



Οι προσδοκίες από την έλευση του Baricitinib (αναστολέας JAK STAT) στη θεραπεία της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας



Συνέδριο ΕΠΕΜΥ
2020

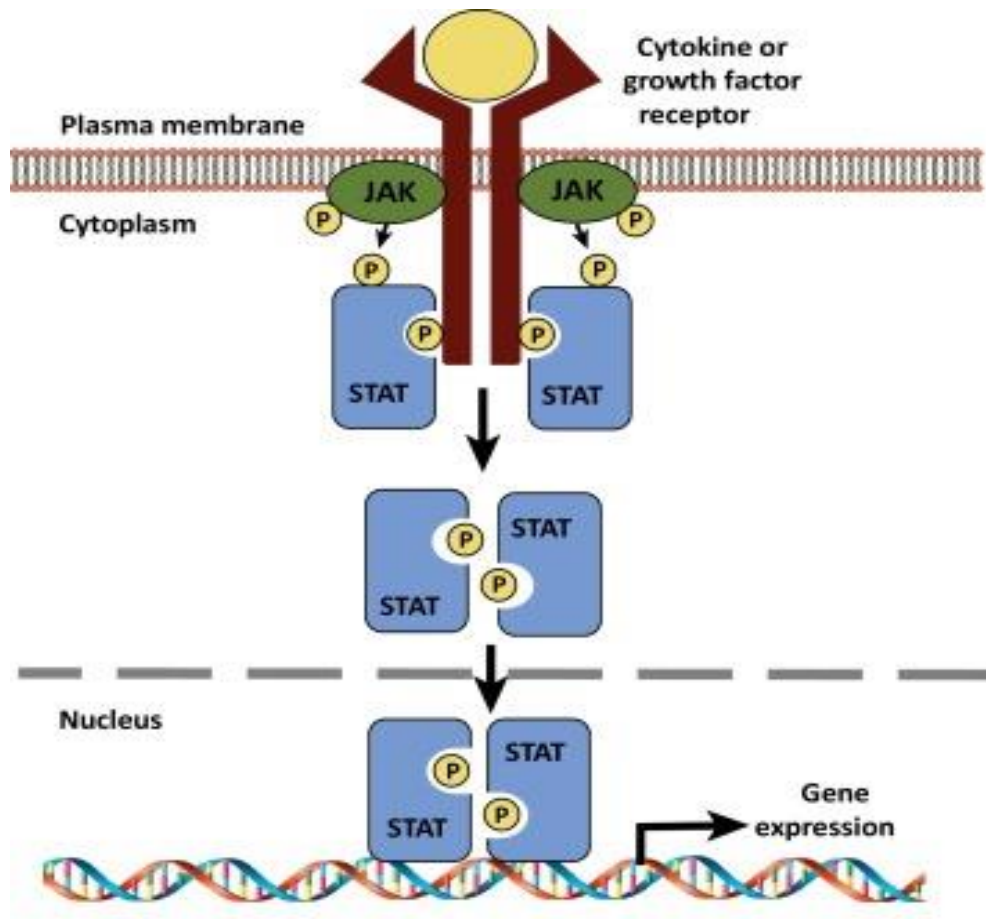
Δαούσης Δημήτρης
Αναπλ Καθηγητής
Παθολογίας/Ρευματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Disclosures

Τιμητική αμοιβή για την ομιλία

Τιμητική αμοιβή για ομιλίες και συμμετοχή σε advisory boards από τις εταιρείες UCB, Pfizer, Novartis, BMS, MSD, Jansen, Abbvie

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

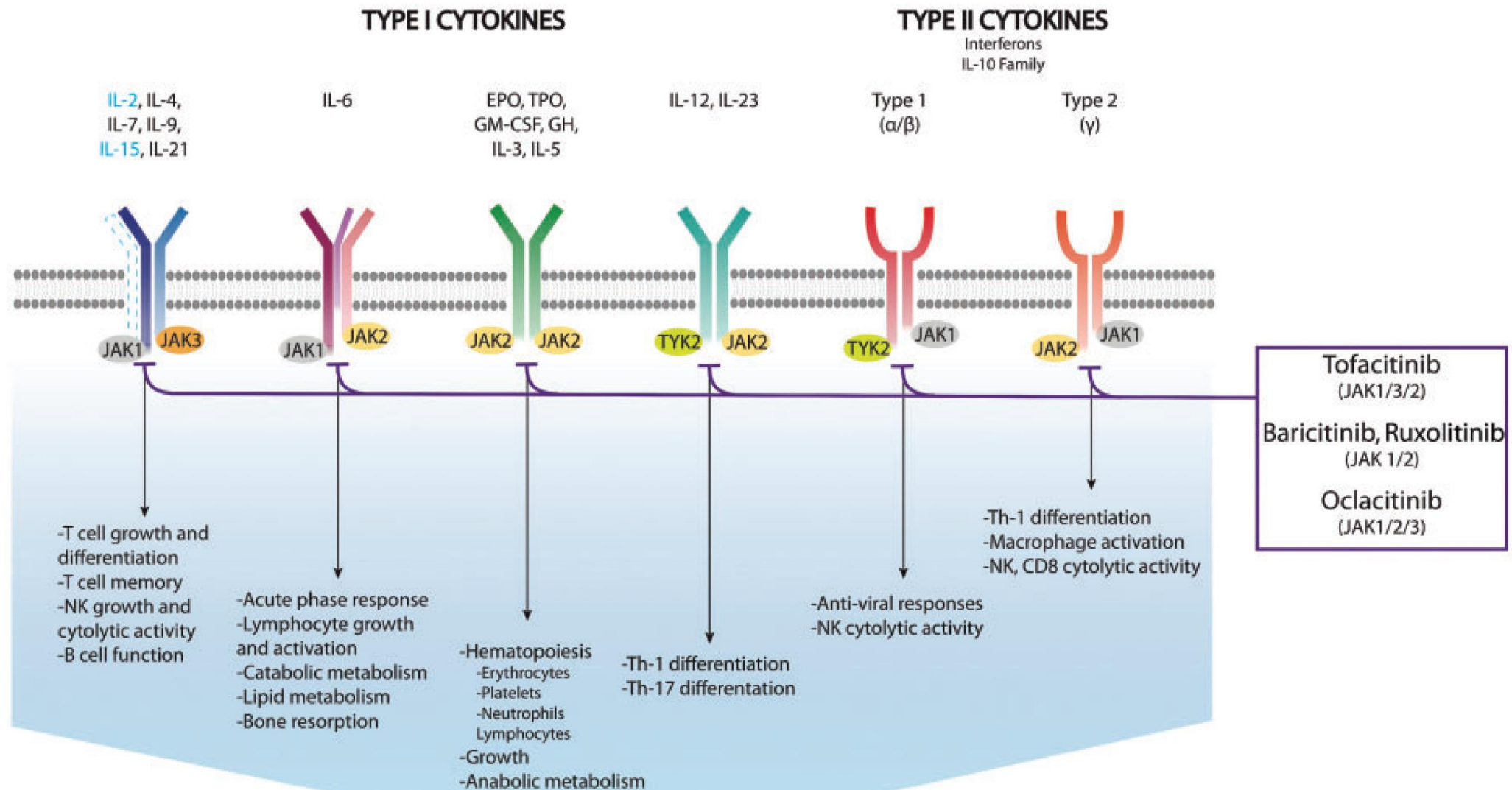
Κυτταροκίνες γ-αλυσίδα ²	IFN-γ	IL-10 IL-22	IL-12 IL-23	IL-6 IL-11	EPO TPO GM-CSF
STAT 1, 3, 5, 6	STAT 1, 3, 5	STAT 1, 3, 5	STAT 3, 4	STAT 1, 3, 5	STAT 5

Κόκκινο = επικρατέστερες STAT

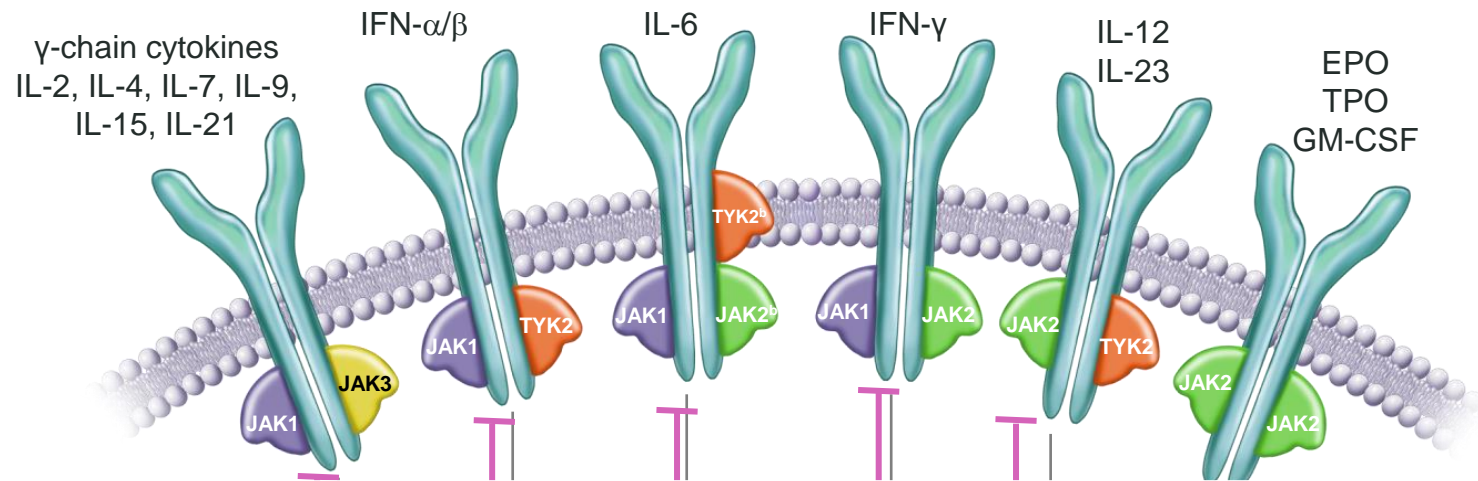
Η μελλοντική έρευνα μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη επιδράσεων της αναστολής JAK σε διαφορετικούς ασθενείς και να επιτρέψει στους γιατρούς να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με το ποιο ζεύγος JAK πρέπει να στοχεύουν σε κάθε ασθενή⁴

Ποιό μόριο JAK να στοχεύσουμε?

FIG. 2 JAK usage and putative relationship to adverse events



Current JAK inhibitors target different receptors based on their selectivity¹⁻⁴



Inhibitor	IC ₅₀ , nM ⁵				tofacitinib JAK 1,3,2 baricitinib Jak 1,2
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	
Tofacitinib	15	77	55	489	↓
Baricitinib	4	7	787	61	

FUNCTION ^{1,4}	JAK1 / JAK3	JAK1 / TYK2	JAK1 / JAK2 / TYK2	JAK1 / JAK2	JAK2 / TYK2	JAK2 / JAK2
	<ul style="list-style-type: none"> • Growth / maturation lymphoid cells • Differentiation / homeostasis T cells, NK cells • B-cell class switching • Inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiviral • Inflammation • Antitumor 	<ul style="list-style-type: none"> • Naïve T-cell differentiation • T-cell homeostasis • Inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiviral • Inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Innate immunity • Differentiation/proliferation of Th17 cells • Inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Erythropoiesis • Myelopoiesis • Megakaryocyte / platelet production • Growth • Mammary development

1. O'Sullivan LA et al. *Mol Immunol.* 2007;44(10):2497-2506; 2. Ghoreschi K et al. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-287; 3. Sanjabi S et al. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(4):447-453; 4. Vijayakrishnan L et al. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(1):25-34; 5. Gadina M. et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016 January; 68(1): 31–34. doi:10.1002/art.39463.

EPO, erythropoietin; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN, interferon; IL, interleukin; JAK, janus kinase; TYK, tyrosine kinase; TPO, thrombopoietin.

