



Επιτυγχάνοντας καλύτερες εκβάσεις στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα JAKINIBS

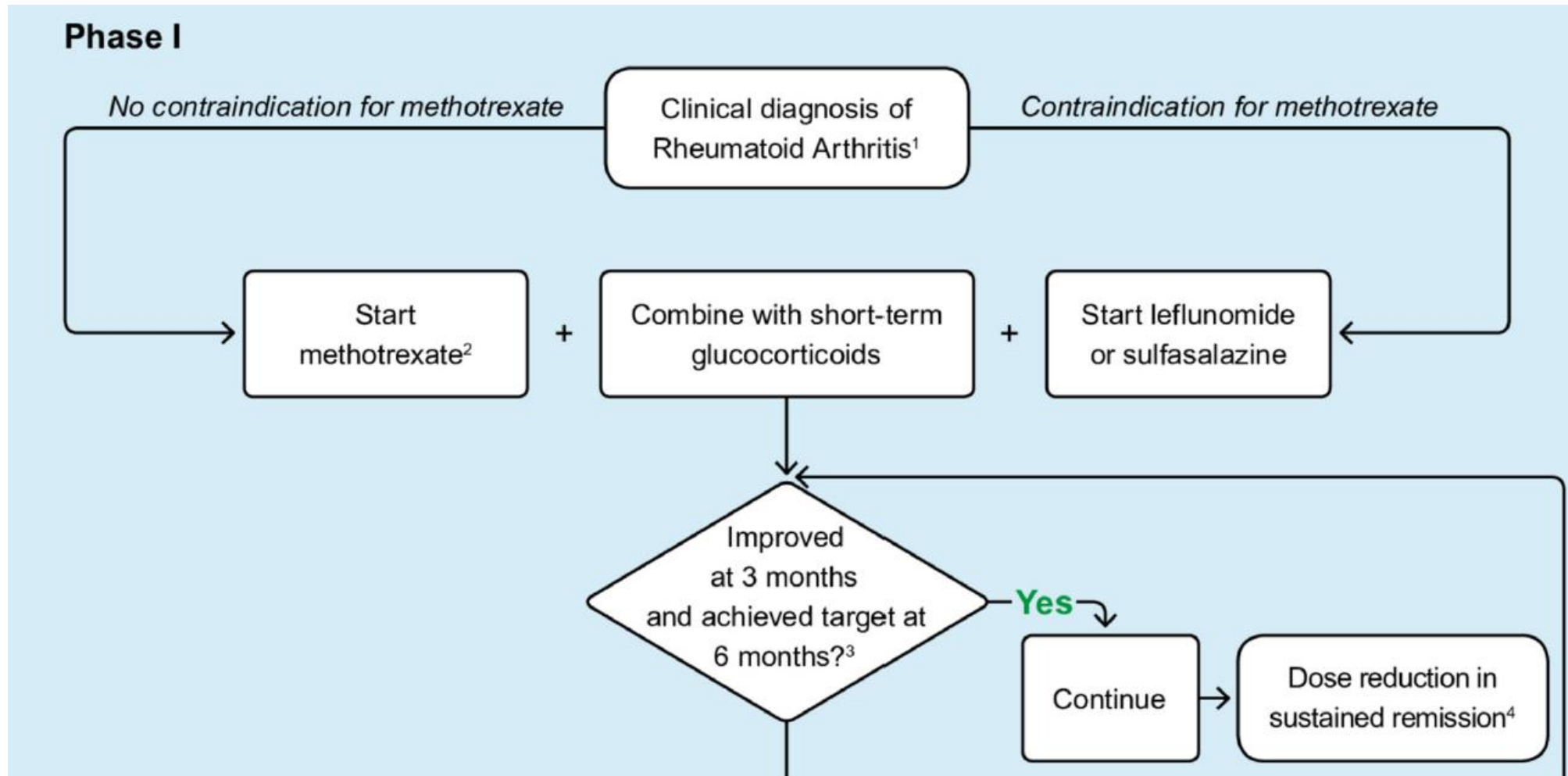
Γκ. Κατσιφής MD, PhD, RhMSUS
Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

13ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ, Χαλκιδική
2-5 Σεπτεμβρίου 2021

Σύγκρουση συμφερόντων

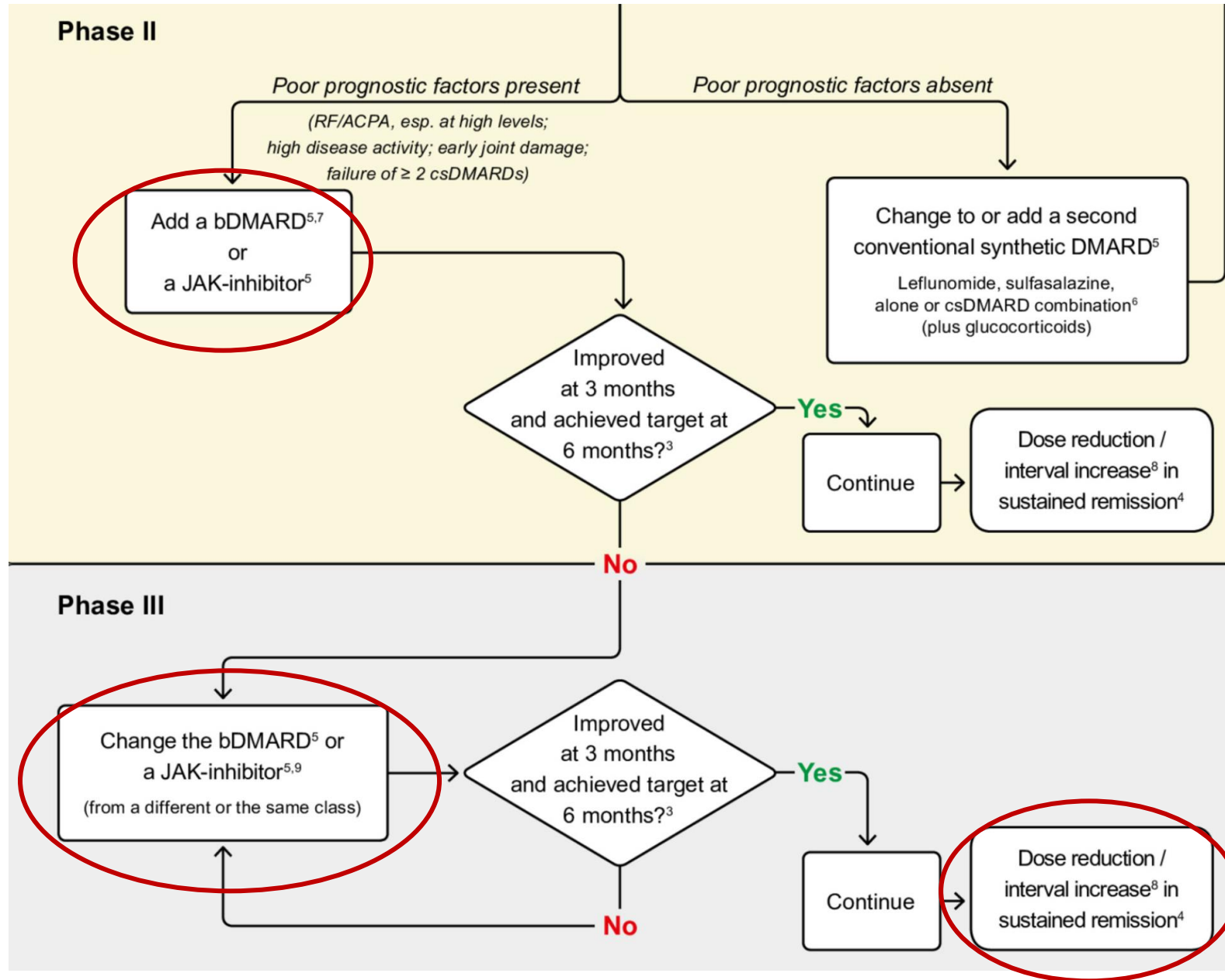
- Αμοιβή για την παρουσίαση από την Lilly
- Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
Abbvie, Aenorasis, Amgen, Bausch Health, BMS, Celgene, Janssen, Jenesis, MSD, Sobi, Roche, Pfizer, UCB

