



17/6/2023,  
Βόλος

# Δορυφορική Διάλεξη

## JAK αναστολείς: επιτυγχάνοντας τους θεραπευτικούς στόχους στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

**Θεοφάνης Καράγεωργας**

Ρευματολόγος-Συνεργάτης,

Δ'Παν. Παθ. Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα

# Σύγκρουση συμφερόντων

**Τα τελευταία 2 έτη έχω λάβει τιμητική αμοιβή από τις εταιρείες: UCB, Genesis, Aenorasis, Abbvie, MSD, Roche, ELPEN, Boehringer-Ingelheim**

**Για τη συγκεκριμένη ομιλία έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την Lilly**

# Στόχοι Θεραπείας στη ΡΑ



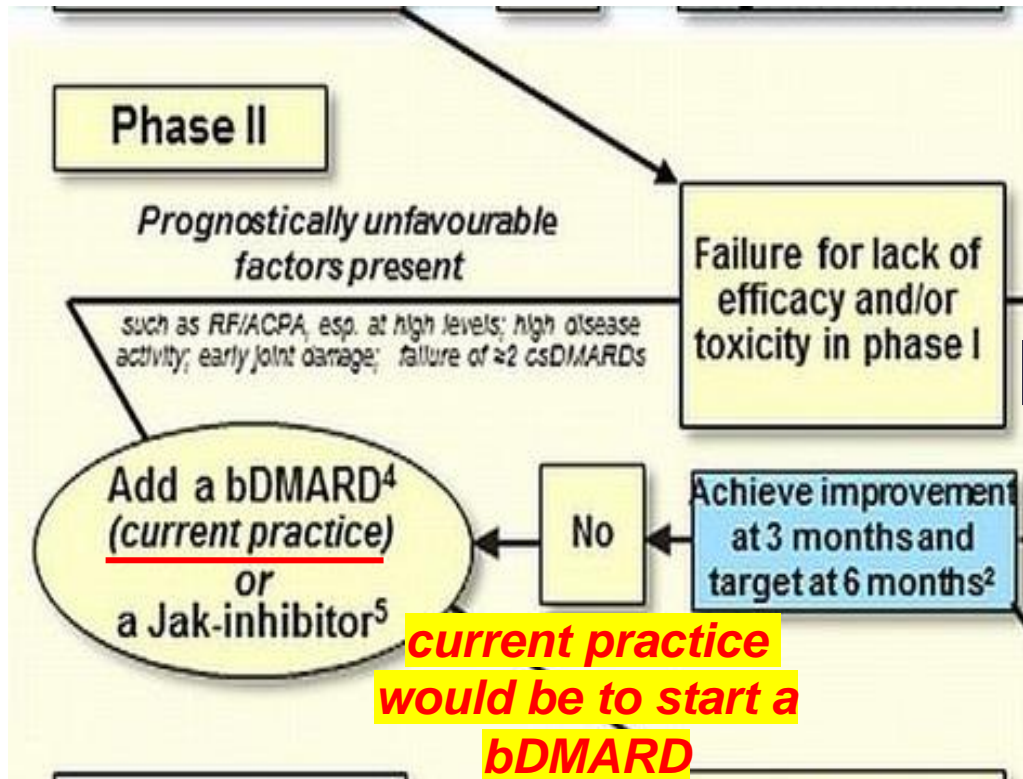
HRQoL: health-related quality of life; LDA: low disease activity; RA: rheumatoid arthritis.

1. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699; 2. Solomon DH, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):775-782; 3. Scott IC, et al. *RMD Open*. 2016;2:e000270.

# Οι αναστολείς JAK στις κατευθυντήριες οδηγίες –T2T

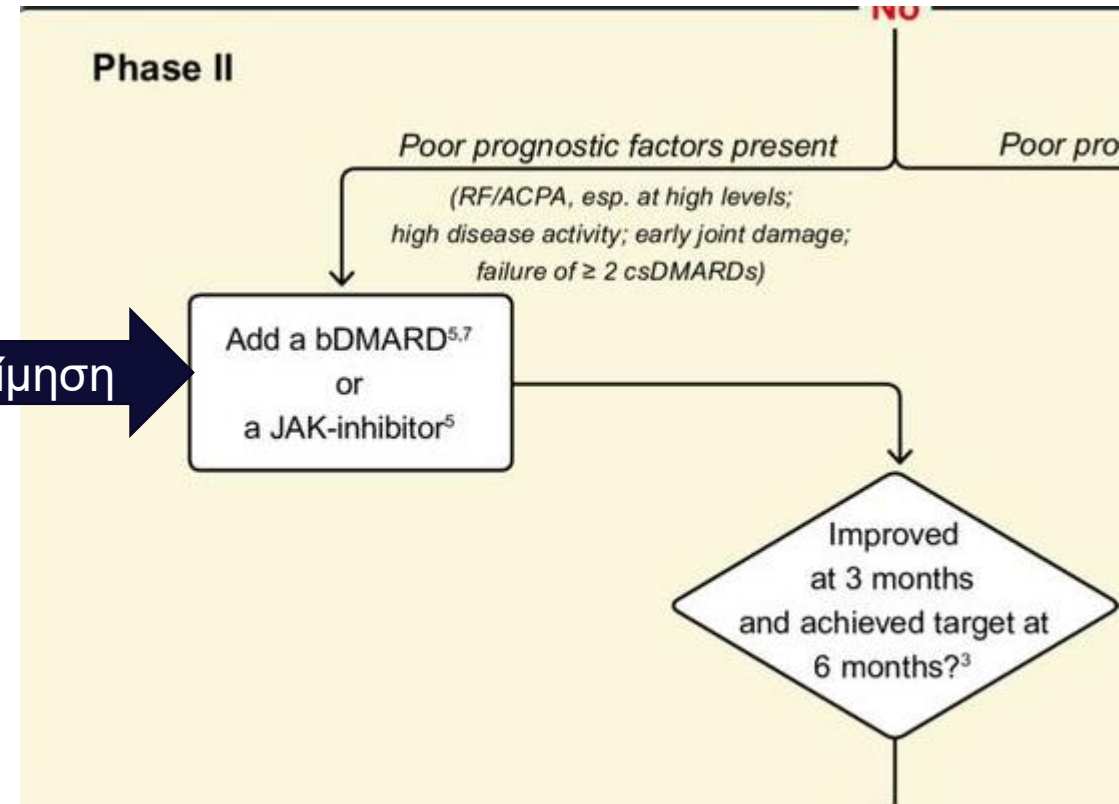
- Η αύξηση της εμπιστοσύνης...

## EULAR 2016



Χωρίς προτίμηση

## EULAR 2019

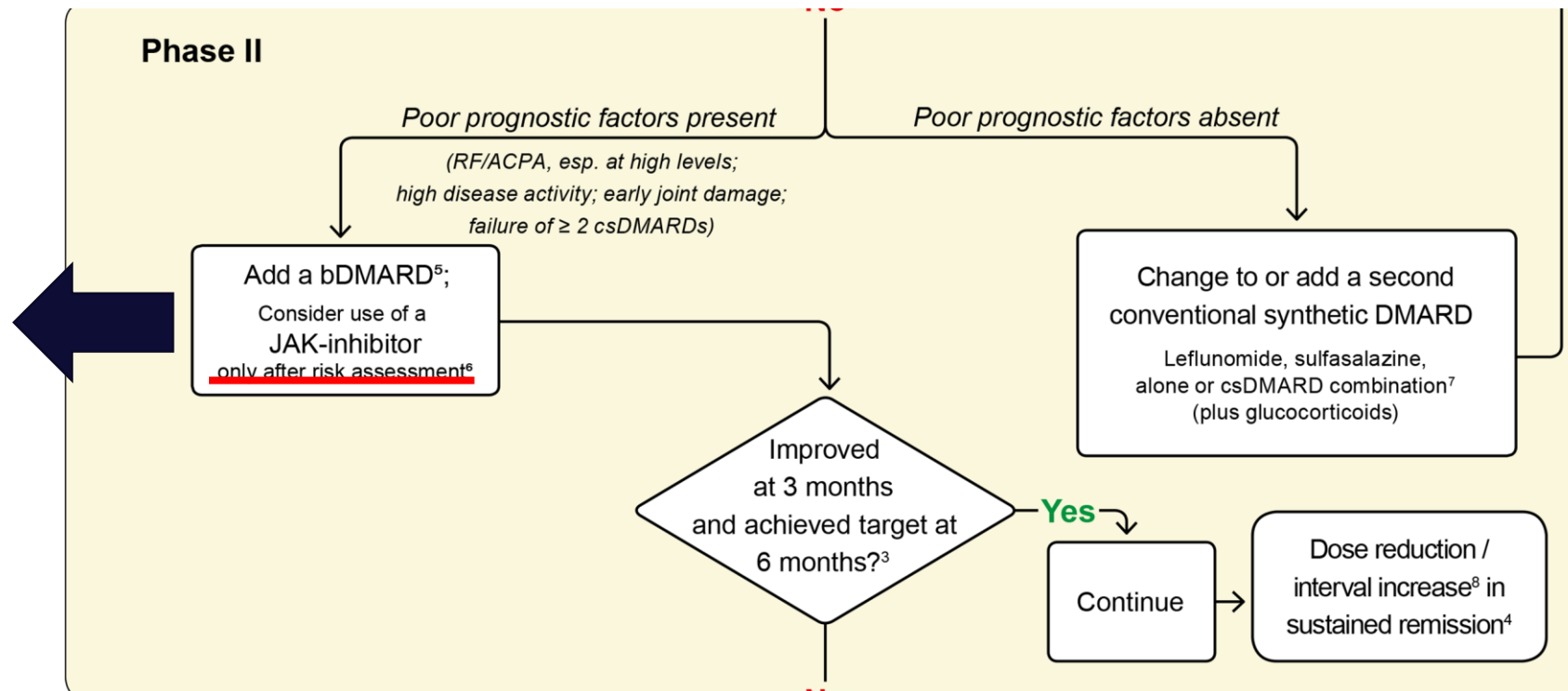


# Οι αναστολείς JAK στις κατευθυντήριες οδηγίες –T2T

- Η αύξηση της εμπιστοσύνης...*και οι αστερίσκοι...*

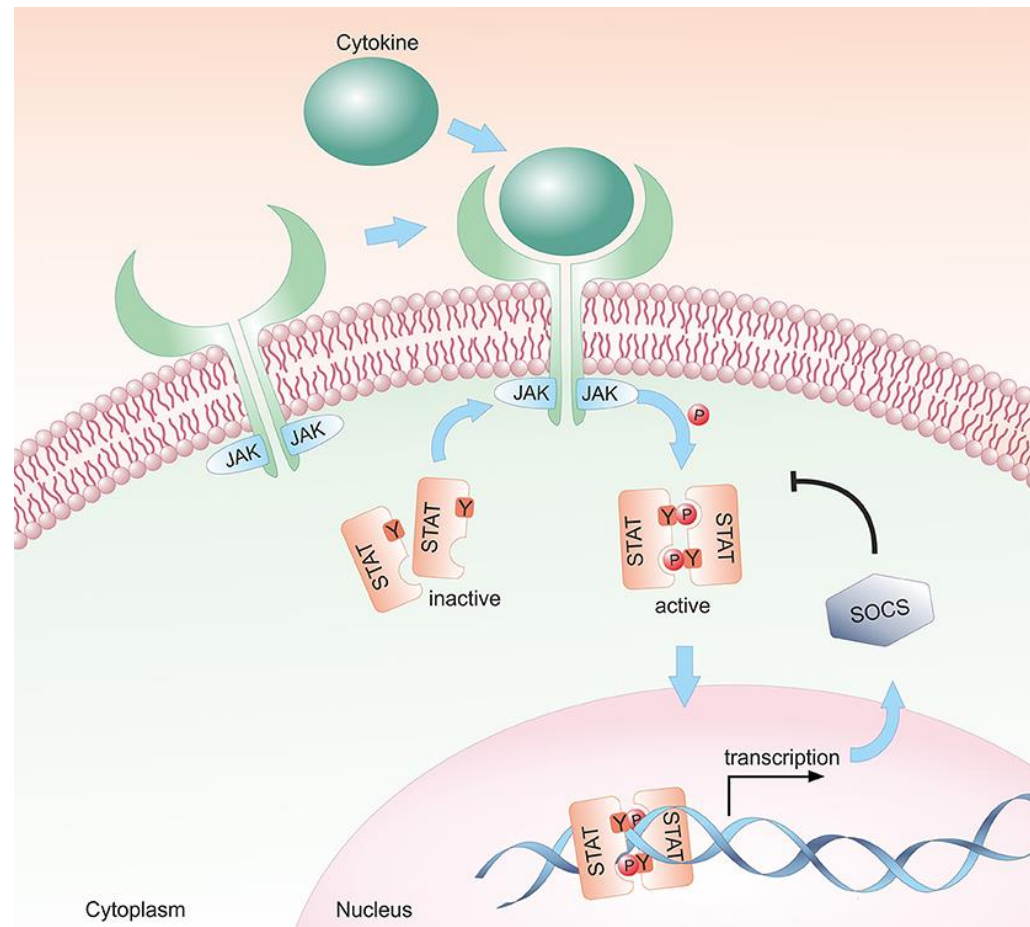
## EULAR 2022

- **Ηλικία >65**
- **Ιστορικό καπνίσματος**
- **Παράγοντες κινδύνου για CVD** (ΑΥ, ΣΔ, ΔΛΔ, Παχυσαρκία)
- **Παράγοντες κινδύνου για VTE** (Ιστορικό DVT/PE/OEM/ΚΑ, Παχυσαρκία, θρομβοφιλία, αντισυλλυπτικά/HRT, Ca, χειρουργείο, ακινησία)
- **Κακοήθεια**







# Γιατί να επιλέξουμε αναστολείς των κινασών JAK

# WHY?



# Το όφελος από τους JAKi για τους ασθενείς με RA

Ασθενής	Ηλικία 38 Διάγνωση – Έναρξη αγωγής	Ηλικία 52 Ανάγκη προωθημένης αγωγής μετά από δυσανεξία στα DMARDs	Ηλικία >60 Ανάγκη προωθημένης αγωγής μετά τα (b)DMARDs
Ανάγκη για T2T			
Οι JAKi ως θεραπευτική επιλογή			
Όφελος – Συννοσηρότητες			
Ποιος είναι ο θεραπευτικός στόχος στην κλινική πράξη		<ul style="list-style-type: none"><li>• Δεδομένα υψηλής επιβίωσης και επίτευξης στόχων</li><li>• Ασφάλεια από μελέτες και την κλινική πρακτική</li></ul>	

Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;0:1–16. doi:10.1136/ard-2022-223356

[EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και κακοήθειες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν σχεδιάζετε να επιλέξετε έναν JAKi:

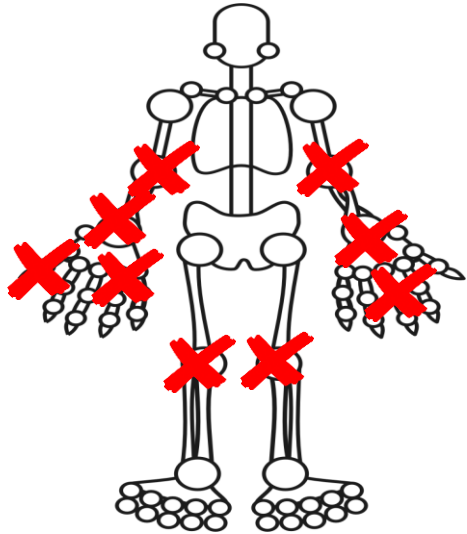
- ηλικία άνω των 65 ετών
- νυν ή πρώην καπνιστής
- άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, άλλοι παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια, παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

# Κλινική Περίπτωση #1:

- 38 ♀ σολίστ πιάνου με RA(+)

AA:

- Πρώην καπνίστρια (3ργ) από 15ετίας
- BMI=28



DAS28: 5,25

Υψηλή ενεργότητα νόσου

Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Weight class
BMI < 20	underweight
20 < BMI < 25	normal weight
25 < BMI < 27	slight overweight
27 < BMI < 30	moderate overweight
30 < BMI < 35	obesity
35 < BMI < 40	severe obesity
BMI > 40	morbid obesity

## Θεραπευτικοί Στόχοι:

1. Ύφεση
2. Ταχεία έναρξη δράσης και μείωσης του πόνου → επιστροφή στην εργασία
3. Αναστολή δομικών βλαβών → διατήρηση μακροχρόνιας λειτουργικότητας

20mg MTX + Per os prednisone

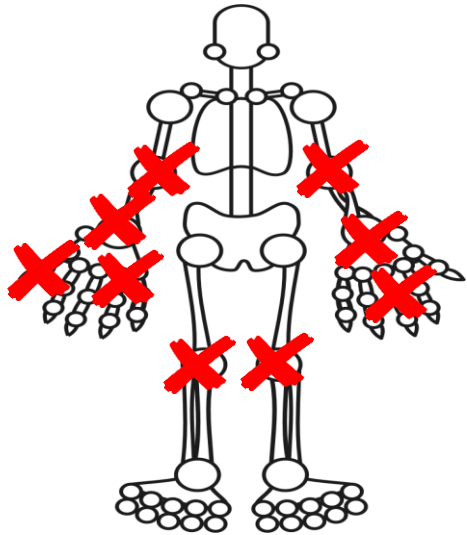


# Κλινική Περίπτωση#1:

- 38 ♀ σολίστ πιάνου με RA(+)

ΑΑ:

- Πρώην καπνίστρια (3γρ) από 15ετίας
- BMI=28



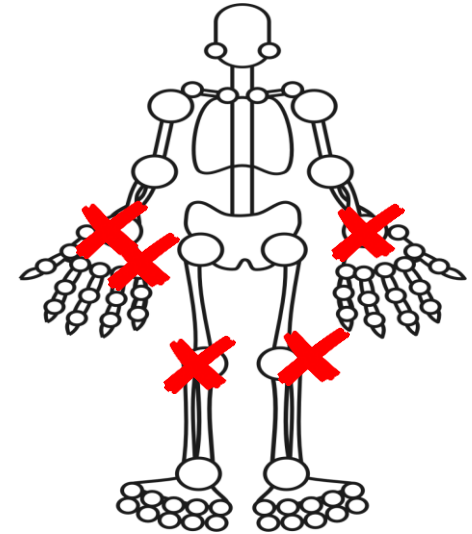
**DAS28: 5,25**

**Υψηλή ενεργότητα νόσου (HAQ =1. 38)**

20mg MTX + Per os prednisone



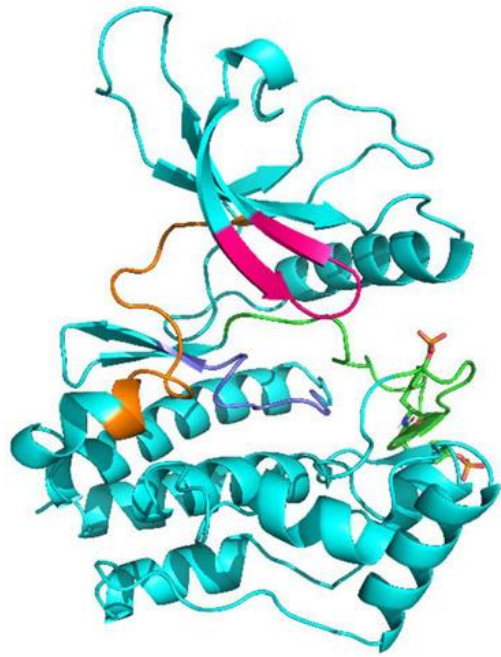
3 μήνες μετά...



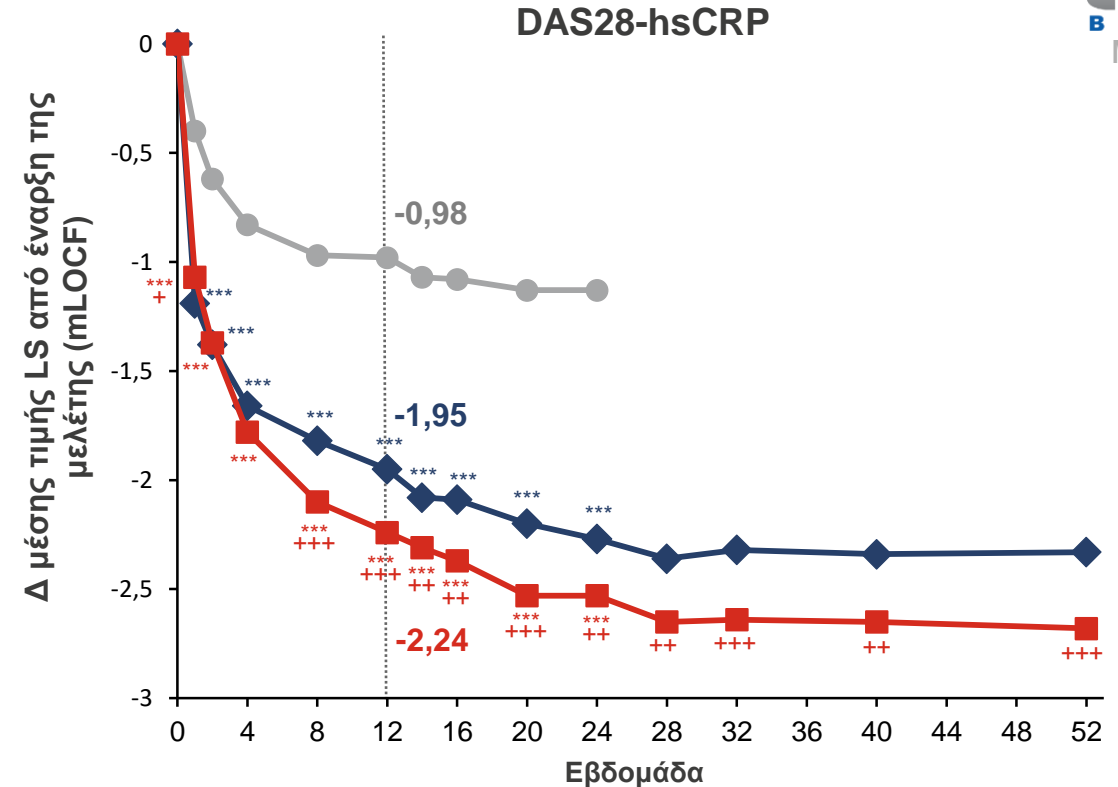
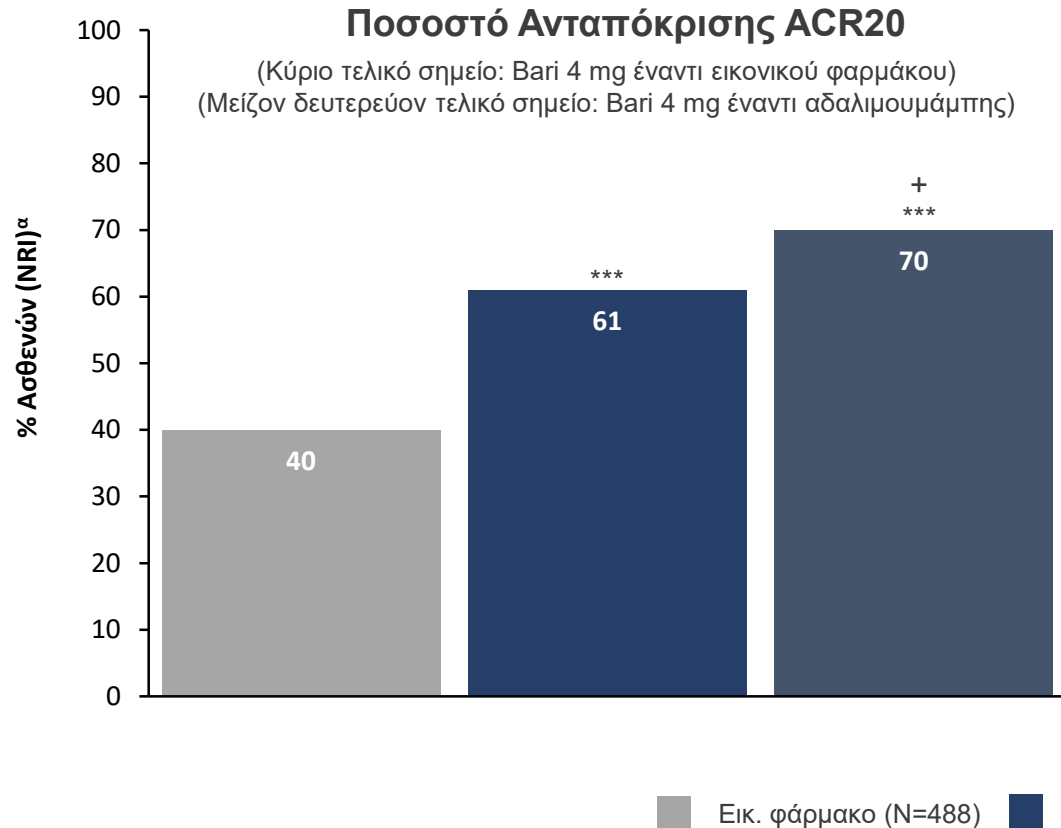
**DAS28: 4,80**

**Μέτρια ενεργότητα νόσου (HAQ = 1)**

# το βήμα μετά την Μεθοτρεξάτη ;



# Η Μπαριστινίμη ανώτερη της Αδαλιμουμάμης σε MTX-IR



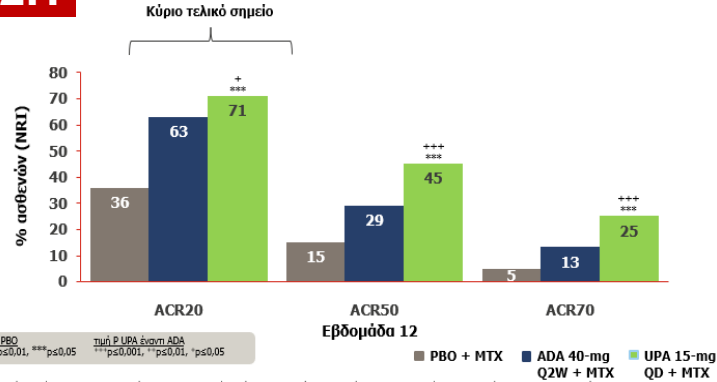
Τιμή P έναντι Εικονικού Φαρμάκου: \*\*\*  $p \leq 0,001$  \*\*  $p \leq 0,01$  \*  $p \leq 0,05$  | Τιμή P έναντι Ada: +++  $p \leq 0,001$  ++  $p \leq 0,01$  +  $p \leq 0,05$

<sup>α</sup>Όλοι οι ασθενείς που διέκοψαν τη συμμετοχή τους στη δοκιμή ή διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία ορίζονταν ως μη ανταποκριθέντες από το χρονικό σημείο της διακοπής και μετά.