Οι Πιο Σημαντικές Πτυχές της Υγείας για τους Ασθενείς με ΡΑ

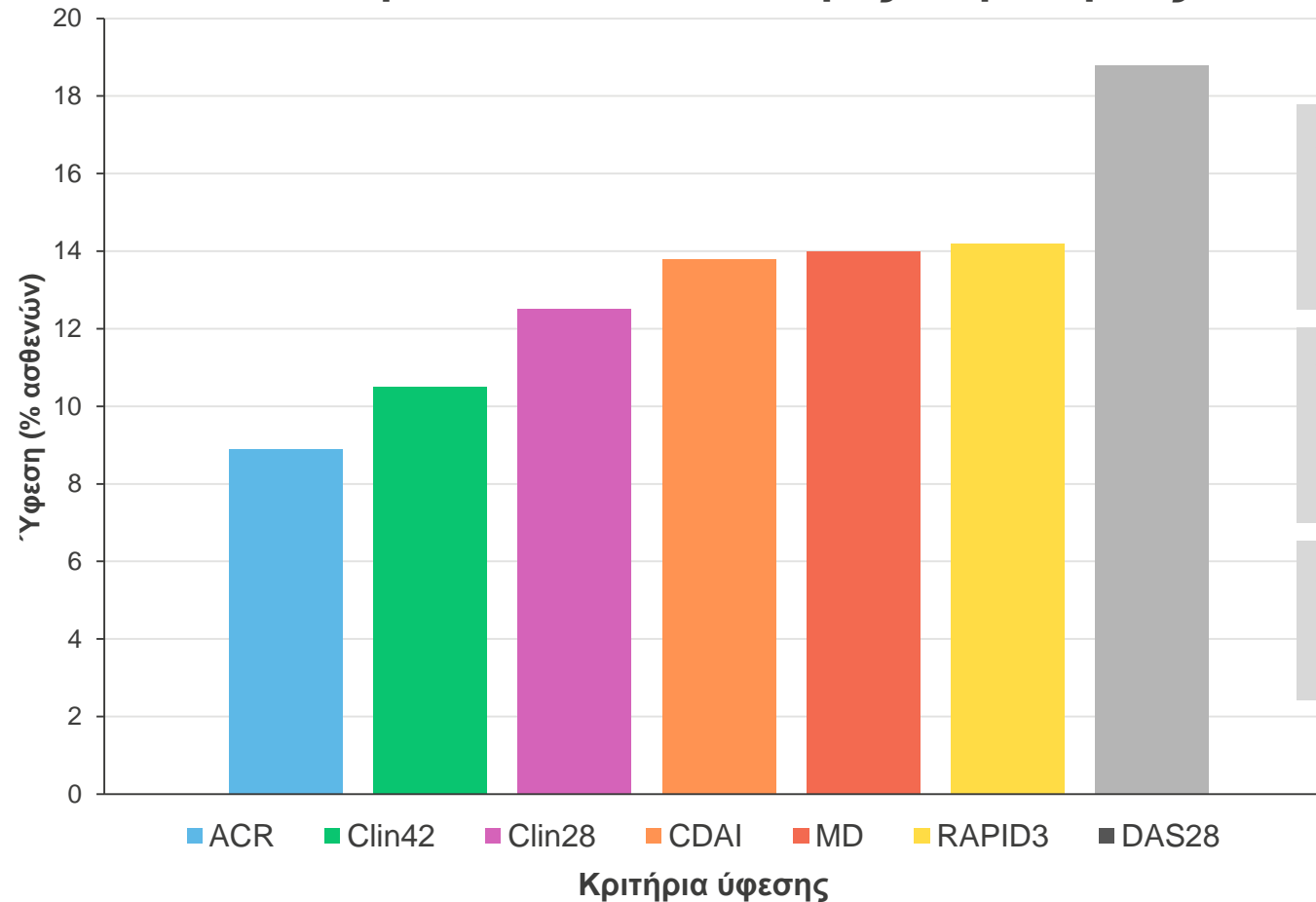
Πόνος, Λειτουργική Αναπηρία, Κόπωση

Πτυχές υγείας ^α	Σειρά σπουδαιότητας με βάση τη διάμεση κατάταξη
Πόνος	1
Λειτουργική αναπηρία	2
Κόπωση	3
Ύπνος	4
Αντιμετώπιση των δυσκολιών	5
Σωματική ευεξία	5
Συναισθηματική ευεξία	5
Ικανοποίηση από την υγειονομική φροντίδα	5
Αίσθηση των ασθενών ότι επιβαρύνουν τους άλλους	9
Άγχος	9

^αΟι 10 πιο σημαντικές πτυχές της υγείας (κατάταξη με βάση τις αναφορές 96 ασθενών από 10 ευρωπαϊκές χώρες)

Τα Ποσοστά Ύφεσης Παραμένουν Χαμηλά σε Όλα τα Κριτήρια^α

Μελέτη QUEST RA - 22 Χώρες Παγκοσμίως¹



♦ <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

^αΣυνολικά μη διορθωμένα ποσοστά ύφεσης σύμφωνα με διαφορετικούς ορισμούς στη μελέτη QUEST-RA. Μελέτη Σειριακής Ανάλυσης Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας του Νοσοκομείου Brigham and Women's.

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

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

Baricitinib

Ένδειξη

Το Baricitinib ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs). Το Baricitinib μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη

Baricitinib

Βασικά Χαρακτηριστικά¹⁻⁵

Από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας JAK1/JAK 2 με αναστρέψιμη δράση¹⁻⁵

- ♦ Εξαιρετική δραστικότητα και εκλεκτικότητα για τις κινάσες JAK1 και JAK2
- ♦ Χαμηλότερη δραστικότητα για τις κινάσες JAK3 ή TYK2

Ταχεία απορρόφηση με λίγες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις^{1,5}

- ♦ Η συνιστώμενη δόση είναι 4 mg QD. Για κάποιους ασθενείς μπορεί να είναι αποδεκτή

Το Baricitinib είναι ανώτερη από τις συνήθεις θεραπείες

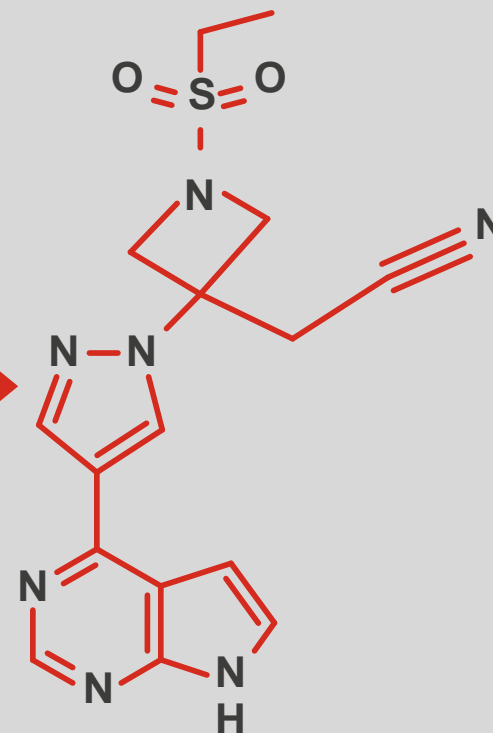
- ♦ MTX σε Ασθενείς που Δεν έχουν Λάβει Προηγούμενη Θεραπεία με MTX
- ♦ Adalimumab σε Ασθενείς με MTX-IR

Πρώιμη εμφάνιση οφέλους

- ♦ Όφελος παρατηρήθηκε ήδη από την 1^η εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας

Νεφρική κάθαρση¹

- ♦ Το 64% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα



Baricitinib

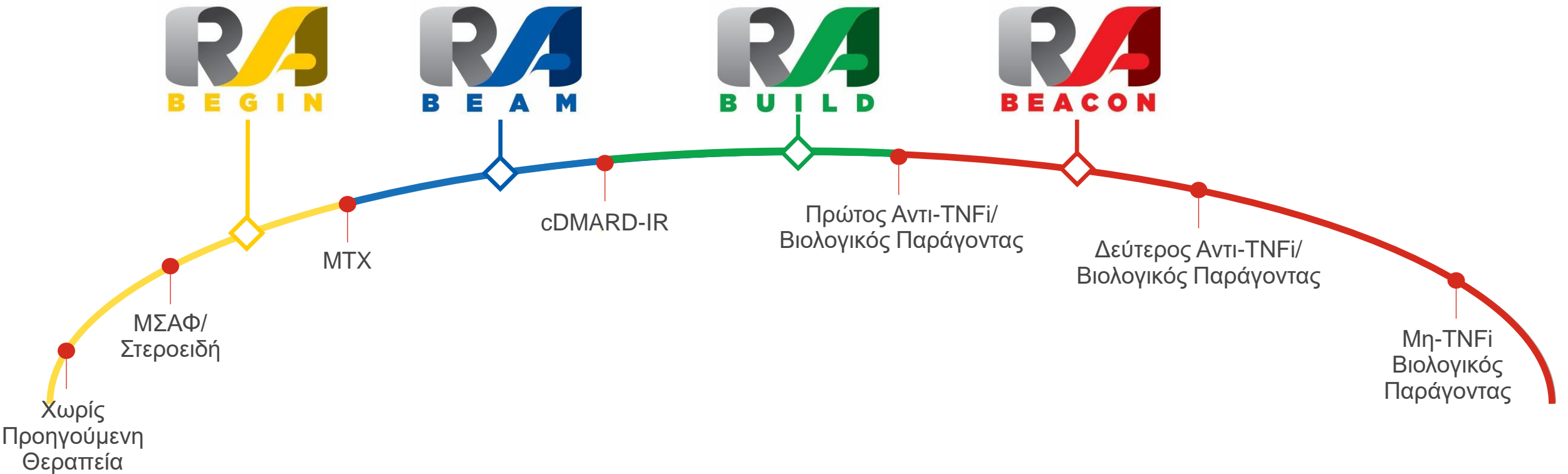
1. Shi JG et al. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:1354-61

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

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

5. Baricitinib SPC

Αποτελεσματικότητα σε Όλους τους Πληθυσμούς Ασθενών με RA



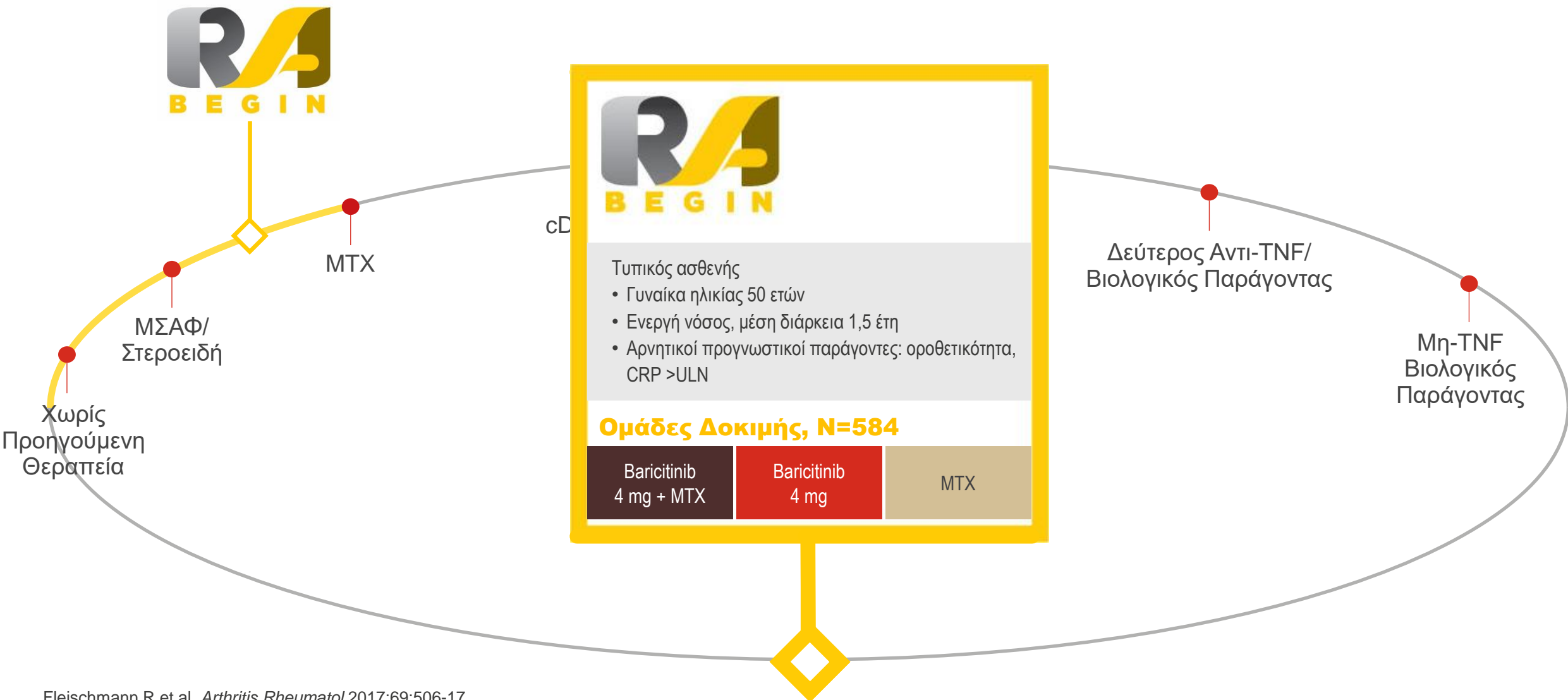
1. Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:506-17
2. Taylor PC, et al. *N Engl J Med* 2017;376:652-62

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

Μελέτη RA-BEGIN

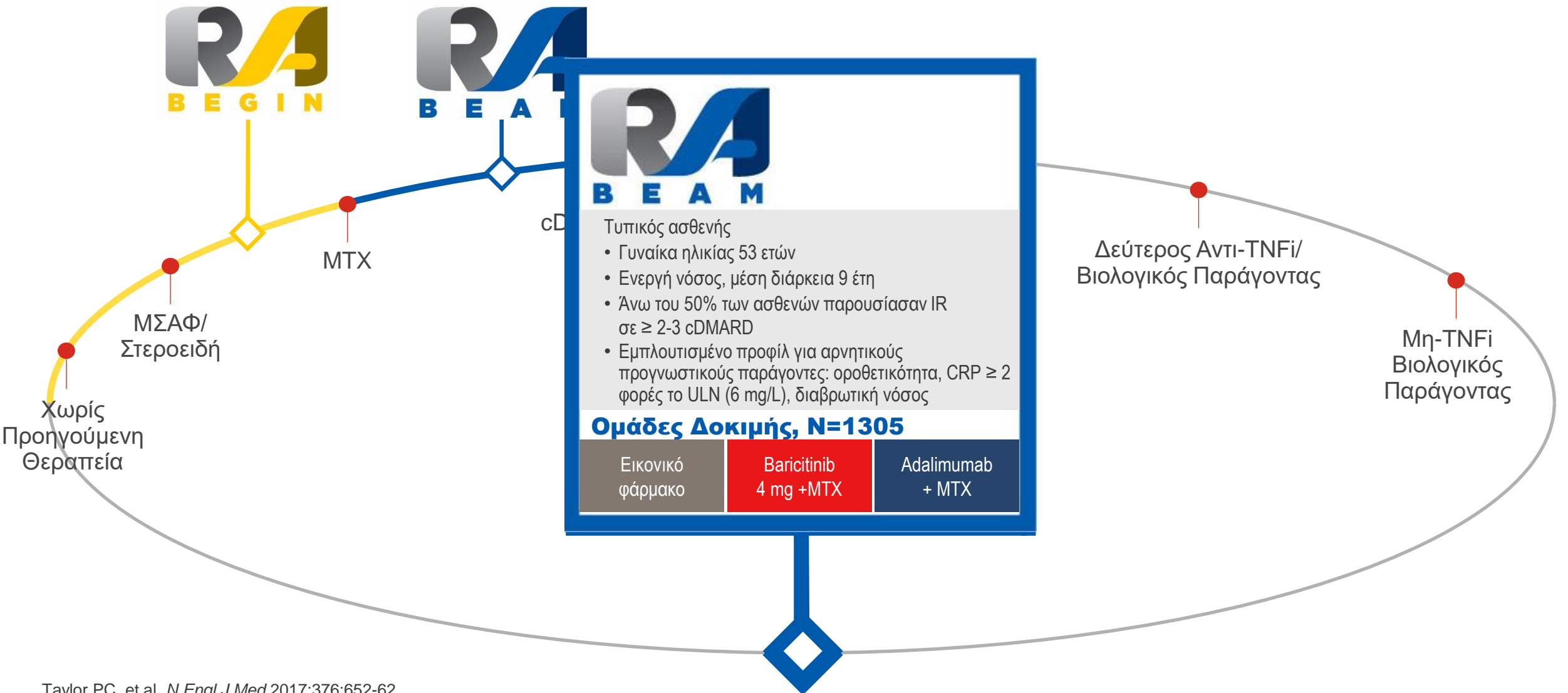
Baricitinib έναντι MTX (Καθόλου/Περιορισμένη Προηγούμενη Λήψη MTX)

