

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

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ
ΕΠ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΑΠΘ

Σύγκρουση συμφερόντων

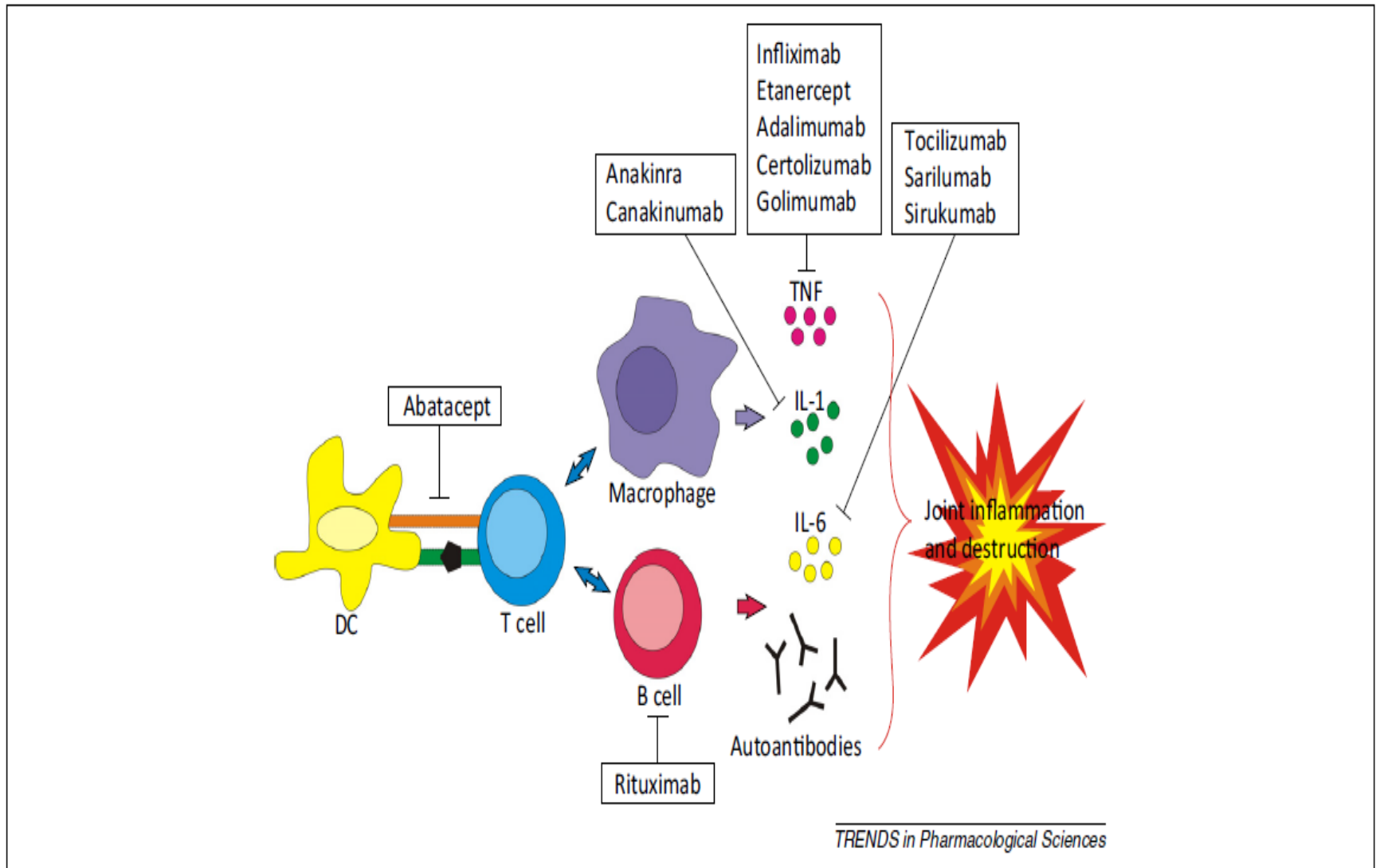
Παρούσα παρουσίαση: LILLY

Honoraria for lectures and/or consultancy from Abbvie, Actelion, Enorasis, Elpen, BMS, Jansen, MSD, Genesis Pharma, Pfizer, Hospital Line, UCB, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi

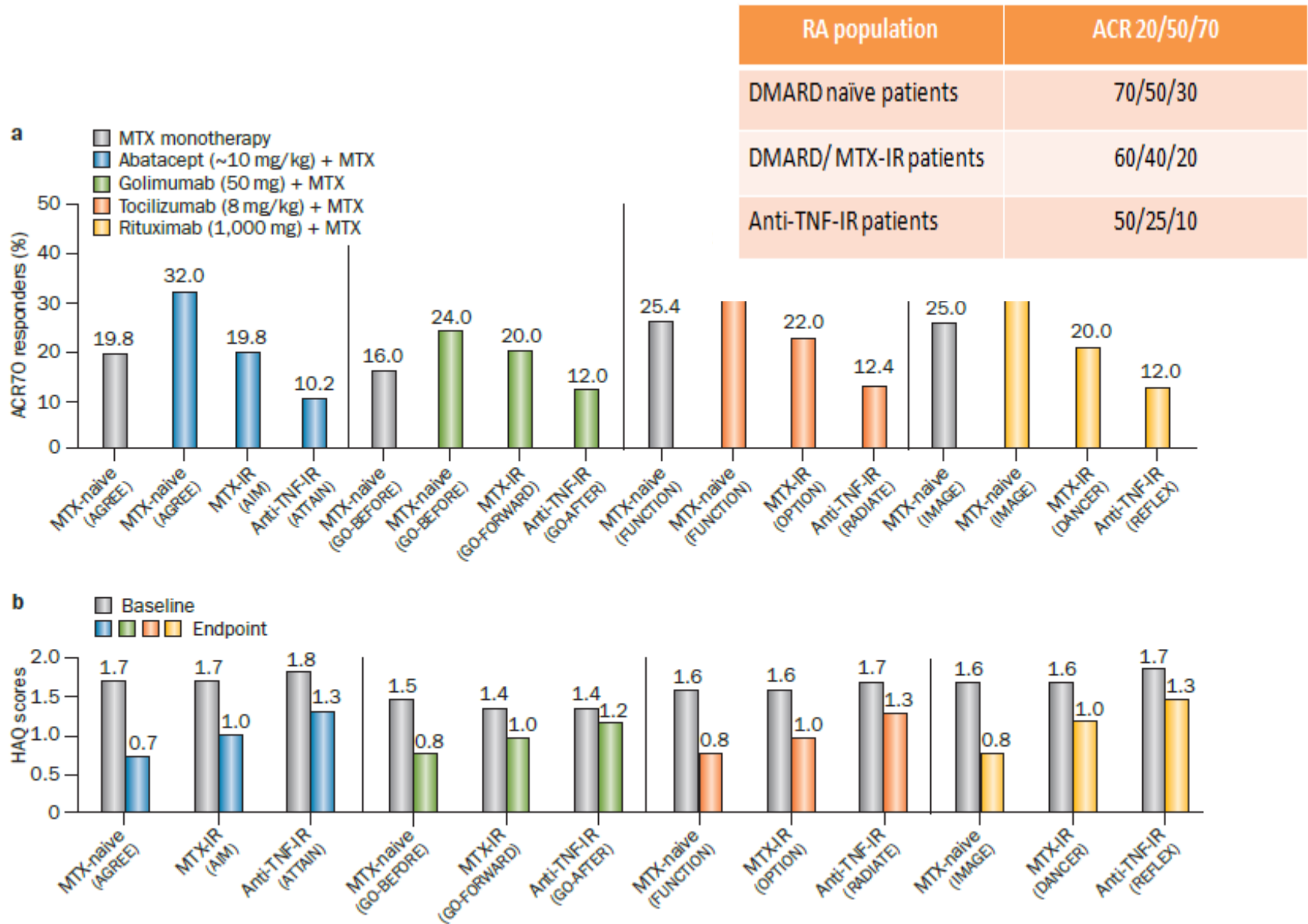
“Οι απόψεις που εκφράζονται σε αυτή την παρουσίαση ανήκουν στον ομιλητή και δεν εκφράζουν απαραίτητα τις απόψεις της εταιρείας.

Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να συμβουλευέστε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων”

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΡΑ

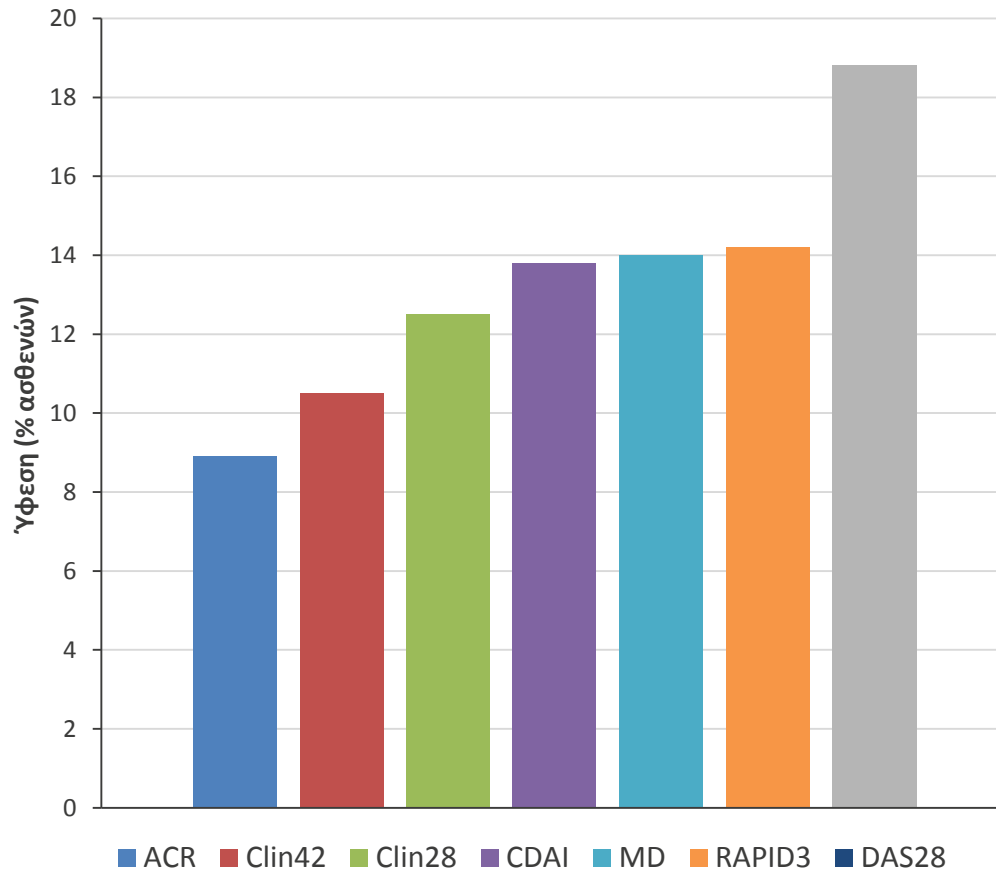


ΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΙ



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

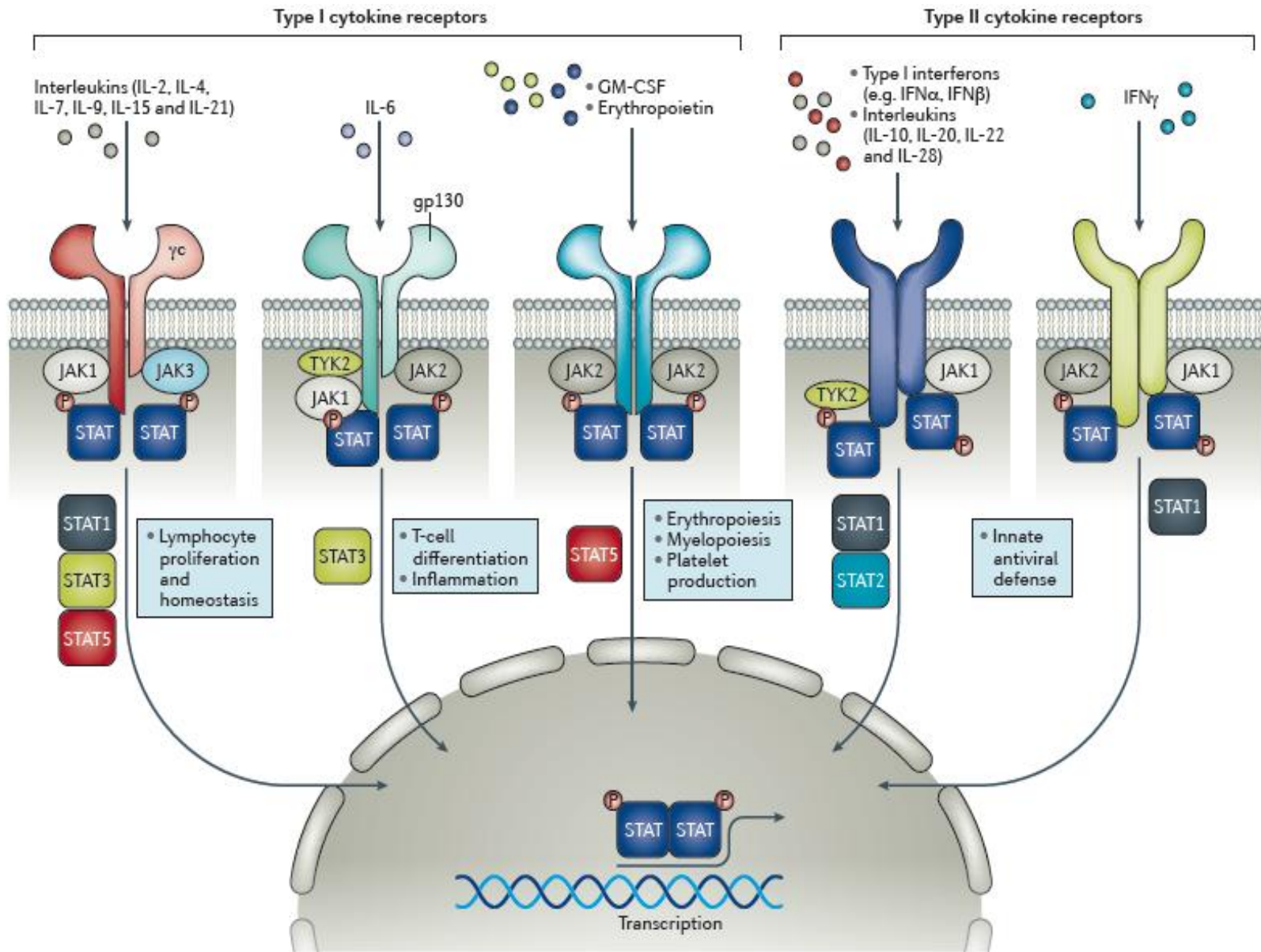
^αΣυνολικά μη διορθωμένα ποσοστά ύφεσης σύμφωνα με διαφορετικούς ορισμούς στη μελέτη QUEST-RA. Μελέτη Σειριακής Ανάλυσης Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας του Νοσοκομείου Brigham and Women's.

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

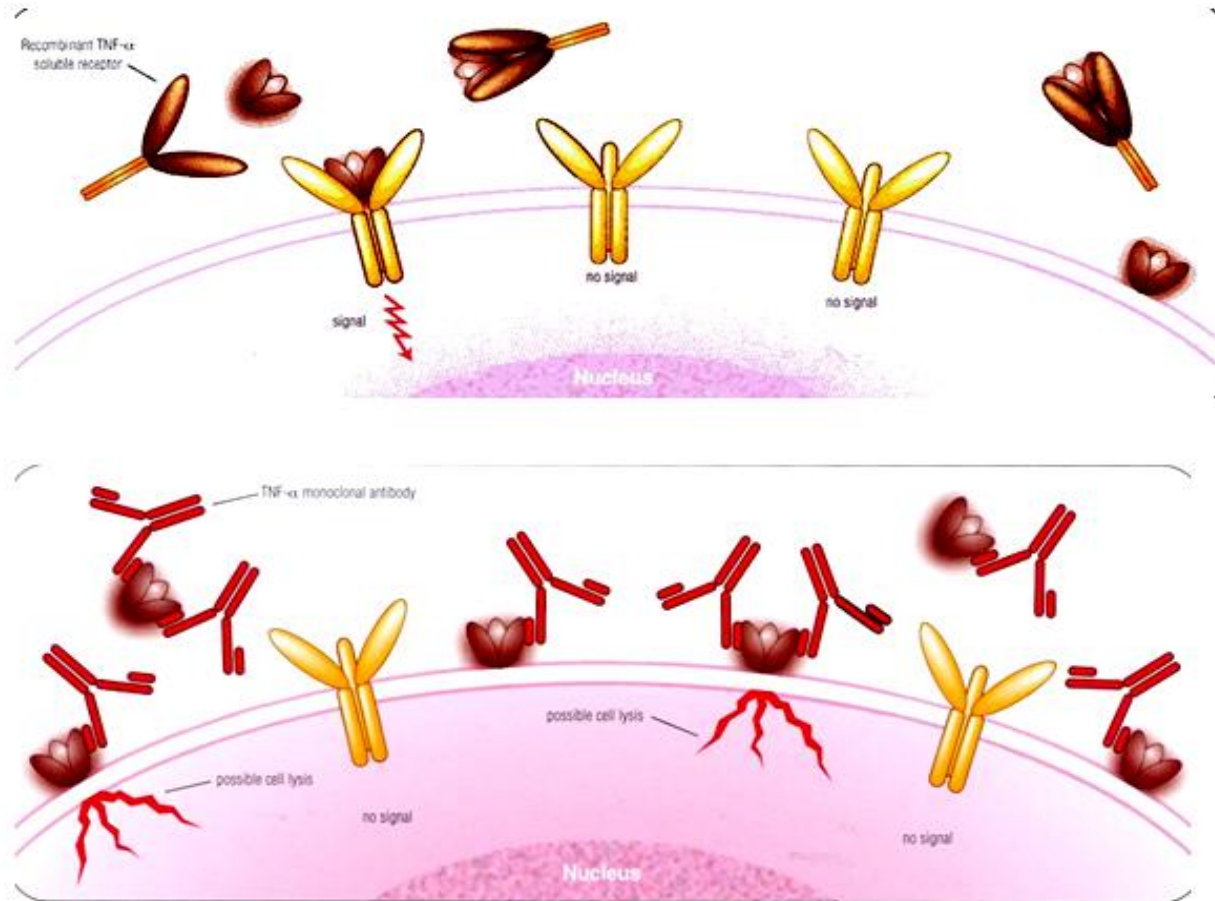
². Hetland ML et al. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32

³. Listing J et al. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R66. doi:10.1186/ar1933

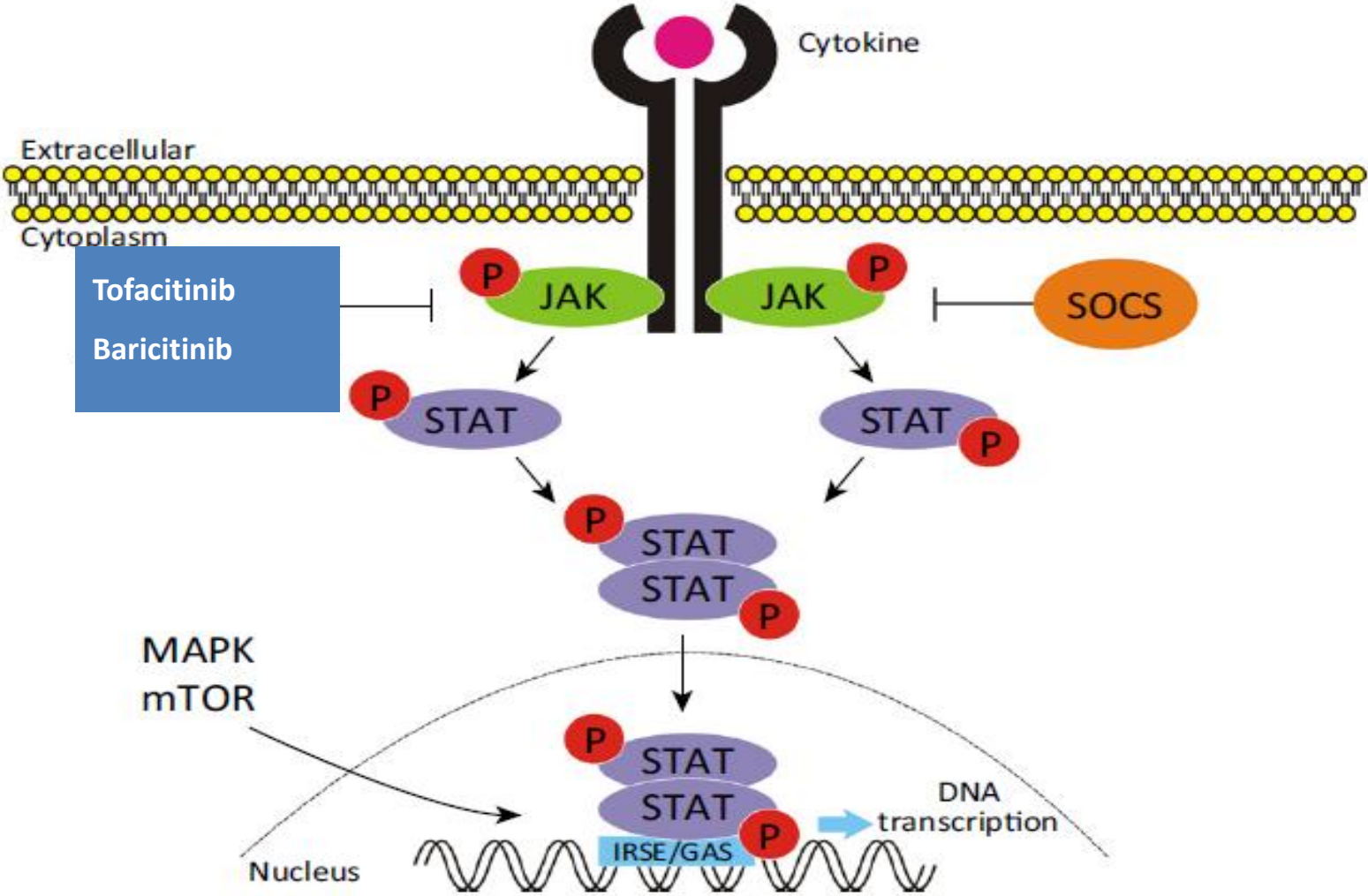
⁴. Prince FHM et al. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R68



