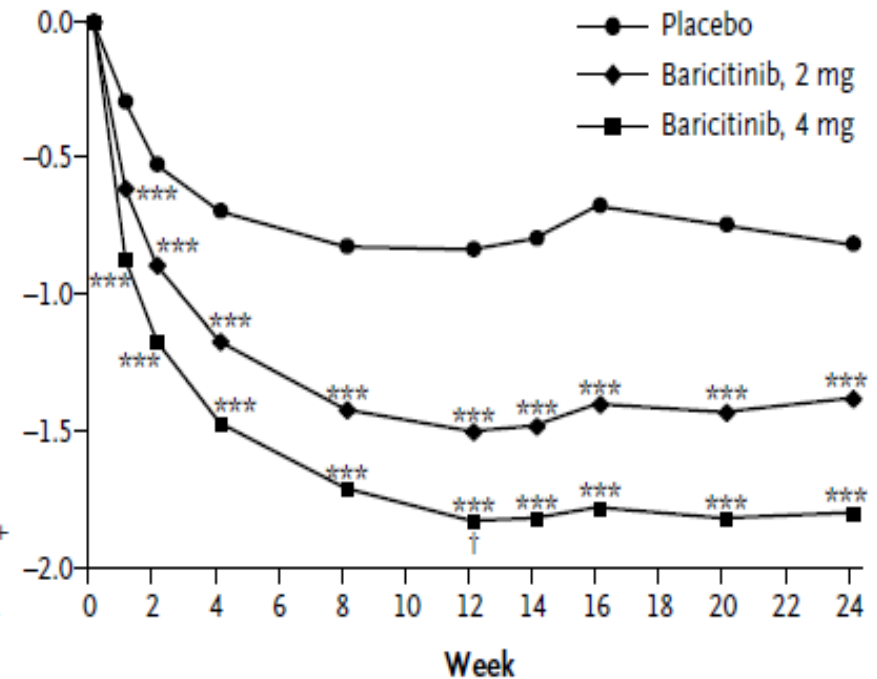
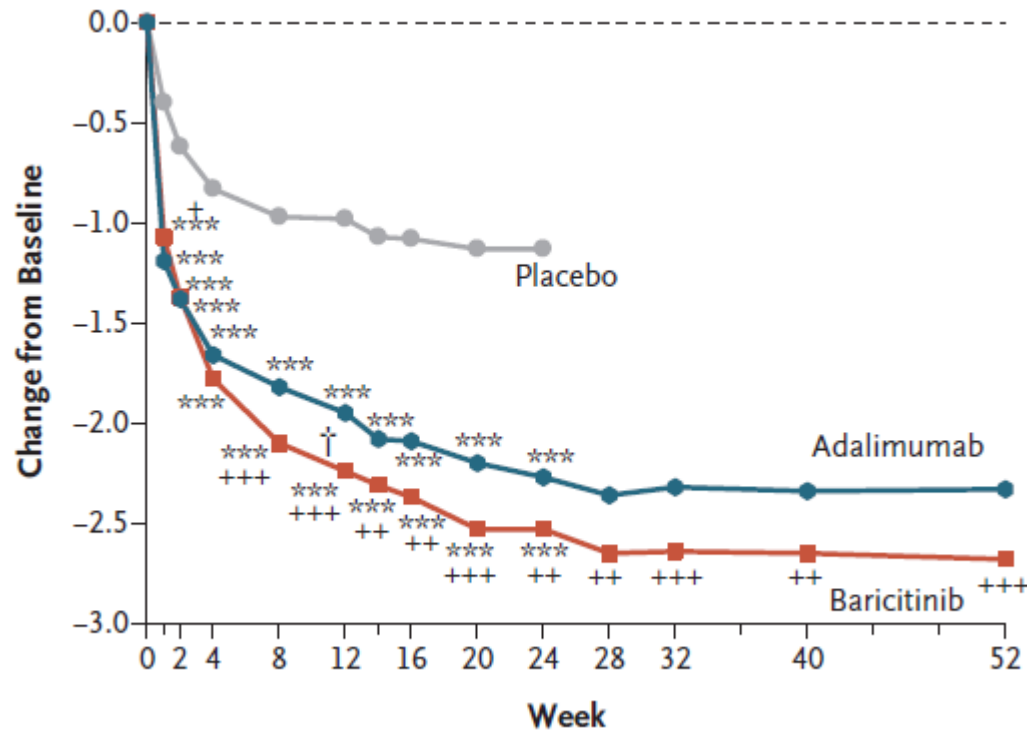
Ανταπόκριση Σύμφωνα με το DAS28-CRP



MTX-IR



TNF-IR



HAQ-DI

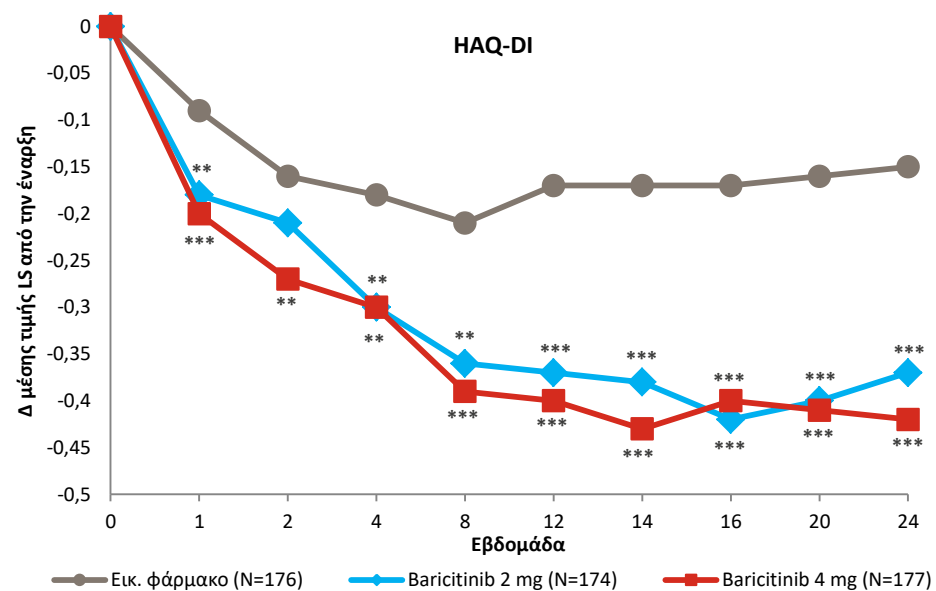
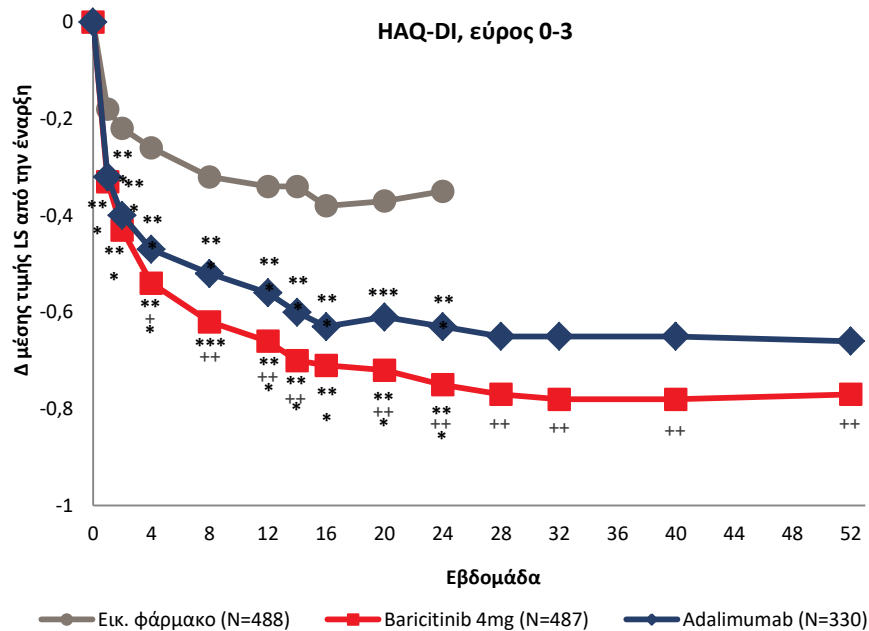