Εκτός εγκεκριμένης ένδειξης- Περιλαμβάνει csDMARDs naïve ασθενείς



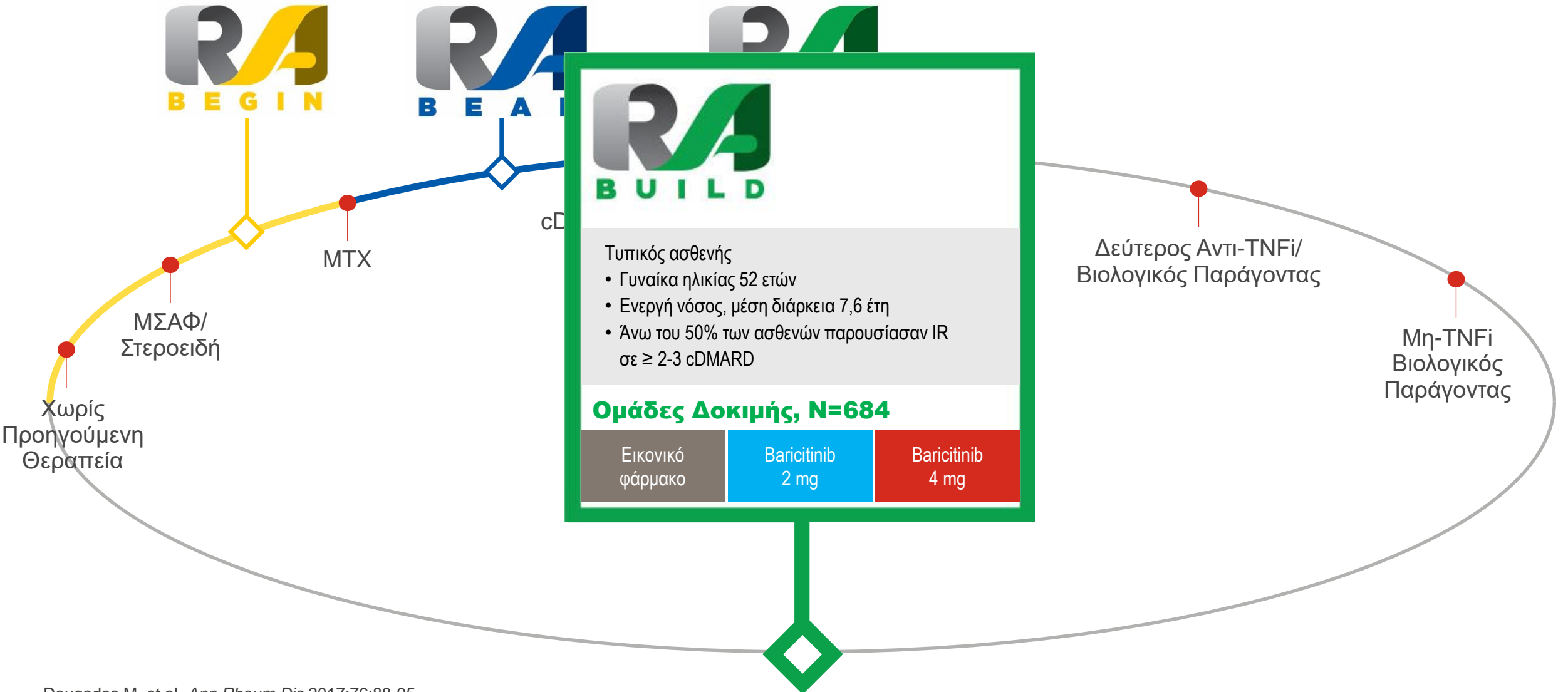
Μελέτη RA-BEAM

Baricitinib + MTX έναντι Adalimumab + MTX (MTX IR)



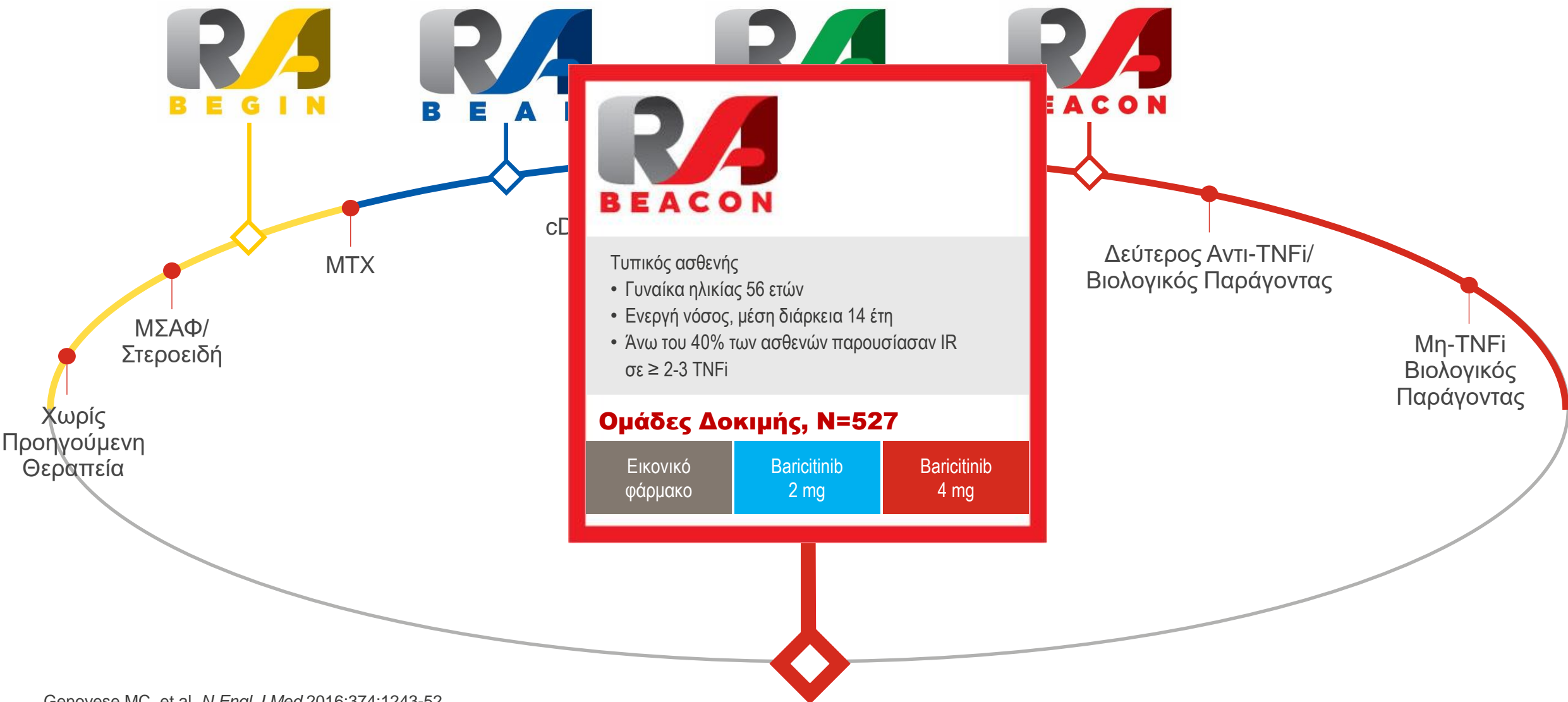
Μελέτη RA-BUILD

Baricitinib έναντι Εικονικού Φαρμάκου (cDMARD IR)



Μελέτη RA-BEACON

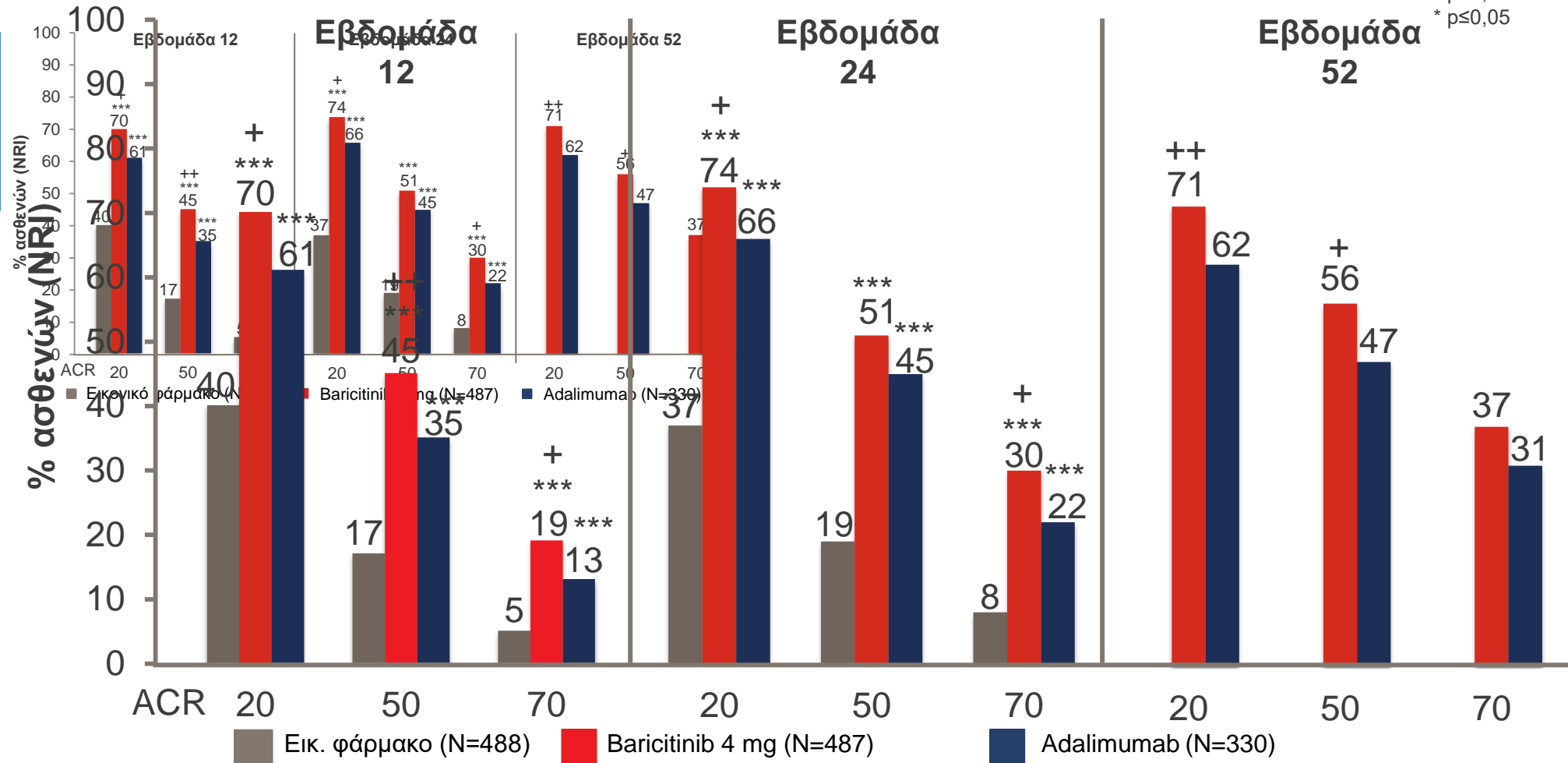
Baricitinib έναντι Εικονικού Φαρμάκου (TNFi IR)