Algorithm of RA management based on EULAR updated recommendations



Smolen J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020

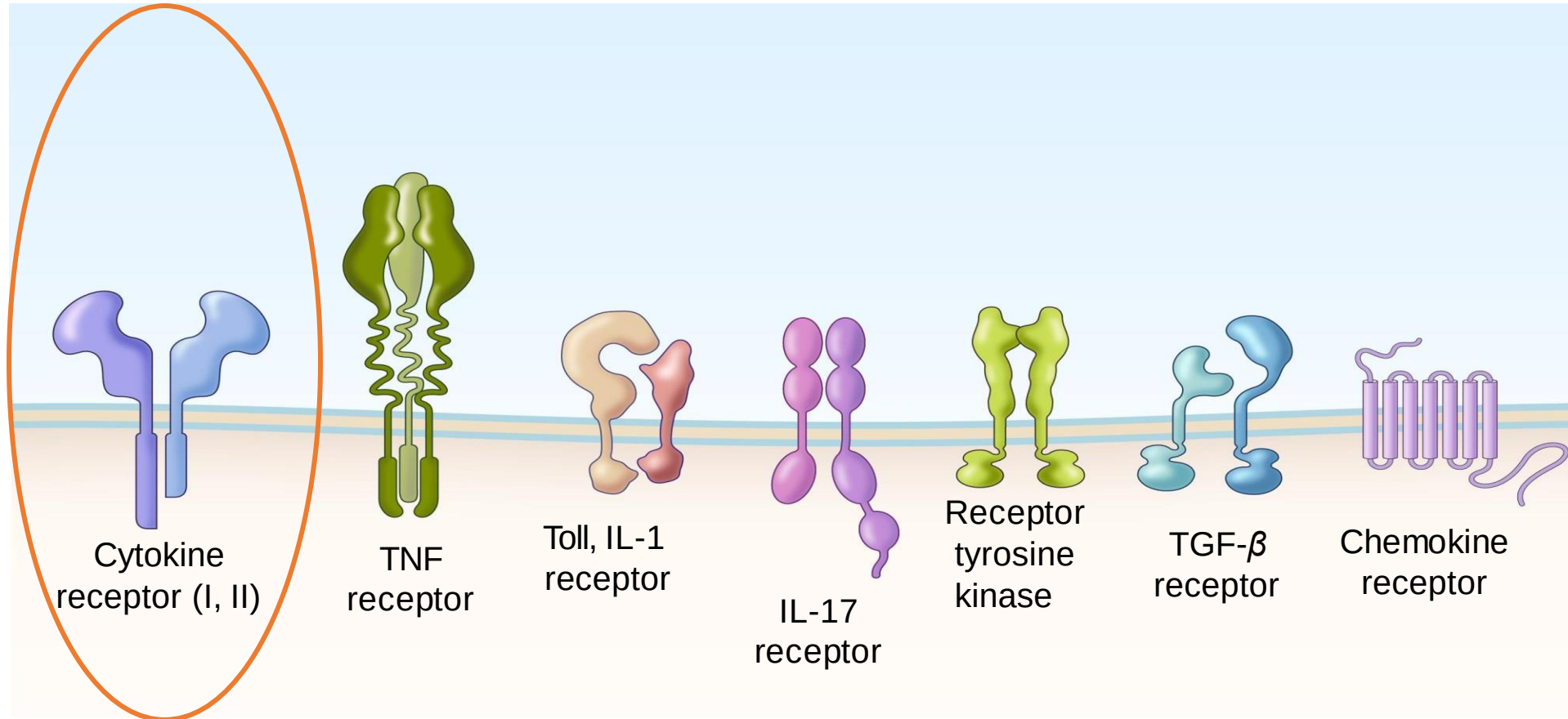
Algorithm of RA management based on EULAR updated recommendations



Δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς με ΡΑ στην θεραπεία

- Στην MTX ανταπόκριση ~ 50% των ασθενών
- Στους TNFi
 - ~ ACR20 60%, ACR50 40%, ACR70 20%
 - ~ Δευτερογενής αποτυχία ~ 50% μετά από 3 έτη
 - ~ Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με MTX

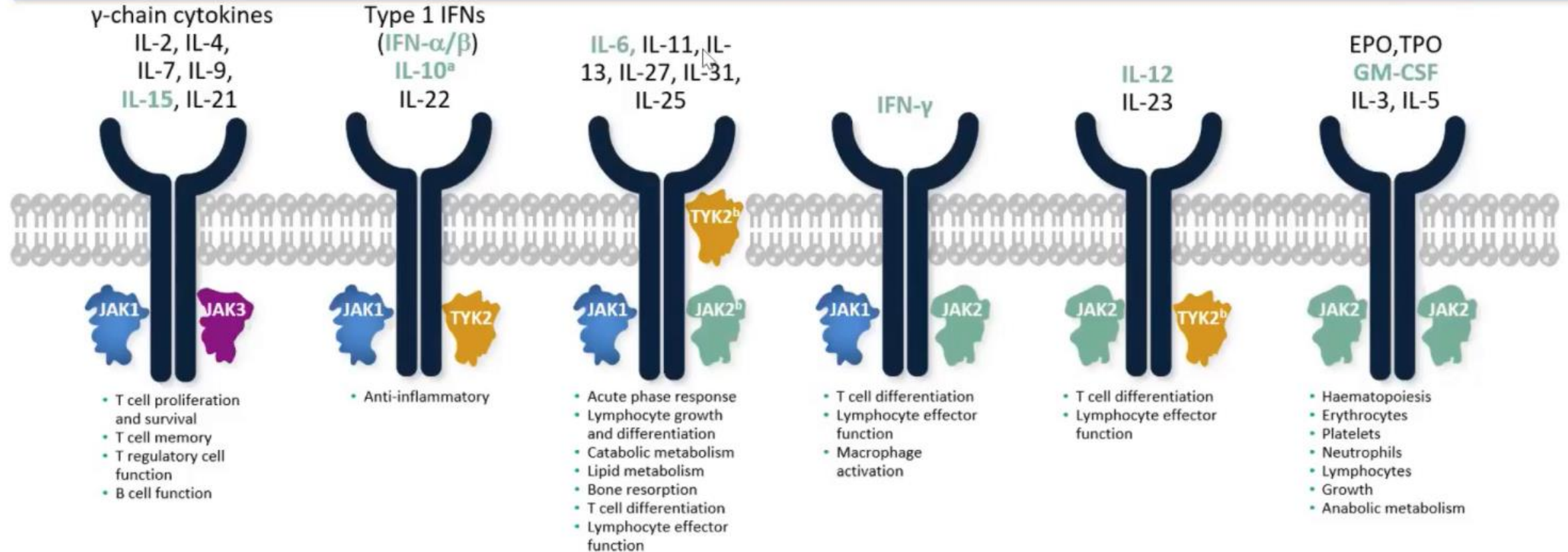
Cytokine receptor superfamilies



- >200 “cytokines” in the human genome: interferons, interleukins, cytokines, growth factors, colony stimulating factors, hormones, etc
- only Type I/II
- critical for host defense, immunoregulation
- major drivers of autoimmunity

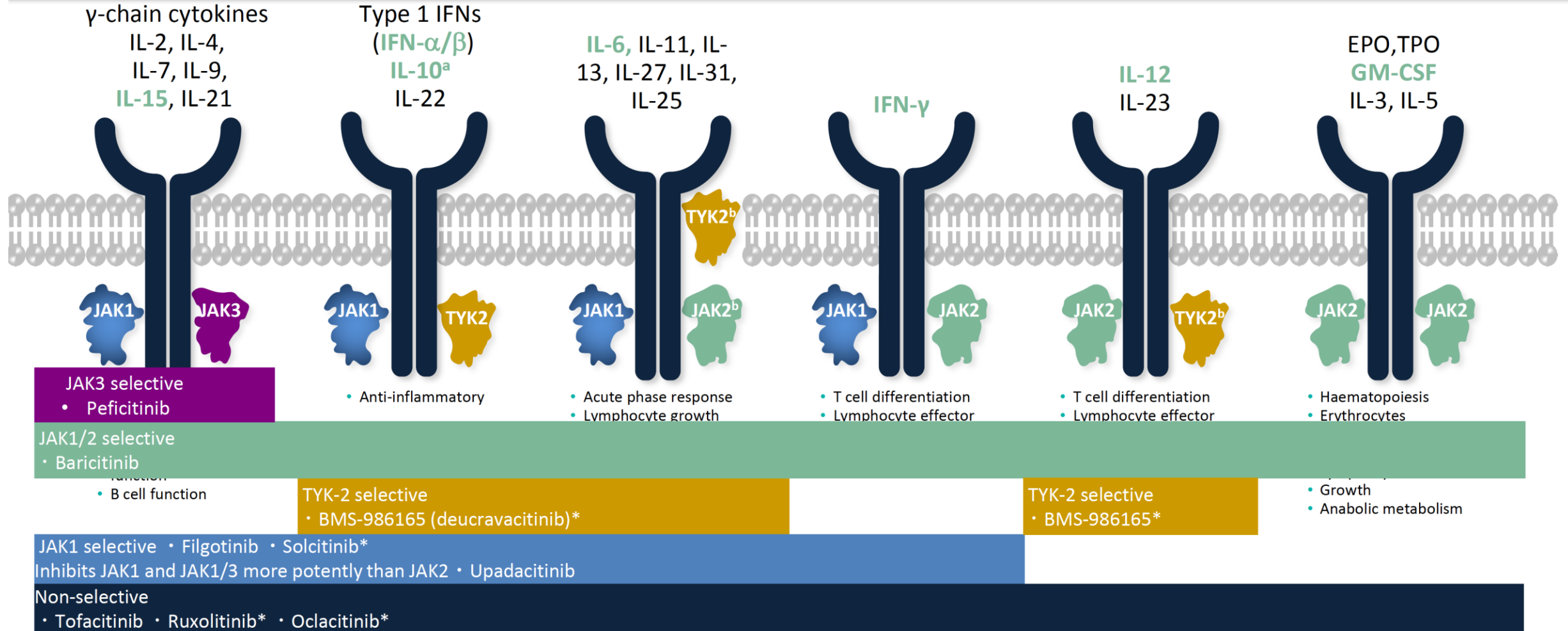
O'Shea JJ and Gadina M. Nature Reviews Rheumatology 2019
Gadina et al. Rheumatology 2019
Gadina et al. J Leukoc Biol. 2018
Schwartz et al. Nat Rev Drug Discov. 2017