MTX-IR



TNF-IR

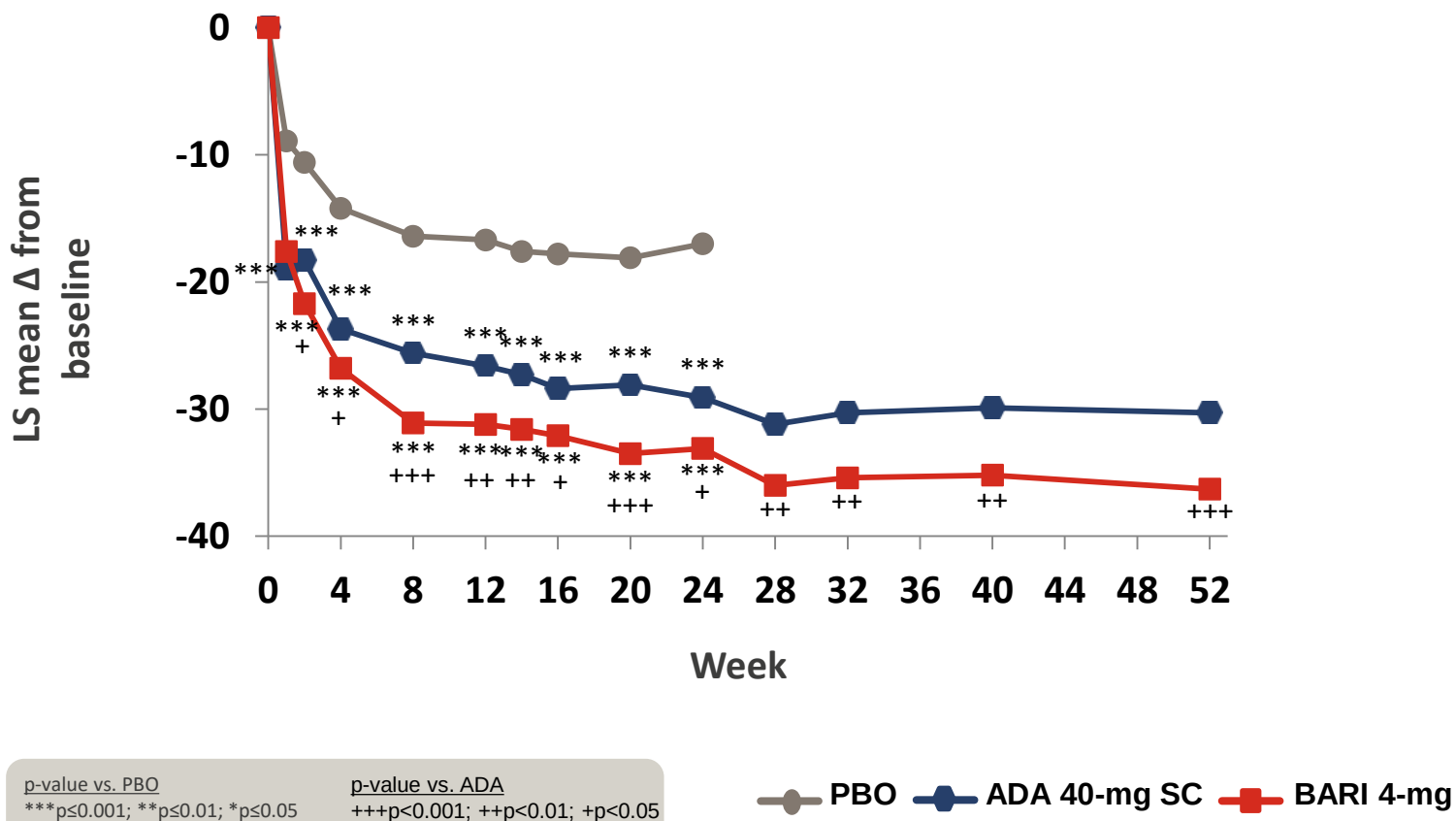
Τιμή P (P-value) έναντι Τιμή P (P-value) έναντι
του Εικονικού του Adalimumab
Φαρμάκου
*** $p \leq 0,001$ +++ $p \leq 0,001$
** $p \leq 0,01$ ++ $p \leq 0,01$
* $p \leq 0,05$ + $p \leq 0,05$





MTX-IR

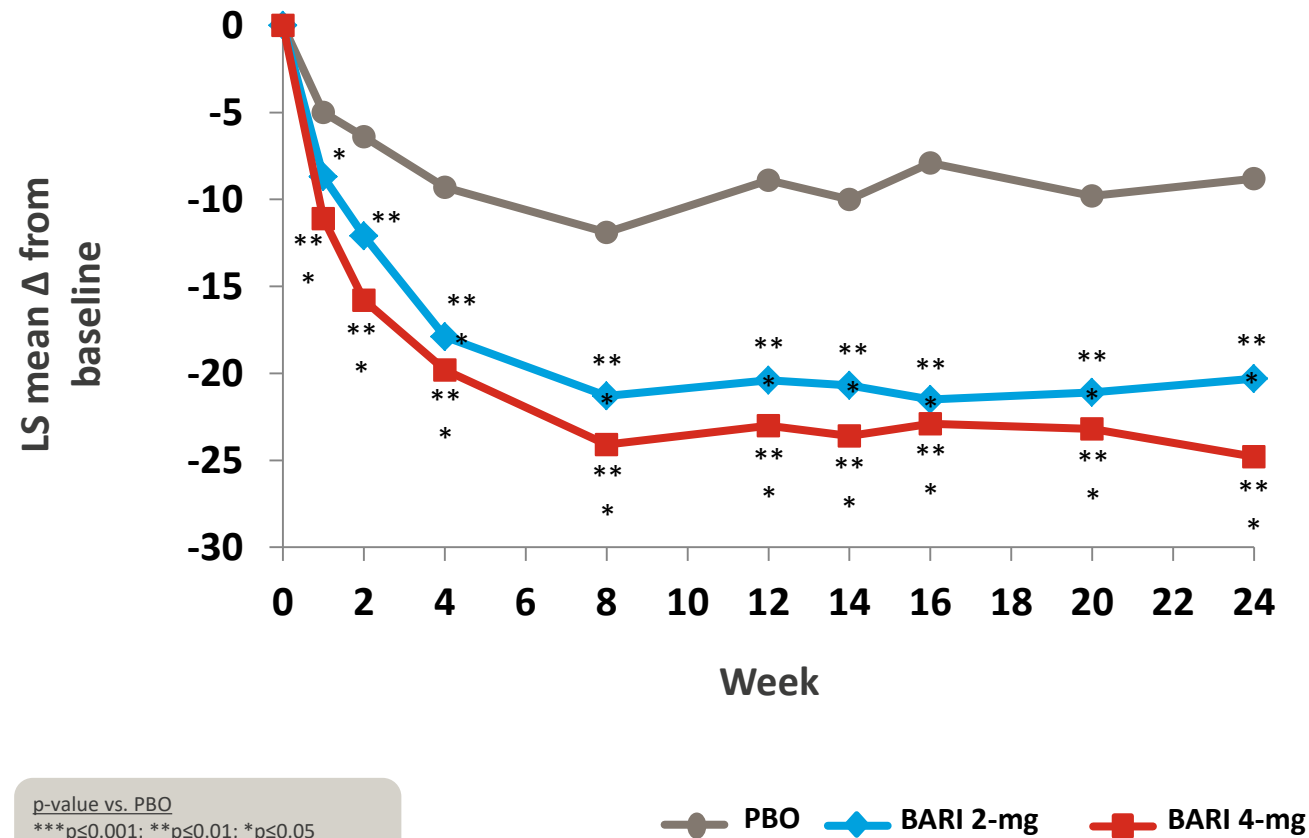
Patient Global, 0-100 mm VAS





TNF-IR

Patient Global, 0-100 mm VAS



ACR=American College of Rheumatology; IR=inadequate responder; LS=least squares; TNFi=tumor necrosis factor inhibitor; VAS=Visual Analog Scale
1. Genovese MC et al. *N Engl J Med* 2016;374(13):1243-52 (Suppl); 2. Genovese MC et al. *N Engl J Med* 2016;374(13):1243-52 (Suppl)

Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis

Mark C. Genovese¹, Joel M. Kremer², Cynthia E. Kartman³, Douglas E. Schlichting³, Li Xie³, Tara Carmack³, Carlos Pantojas⁴, Juan Sanchez Burson⁵, Hans-Peter Tony⁶, William L. Macias³, Terence P. Rooney³ and Josef S. Smolen⁷

Results. The odds ratios predominantly favored baricitinib over placebo and were generally similar to those in the overall study (3.4, 2.4 for ACR20 weeks 12 and 24, respectively). Significant quantitative interactions were observed for baricitinib 4 mg vs placebo at weeks 12 and 24: ACR20 by region (larger effect Europe) and CDAI ≤ 10 by disease duration (larger effect ≥ 10 years). No significant interactions were consistently observed for ACR20 by age; weight; disease duration; seropositivity; corticosteroid use; number of prior bDMARDs, TNF inhibitors or non-TNF inhibitors; or a specific prior TNF inhibitor. Treatment-emergent adverse event rates, including infections, appeared somewhat higher across groups with greater prior bDMARD use.

Overall Population	
2 mg	
4 mg	
No. of Prior bDMARDs	
<3	
≥3	
<3	
≥3	
No. of Prior TNFi	
1	
≥2	
1	
≥2	
Prior TNFi Treatment	
ETN, yes	
ETN, no	
ETN, yes	
ETN, no	
ADA, yes	
ADA, no	
ADA, yes	
ADA, no	
INFLIX, yes	
INFLIX, no	
INFLIX, yes	
INFLIX, no	
No. of Non-TNFi	
0	
≥1	
0	
≥1	
No. of TNFi Among Non-TN	
1	
≥2	
1	
≥2	

A horizontal number line with tick marks at 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, and 30. Below the line, a bracket spans from 0.2 to 1, labeled "Favors Placebo". Another bracket spans from 5 to 10, labeled "Favors Baricitinib".