ACR20: Κριτήρια βελτίωσης 20% σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, Ada: αδαλιμουμάμη, Bari: μπαριστινίμη, DAS28-hsCRP: βαθμολογία ενεργότητας νόσου σε 28 αρθρώσεις με βάση τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας, LS: τιμή ελαχίστων τετραγώνων, mLOCF: τροποποιημένη μέθοδος μεταφοράς τελευταίας παρατήρησης, MTX-IR: ανεπαρκής ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη, NRI: απόδοση τιμής μη ανταποκριθέντος, PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα.

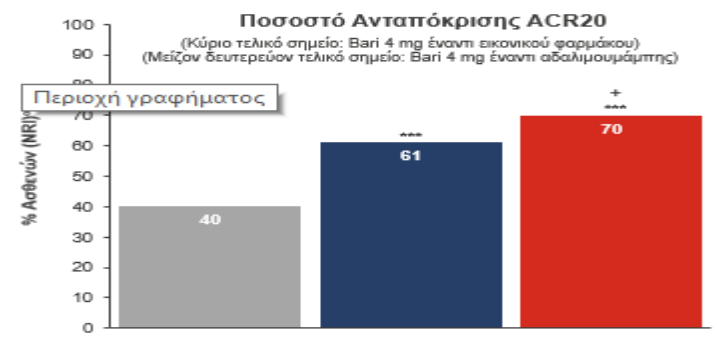
# JAKis vs ADA στη ΡΑ

H2H

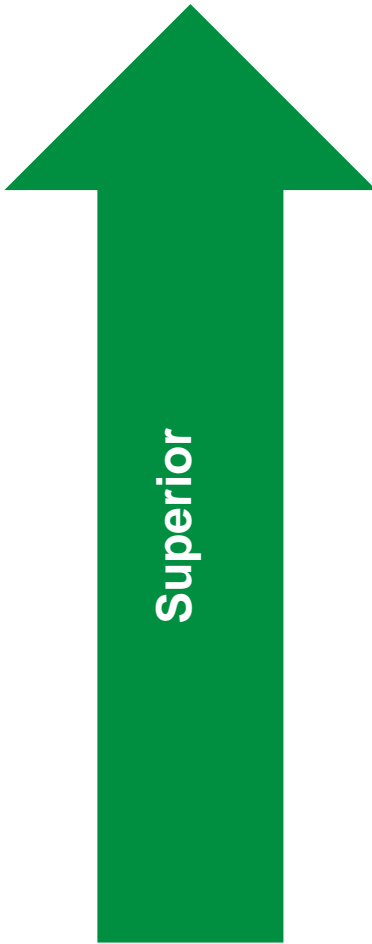


## UPADACITINIB- SELECT COMPARE

H2H



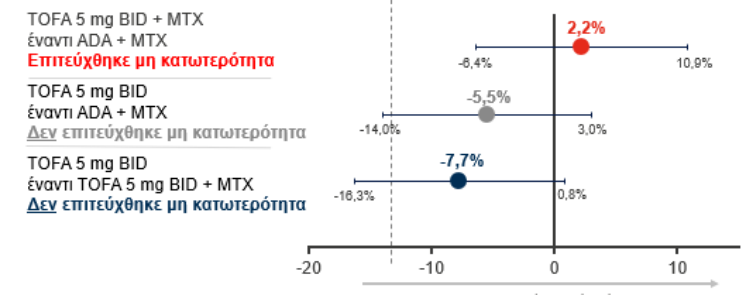
## BARICITINIB –RA BEAM



Non-inferior

Non-inferior

H2H



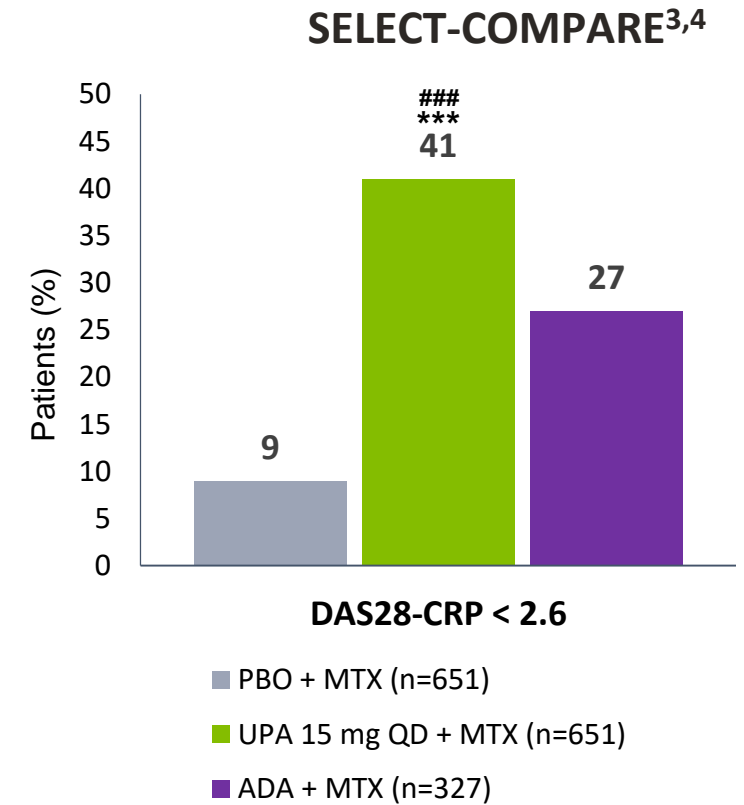
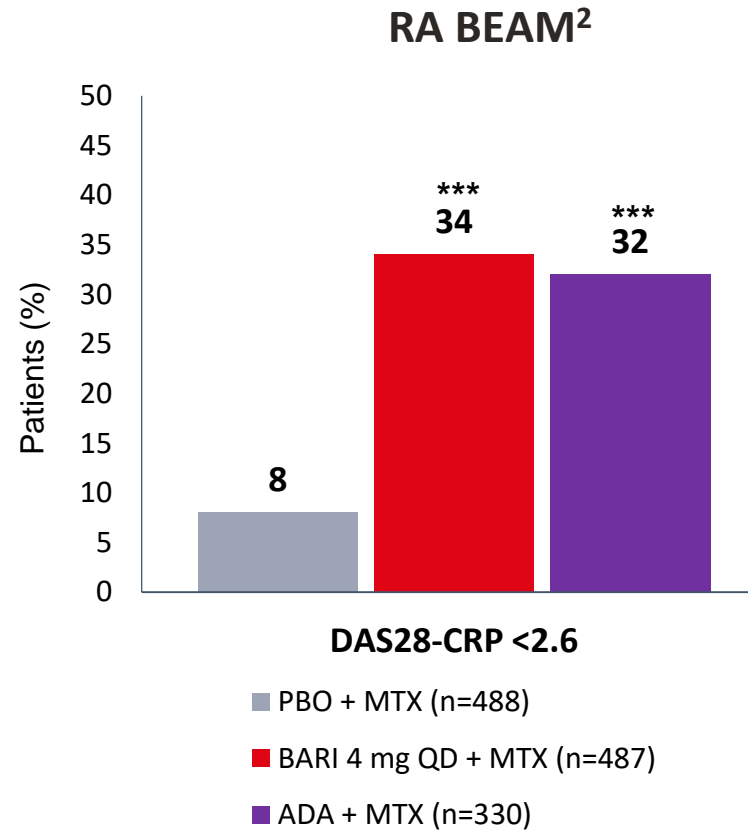
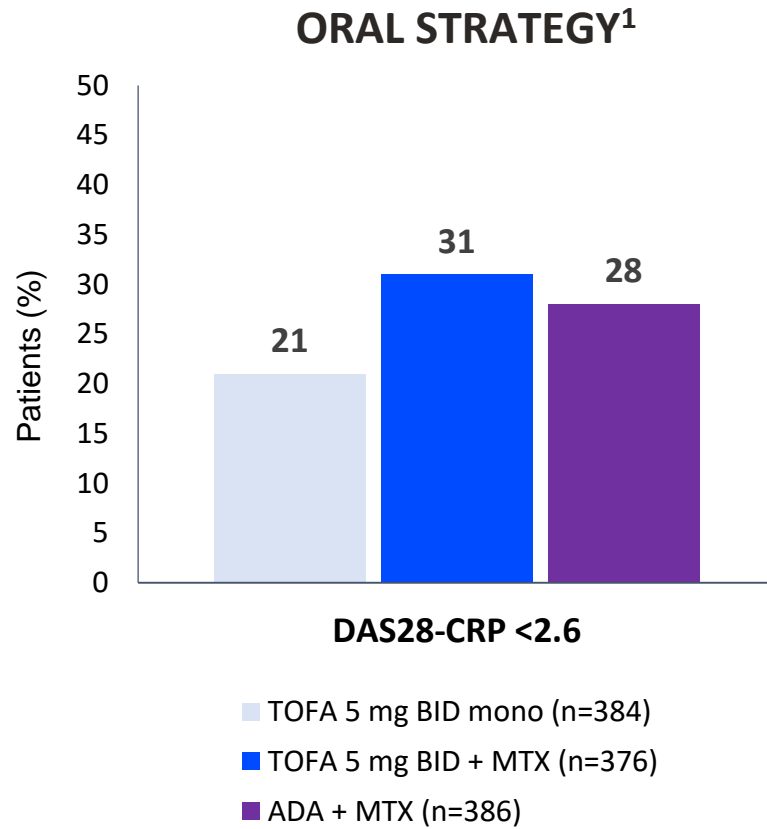
## TOFACITINIB –ORAL STRATEGY

MTX, Metjotrexate; ADA, Adalimumab; BID, twice a day; ACR20, improvement of 20% according to American college of rheumatology criteria

1. Fleischmann R, et al. Lancet 2017;390:457–68. 2. Taylor PC, et al. N Engl J Med 2017;376:652–62. 3. Fleischmann R, et al. EULAR 2020;Poster THU0201 4. Fleischmann R, et al. Arthritis Rheum (2019) 71 pp1788-1800

# Τι γίνεται όμως με την ύφεση ;

NO Head to Head trials



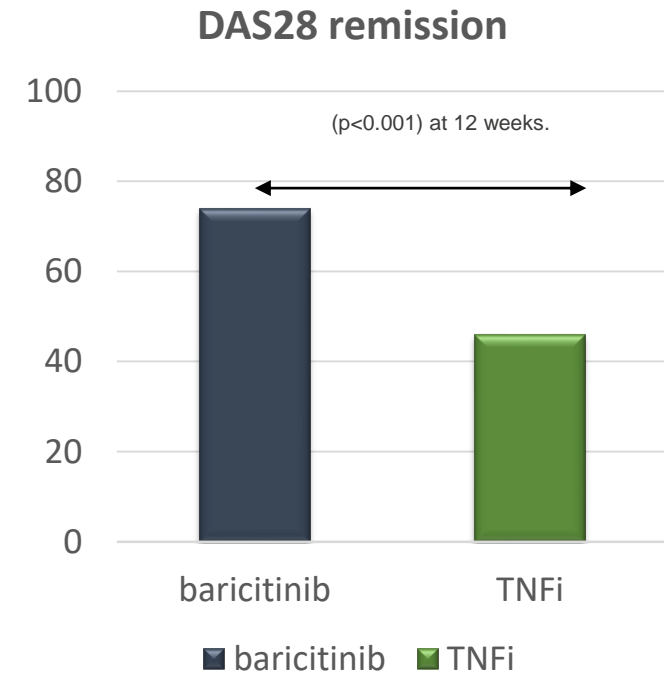
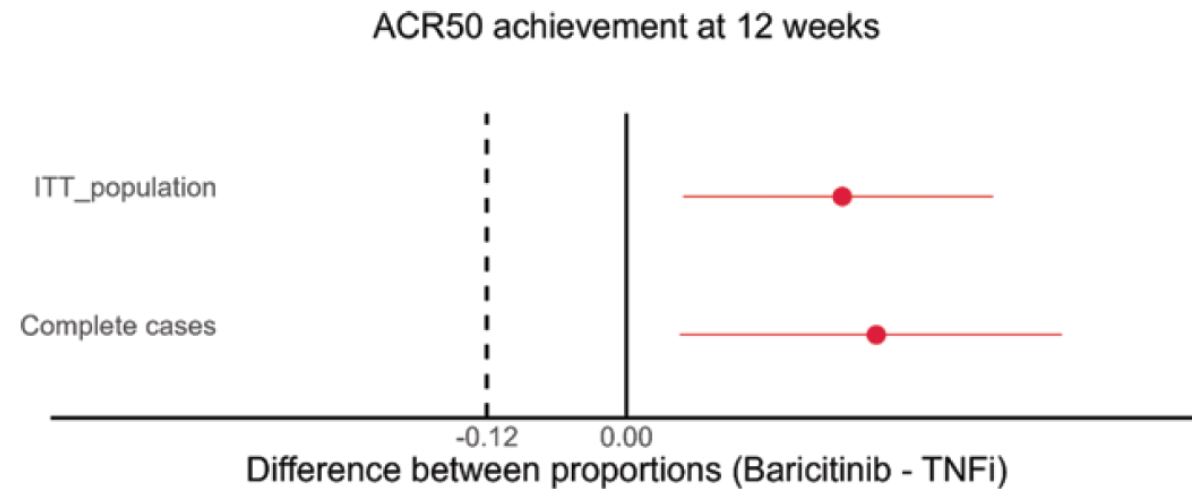
\*statistical significant vs. PBO; # statistical significant vs. ADA; COMPARE Upa vs PBO multiplicity controlled and Upa vs Ada not multiplicity controlled; BEAM: all endpoints shown were not multiplicity controlled; no information on multiplicity control in STRATEGY DAS28-CRP, Disease Activity Score 28 based on C-reactive protein; UPA, upadacitinib; TOFA, tofacitinib; BARI, baricitinib; PBO, placebo; ADA, adalimumab; LDA, low disease activity

1. Fleischmann R, et al. Lancet 2017;390:457–68. 2. Taylor PC, et al. N Engl J Med 2017;376:652–62. 3. Fleischmann R, et al. EULAR 2020;Poster THU0201 4. Fleischmann R, et al. Arthritis Rheum (2019) 71 pp1788-1800

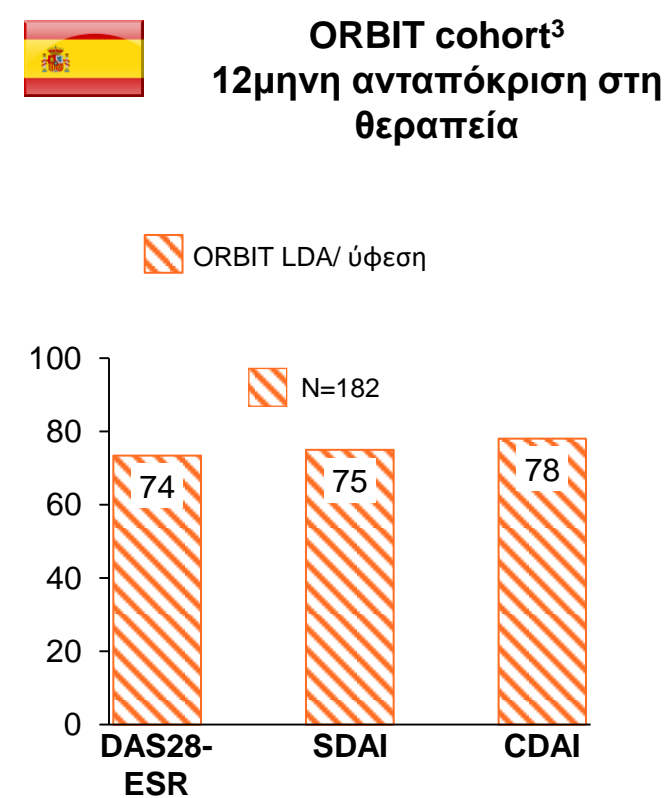
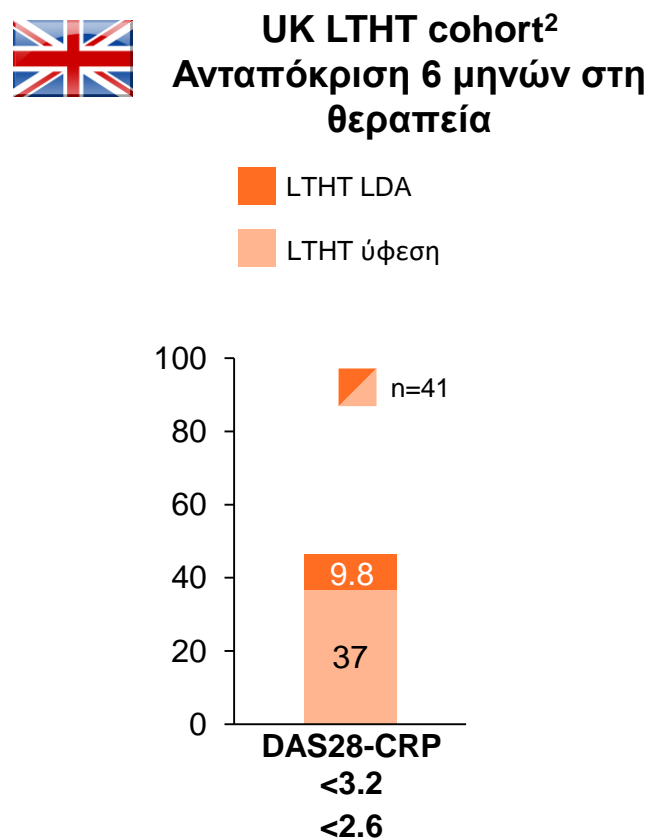
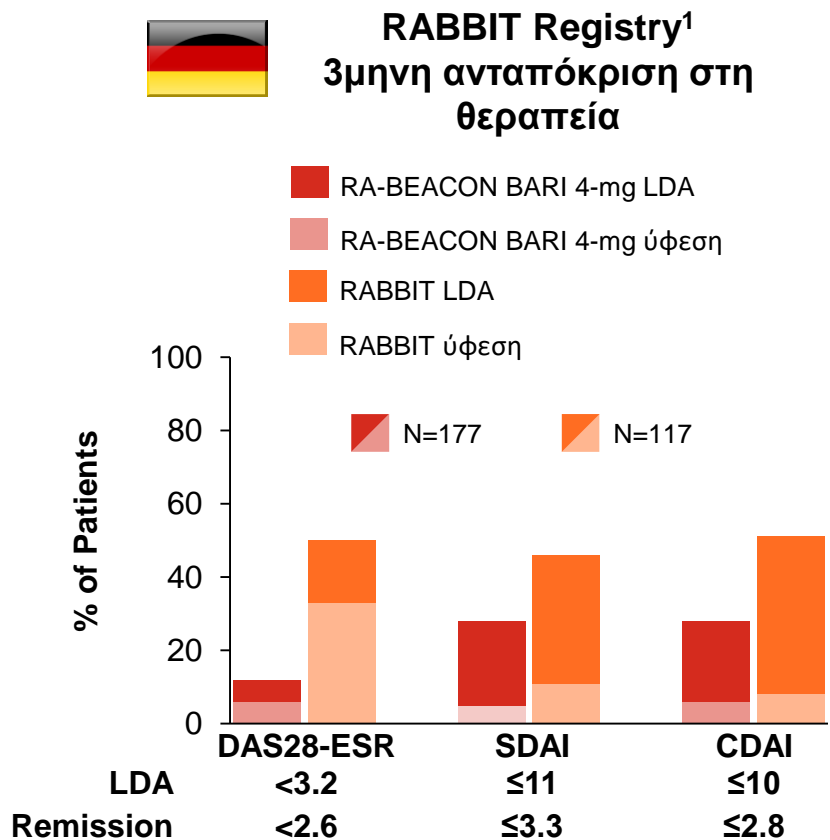
# JAKis vs TNFi στην καθημερινή κλινική πρακτική?



## BARICITINIB VERSUS TNF-INHIBITORS IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO CSDMARDS: 12 WEEKS RESULTS OF A PRAGMATIC, MULTICENTER, OPEN LABEL, NONINFERIORITY TRIAL



# Υφεση / LDA με τη μπαριστινίμη και στην κλινική πρακτική



Οι στόχοι της ύφεσης και της χαμηλής ενεργότητας της νόσου επιτεύχθηκαν συχνότερα σε πραγματικές συνθήκες σε σύγκριση με το RA-BEACON

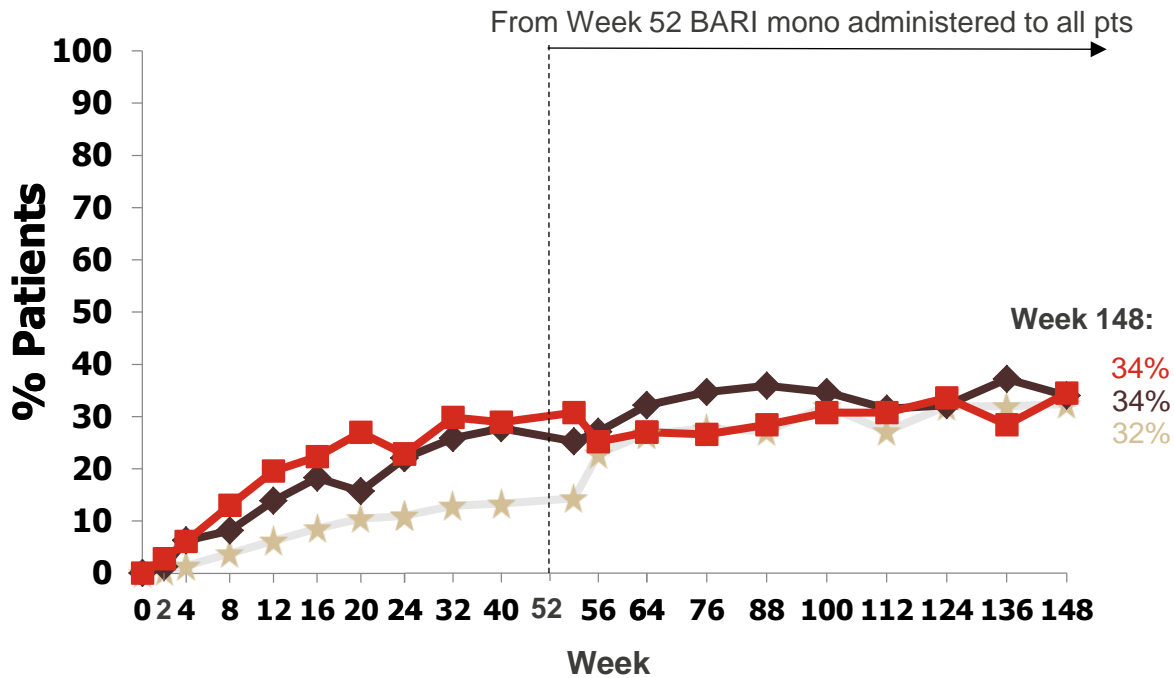
BARI=Baricitinib; CDAI=Clinical Disease Activity Index; DAS28-CRP=Disease Activity Score Based on 28 Joints-C-Reactive Protein; DAS28-ESR=Disease Activity Score Based on 28 Joints-Erythrocyte Sedimentation Rate; LDA=Low Disease Activity; LTHT=Leeds Teaching Hospitals NHS Trust; N=Number of Patients in the Analysis Population; n=Number of Patients in the Specified Category; RABBIT=Rheumatoid Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie Registry; RCT=randomized clinical trial; SDAI=Simplified Disease Activity Index.