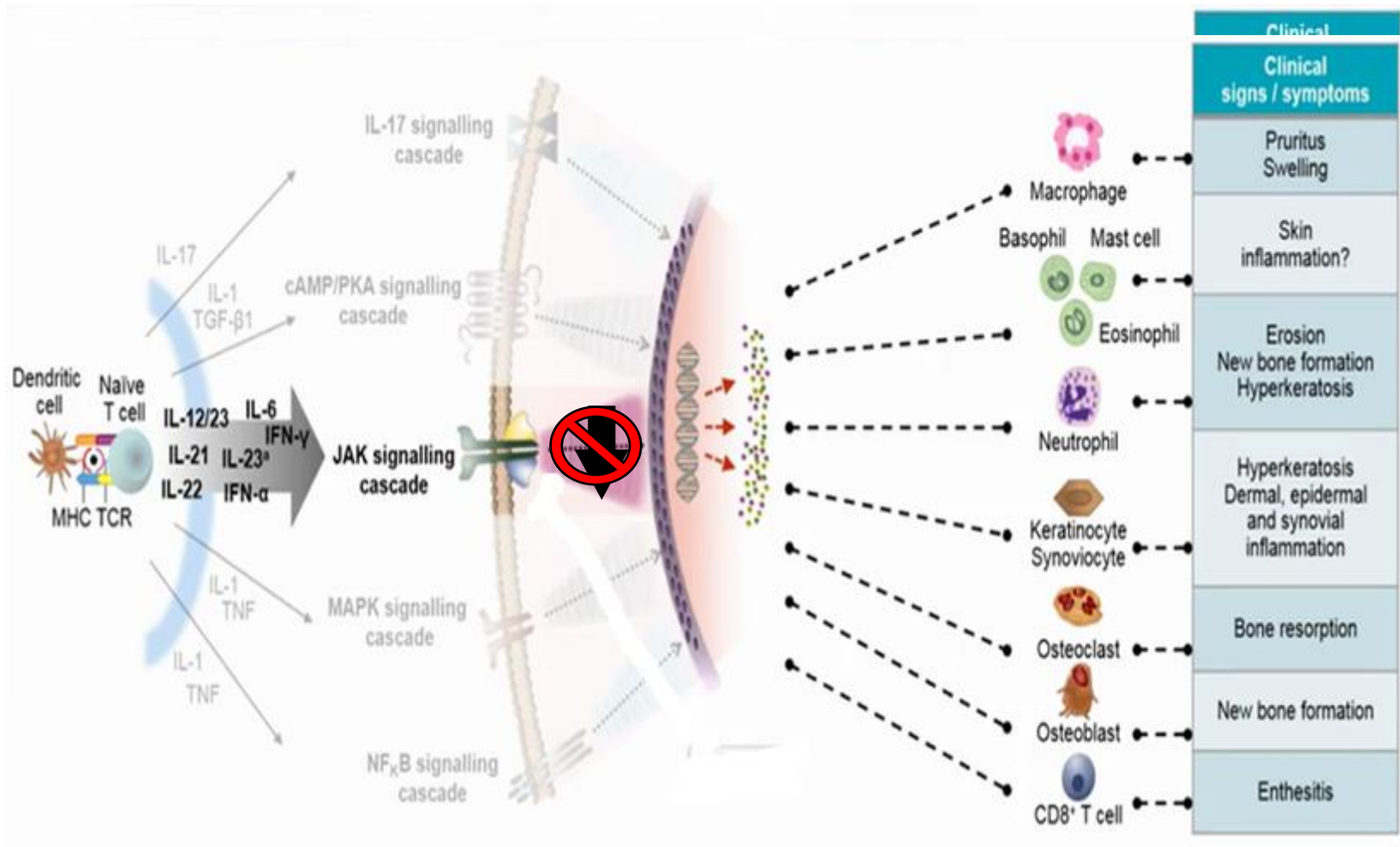
ΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΕΟΥΝ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΜΟΡΙΑ



ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΝΕΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΔΡΑΣΗΣ



ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΩΝ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΩΝ ΜΟΝΟΠΑΤΙΩΝ



Adapted from Coates et al, Semin Arthr Rheum 2016

ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ⁵

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

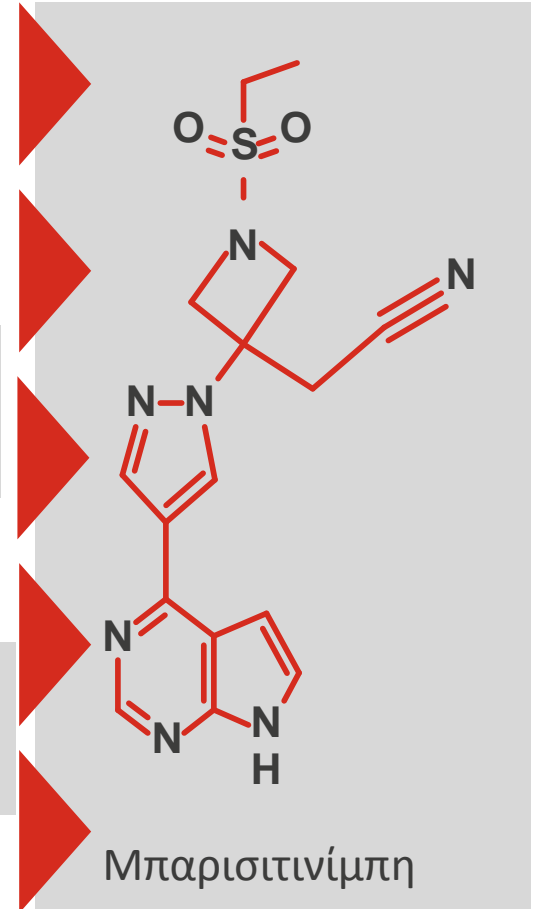
- ♦ Εξαιρετική δραστηριότητα και εκλεκτικότητα για τις κινάσες JAK1 και JAK2
- ♦ Χαμηλότερη δραστηριότητα για τις κινάσες JAK3 ή TYK2

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

- ♦ Η συνιστώμενη δόση είναι 4 mg QD. Για κάποιους ασθενείς μπορεί να είναι αποδεκτή και μία δόση 2mg QD.
- ♦ Επιτυγχάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός 1,5 ωρών μετά τη δόση (4 mg QD)

Σύντομος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής, σε σχέση με τα βιολογικά φάρμακα²

- ♦ ~12,5 ώρες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα



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

3. Zhang X et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). Abstract 485

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

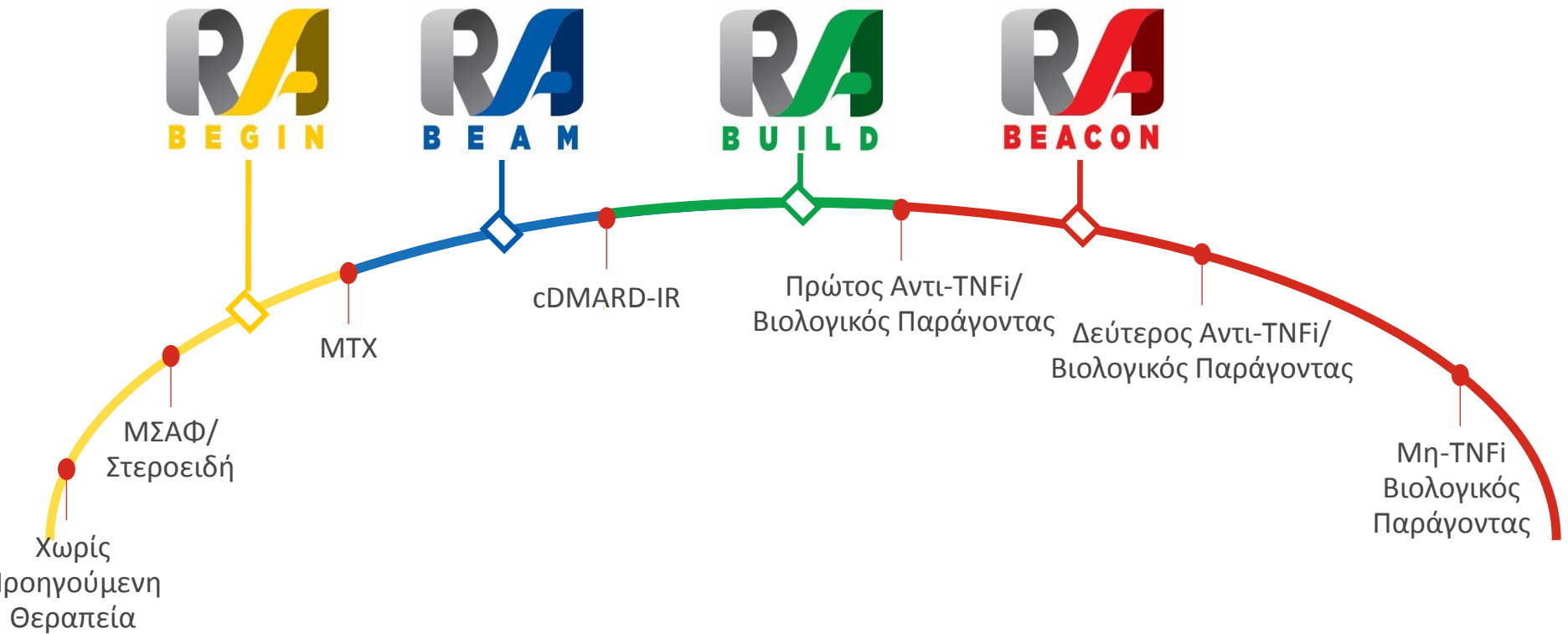
5. Olumiant SPC

Μπαριστινίμπη

Πρόγραμμα Κλινικών Δοκιμών RA



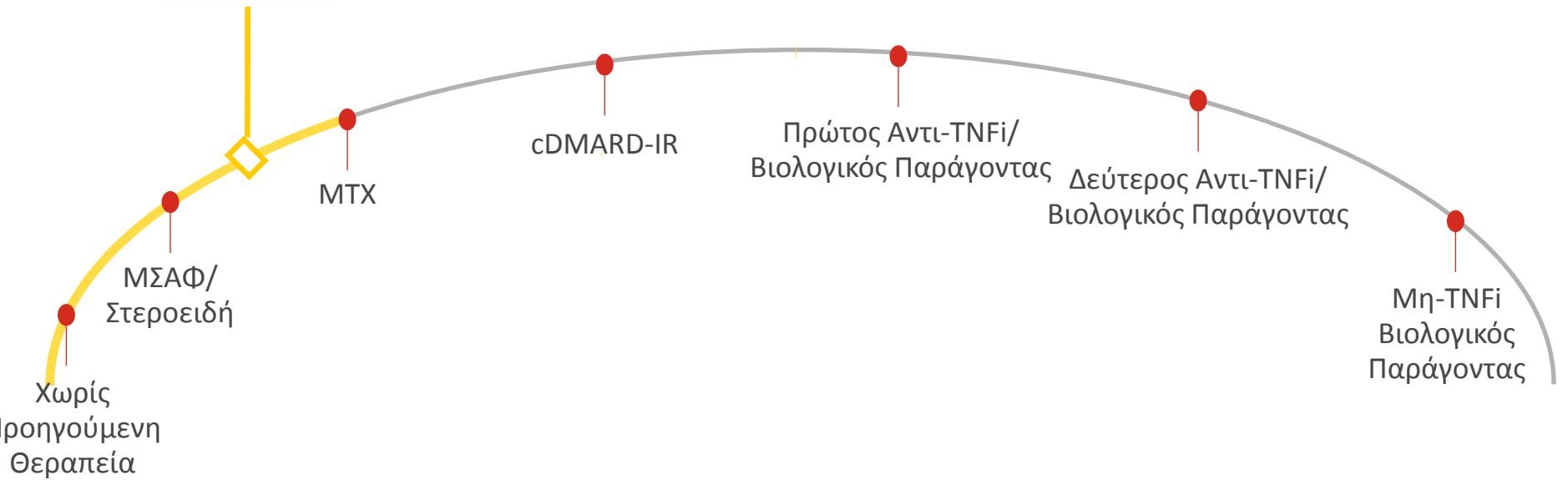
ΟΛΟΙ ΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΡΑ



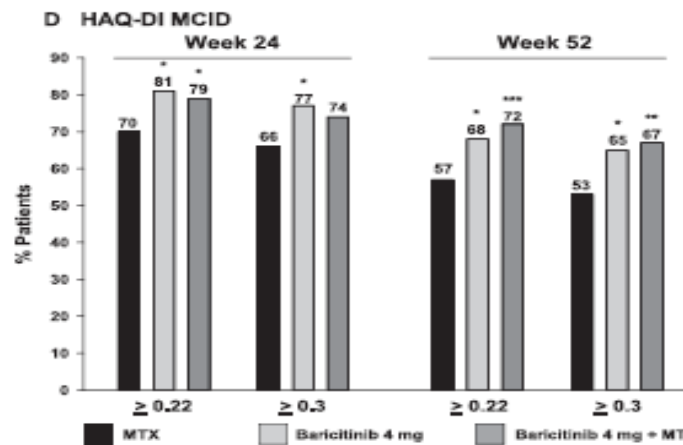
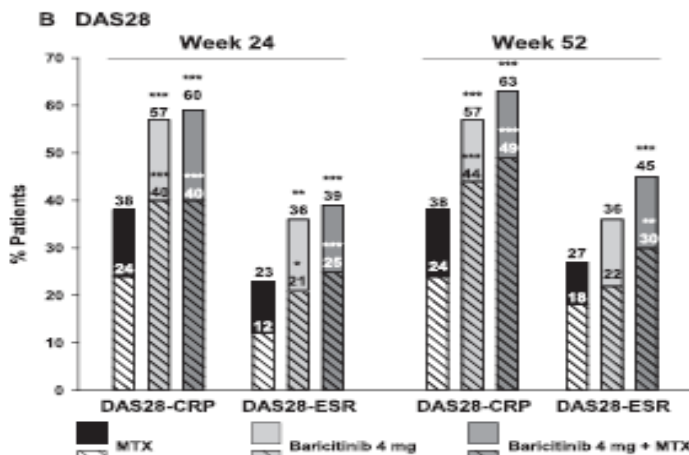
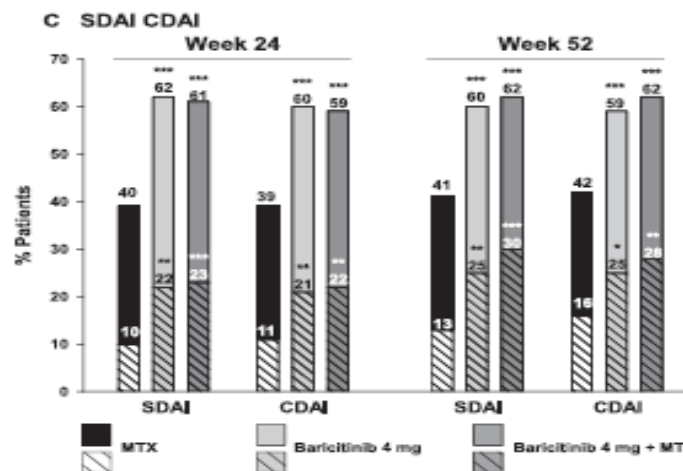
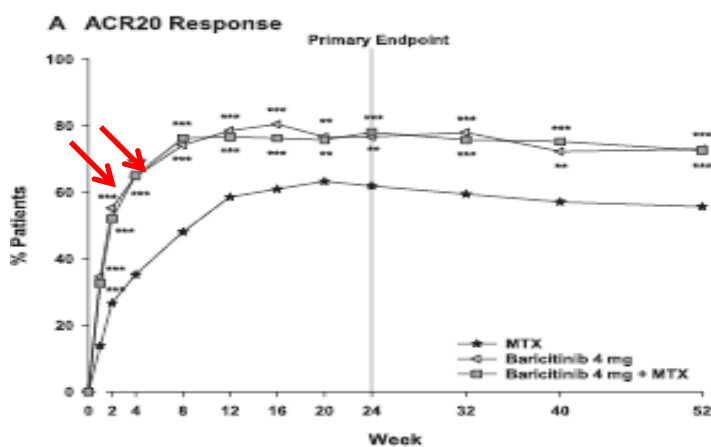
1. Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:506-17
2. Taylor PC, et al. *N Engl J Med* 2017;376:652-62

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

BARICITINIB in Early arthritis in DMARD naïve patients



A phase III study to evaluate baricitinib as monotherapy or combined with methotrexate (MTX) compared to MTX monotherapy



N = 588

Early disease : 0,2 years

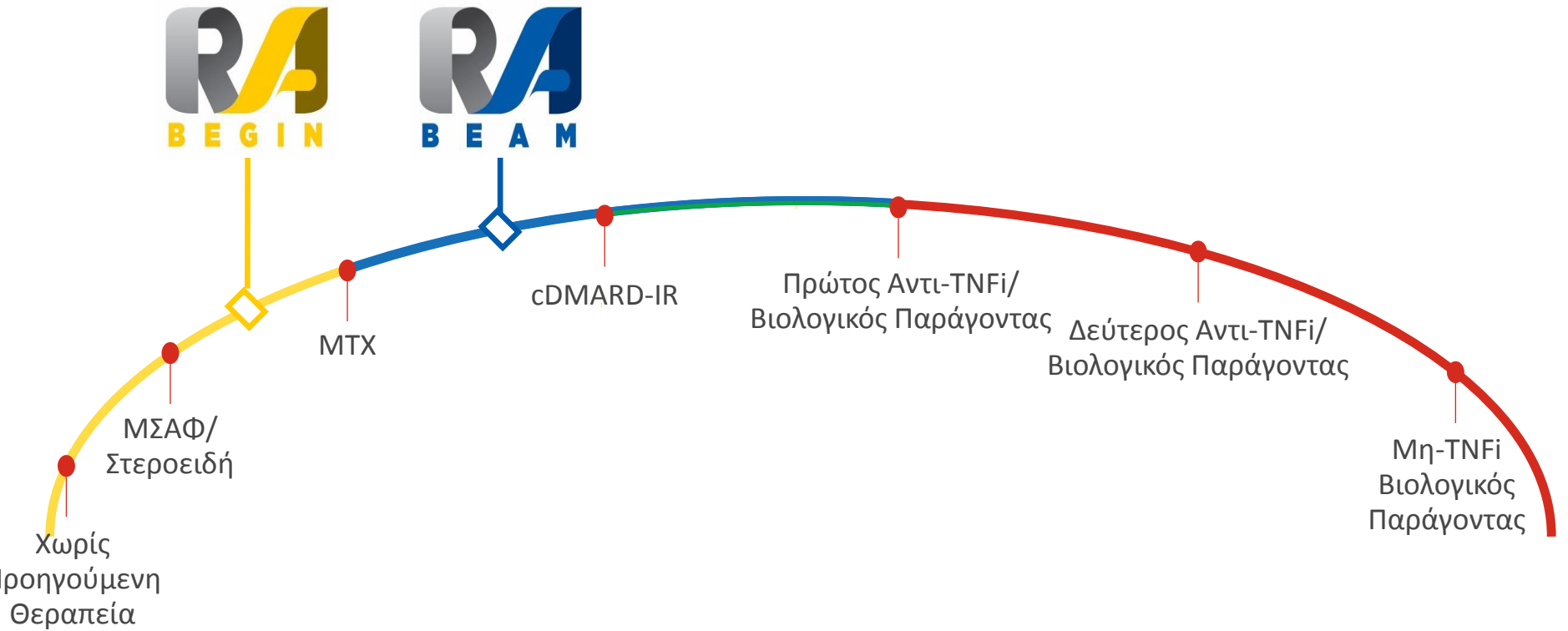
RF positivity: 96%

anti-ccp pos: 90%

Erosions: 66%



BARICITINIB in DMARD &
MTX IR RA PATIENTS (BIOLOGIC NAIVE)



