



Baricitinib (αναστολέας JAK-STAT): Επαναπροσδιορίζοντας τη θεραπευτική στρατηγική της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

ΣΠΥΡΟΣ Ν ΝΙΚΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ
snnikas@yahoo.com

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ (2 ΕΤΗ)



NOVARTIS (12/17)

ΕΛΠΕΝ (10/17)

MSD (7/17)

ΕΕΜΜΟ (5/17)

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΡΕΥΝΩΝ (3/17)

ΕΠΕΜΥ (12/16)

BIANEX (4/16)

Τιμητική αμοιβή για την
σημερινή παρουσίαση

Συστάσεις EULAR 16

BMJ Journals

Annals of the
Rheumatic Diseases

Home / Archive / Volume 76, Issue 6

This recommendation was also expanded to include tsDMARDs, namely the Jak-inhibitor tofacitinib and further Jak-inhibitors, such as baricitinib. In the 2013 update, tsDMARDs (then recommendation 11) were recommended for use after a bDMARD had failed. Since then, more data on tofacitinib, especially regarding long-term safety aspects, and new data for baricitinib have been published. The data suggest that baricitinib may be more efficacious than a TNF-inhibitor.⁵⁴ Currently, the term tsDMARDs refers

Share
Responses

From Michael W. Mysler¹, Peter Nash³⁵, Karel Pavelka², Michael P. Roth⁴⁰, Kenneth Saag⁴¹, Jose da Silva⁴², Tanja Stamm⁴³, Ton van der Heijde¹⁰





Baricitinib (αναστολέας JAK-STAT): Επαναπροσδιορίζοντας τη θεραπευτική στρατηγική της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

ΣΠΥΡΟΣ Ν ΝΙΚΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ
snnikas@yahoo.com

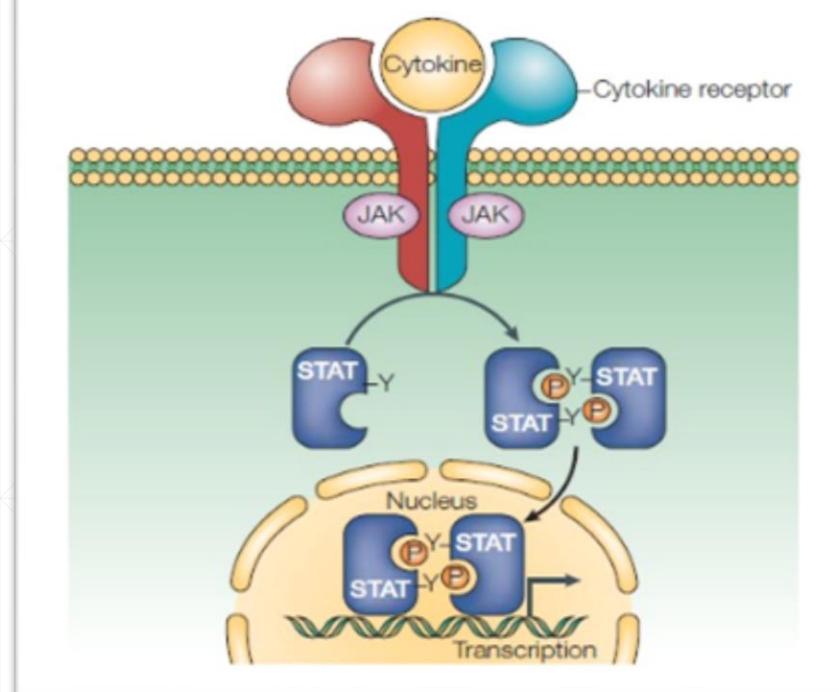


Baricitinib (αναστολέας JAK-STAT): **Επαναπροσδιορίζοντας τη θεραπευτική στρατηγική της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας**

ΣΠΥΡΟΣ Ν ΝΙΚΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ
snnikas@yahoo.com

JAK ένζυμα

JAK ένζυμα: μέρος της οικογένειας των **tyrosine kinases** => δεσμεύονται στο ενδοκυττάριο τμήμα (domains) των υποδοχέων των κυτταροκινών



Όταν κυτταροκίνες & αυξητικοί παράγοντες ενώνονται με τους υποδοχείς

JAKs φωσφοριλιώνονται (phosphorylated)

ενεργοποίηση :
Signal Transducers &
Activators of
Transcription

Ενεργοποίηση
γονιδιακής έκφρασης

JAK ένζυμα

Ενεργοποιημένες Janus kinases (JAKs)

Παίζουν ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟ (pivotal) ρόλο

in intracellular signaling

από τους υποδοχείς κυτ επιφάνειας

για πολλές κυτταροκίνες

σχετικές με την παθογένεια της PA

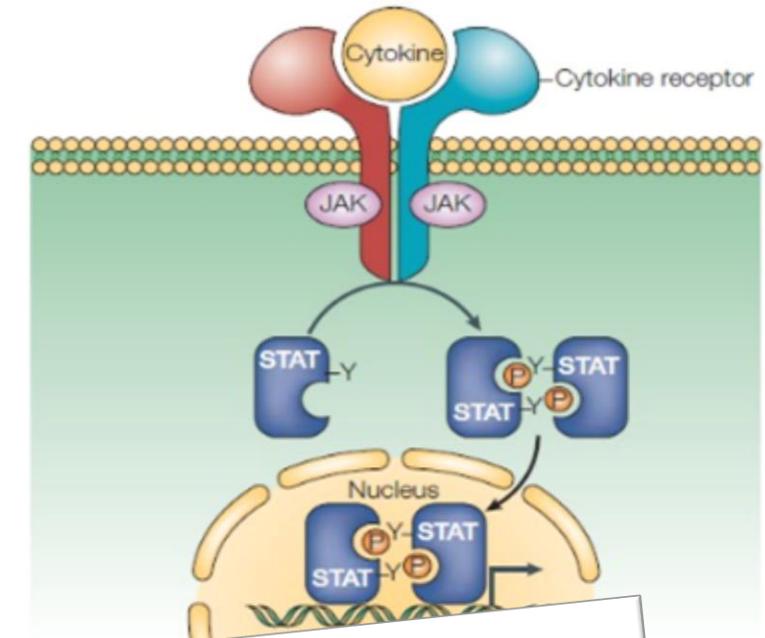
Clinical Cancer Research

Home About Articles For Authors Alerts News

CCR Drug Updates

Ruxolitinib: The First FDA Approved Therapy for the Treatment of Myelofibrosis

John Mascarenhas and Ronald Hoffman
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3145 Published June 2012