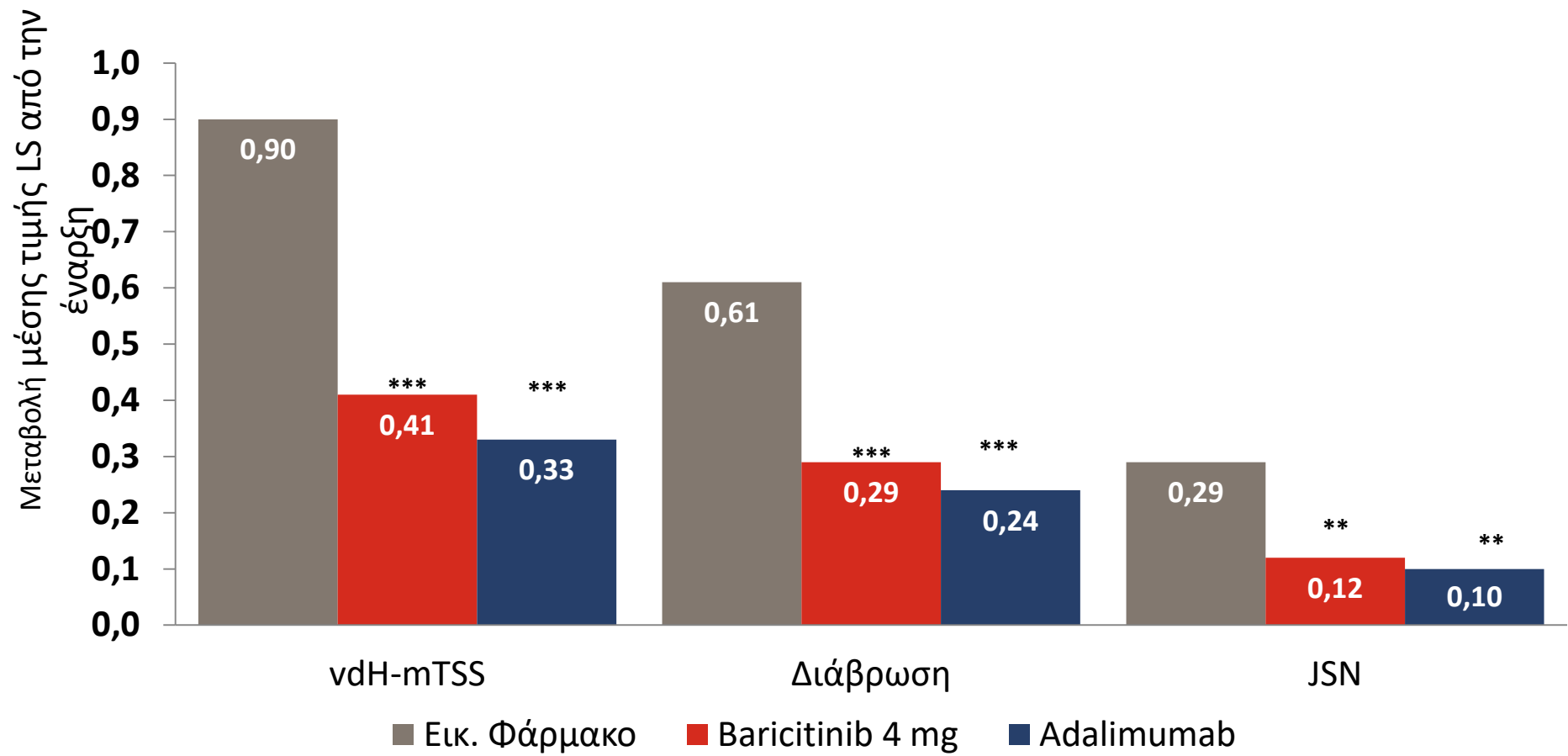
Αναστολή ακτινολογικής εξέλιξης



MTX-IR

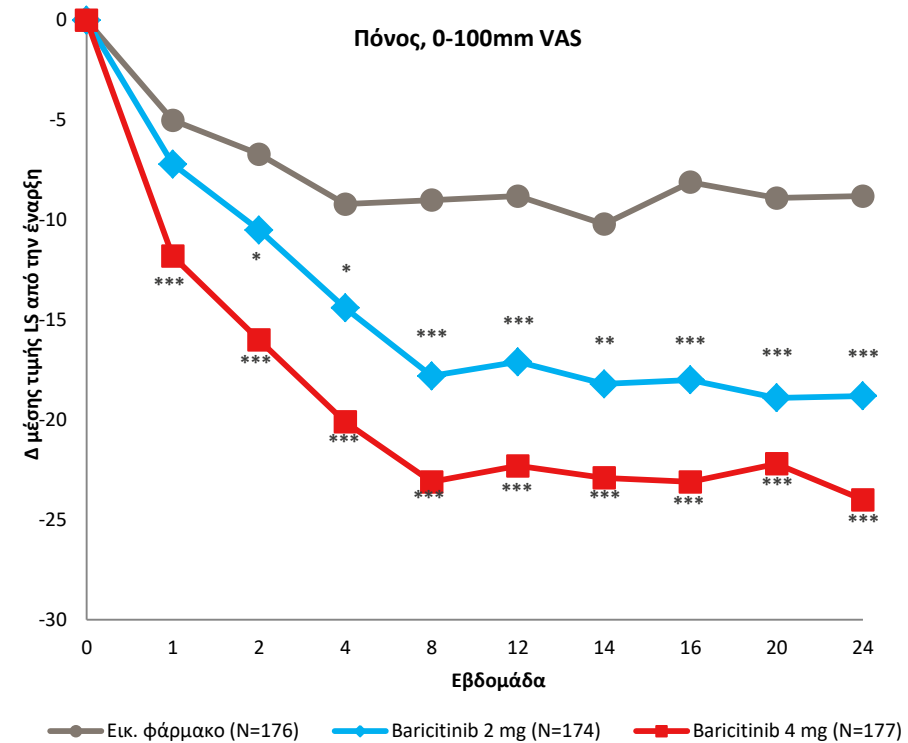
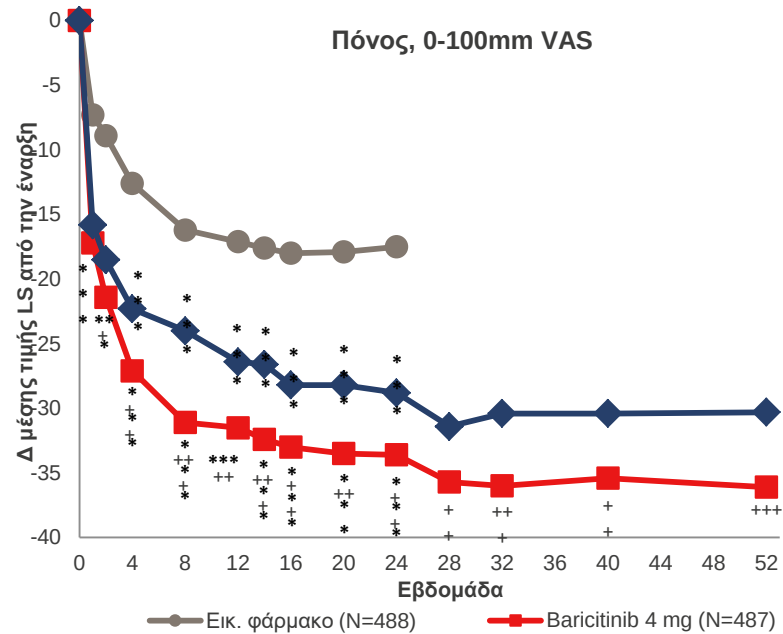
Εβδομάδα 24

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



Πόνος-Κόπωση

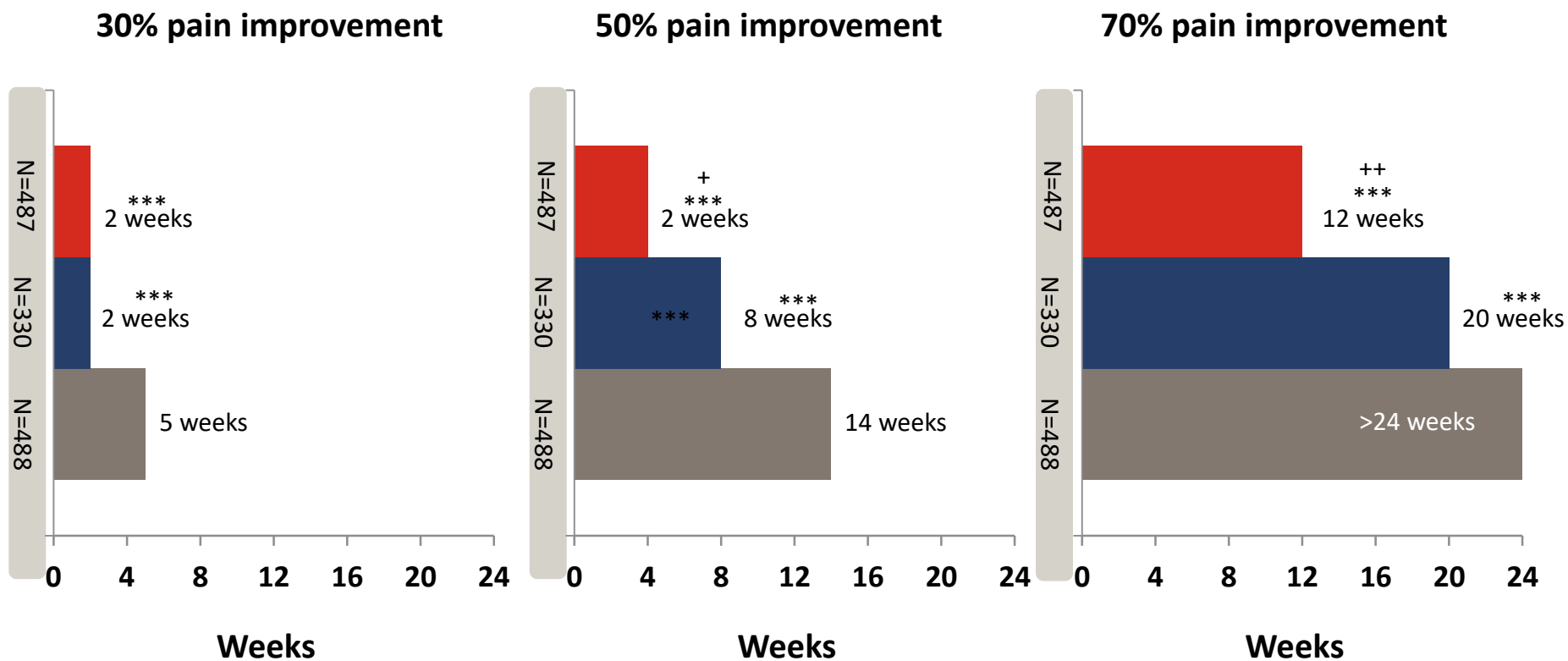
Πόνος VAS 0-100mm



Τιμή P (P-value) έναντι τιμής P (P-value) έναντι
 Εικονικού Φαρμάκου του Adalimumab
 *** $p \leq 0,001$ +++ $p \leq 0,001$
 ** $p \leq 0,01$ ++ $p \leq 0,01$
 * $p \leq 0,05$ + $p \leq 0,05$