1. Meisner Y, et al. Poster presented at: *DGRh 2018*. Abstract RA.34. 2. Fitton J, et al. *Rheumatology*. 2021;60(9):4048-4054. 3. Hernández BE, et al. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):589-608.

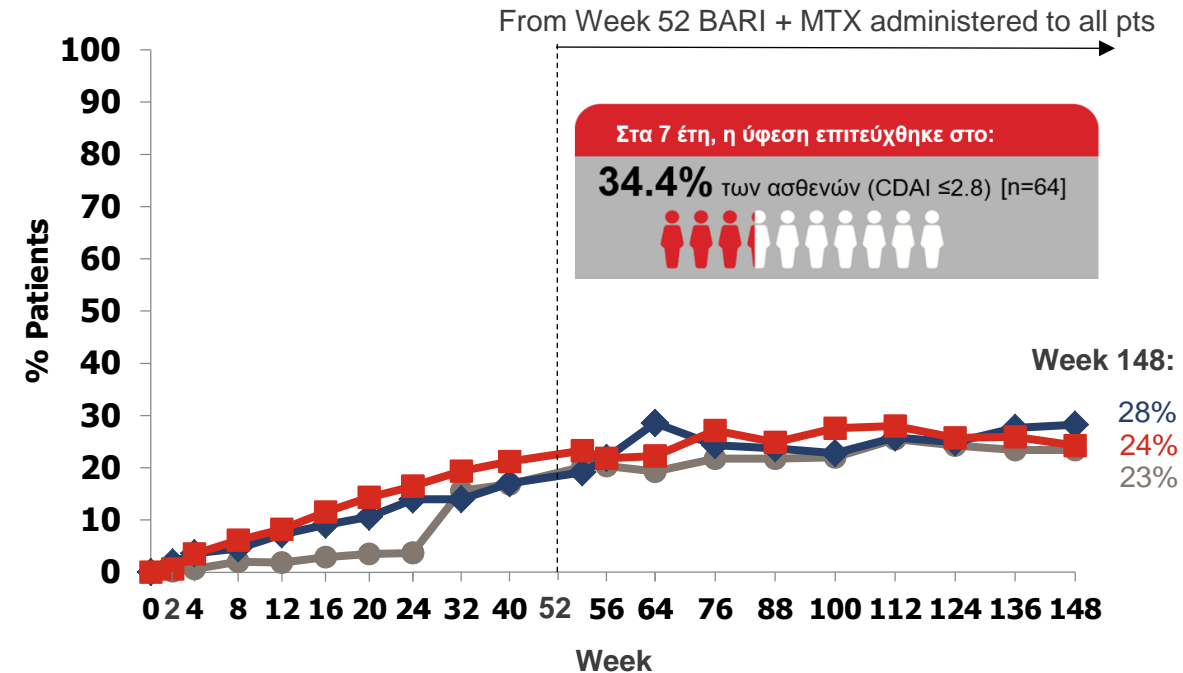
# Επίτευξη της ύφεσης (SDAI $\leq 3.3$ )

## Διατήρηση της αποτελεσματικότητας στην τριετία - NRI

RA BEGIN



RA BEAM



MTX  $\rightarrow$  BARI 4-mg mono (n=210)

BARI 4-mg mono (n=159)

BARI 4-mg + MTX  $\rightarrow$  BARI mono (n=215)

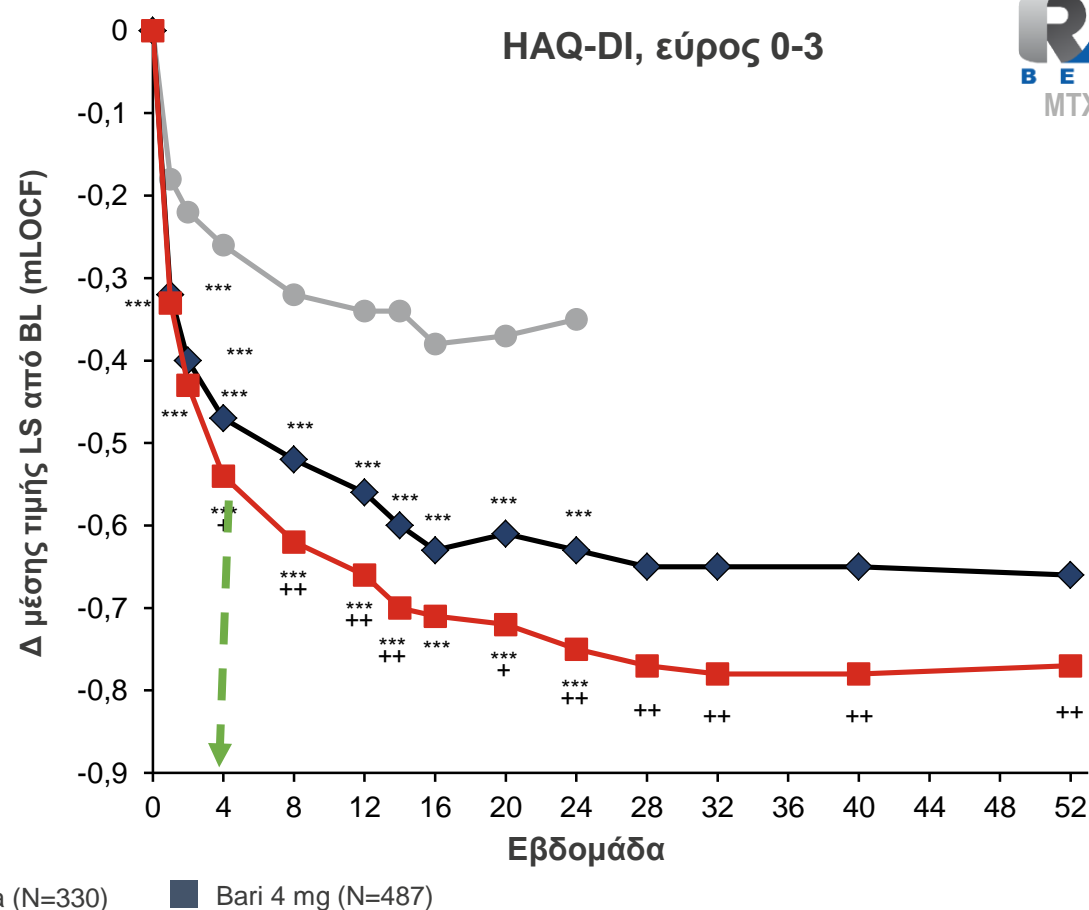
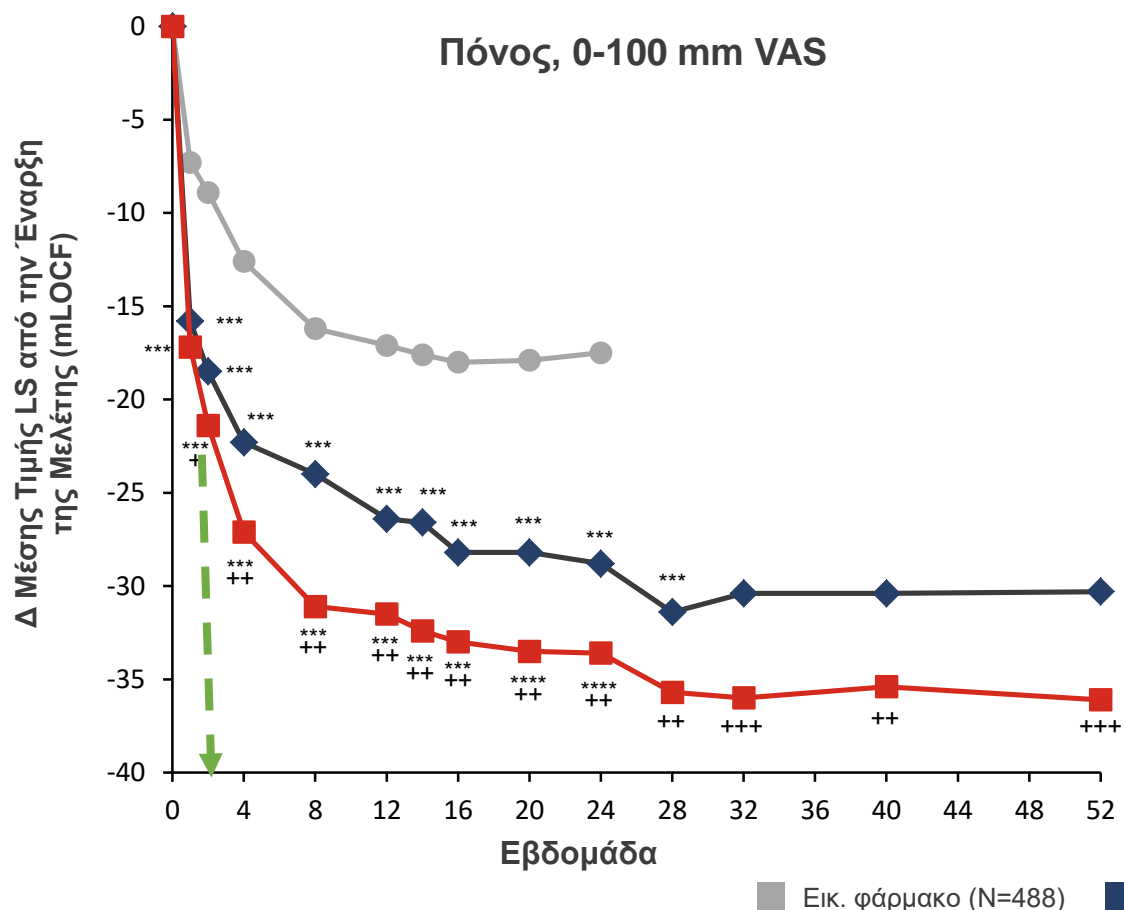
PBO  $\rightarrow$  BARI 4-mg + MTX (n=488)

ADA  $\rightarrow$  BARI 4-mg + MTX (n=330)

BARI 4-mg + MTX (n=487)



# Πόνος και Λειτουργικότητα σε MTX-IR υπό Baricitinib



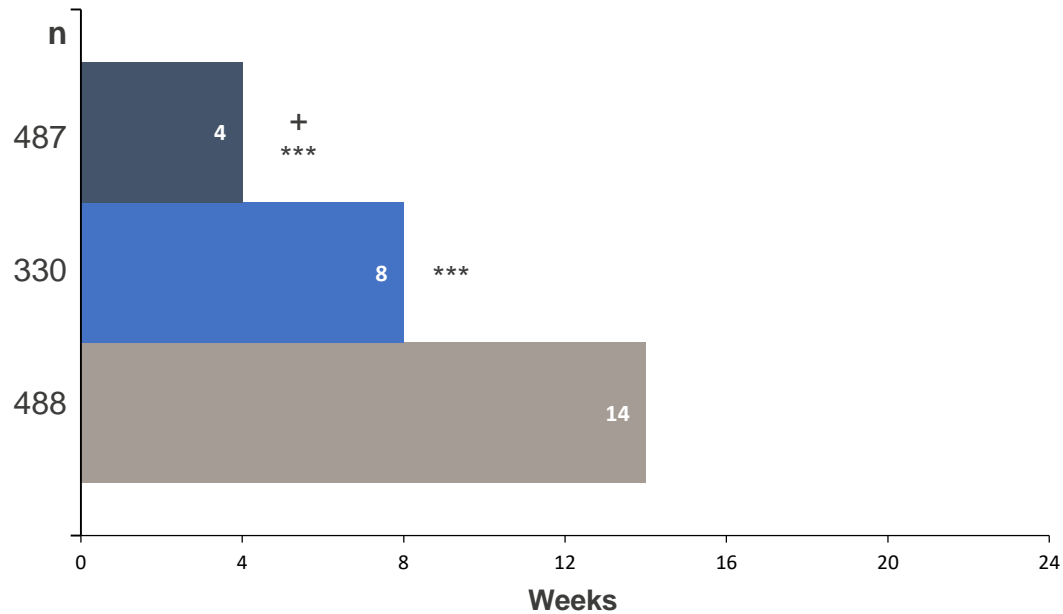
Τιμή P έναντι Εικονικού Φαρμάκου: \*\*\* p<0,001 \*\* p<0,01 \* p<0,05 | Τιμή P έναντι Ada: +++ p<0,001 ++ p<0,01 + p<0,05

**Ταχεία βελτίωση Πόνου και HAQ ήδη από 2-4 εβδομάδες**

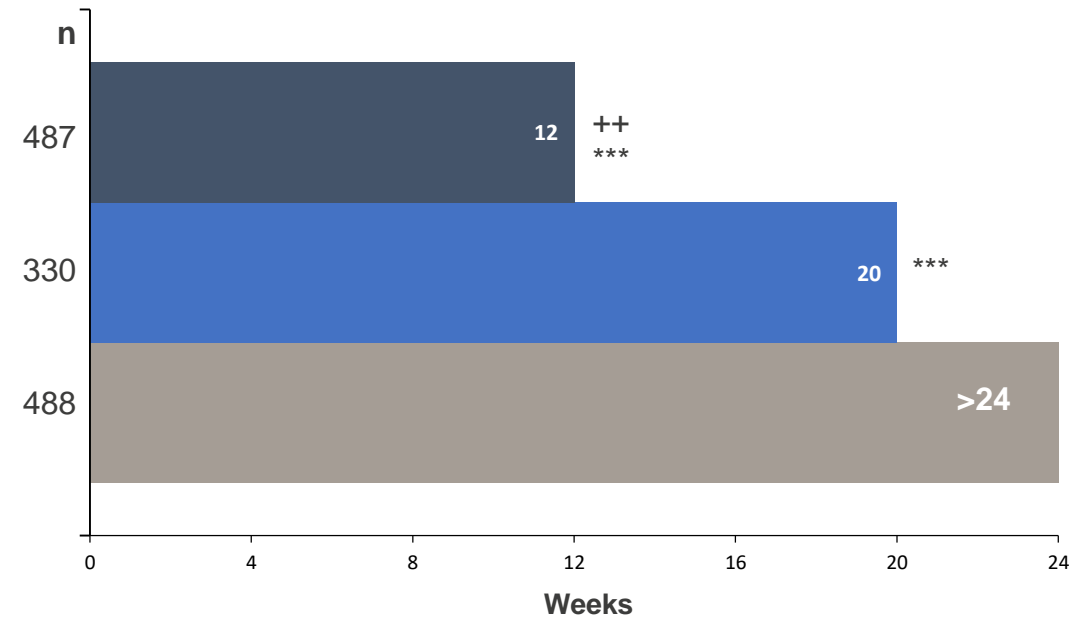
# Ταχύτερη βελτίωση κατά 50% και 70% στον πόνο με το baricitinib vs Adalimumab ή Placebo



Διάμεσος χρόνος για τη βελτίωση κατά  $\geq 50\%$  στον πόνο<sup>a</sup>



Διάμεσος χρόνος για τη βελτίωση κατά  $\geq 70\%$  στον πόνο<sup>a</sup>



■ Placebo (N=488)<sup>b</sup> ■ Ada (N=330)<sup>b</sup> ■ Bari 4 mg (N=487)

P-value vs Placebo: \*\*\*  $p \leq 0.001$  \*\*  $p \leq 0.01$  \*  $p \leq 0.05$  | P-value vs Ada: +  $p \leq 0.001$

<sup>a</sup>At Week 1 only: Placebo (n=481), Ada (N=325).

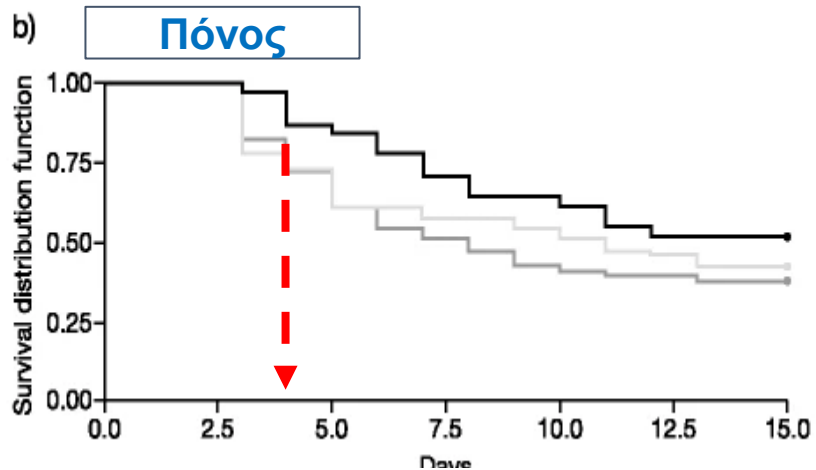
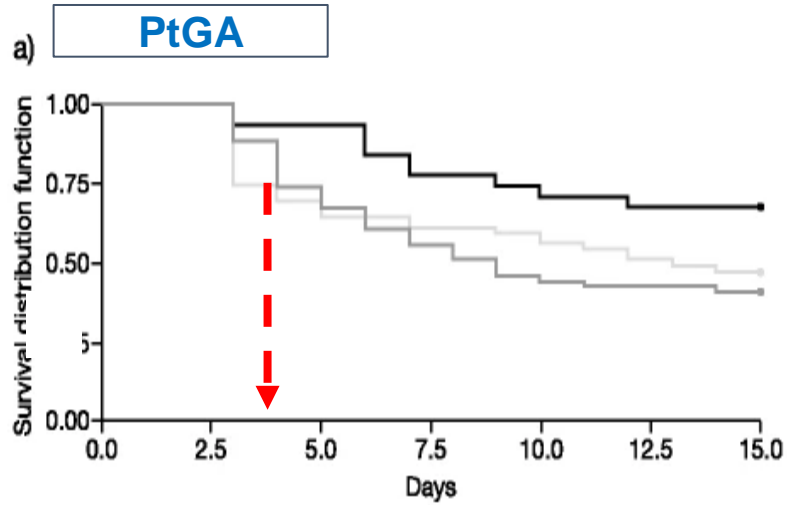
Ada: adalimumab; Bari: baricitinib; IR: inadequate responder; mLOCF: modified last observation carried forward; MTX: methotrexate; VAS: visual analog scale.

1. Taylor PC, et al. *J Clin Med*. 2019;8(6):831. 2. Taylor PC, et al. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-662.

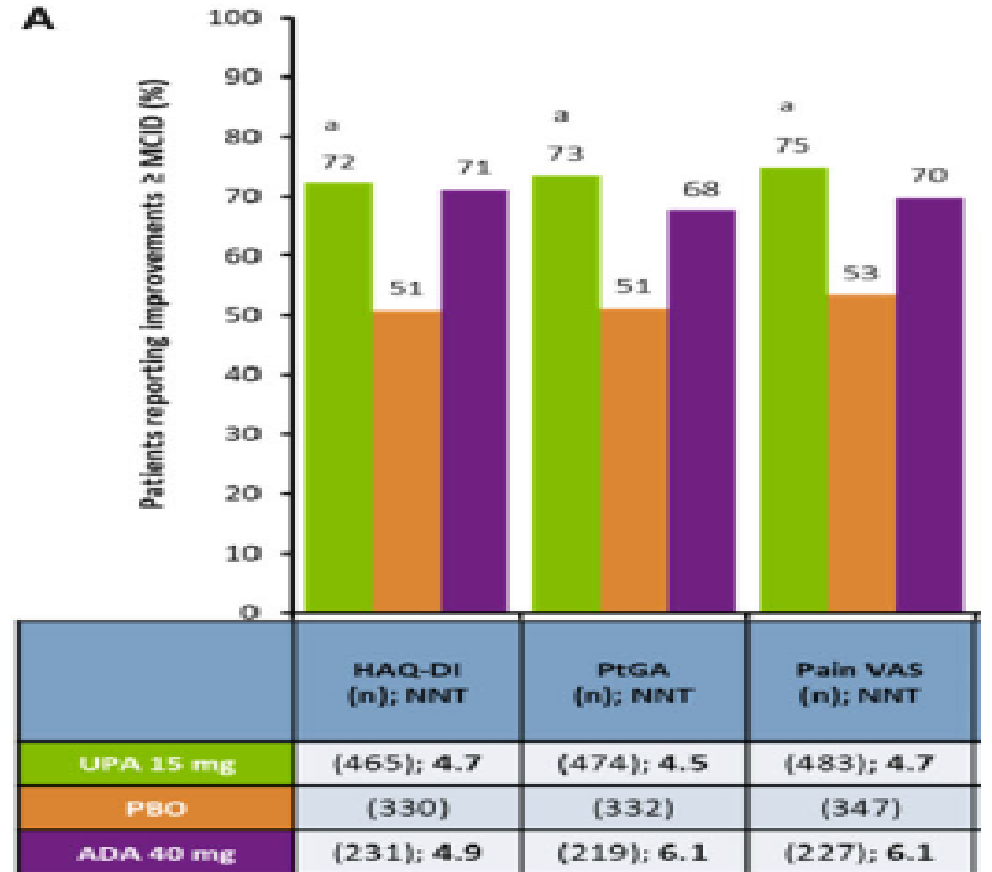
# Σημαντική και ταχεία βελτίωση Πόνου/HAQ με όλους JAKis

TOFA

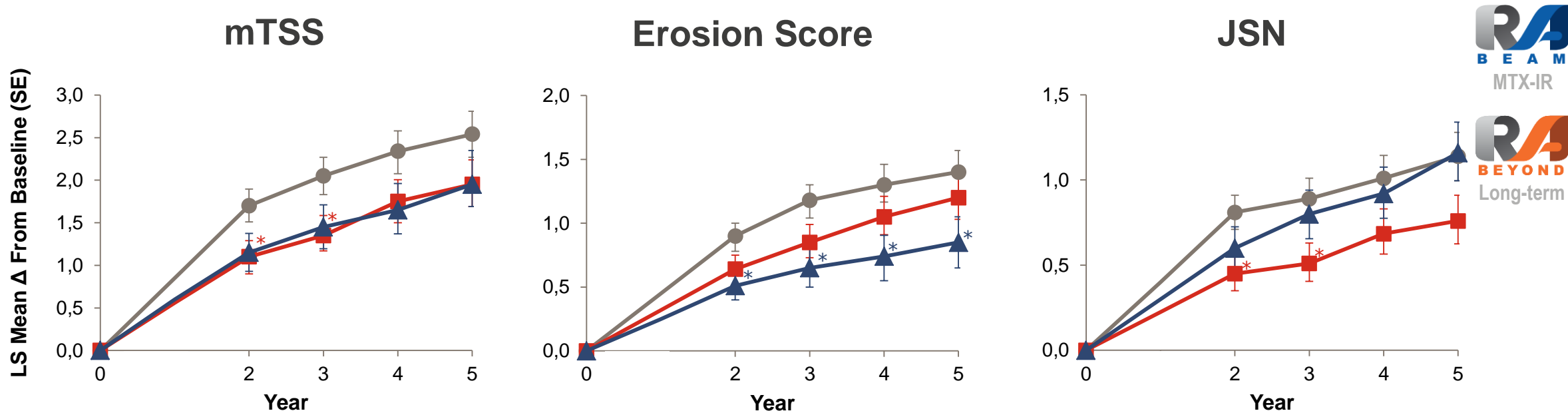
UPA



— Placebo (n=122) — Tofacitinib 5 mg BID (n=243) — Tofacitinib 10 mg BID (n=245)



# Ακτινολογική εξέλιξη των αρθρικών βλαβών μέχρι συνολικά 5 έτη



RA  
BEAM  
MTX-IR

RA  
BEYOND  
Long-term

## Αριθμός ασθενών σε κάθε σκέλος της μελέτης

	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
PBO to Bari 4 mg	344	337	346	322
Bari 4 mg	361	363	353	330
ADA 40 mg to Bari 4 mg	248	243	242	218

P-value vs PBO: \*\*\*  $p \leq 0.001$  \*\*  $p \leq 0.01$  \*  $p \leq 0.05$

● PBO to Bari 4 mg ▲ ADA to Bari 4 mg ■ Bari 4 mg

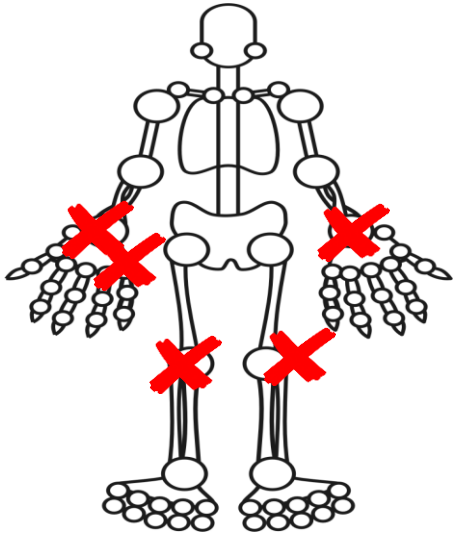
**Καθυστέρηση της εξέλιξης ακτινολογικών βλαβών σε ασθενείς με Bari**

# Κλινική Περίπτωση#1:

- 38 ♀ σολίστ πιάνου με RA(+)

ΑΑ:

- Πρώην καπνίστρια (3ργ) από 15ετίας
- BMI=28



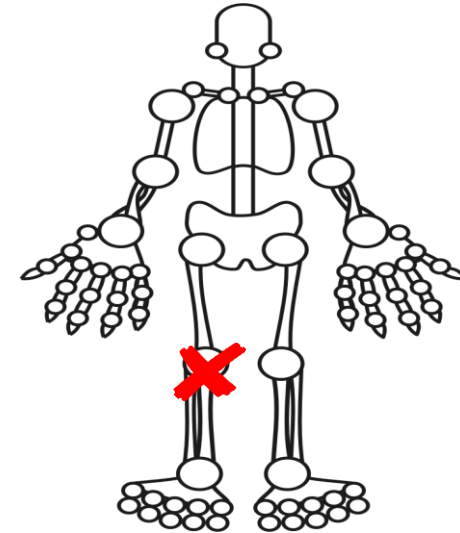
DAS28: 4,80

Μέτρια ενεργότητα νόσου (HAQ = 1)

20mg MTX + Per os prednisone  
Προσθήκη Bari 4mg/d



3 μήνες μετά...



