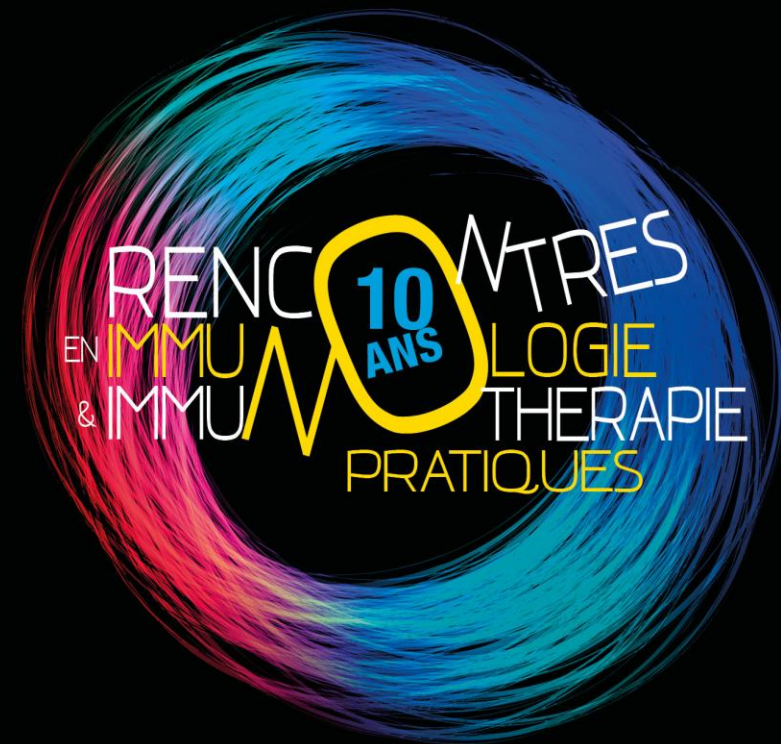




# La voie JAK-STAT à la croisée des chemins



**28** et **29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

**Pr Jean Sibilia**

Rhumatologie, CHU de Strasbourg

**Pr Laurent PEYRIN-BIROULET**

Gastro-entérologie, CHRU de Nancy

img 1/2021



Symposium AbbVie – 29 septembre 2021 – 12h45-13h45



# Les JAK inhibiteurs

## L'expérience en gastroentérologie

### *Etat de l'art et perspectives*

**Pr Laurent PEYRIN-BIROULET**  
Gastroentérologue, CHRU Nancy



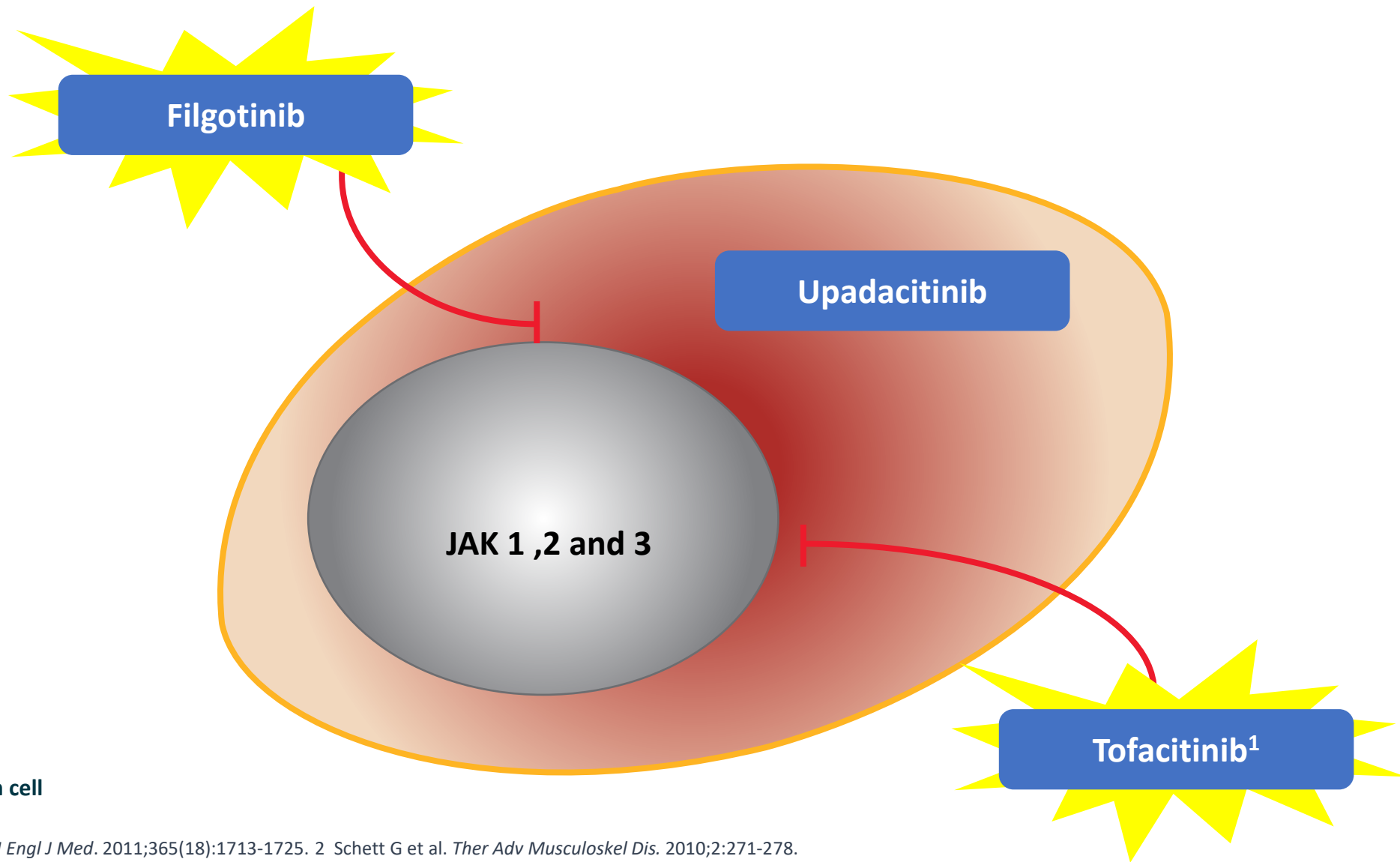
**28 et 29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# Liens d'intérêts

---

AbbVie, Janssen, Genentech, Ferring, Tillots, Pharmacosmos, Celltrion, Takeda, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Index Pharmaceuticals, Sandoz, Celgene, Biogen, Samsung Bioepis, Alma, Sterna, Nestle, Enterome, Allergan, MSD, Roche, Arena, Gilead, Hikma, Amgen, BMS, Vifor, Norgine ; Mylan, Lilly, Fresenius Kabi, Oppilan Pharma, Sublimity Therapeutics, Applied Molecular Transport, OSE Immunotherapeutics, Entera, Theravance