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

Σταθερή Αποτελεσματικότητα του Baricitinib σε Όλους τους Πληθυσμούς Ασθενών

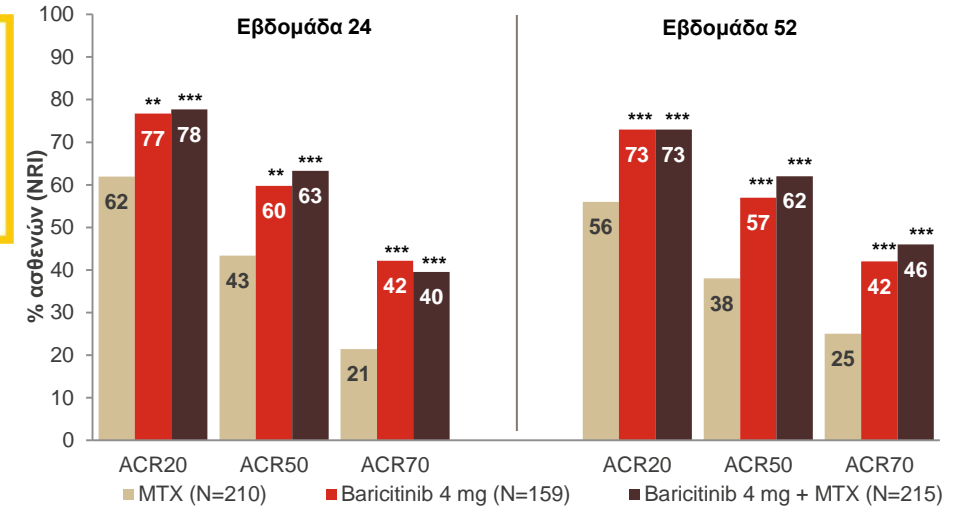
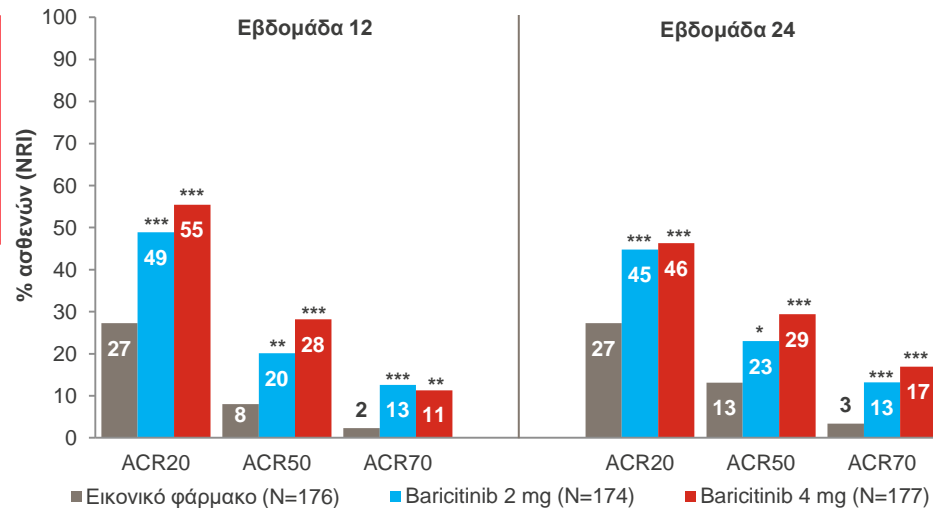
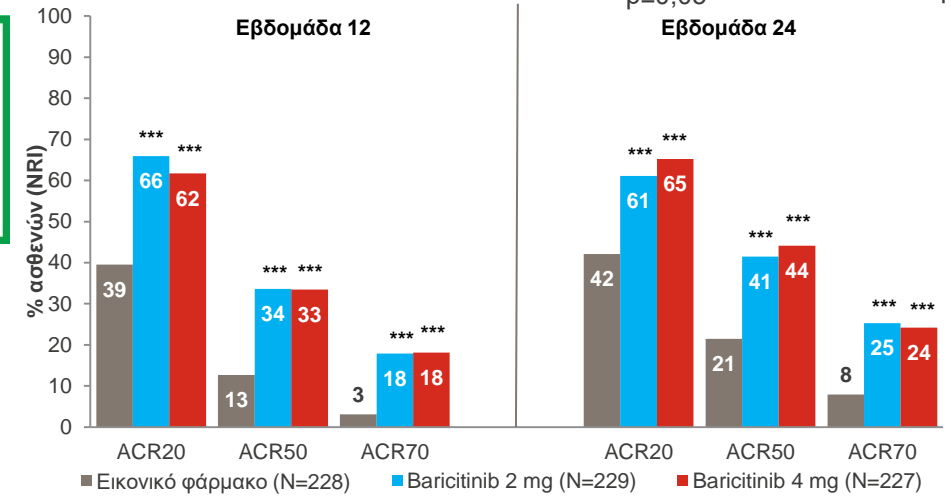
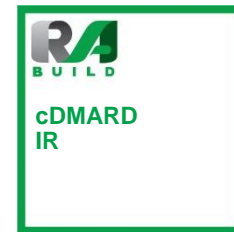
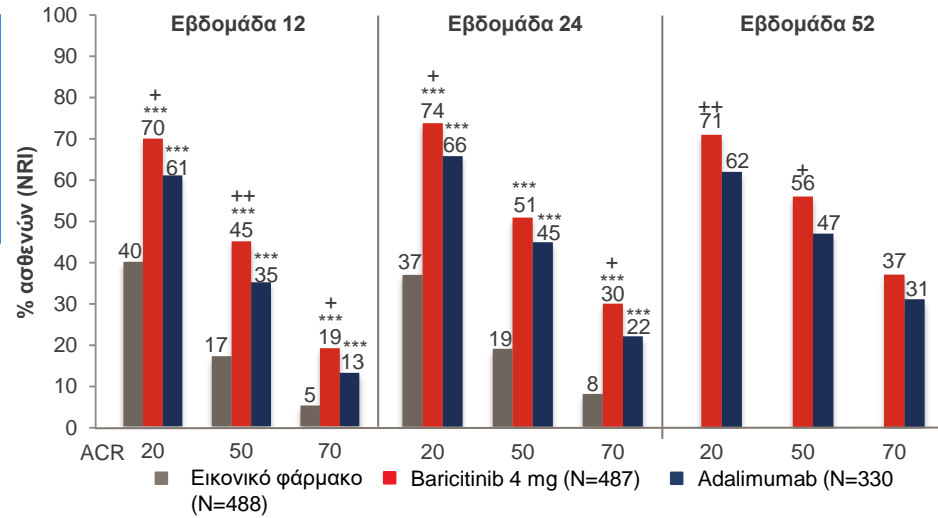
Αναπόκριση Σύμφωνα με το ACR

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



1. Taylor PC, et al. *N Engl J Med* 2017;376:652-62
2. Dougados M. et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95

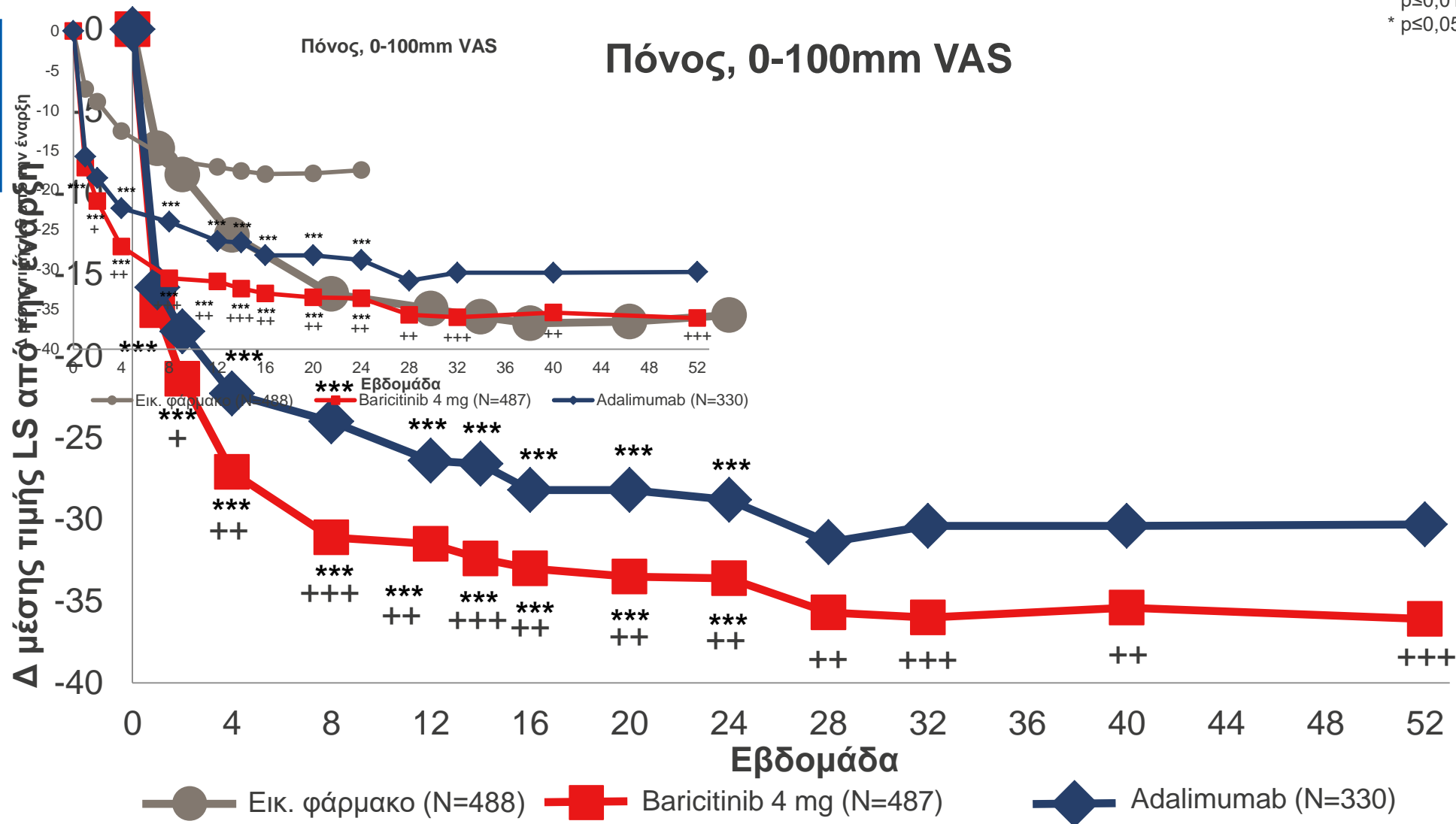
3. Genovese MC, et al. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52
4. Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:506-17

Το Baricitinib Επέδειξε Στατιστικά Σημαντικά Αποτελέσματα έναντι του Adalimumab σε Ανεπαρκώς Ανταποκριθέντες στην MTX Ασθενείς

Πόνος

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

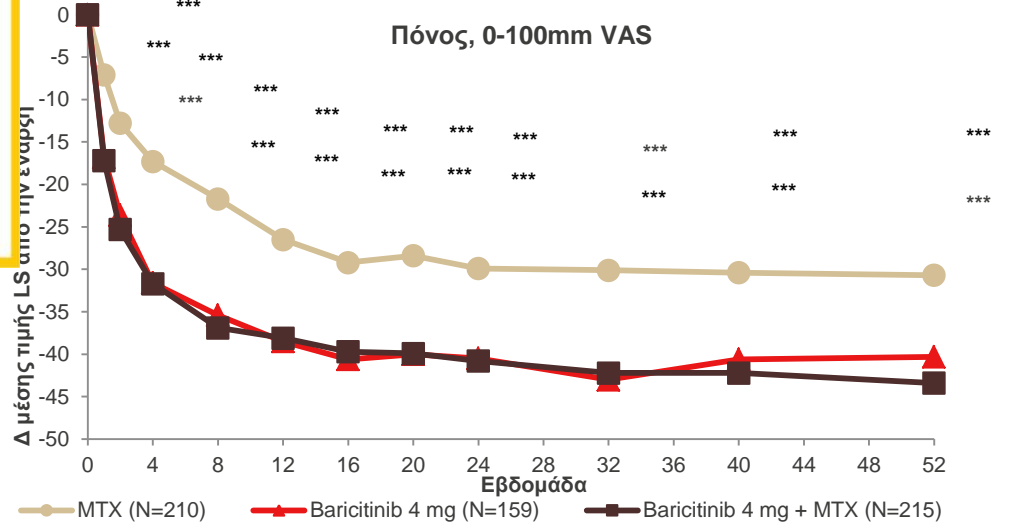
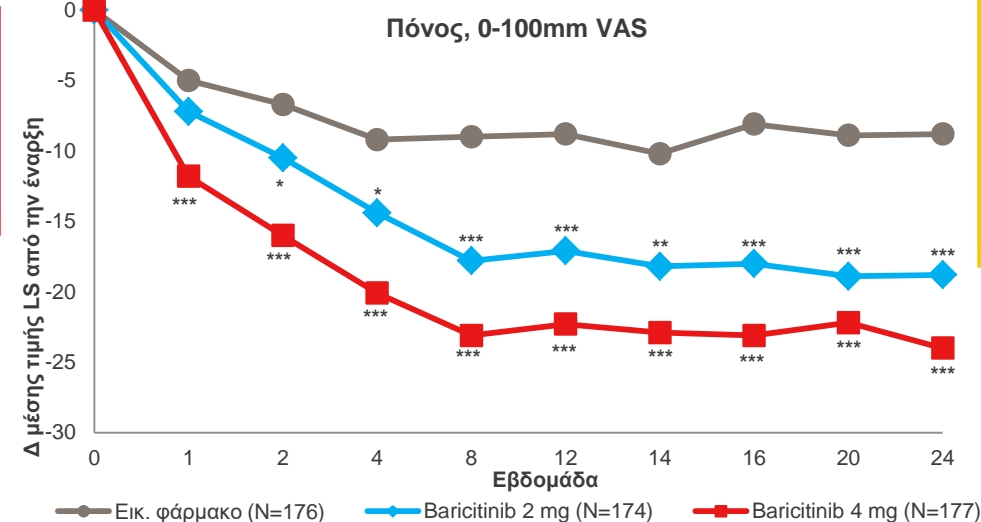
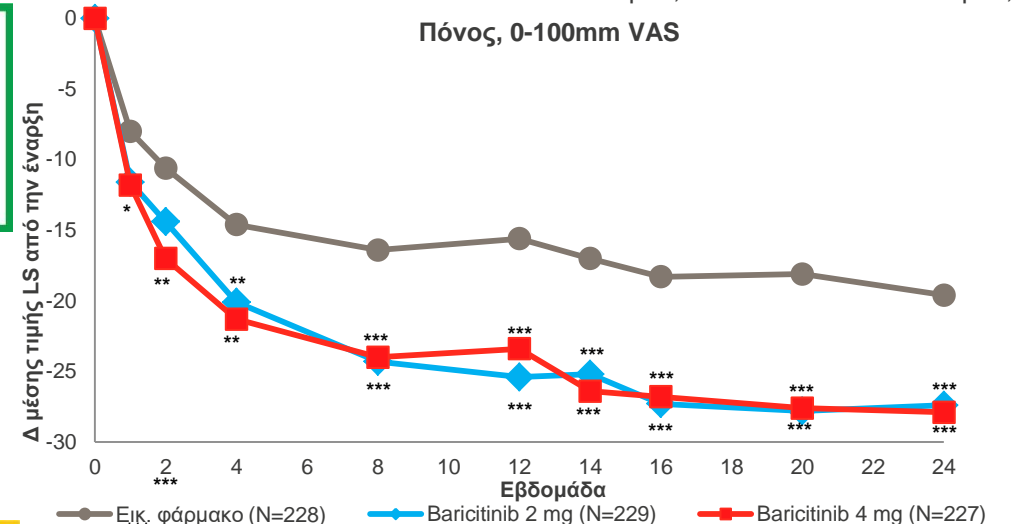
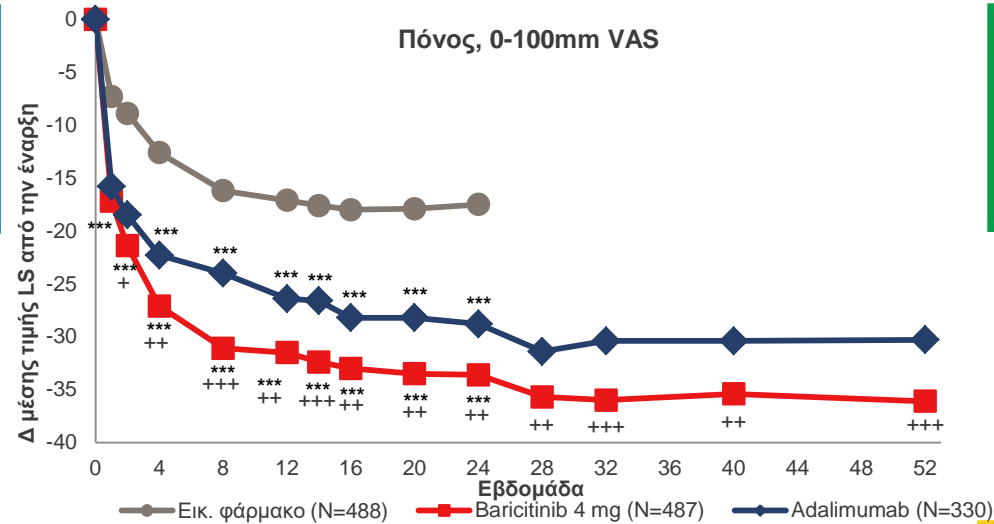