DAS28: 2.25

Ύφεση – Πλήρως λειτουργική (HAQ=0.13)

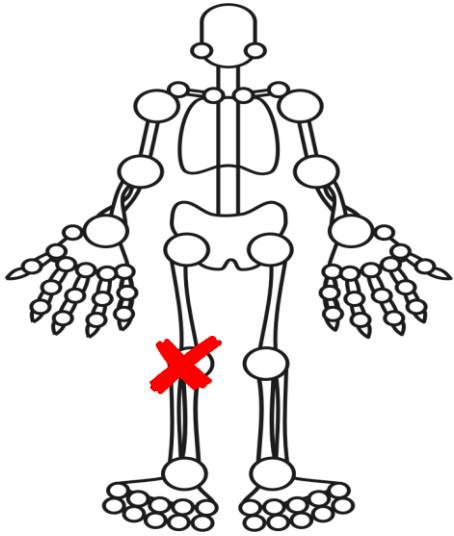
20mg MTX + Bari 4mg/d

# Κλινική Περίπτωση#1:

- 38 ♀ σολίστ πιάνου με RA(+)

AA:

- Πρώην καπνίστρια (3ργ) από 15ετίας
- BMI=28



20mg MTX + Bari 4mg/d

DAS28: 2.25


Ύφεση – Πλήρως λειτουργική (HAQ=0.13)


## Θεραπευτικοί Στόχοι:

1. Ύφεση
2. Ταχεία έναρξη δράσης και μείωσης του πόνου → επιστροφή στην εργασία
3. Αναστολή δομικών βλαβών

# Το όφελος από τους JAKi για τους ασθενείς με RA

## Κλινική Περίπτωση #2:

Ασθενής		Ηλικία 52 Ανάγκη προωθημένης αγωγής μετά από δυσανεξία στα DMARDs	
Ανάγκη για T2T			
Οι JAKi ως θεραπευτική επιλογή			
Όφελος – Συννοσηρότητες			
Ποιος είναι ο θεραπευτικός στόχος στην κλινική πράξη			



Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;0:1–16. doi:10.1136/ard-2022-223356

[EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και κακοήθειες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν σχεδιάζετε να επιλέξετε έναν JAKi:

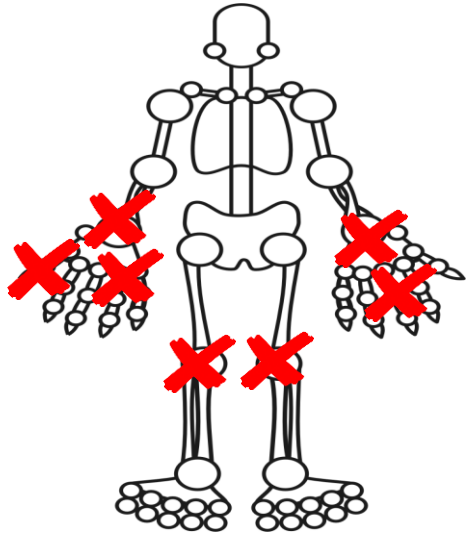
- ηλικία άνω των 65 ετών
- νυν ή πρώην καπνιστής
- άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, άλλοι παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια, παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

## Κλινική Περίπτωση #2:

- 52 ♂ υπάλληλος γραφείου με RA από 6ετίας

AA:

- Υπερλιπιδαιμία υπό Ατορβαστατίνη 10mg/d
- Ποτέ καπνιστής
- BMI=25



**DAS28: 4,98**

**Μέτρια (Υψηλή) ενεργότητα (HAQ=1)**

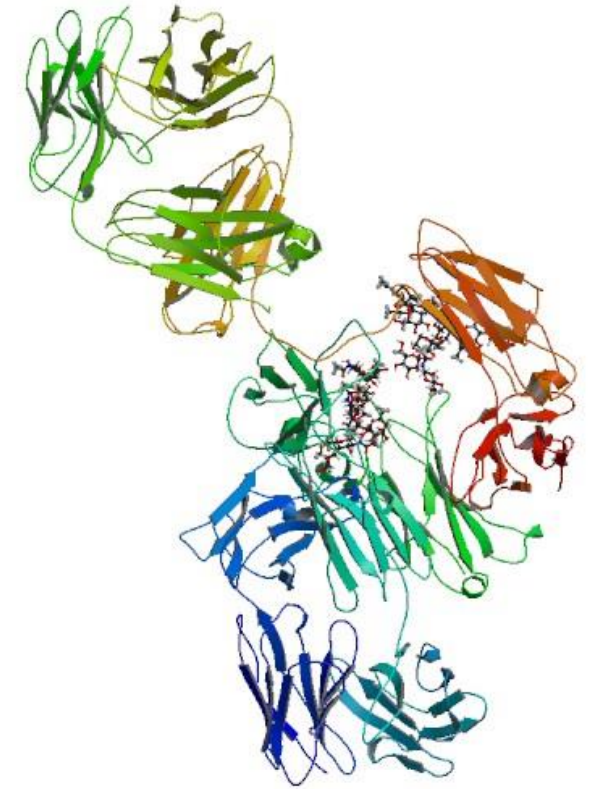
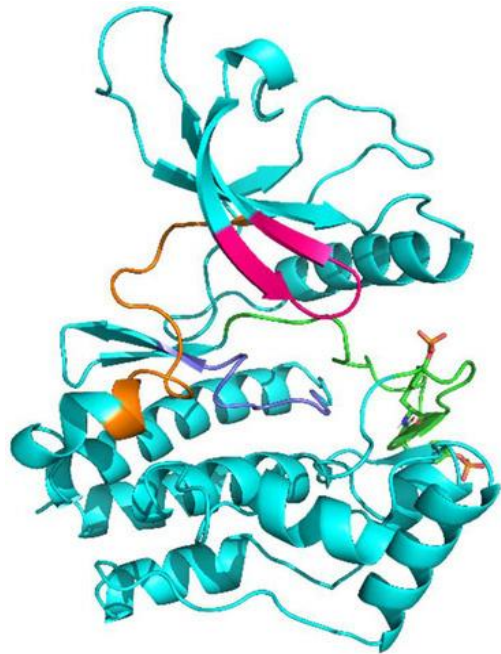
- Πρόσφατη διακοπή MTX (↑LFTs)
- Παλαιότερα δυσανεξία σε LEF (διάρροιες)
- Per os prednisone 12.5-15mg/d

**Θεραπευτικοί Στόχοι ως μονοθεραπεία:**

1. Ύφεση ή LDA
2. Ταχεία έναρξη δράσης και μείωσης του πόνου → επιστροφή στην εργασία
3. Tapering CS



# Το βήμα μετά από δυσανεξία στη Μεθοτρεξάτη ;



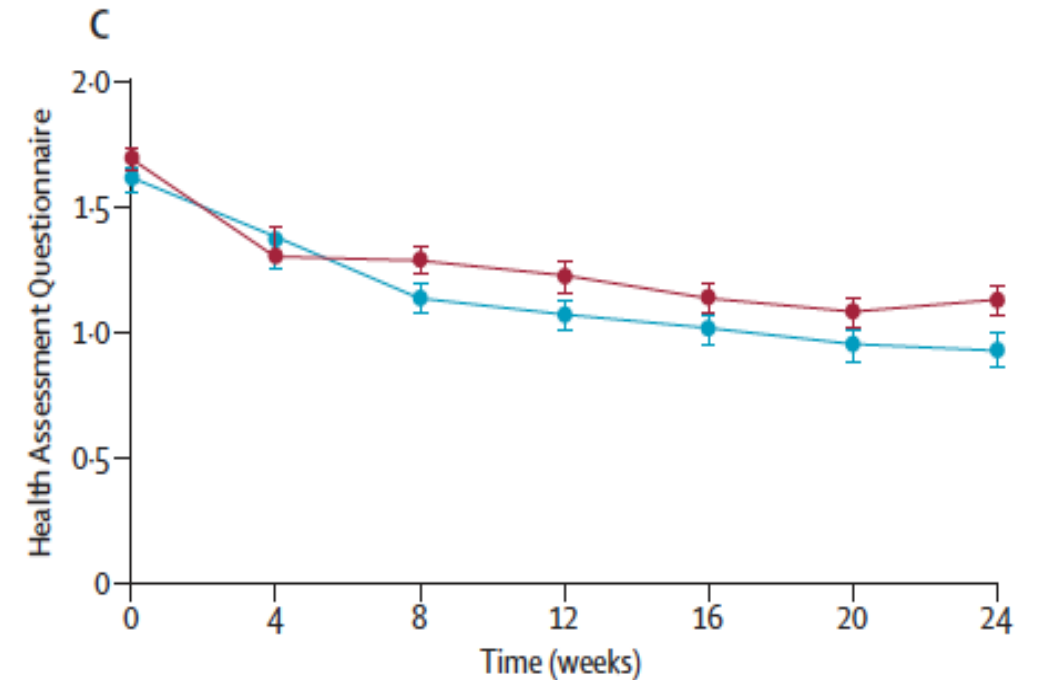
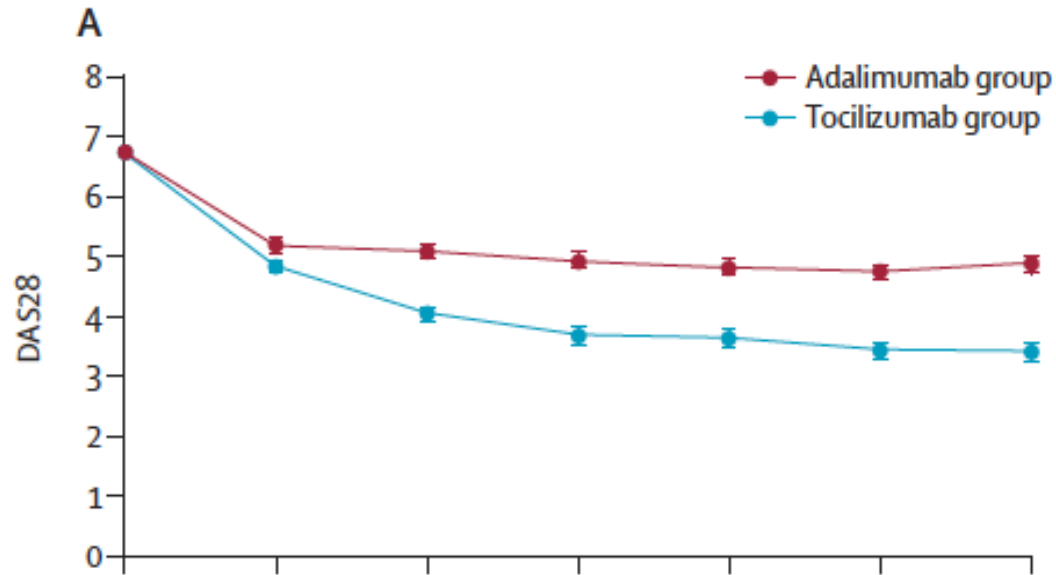
**EULAR 2022**

9. bDMARDs and tsDMARDs\* should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs\* may have some advantages compared with other bDMARDs.

# Δεδομένα με anti-IL6 ως μονοθεραπεία

Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy ➡ @<sup>+</sup>  
for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA):  
a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial

325 ασθ. με RA και δυσανεξία στη MTX (1:1 TCZ vs ADA)



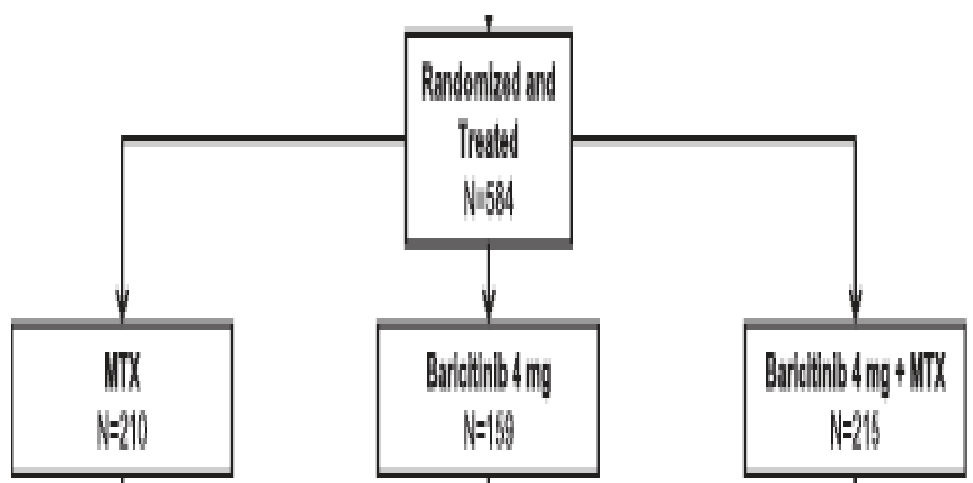
**TCZ superior to ADA**

# Δεδομένα με JAKis ως μονοθεραπεία

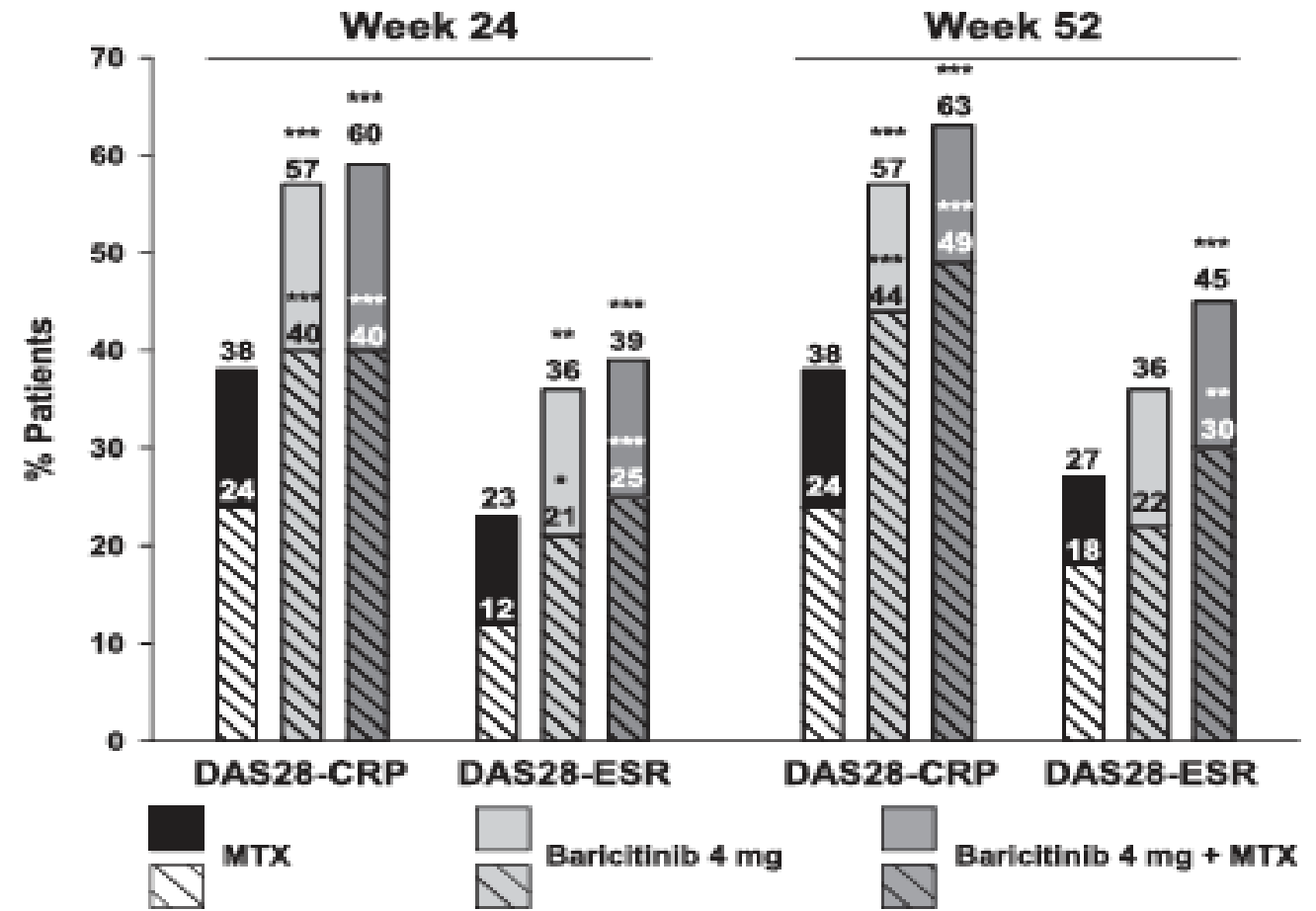


Ασθενείς που δεν είχαν λάβει MTX στο παρελθόν<sup>α</sup>

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



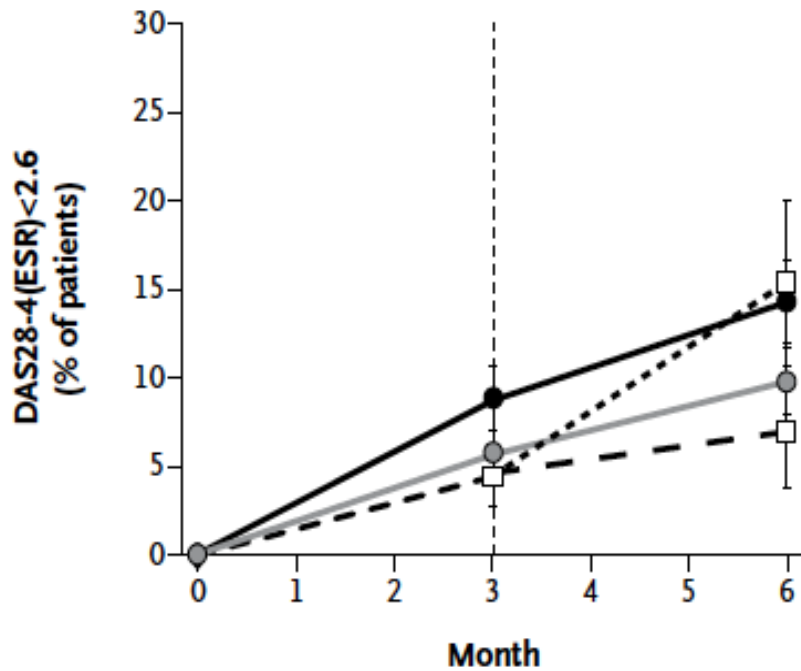
## B DAS28



# Δεδομένα με JAKis ως μονοθεραπεία

## ORAL SOLO - TOFA

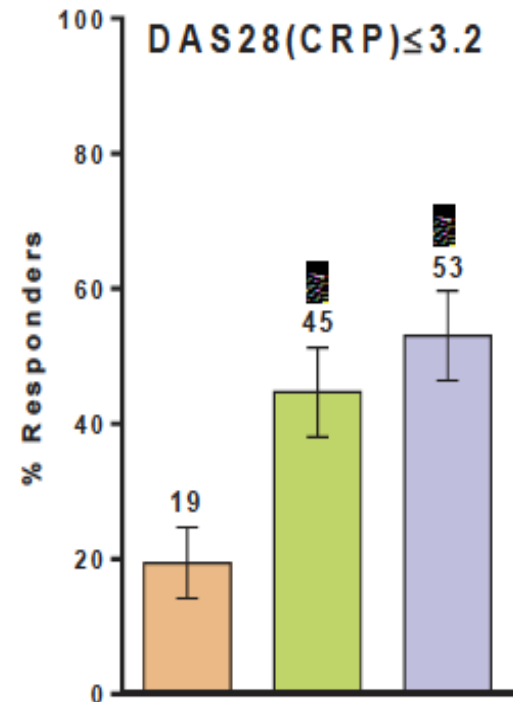
- □ ■ Placebo
- ○ ● Tofacitinib, 5 mg
- ○ ● Tofacitinib, 10 mg
- □ ■ Placebo → 5 mg
- □ ■ Placebo → 10 mg