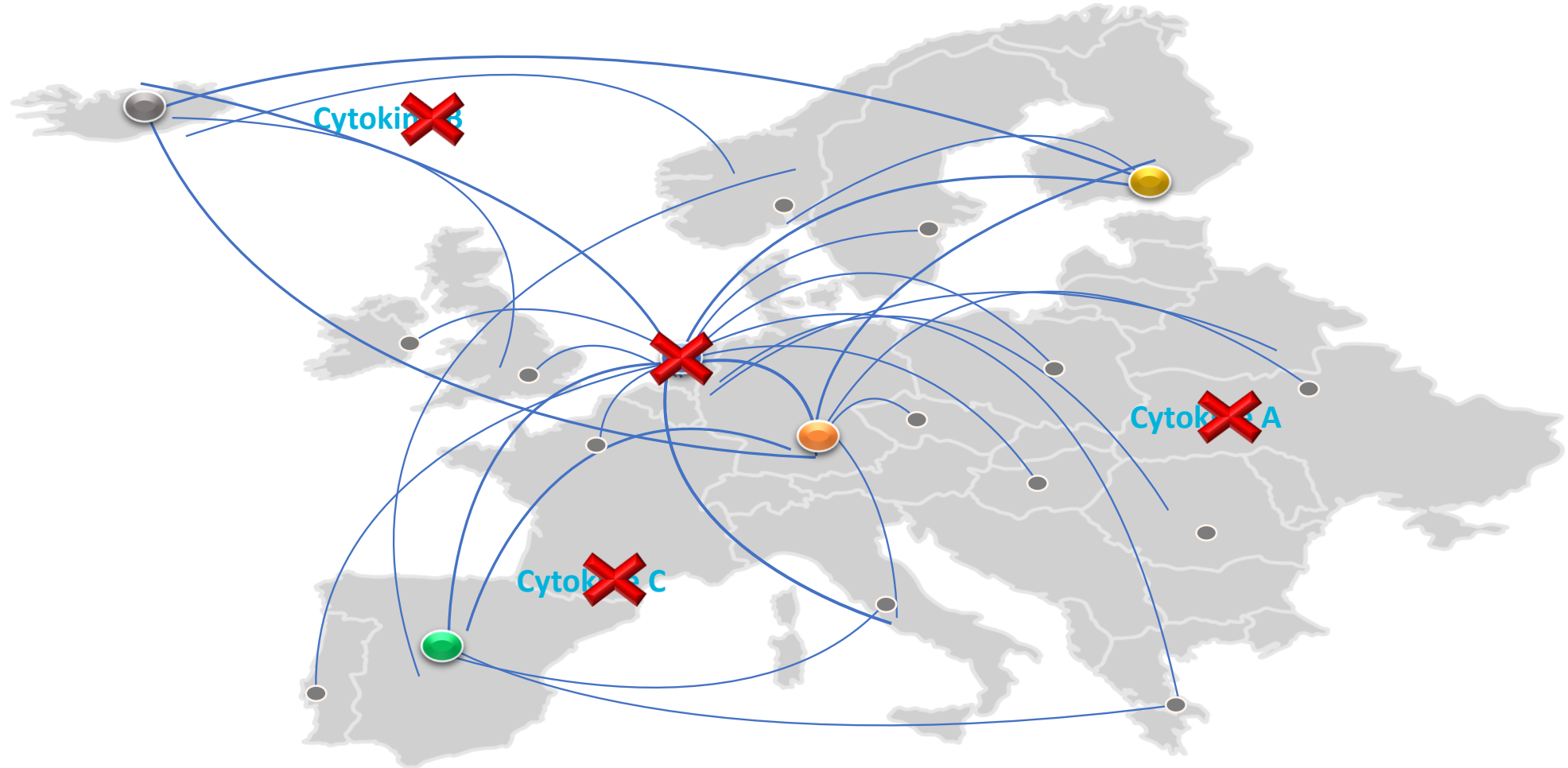
**Activated effector Th cell**

JAK=Janus kinase; Th=T helper.

1. Adapted from Danese S et al. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1713-1725. 2 Schett G et al. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2010;2:271-278.