Σταθερή Αποτελεσματικότητα του Baricitinib σε Όλους τους Πληθυσμούς Ασθενών

Πόνος

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



1. Taylor PC, et al. *N Engl J Med* 2017;376:652-62
2. Dougados M. et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95

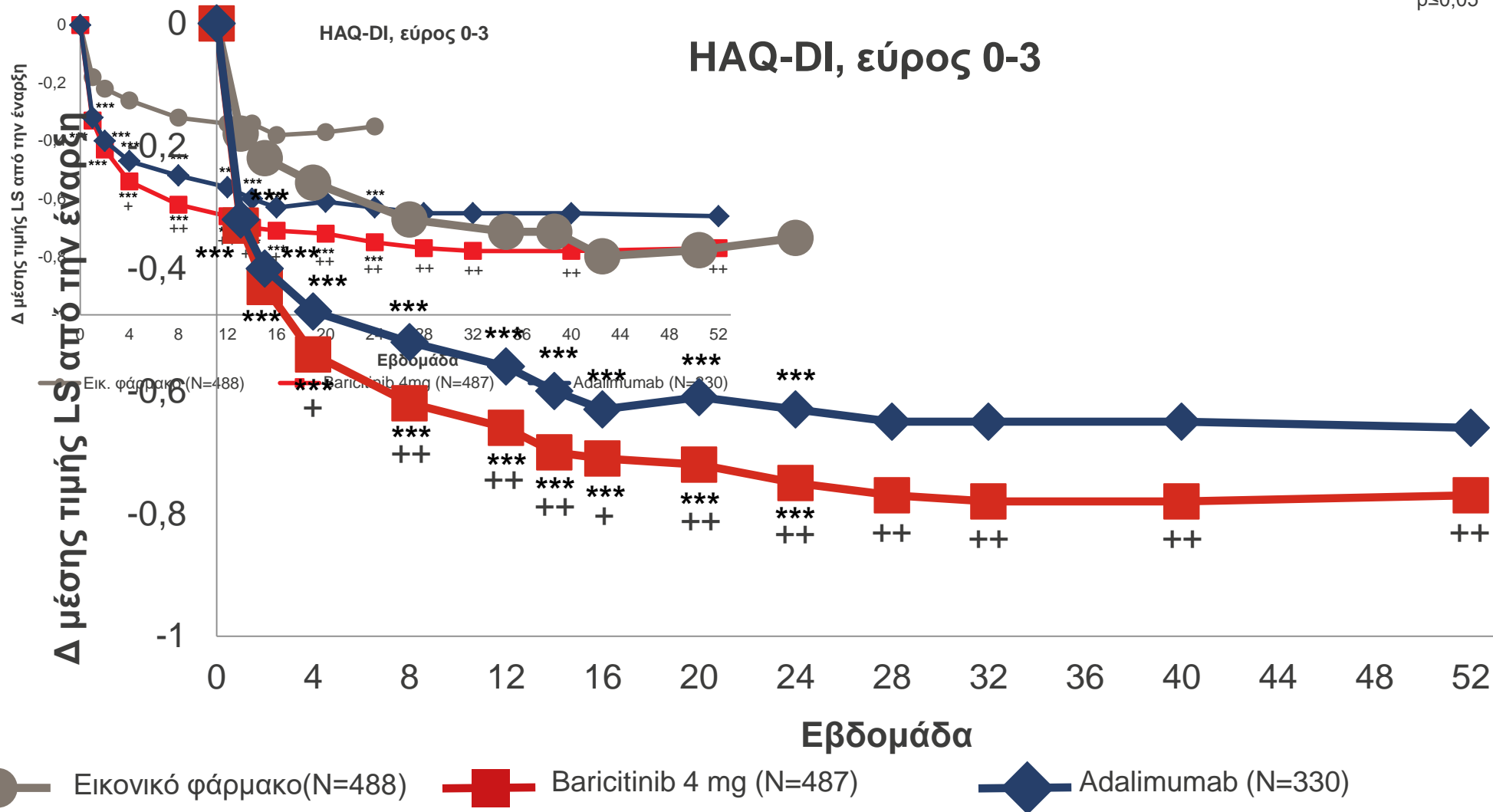
3. Genovese MC, et al. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52
4. Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:506-17

Το Baricitinib Επέδειξε Στατιστικά Σημαντικά Αποτελέσματα έναντι του Adalimumab σε Ανεπαρκώς Ανταποκριθέντες στην MTX Ασθενείς

HAQ-DI

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



Σταθερή Αποτελεσματικότητα του Baricitinib σε Όλους τους Πληθυσμούς Ασθενών

HAQ-DI

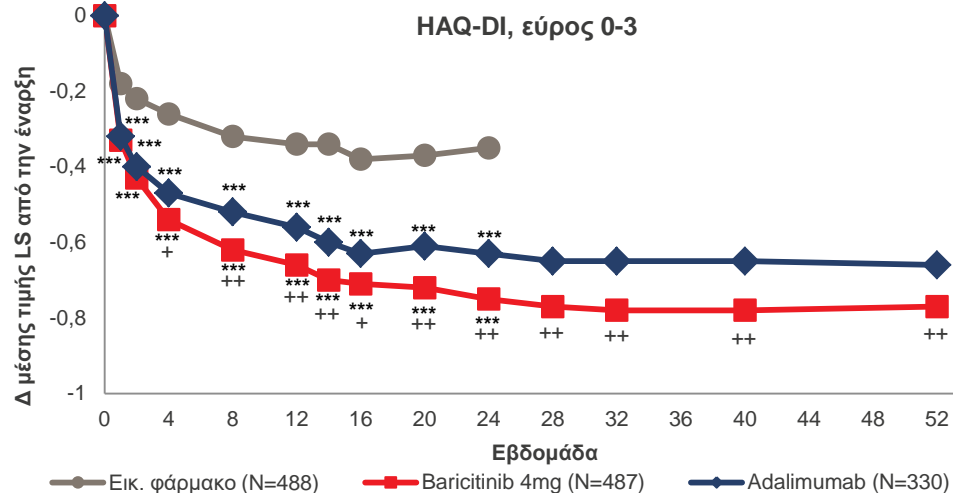
Τιμή P (P-value) έναντι του
Εικονικού Φαρμάκου

*** $p \leq 0,001$
** $p \leq 0,01$
* $p \leq 0,05$

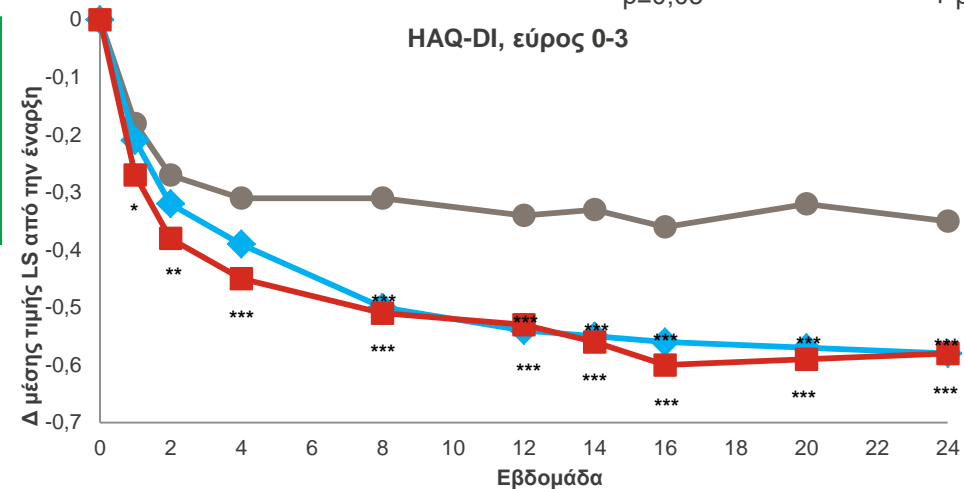
Τιμή P (P-value) έναντι
του Adalimumab

+++ $p \leq 0,001$
++ $p \leq 0,01$
+ $p \leq 0,05$

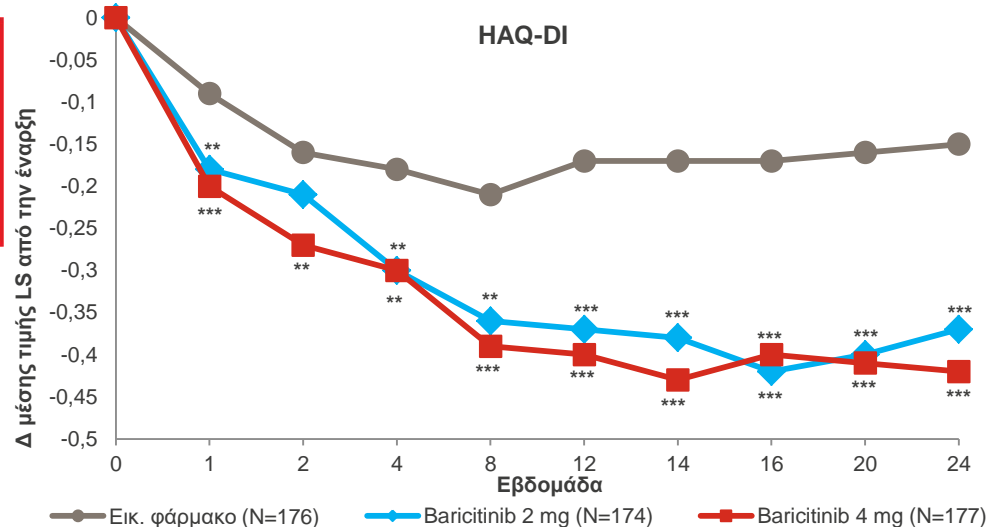
RA BEAM
MTX IR
Baricitinib έναντι
Adalimumab