## SELECT MONOTHERAPY- UPA

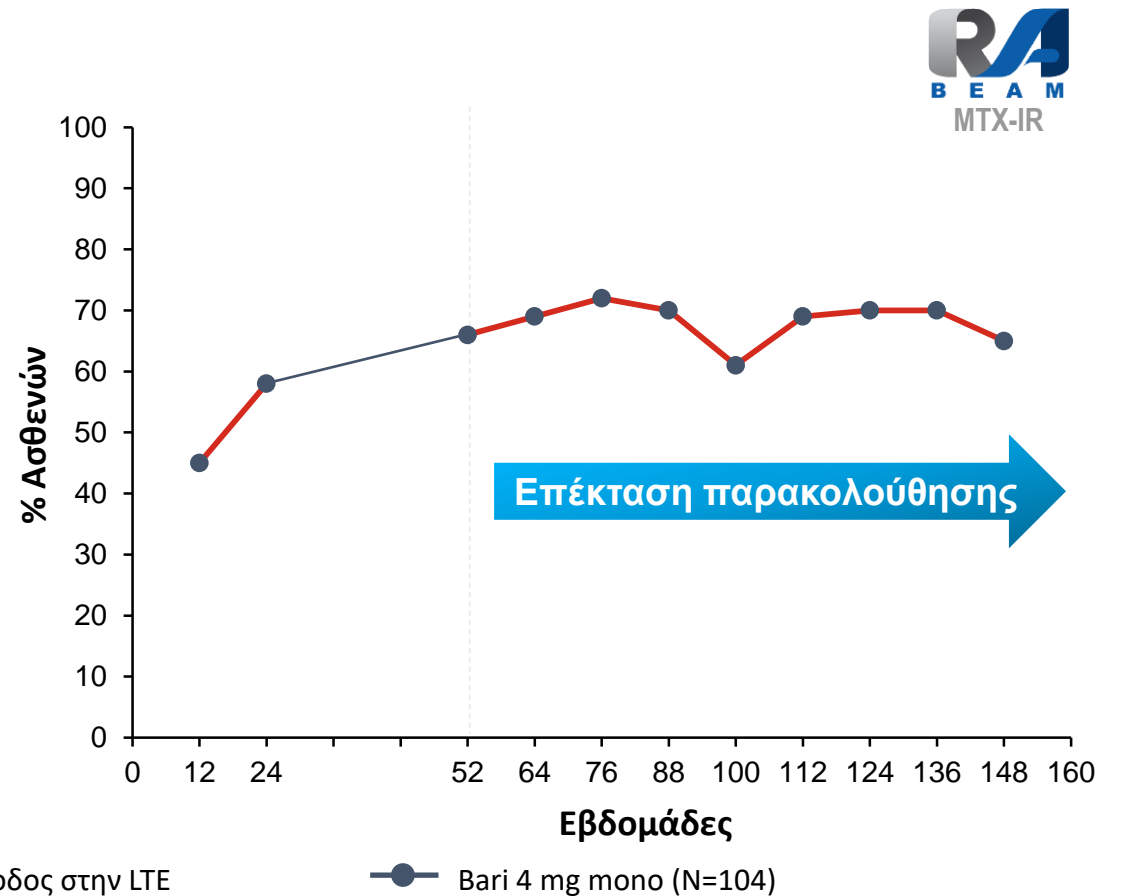
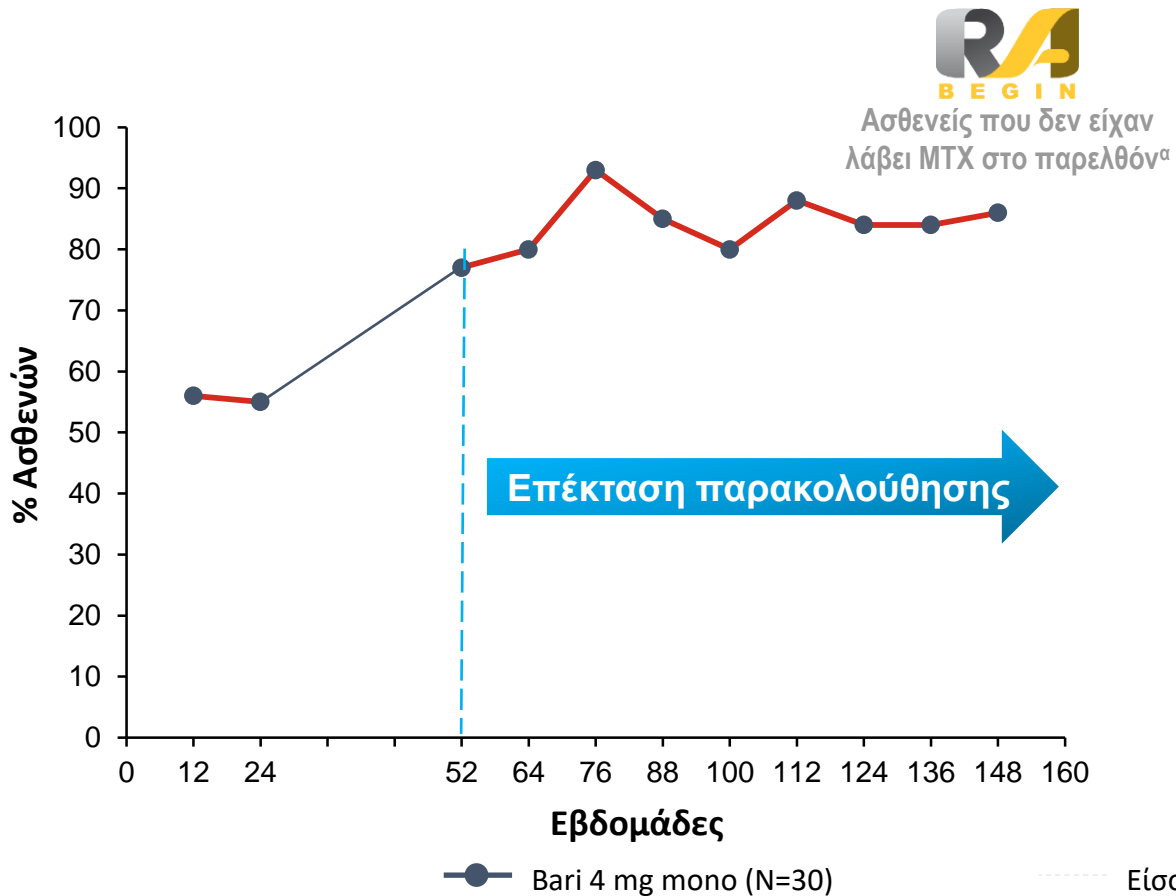
- cMTX, N=216
- UPA 15 mg, N=217
- UPA 30 mg, N=215

B



# Μακροχρόνια δεδομένα Baricitinib ως μονοθεραπεία

- ασθενείς που πέτυχαν LDA με βάση την DAS28-hsCRP (έως και τις 96 εβδομάδες στην LTE)



Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και σε μονοθεραπεία

# Πρότυπα θεραπείας στις ευρωπαϊκές μελέτες παρατήρησης Καθημερινή κλινική πρακτική:



## Ιταλική αναδρομική μελέτη<sup>1</sup>



Ηλικία

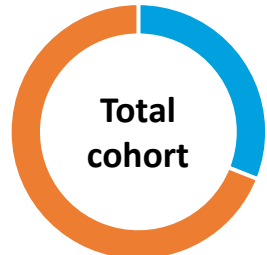
59.2 years



Διάρκεια νόσου

8 years

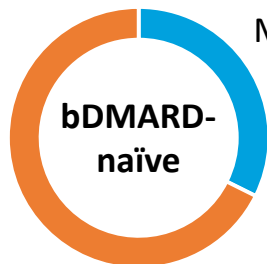
Συνδυαστική  
θεραπεία  
69%



N=445

Μονοθεραπεία  
31%

Συνδυαστική  
θεραπεία  
67%



N=283

Μονοθεραπεία  
33%



## Swiss SCQM-RA Cohort<sup>2</sup>



Ηλικία

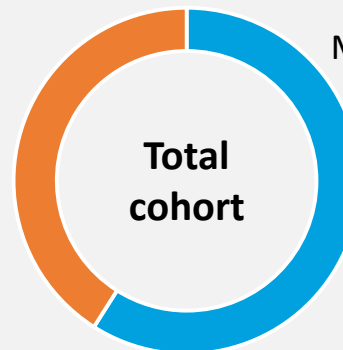
59 years



Διάρκεια νόσου

13 years

Συνδυαστική  
θεραπεία  
41%



N=273

Μονοθεραπεία  
59%



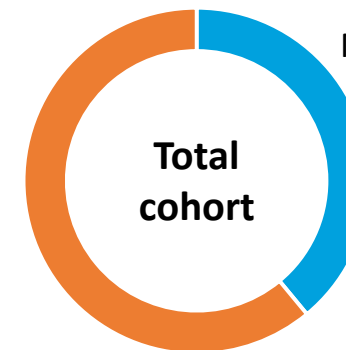
## UK BSRBR-RA Registry<sup>3</sup>



Διάρκεια νόσου

13 years

Συνδυαστική  
θεραπεία  
61%



N=409

Μονοθεραπεία  
39%

>30% των ασθενών έλαβαν μονοθεραπεία με μπαρισιτινίμη

BSRBR=British Society for Rheumatology Biologics Register; SCQM=Swiss Clinical Quality Management.

1. Perrone V, et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5679.

2. Gilbert B, et al. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):577-578.

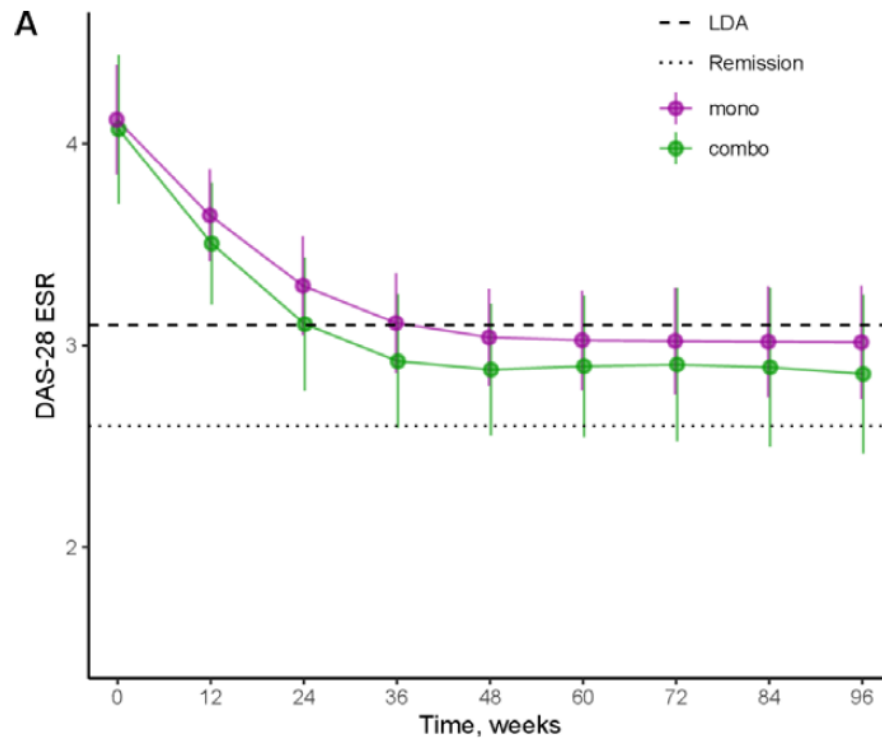
3. Edwards CJ, et al. *Rheumatology*. 2021;60(Supplement\_1):Abstract 033.

# Παρόμοια αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με BARI με τη θεραπεία συνδυασμού:

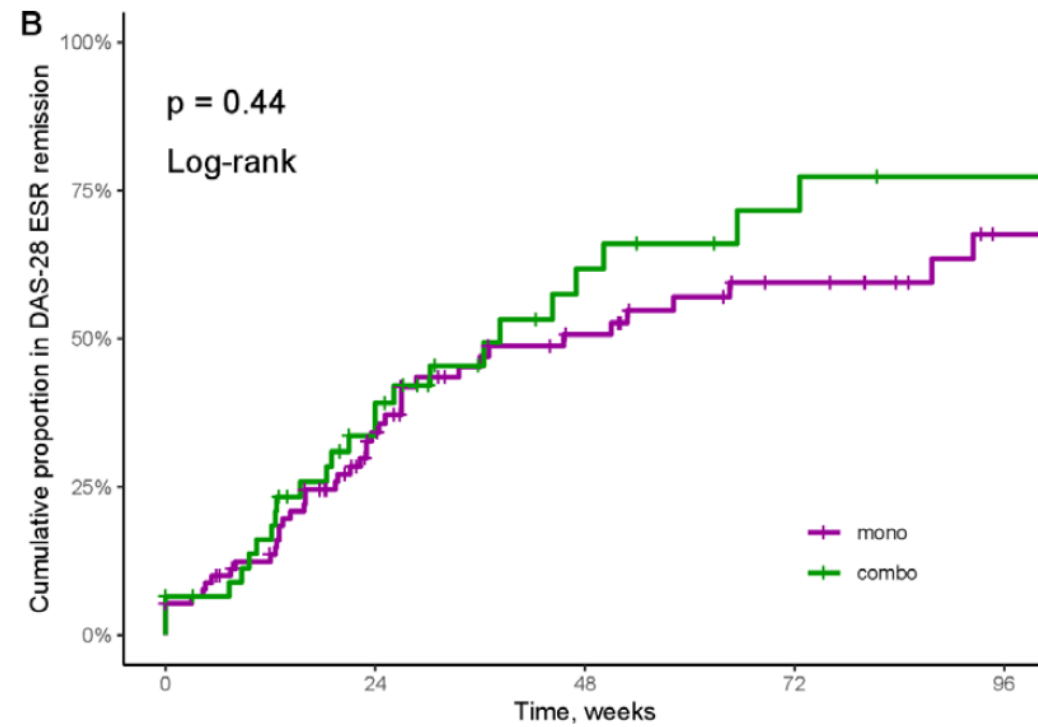


Προοπτική μελέτη παρατήρησης ενός κέντρου από τη Γερμανία

Η εξέλιξη της μέση τιμής του DAS28CRP και επίτευξη ύφεσης με συνδυασμό ή μονοθεραπεία



mono	93	83	69	59	53	47	43	36	29
combo	46	40	34	26	23	19	16	15	14



mono	93 (5)	45 (28)	25 (38)	15 (42)	6 (44)
combo	46 (3)	24 (16)	9 (22)	5 (24)	3 (25)

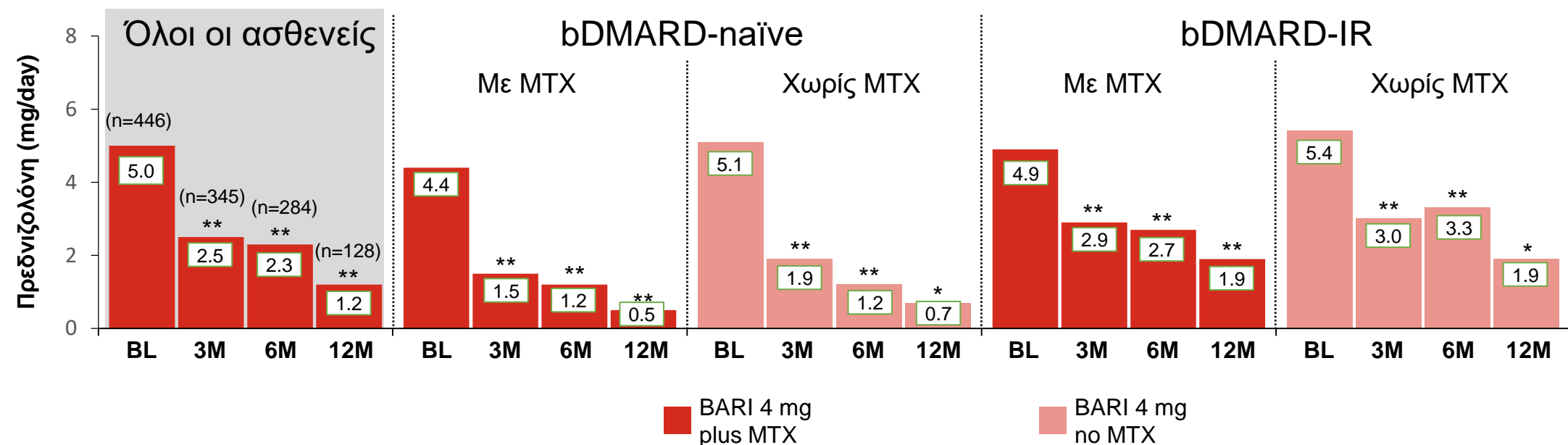
# Η μπαρισιτινίμπη σχετίζεται με μείωση στεροειδών στην κλινική πράξη

## Ανταπόκριση στη θεραπεία

- Σημαντική μείωση της από του στόματος δόσης στεροειδών παρατηρήθηκε πρώιμα σε ασθενείς που λάμβαναν μπαρισιτινίμπη, ανεξάρτητα από την προηγούμενη εμπειρία με bDMARD, με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση MTX



## Ιταλική προοπτική μελέτη: ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης



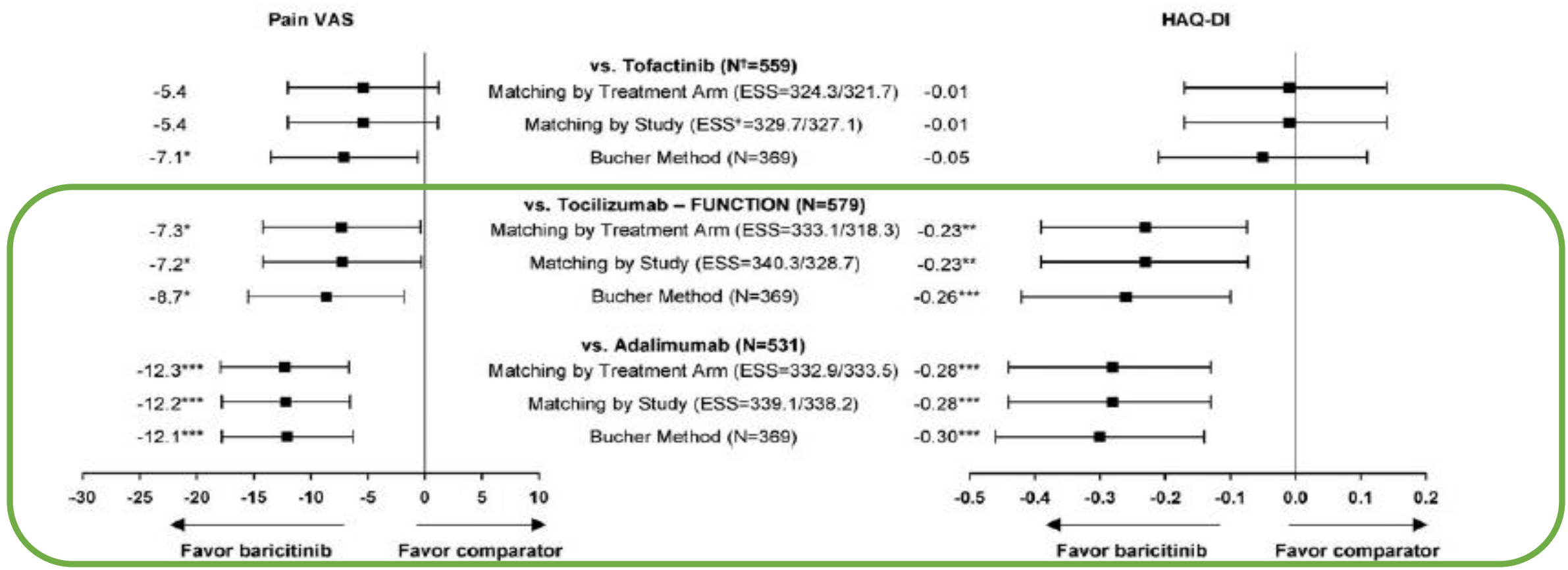
\*p<.01 versus BL; \*\*p<.0001 versus BL.

BAR=Baricitinib; bDMARD=biologic Disease-modifying Anti-rheumatic Drug; BL=Baseline; IR=Inadequate Responder; M=Month; MTX=Methotrexate; n=Number of Patients in the Specified Category.

Guidelli GM, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(4):868-873.



# Συγκριτικό πλεονέκτημα στον πόνο και στη λειτουργικότητα μονοθεραπείας με BARI vs TCZ/ADA



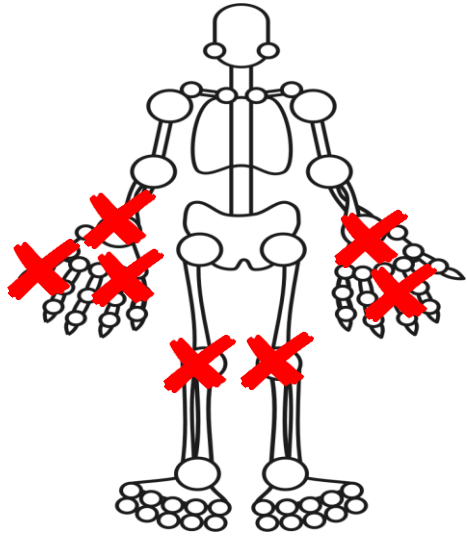
TN is the sum of both active arm and MTX arm  
 ‡ESS: Effective Sample Size (pain/HAQ-DI) after re-weighting of total N=369 (BARI, n=159; MTX, n=210)  
 \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001

## Κλινική Περίπτωση #2:

- 52 ♂ υπάλληλος γραφείου με RA από 6ετίας

AA:

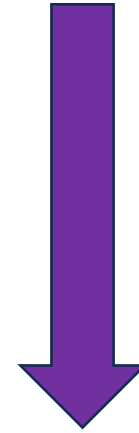
- Υπερλιπιδαιμία υπό Ατορβαστατίνη 10mg/d
- Ποτέ καπνιστής
- BMI=25



**DAS28: 4,98**

**Μέτρια (Υψηλή) ενεργότητα (HAQ=1)**

- Πρόσφατη διακοπή MTX (↑LFTs)
- Παλαιότερα δυσανεξία σε LEF (διάρροιες)
- Per os prednisone 12.5-15mg/d



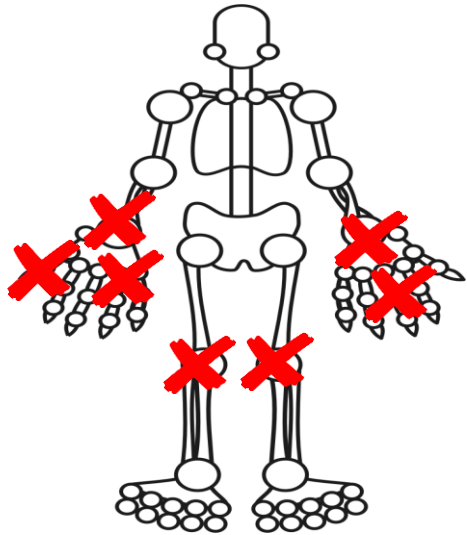
**Bari 4mg/d**

## Κλινική Περίπτωση #2:

- 52 ♂ υπάλληλος γραφείου με RA από 6ετίας

AA:

- Υπερλιπιδαιμία υπό Ατορβαστατίνη 10mg/d
- Ποτέ καπνιστής
- BMI=25

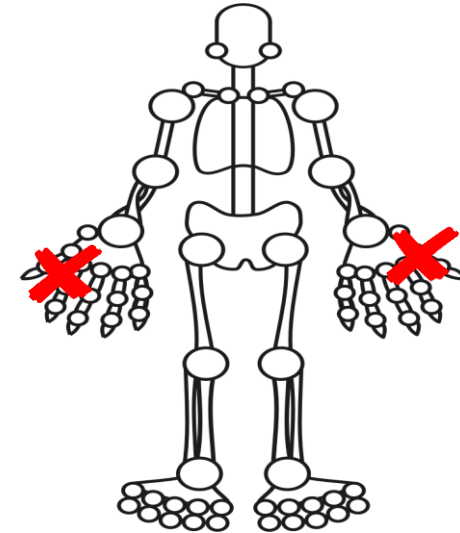


**DAS28: 4,98**

**Μέτρια (Υψηλή) ενεργότητα (HAQ=1)**

Bari 4mg/d

4 μήνες μετά...



**DAS28: 3.1**

**LDA – Ήπια ↓ λειτουργικότητας (HAQ=0.5)**

**Prednisone 2.5mg/d**

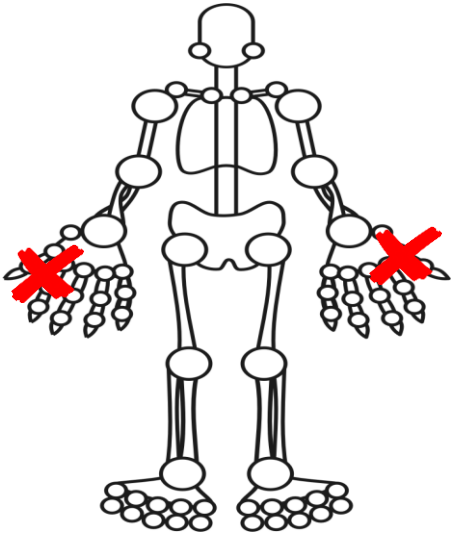
## Κλινική Περίπτωση #2:

- 52 ♂ υπάλληλος γραφείου με RA από βετίας

AA:

- Υπερλιπιδαιμία υπό Ατορβαστατίνη 10mg/d
- Ποτέ καπνιστής
- BMI=25

- Πρόσφατη διακοπή MTX (↑LFTs)
- Παλαιότερα δυσανεξία σε LEF (διάρροιες)
- Per os prednisone 12.5-15mg/d



DAS28: 3.1

LDA – Ήπια ↓ λειτουργικότητας (HAQ=0.5)

Bari 4mg/d + Prednisone 2.5mg/d

### Θεραπευτικοί Στόχοι ως μονοθεραπεία:

1. Ύφεση ή LDA
2. Ταχεία έναρξη δράσης και μείωσης του πόνου → επιστροφή στην εργασία
3. Tapering CS

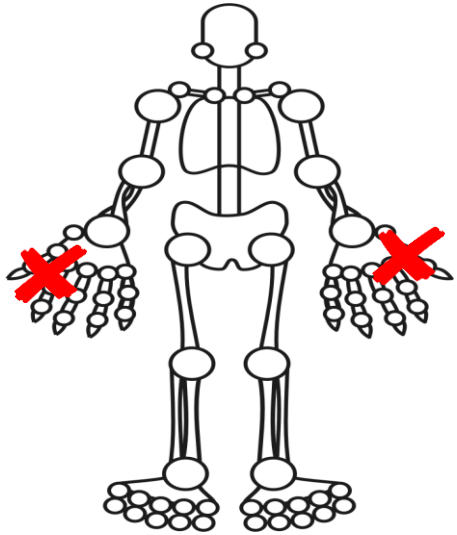
## Κλινική Περίπτωση #2:

- 52 ♂ υπάλληλος γραφείου με RA από 6ετίας

AA:

- Υπερλιπιδαιμία υπό Ατορβαστατίνη 10mg/d
- Ποτέ καπνιστής
- BMI=25

- Πρόσφατη διακοπή MTX (↑LFTs)
- Παλαιότερα δυσανεξία σε LEF (διάρροιες)
- Per os prednisone 12.5-15mg/d



DAS28: 3.1

4 μήνες μετά...