# Network: controllers (hubs ) and controlled



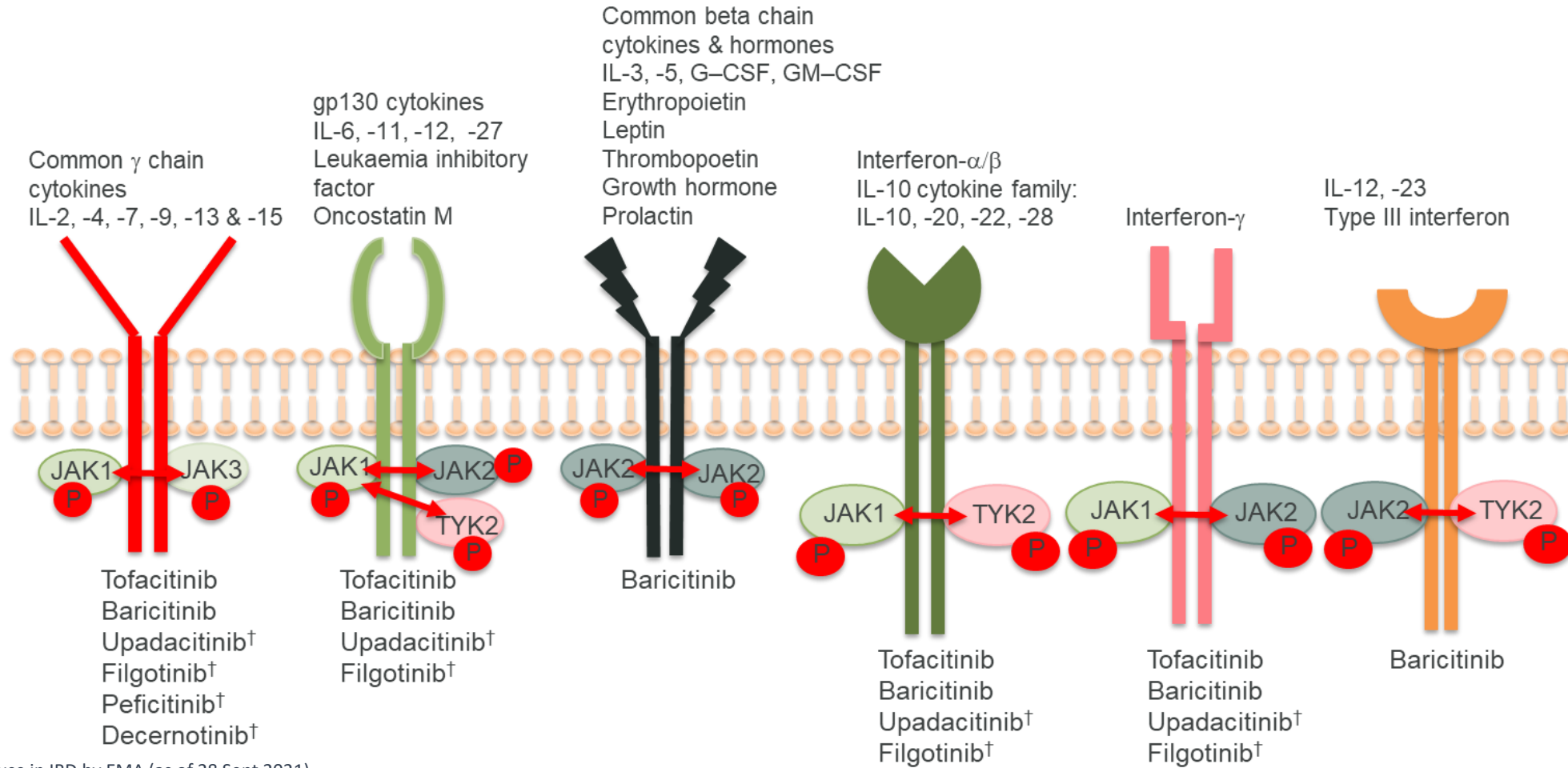
# UC pathophysiology involves multiple cytokines



1. Bamias G, et al. *Discov Med* 2011;11:459–67; 2. Danese S, et al. *N Engl J Med* 2011;365:1713–25; 3. Maloy KJ and Kullberg MC. *Mucosal Immunol.* 2008;1:339–49; 4. Rodríguez-Perálvarez ML, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1864–71; 5. Monteleone G, et al. *Expert Opin Invest Drugs* 2013;22:1123–32; 6. Neurath MF. *Nat Rev Immunol* 2014;14(5):329–42; 7. Ungaro R, et al. *Lancet* 2017;389:1756–70.