Πόνος VAS -ταχύτερη βελτίωση



p-value vs. PBO
***p≤0.001

p-value vs. ADA
++p≤0.01; +p≤0.05

■ PBO ■ ADA 40-mg SC ■ BARI 4-mg

PROs: patient-reported outcomes

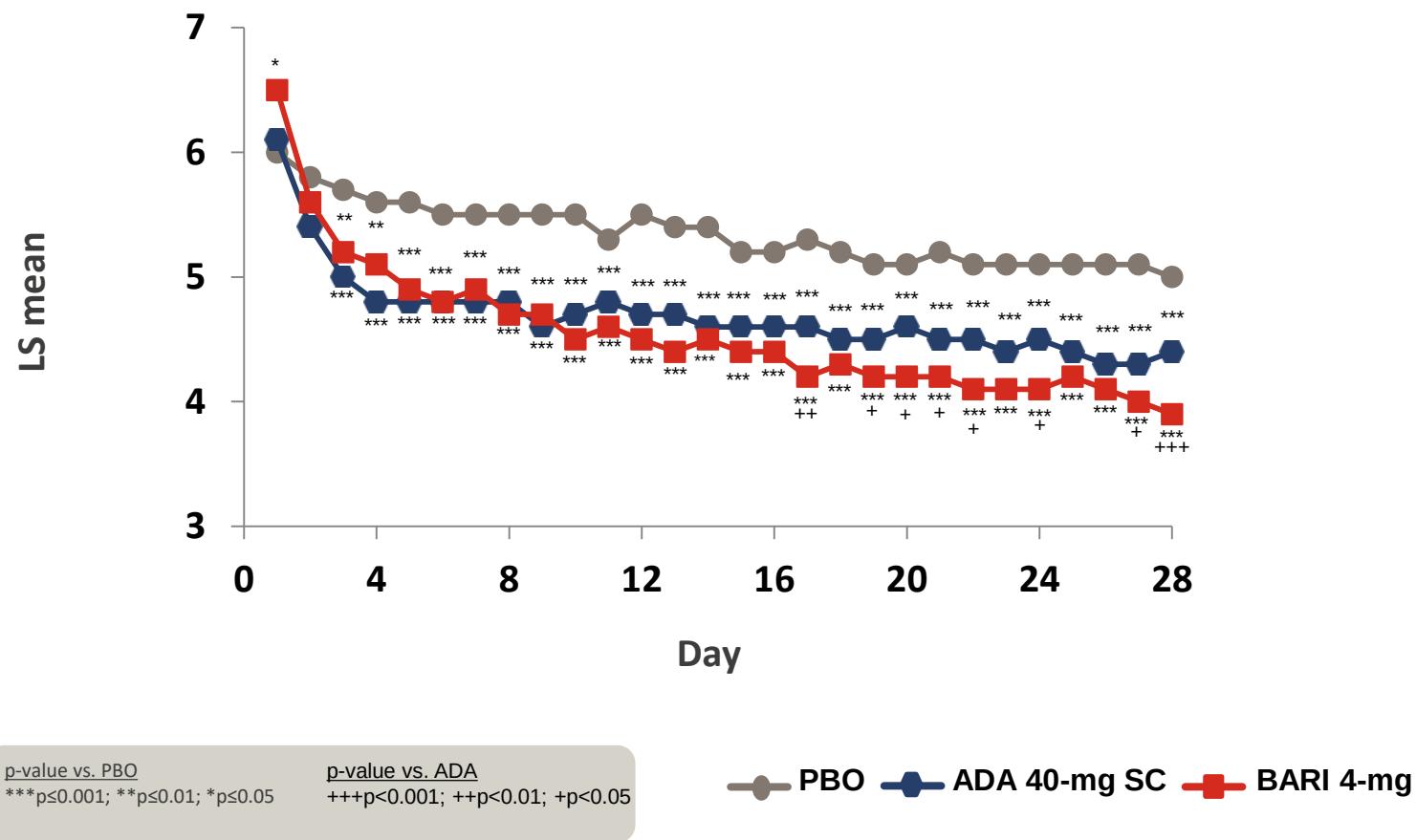
- Ηλεκτρονική καταγραφή σε καθημερινή βάση
- Συμπτώματα που δεν περιλαμβάνονται στους χρησιμοποιούμενους δείκτες

	RA-BEGIN ¹	RA-BEAM ²	RA-BUILD ³	RA-BEACON ⁴	RA-BEYOND ⁵
MJS duration, mins	✓	✓	✓	✓	✓
MJS severity, NRS		✓	✓		
Worst joint pain, NRS	✓	✓	✓	✓	
Worst tiredness, NRS	✓	✓	✓	✓	
FACIT-F	✓	✓	✓	✓	
SF-36	✓	✓	✓	✓	
EQ-5D	✓	✓	✓	✓	✓
WPAI-RA	✓	✓	✓	✓	
PROs assessed as part of the ACR response set					
HAQ-DI	✓	✓	✓	✓	✓
Patient global assessment of disease activity, VAS	✓	✓	✓	✓	✓
Pain, VAS	✓	✓	✓	✓	✓