The JAK-STAT Pathway in Cytokine Signaling



Clark JD et al J Med Chem 2014
O'Shea et al Ann Rev Med 2015
Schwartz DM et al Nat Rev Rheum 2016
Ghoreschi K et al Immun Rev 2009
Ivanskiv LB, Donlin LT Nat Rev Immunol 2014

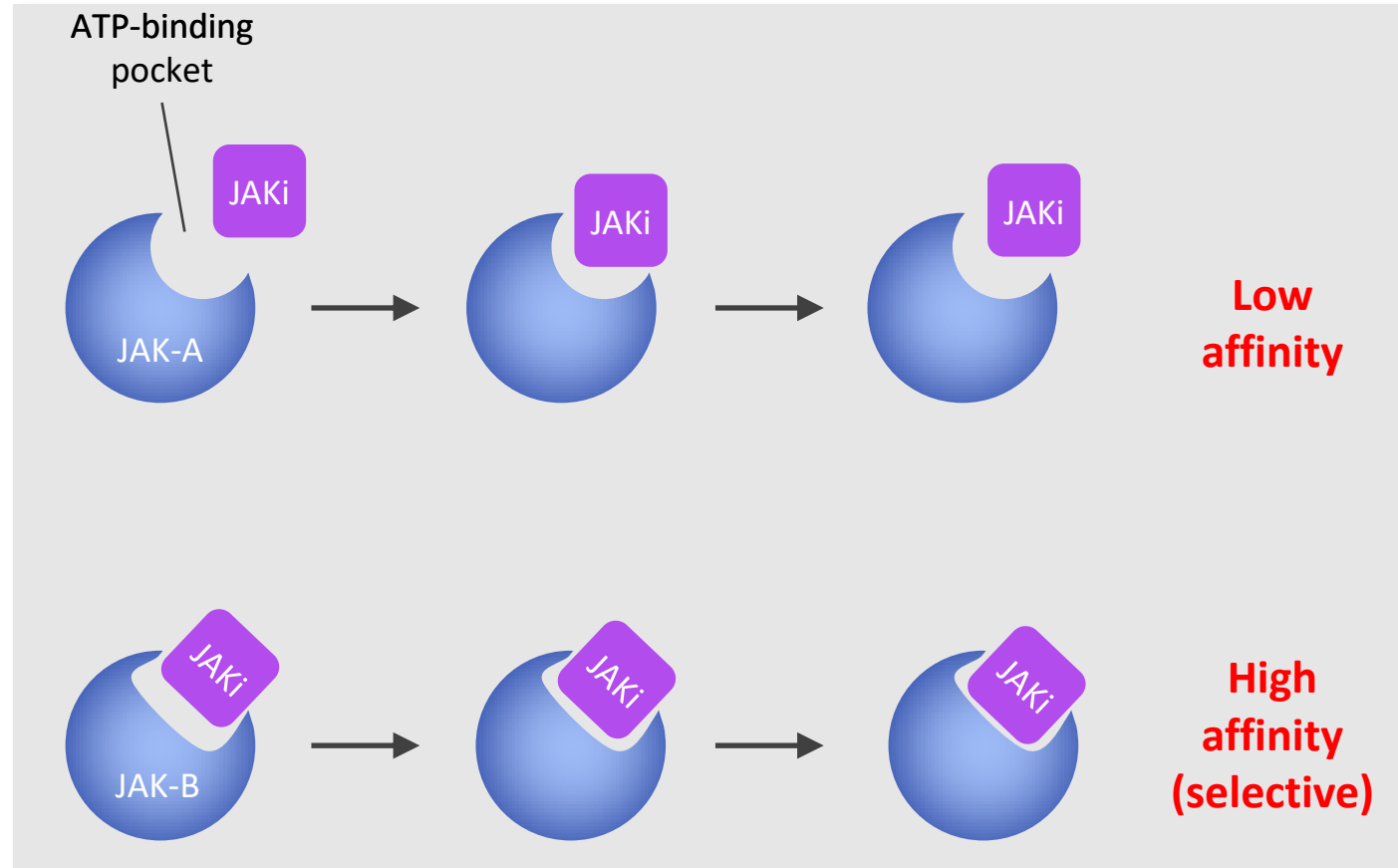
The JAK-STAT Pathway in Cytokine Signaling



Clark JD et al J Med Chem 2014
 O'Shea et al Ann Rev Med 2015
 Schwartz DM et al Nat Rev Rheum 2016
 Ghoreschi K et al Immun Rev 2009
 Ivanshkov LB, Donlin LT Nat Rev Immunol 2014

JAK inhibitors: mechanism of action

- JAKinibs bind to JAKs and prevent ATP binding^{1,2}
- This interrupts the phosphorylation cascade necessary for cytokine signalling^{1,2}
- The ATP binding sites of the different JAK isoforms are similar, but not identical, therefore the design of JAK inhibitor molecules will influence which isoforms and downstream pathways are affected³



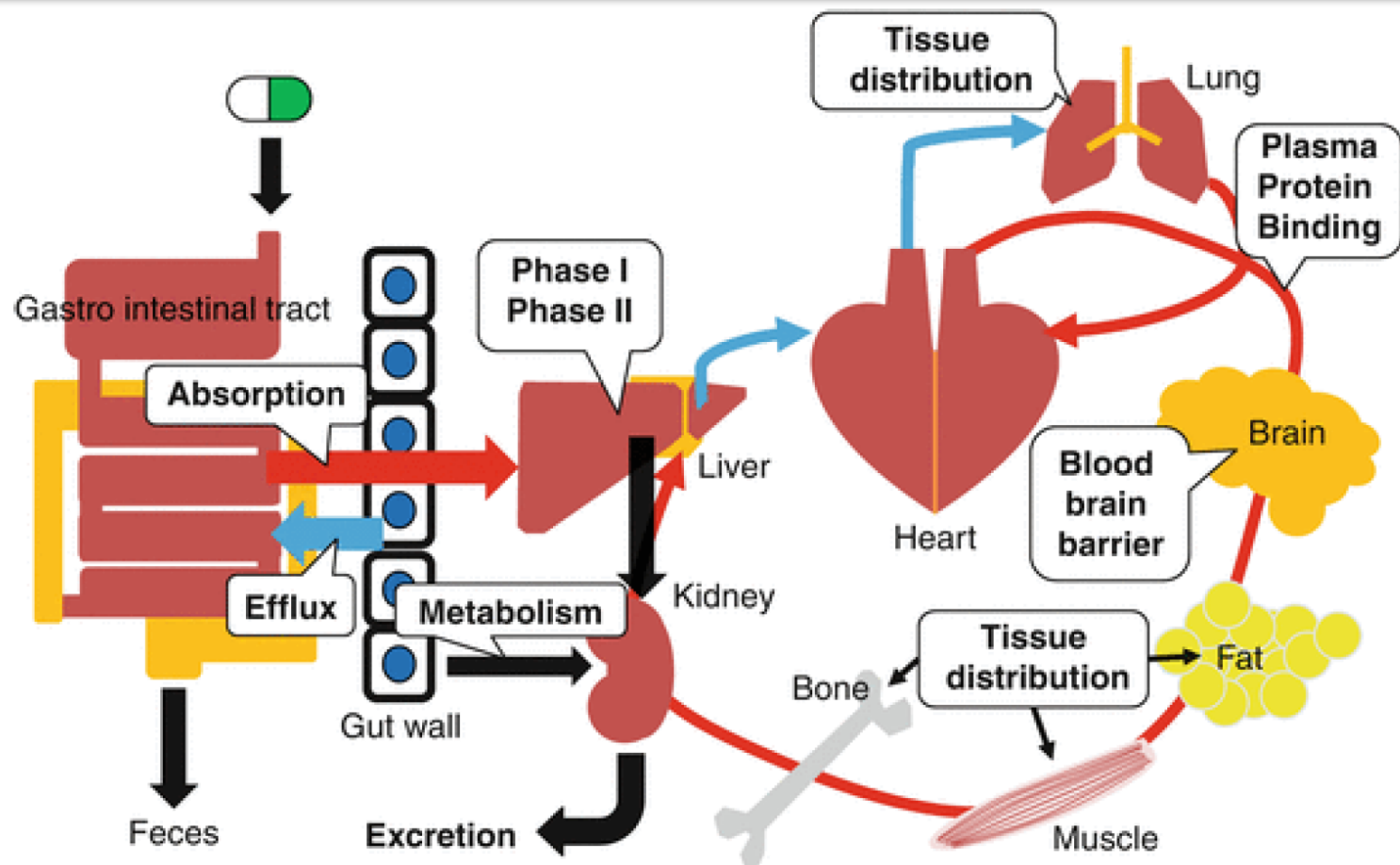
1. Pesu M, et al. Immunol Rev 2008
2. Roskoski R. Pharm Res 2016
3. Schwartz DM, et al. Nat Rev Drug Discov. 2017