JAK ένζυμα

4 κύρια JAK enzymes → **JAK 1, 2, 3, και Tyk2**

JAK1 εκφράζεται σε

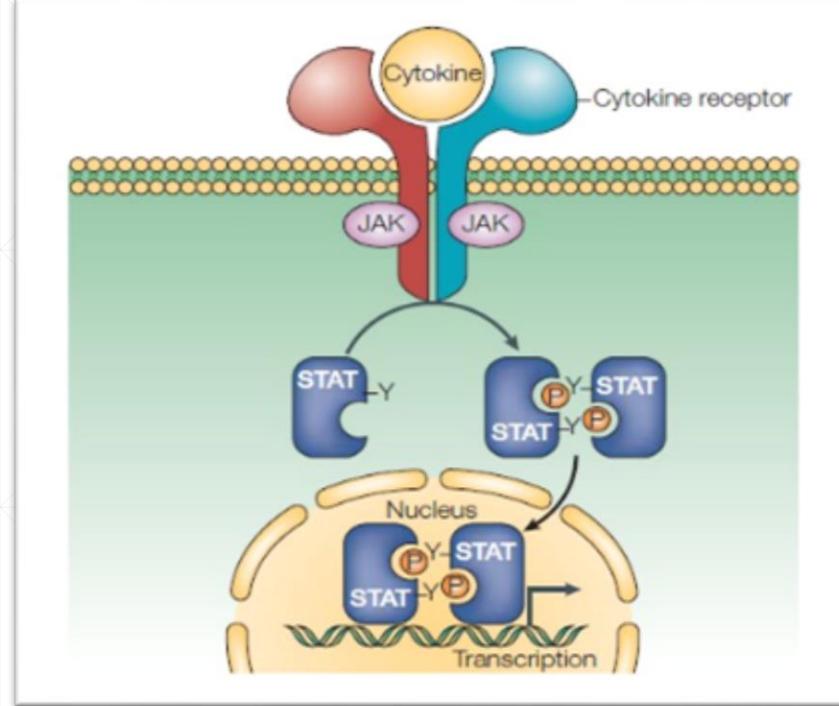
- Κύτταρα λεμφικού &
- Άλλα συστήματα (ΚΝΣ)

Σχετίζονται με

- β-αλυσίδα του υποδοχέα οικογ **IL-2**
- Άλλους υποδοχείς IFN-γ, IL-6, 10, 12, IL-23

JAK2

- Εκφράζεται σε πολλά κύτταρα
- Αναστέλλει το σήμα της erythropoietin & growth hormones
- Ελέγχει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων από hematopoietic stem cells



JAK ένζυμα

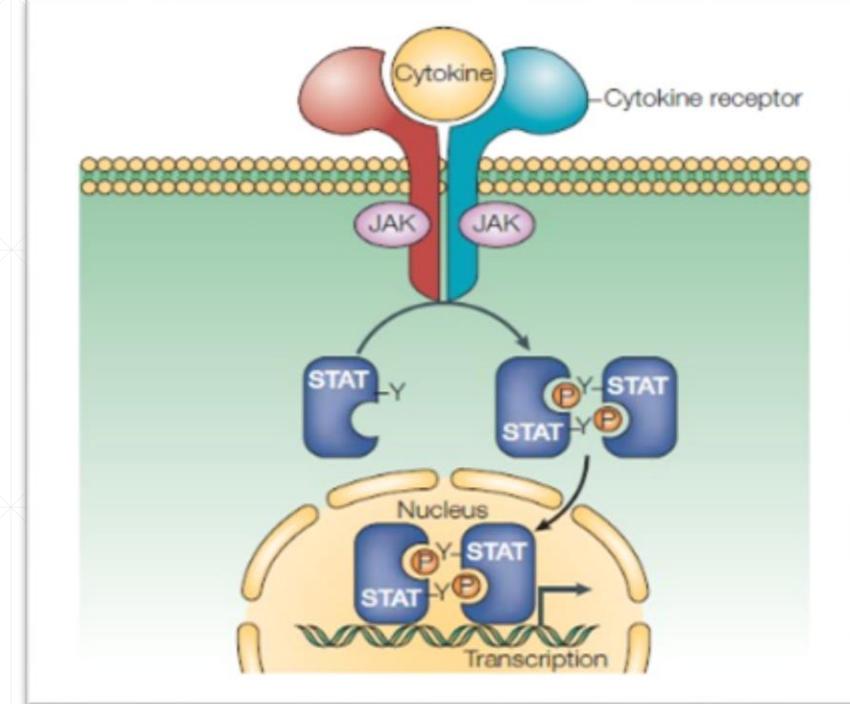
4 κύρια JAK enzymes – **JAK 1, 2, 3, and Tyk2**

JAK3

- εκφράζεται κυρίως σε λεμφικά κύτταρα
- Ενώνεται κυρίως με την γ-αλυσίδα του υποδοχέα οικογενεία IL-2 (IL-2, 4, 7, 9, 15 and IL-21)

Tyk2

- Συμμετέχει στην σηματοδότηση Alpha & beta- IFN
- Όπως και IL-6, 10, 12, IL-23 μεταγωγή



JAK & baricitinib

Επιλεκτική και αναστρέψιμη αναστολή JAK1 και JAK2

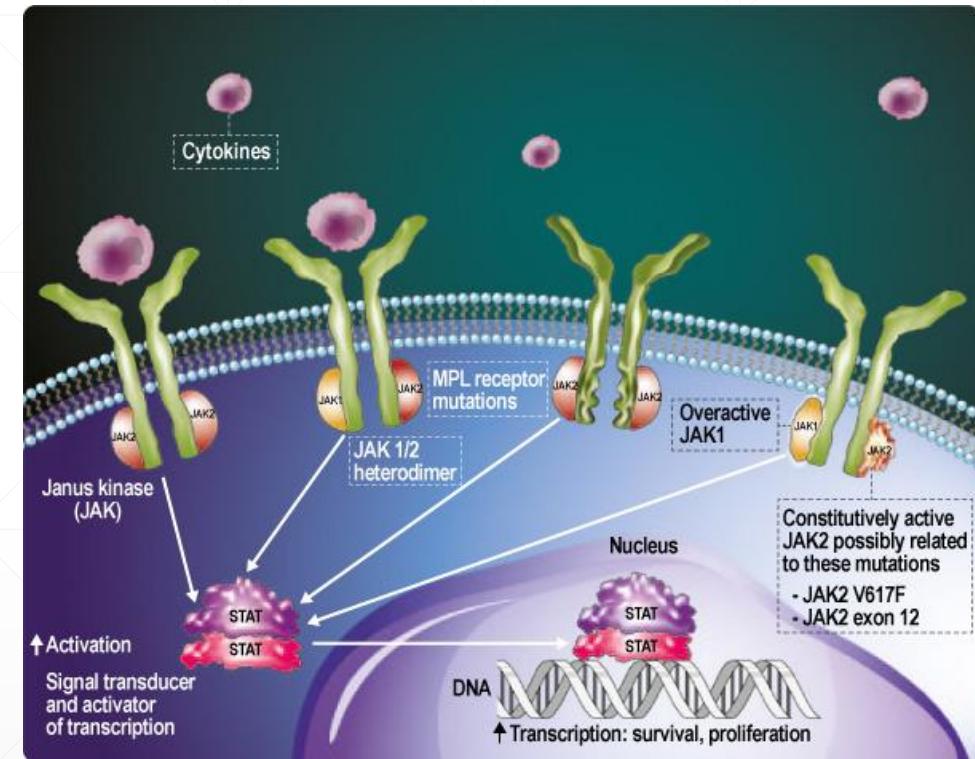
Αναστολή κυτταροκινών :