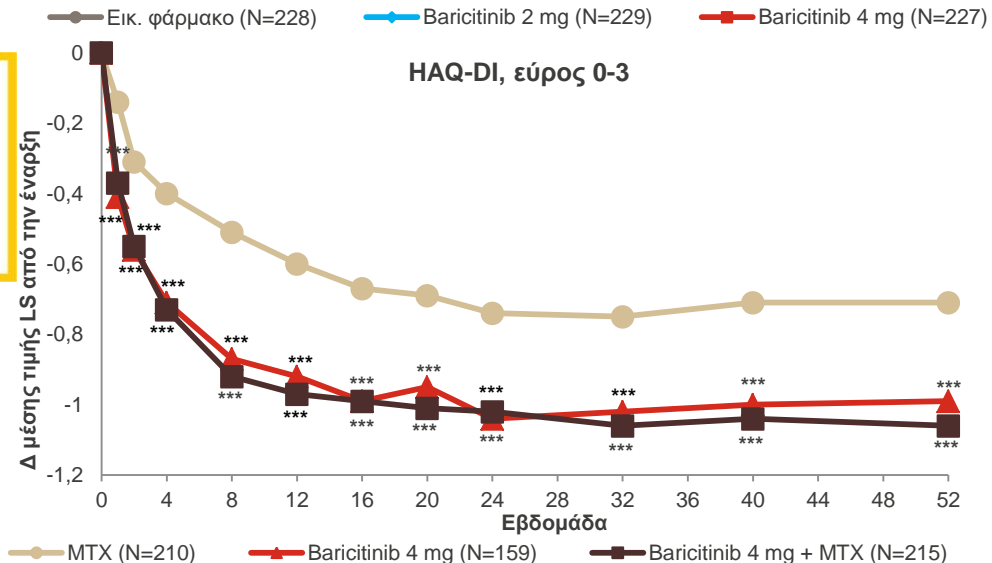
RA BUILD
cDMARD
IR



RA BEACON
TNFi IR



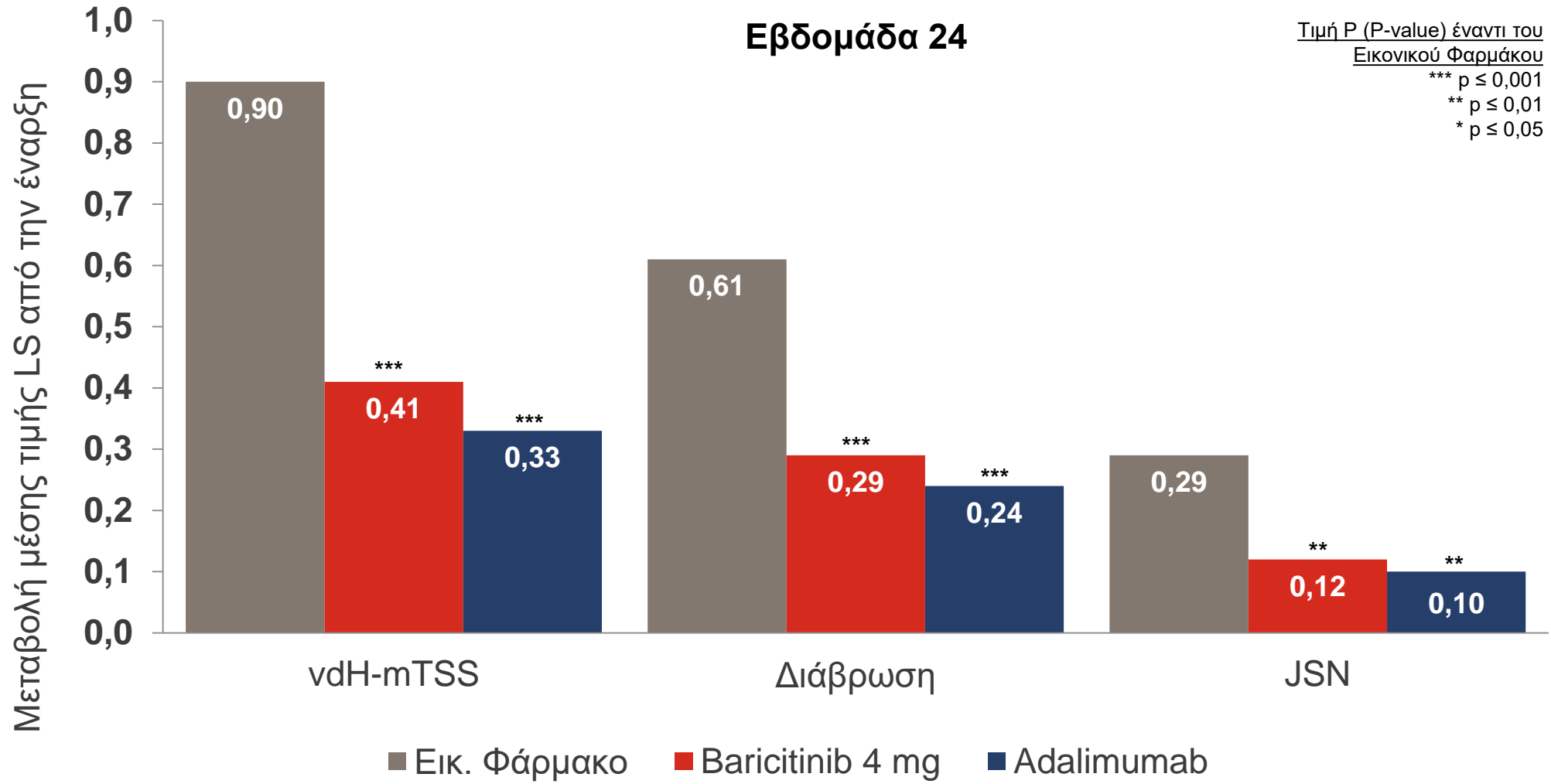
RA BEGIN
ΧΩΡΙΣ
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΜΕ DMARD
*Εκτός εγκ. ένδειξης



1. Taylor PC, et al. *N Engl J Med* 2017;376:652-62
2. Dougados M. et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95

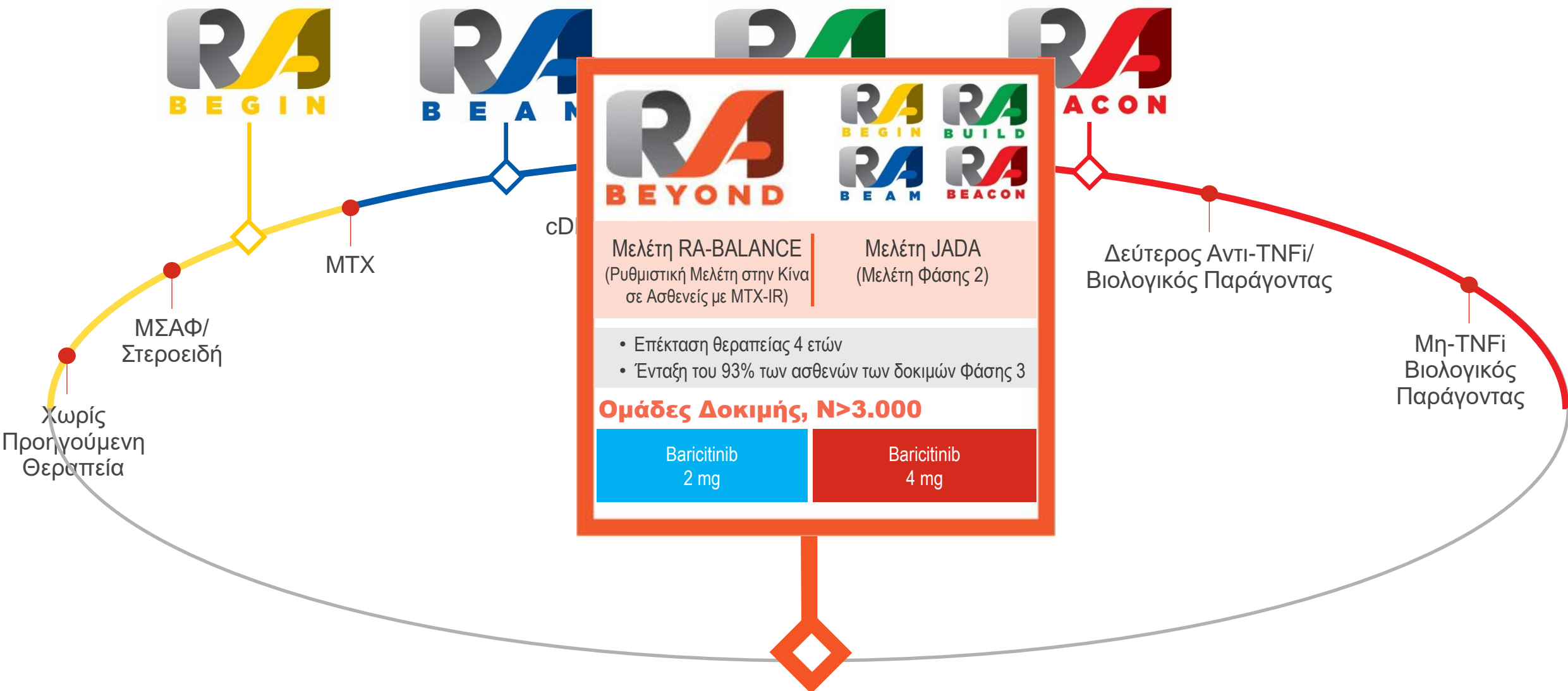
3. Genovese MC, et al. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52
4. Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:506-17

Το Baricitinib Επέδειξε Στατιστικά Σημαντικά Αποτελέσματα έναντι του Εικονικού Φαρμάκου σε Ανεπαρκώς Ανταποκριθέντες στην MTX Ασθενείς: Μεταβολή της Τροποποιημένης Κατά van der Heijde Βαθμολογίας Sharp



Μελέτη RA-BEYOND

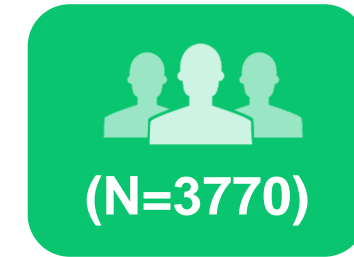
Μακροχρόνια Επέκταση



Ασφάλεια Baricitinib

Baricitinib Exposure (All Bari)

	Data as of Feb 13, 2018
	All Bari (N=3770) ^a
Patient-years of exposure	10,127 ^b
≥52 weeks of exposure, n (%)	2960 (78.5)
≥104 weeks of exposure, n (%)	2466 (65.4)
Median, days	1115 (3.1 years)
Longest exposure, days	2520 (6.9 years)



3770 patients received baricitinib for **10,127 total** patient years of **exposure**, with median and maximum of **3.1** and **6.9** years, respectively

^aChange from prior safety update (Apr-01-2017): N=278. ^bChange from prior safety update (Apr-01-2017): Patient-years of exposure=2266.7.

Bari: baricitinib.

1. Genovese MC, et al. Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: An updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):308-309.

Safety Summary: All Bari RA Datasets Over Time

Data cut-off	Sept-01-2016	Apr-01-2017	Feb-13-2018
	All BARI RA^a N=3492; PYE=6636.7	All BARI RA^a N=3492; PYE=7860.3	All BARI RA N=3770; PYE=10,127
Incidence Rates of Adverse Events			
Death	0.3	0.4	0.4
Malignancy			
Malignancy excluding NMSC	0.8	0.8	0.8
Lymphoma	0.09	0.08	0.1
NMSC	0.4	0.4	0.4
Infection			
Serious infection	2.9	3.0	2.8
Herpes zoster	3.2	3.3	3.3
Tuberculosis	0.15	0.1	0.2
OI including MD HZ	0.5	0.5	0.5
OI not including MD HZ	0.2	0.3	0.3
MACE	0.5	0.5	0.5
DVT/PE	0.5	0.5	0.5
DVT	0.4	0.4	0.3
PE	0.3	0.2	0.2
GI perforation	0.05	0.04	0.04
Permanent DC from treatment due to AE, (EAIR)	6.0	5.5	5.1

^aStudies did not include RA-BALANCE.

Data is presented as IR

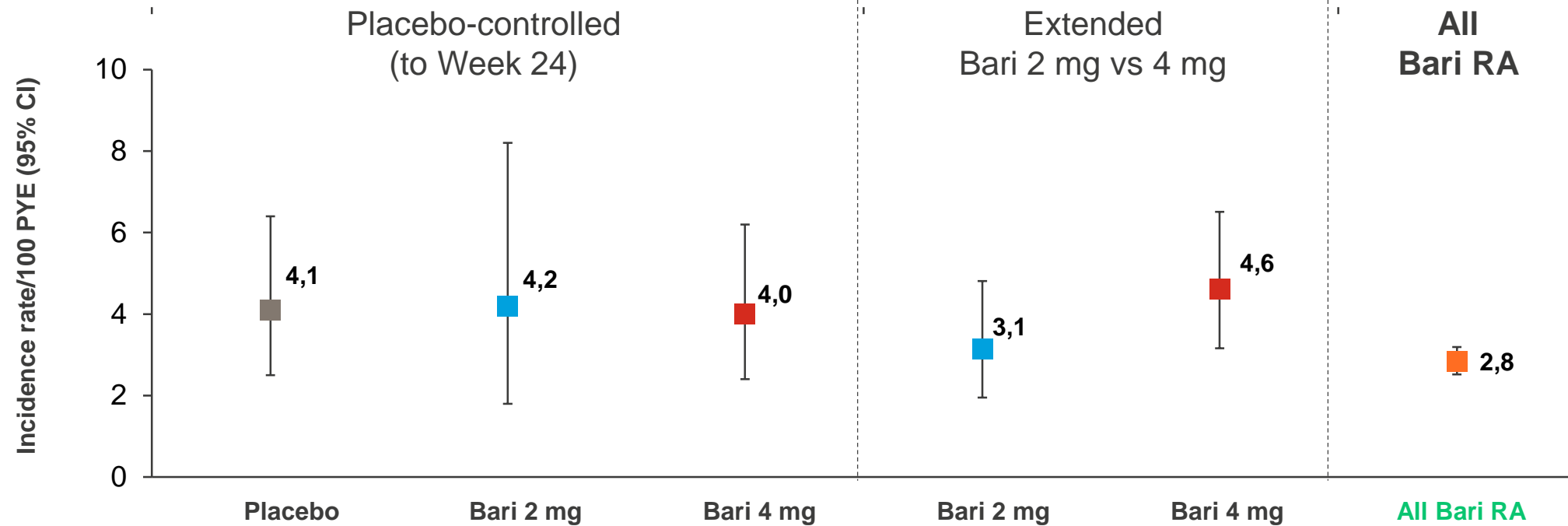
AE: adverse event; BARI: baricitinib; DVT: deep vein thrombosis; DVT/PE: deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism; EAIR: exposure-adjusted incidence rates per 100 patient years (exposure time not censored at event); GI: gastrointestinal; IR: incidence rates per 100 patient years (exposure time censored at event); MACE: major adverse cardiovascular event; MD HZ: multidermatomal herpes zoster; NMSC: non-melanoma skin cancer; OI: opportunistic infections; PE: pulmonary embolism; PYE: patient years of exposure; RA: rheumatoid arthritis.