JAK inhibitors approved or in development for RA

Pharmacodynamics of JAK inhibitors; comparison of enzyme and whole cell activity for selective JAK inhibitors (IC₅₀ the concentration of an inhibitor where the response is reduced by half)

Drug and JAK inhibition	IC ₅₀ (nM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib: JAK 1,3 selective	15.1	77.4	55.0	489
Baricitinib: JAK 1,2 selective	4.0	6.6	787	61
Filgotinib*: JAK 1 selective	363	2400	>10 000	2600
Upadacitinib*: JAK 1 selective	8	600	139	NA

Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion (ADME)



There are pharmacogenetic influences on several of these parameters

Βασικά Μοριακά Χαρακτηριστικά του Baricitinib

Εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας JAK1 και JAK2

- Σχεδιάστηκε για υψηλή δραστικότητα προς την κατεύθυνση της αναστρέψιμης αναστολής των JAK1 και JAK2 και με χαμηλότερη δραστικότητα προς τις JAK3 και TYK2

Χορηγούμενη από το στόμα και απορροφούμενη ταχέως

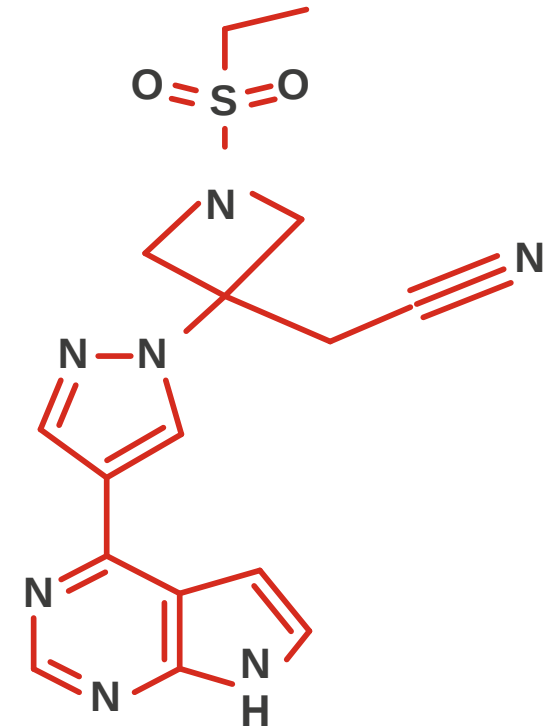
- Εγκεκριμένη δοσολογία: 2 mg και 4 mg μία φορά την ημέρα (1 mg σε κάποιες γεωγραφικές περιοχές)
- Επιτυγχάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 1 ώρας μετά τη χορήγηση της δόσης
- Συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 2-3 ημερών
- Βιοδιαθεσιμότητα ~80%

Σύντομος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής, σε σχέση με τα βιολογικά φάρμακα

- ~12 ώρες σε ασθενείς με PA

Νεφρική κάθαρση με λίγες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

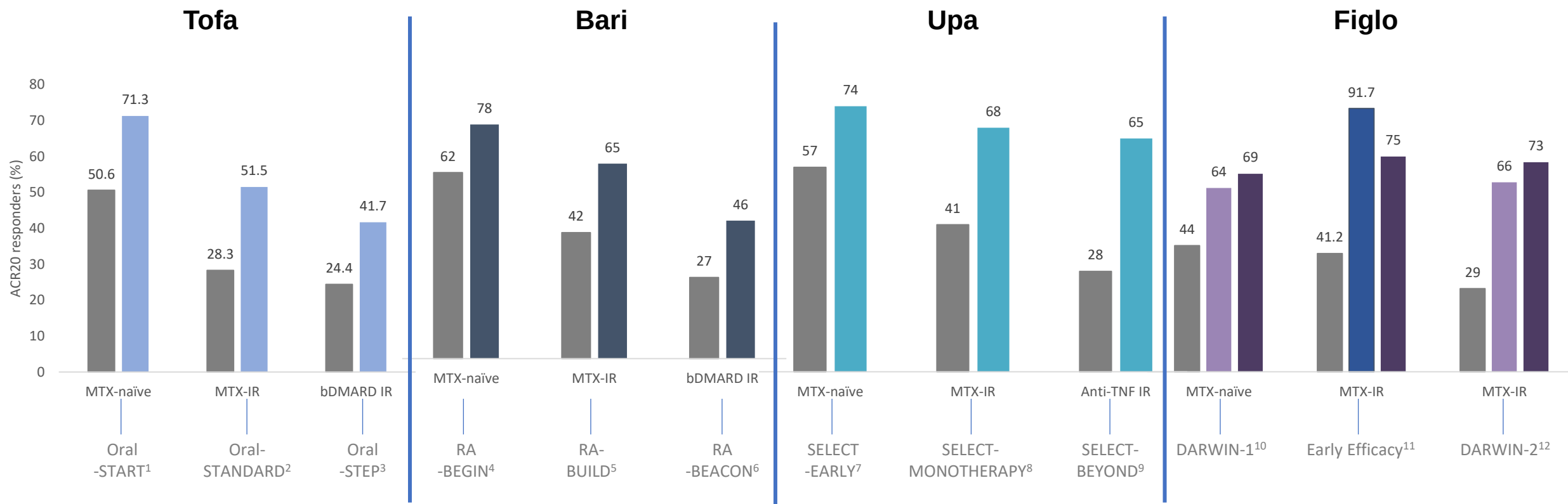
- Απεκκρίνεται ως υπόστρωμα που δεν έχει μεταβολιστεί, μέσω των ούρων (69%) και των κοπράνων (15%)
- Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς OAT3 με ισχυρό ανασταλτικό δυναμικό, όπως η προβενεσίδη



Μπαρισιτινίμπη

1.

JAK inhibitors: overview of clinical efficacy (ACR20) in RCTs



Adapted from:

1. Lee EB et al. N Engl J Med 2014;370:2377–86.
2. van Vollenhoven, et al. N Engl J Med 2012;367:508–19.
3. Burmester G et al. Lancet 2013;381(9865):451–60.
4. Fleischmann R, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):506 –17.
5. Dougados M, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):88-95.
6. Genovese M et al. N Engl J Med 2016;374:1243–52.
7. van Vollenhoven R, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:A376.
8. Smolen JS, et al. Lancet. 2019;393(10188):2303–2311.
9. Genovese MC, et al. Lancet. 2018;391(10139):2513–2524.
10. Westhovens R, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:998–1008.
11. Vanhoutte F, et al. Arthritis Rheumatol 2017;69(10):1949–59.
12. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1009–19.

• Τα δεδομένα που παρουσιάζονται δεν προέρχονται από μελέτες με σχεδιασμό την απ' ευθείας σύγκριση και η ταυτόχρονη απεικόνιση μεμονωμένων μελετών δεν έχει σκοπό την σύγκριση