MTX-IR

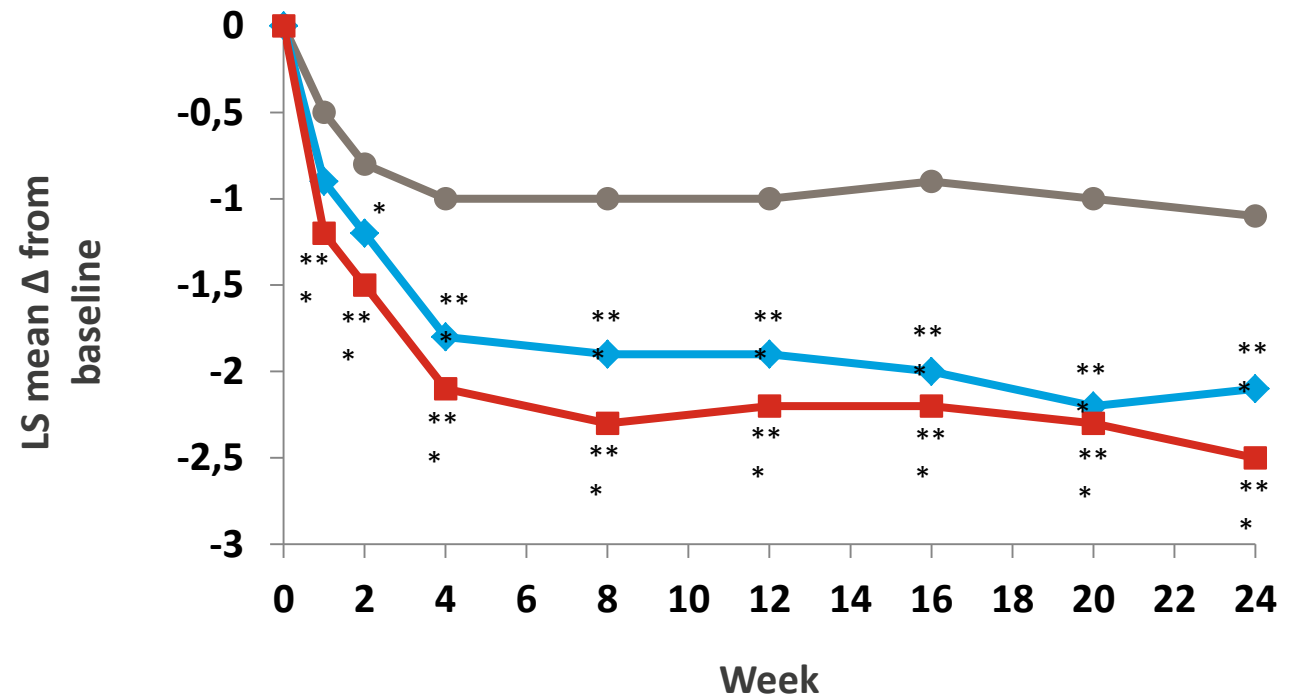
Worst Joint Pain





TNF-IR

Worst Joint Pain



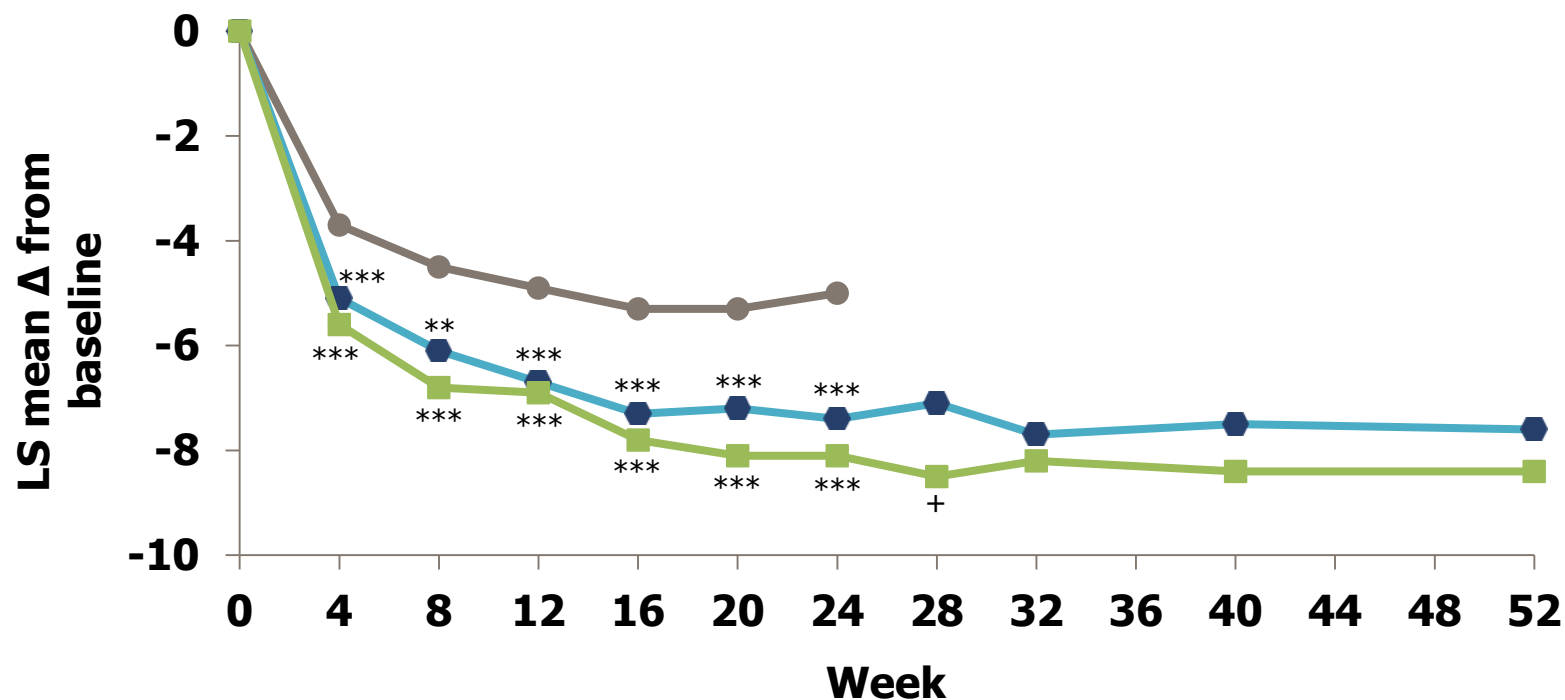
p-value vs. PBO
***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05

—●— PBO —◆— BARI 2-mg —■— BARI 4-mg

IR=inadequate responder; LS=least squares; TNFi=tumor necrosis factor inhibitor

1. Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76(4):694-700 (Suppl); 2. Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76(4):694-700

Κόπωση/FACIT-F



p-value vs. PBO

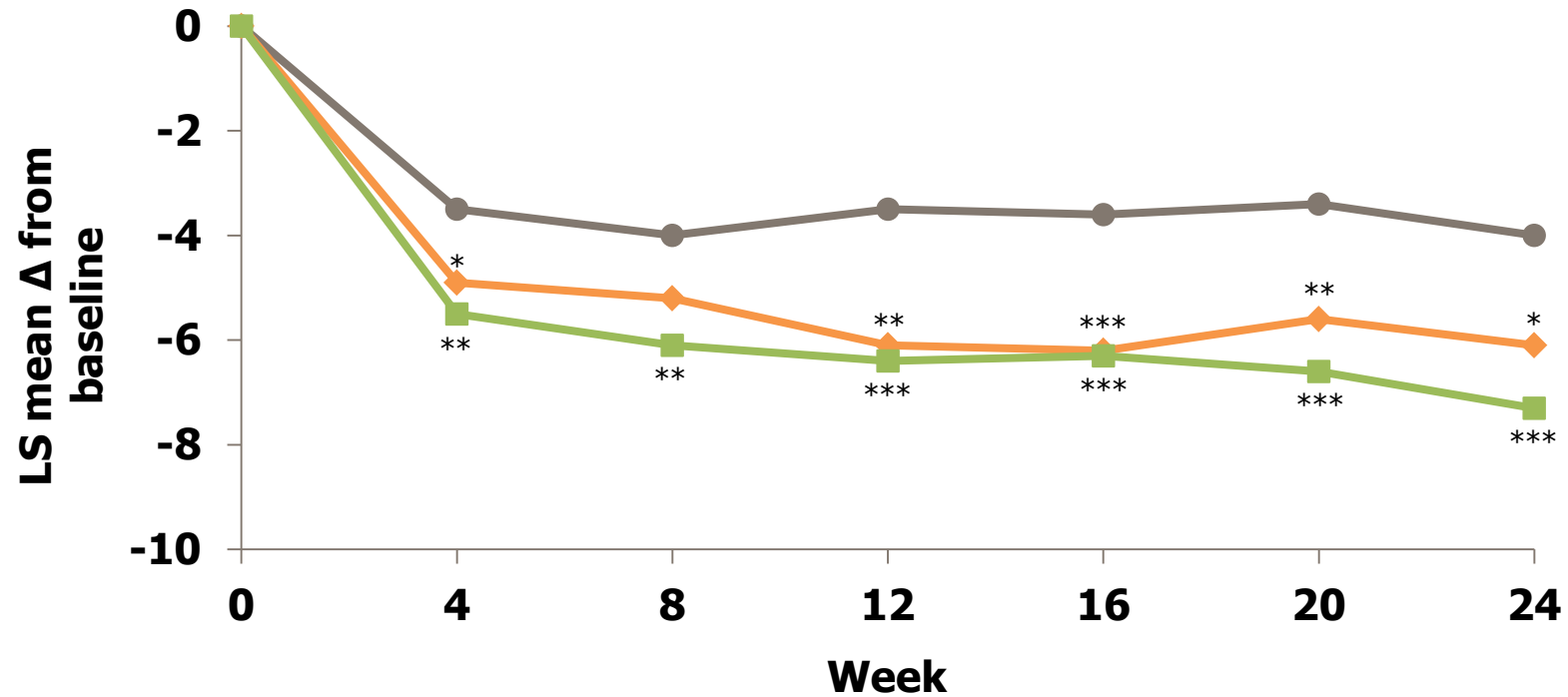
***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05