1. Genovese MC, et al. Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: An updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):308-309.

Serious Infections by Analysis Set

Integrated Safety Analysis

BARI
BARICITINIB
FEB-13-2018



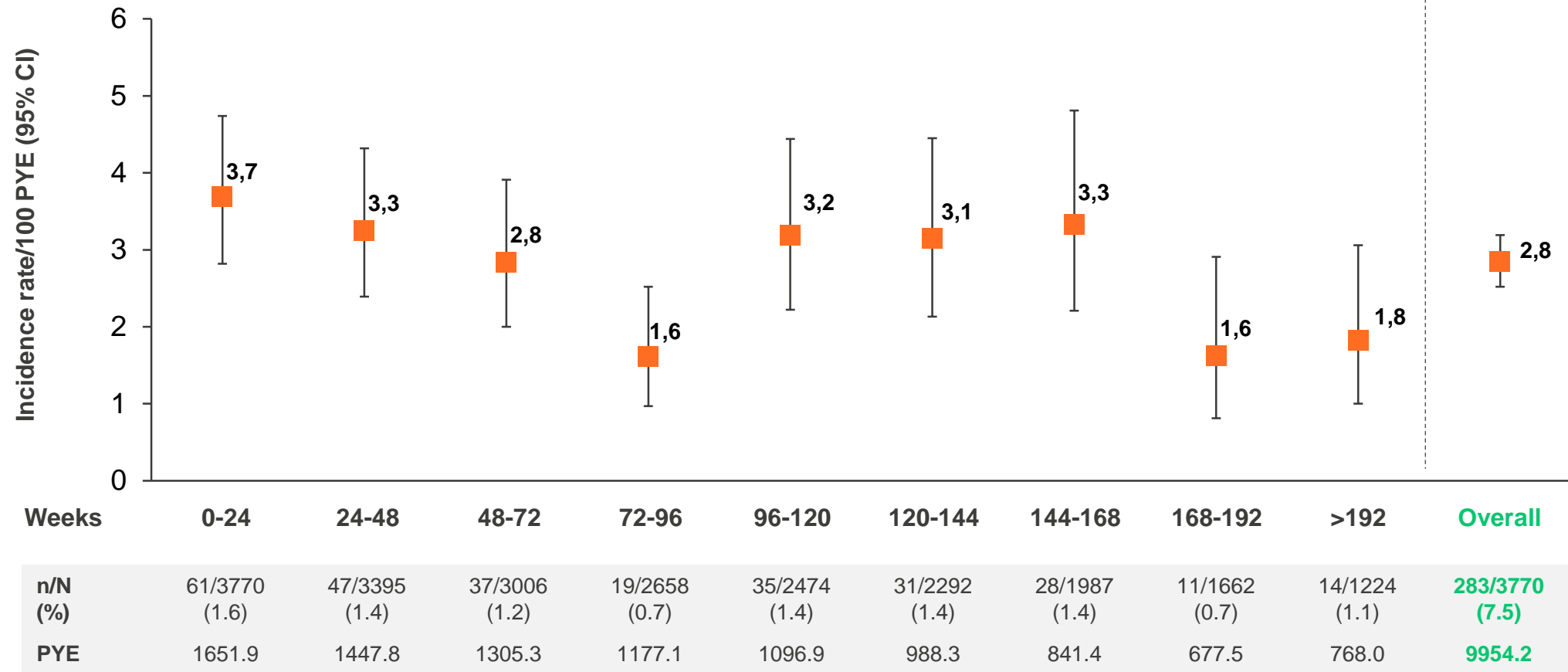
n/N	19/1215	8/479	19/1142	21/479	32/479	283/3770
(%)	(1.6)	(1.7)	(1.7)	(4.4)	(6.7)	(7.5)
PYE	460.1	192.0	479.7	666.4	693.7	9954.2

Bari: baricitinib; CI: confidence interval; n/N: number of patients with events/total number of patients; PYE: patient years of exposure; RA: rheumatoid arthritis.

1. Genovese MC, et al. Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: An updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):308-309.

Serious Infections Over Time: All Bari RA

Integrated Safety Analysis

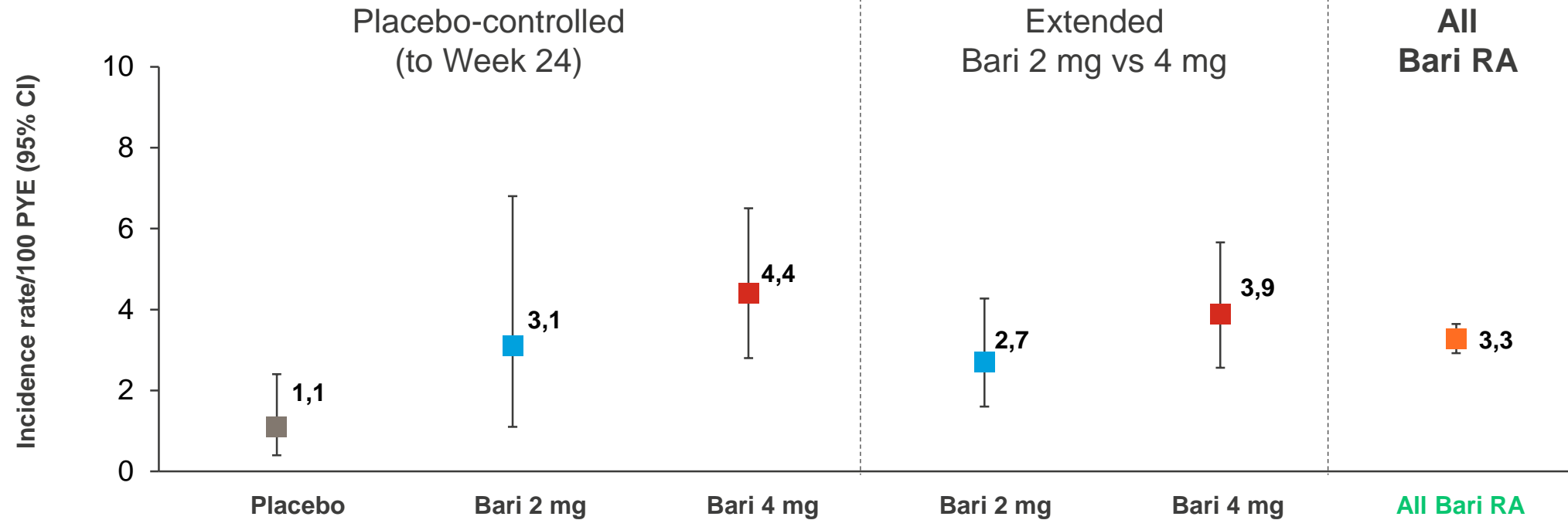


Bari: baricitinib; CI: confidence interval; n/N: number of patients with events/total number of patients; PYE: patient years of exposure; RA: rheumatoid arthritis.

1. Genovese MC, et al. Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: An updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):308-309.

Herpes Zoster by Analysis Set

Integrated Safety Analysis



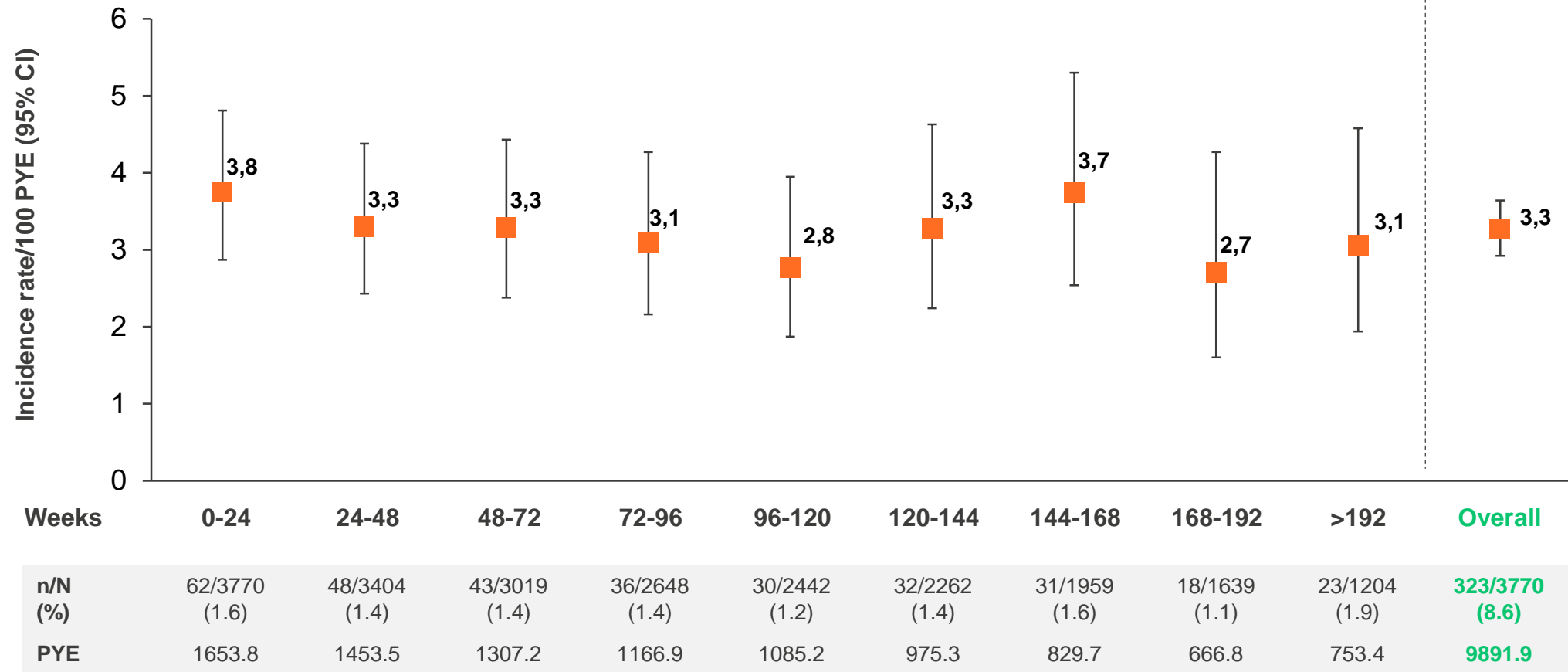
n/N	5/1215	6/479	21/1142	18/479	27/479	323/3770
(%)	(0.4)	(1.3)	(1.8)	(3.8)	(5.6)	(8.6)
PYE	463.0	193.1	479.6	666.4	694.6	9891.9

Bari: baricitinib; CI: confidence interval; n/N: number of patients with events/total number of patients; PYE: patient years of exposure; RA: rheumatoid arthritis.

1. Genovese MC, et al. Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: An updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):308-309.

Herpes Zoster Over Time: All Bari RA

Integrated Safety Analysis

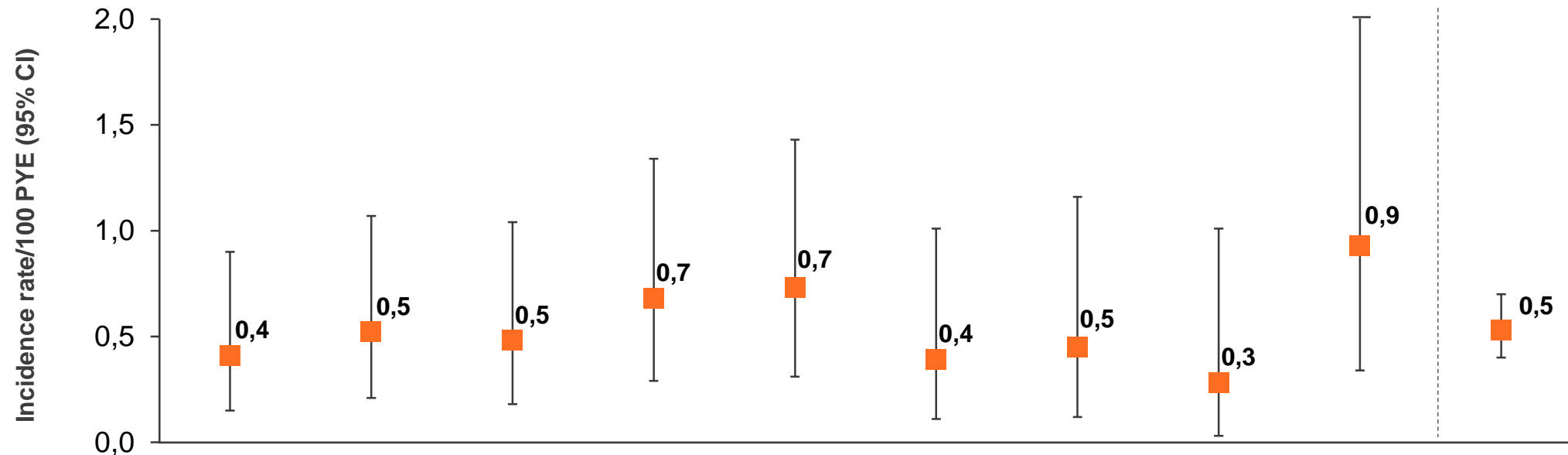


Bari: baricitinib; CI: confidence interval; n/N: number of patients with events/total number of patients; PYE: patient years of exposure; RA: rheumatoid arthritis.

1. Genovese MC, et al. Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: An updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):308-309.