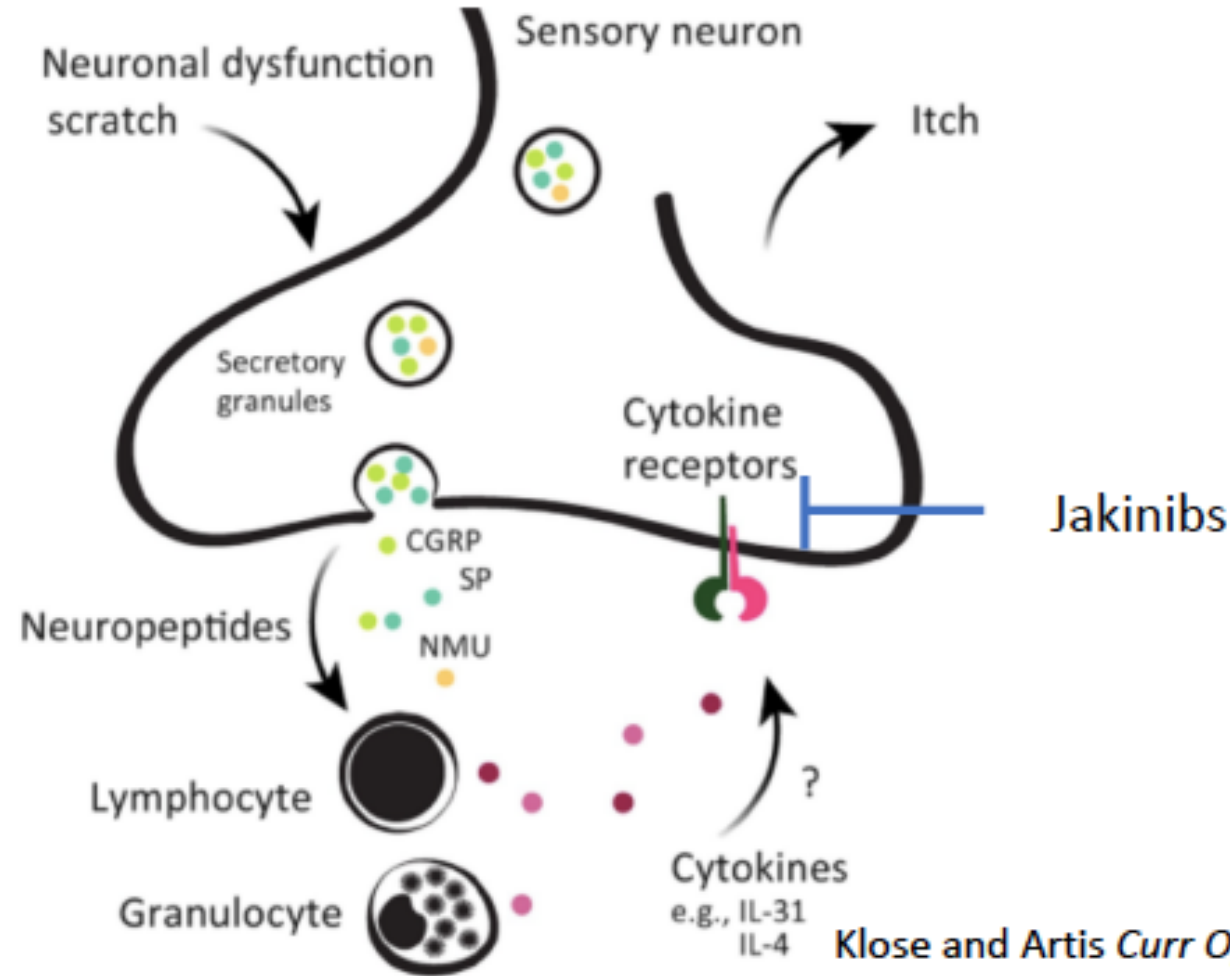
Baricitinib + MTX and Upadacitinib + MTX elicited superior clinical and functional outcome compared with ADA + MTX

Major efficacy outcomes of head-to-head studies comparing JAK inhibitors to adalimumab									
Study	Treatment regimen	Follow-up (weeks)	ACR 20 (%)	ACR 50 (%)	ACR 70 (%)	DAS28 <2.6 (%)	CDAI ≤2.8 (%)	Remission† (%)	ΔHAQ
RA-BEAM	BARI 4 mg+MTX	12	70	45	19	24	8	7	-0.66
	ADA 40 mg Q2W+MTX		61	35	13	19	7	5	-0.56
ORAL-Strategy	TOFA 5 mg BD +MTX	24	73	46	25	31	14	8	-0.58
	ADA 40 mg Q2W+MTX		71	44	21	28	13	9	-0.54
SELECT-COMPARE	UPA 15 mg OD +MTX	24	71	45	25	29	13	9.8	-0.6
	ADA 40 mg Q2W+MTX		63	29	14	18	8	4	-0.49

Adapted from: Kerschbaumer A, et al Ann Rheum Dis. 2020

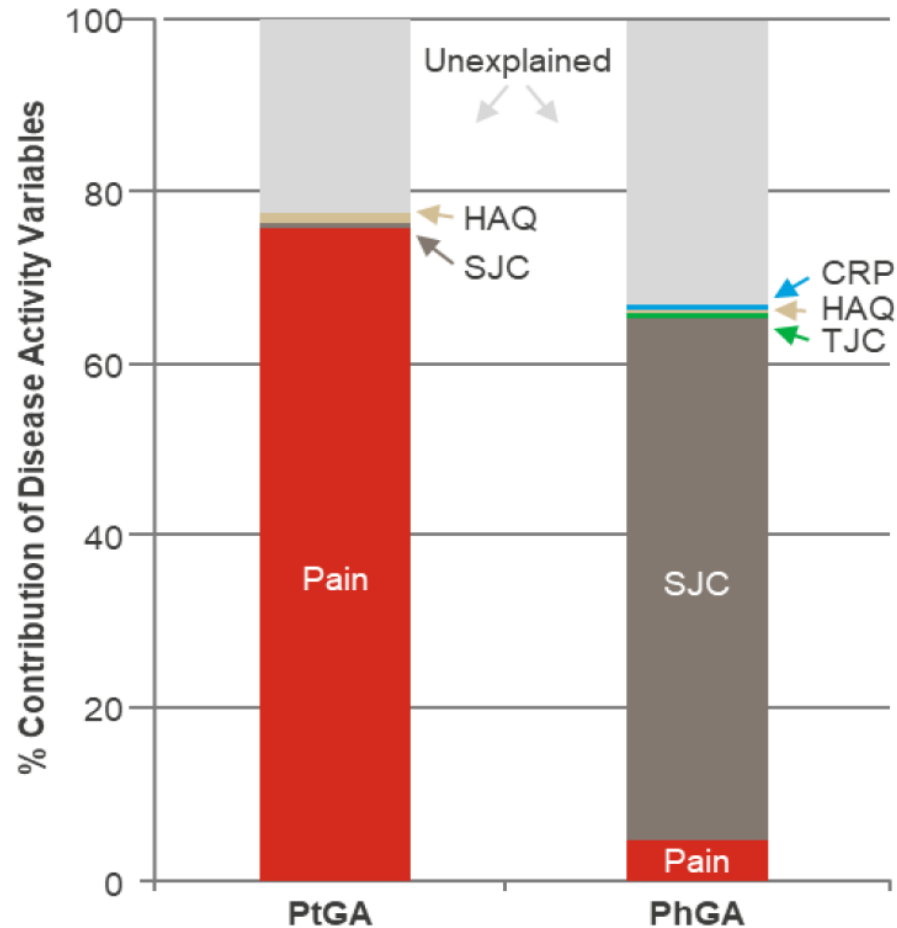
2.

Jakinibs and Cytokines in Pain: Neural Immune Crosstalk



Klose and Artis *Curr Op Immunol* 2019
Vieira-Fernandes and Artis *Science* 2018
Trier and Kim, *Curr Op Immunol* 2018
Mack and Kim *Trends Immunol* 2018
Oetjen LK et al, *Cell* 2017

Pain is the Greatest Contributor to Patients' Perceptions of RA Disease Activity



For patients: Pain is the greatest contributor to perceptions of RA disease activity