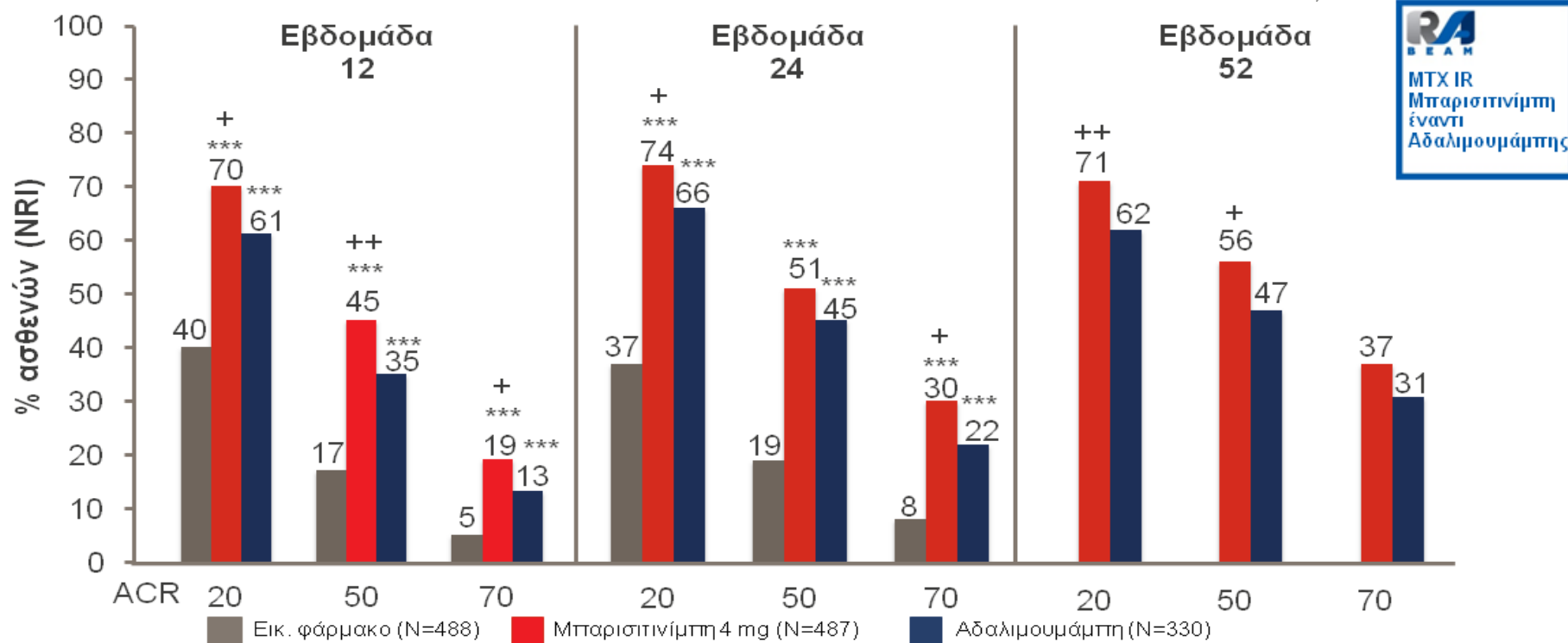
Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

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.,
 Terence Rooney, M.D., Douglas Schlichting, R.N., Ph.D.,
 William L. Macias, M.D., Ph.D., Stephanie de Bono, M.D., Ph.D.,
 and Yoshiya Tanaka, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2017;376:652-62.

The NEW ENGLAND
 JOURNAL of MEDICINE

A global, phase III trial with 1307 RA patients moderate to severe RA, unresponsive to csDMARDs and bDMARDs on background of methotrexate

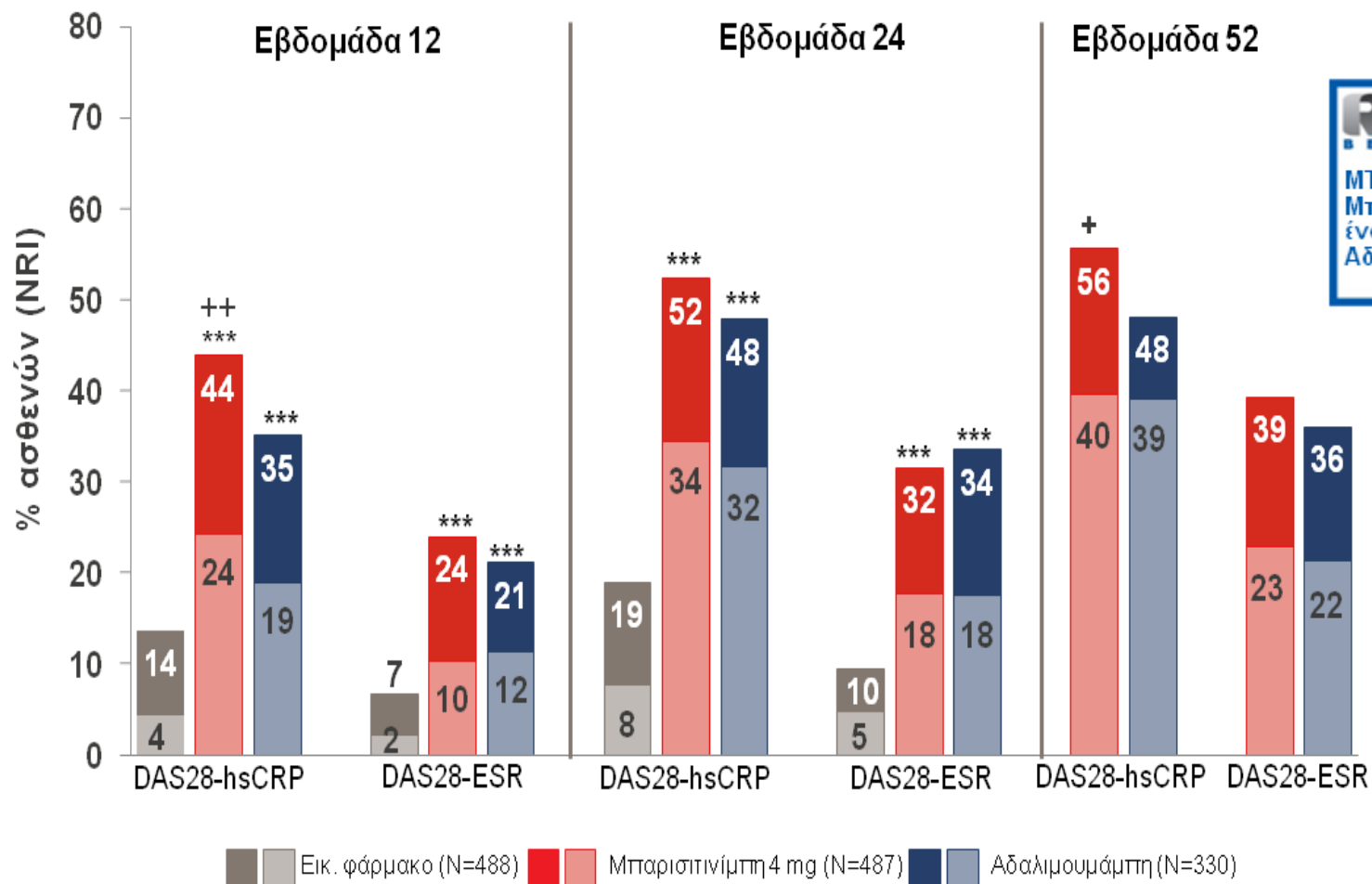


Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

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.,
 Terence Rooney, M.D., Douglas Schlichting, R.N., Ph.D.,
 William L. Macias, M.D., Ph.D., Stephanie de Bono, M.D., Ph.D.,
 and Yoshiya Tanaka, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2017;376:652-62.

The NEW ENGLAND
 JOURNAL of MEDICINE

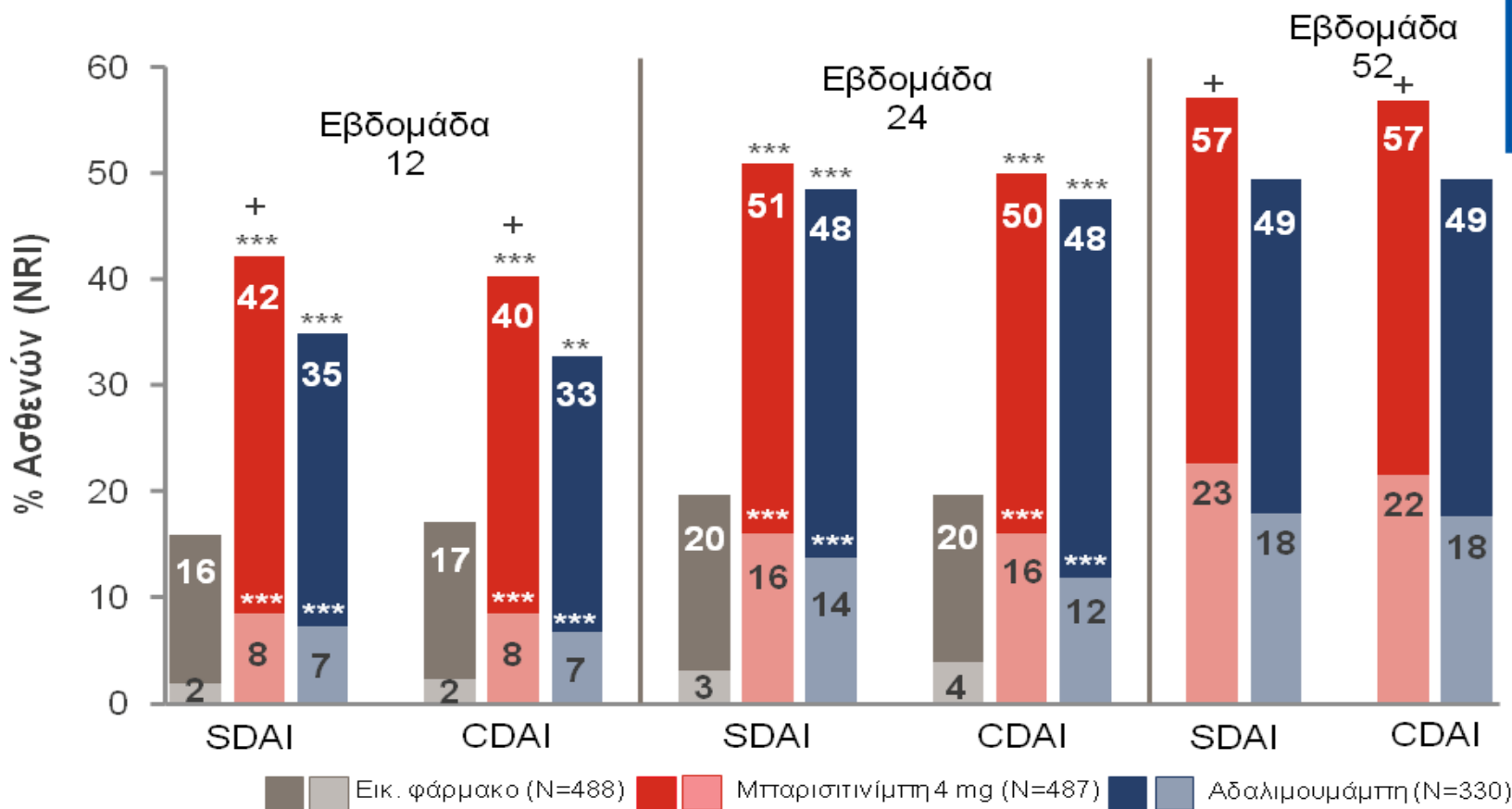


Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

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.,
 Terence Rooney, M.D., Douglas Schlichting, R.N., Ph.D.,
 William L. Macias, M.D., Ph.D., Stephanie de Bono, M.D., Ph.D.,
 and Yoshiya Tanaka, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2017;376:652-62.

The NEW ENGLAND
 JOURNAL of MEDICINE

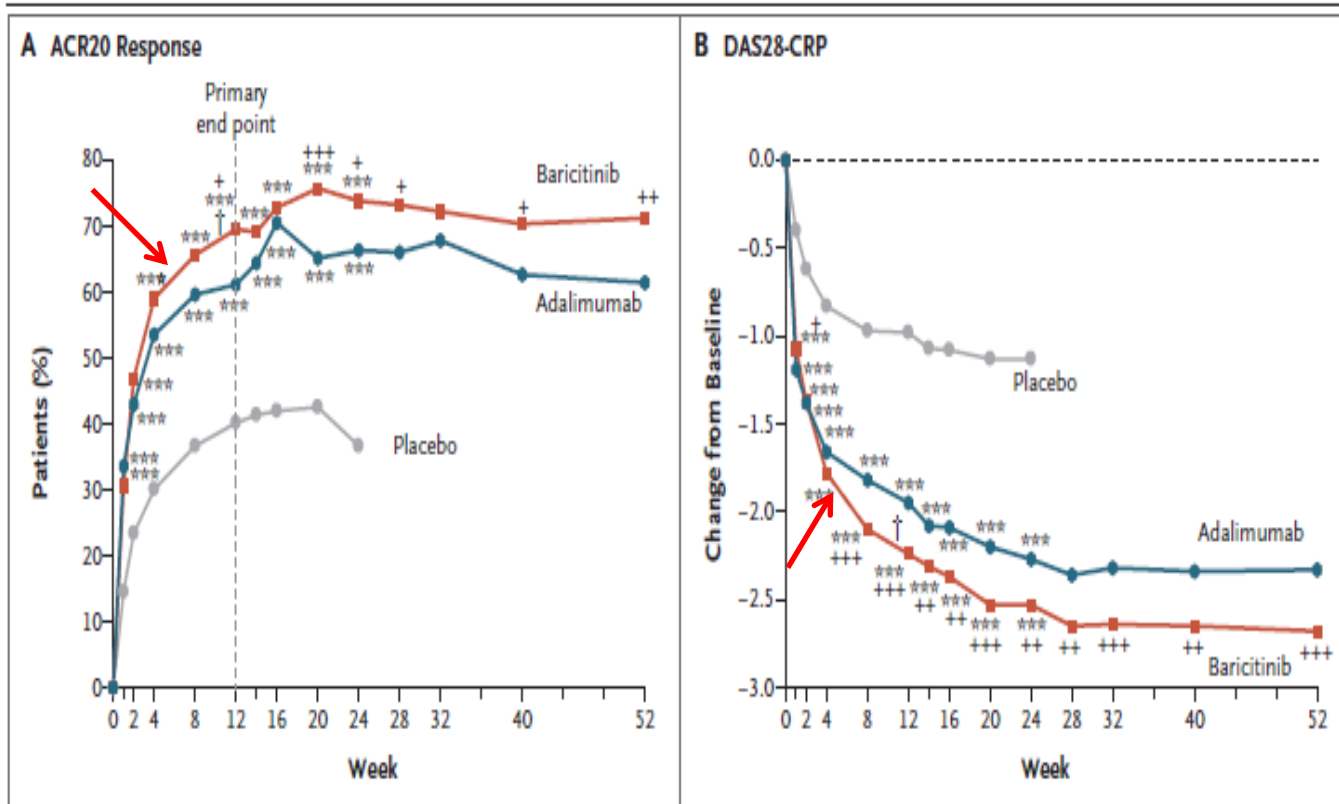


Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

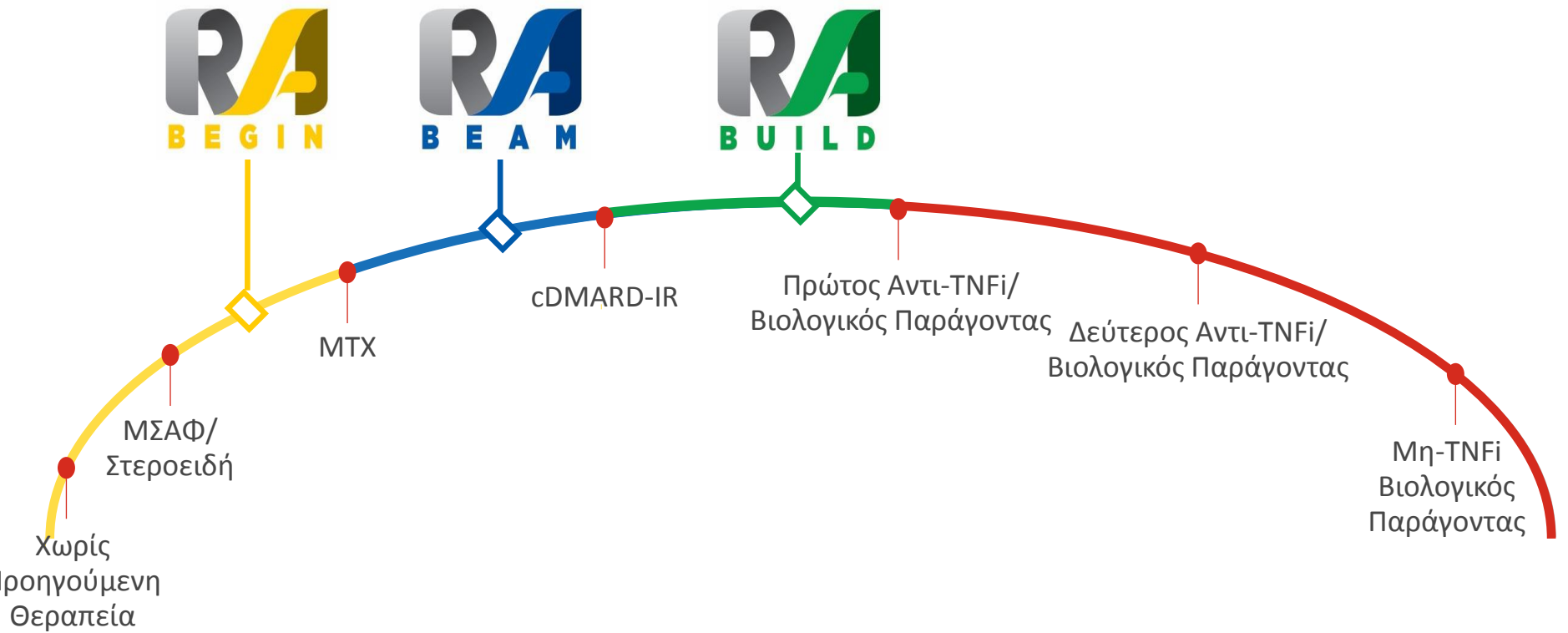
Peter C. Taylor, M.D., Ph.D., Edward C. Keystone, M.D.,
 Désirée van der Heijde, M.D., Ph.D., Michael E. Weinblatt, M.D.,
 Liliana del Carmen Morales, M.D., Jaime Reyes Gonzaga, M.D.,
 Sergey Yakushin, M.D., Taeko Ishii, M.D., Kahaku Emoto, M.D.,
 Scott Beattie, Ph.D., Vipin Arora, Ph.D., Carol Gaich, Pharm.D.,
 Terence Rooney, M.D., Douglas Schlichting, R.N., Ph.D.,
 William L. Macias, M.D., Ph.D., Stephanie de Bono, M.D., Ph.D.,
 and Yoshiya Tanaka, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2017;376:652-62.