- IL-2
- IL-6, 12, 23
- granulocyte-macrophage colony stimulating factor
- IFN-γ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΚΙΝΑΣΩΝ

small molecules

that inhibit **intracellular** transduction



baricitinib προκλινικά δεδομένα



The Journal of Immunology

Home Articles Info Editors Submit Subscribe More

Selective Inhibition of JAK1 and JAK2 Is Efficacious in Rodent Models of Arthritis: Preclinical Characterization of INCB028050

Jordan S. Fridman, Peggy A. Scherle, Robert Collins, Timothy C. Burn, Yanlong Li, Jun Li, Maryanne B. Covington, Beth Thomas, Paul Collier, Margaret F. Favata, Xiaoming Wen, Jack Shi, Ryan McGee, Patrick J. Haley, Stacey Shepard, James D. Rodgers, Swamy Yelavarapu, Greg Hollis, Robert C. Newton, Brian Metcalf, Steven M. Friedman and Kris Vaddi

J Immunol May 1, 2010, 184 (9) 5298-5307; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902819>

- Βελτίωση σε κλινικά , ιστολογικά και ακτινογραφικά σημεία της νόσου σε πειραματόζωα (rat adjuvant arthritis model) με δόσεις του **INCB028050** => μερική ή παροδική αναστολή JAK1/JAK2 (και όχι JAK3)
- Μείωση των φλεγμ Th1 και Th17 associated cytokine mRNA levels -> draining λεμφοζίδια των ποντικιών
- INCB028050 επίσης αποτελεσματικό σε multiple murine models of arthritis, χωρίς ευρήματα καταστολής της χημικής ανοσίας ή άλλες αιματολογικές ΑΕ

baricitinib φάσης I



ACCP

AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacokinetics/Pharmacodynamics

The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers

Jack G. Shi PhD, Xuejun Chen PhD, Fiona Lee MS, Thomas Emm BS, Peggy A. Scherle PhD, Yvonne Lo MS, Naresh Punwani PhD, William V. Williams MD, Swamy Yeleswaram PhD

- baricitinib -> μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος σε 1.5 h
- dose linear and time invariant pharmacodynamics
- low oral dose clearance of approximately 17 l/hr
- minimal systemic accumulation following repeat oral dosing

baricitinib φάσης II



AMERICAN COLLEGE
OF RHEUMATOLOGY
EDUCATION • TREATMENT • RESEARCH

127 μακροχρόνια , biologic-naive, ενεργή RA παρά DMARD

αγωγή RA =>

- placebo
- 4 mg

- 7 mg
- 10 mg

ACR 20

- 32% placebo group
- 52%
- 59%
- 53%

DAS28 <2.6

- 16% placebo
- 23%
- 25%
- 17%

TEAEs : παρόμοιες μεταξύ

των ομάδων

Πιο συχνά αναφερόμενες

- Κεφαλαλγία
- Διάρροια

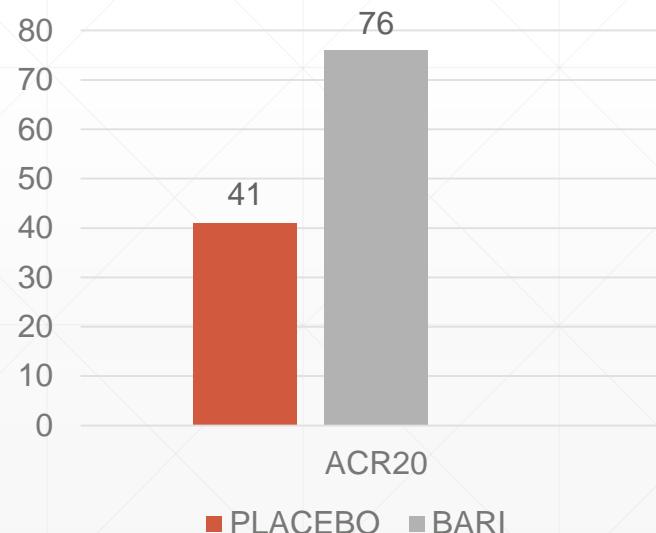
baricitinib & DMARDs

baricitinib φάσης II



301 τυχαιοποιήθηκαν 2:1:1:1:1 to => 1 ημερησίως placebo ή 1, 2, 4 or 8 mg baricitinib για 12 εβδ.

Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στις ομάδες (combined) baricitinib 4 και 8 mg πέτυχαν ACR20 απόκριση την 12^η εβδ (76% vs 41%, p<0.001)



EXTENDED REPORT

Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate

Edward C Keystone,¹ Peter C Taylor,² Edit Drescher,³ Douglas E Schlichting,⁴ Scott D Beattie,⁴ Pierre-Yves Berclaz,⁴ Chin H Lee,⁴ Rosanne K Fidelus-Gort,⁵ Monica E Luchi,⁵ Terence P Rooney,⁴ William L Macias,⁴ Mark C Genovese⁶

Παρόμοια βελτίωση :

- ACR50, ACR70
- Ύφεση (Disease Activity Score for 28-joint counts)
- Clinical Disease Activity Index
- Simplified Disease Activity Index

Οι ασθενείς υπό 2, 4, 8 mg baricitinib διατήρησαν τη βελτίωση σε όλες τις εκβάσεις μέχρι την 24 εβδ

baricitinib φάσης III

684 bDMARD-naïve patients με PA και

ανεπαρκή απόκριση σε ≥1 csDMARDs:

- placebo
- baricitinib 2 mg
- baricitinib 4 mg /ημ

Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study

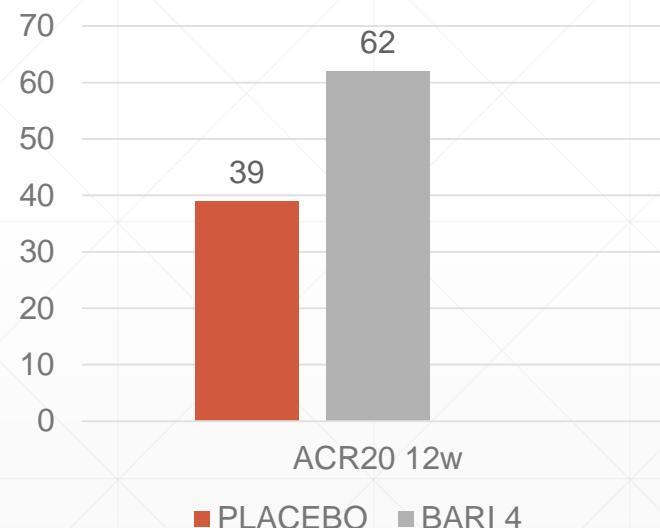
Table 1 Baseline characteristics and disease activity*†