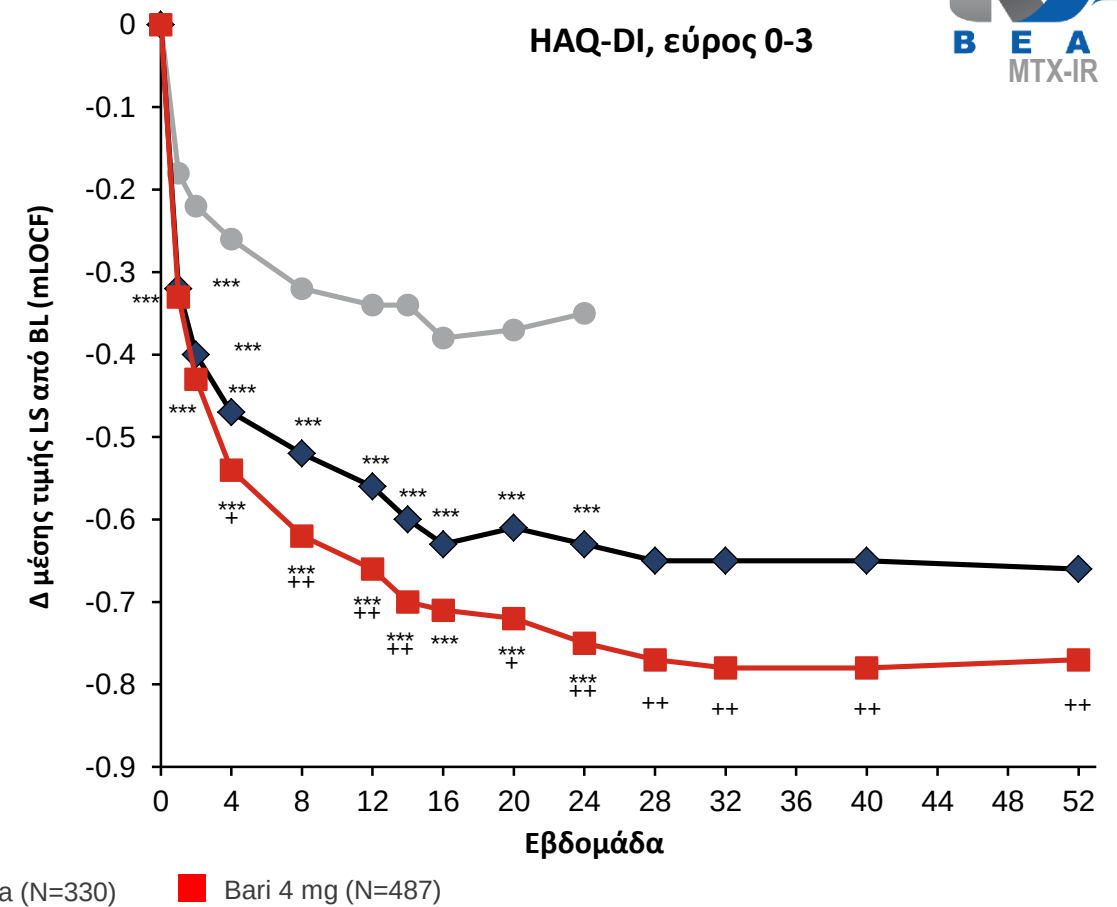
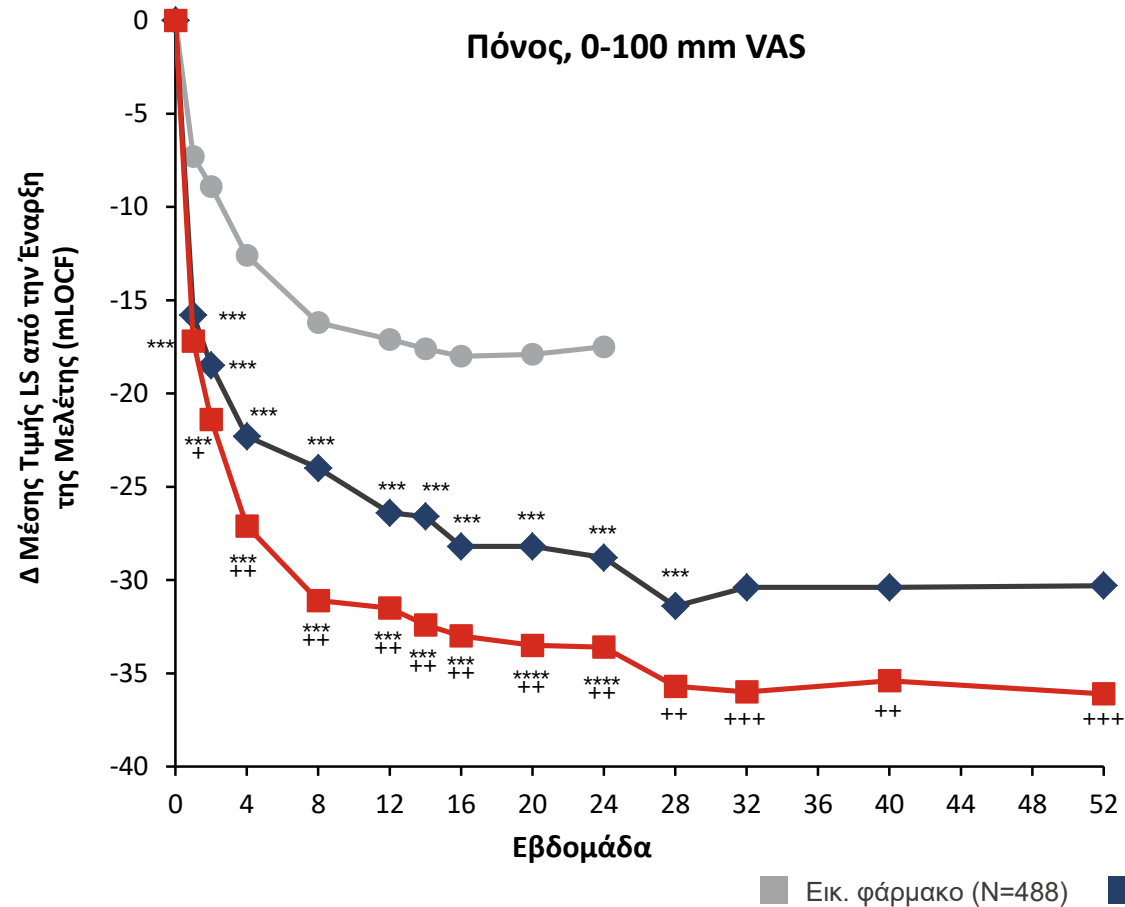
Pain correlates strongly with PtGA
($r=0.86$, $P<0.001$)

HOWEVER

For physicians: SJC is the greatest contributor to perceptions of disease activity

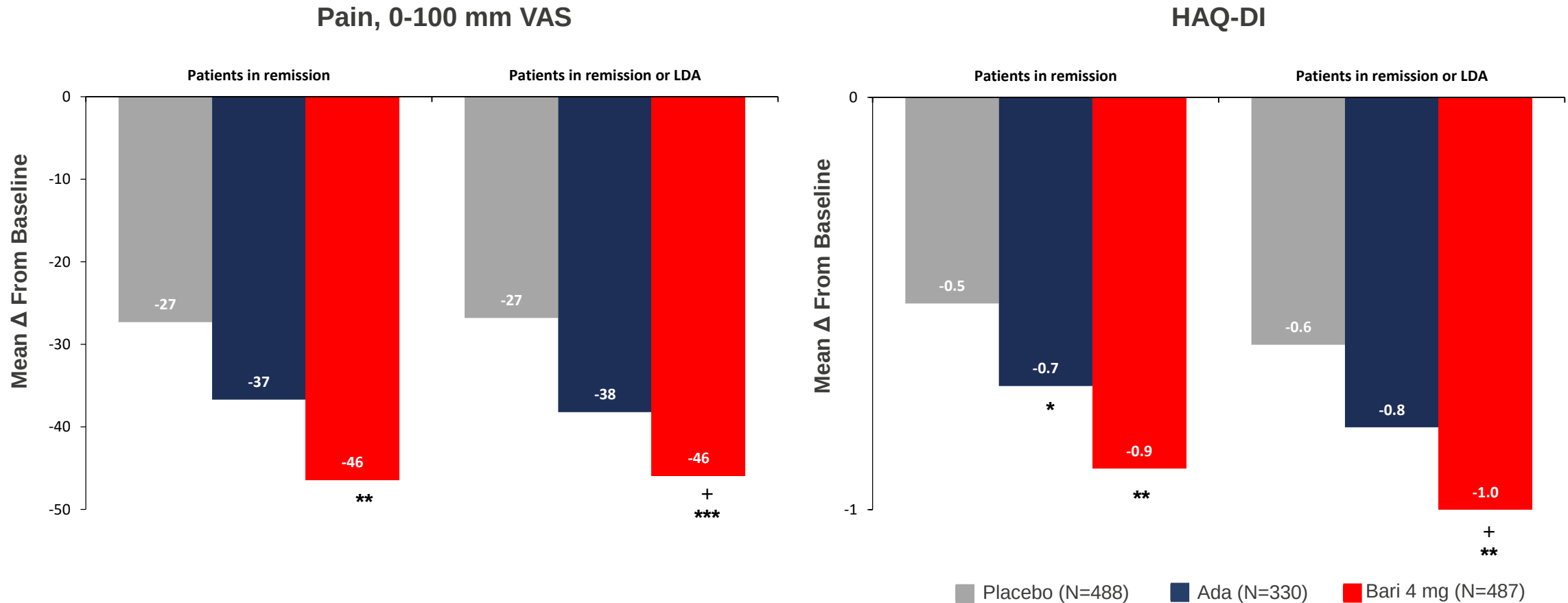
SJC correlates strongly with PhGA
($r=0.77$, $P<0.001$)

Οι Ασθενείς που Λαμβάνουν Θεραπεία με Bari Αναφέρουν Ταχείες Βελτιώσεις στον Πόνο και την Λειτουργικότητα που Διατηρούνται σε Ασθενείς με MTX-IR