The NEW ENGLAND
 JOURNAL of MEDICINE



ΓΡΗΓΟΡΗ ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΗΣ

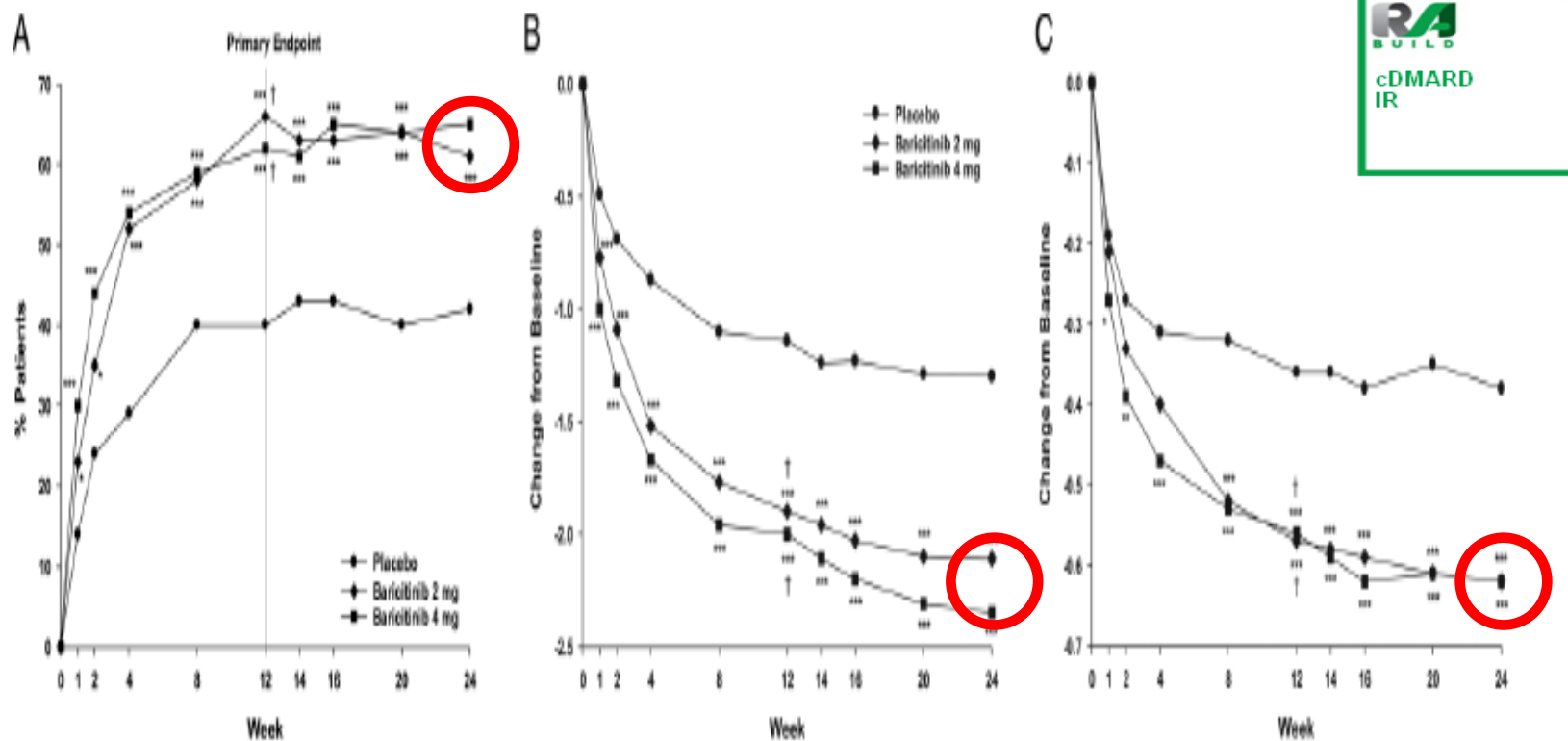


Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study

2017 76: 88-95

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

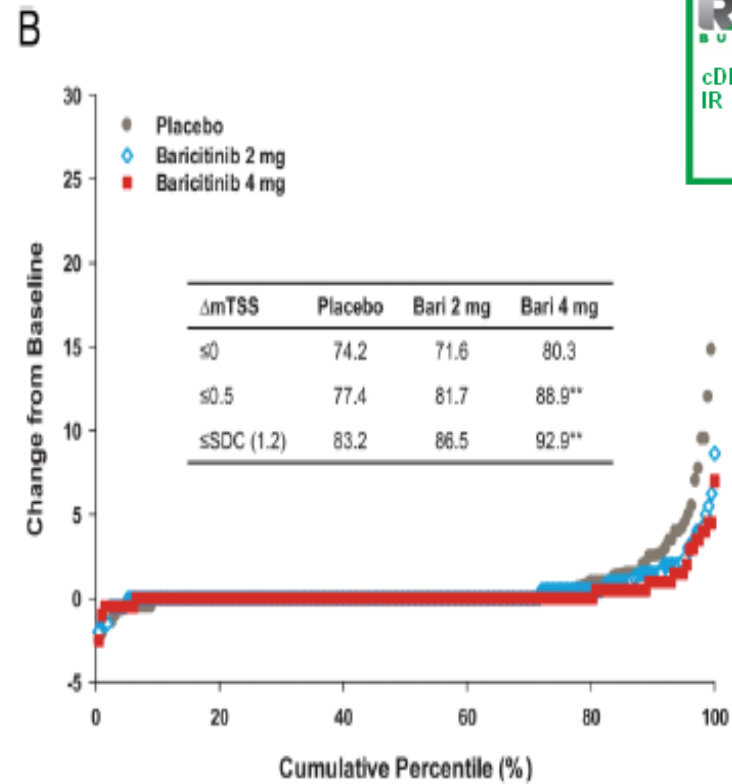
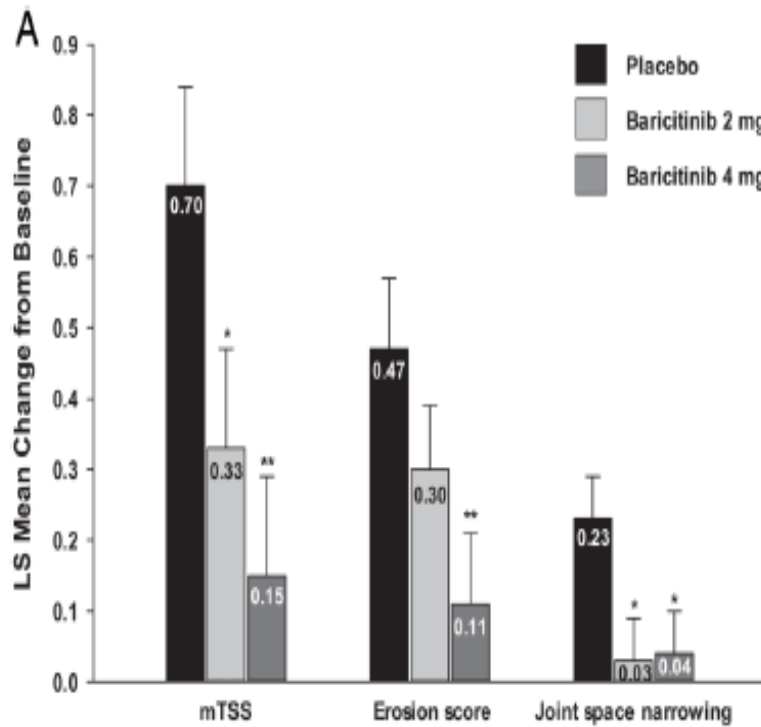
A phase III study of baricitinib in 684 RA patients with moderately to severely active RA who were refractory to or intolerant of csDMARDs (placebo, BARI 4mg QD, BARI 2mg QD)



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

2017 76: 88-95

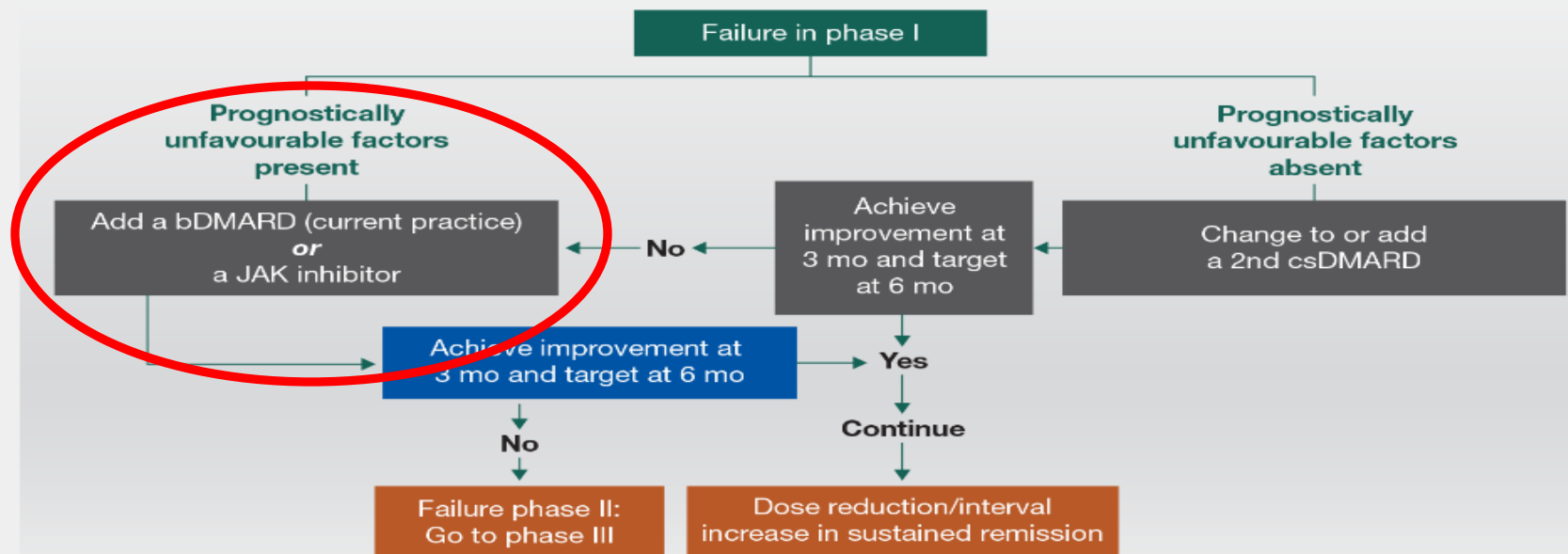
Maxime Dougados,¹ Désirée van der Heijde,² Ying-Chou Chen,³ Maria Greenwald,⁴ Edit Drescher,⁵ Jiajun Liu,⁶ Scott Beattie,⁶ Sarah Witt,⁶ Inmaculada de la Torre,⁶ Carol Gaich,⁶ Terence Rooney,⁶ Douglas Schlichting,⁶ Stephanie de Bono,⁶ Paul Emery⁷



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

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,^{3,4} Johannes Bijlsma,⁵ Gerd Burmester,⁶ Katerina Chatzidionysiou,⁷ Maxime Dougados,⁸ Jackie Nam,⁹ Sofia Ramiro,¹⁰ Marieke Voshaar,¹¹ Ronald van Vollenhoven,^{3,4} Daniel Aletaha,¹ Martin Aringer,¹² Maarten Boers,¹³ Chris D Buckley,¹⁴ Frank Buttgerit,⁶ Vivian Bykerk,^{15,16} Mario Cardiel,¹⁷ Bernard Combe,¹⁸ Maurizio Cutolo,¹⁹ Yvonne van Eijk-Hustings,²⁰ Paul Emery,¹⁰ Axel Finckh,²¹ Cem Gabay,²¹ Juan Gomez-Reino,²² Laure Gossec,²³ Jacques-Eric Gottenberg,²⁴ Johanna M W Hazes,²⁵ Tom Huizinga,¹¹ Meghna Jani,²⁶ Dmitry Karateev,²⁷ Marios Kouloumas,^{28,29} Tore Kvien,³⁰ Zhanguo Li,³¹ Xavier Mariette,³² Iain McInnes,³³ Eduardo Mysler,³⁴ Peter Nash,³⁵ Karel Pavelka,³⁶ Gyula Poór,³⁷ Christophe Richez,³⁸ Piet van Riel,³⁹ Andrea Rubbert-Roth,⁴⁰ Kenneth Saag,⁴¹ Jose da Silva,⁴² Tanja Stamm,⁴³ Tsutomu Takeuchi,⁴⁴ René Westhovens,^{45,46} Maarten de Wit,⁴⁷ Désirée van der Heijde¹⁰

EULAR Recommendations 2016: Phase II

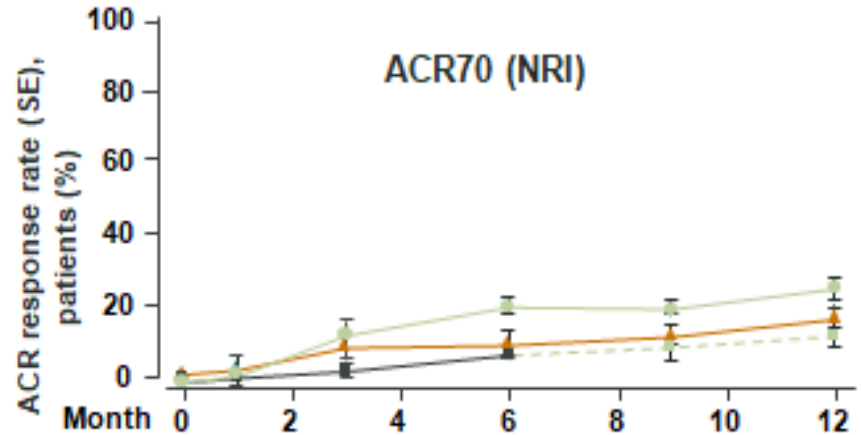
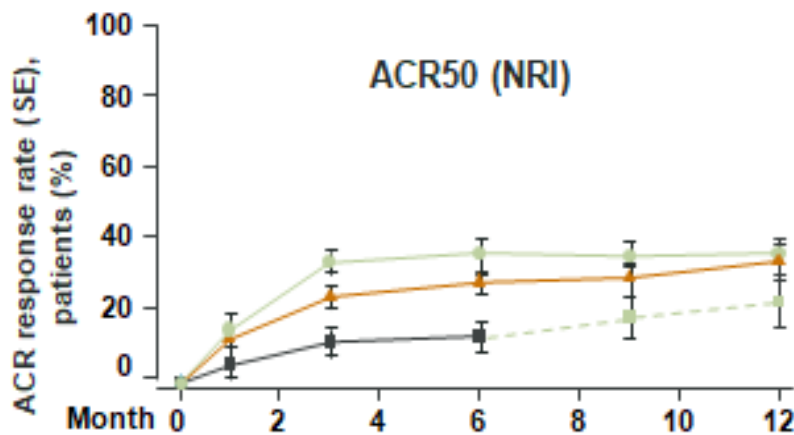
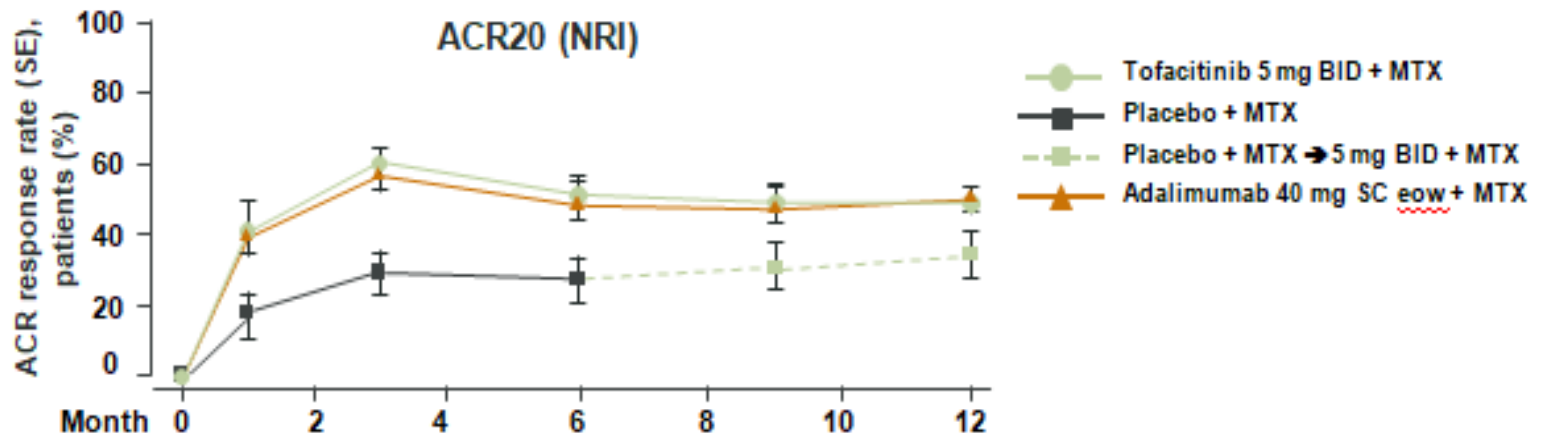


Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis

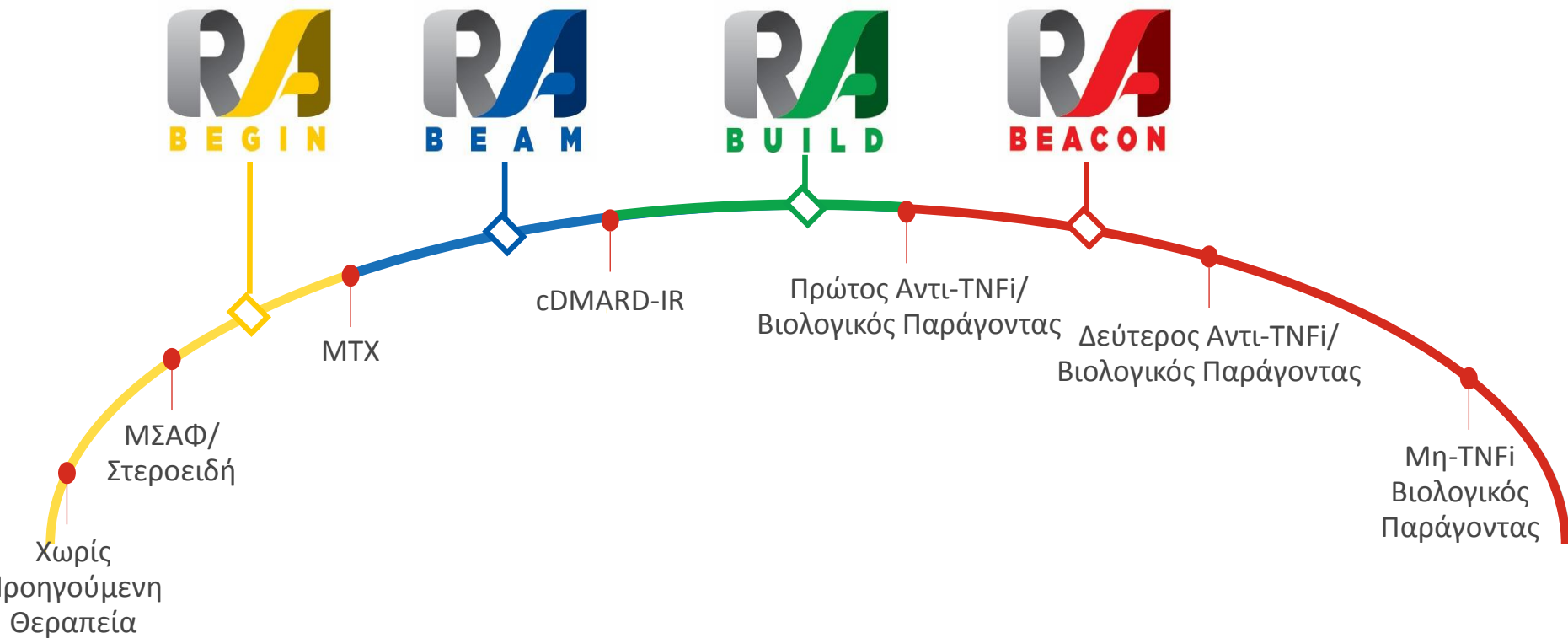
Ronald F. van Vollenhoven, M.D., Roy Fleischmann, M.D., Stanley Cohen, M.D., Eun Bong Lee, M.D., Ph.D., Juan A. García Mejjide, M.D., Sylke Wagner, M.D., Sarka Forejtova, M.D., Samuel H. Zwillich, M.D., David Gruben, Ph.D., Tamas Koncz, M.D., Gene V. Wallenstein, Ph.D., Sriram Krishnaswami, Ph.D., John D. Bradley, M.D., and Bethanie Wilkinson, Ph.D., for the ORAL Standard Investigators*

N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):508-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.