	Placebo (N=228)	Baricitinib 2 mg QD (N=229)	Baricitinib 4 mg QD (N=227)
Age, year	51 (13)	52 (12)	52 (12)
Female, n (%)	189 (83)	184 (80)	187 (82)
Duration of rheumatoid arthritis, year	7 (6)	8 (6)	8 (6)
Anticyclic citrullinated peptide positive‡, n (%)	172 (75)	169 (74)	163 (72)
Rheumatoid factor positive§, n (%)	171 (75)	177 (77)	173 (76)
≥1 erosion, n (%)	170 (75)	163 (71)	169 (75)
mTSS units	19 (31)	26 (40)	24 (40)
Erosion score	12 (19)	16 (24)	15 (23)
Joint space narrowing score	7 (14)	10 (18)	9 (18)
Prior conventional synthetic DMARDs, n (%)			
1	96 (42)	104 (45)	98 (43)
2	91 (39)	61 (27)	69 (29)
≥3	50 (22)	61 (27)	60 (26)
Swollen joint count, of 68	13 (7)	14 (5)	14 (7)
Swollen joint count, of 28	10 (5)	10 (6)	10 (5)
Tender joint count, of 68	24 (15)	24 (14)	24 (14)
Tender joint count, of 28	14 (7)	14 (7)	14 (7)
Physician's Global Assessment¶	62 (17)	64 (17)	64 (18)
Patient's Global Assessment¶	60 (21)	62 (20)	60 (22)
Patient's Assessment of Pain¶	57 (23)	60 (21)	57 (22)
HAQ-DI**	1.50 (0.60)	1.51 (0.62)	1.55 (0.60)
High-sensitivity C-reactive protein, mg/L††	18 (20)	18 (22)	14 (15)
Erythrocyte sedimentation rate, mm/hour	44 (25)	44 (23)	41 (24)
DAS28-CRP	5.5 (0.9)	5.6 (1.0)	5.6 (0.9)
DAS28-ESR	6.2 (1.0)	6.3 (1.0)	6.2 (0.9)
Simplified Disease Activity Index	37 (12)	38 (13)	38 (12)

baricitinib φάσης III



Περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν ACR20 απόκριση την εβδ 12 με baricitinib 4 mg vs placebo (62% vs 39%, p ≤0.001)



Οι ευεργετικές δράσεις σε όλες τις ομάδες υπό baricitinib subgroups, ήταν ανεξάρτητες της συγχορήγησης csDMARD

Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study

Maxime Dougados,¹ Désirée van der Heijde,² Ying-Chou Chen,³ Maria Greenwald,⁴ Edit Drescher,⁵ Jiajun Liu,⁶ Scott Beattie,⁶ Sarah Witt,⁶ Inmaculada de la Torre,⁶ Carol Gaich,⁶ Terence Rooney,⁶ Douglas Schlichting,⁶ Stephanie de Bono,⁶ Paul Emery⁷

Σημαντικές βελτιώσεις σε

- DAS28, και SDAI ύφεση
- Health Assessment Questionnaire-Disability Index
- Πρ δυσκαμψία
- Μέγιστο αρθρικό πόνο
- χειρότερη ευαισθησία

baricitinib φάσης III (A/α)



Ακτινογραφική εξέλιξη την εβδ 24 ήταν
μειωμένη με baricitinib σε σχέση με το placebo

modified total Sharp score (mTSS)

- 0.33 (2mg)
- 0.15 (4 mg)
- 0.70 (placebo)

Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study

Maxime Dougados,¹ Désirée van der Heijde,² Ying-Chou Chen,³ Maria Greenwald,⁴ Edit Drescher,⁵ Jiajun Liu,⁶ Scott Beattie,⁶ Sarah Witt,⁶ Inmaculada de la Torre,⁶ Carol Gaich,⁶ Terence Rooney,⁶ Douglas Schlichting,⁶ Stephanie de Bono,⁶ Paul Emery⁷



baricitinib φάσης III (AE)

ΑΕ και Σοβαρές ΑΕ (και σοβαρές λοιμώξεις)
ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων

- ΑΕ : 71% (PL), 67% (2mg) ,71% (4mg)
- ΣΑΕ: 5% for baricitinib 4 mg & placebo
- Σοβαρές λοιμώξεις :
2% (PL), <1 % (2mg) , 2 % (4mg)

Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study

Maxime Dougados,¹ Désirée van der Heijde,² Ying-Chou Chen,³ Maria Greenwald,⁴ Edit Drescher,⁵ Jiajun Liu,⁶ Scott Beattie,⁶ Sarah Witt,⁶ Inmaculada de la Torre,⁶ Carol Gaich,⁶ Terence Rooney,⁶ Douglas Schlichting,⁶ Stephanie de Bono,⁶ Paul Emery⁷

- 1 ασθ -> TB (baricitinib 4 mg)
- 1 ασθ -> non-melanoma skin cancer (baricitinib 4 mg)
- 2 θάνατοι & 3 σοβαρά CVD (placebo)

Baricitinib :

- Μείωση ουδετεροφίλων
- Αύξηση LDL και HDL
- CK, AST, PLT
- Cre: πολύ μικρές αυξη μέσα στα κφ επίπεδα

Παροδικές, μικρού βαθμού, D/C <1%, class effect

baricitinib αποτυχία βιολογικού



527 ασθ με ανεπαρκή απόκριση (DAS28-ESR 6,6) ή ΑΕ σε ≥ 1 TNFi ή άλλο βιολογικό (27% ≥ 3), τυχαιοποιήθηκαν σε 1:1:1, για 24 εβδ

- baricitinib 2 mg
- baricitinib 4 mg
- placebo

Σημαντικά περισσότεροι ασθ υπό 4-mg BAR πέτυχαν ACR20 απόκριση την εβδ
12 vs placebo (55% vs. 27%, P<0.001)