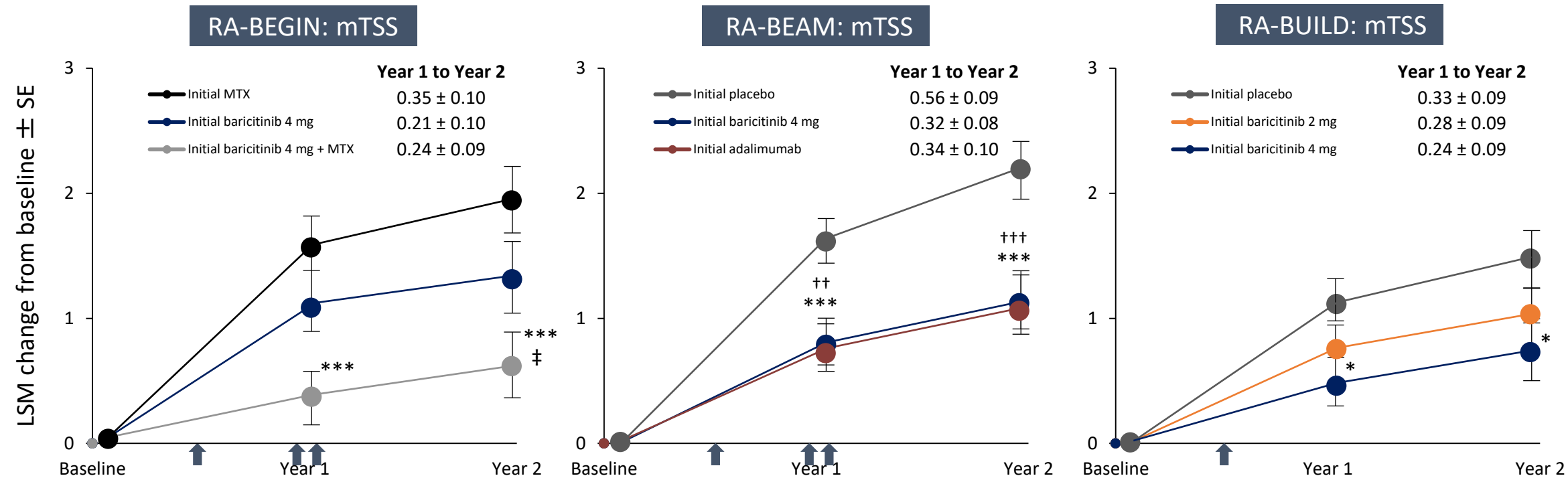
Pts Treated with Bari That Achieved LDA or Remission Reported Greater Pain Improvement Compared with Ada-Treated Pts

Pain VAS and HAQ-DI at Week 24



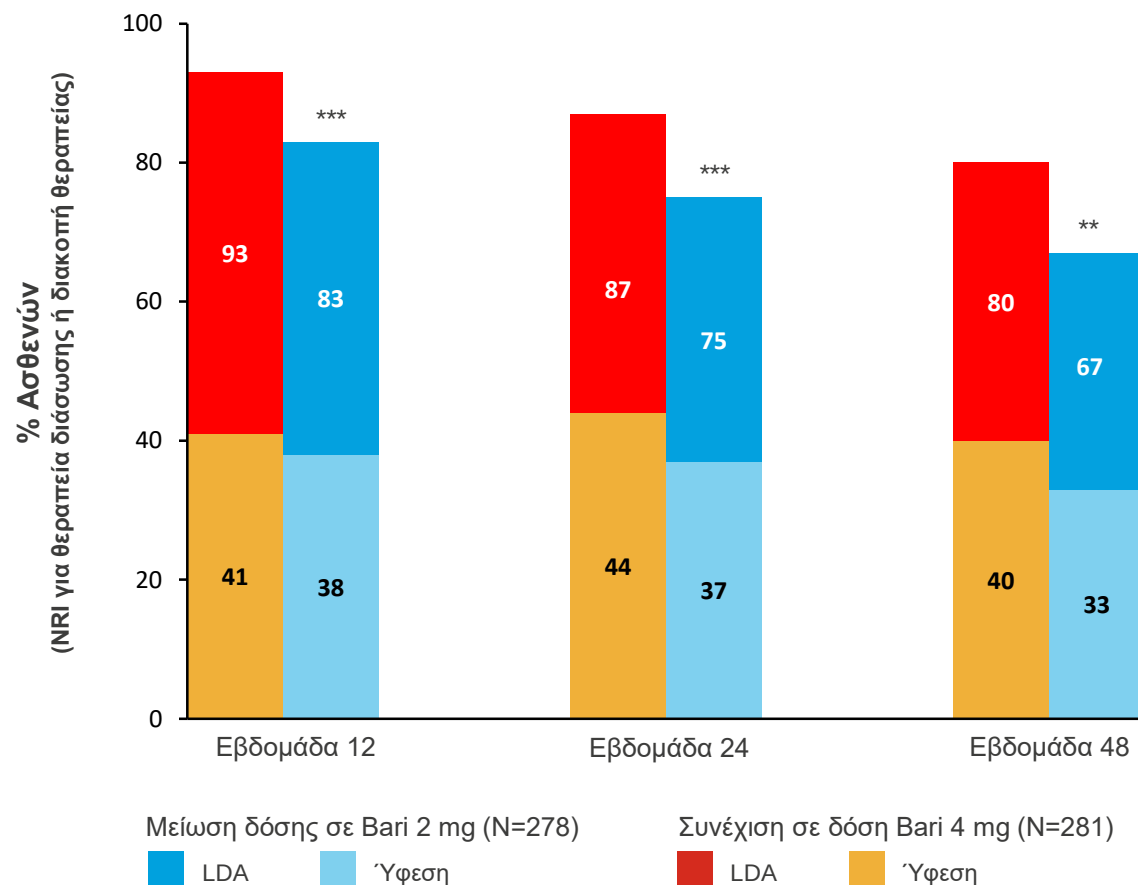
3.

At Week 52, patients who received Bari 4 mg showed smaller mean changes in mTSS than placebo



4.

Η Μείωση της Δόσης από Μπαρισιτινίμπη 4 mg σε 2 mg καταδεικνύει Διατήρηση της LDA/Υφεσης έως και την Εβδομάδα 48