Phase 3 study 717 patients who were receiving stable doses of methotrexate were randomly assigned to 5 mg of tofacitinib twice daily, 10 mg of tofacitinib twice daily, 40 mg of adalimumab once every 2 weeks, or placebo



Baricitinib in biologic DMARDs –IR patients



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

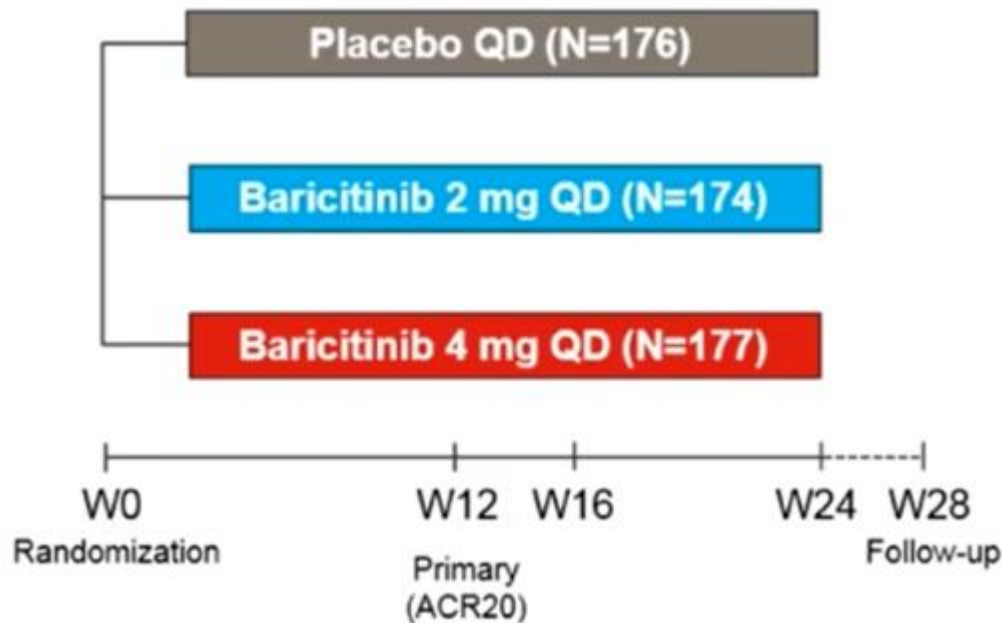
3. Dougados M. et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95
4. Genovese MC, et al. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52

Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis

Mark C. Genovese, M.D., Joel Kremer, M.D., Omid Zamani, M.D., Charles Ludivico, M.D., Marek Krogulec, M.D., Li Xie, M.S., Scott D. Beattie, Ph.D., Alisa E. Koch, M.D., Tracy E. Cardillo, M.S., Terence P. Rooney, M.D., William L. Macias, M.D., Ph.D., Stephanie de Bono, M.D., Ph.D., Douglas E. Schlichting, M.S., and Josef S. Smolen, M.D.

N Engl J Med 2016;374:1243-52.

A phase III study involving 527 patients with an inadequate response to or unacceptable side effects associated with one or more tumor necrosis factor inhibitors other biologic DMARDs, or both



Baseline Characteristics

	Placebo (N=176)	Baricitinib 2 mg (N=174)	Baricitinib 4 mg (N=177)
Mean (SD) age, years	56 (11)	55 (11)	56 (11)
Female	145 (82)	137 (79)	149 (84)
Mean (SD) duration of RA, years	14 (10)	14 (8)	14 (9)
ACPA positive (>ULN = 10 U/mL)	125 (71)	124 (71)	119 (67)
RF positive (>ULN = 14 IU/mL)	130 (74)	128 (74)	128 (72)
Concomitant corticosteroid use	116 (66)	92 (53)	96 (54)
Mean (SD) corticosteroid dose, mg/day	7 (3)	6 (3)	7 (3)
Concomitant MTX use	143 (81)	141 (81)	150 (85)
Mean (SD) MTX dose, mg/week	16 (5)	16 (5)	17 (11)
# of concomitant csDMARDs:			
One	160 (91)	156 (90)	151 (85)
Two	16 (9)	15 (9)	24 (14)
≥ Three	0	2 (1)	1 (<1)
# of prior bDMARDs:			
One	81 (46)	69 (40)	71 (40)
Two	47 (27)	55 (32)	58 (33)
≥ Three	47 (27)	50 (29)	45 (25)
TNFi:			
One	104 (59)	102 (59)	104 (59)
Two	50 (28)	60 (35)	52 (29)
non-TNFi:			
One	37 (21)	45 (26)	43 (24)
Two	15 (9)	14 (8)	14 (8)
≥ Three	10 (6)	11 (6)	10 (6)

Data displayed are n (%) patients unless otherwise stated. 959 patients were screened to randomize 527 patients in the following regions: US & Canada (44%), Europe (30%), Central & South America (10%), Asia (6%), Rest of World (10%)

Prior bDMARDs

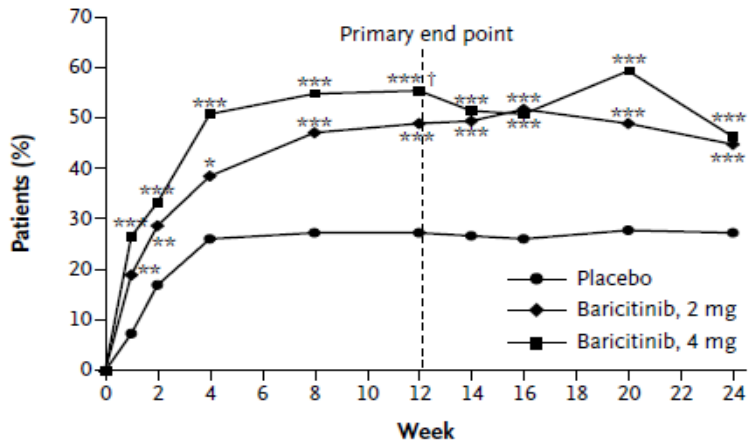
	Placebo (N=176)	Baricitinib 2 mg (N=174)	Baricitinib 4 mg (N=177)
TNFi bDMARDs	173 (98)	174 (100)	174 (98)
Etanercept	107 (61)	90 (52)	100 (57)
Adalimumab	78 (44)	85 (49)	71 (40)
Infliximab	44 (25)	51 (29)	56 (32)
Golimumab	21 (12)	16 (9)	21 (12)
Certolizumab	17 (10)	19 (11)	17 (10)
Non-TNFi bDMARDs	62 (35)	70 (40)	67 (38)
Abatacept	37 (21)	34 (20)	36 (20)
Tocilizumab	36 (21)	36 (21)	30 (17)
Rituximab	23 (13)	33 (19)	34 (19)
Anakinra	2 (1)	3 (2)	2 (1)
Non-approved agents	19 (11)	13 (8)	16 (9)

Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis

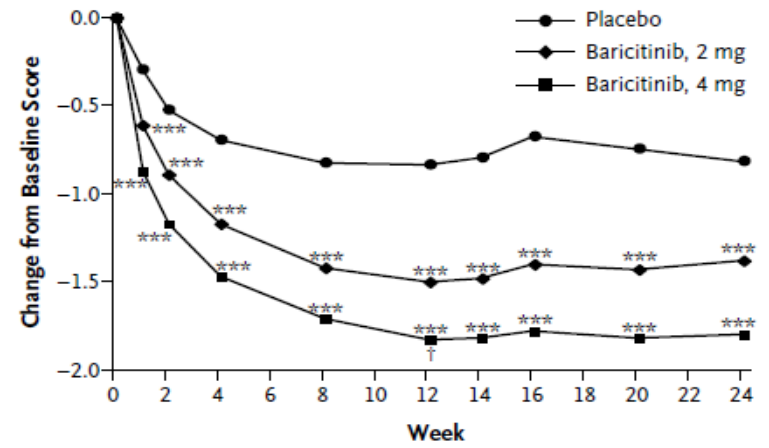
Mark C. Genovese, M.D., Joel Kremer, M.D., Omid Zamani, M.D., Charles Ludivico, M.D., Marek Krogulec, M.D., Li Xie, M.S., Scott D. Beattie, Ph.D., Alisa E. Koch, M.D., Tracy E. Cardillo, M.S., Terence P. Rooney, M.D., William L. Macias, M.D., Ph.D., Stephanie de Bono, M.D., Ph.D., Douglas E. Schlichting, M.S., and Josef S. Smolen, M.D.

N Engl J Med 2016;374:1243-52.

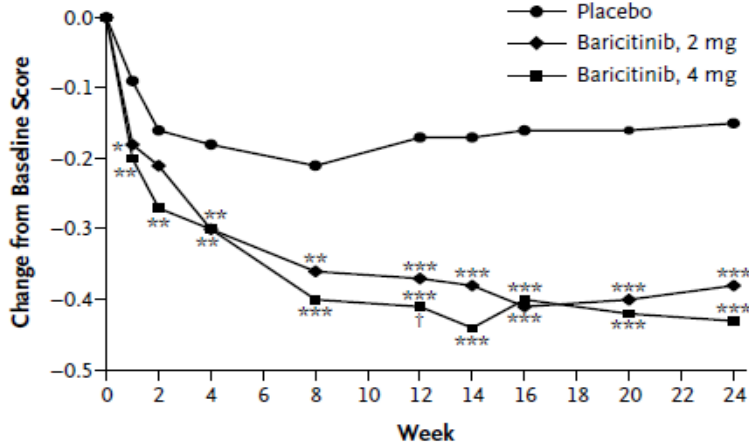
A ACR20 Response



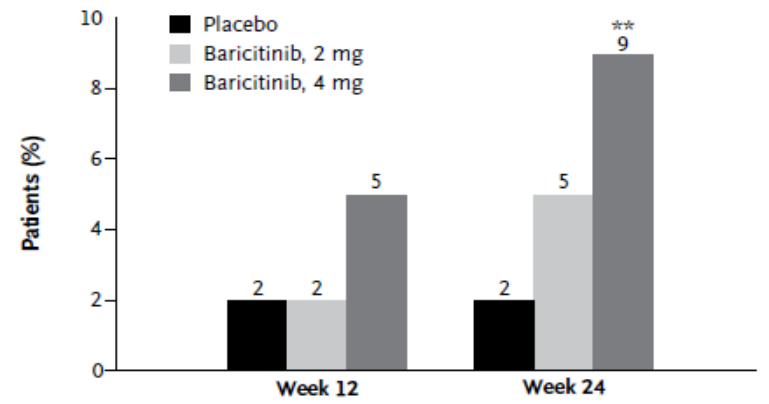
B DAS28-CRP



C HAQ-DI



D SDAI ≤3.3

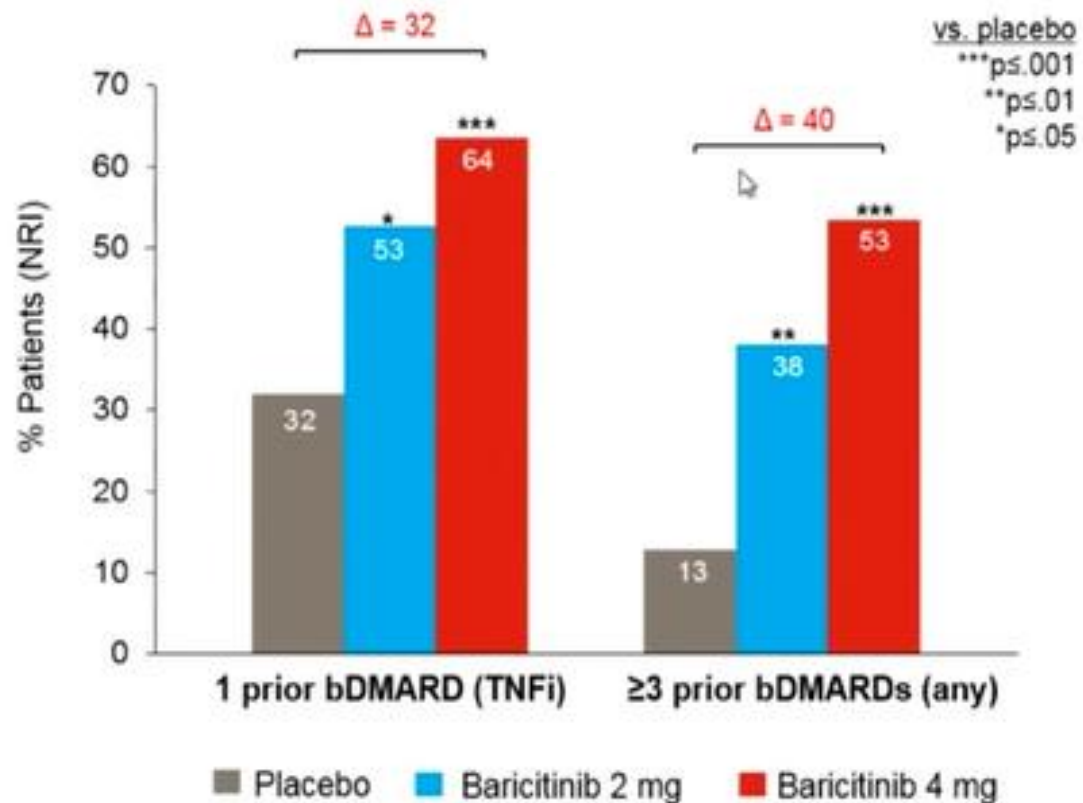


Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis

Mark C. Genovese, M.D., Joel Kremer, M.D., Omid Zamani, M.D., Charles Ludivico, M.D., Marek Krogulec, M.D., Li Xie, M.S., Scott D. Beattie, Ph.D., Alisa E. Koch, M.D., Tracy E. Cardillo, M.S., Terence P. Rooney, M.D., William L. Macias, M.D., Ph.D., Stephanie de Bono, M.D., Ph.D., Douglas E. Schlichting, M.S., and Josef S. Smolen, M.D.

N Engl J Med 2016;374:1243-52.

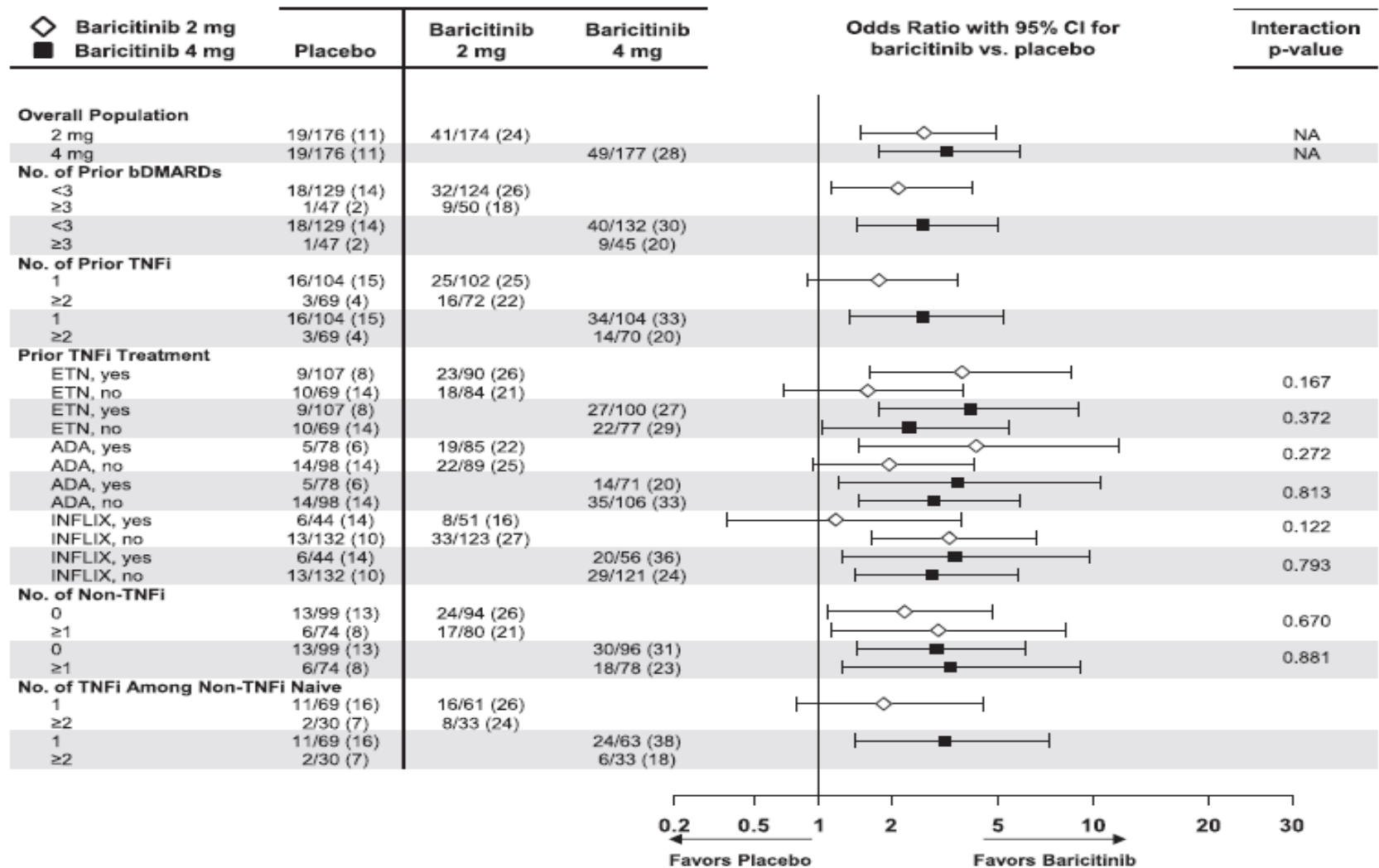
ACR 20 RESPONSE IN 12 WEEKS IN bDMARDs IR PATIENTS



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

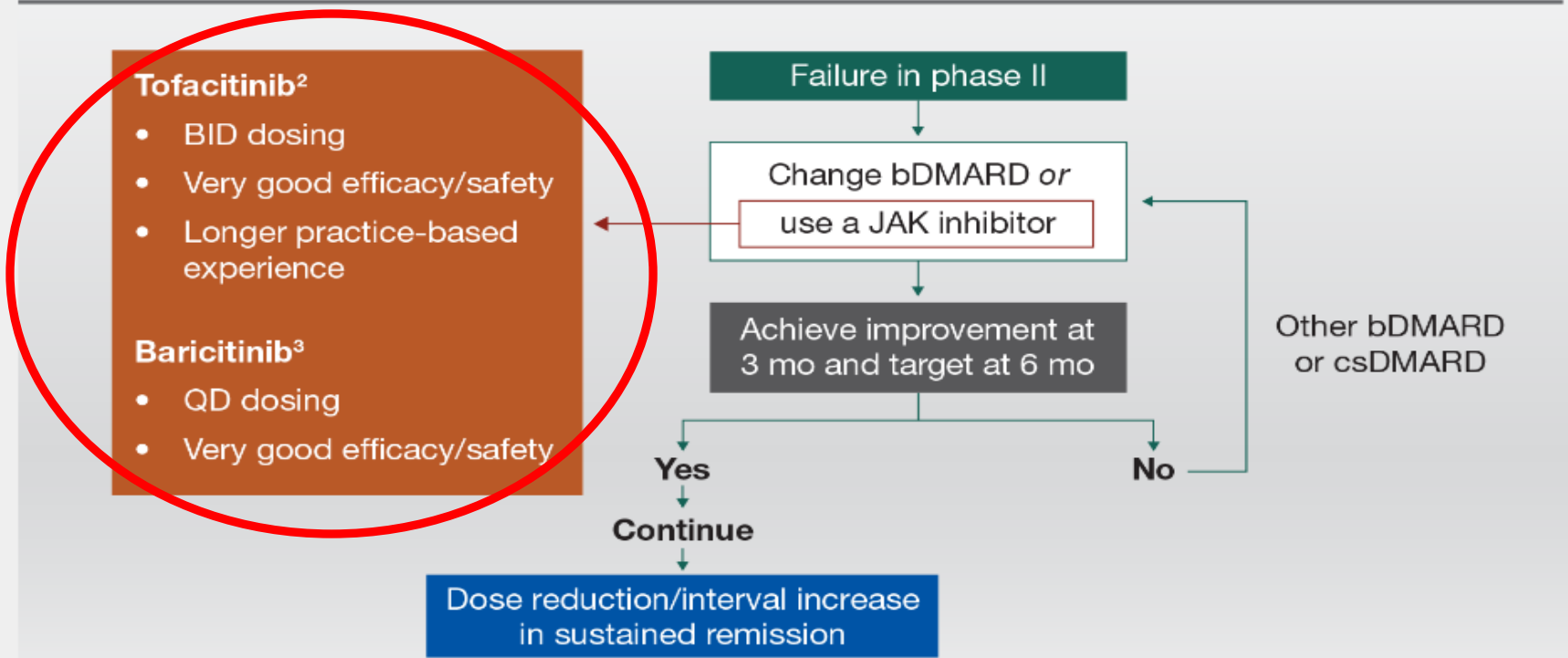
[Rheumatology \(Oxford\)](#). 2018 ;57900-908