MACE Over Time: All Bari RA

Integrated Safety Analysis



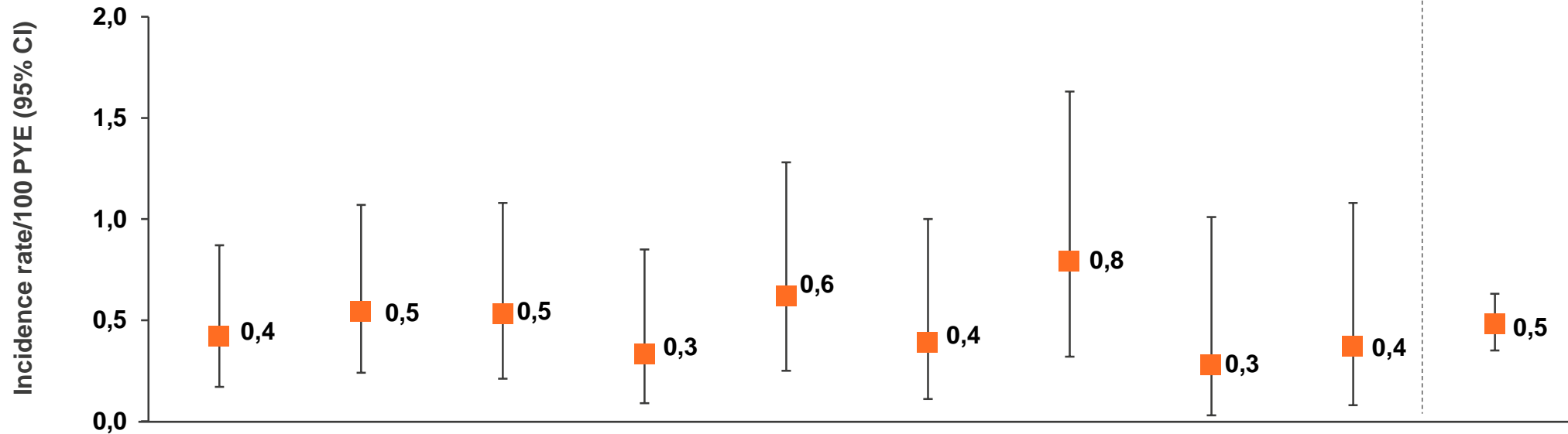
Weeks	0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	168-192	>192	Overall
n/N	6/3251	7/3057	6/2839	8/2625	8/2475	4/2311	4/2072	2/1751	6/1293	51/3251
(%)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.3)	(0.3)	(0.1)	(0.2)	(0.1)	(0.5)	(1.6)
PYE	1454.6	1348.6	1251.2	1173.0	1102.2	1014.8	883.6	714.9	643.7	9586.6

Bari: baricitinib; CI: confidence interval; MACE: major adverse cardiovascular events; n/N: number of patients with events/total number of patients; PYE: patient years of exposure; RA: rheumatoid arthritis.

1. Genovese MC, et al. Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: An updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):308-309.

DVT/PE Over Time: All Bari RA

Integrated Safety Analysis



Weeks	0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	168-192	>192	Overall
n/N	7/3770	8/3433	7/3060	4/2716	7/2536	4/2370	7/2080	2/1755	3/1293	49/3770
(%)	(0.1)	(0.2)	(0.2)	(0.1)	(0.3)	(0.2)	(0.3)	(0.1)	(0.2)	(1.3)
PYE	1660.8	1468.8	1333.0	1204.8	1130.6	1026.9	886.1	715.6	808.4	10,235.1

Bari: baricitinib; CI: confidence interval; DVT: deep vein thrombosis; n/N: number of patients with events/total number of patients; PE: pulmonary embolism; PYE: patient years of exposure; RA: rheumatoid arthritis.

1. Genovese MC, et al. Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: An updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):308-309.

DVT/PE Cases in the Placebo-Controlled Period

Patient	Age/ Gender	Event	Serious	Time to event ^b (days)	BMI (kg/m ²)	Platelet count (x10 ⁹ cells/L) ^{2,c}	Relevant medical history	BARI treatment status	AC Treatment ^d
1	62/F	PE	N	37	37	431	HTN, COPD, pulmonary fibrosis, varicose veins; concomitant MTX and steroid	Continued BARI throughout event and recovery	Y
2	66/F	PE	Y	50	45	482	HTN, peripheral edema, family history of PE; concomitant MTX and steroid	Received BARI for 3 weeks, DC due to AE of hypersensitivity ~1 month prior to PE event	Y
3	65/F	PE	Y	66	52	274	HTN, history of trauma/rib fracture; concomitant MTX and steroid	Interrupted BARI for 3 weeks and then resumed	Y
4 ^a	38/F	DVT	Y	49	20	320	Concomitant OCP and MTX	Interrupted BARI for 36 days and then resumed	Y
5	53/F	DVT	N	113	36	669	Peripheral edema, tobacco use; concomitant MTX and steroid	Continued BARI throughout event and recovery	N
6	58/F	DVT	N	150	39	293	Prior DVT, peripheral edema; concomitant MTX	Interrupted BARI for 4 days and then resumed	Y

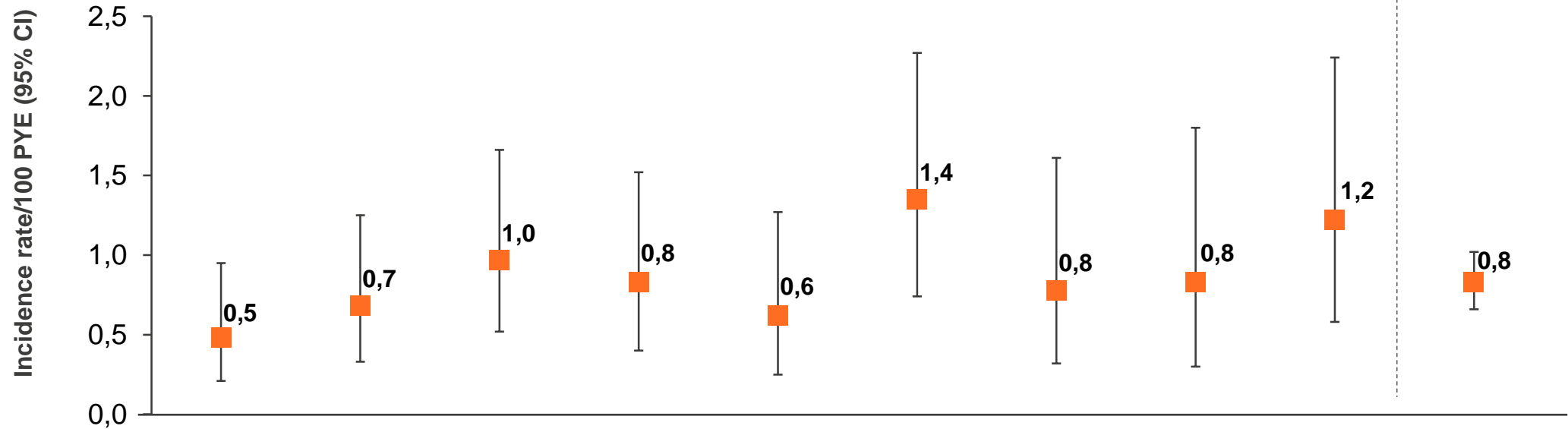
^aReported as thrombophlebitis by the investigator; ^bFrom the start of baricitinib treatment; ^cHighest platelet count prior to event; ^dAnticoagulant treatment was prophylactic.

AC: anticoagulant; AE: adverse event; BARI: baricitinib; BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; DC: discontinued; DVT: deep vein thrombosis; F: female; HTN: hypertension; MTX: methotrexate; N: no; OCP: oral contraceptive pill; PE: pulmonary embolism; RA: rheumatoid arthritis; Y: yes.

1. Taylor PC, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1042-1055.

Malignancy Excluding NMSC Over Time: All Bari RA

Integrated Safety Analysis



Weeks	0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	168-192	>192	Overall
n/N (%)	8/3770 (0.2)	10/3436 (0.3)	13/3065 (0.4)	10/2728 (0.4)	7/2547 (0.3)	14/2385 (0.6)	7/2090 (0.3)	6/1775 (0.3)	10/1312 (0.8)	85/3770 (2.3)
PYE	1661.0	1471.5	1335.8	1209.1	1137.5	1033.9	893.1	725.4	820.2	10287

Bari: baricitinib; CI: confidence interval; n/N: number of patients with events/total number of patients; NMSC: nonmelanoma skin cancer; PYE: patient years of exposure; RA: rheumatoid arthritis.
 1. Genovese MC, et al. Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: An updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):308-309.

Επίδραση στις Εργαστηριακές Τιμές Βαθμού ≥ 3 Κατά CTCAE (0-52 εβδομάδες)^α

Βαθμού κατά CTCAE, n (%)	0-52 εβδομάδες				
	Μελέτη RA-BEGIN ¹ (Χωρίς Προηγούμενη Θεραπεία με DMARD)			Μελέτη RA-BEAM ² (MTX IR)	
	MTX (N=210)	BARI 4 mg (N=159)	BARI 4 mg + MTX (N=215)	BARI 4 mg ^β (N=484)	ADA ^β (N=330)
Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης					
Βαθμού 3: $\geq 6,5$ έως $< 8,0$ g/Dl	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων					
Βαθμού 3: ≥ 500 έως < 1000 κύτταρα/mm ³	0	0	1 (<1)	3 (<1)	0
Χαμηλός αριθμός λεμφοκυττάρων					
Βαθμού 3: ≥ 200 έως < 500 κύτταρα/mm ³	6 (3)	1 (<1)	4 (2)	6 (1)	1 (<1)
Αυξημένα επίπεδα ALT					
Βαθμού 3: > 5 φορές το ULN και ≤ 20 φορές το ULN	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)	3 (<1)
Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης					
Βαθμού 3: > 3 φορές το ULN και ≤ 6 φορές το ULN	0	0	0	0	0

^αΤα δεδομένα που παρουσιάζονται στον πίνακα αντιστοιχούν σε αριθμό (%) ασθενών και υποδεικνύουν τον χειρότερο βαθμό κατά CTCAE στους ασθενείς που εμφάνισαν μία αύξηση του βαθμού στη διάρκεια της θεραπείας, σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο της θεραπευτικής περιόδου και έως και την έναρξη θεραπείας διάσωσης. Δεν σημειώθηκε διακοπή της λήψης του φαρμάκου της μελέτης από οποιονδήποτε ασθενή λόγω αναιμίας. N = αριθμός ασθενών στην ανάλυση.

^βΌλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με MTX.

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

Εργαστηριακές Τιμές

Λιπίδια



- Αύξηση όλων των παραμέτρων
- Στασιμότητα στις 12 εβδομάδες



- Μειώσεις των μικρών σωματιδίων LDL (NMR)
- Η αύξηση ανταποκρίνεται σε στατίνες
- Απουσία εμφανούς σχέσης με MACE

Ήπαρ



- Αύξηση ALT, με θεραπεία υποβάθρου cDMARD, παρόμοια με εκείνη του Adalimumab



- Απουσία συμβάντων που πληρούν τα κριτήρια του νόμου του HY για DILI
- Οι αναφερθέντες όροι στεάτωσης αξιολογήθηκαν αλλά δεν θεωρήθηκαν ADR
- Η διαγνωστική βάση ήταν συχνά ασαφής, όχι σοβαρή ή → προσωρινή/οριστική διακοπή

CPK



- Δοσοεξαρτώμενη αύξηση



- Απουσία αύξησης των μυϊκών ΑΣ
- Απουσία σαφούς σύνδεσης με τις στατίνες
- Απουσία επιβεβαιωμένης ραβδομύωσης

Νεφροί



- Πολύ μικρή αύξηση κρεατινίνης



- Λιγότερα νεφρικά ΣΑΣ έναντι του εικονικού φαρμάκου
- Απουσία επιδεινούμενης κυστατίνης C ή μέτρησης GFR

Εργαστηριακή παρακολούθηση (ΠΧΠ)

Παράμετρος	Όριο	Σύσταση	Συχνότητα παρακολούθησης
απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων	<0,5 x 10 ⁹ κύτταρα/l	Διακοπή θεραπείας με μπαριστινίμπη Η θεραπεία θα μπορεί να ξεκινήσει αφού οι σχετικές τιμές βελτιωθούν και φθάσουν σε επίπεδα πάνω από τα προαναφερθέντα όρια	Πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη αντιμετώπιση των ασθενών
απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	<1 x 10 ⁹ κύτταρα/l	Διακοπή θεραπείας με μπαριστινίμπη Η θεραπεία θα μπορεί να ξεκινήσει αφού οι σχετικές τιμές βελτιωθούν και φθάσουν σε επίπεδα πάνω από τα προαναφερθέντα όρια	Πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη αντιμετώπιση των ασθενών
τιμή αιμοσφαιρίνης	<8 g/dl	Διακοπή θεραπείας με μπαριστινίμπη Η θεραπεία θα μπορεί να ξεκινήσει αφού οι σχετικές τιμές βελτιωθούν και φθάσουν σε επίπεδα πάνω από τα προαναφερθέντα όρια	Πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη αντιμετώπιση των ασθενών
Ηπατικές τρανσαμινάσες	υποψία φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης	Προσωρινή Διακοπή της θεραπείας με μπαριστινίμπη	Πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη αντιμετώπιση των ασθενών
Λιπίδια αίματος		Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία	12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία
ΠΧΠ Baricitinib			

Επέδειξε

Αποτελεσματικότητα

- Κλινικά σχετικές παράμετροι έκβασης
 - Ανταπόκριση ACR
 - LDA/ύφεση
 - Αναστολή δομικής βλάβης αρθρώσεων

Ανωτερότητα

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

Βελτίωση

- Σωματική λειτουργία και PRO
 - Πρωινή δυσκαμψία
 - Κόπωση
 - Πόνος

Ασφάλεια

- Σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών με PA που είχαν λάβει διαφορετική προηγούμενη θεραπεία για τη PA
- Έκθεση ~3.770 ασθενών για έως 7 έτη



1. Taylor PC, et al. *N Engl J Med* 2017;376:652-62
2. Dougados M. et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95

3. Genovese MC, et al. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52
4. Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:506-17

Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος baricitinib

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**