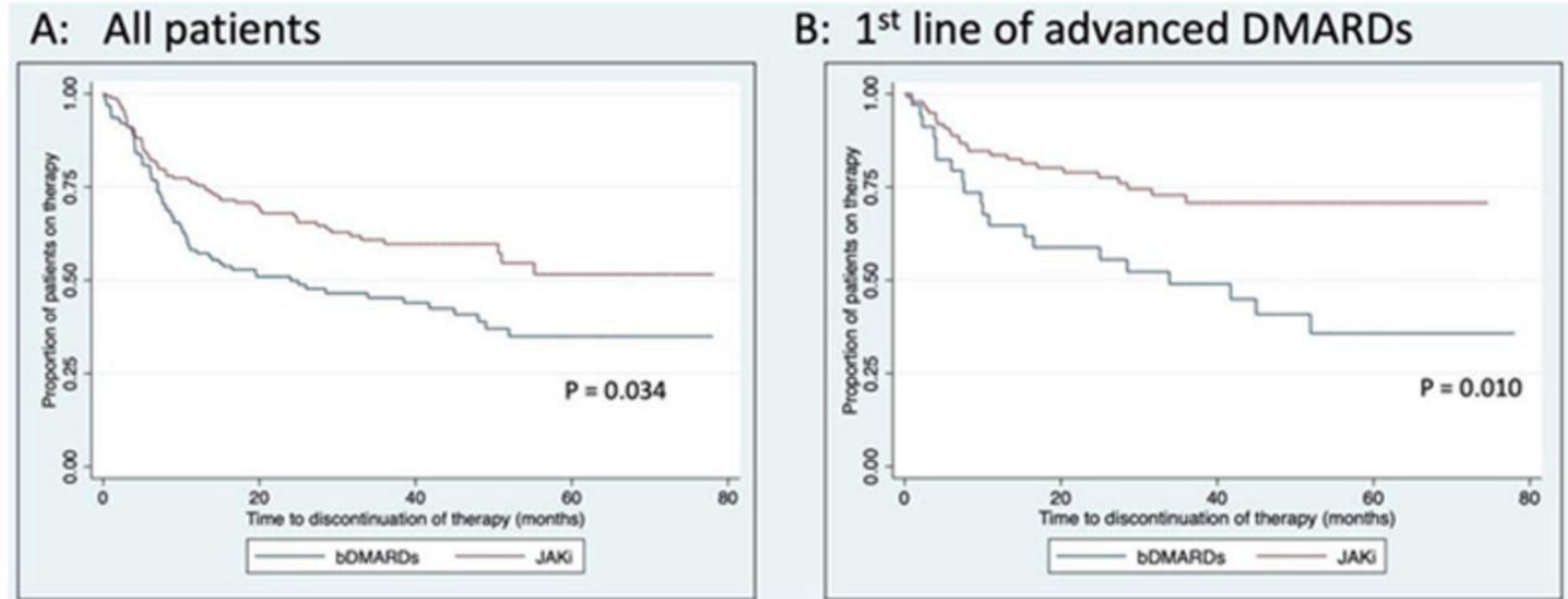


RA BEAM MTX-IR RA BUILD csDMARD-IR RA BEACON TNFi-IR POST-HOC ANALYSIS

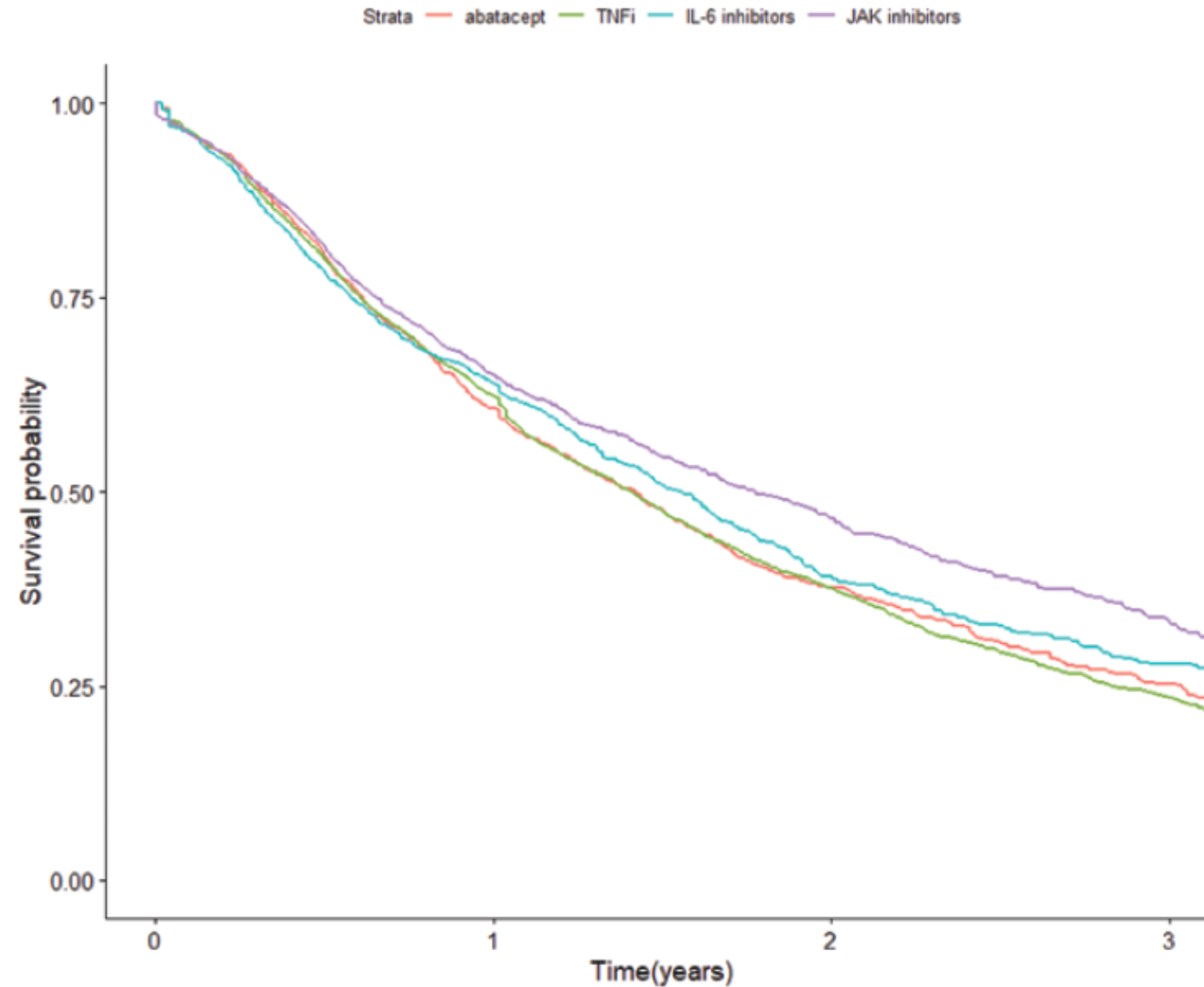
Τιμή P έναντι συνέχισης σε δόση Bari 4 mg: *** $p \leq 0,001$ ** $p \leq 0,01$

5.

Real-World Retention of JAKi (n=172) is Longer than bDMARDs (n=148) in RA (Canada)



Adjusted overall JAKi retention tended to be higher than TNFi (“JAK-POT” STUDY, 25.521 pts)



Ανεπιθύμητες ενέργειες Jakinibs

- Infection – equivalent to biologics, including serious and opportunistic infections
- Including: TB, nontuberculous mycobacteria, Candida, *Pneumocystis jirovecii*, Cryptococcus, toxoplasmosis
- Viral infection
 - Herpes zoster – more common than biologics
 - 1.5 to 2 fold higher; more common in Asian populations
 - Related to IFN α antagonism?
 - VZV reactivation also seen with Sifalimumab in SLE
 - Small number of CMV infections

Ανεπιθύμητες ενέργειες Jakinibs

- Cytopenias: anemia, leukopenia, neutropenia
 - Jak2 inhibition? IL-6?
- DVT– Drug vs Class effect? Mechanism?

Yun et al Abstr 824 ACR 2018

Desai et al Abstr L09, ACR 2018
- Increased lipids
 - Significance for CVdisease? HDL may also be increased

Taylor et al ARD2018
- GI perforation
 - Efficacious in IBD(?)
- Increased transaminases
- Increased CPK
- Increased creatinine
 - Decreased creatinine clearance, no long term renal impairment
- Malignancy – no evidence of increased risk at this time

Winthrop KL et al Nat Rev Rheum 2017

Kivotz A. et al Sem Arthr Rheum 2018

BARI Integrated Safety up to 7 Years – *IRs*

		PBO-controlled to Wk24			2 / 4 mg extended		All-BARI-RA
		PBO (N=1215)	BARI 2 mg (N=479)	BARI 4 mg (N=1142)	BARI 2 mg (N=479)	BARI 4 mg (N=479)	All BARI RA (N=3770)
<i>Malignancy, n (IR):</i>							
Malignancy excluding NMSC	As treated As randomised	2 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.4) 12 (0.8)	10 (1.4) 14 (1.0)	85 (0.8)
Lymphoma		0	0	0	0	1 (0.1)	8 (0.1)
NMSC		1 (0.2)	0	3 (0.6)	2 (0.3)	8 (1.1)	37 (0.4)
<i>Infections, n (IR):</i>							
SI		19 (4.1)	8 (4.2)	19 (4.0)	21 (3.1)	32 (4.6)	282 (2.8)
HZ		4 (0.9)	6 (3.1)	18 (3.8)*	18 (2.7)	27 (3.9)	323 (3.3)
Tuberculosis		0	0	1 (0.2)	0	7 (0.5)	15 (0.2)
OI, including MD HZ†		2 (0.5)	0	4 (0.9)	2 (0.3)	3 (0.4)	52 (0.5)

Herpes zoster IR was significantly higher for BARI 4 mg vs PBO.

BARI Integrated Safety up to 7 Years – *AEs of Interest*

	PBO-controlled to Wk24			2 / 4 mg extended		All-BARI-RA
	PBO (N=1215)	BARI 2 mg (N=479)	BARI 4 mg (N=1142)	BARI 2 mg (N=479)	BARI 4 mg (N=479)	All BARI RA (N=3770)
MACE, n (IR)	2 (0.5)	0	3 (0.7)	2 (0.3)	2 (0.3)	51 (0.5)
DVT/PE, n (IR)	0	0	6 (1.3)	4 (0.6)	4 (0.6)	49 (0.5)
DVT	0	0	3 (0.6)	4 (0.6)	2 (0.3)	35 (0.4)
PE	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.3)	24 (0.2)
Gastrointestinal perforations, n (EAIR)	0	0	0	0	1 (0.1)	4 (0.04)

The Great Debate at ACR Convergence 2020: Should Jakinibs Be Used Before Biologics for RA?



2F008. The Great Debate: Janus Kinase Inhibitors Should/Should Not Be Used Before Biologics After Methotrexate Failure in RA

THEATER MODE

- Effective when biologics don't work
- Quicker onset of action compared to biologics, especially pain
 - As early as 1 wk, max benefit at 3m
- Convenient-oral
- Short half life
- Safety of jakinibs equivalent to biologics (except herpes zoster)
 - Maybe not...

Συμπερασματικά για JAKi

- Θεραπεία από το στόμα με μικρό χρόνο ημιζωής
- Διαφορετική εκλεκτική αναστολή, αλλά παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα
- Περισσότερες μελέτες και έρευνα:
 - ✓ Για τυχόν διαφοροποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενη με την εκλεκτικότητα
 - ✓ Εξατομικευμένη θεραπεία

Συμπερασματικά

Baricitinib

- Υψηλές ACR αποκρίσεις, ποσοστά ύφεσης και μείωση στον πόνο (υψηλότερα από bDMARD-adalimumab) με διατήρηση στον χρόνο
- Γρήγορη δράση (ημέρες – 6 εβδομάδες)
- Δυνατή η διατήρηση της ύφεσης και με την μείωση της δοσολογίας από 4mg σε 2mg
- Υπεροχή έναντι της MTX σε πρωτο-θεραπευόμενους ασθενείς
- Αποδεκτό προφίλ ασφάλειας - παρόμοιο με bDMARDs