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

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,^{3,4} Johannes Bijlsma,⁵ Gerd Burmester,⁶ Katerina Chatzidionysiou,⁷ Maxime Dougados,⁸ Jackie Nam,⁹ Sofia Ramiro,¹⁰ Marieke Voshaar,¹¹ Ronald van Vollenhoven,^{3,4} Daniel Aletaha,¹ Martin Aringer,¹² Maarten Boers,¹³ Chris D Buckley,¹⁴ Frank Buttgereit,⁶ Vivian Bykerk,^{15,16} Mario Cardiel,¹⁷ Bernard Combe,¹⁸ Maurizio Cutolo,¹⁹ Yvonne van Eijk-Hustings,²⁰ Paul Emery,¹⁰ Axel Finckh,²¹ Cem Gabay,²¹ Juan Gomez-Reino,²² Laure Gossec,²³ Jacques-Eric Gottenberg,²⁴ Johanna M W Hazes,²⁵ Tom Huizinga,¹¹ Meghna Jani,²⁶ Dmitry Karateev,²⁷ Marios Kouloumas,^{28,29} Tore Kvien,³⁰ Zhanguo Li,³¹ Xavier Mariette,³² Iain McInnes,³³ Eduardo Mysler,³⁴ Peter Nash,³⁵ Karel Pavelka,³⁶ Gyula Poór,³⁷ Christophe Richez,³⁸ Piet van Riel,³⁹ Andrea Rubbert-Roth,⁴⁰ Kenneth Saag,⁴¹ Jose da Silva,⁴² Tanja Stamm,⁴³ Tsutomu Takeuchi,⁴⁴ René Westhovens,^{45,46} Maarten de Wit,⁴⁷ Désirée van der Heijde¹⁰

EULAR Recommendations 2016: Phase III¹



LDA, Ύφεση: DAS28^α

Τιμή P (P-value) έναντι του
Εικονικού Φαρμάκου

Τιμή P (P-value) έναντι
της Αδαλιμουμάτης

*** p≤0,001

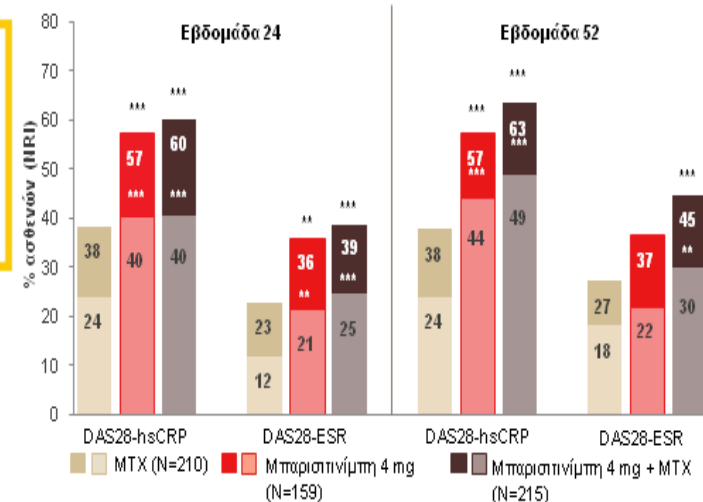
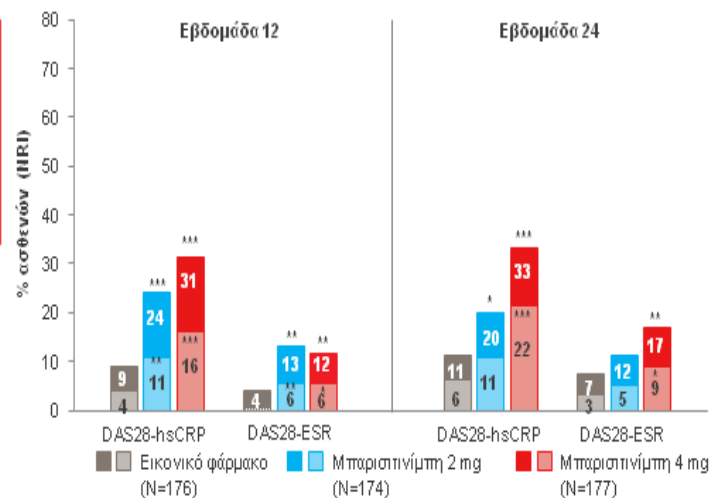
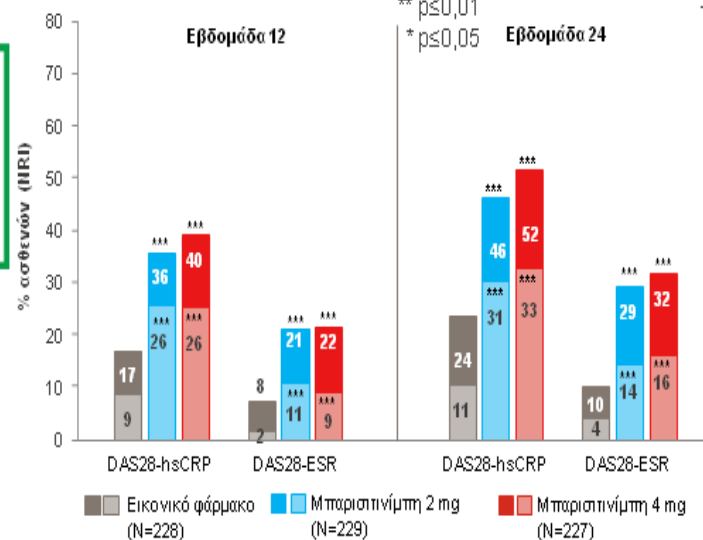
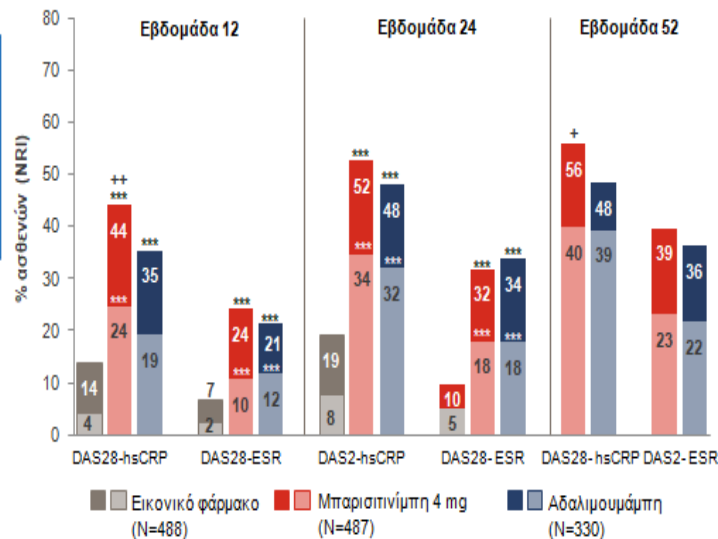
+++ p≤0,001

** p≤0,01

++ p≤0,01

* p≤0,05

+ p≤0,05



«Το συνολικό ύψος κάθε ράβδου υποδεικνύει το ποσοστό (%) των ασθενών που πέτυχαν DAS28≤3,2. Το σκιασμένο τμήμα κάθε ράβδου υποδεικνύει το ποσοστό (%) των ασθενών που πέτυχαν DAS28≤2,6.

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

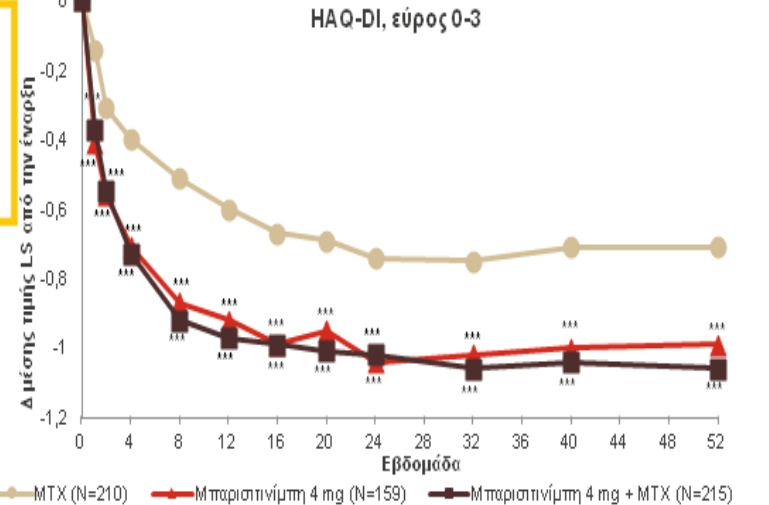
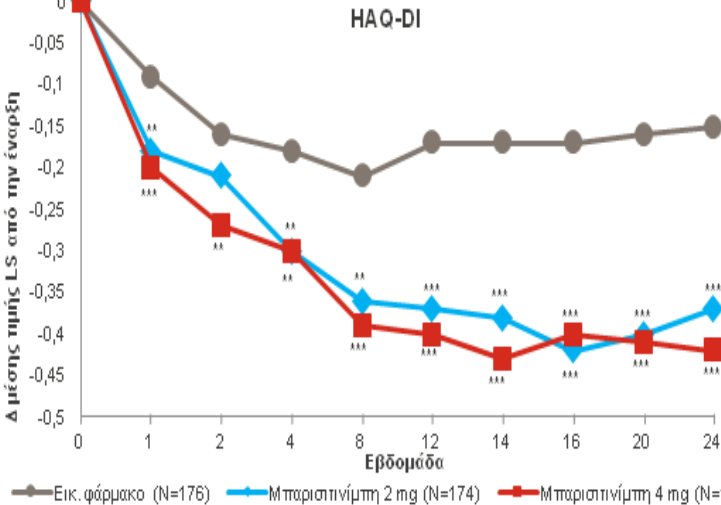
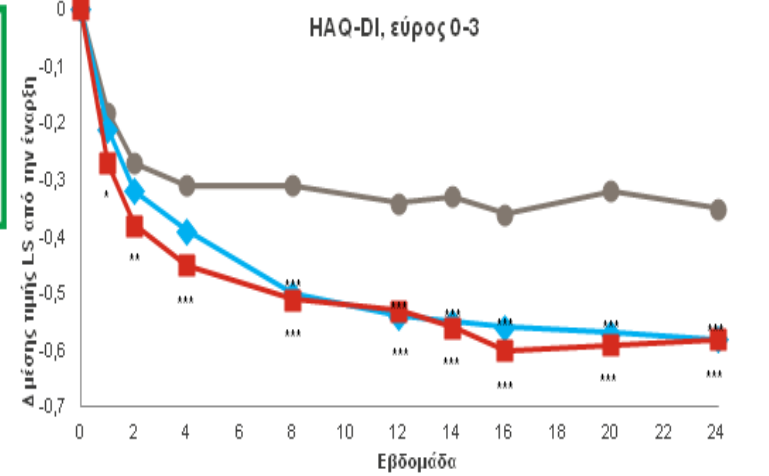
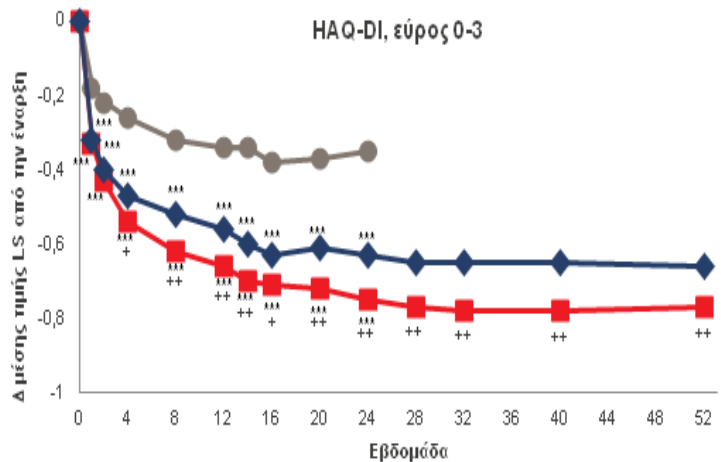
3. Genovese MC, et al. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52

4. Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:506-17

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



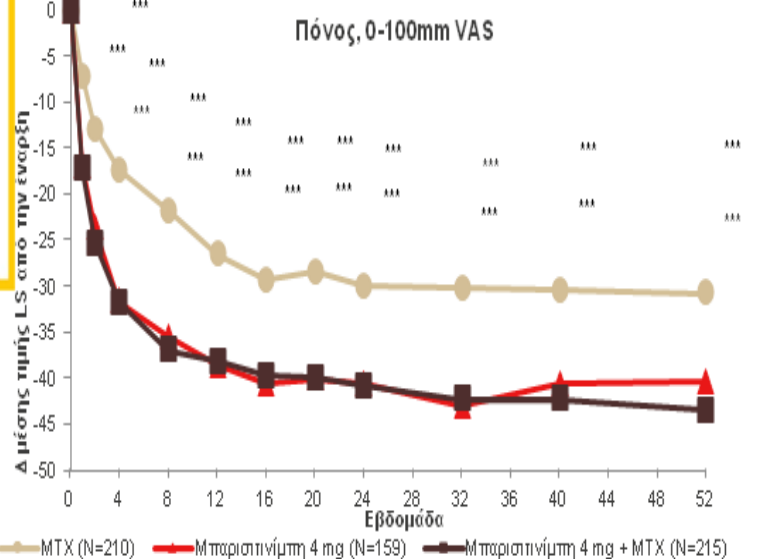
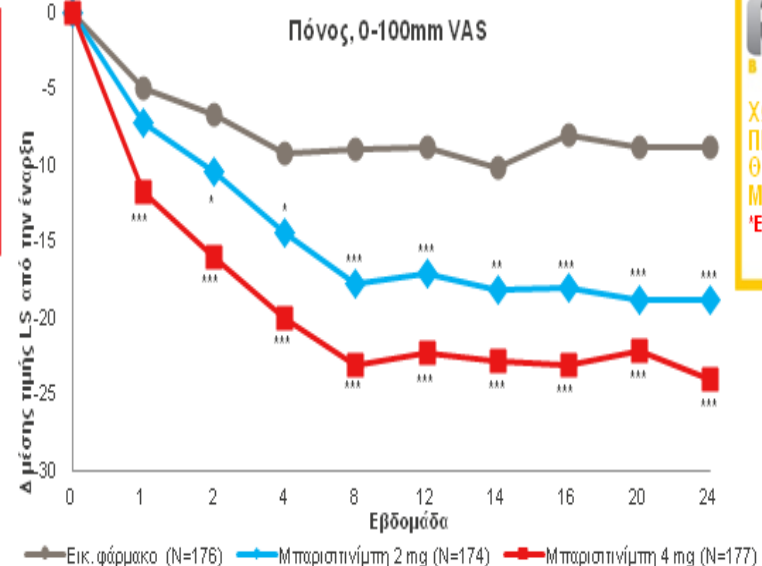
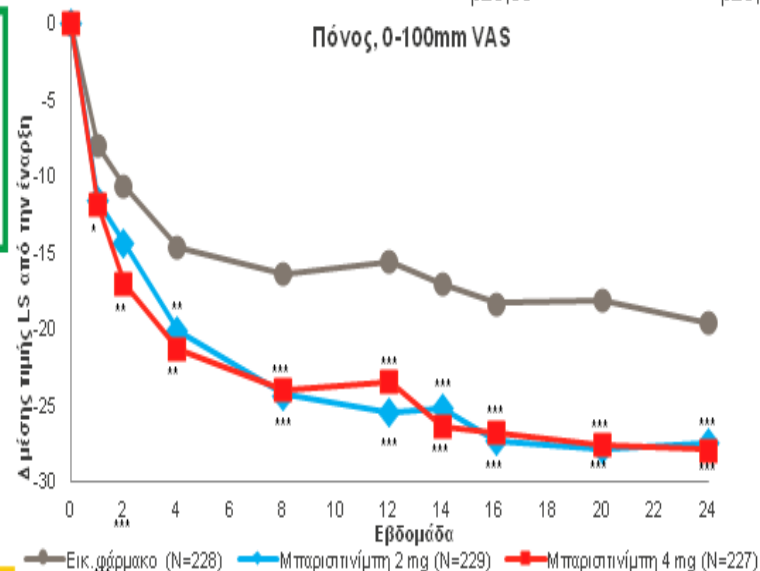
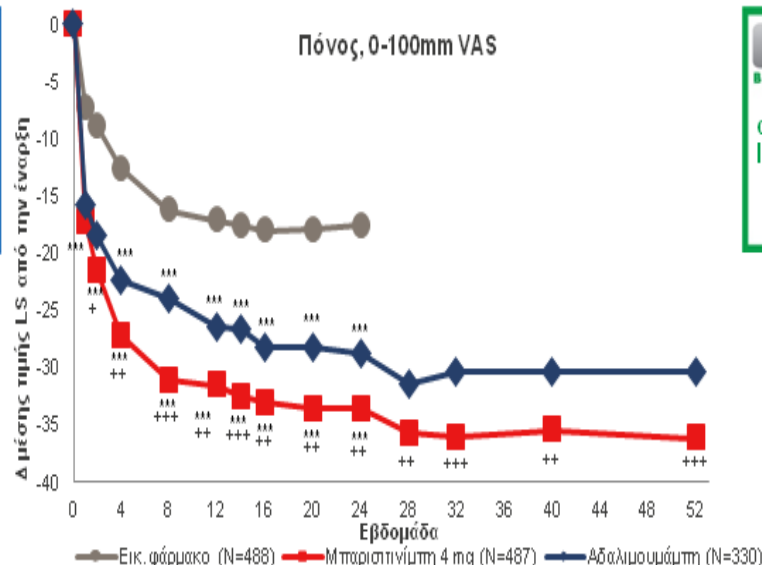
1. Taylor PC, et al. *N Engl J Med* 2017;376:652-62
2. Dougados M. et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95

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

Πόνος

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



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

BARICITINIB : ΣΥΝΟΨΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Αποτελεσματικότητα

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

Ανωτερότητα

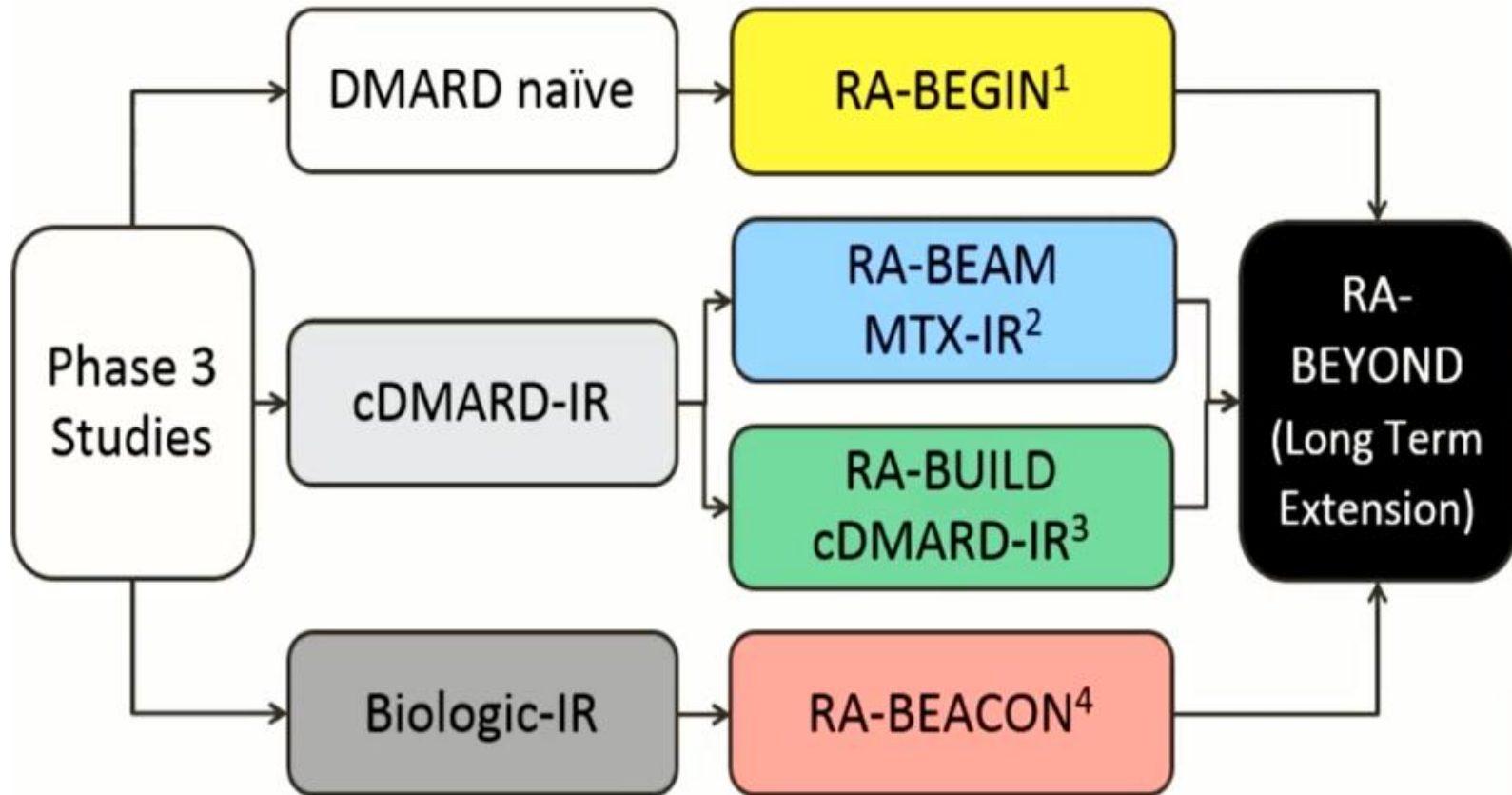
- ◆ Συνήθης Φροντίδα
 - MTX σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
 - Αδαλιμουμάμπη σε ασθενείς με MTX-IR