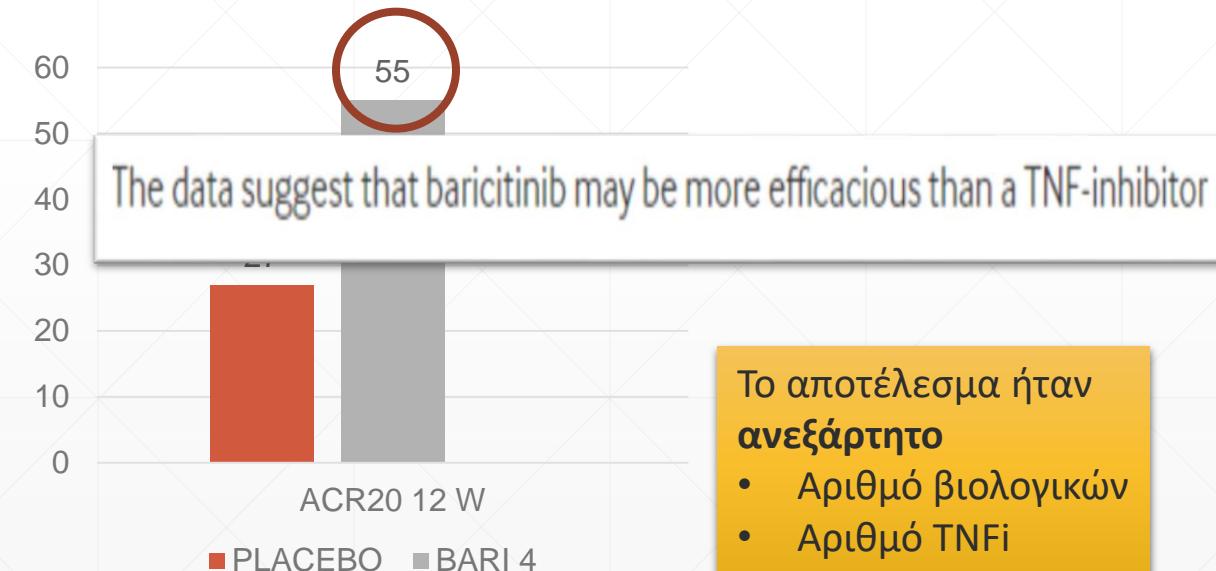
Σημαντικές διαφορές για

- HAQ-DI score
- DAS28-CRP
- Όχι για SDAI score ≤ 3.3

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis



baricitinib αποτυχία βιολογικού



ΑΕ την 24^η εβδ ήταν υψηλότερες νια
το baricitinib

- 2-mg dose 71%
- 4-mg dose 77%
- placebo 64%

	ΣΑΕ	διακοπή	λοιμώξεις
2-mg dose	71%	4%	44%
4-mg dose	77%	6 %	40 %
placebo	64%	7%	31 %

Οι σοβαρές λοιμώξεις
ΙΔΙΕΣ (3,2,3%)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis

στην δόση των 4-mg dose

- 2 nonmelanoma skin cancers
- 2 σοβαρά CVD (θαν AEE)
 - Μικρή μείωση ουδετεροφίλων
 - αύξηση creatinine ορού (παροδική)
 - Αύξηση LDL
 - (*Lymph, PLT, AST, CK*)

baricitinib απτοτυχία βιολογικού

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL

RHEUMATOLOGY

Original article

doi:10.1093/rheumatology/kex489

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

No significant interactions were 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

baricitinib φάσης III

Απουσία κλινικής απόκρισης ,
(μείωση DAS28 > 0.6 ή CDAI >
6) στις 4 εβδομάδες θεραπείας



μικρότερη πιθανότητα για
χαμηλή ενεγότητα νόσου ή
ύφεση στις 12 ή 24 εβδ

Μεγαλύτερες μειώσεις σε DAS ή
CDAI την 4 εβδ=>
Καλύτερη κλινική απόκριση

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis

Baricitinib in patients with inadequate response
or intolerance to conventional synthetic DMARDs:
results from the RA-BUILD study

Maxime Dougados,¹ Désirée van der Heijde,² Ying-Chou Chen,³ Maria Greenwald,⁴
Edit Drescher,⁵ Jiajun Liu,⁶ Scott Beattie,⁶ Sarah Witt,⁶ Inmaculada de la Torre,⁶
Carol Gaich,⁶ Terence Rooney,⁶ Douglas Schlichting,⁶ Stephanie de Bono,⁶
Paul Emery⁷

baricitinib φάσης III (Vs MTX)



588 ασθ (DAS28-ESR 6.6, RF 97%) τυχαιοποιήθηκαν (4:3:4) για 52 εβδ

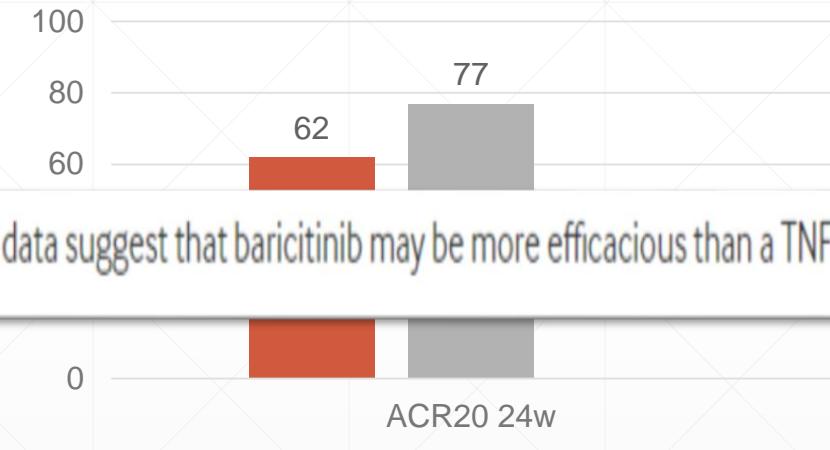
- MTX monotherapy (once weekly)
- baricitinib monotherapy (4 mg once daily)
- Συνδυασμό baricitinib & MTX

baricitinib monotherapy ήταν **ανώτερο** από MTX monotherapy την 24^η εβδ, με ACR20 απόκριση (77% **versus** 62%; P ≤ 0.01)

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 69, No. 3, March 2017, pp 506–517
DOI 10.1002/art.39953
© 2016 The Authors. Arthritis & Rheumatology published by Wiley Periodicals, Inc.
on behalf of the American College of Rheumatology. This is an open access article under
the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which
permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the
use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

έγκριση μετά από αποτυχία MTX

Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment



The data suggest that baricitinib may be more efficacious than a TNF-inhibitor

Παρόμοια ευρήματα και τον συνδυασμό
Ο συνδυασμός με MTX ΔΕΝ αυξάνει το όφελος
της BARI-mono

baricitinib φάσης III (Vs MTX)



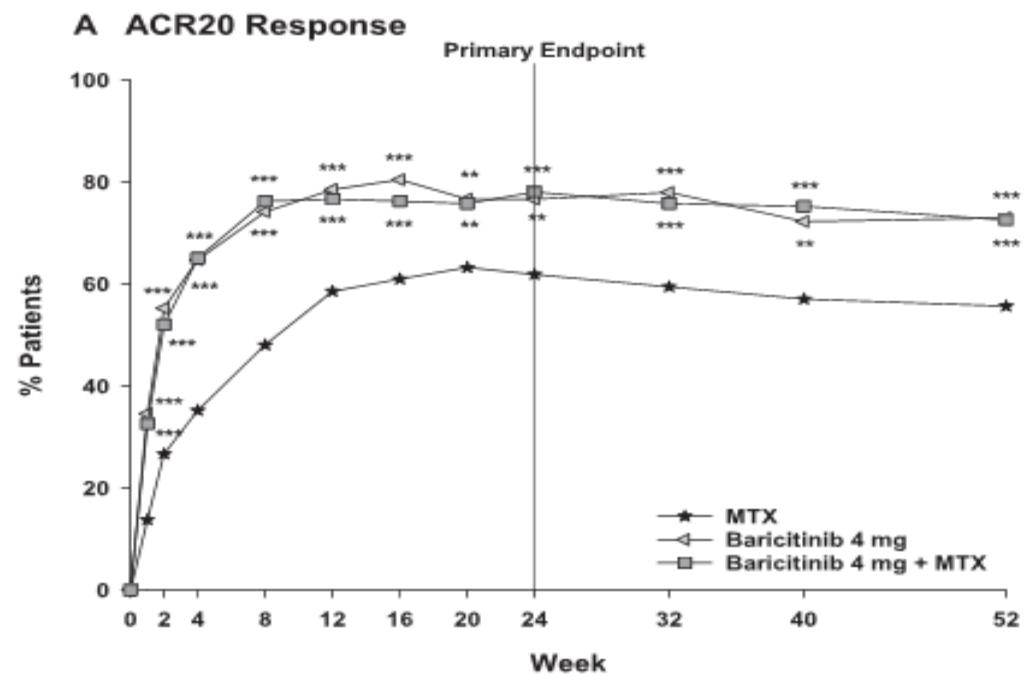
588 ασθ (DAS28-ESR 6.6, RF 97%) τυχαιοποιήθηκαν (4:3:4)