DAS28=2.6 → Διακοπή PRE

12 μήνες μετά...

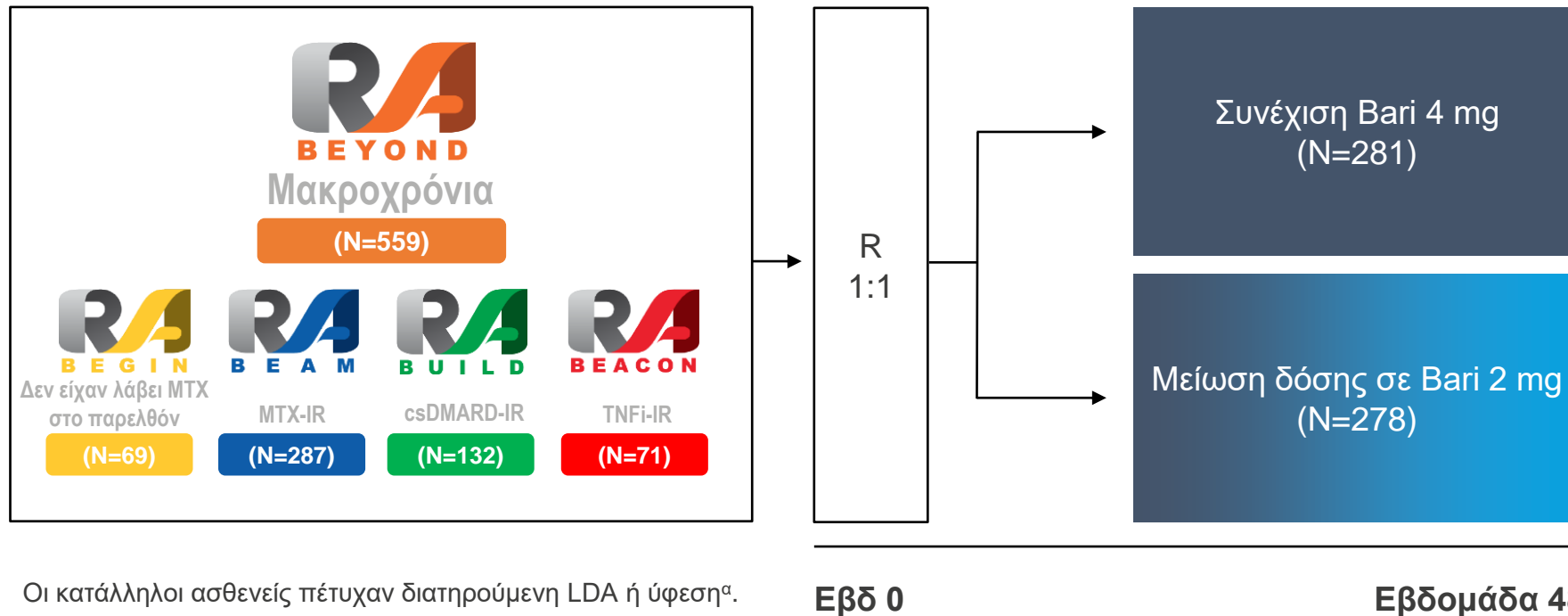
DAS28=2.6  
→ Bari 2mg/d

LDA – Ήπια ↓ λειτουργικότητας (HAQ=0.5)

Bari 4mg/d + Prednisone 2.5mg/d

# Μπαρισιτινίμπη από 4 mg σε 2 mg σε ασθενείς με LDA/Υφεση

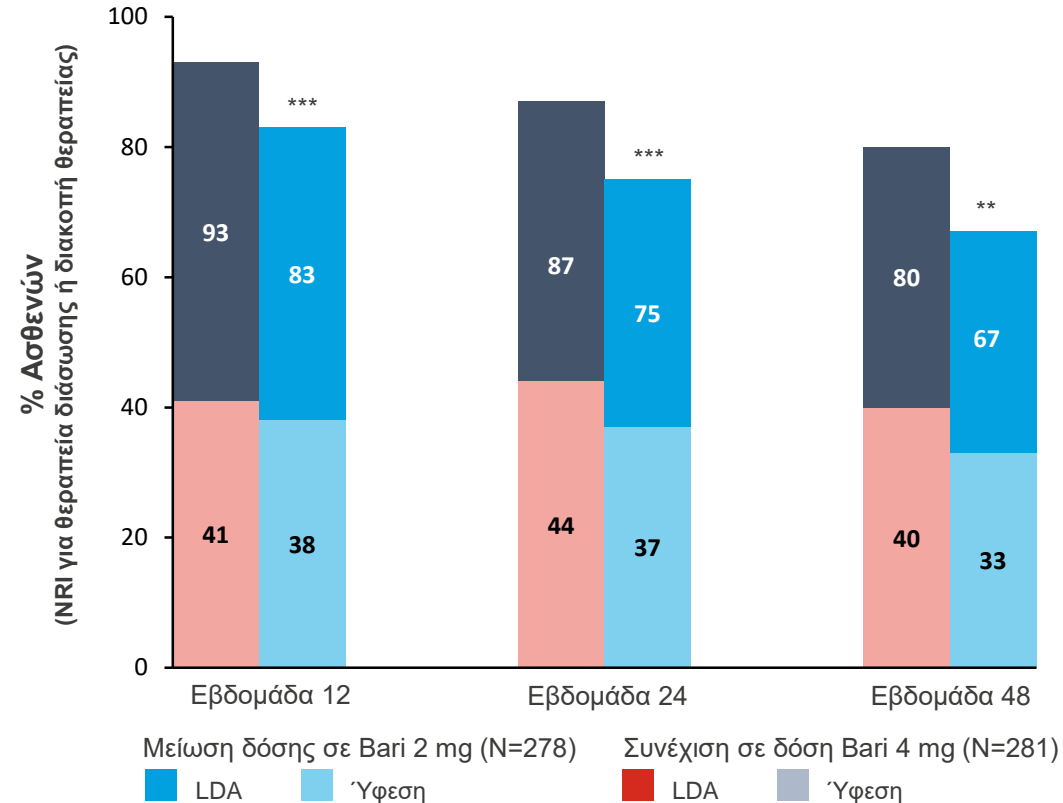
POST-HOC  
ΑΝΑΛΥΣΗ



Ασθενείς που προέρχονταν από τις μελέτες RA-BEAM, RA-BUILD ή RA-BEACON με CDAI >10 στους 3 μήνες και άνω μετά την ένταξη στη μελέτη RA-BEYOND ήταν κατάλληλοι για θεραπεία διάσωσης<sup>β</sup>

Ασθενείς που προέρχονταν από τη μελέτη RA-BEGIN ήταν κατάλληλοι για θεραπεία διάσωσης<sup>β</sup> σε οποιαδήποτε στιγμή

# Μπαριστινίμπη από 4 mg σε 2 mg διατηρεί την LDA/Υφεση ως και εβδ. 48


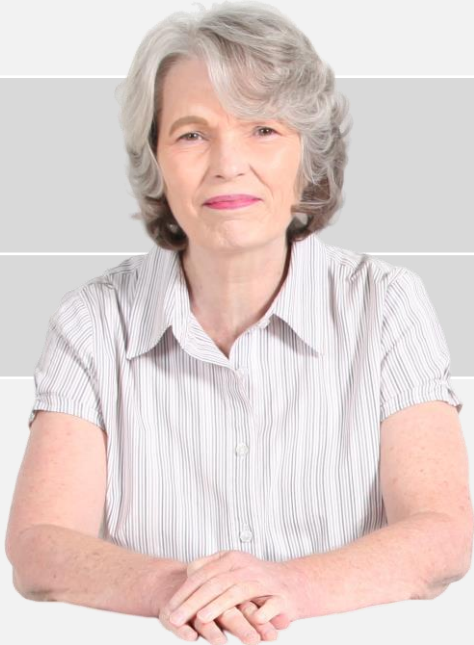


Most rescued patients could regain LDA or remission after rescue to baricitinib 4 mg

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

Bari: μπαριστινίμπη, CDAI: Κλινικός Δείκτης Ενεργότητας Νόσου, csDMARD: συμβατικό συνθετικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, IR: ανεπαρκώς ανταποκριθείς, LDA: χαμηλή ενεργότητα νόσου, MTX: μεθοτρεξάτη, NRI: απόδοση τιμής μη ανταποκριθέντος, TNFi: αναστολέας παράγοντας νέκρωσης του όγκου.

# Το όφελος από τους JAKi για τους ασθενείς με RA

Ασθενής		Ηλικία 64 Ανάγκη προωθημένης αγωγής μετά τα (b)DMARDs		
Ανάγκη για T2T				
Οι JAKi ως θεραπευτική επιλογή				
Όφελος – Συννοσηρότητες				
Ποιος είναι ο θεραπευτικός στόχος στην κλινική πράξη				

Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;0:1–16. doi:10.1136/ard-2022-223356

[EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και κακοήθειες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν σχεδιάζετε να επιλέξετε έναν JAKi:

- ηλικία άνω των 65 ετών
- νυν ή πρώην καπνιστής
- άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, άλλοι παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια, παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

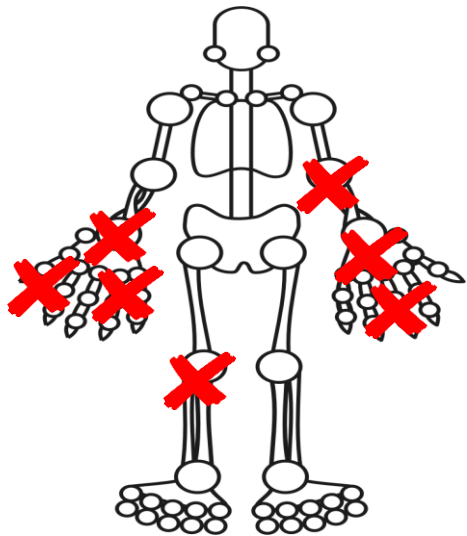


# Κλινική Περίπτωση #3:

- 64 ♀ με RA(+) από 12ετίας υπό ETN 50mg/wk sc + MTX 20mg/wk+ prednisone 5mg/d

## ΑΑ:

- Ποτέ καπνιστής
- BMI=31 (Παχύσαρκος)
- ΣΔ2 από 15ετίας
- Υπερλιπιδαιμία υπό Ροσουβαστατίνη
- ΑΥ υπό ολμεσαρτάνη/ΗCT
- Cr=1.4mg/dL → CKD-EPI eGFR=48 → G3a



DAS28: 4,8

Μέτρια (Υψηλή) ενεργότητα νόσου

AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY ASCVD Risk Estimator Plus

Estimate Risk Therapy Impact

**16.4%** Current 10-Year ASCVD Risk\*\*

Lifetime Risk Calculator only provides lifetime risk estimates for individuals 20 to 59 years of age. Optimal ASCVD Risk: 3.6%

Current Age: 64  
Sex: Female  
Race: White

Systolic Blood Pressure (mm Hg): 140  
Diastolic Blood Pressure (mm Hg): 90  
Total Cholesterol (mg/dL): 240  
HDL Cholesterol (mg/dL): 55  
LDL Cholesterol (mg/dL): 145

History of Diabetes? Yes  
Smoker? Never

EULAR multiplier x 1.5 = 24.6 % 10yr risk = High risk

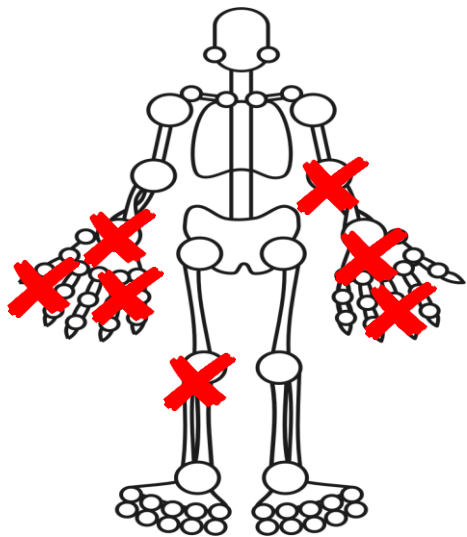
# Κλινική Περίπτωση #3:

- 64 ♀ με RA(+) από 12ετίας υπό ETN 50mg/wk sc + MTX 20mg/wk+ prednisone 5mg/d

## ΑΑ:

- Ποτέ καπνιστής
- BMI=31 (Παχύσαρκος)
- ΣΔ2 από 15ετίας
- Υπερλιπιδαιμία υπό Ροσουβαστατίνη
- ΑΥ υπό ολμεσαρτάνη/ΗCT
- Cr=1.4mg/dL → CKD-EPI eGFR=48 →G3a

EULAR multiplier x 1.5 = **24.6 % 10yr risk = High risk**



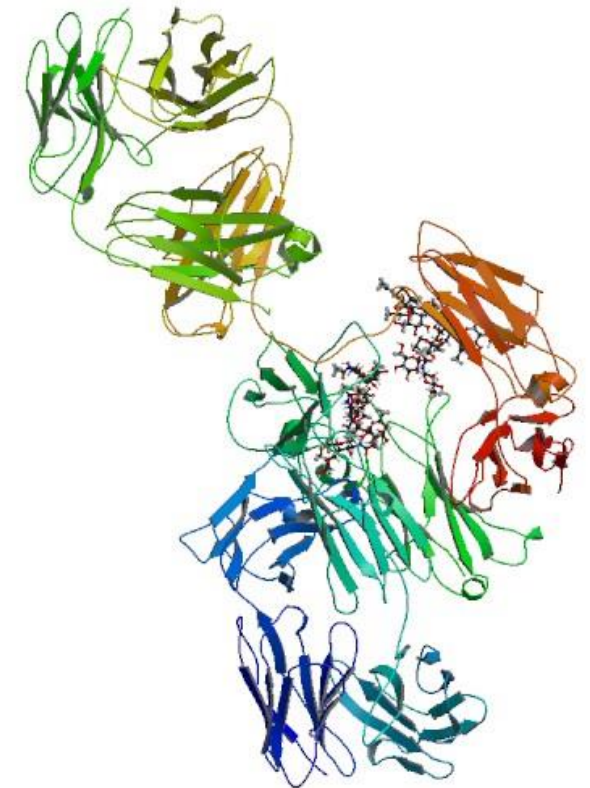
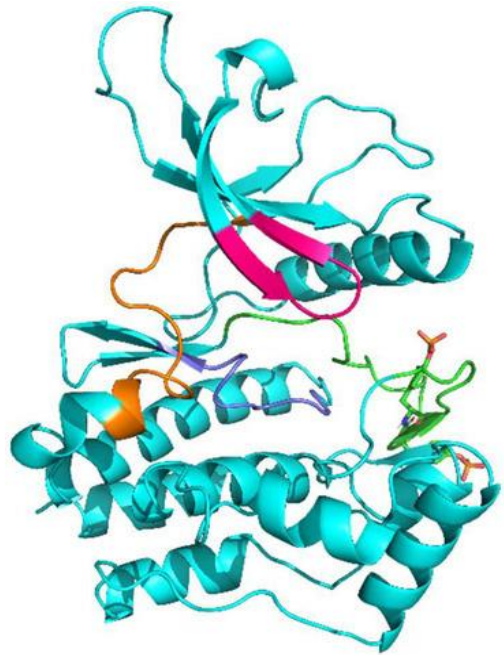
**DAS28: 4,8**

Θεραπευτικοί Στόχοι cs/bDMARD – IR με παράγοντες CVD:

1. LDA
2. Παραμονή στη θεραπεία
3. Tapering CS

Μέτρια (Υψηλή) ενεργότητα νόσου

# Το βήμα μετά την Μεθοτρεξάτη και TNFi ;

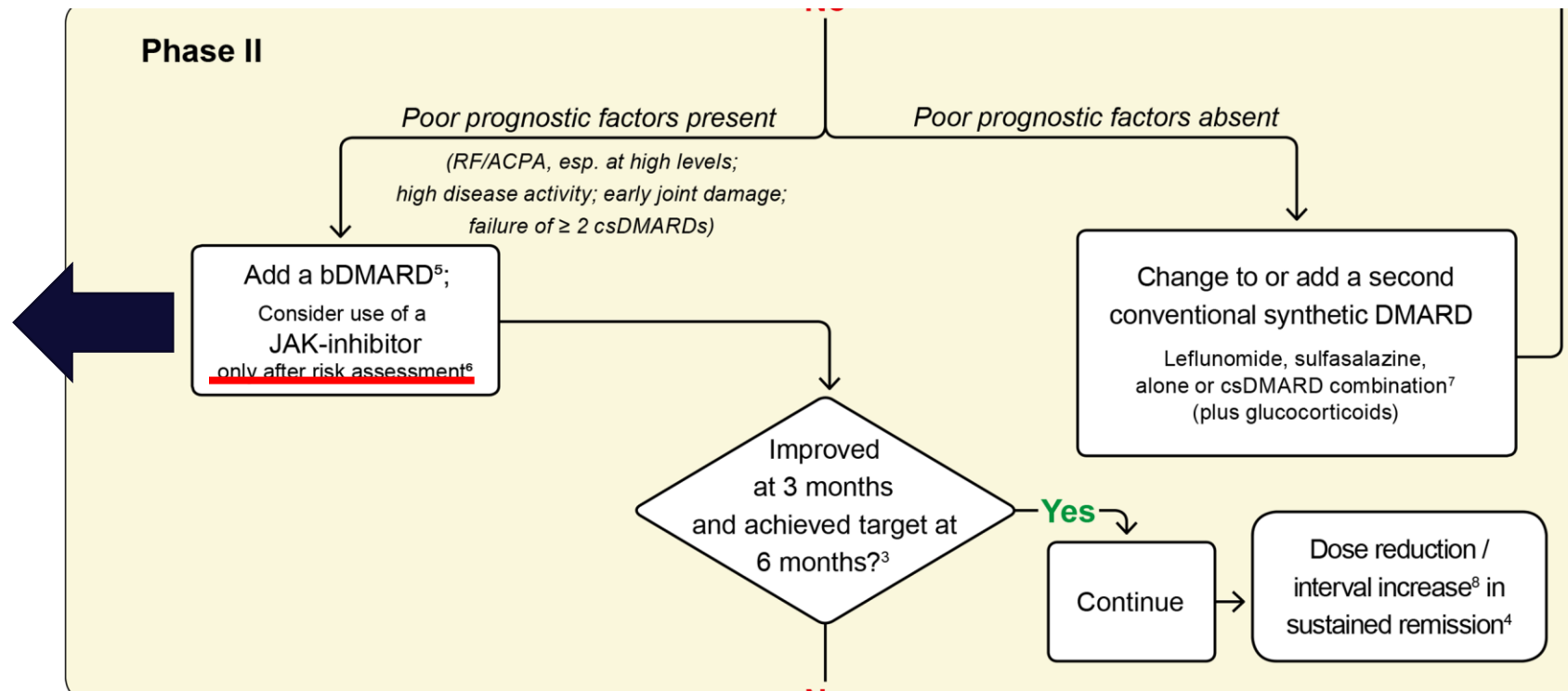


# Οι αναστολείς JAK στις κατευθυντήριες οδηγίες –T2T

- Η αύξηση της εμπιστοσύνης...*και οι αστερίσκοι...*

## EULAR 2022

- **Ηλικία >65**
- **Ιστορικό καπνίσματος**
- **Παράγοντες κινδύνου για CVD** (ΑΥ, ΣΔ, ΔΛΔ, Παχυσαρκία)
- **Παράγοντες κινδύνου για VTE** (Ιστορικό DVT/PE/OEM/ΚΑ, Παχυσαρκία, θρομβοφιλία, αντισυλλυπτικά/HRT, Ca, χειρουργείο, ακινησία)
- **Κακοήθεια**

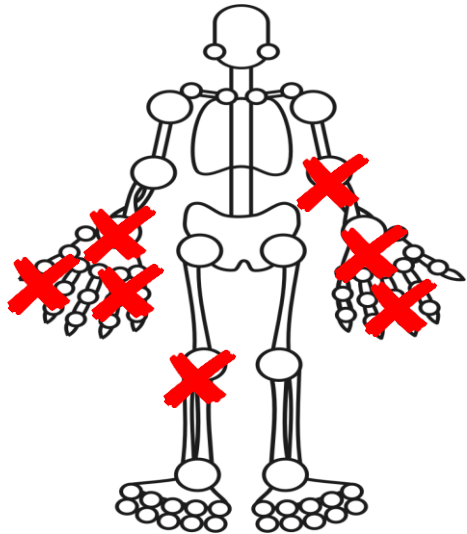


# Κλινική Περίπτωση #3:

- 64 ♀ με RA(+) από 12ετίας υπό ETN 50mg/wk sc + MTX 20mg/wk+ prednisone 5mg/d

ΑΑ:

- Ποτέ καπνιστής
- BMI=31 (Παχύσαρκος)
- ΣΔ2 από 15ετίας
- Υπερλιπιδαιμία υπό Ροσουβαστατίνη
- ΑΥ υπό ολμεσαρτάνη/ΗCT
- Cr=1.4mg/dL → CKD-EPI eGFR=48 →G3a

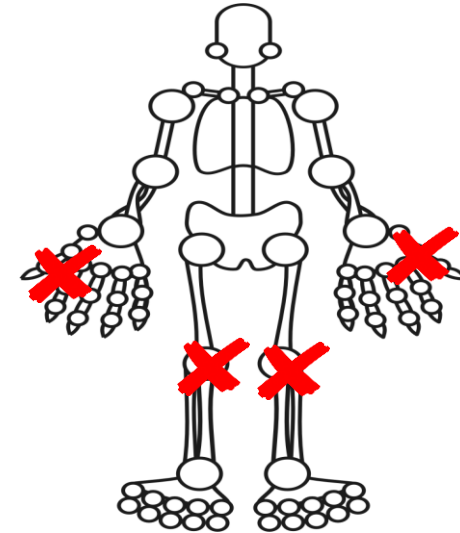


DAS28: 4,8

Μέτρια (Υψηλή) ενεργότητα νόσου

TCZ 162mg/wk sc

6 μήνες μετά



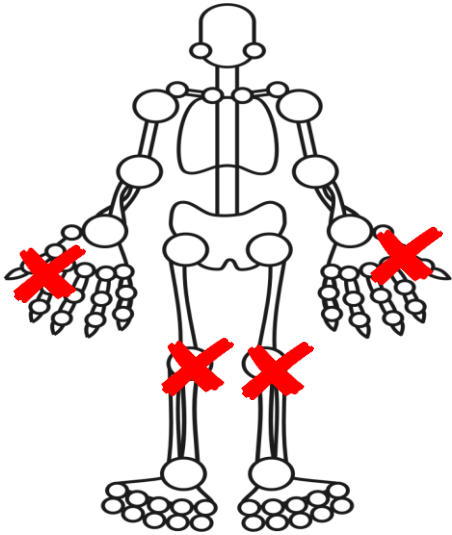
DAS28: 4.2

TCZ + MTX 20mg/wk+ prednisone 5mg/d

Μέτρια (Υψηλή) ενεργότητα νόσου

# Κλινική Περίπτωση #3:

- 64 ♀ με RA(+) από 12ετίας υπό TCZ sc + MTX 20mg/wk+ prednisone 5mg/d
- Υψηλό 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο



DAS28: 4.2

Συνέχιση ΦΑ

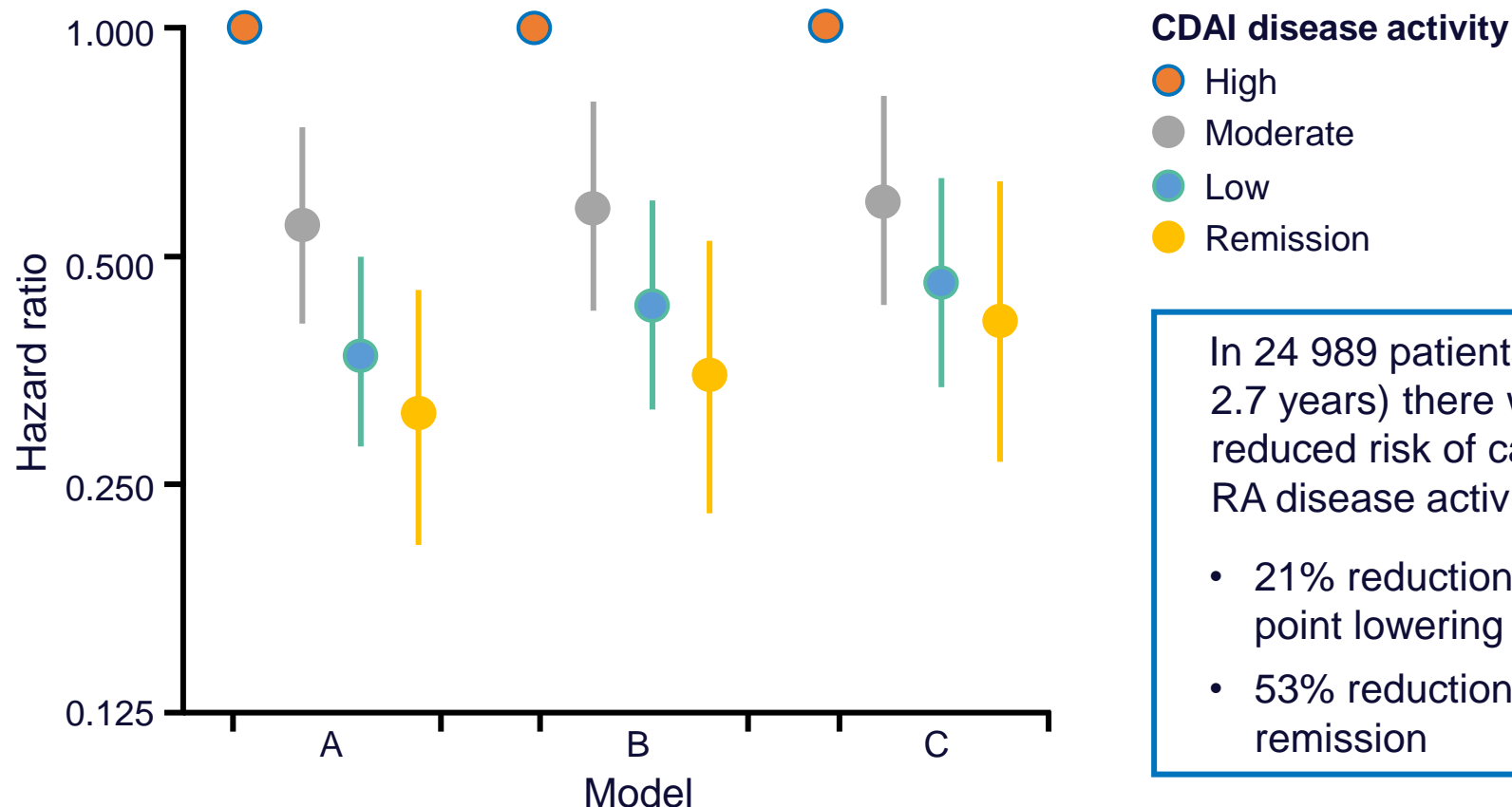
Αλλαγή  
b/tsDMARD



TCZ + MTX 20mg/wk+ prednisone 5mg/d

Μέτρια (Υψηλή) ενεργότητα νόσου

# Γιατί όμως πρέπει να «στοχεύουμε» στην ύφεση/LDA ;



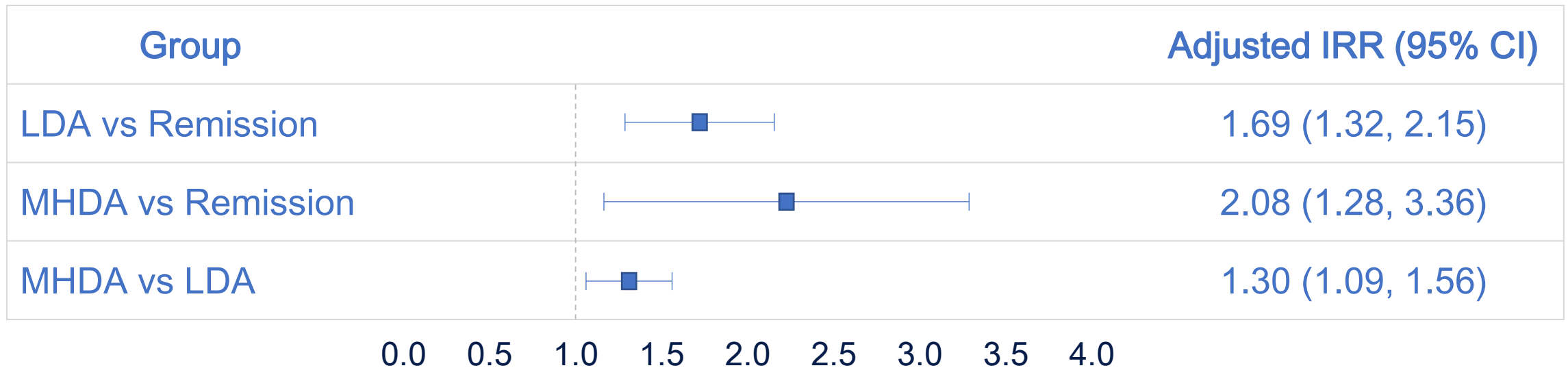
In 24 989 patients with RA (median follow-up: 2.7 years) there was a significant trend towards a reduced risk of cardiovascular events with improved RA disease activity:

- 21% reduction in cardiovascular risk for each 10 point lowering of the CDAI score
- 53% reduction from high disease activity to remission

**Η ύφεση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου**

# Γιατί όμως πρέπει να «στοχεύουμε» στην ύφεση/LDA ;

## Adjusted IRRs for risk of infection

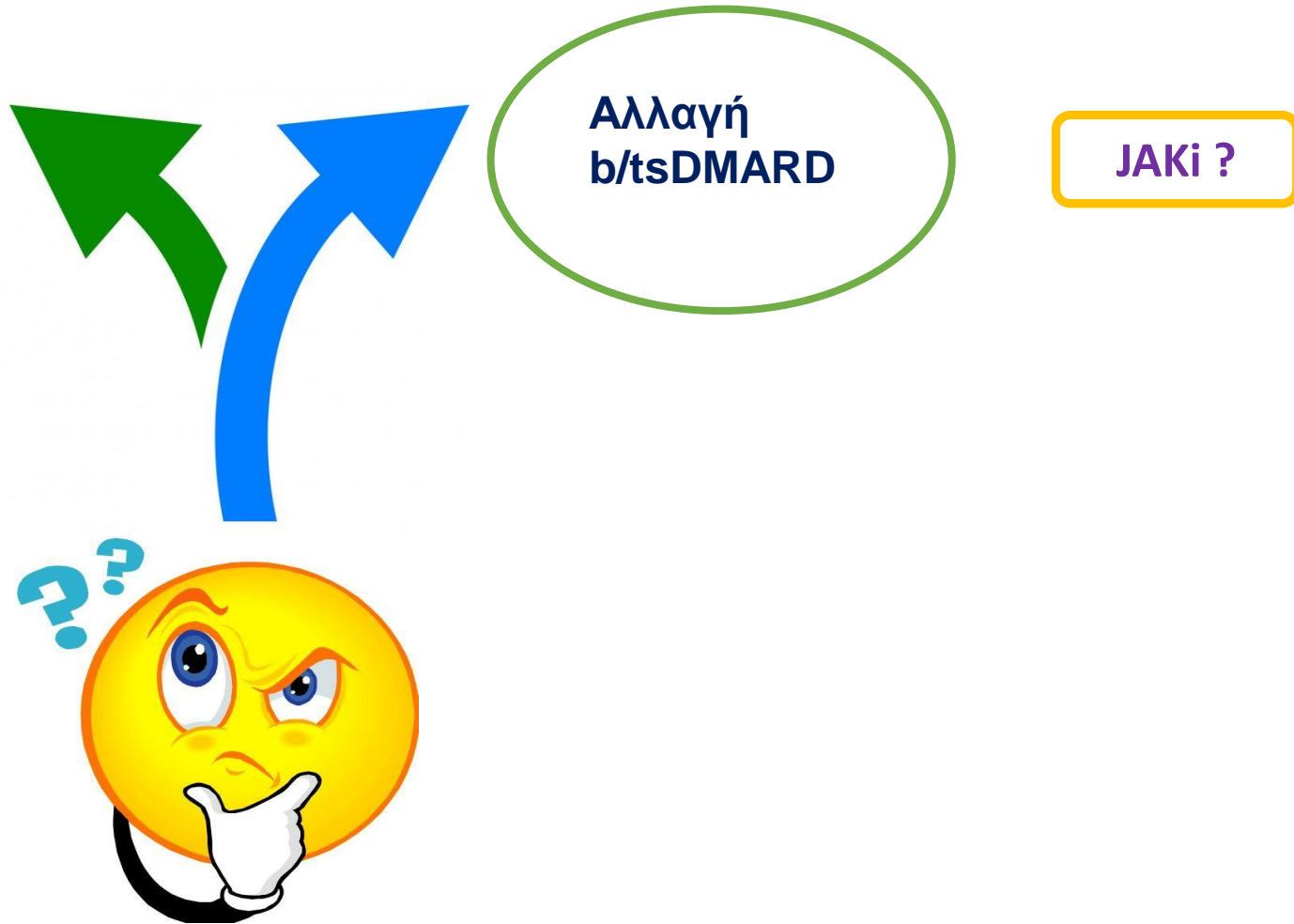


**Η ύφεση μειώνει τον κίνδυνο λοιμώξεων**

CI, confidence interval; IRR, incidence rate ratio; LDA, low disease activity; MHDA, moderate-to-high-disease activity



Συνέχιση ΦΑ



# Ασφάλεια από τον γενικό πληθυσμό μελετών της μπαρισιτινίμπης στην ΡΑ

IR ανά 100 ασθενο-έτη στην μακροχρόνια καταγραφή του baricitinib (N=3770)<sup>a,1</sup>:

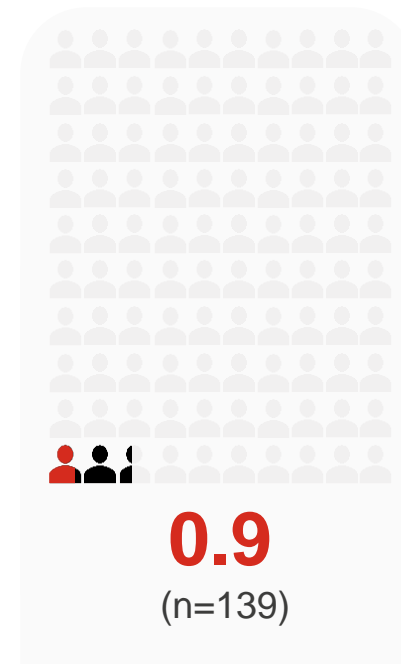
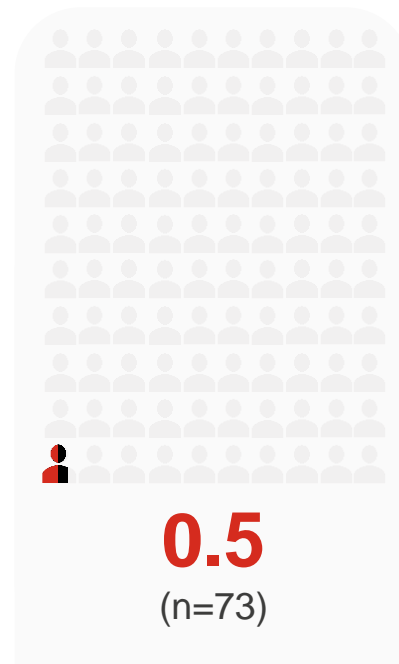
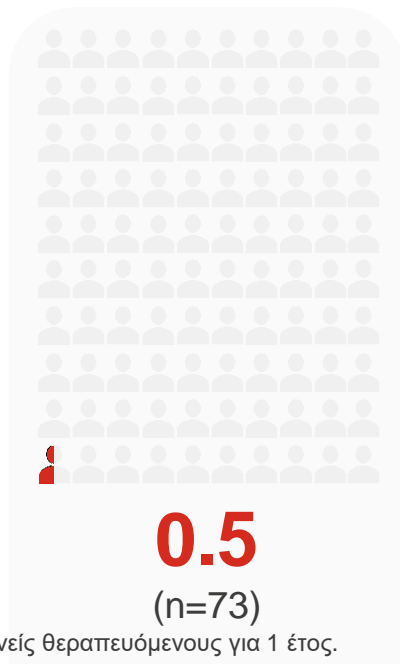
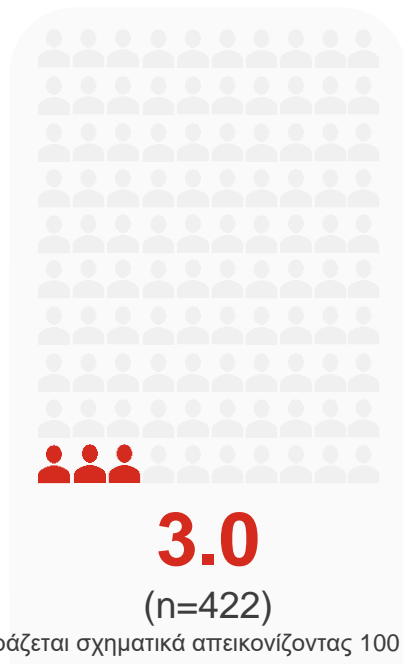
Σοβαρές Λοιμώξεις

Έρπης Ζωστήρ

MACE

DVT/PE

Κακοήθειες, πλην NMSC



IR ανά 100 ασθενο-έτη αναφερόμενα σε ασθενείς με ΡΑ:

1.5-7.0<sup>2</sup>

1.0-1.5<sup>3</sup>

0.1-2.4<sup>4-6</sup>

0.3-0.8<sup>7</sup>

0.8-2.3<sup>b,8</sup>

Χωρίς αυξημένη συχνότητα ΑΕ με εκτός του VZV

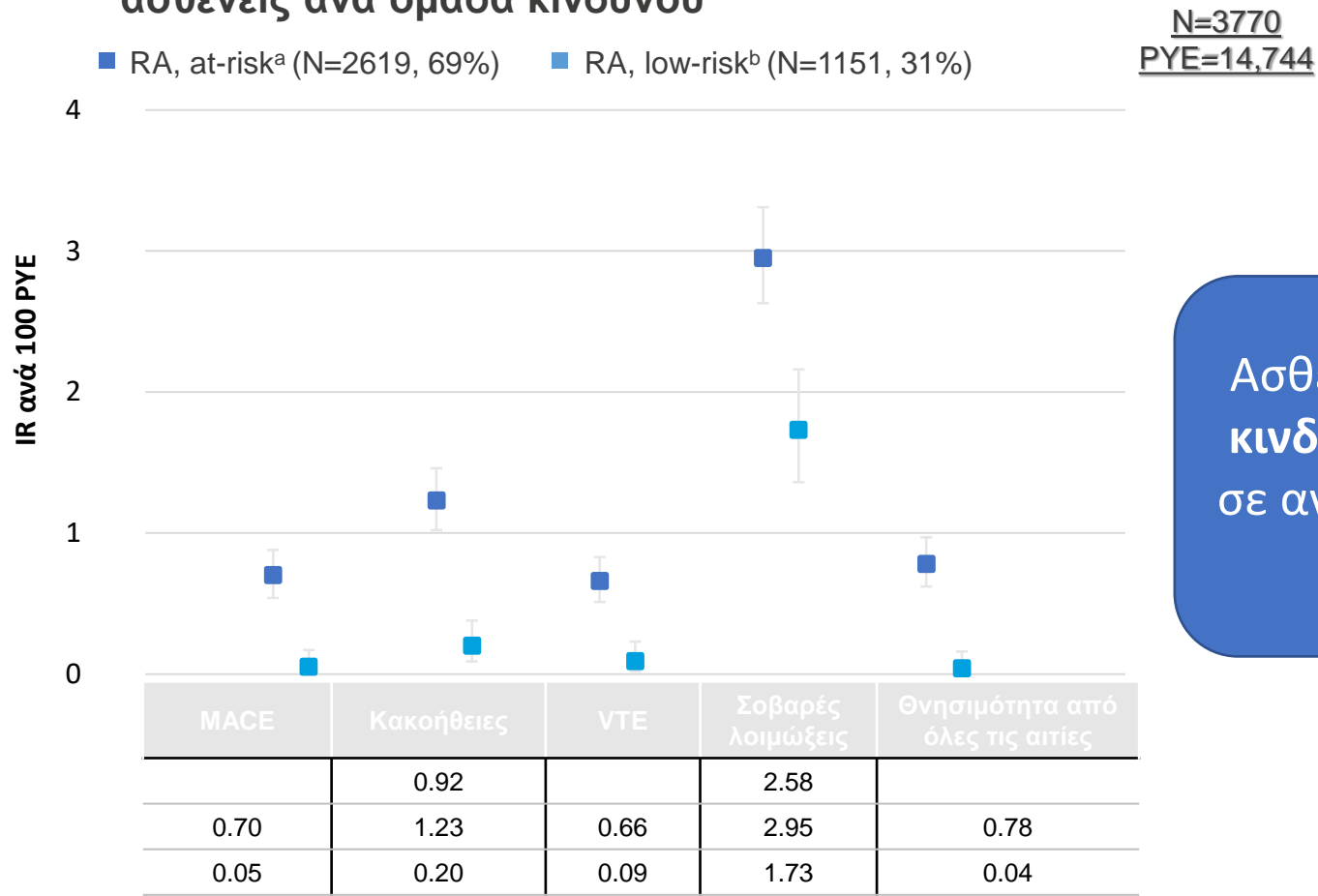
<sup>a</sup>Rates in patients treated with  $\geq 1$  dose of baricitinib across 9 completed randomized, controlled trials and 1 ongoing long-term extension; 3770 patients received baricitinib for 13,148 patient-years of exposure (median exposure: 4.2 years; maximum exposure: 8.4 years);

1. Taylor P, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73 (Suppl 10); 2. Thomas K, et al. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(Suppl 1):129-136; 3. Winthrop KL, et al. *Arthritis and Rheumatology.* 2014; 66: 2675-2684; 4. Lauper K, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(12):1756-1763; 5. Cooksey R, et al. *Sem Arthritis Rheum.* 2018;48:367-373; 6. de Thurah A, et al. *RMD Open.* 2020;6:e001113; 7. Taylor P, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1042-1055; 8. Kim SC, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:222-228.

# Ασφάλεια baricitinib σε ασθ. με RA και χαμηλό vs υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο

Σύνολο δεδομένων μακροχρόνιων κλινικών δοκιμών

IR συμβάντων ενδιαφέροντος ανά 100 PYE σε ασθενείς ανά ομάδα κινδύνου



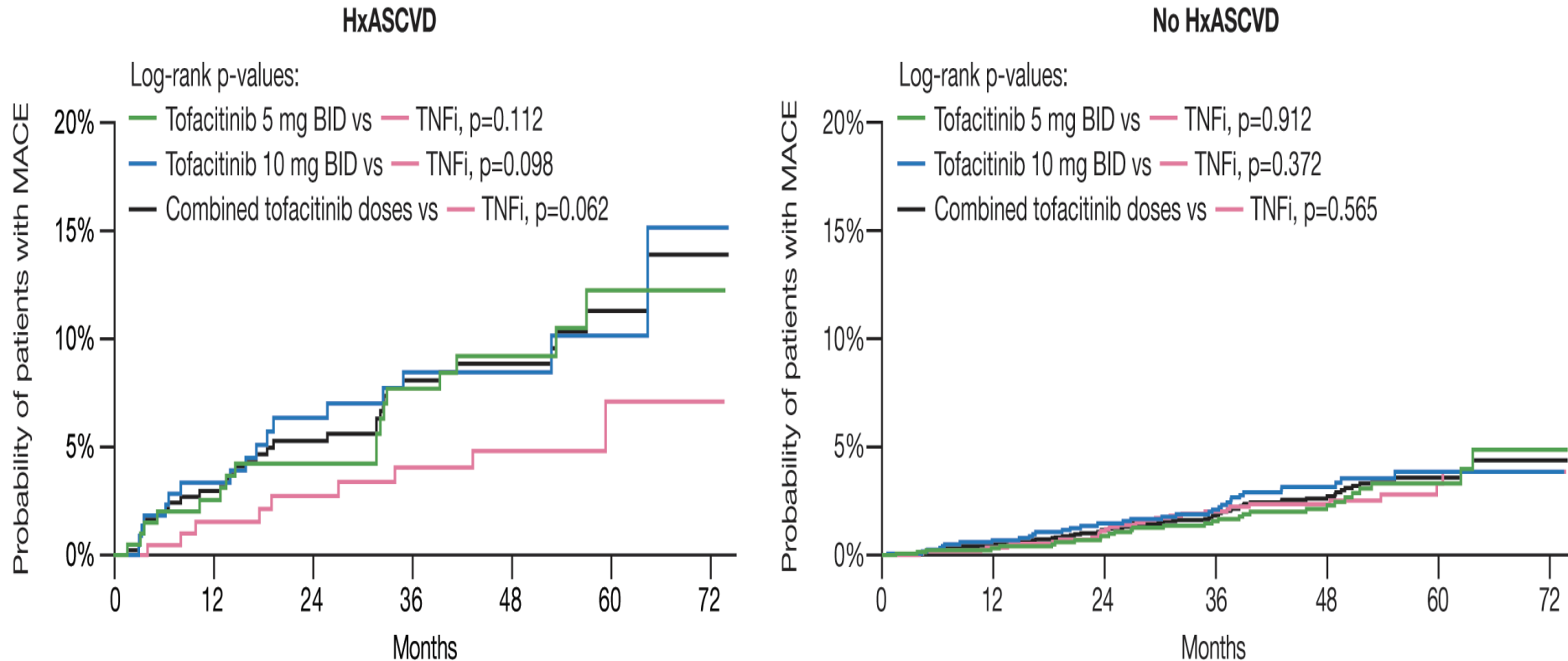
Ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν αυξημένη συχνότητα ΑΕs σε αντίθεση με ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου

<sup>a</sup>At-risk defined as aged  $\geq 65$  years or with  $\geq 1$  of the following risk factors: ASCVD; diabetes mellitus; hypertension; current or past smoking; HDL  $< 40$  mg/dL; BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; poor mobility; history of malignancy. <sup>b</sup>Low-risk defined as aged  $< 65$  years with no risk factors. <sup>c</sup>24 cases of myocardial infarction. <sup>d</sup>24 cases of lung cancer.

Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance

Christina Charles-Schoeman <sup>1</sup>, Maya H Buch <sup>2,3</sup>, Maxime Dougados <sup>4,5</sup>, Deepak L Bhatt <sup>6</sup>, Jon T Giles <sup>7</sup>, Steven R Ytterberg <sup>8</sup>, Gary G Koch <sup>9</sup>, Ivana Vranic <sup>10</sup>, Joseph Wu <sup>11</sup>, Cunshan Wang <sup>11</sup>, Kenneth Kwok <sup>12</sup>, Sujatha Menon <sup>11</sup>, Jose L Rivas <sup>13</sup>, Arne Yndestad <sup>14</sup>, Carol A Connell <sup>11</sup>, Zoltan Szekanecz <sup>15</sup>

# Ποιοί ασθενείς της ORAL Surveillance είχαν αυξημένο κίνδυνο για MACEs?

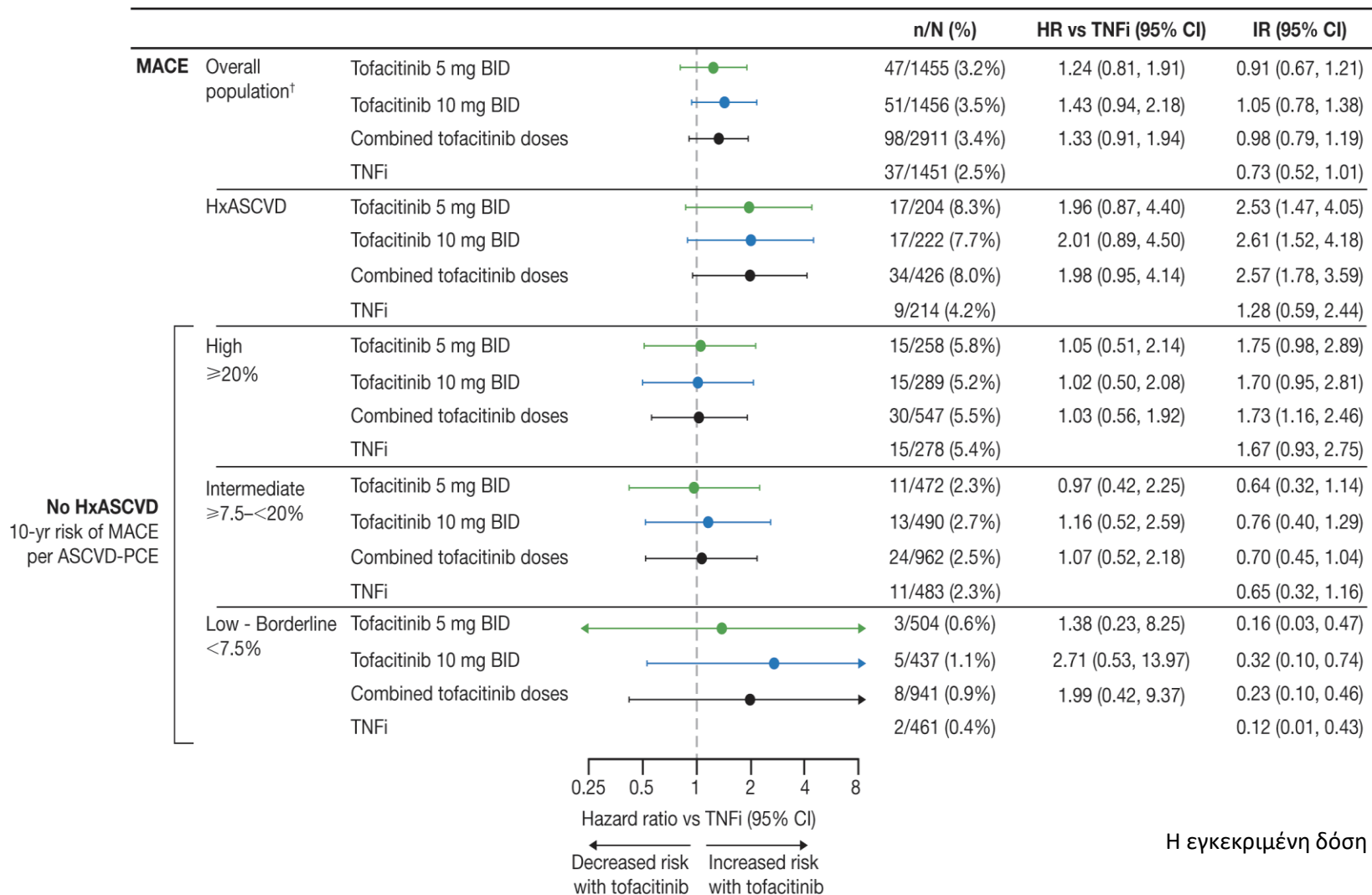


**Μόνο ασθενείς με Ιστορικό ASCVD είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για MACEs**

Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance

Christina Charles-Schoeman<sup>1</sup>, Maya H Buch<sup>2,3</sup>, Maxime Dougados<sup>4,5</sup>, Deepak L Bhatt<sup>6</sup>, Jon T Giles<sup>7</sup>, Steven R Ytterberg<sup>8</sup>, Gary G Koch<sup>9</sup>, Ivana Vranic<sup>10</sup>, Joseph Wu<sup>11</sup>, Cunshan Wang<sup>11</sup>, Kenneth Kwok<sup>12</sup>, Sujatha Menon<sup>11</sup>, Jose L Rivas<sup>13</sup>, Arne Yndestad<sup>14</sup>, Carol A Connell<sup>11</sup>, Zoltan Szekanecz<sup>15</sup>

# Ασθενείς της ORAL Surveillance ΧΩΡΙΣ ιστορικό ASCVD είχαν αυξημένο κίνδυνο για MACEs?



Ασθενείς χωρίς ιστορικό ASCVD ΔΕΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο (ή αν έχουν = πολύ χαμηλός)

Η εγκεκριμένη δόση του tofacitinib στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 5mg BID

# Δεδομένα ασφαλείας από την κλινική πρακτική

## INCIDENCE OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH JAK-INHIBITORS COMPARED TO bDMARDs

DATA FROM AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTRIES (THE "JAK-POT" STUDY)

Romain Aymon for the JAK-pot investigators  
Geneva University Hospital, Switzerland



OP219  
EULAR 2023 Congress  
Milano, 2 June 2023



10:30 - 12:00 Rheumatoid arthritis: new small molecules and old DMARDs

CHAIRS : KIM LAUPER, ANJA STRANGFELD



**Romain Aymon**

Incidence of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with JAK-inhibitors compared to bDMARDs: data from an international collaboration of registries (the "JAK-pot" study)



# Δεδομένα ασφαλείας από την κλινική πρακτική

## INCIDENCE OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH JAK-INHIBITORS COMPARED TO BDMARDS

DATA FROM AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTRIES (THE "JAK-POT" STUDY)

Romain Aymon for the JAK-pot investigators  
Geneva University Hospital, Switzerland



OP219  
EULAR 2023 Congress  
Milano, 2 June 2023



	<b>JAKi</b> (BARI 44%, TOFA 39%, UPA 15%, FILGO 2%)	<b>TNFi</b> (ETA 41%, ADA 28%, CERTO 10%, GOLI 9%, INFLI 6%, OTHER 6%)	<b>OMA</b> (RITUX 34%, TOCI 33%, ABA 24%, SARI 6%, OTHER 3%)	<b>Missing (%)</b>
<b>Treatment courses</b>	<b>12366</b>	<b>22480</b>	<b>16294</b>	
<b>DAS28</b>	<b>4.7 (1.5)</b>	4.5 (1.6)	4.3 (1.7)	54.5
<b>Smoking (%) (ever/never)</b>	3111 (35.3)	6229 (36.2)	4361 (36.7)	25.9
<b>Past myocardial infarction (%)</b>	134 (1.9)	208 (1.6)	200 (2.0)	40.2
<b>Past stroke (%)</b>	75 (1.1)	199 (1.3)	172 (1.6)	36.3
<b>Hypertension (%)</b>	3043 (31.7)	5043 (28.2)	3781 (30.9)	22.3

# Δεδομένα ασφαλείας από την κλινική πρακτική

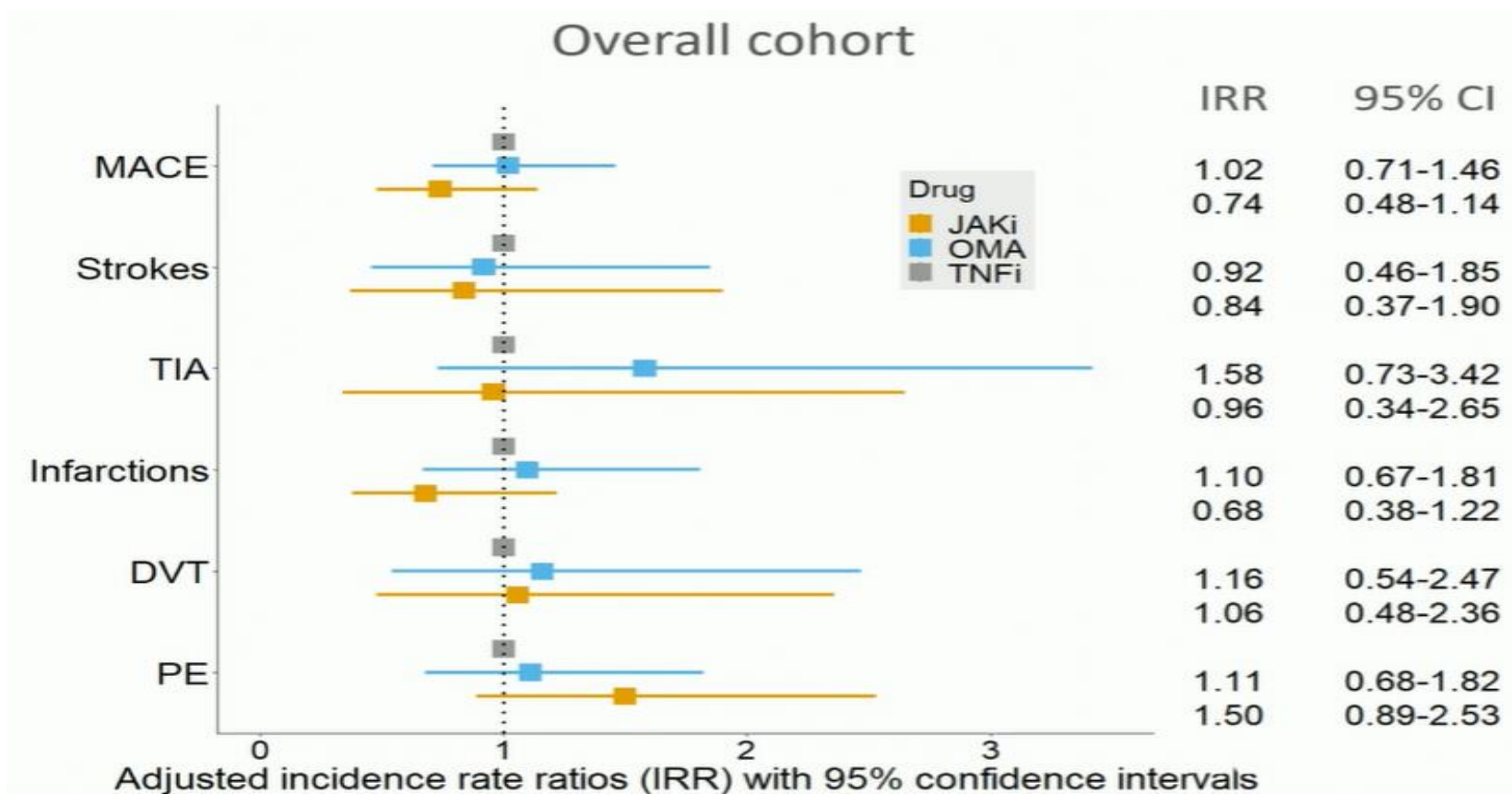
## INCIDENCE OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH JAK-INHIBITORS COMPARED TO BDMARDS

DATA FROM AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTRIES (THE "JAK-POT" STUDY)

Romain Aymon for the JAK-pot investigators  
Geneva University Hospital, Switzerland



OP219  
EULAR 2023 Congress  
Milano, 2 June 2023





# Δεδομένα ασφαλείας από την κλινική πρακτική

## INCIDENCE OF MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH JAK-INHIBITORS COMPARED TO BDMARDS

DATA FROM AN INTERNATIONAL COLLABORATION OF REGISTRIES (THE "JAK-POT" STUDY)

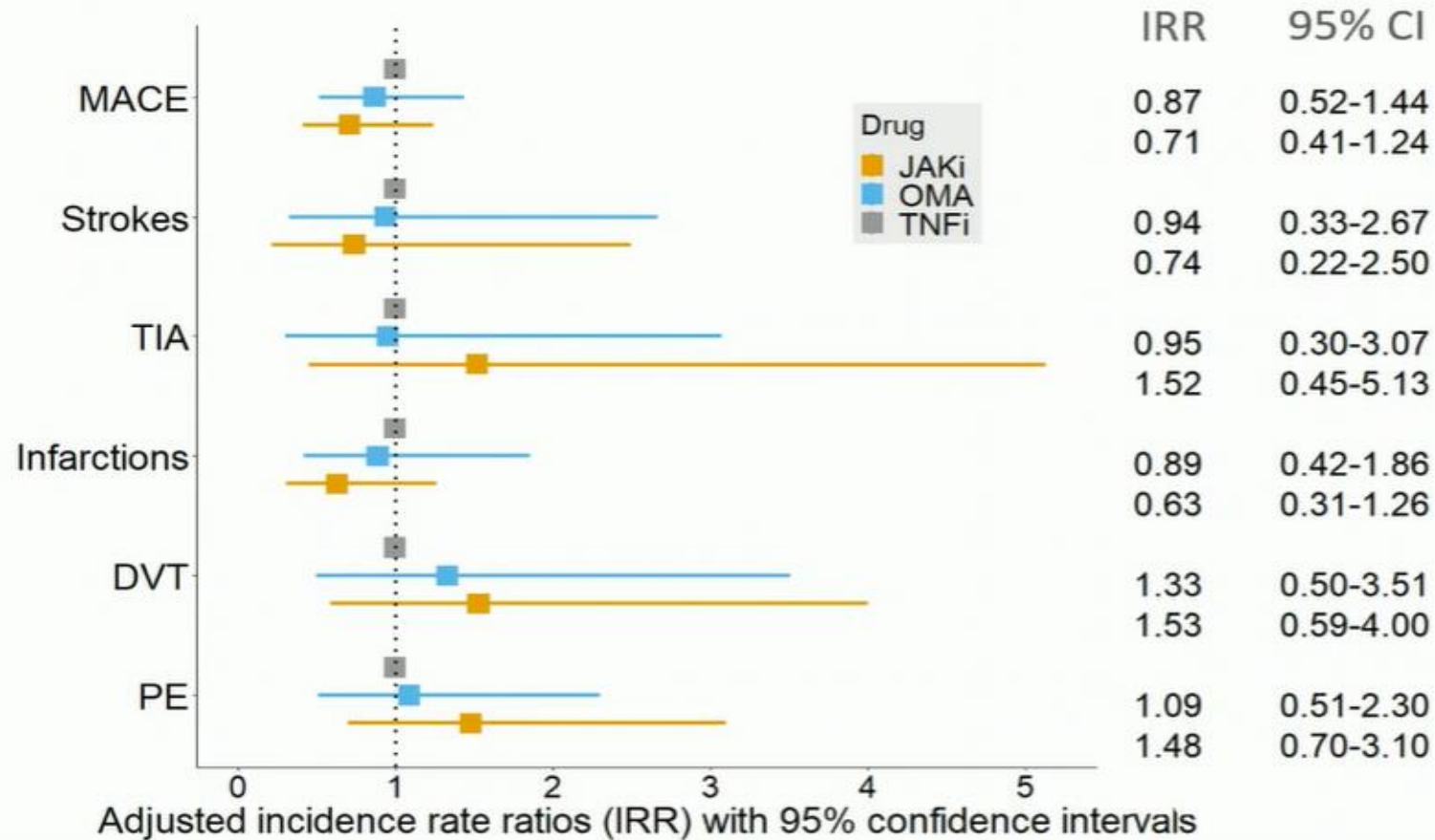
Romain Aymon for the JAK-pot investigators  
Geneva University Hospital, Switzerland



OP219  
EULAR 2023 Congress  
Milano, 2 June 2023



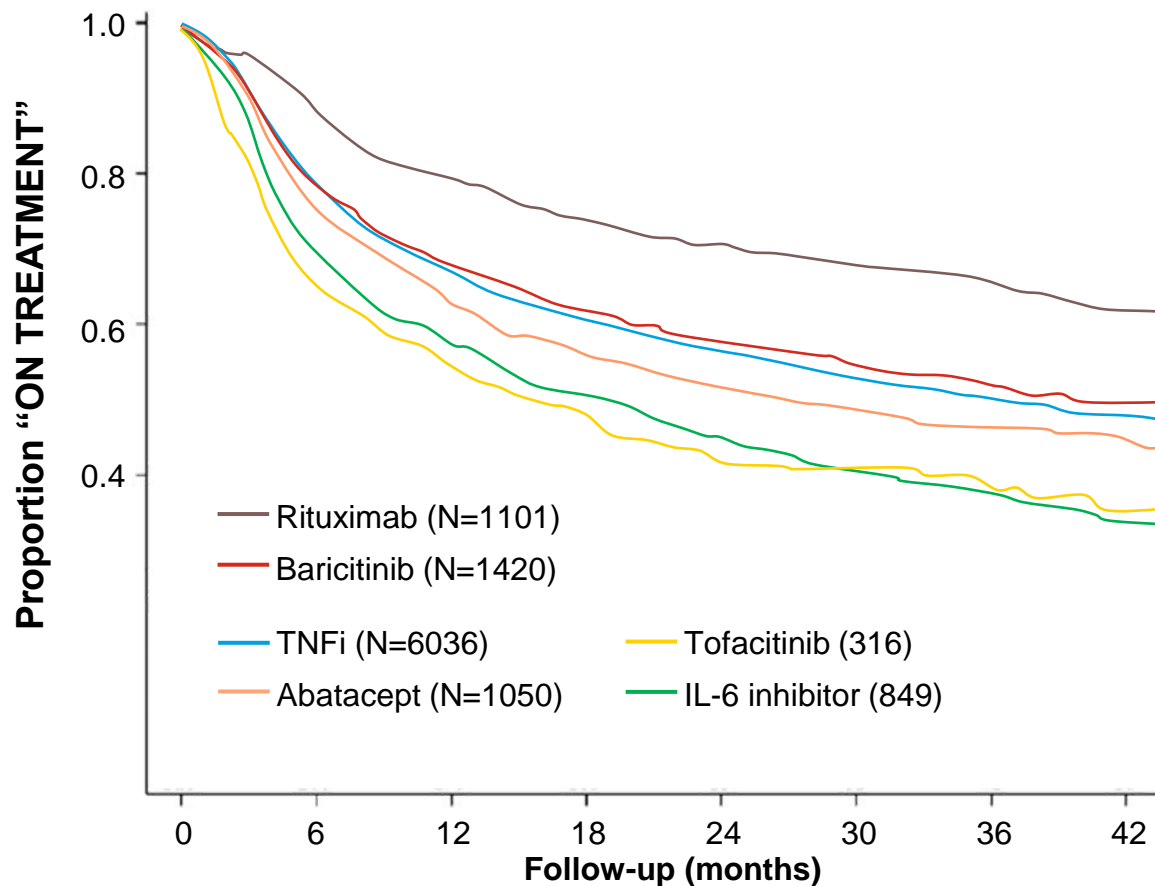
RCT-duplicate cohort (aged  $\geq 50$  years with  $\geq 1$  cardiovascular risk factor)



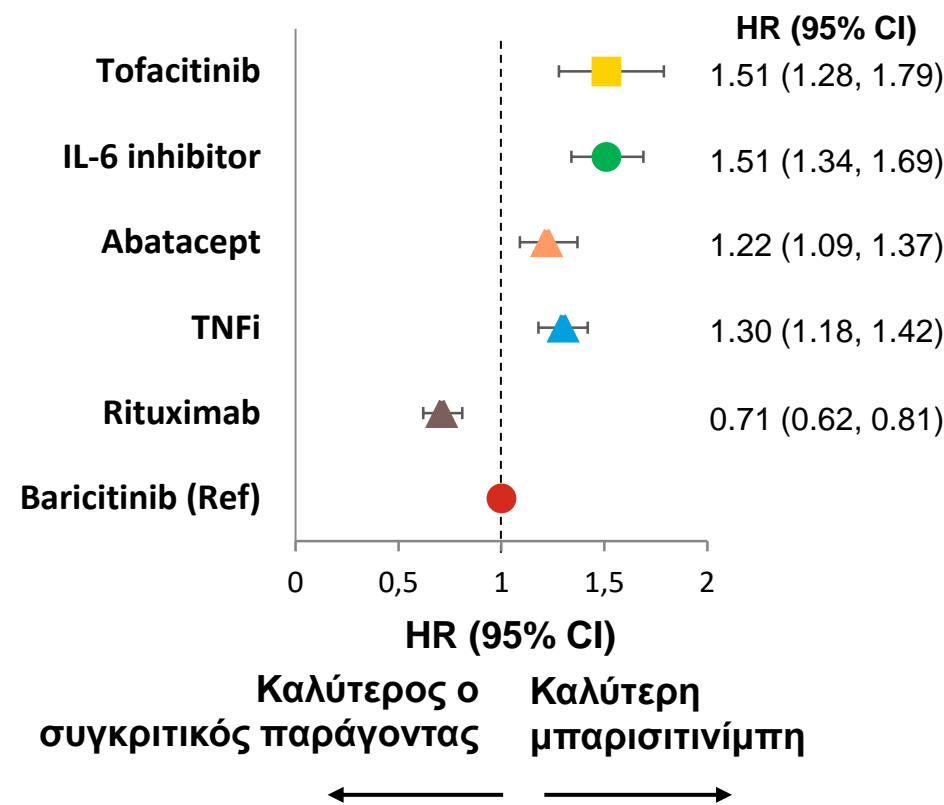
# Υψηλότερη παραμονή Bari στον πραγματικό κόσμο vs TNFis-TOFA



Σουηδική ομάδα ARTIS  
Καμπύλες Kaplan-Meier (unadjusted)



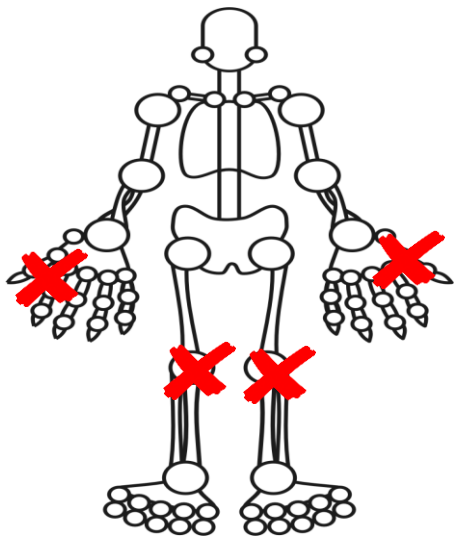
Διακοπή της θεραπείας  
hazard ratios<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Adjusted for sex, age, and treatment line.

# Κλινική Περίπτωση #3:

- 64 ♀ με RA(+) από 12ετίας υπό TCZ sc + MTX 20mg/wk+ prednisone 5mg/d
- Υψηλό 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο



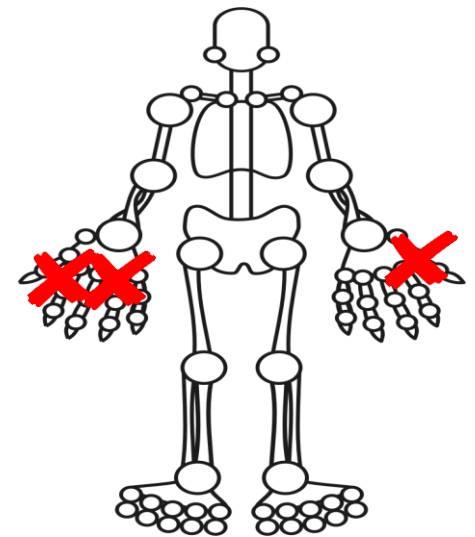
DAS28: 4.2

Bari 2mg/d

6 μήνες μετά

N.B.: Περιπτώσεις που ενδείκνυται η χαμηλή δόση Bari:

- Ηλικία >65
- Υψηλός κίνδυνος VTE/MACE/Ca
- Χρόνιες/Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις
- eGFR = 30-60mL/min/1.73m<sup>2</sup>



DAS28: 3.5

TCZ + MTX 20mg/wk+ prednisone 5mg/d

Μέτρια (Υψηλή) ενεργότητα νόσου

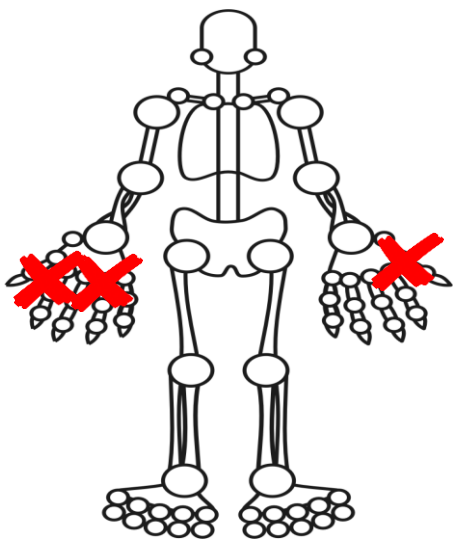
Bari 2mg/d + MTX 20mg/wk+ prednisone 2.5mg/d

Μέτρια (Χαμηλή) ενεργότητα νόσου

# Κλινική Περίπτωση #3:

- 64 ♀ με RA(+) από 12ετίας υπό ETN 50mg/wk sc + MTX 20mg/wk+ prednisone 5mg/d

EULAR multiplier x 1.5 = 24.6 % 10yr risk = High risk



DAS28: 3.5

Bari 2mg/d + MTX 20mg/wk+ prednisone 2.5mg/d

Μέτρια (Χαμηλή) ενεργότητα νόσου

Θεραπευτικοί Στόχοι cs/bDMARD – IR με παράγοντες CVD:

1. LDA



2. Παραμονή στη θεραπεία



3. Tapering CS



# Σημεία σύνοψης για το baricitinib

- Ένα από τα μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων αποτελεσματικότητας από τις κλινικές μελέτες & την καθημερινή πρακτική (RWE & Registries)
- Ταχεία έναρξη δράσης και βελτίωσης στον πόνο και τη λειτουργικότητα (ανώτερη από TNFi/OMA)
- Ανώτερη αποτελεσματικότητα από το adalimumab
- Επίτευξη ύφεσης/χαμηλής ενεργότητας και μείωση των κορτικοστεροειδών που διατηρείται στο χρόνο
- Ευελιξία στη δοσολογία 4 & 2mg → εξατομίκευση
- Σύντομος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής/Νεφρική κάθαρση με λίγες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων
- Μακροχρόνια ασφάλεια με ισορροπημένο & σταθερό προφίλ οφέλους/κινδύνου.