Βελτίωση

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



BARICITIB : LONG TERM DATA



1. Fleischmann et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(suppl10):1360-61

2. Taylor et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(suppl10):3928

3. Dougados et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74(S2):79

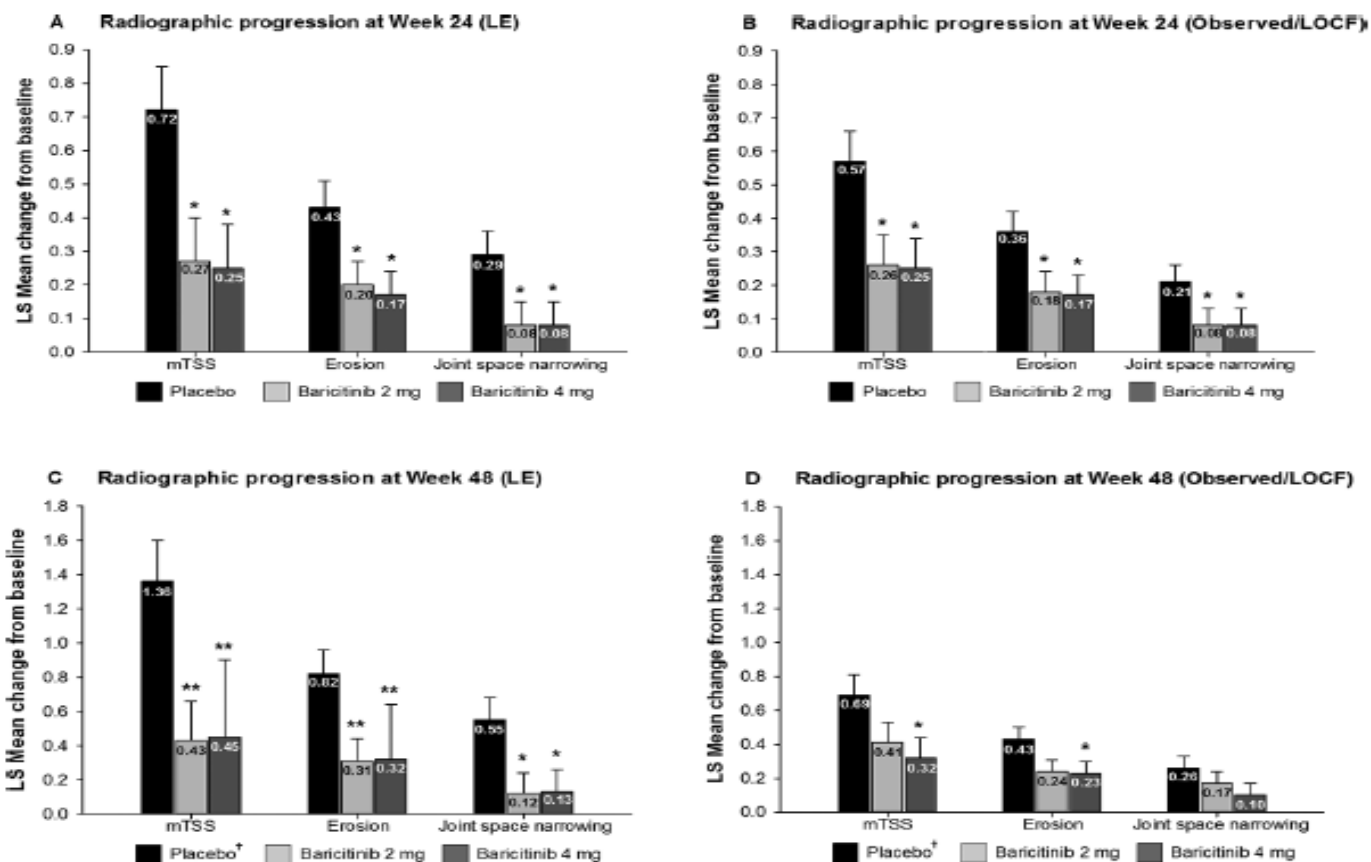
4. Genovese et al. *N Eng J Med* 2016;374(13):1243-52

One additional phase 3 study, RA-BALANCE (MTX-IR to support development in China), is ongoing and remains blinded.

Effects of baricitinib on radiographic progression of structural joint damage at 1 year in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

Desirée van der Heijde,¹ Maxime Dougados,^{2,3} Ying-Chou Chen,⁴ Maria Greenwald,⁵ Edit Drescher,⁶ Rena Klar,⁷ Li Xie,⁸ Inmaculada de la Torre,⁸ Terence P Rooney,⁸ Sarah L Witt,⁸ Douglas E Schlichting,⁸ Stephanie de Bono,⁸ Paul Emery⁹

RMD Open 2018;4:e000662.



Ασφάλεια baricitinib

Γενική Θεώρηση Ανεπιθύμητων Συμβάντων

0-24 Εβδομάδες

% Ασθενών	0-24 εβδομάδες											
	Μελέτη RA-BEGIN ¹ (Χωρίς Προηγούμενο DMARD)			Μελέτη RA-BEAM ² (MTX IR)			Μελέτη RA-BUILD ³ (cDMARD IR)			Μελέτη RA-BEACON ⁴ (TNFi IR)		
	MTX N=210	Μπαρι 4 mg + MTX N=215	Μπαρι 4 mg ^α N=159	PBO ^α N=488	ADA ^α N=330	Μπαρι 4 mg ^α N=487	PBO ^β N=228	Μπαρι 2 mg ^β N=229	Μπαρι 4 mg ^β N=227	PBO ^γ N=176	Μπαρι 2 mg ^γ N=174	Μπαρι 4 mg ^γ N=177
Σοβαρά ΑΣ (ΣΑΣ) ^δ	4	4	3	5	2	5	5	3	5	7	4	10
Σοβαρές λοιμώξεις	1	2	1	1	(<1)	1	2	(<1)	2	3	2	3
TEAE	65	68	65	60	68	71	71	67	71	64	71	77
Διακοπή λόγω ΑΣ	10	11	4	3	2	5	4	4	5	4	4	6
Λοιμώξεις	28	34	28	27	33	36	35	31	42	31	44	40
Έρπης ζωστήρας	(<1)	1	2	(<1)	1	1	0	2	1	1	1	4
Κακοήθη νοσήματα, n (%)	0	2 (<1)	0	3 (<1)	0	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)
NMSC, n (%)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)
MACE	0	0	(<1)	0	0	(<1)	(<1)	0	0	0	0	(1)

^αΟι συμμετέχοντες λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με MTX σε ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης.

^βΉταν απαραίτητη η θεραπεία υποβάθρου με cDMARD, εκτός από τις περιπτώσεις τεκμηριωμένης δυσανεξίας ή ανιένδειξης (n=48 (7%)).

^γΟι συμμετέχοντες λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με cDMARD σε ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης.

^δΤα ΣΑΣ αναφέρθηκαν με τη χρήση συμβατικών ορισμών της ICH.

Γενική Θεώρηση Ανεπιθύμητων Συμβάντων σε Δοκιμές Δραστικών Συγκριτικών Παραγόντων: 0-52 Εβδομάδες

% Ασθενών	0-52 εβδομάδες				
	Μελέτη RA-BEGIN ¹ (Χωρίς Προηγούμενη Θεραπεία με DMARD)			Μελέτη RA-BEAM ² (MTX IR)	
	MTX 210	Μπαρι 4 mg 159	Μπαρι 4 mg + MTX 215	ADA ^α 330	Μπαρι 4 mg ^α 487
ΣΑΣ ^β	10	8	8	4	8
Σοβαρές λοιμώξεις	4	4	2	2	2
TEAE	72	71	78	77	79
Διακοπή λόγω ΑΣ	13	8	20	4	7
Λοιμώξεις	38	43	50	44	48
Έρπης ζωστήρας	(<1)	3	2	2	2
Κακοήθη νοσήματα, n (%)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)	0	3 (<1)
NMSC, n (%)	0	0	1 (<1)	0	0
MACE	(<1)	(<1)	0	(<1)	(<1)

^αΟι συμμετέχοντες λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με MTX σε ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης.

^βΤα σοβαρά ΑΣ αναφέρθηκαν με τη χρήση συμβατικών ορισμών της ICH.

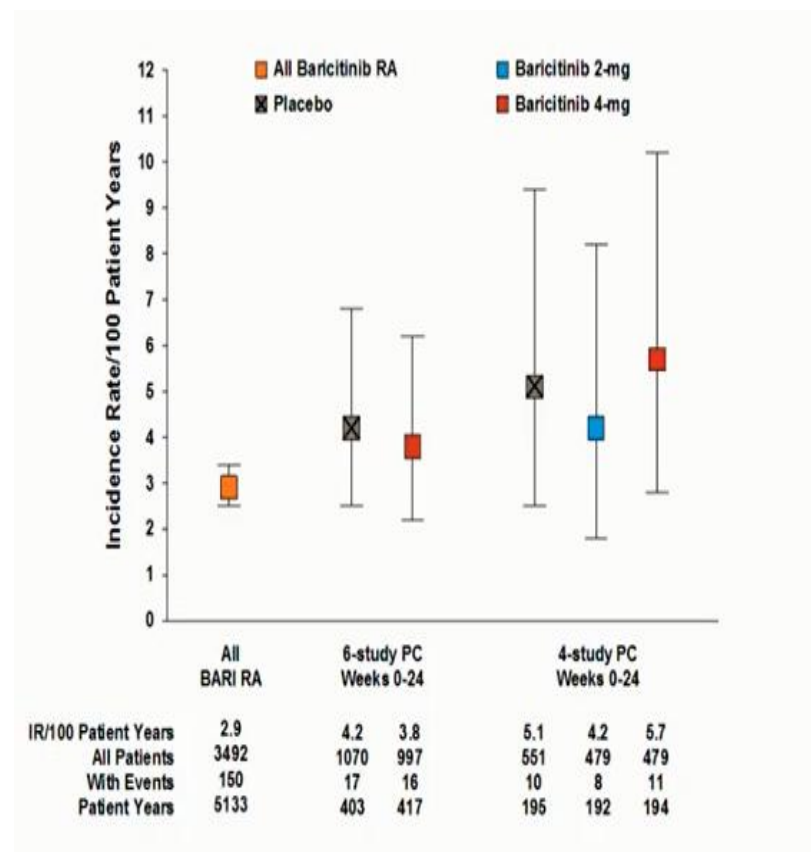
OP0248 Serious infection and associated risk factors in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with baricitinib

KL Winthrop¹, MC Genovese², M Harigai³, L Chen⁴, CL Dickson⁴, DL Hyslop⁴, A Nishikawa⁵, JD Bradley⁴, M Dougados⁶

N=3492; 5133 pt-yrs (PY) of exposure [PYE]

All Exposure Analysis ^a	
	All Baricitinib (N=3492) n [IR/100 PY] ^b
Pneumonia	25 [0.5]
Herpes zoster	23 [0.4]
Urinary tract infection	17 [0.3]
Cellulitis	10 [0.2]
Gastroenteritis	7 [0.1]
Sepsis	7 [0.1]
Pyelonephritis acute	5 [0.1]
Upper respiratory tract infection	4 [0.1]

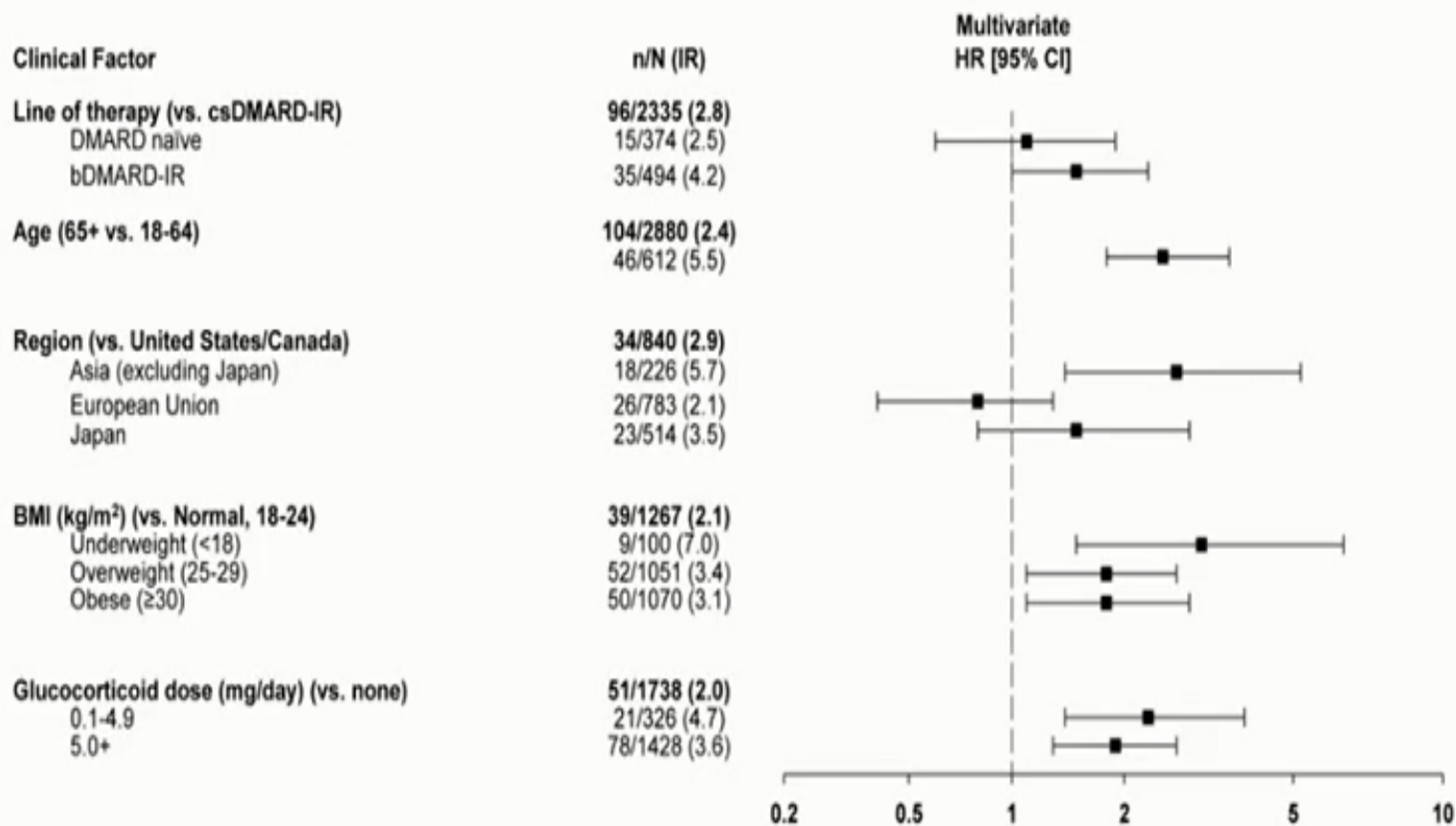
IR=incidence rate; PY=patient-years; RA=rheumatoid arthritis; SIE=serious infection events
^aTable includes categories with ≥ 4 patient events.
^bIR calculation is based on total observation time without censoring.



OP0248 Serious infection and associated risk factors in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with baricitinib

KL Winthrop¹, MC Genovese², M Harigai³, L Chen⁴, CL Dickson⁴, DL Hyslop⁴, A Nishikawa⁵, JD Bradley⁴, M Dougados⁶

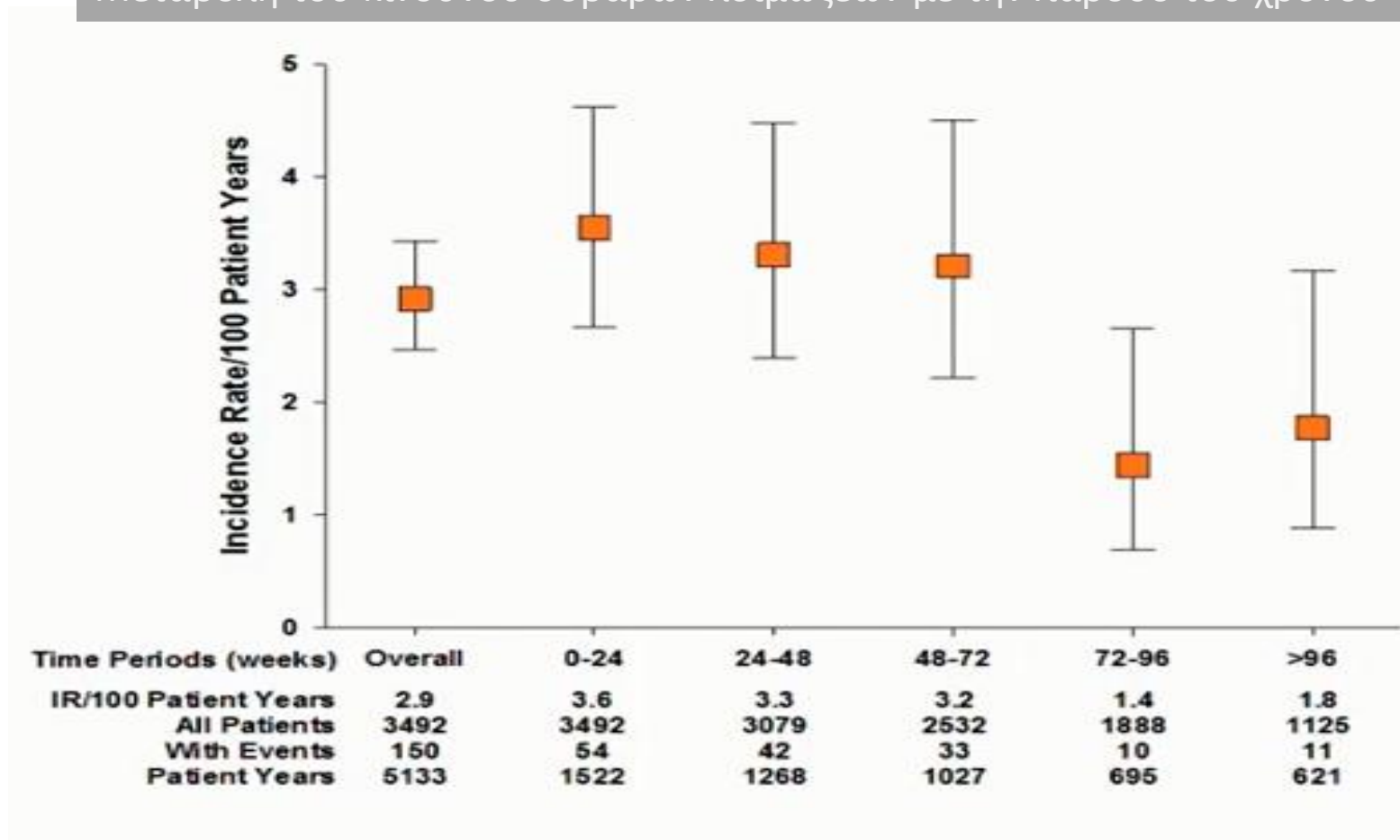
Ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων



OP0248 Serious infection and associated risk factors in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with baricitinib

KL Winthrop¹, MC Genovese², M Harigai³, L Chen⁴, CL Dickson⁴, DL Hyslop⁴, A Nishikawa⁵, JD Bradley⁴, M Dougados⁶

Μεταβολή του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων με την πάροδο του χρόνου





ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ

Weeks 0-24

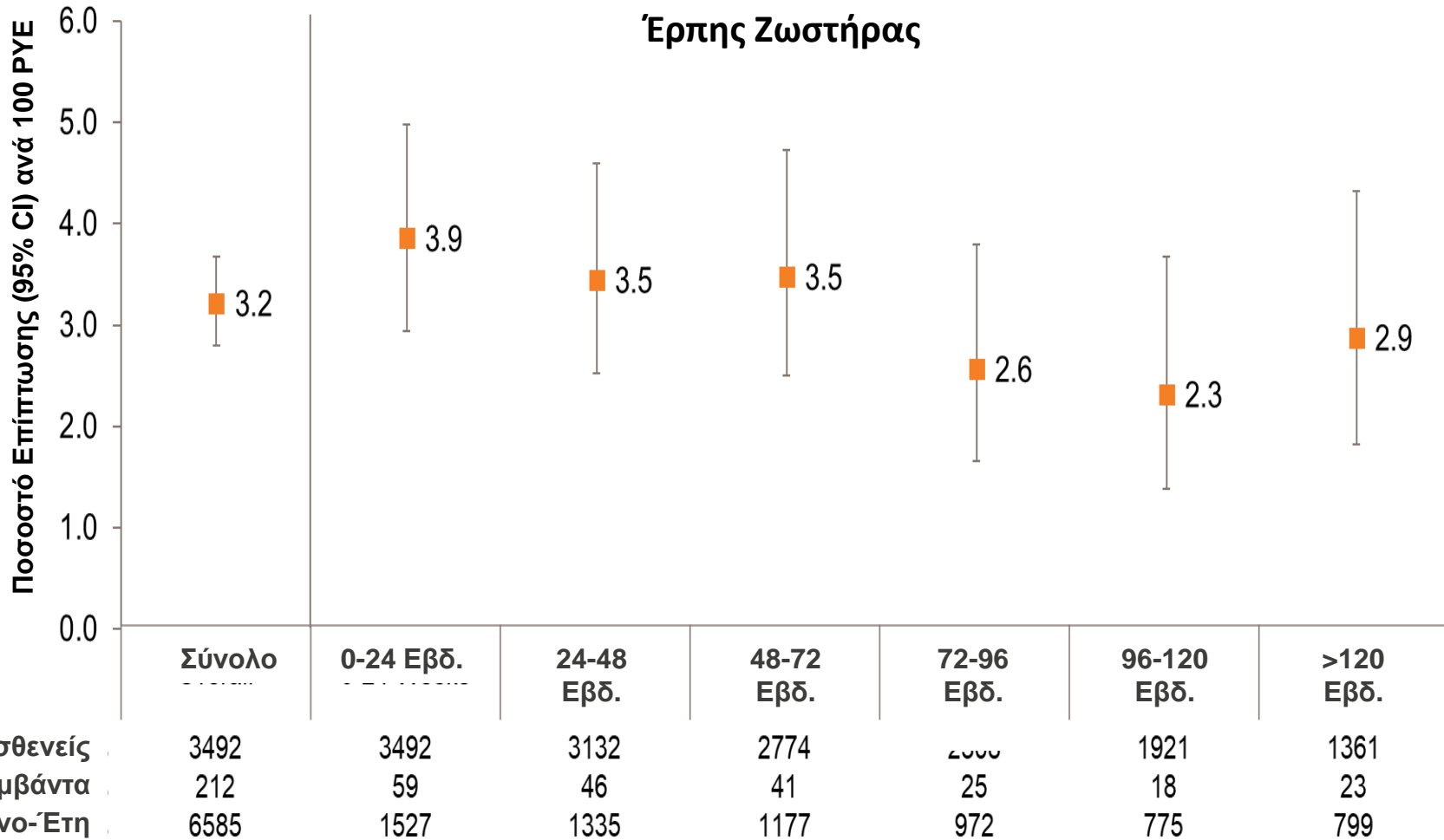
	Placebo (N=176)	Baricitinib 2 mg (N=174)	Baricitinib 4 mg (N=177)
Zoster cases, n (%)	2 (1)	2 (1)	7 (4)
Recovered or resolved	2	2	7
Complicated clinical course	0	0	0
ICH-defined SAE	1	0	1
Study drug: Temporarily interrupted	0	0	2
Permanently discontinued	2	2	3
Continued during event	0	0	2
Concomitant corticosteroid use	2	1	3
Prior zoster	0	1	1
Vaccination (prior to entry or during screening)	0	0	0
Prior bDMARD:			
Within 3 months of Week 0	1	0	1
≥3 bDMARD or non-approved agents	0	1	5
≥2 bDMARD or non-approved agents	0	2	5

Data displayed are n patients, unless otherwise stated

No complications including visceral involvement, ocular involvement, nerve palsy, or dissemination (distribution beyond the primary or adjacent dermatomes) were seen. Resolution status incorporates available LTE data. The protocol required permanent discontinuation of study drug if a zoster AE occurred

Έρπης Ζωστήρας

Απουσία Αύξησης με την Παρατεταμένη Έκθεση



Αιματολογικές εξετάσεις

Αιμοσφαιρίνη



- Μικρές παροδικές μειώσεις της μέσης ΗΒ, παρόμοιες με εκείνες του εικονικού φαρμάκου

Ουδετερόφιλα



- Μειώσεις παρόμοιες με εκείνες της αδαλιμουμάμπης

Λεμφοκύτταρα



- Παροδική αρχική αύξηση

Αιμοπετάλια



- Παροδική αρχική αύξηση

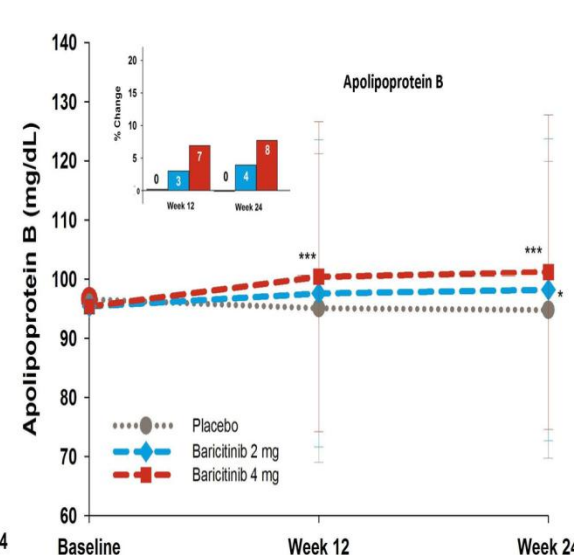
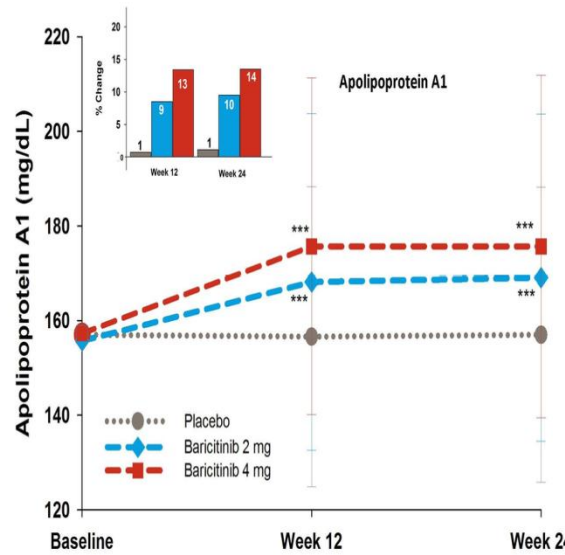
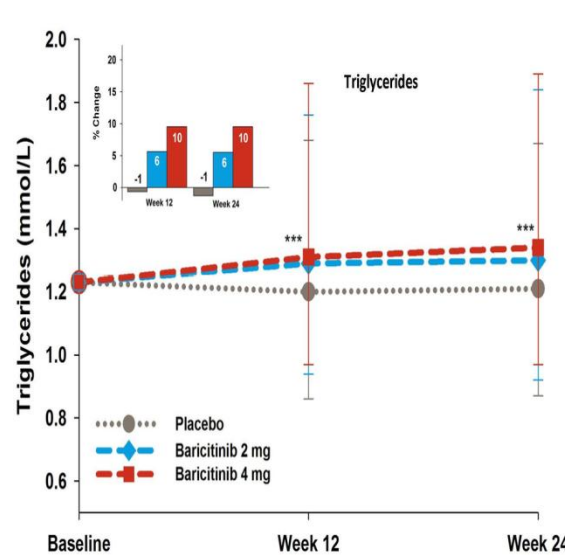
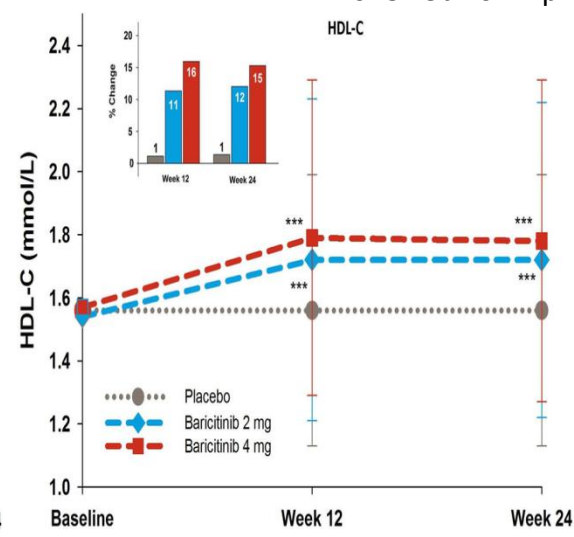
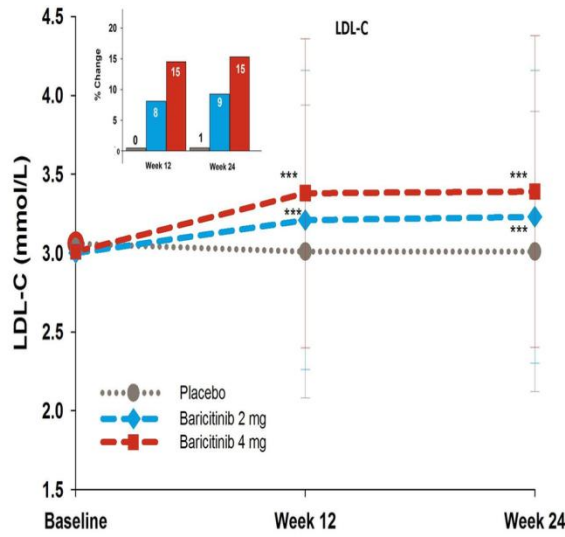
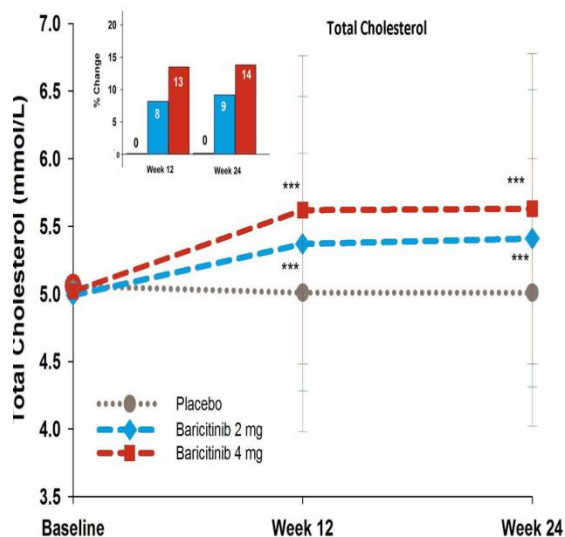
Δεδομένα από ενσωμάτωση μελετών και από μεμονωμένες μελέτες με τελικό σημείο αποτελεσματικότητας

Data on file. Eli Lilly and Company

Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies

Peter C Taylor,¹ Joel M Kremer,² Paul Emery,³ Steven H Zuckerman,⁴ Giacomo Ruotolo,⁴ Jinglin Zhong,⁵ Lei Chen,⁴ Sarah Witt,⁴ Chadi Saifan,⁴ Monika Kurzawa,⁴ James D Otvos,⁶ Margery A Connelly,⁶ William L Macias,⁴ Douglas E Schlichting,⁴ Terence P Rooney,⁴ Stephanie de Bono,⁴ Iain B McInnes⁷

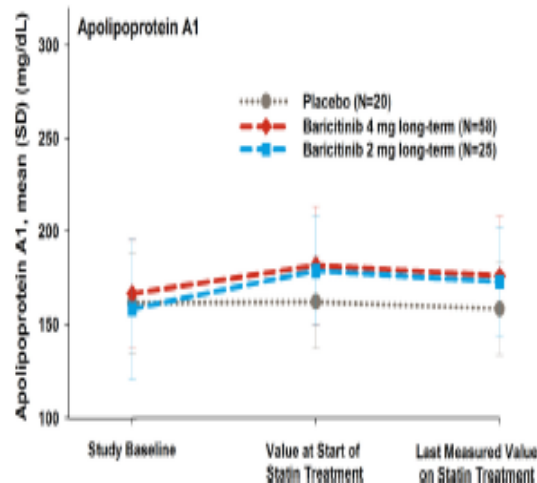
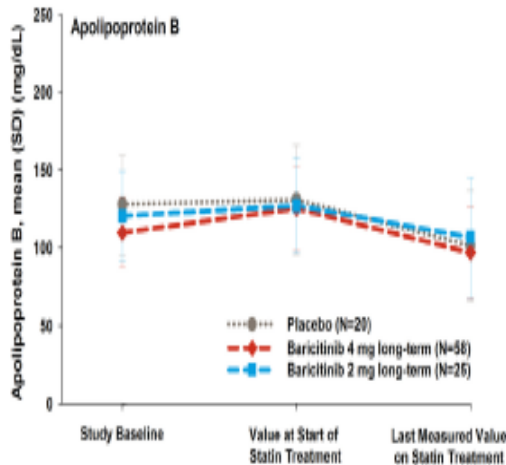
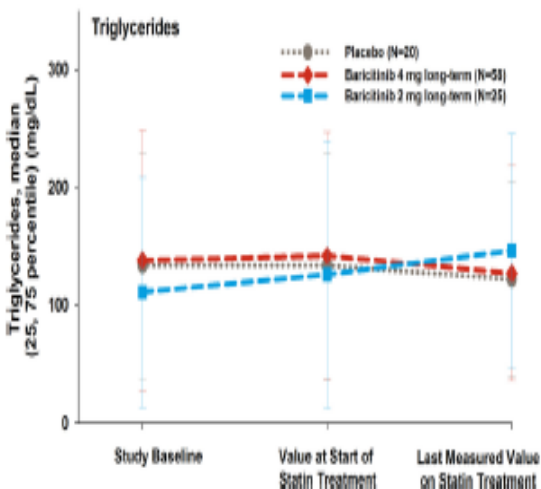
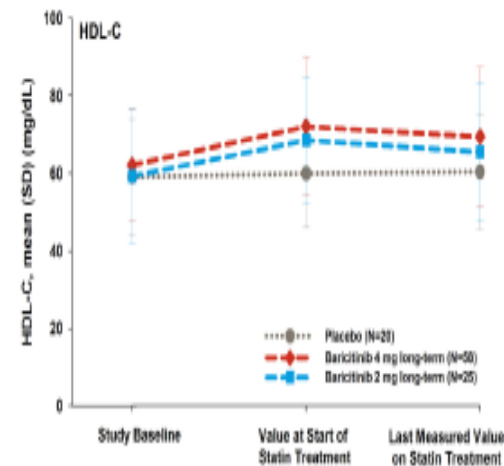
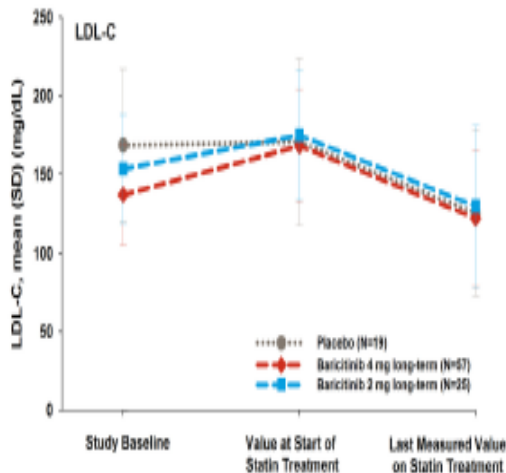
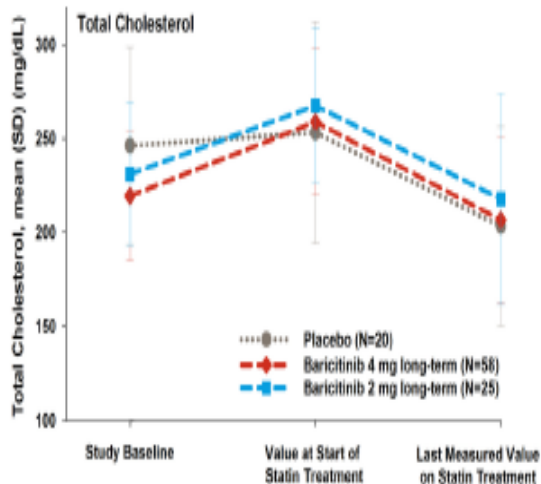
2018 Feb 20. In press



Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies

Peter C Taylor,¹ Joel M Kremer,² Paul Emery,³ Steven H Zuckerman,⁴ Giacomo Ruotolo,⁴ Jinglin Zhong,⁵ Lei Chen,⁴ Sarah Witt,⁴ Chadi Saifan,⁴ Monika Kurzawa,⁴ James D Otvos,⁶ Margery A Connelly,⁶ William L Macias,⁴ Douglas E Schlichting,⁴ Terence P Rooney,⁴ Stephanie de Bono,⁴ Iain B McInnes⁷

2018 Feb 20. In press



Επέδειξε

Αποτελεσματικότητα

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

Θεραπευτική ένδειξη

«Το Olumiant ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργούς 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 Olumiant μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.»

Ανεπιθύμητες

- Κόπωση
- Πόνος

Ασφάλεια

- Σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών με RA που είχαν λάβει διαφορετική προηγούμενη θεραπεία για τη RA
- Έκθεση ~3.500 ασθενών για έως και 5 έτη



Спасибо Gracias شكر Obrigado Спасибо Dank U
Grazie Ευχαριστώ Danke
Merci Thank You Ngiyabonga Dank U
Dziękuję Thank You Diolch
Danke Grazie T. Ngiyabonga Thank You
Merci Dank U Diolch
Dziękuję Thank You Tack
Danke Grazie Tack
Merci Dank U Diolch
Gracias Tack Ευχαριστώ
Tack Ευχαριστώ

RHEUMATOLOGY

News Item

doi:10.1093/rheumatology/kex245

FDA issues concerns about optimal baricitinib doses for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis and delays drug approval

In a recent study, baricitinib 4 mg was compared with placebo or adalimumab in methotrexate-resistant RA patients (Taylor P. *et al.* Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis *N Engl J Med* 2017; 376:652-662). In another study, baricitinib 4 and 2 mg was compared with placebo in DMARD-resistant RA patients (Dougados M. *et al.* Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum*

Dis 2017; 76:88-95). In both studies, baricitinib 4 mg was found superior in reaching an ACR 20 response, at the cost of limited infectious side effects. However, significant clinical results were also observed at the 2 mg dose, which might be the reason for the FDA concerns about optimal dosing described in the link here: <http://www.prnewswire.com/news-releases/us-fda-issues-complete-response-letter-for-baricitinib-300439816.html>.

Μπαριστινίμπη

Βασικά Χαρακτηριστικά¹⁻⁵

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

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

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

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

Η ΜΠΑΡΙΣΙΤΙΝΙΜΠΗ είναι ανώτερη από τις συνήθεις θεραπείες

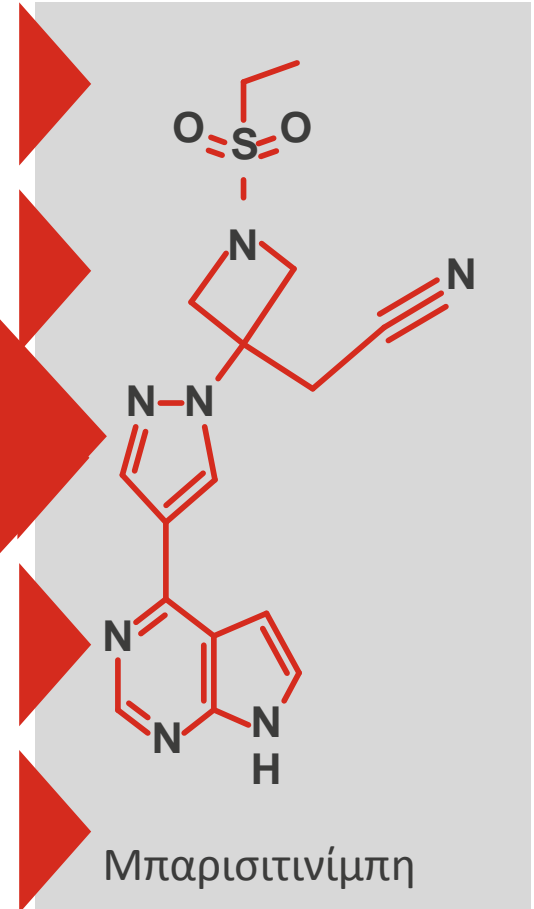
- ♦ MTX σε Ασθενείς που Δεν έχουν Λάβει Προηγούμενη Θεραπεία με MTX
- ♦ Αδαλιμουμάμπη σε Ασθενείς με MTX-IR

Πρωινή εμφάνιση οφέλους

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

Νεφρική κάθαρση¹

- ♦ Το 64% απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα



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

3. Zhang X et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). Abstract 485

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

5. Olumiant SPC