- MTX monotherapy (once weekly)
- baricitinib monotherapy (4 mg once daily)
- Συνδυασμό baricitinib & MTX

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 69, No. 3, March 2017, pp 506-517
DOI 10.1002/art.39953
© 2016 The Authors. Arthritis & Rheumatology published by Wiley Periodicals, Inc.
on behalf of the American College of Rheumatology. This is an open access article under
the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which
permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited,
the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

έγκριση μετά από αποτυχία MTX

Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment



baricitinib φάσης III (Vs MTX)



Σε σχέση με MTX-monotherapy, σημαντική βελτίωση σε

- Ενεργότητα νόσου (SDAI remission)
- Φυσική δραστηριότητα (HAQ DI)

φάνηκε στις 2 ομάδες υπό baricitinib

από την 1^η εβδ

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΦΥΓΟΥΜΕ ΤΗΝ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 69, No. 3, March 2017, pp 506–517
DOI 10.1002/art.39953

© 2016 The Authors. Arthritis & Rheumatology published by Wiley Periodicals, Inc.
on behalf of the American College of Rheumatology. This is an open access article under
the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which
permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the
use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

έγκριση μετά από αποτυχία MTX

**Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients
With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior
Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment**

Η ακτινογραφική εξέλιξη μειώθηκε περισσότερο και στις 2 ομάδες υπό in baricitinib

vs MTX monotherapy

Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική με τον συνδυασμό

baricitinib + MTX

baricitinib φάσης III (Vs MTX)



Σοβαρές ΑΕ ήταν παρόμοιες μεταξύ

των ομάδων

- 10% (MTX)
- 8% (BARI)
- 8% (MTX & BARI)

3 θάνατοι ->
MTX monotherapy

Σοβαρές λοιμώξεις

- 4%
- 4%
- 2%

Λοιμώξεις

- 38%
- 43%
- 50%

Διακοπή θερ

- 5%
- 5%
- 11%

- Ουδετεροπενία ήπια (BARI)
- ALT (BARI & MTX)
- Cre (BARI – παροδικά)

- CK (BARI)
- LDL (BARI)

έγκριση μετά από αποτυχία MTX

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY

Vol. 69, No. 3, March 2017, pp 506–517

DOI 10.1002/art.39953

© 2016 The Authors. Arthritis & Rheumatology published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of the American College of Rheumatology. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment

Νεοπλασίες (και nonmelanoma skin cancer) :

- 1 ασθ MTX
- 1 ασθ baricitinib monotherapy
- 4 ασθ με baricitinib plus MTX

baricitinib φάσης III (Vs ADA)

52-εβδ, -1307 ασθ με ενεργό PA (DAS28-ESR 6,4) υπό MTX
τυχαιοποιήθηκαν σε (3:3:2 ratio)

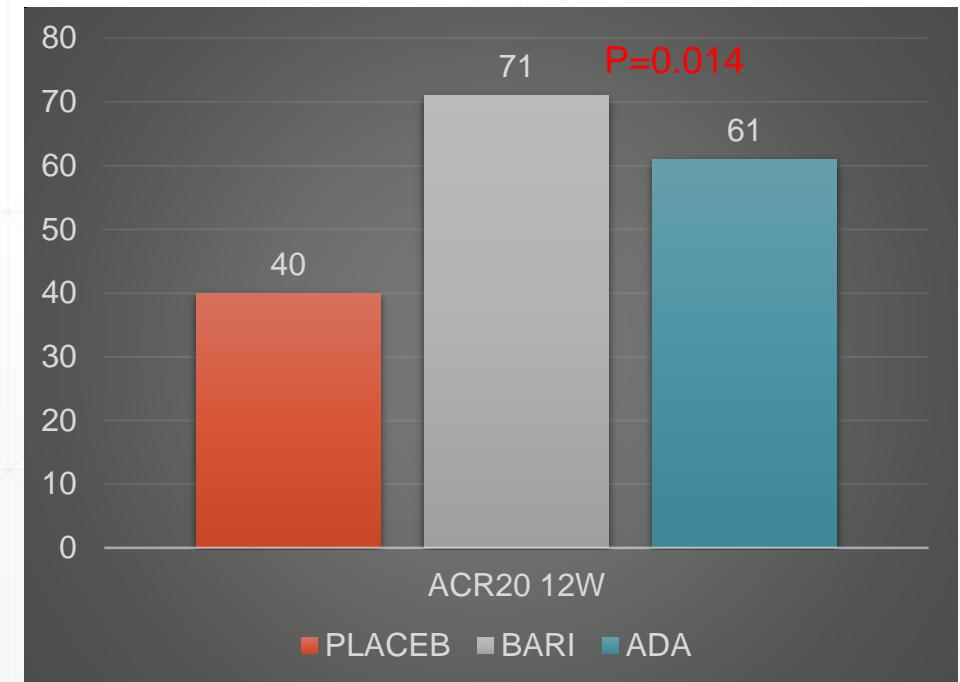
- placebo (*switched to baricitinib after 24 weeks*)
- 4 mg of baricitinib once daily
- 40 mg of adalimumab /2 w

ORIGINAL ARTICLE

RA-BEAM trial

Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

Peter C. Taylor, M.D., Ph.D., Edward C. Keystone, M.D., Désirée van der Heijde, M.D., Ph.D., Michael E. Weinblatt, M.D., Liliana del Carmen Morales, M.D., Jaime Reyes Gonzaga, M.D., Sergey Yakushin, M.D., Taeko Ishii, M.D., Kahaku Emoto, M.D., Scott Beattie, Ph.D., Vipin Arora, Ph.D., Carol Gaich, Pharm.D., et al.



baricitinib φάσης III (Vs ADA)