p-value vs. ADA

+++p≤0.001; ++p≤0.01; +p≤0.05

—●— **PBO** —■— **ADA** —■— **BARI 4-mg**

Κόπωση/FACIT-F



p-value vs. PBO

***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05

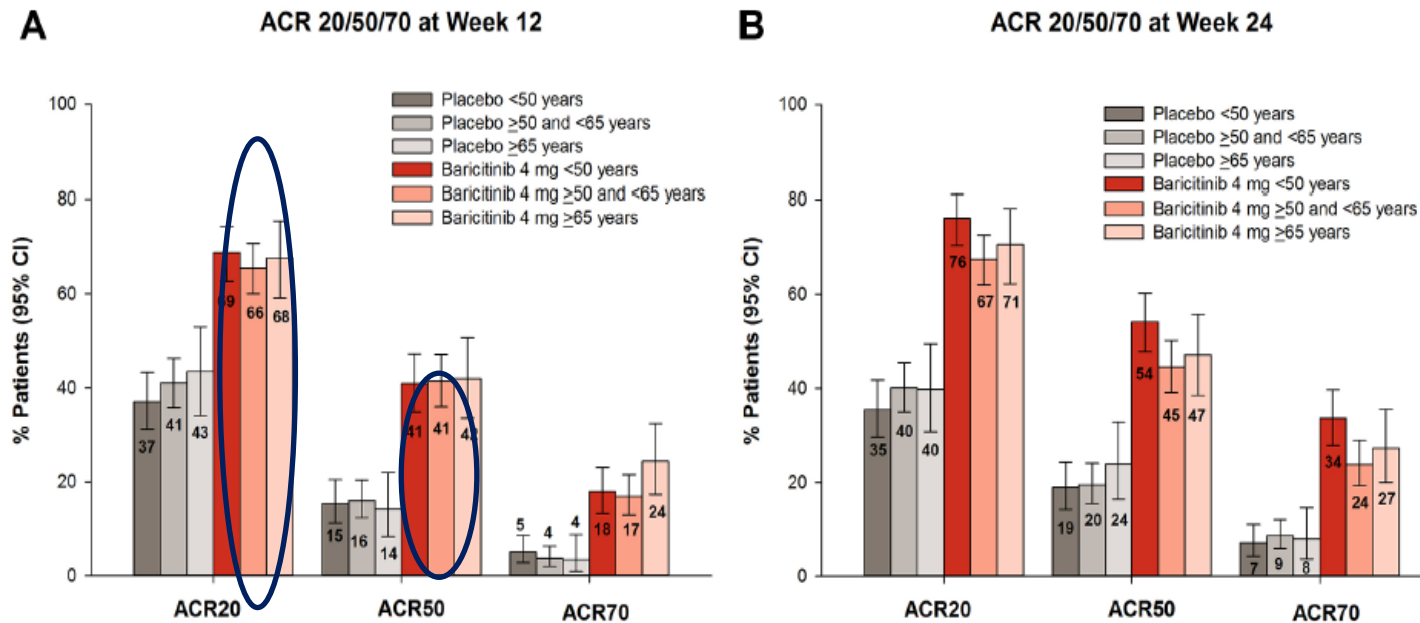
—●— PBO —◆— BARI 2-mg —■— BARI 4-mg

Ειδικές ομάδες ασθενών-ηλικιωμένοι

SHORT REPORT

Safety and efficacy of baricitinib
in elderly patients with
rheumatoid arthritis

Roy Fleischmann,¹ Jahangir Alam,² Vipin Arora,² John Bradley,²
Douglas E Schlichting,² David Muram,² Josef S Smolen³



RMD Open

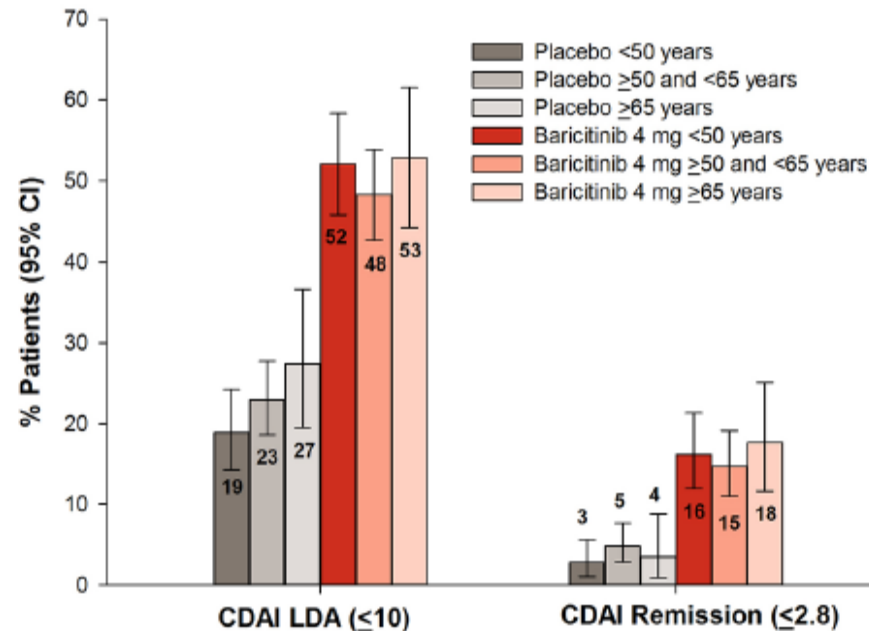
Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

SHORT REPORT

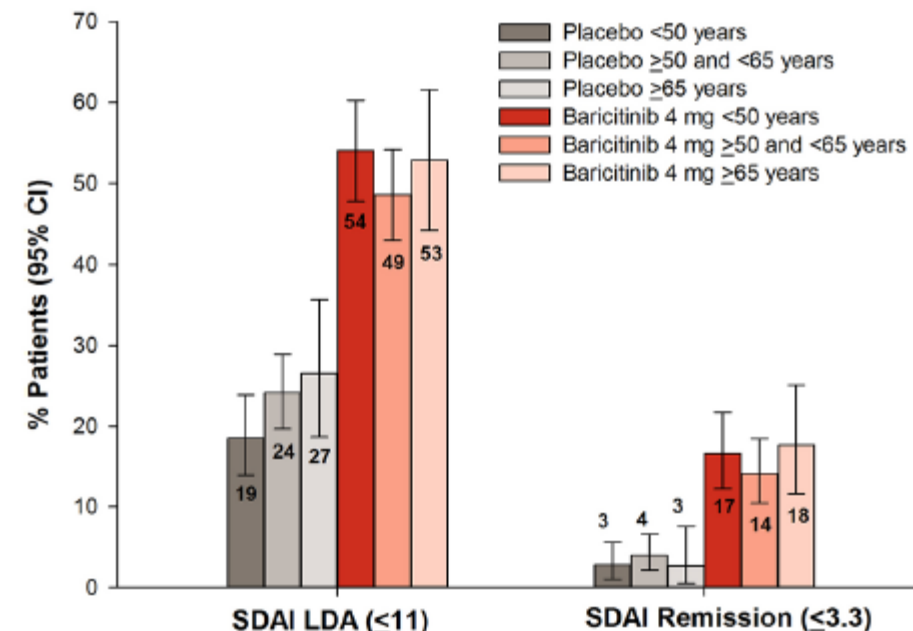
Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis

Roy Fleischmann,¹ Jahangir Alam,² Vipin Arora,² John Bradley,²
Douglas E Schlichting,² David Muram,² Josef S Smolen³

C CDAI Low Disease Activity/Remission at Week 24



D SDAI Low Disease Activity/Remission at Week 24



SHORT REPORT

**Safety and efficacy of baricitinib
in elderly patients with
rheumatoid arthritis**

Roy Fleischmann,¹ Jahangir Alam,² Vipin Arora,² John Bradley,²
Douglas E Schlichting,² David Muram,² Josef S Smolen³

Table 2 Safety at week 24

	<50 years		≥50 and <65 years		≥65 years	
	Placebo (n=254)	Baricitinib 4 mg (n=259)	Placebo (n=349)	Baricitinib 4 mg (n=319)	Placebo (n=113)	Baricitinib 4 mg (n=136)
Patients with ≥1 adverse event	212 (83.5)	229 (88.4)	326 (93.4)	296 (92.8)	111 (98.2)	135 (99.3)
Discontinuation from study due to adverse event or death*	6 (2.4)	6 (2.3)	14 (4.0)	18 (5.6)	7 (6.2)	12 (8.8)
Discontinuation from study for any reason	21 (8.3)	14 (5.4)	31 (8.9)	28 (8.8)	19 (6.8)	17 (12.5)
Death†	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.7)
Serious adverse event‡	10 (3.9)	8 (3.1)	11 (3.2)	15 (4.7)	12 (10.6)	12 (8.8)
Serious infections	4 (1.6)	3 (1.2)	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (1.8)	4 (2.9)
Cardiac disorders	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (1.8)	2 (1.5)
Patients with ≥1 infection	89 (35.0)	99 (38.2)	86 (24.6)	125 (39.2)	38 (33.6)	48 (35.3)
Herpes zoster	0	2 (0.8)	2 (0.6)	5 (1.6)	0	3 (2.2)