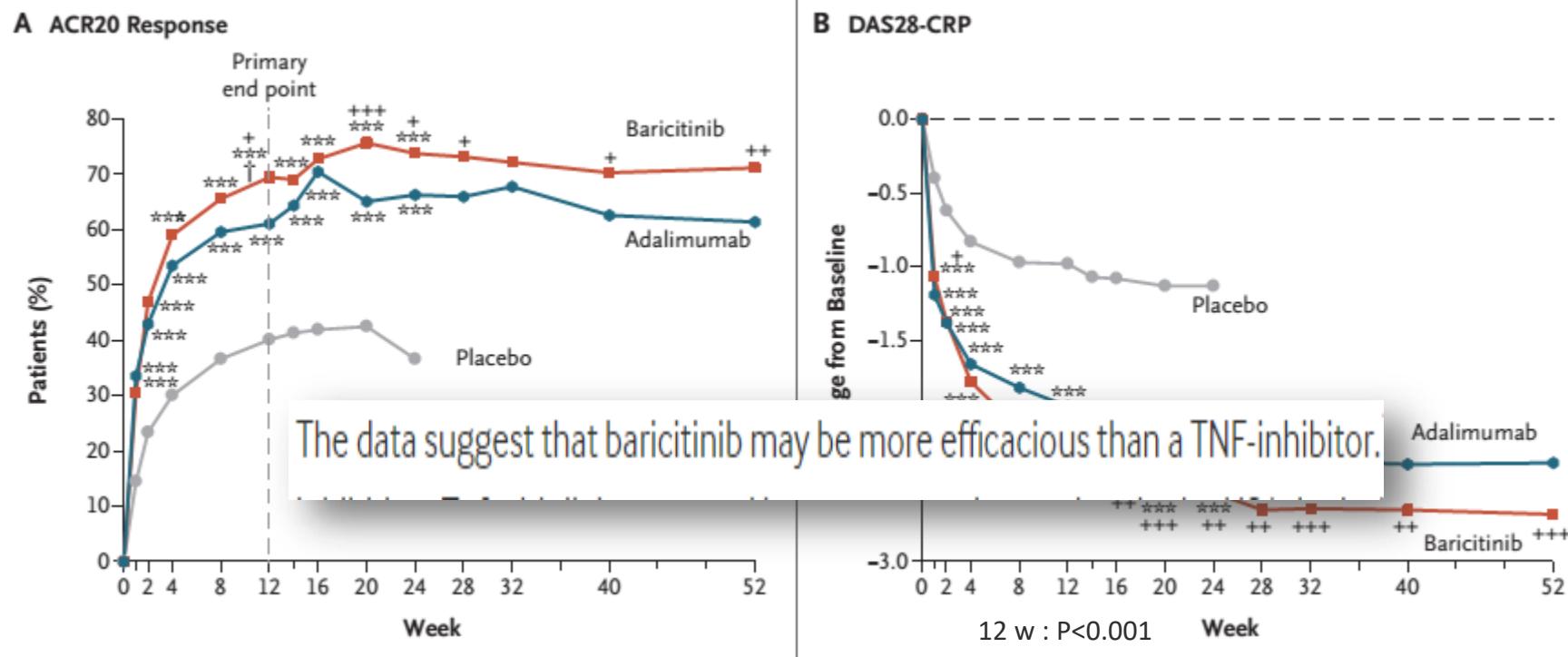


ORIGINAL ARTICLE

RA-BEAM trial

Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

Peter C. Taylor, M.D., Ph.D., Edward C. Keystone, M.D., Désirée van der Heijde, M.D., Ph.D., Michael E. Weinblatt, M.D., Liliana del Carmen Morales, M.D., Jaime Reyes Gonzaga, M.D., Sergey Yakushin, M.D., Taeko Ishii, M.D., Kahaku Emoto, M.D., Scott Beattie, Ph.D., Vipin Arora, Ph.D., Carol Gaich, Pharm.D., et al.



baricitinib φάσης III (Vs ADA)

ORIGINAL ARTICLE

Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

Peter C. Taylor, M.D., Ph.D., Edward C. Keystone, M.D., Désirée van der Heijde, M.D., Ph.D., Michael E. Weinblatt, M.D., Liliana del Carmen Morales, M.D., Jaime Reyes Gonzaga, M.D., Sergey Yakushin, M.D., Taeko Ishii, M.D., Kahaku Emoto, M.D., Scott Beattie, Ph.D., Vipin Arora, Ph.D., Carol Gaich, Pharm.D., et al.

THE LANCET

Online First Current Issue All Issues Special Issues Multimedia Information for Authors

All Content Search Advanced Search

< Previous Article Volume 390, No. 10093, p457–468, 29 July 2017 Next Article >

Articles

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

Prof Roy Fleischmann, MD Eduardo Mysler, MD, Stephen Hall, MD, Alan J Kivitz, MD, Prof Robert J Moots, MD, Zhen Luo, PhD, Ryan DeMasi, MD, Koshika Soma, MD, Richard Zhang, PhD, Liza Takiya, PharmD, Svitlana Tatulych, MD, Christopher Mojcik, MD, Sriram Krishnaswami, PhD, Sujatha Menon, PhD, Prof Josef S Smolen, MD on behalf of the ORAL Strategy Investigators[†]

ORIGINAL ARTICLE

Tofacitinib or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

Ronald F. van Vollenhoven, M.D., Roy Fleischmann, M.D., Syke Wagner, M.D., Sarka Komorovska, M.D., Gene V. Wallenstein, Ph.D., Sriram Krishnaswami, M.D., and the ORAL Standard Investigators[†]

N Engl J Med 2012; 367:508-519 | August 9, 2012

HOME ARTICLES & MULTIMEDIA

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

1812 1823 1828 1928

baricitinib φάσης III (Vs ADA)



ORIGINAL ARTICLE

Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

Peter C. Taylor, M.D., Ph.D., Edward C. Keystone, M.D., Désirée van der Heijde, M.D., Ph.D., Michael E. Weinblatt, M.D., Liliana del Carmen Morales, M.D., Jaime Reyes Gonzaga, M.D., Sergey Yakushin, M.D., Taeko Ishii, M.D., Kahaku Emoto, M.D., Scott Beattie, Ph.D., Vipin Arora, Ph.D., Carol Gaich, Pharm.D., et al.

Αναστολή ακτινογραφικής εξέλιξης (mTSS) την 24 εβδ
με baricitinib versus placebo
(*mean change from baseline, 0.41 vs. 0.90; P<0.001*)

baricitinib φάσης III (Vs ADA)

AE baricitinib - adalimumab – placebo

AE (και λοιμώξεις) : 21.8% 20% 17.8% (24w)

Σοβαρές AE : 5% 2% 5%

Διακοπή αγωγής AE : 5% 2% 3%

Σοβαρές λοιμώξεις: 1% σε όλες τις ομάδες

EZ : 2% σε ADA και BARI

ORIGINAL ARTICLE

Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

Peter C. Taylor, M.D., Ph.D., Edward C. Keystone, M.D., Désirée van der Heijde, M.D., Ph.D., Michael E. Weinblatt, M.D., Liliana del Carmen Morales, M.D., Jaime Reyes Gonzaga, M.D., Sergey Yakushin, M.D., Taeko Ishii, M.D., Kahaku Emoto, M.D., Scott Beattie, Ph.D., Vipin Arora, Ph.D., Carol Gaich, Pharm.D., et al.

καρκίνος σε 5 ασθ (2 με baricitinib και 3 υπό placebo)

Θάνατοι : 5 ασθ (1 PL , 2 BARI, 1 ADA, ! Resc)

Baricitinib (Vs ADA) σχετίστηκε (παροδικά) με

- Μείωση ουδετεροφίλων (-1.230 ± 90 Vs -1.500 ± 110)
- Αύξηση creatinine (0.086 Vs 0.048 mg/dl)
- LDL (18 vs 8 mg/dl)
- CK (67 vs 18 IU/l)

baricitinib μείωση δόσης ?



Ασθ που έλαβαν baricitinib 4 mg /ημ για 15 μήνες και πέτυχαν σταθερά χαμηλή ενεργ νόσου ή ύφεση (CDAI score σε 2 επισκέψεις / 3 μήνες) επανατυχαιοποιήθηκαν σε:

- Συνέχιση baricitinib **4 mg** /ημ
- Μείωση δόσης **2 mg**/ημ



AMERICAN COLLEGE
OF RHEUMATOLOGY
EDUCATION • TREATMENT • RESEARCH

MEETING ABSTRACTS

HOME • MEETINGS ARCHIVE • KEYWORD INDEX • ADVANCED SEARCH • YOUR FAVORITES • MEE

ABSTRACT NUMBER: 1821

Dose Reduction of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis Achieving Sustained Disease Control: Results of a Prospective Study

Οι περισσότεροι ασθ ήταν σε θέση να διατηρήσουν την χαμηλή ενεργ ή ύφεση στις δόσεις 4 mg ή 2 mg

Η μείωση στα 2 mg =>
την εβδ 12, στατιστικά σημαντική αύξηση σε TJC και SJC ,
physician global assessments, DAS28-CRP, CDAI , SDAI scores

baricitinib σε ηλικιωμένους

Ασφάλεια & αποτελεσματικότητα baricitinib

- Σε ηλικιωμένους ασθ (≥ 65 years) Vs
- < 50
- ≥ 50 και < 65 years

Αυτή η ηλικία

- Διαφορετική ΦΚ και ΦΔ
- Αυξημένο κίνδυνο για ΑΕ

Murota A, J Rheumatol 2016;43:1984–8.

**RMD
Open**

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

SHORT REPORT

Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis

ORIGINAL ARTICLE

Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study

Maxime Dougados,¹ Désirée van der Heijde,² Ying-Chou Chen,³ Maria Greenwald,⁴ Edit Drescher,⁵ Jiajun Liu,⁶ Scott Beattie,⁶ Sarah Witt,⁶ Inmaculada de la Torre,⁶ Carol Gaich,⁶ Terence Rooney,⁶ Douglas Schlichting,⁶ Stephanie de Bono,⁶ Paul Emery⁷

baricitinib σε ηλικιωμένους



**RMD
Open**

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

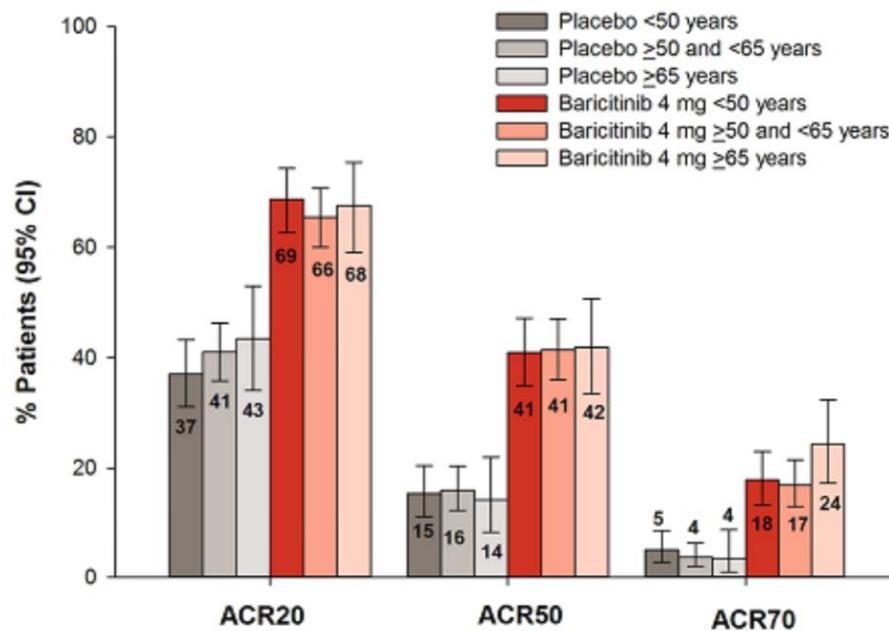
SHORT REPORT

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

A

ACR 20/50/70 at Week 12



- Υψηλότερο ποσοστό ηλικιωμένων ανέφεραν AEs, SAEs και σοβαρές λοιμώξεις και διακοπές (για **BARI & placebo**)
- Αριθμητικά περισσότερα συμβάματα με baricitinib vs Placebo

baricitinib σε ηλικιωμένους



**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

	<50 years		≥50 and <65 years		≥65 years	
	Placebo (n=254)	Baricitinib 4mg (n=259)	Placebo (n=349)	Baricitinib 4mg (n=319)	Placebo (n=113)	Baricitinib 4mg (n=136)
Patients with ≥1 adverse event	212 (83.5)	229 (88.4)	326 (93.4)	296 (92.8)	101 (98.2)	136 (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)

AEs in baricitinib-treated patients that were similar to age-matched placebo

Baricitinib στην ΡΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

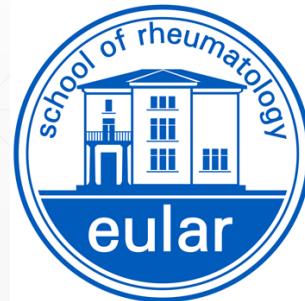
- 
- ΝΕΑ επιλογή για την αντιμετώπιση της ΡΑ
 - Προφανώς πρόκειται για ανοσοτροποποιητικό φάρμακο (λοιμώξεις)
 - ΧΝΑ, μυελός [wbc, Hb, PLT], ηλικία, λιπίδια, ναυτία (2,8%) , Ck, CRE



Baricitinib στην PA ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟ !**
- Πιο αποτελεσματικό Vs ΜΤΧ στη ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
(Κανένας TNFi)
- Πιο αποτελεσματικό από TNFi (ειδικά για *BARI* και όχι για άλλους JAK αναστολείς)



- Δεν απαιτεί συγχορήγηση με ΜΤΧ
- ταχύτητα δράσης (1 εβδ=> κορτιζόνη)
- Μια φορά την ημέρα per os
- Έγκριση EMA (13/2/17)



ευχαριστώ ...