Ασφάλεια

Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment

Smolen JS The Journal of Rheumatology 2018;

	All BARI RA	Δεδομένα 6-μελετών Ελεγχόμενες με Placebo 0-24 Εβδομάδα ^a		Δεδομένα 4-μελετών, με LTE Παρατεταμένη σύγκριση δοσολογιών 2-mg vs. 4-mg ^b	
		Εικονικό φάρμακο	BARI 4-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
Έκθεση					
Αριθμός ασθενών	3492	1070	997	479	479
PY έκθεσης στη θεραπεία	6636.7	393.8	409.4	554.5	604.1
Μέση τιμή, ημέρες	760 (2.1 χρόνια)	166	169	257	342
Μακρότερη έκθεση, ημέρες	2019 (5.5 χρόνια)	235	211	1276	1991
Διακοπή θεραπείας ΑΕ, n (EAIR)	393 (5.8)	35 (8.9)	47 (11.5)	37 (6.6)	55 (8.9)
Θνητότητα, n (IR) [95% CI]	22 (0.33) [0.2-0.5]	2 (0.49) [0.1-1.8]	3 (0.72) [0.1-2.1]	1 (0.18) [0.00-1.0]	3 (0.49) [0.1-1.4]
Λοιμώξεις, n (IR) [95% CI]					
Σοβαρές Λοιμώξεις	194 (2.9) [2.5-3.4]	17 (4.2) [2.5-6.8]	16 (3.8) [2.2-6.2]	18 (3.3) [1.9-5.2]	29 (4.8) [3.2-6.9]
Έρπης ζωστήρας	212 (3.2) [2.8-3.7]	4 (1.0) [0.3-2.5]	18 (4.3)* [2.6-6.8]	15 (2.7) [1.5-4.5]	23 (3.8) [2.4-5.7]
Φυματίωση	10 (0.15) [0.07-0.27]	0	1 (0.2) [0.01-1.33]	0	6 (0.57) [0.21-1.23]

^aΔεδομένα από τη περίοδο θεραπείας έως την εβδομάδα 24, με δεδομένα μέχρι τη περίοδο διάσωσης/αλλαγής θεραπείας

^bΗ ανάλυση βασίζεται στην as-treated μέθοδο (τα δεδομένα της διάσωσης ή της τιτλοποίησης εξαιρούνται)

*p<0.05 for BARI 4-mg vs. Εικονικό φάρμακο

Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment

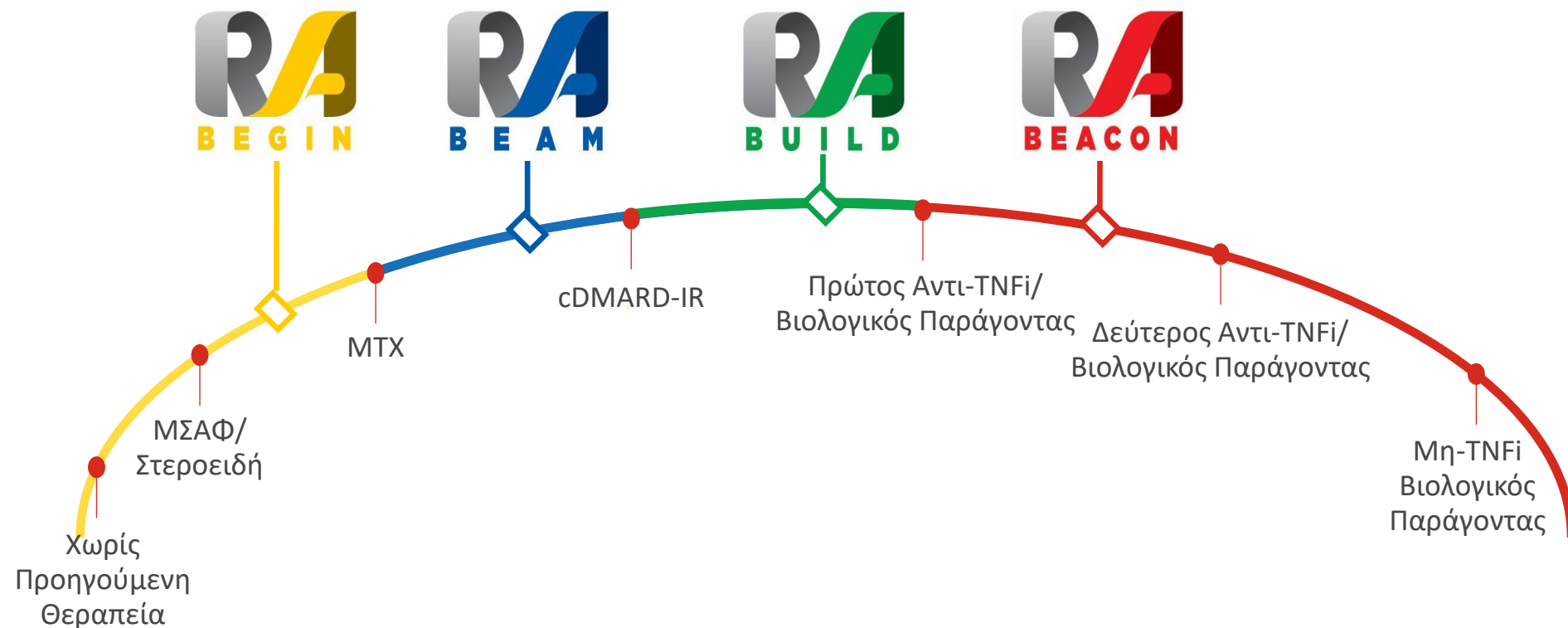
Χωρίς διαφορά από εικονικό φάρμακο

- Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα
- Κακοήθειες(εκτός μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος)

Διαφορά από εικονικό φάρμακο

- DVT/PE
- Εργαστηριακές διαταραχές
 - ↑ LDL/HDL
 - ↑ Κρεατινίνης
 - ↓ Ουδετεροφίλων
 - ↑ CPK,AST,ALT

Αποτελεσματικότητα σε Όλους τους Πληθυσμούς Ασθενών με ΡΑ



1. Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:506-17
2. Taylor PC, et al. *N Engl J Med* 2017;376:652-62

3. Dougados M. et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95
4. Genovese MC, et al. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52



Κλινικά σχετικές παράμετροι έκβασης

- Ανταπόκριση ACR
- LDA/ύφεση
- Αναστολή δομικής βλάβης αρθρώσεων

- MTX σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
- Adalimumab σε ασθενείς με MTX-IR

Σωματική λειτουργία και PRO

- Πρωινή δυσκαμψία
- Κόπωση
- Πόνος

Αποτελεσματικότητα

Ανωτερότητα

Βελτίωση

Συμπεράσματα

- Παρά την πρόοδο στην ΡΑ παραμένουν ανεκπλήρωτες ανάγκες σε κλινικό επίπεδο.
- Δύσκολα διαχειρίσιμο ποσοστό ασθενών.
- Οι νέες θεραπευτικές επιλογές ενδεχομένως να αποτελέσουν μια αποτελεσματική λύση σε συνδυασμό με ένα ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας.
- Περαιτέρω έρευνα για ειδικές ομάδες και εξατομικευμένες θεραπείες