# Cytokine signalling via JAK isoforms and their inhibitors

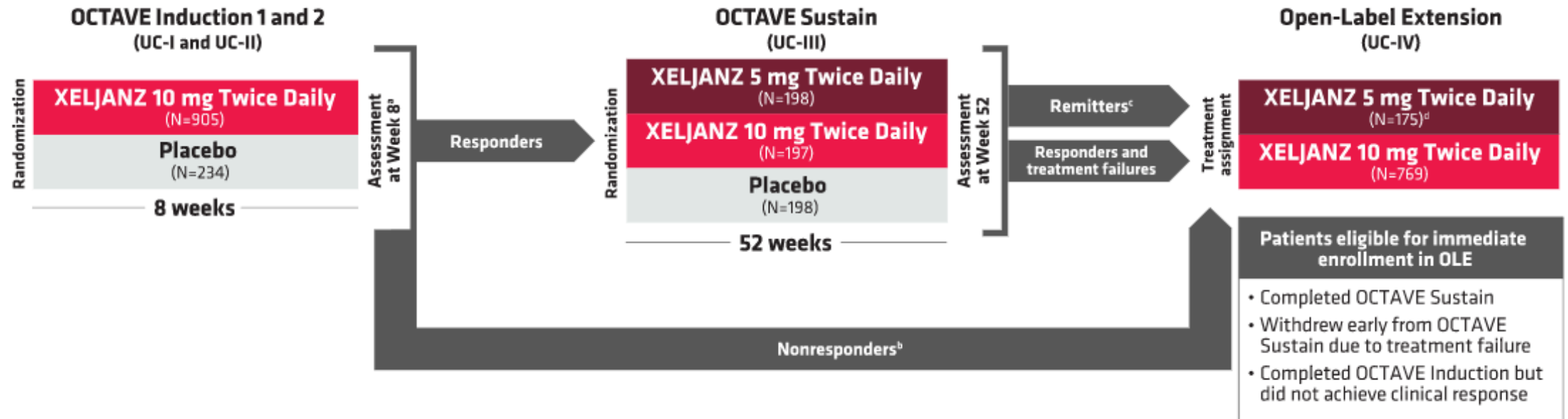


<sup>†</sup>Not licensed for use in IBD by EMA (as of 28 Sept 2021)

G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription

Figure adapted from Choy EH. *Rheumatology (Oxford)* 2019 Jun; 58(6): 953–962.

# Tofacitinib – OCTAVE clinical program in UC



<sup>a</sup>The total number of patients does not include those who received XELJANZ 15 mg twice daily (n=22). XELJANZ 15 mg twice daily is not an approved dose.<sup>1,3</sup>

<sup>b</sup>Patients who completed one of the OCTAVE Induction studies (UC-I or UC-II) but did not achieve clinical response.<sup>3</sup>

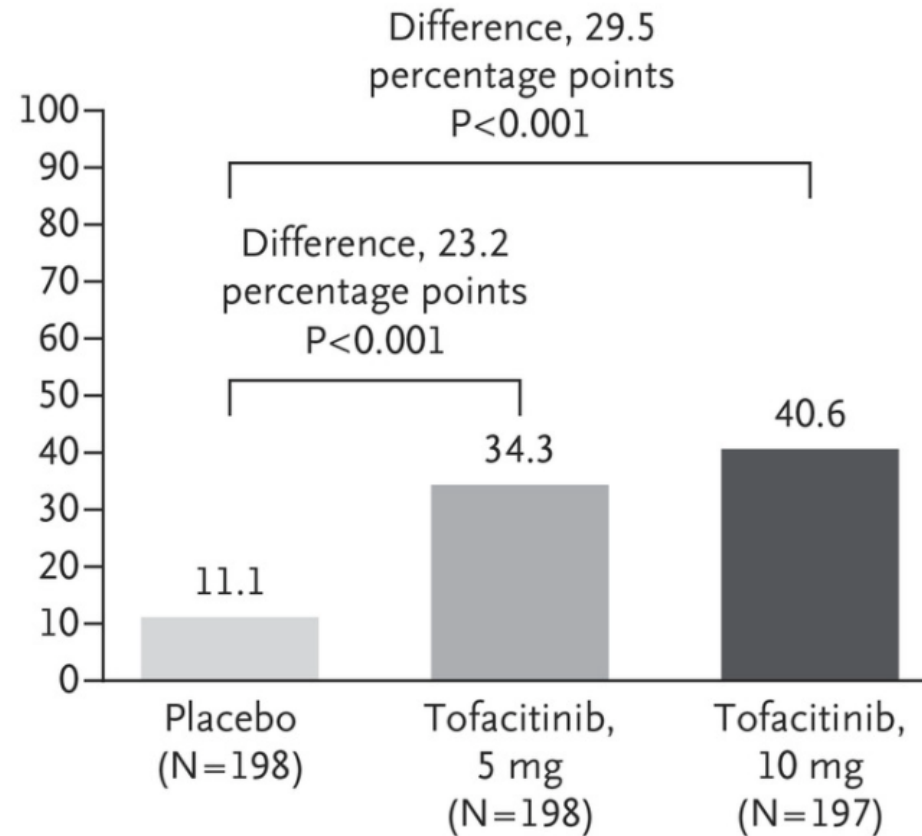
<sup>c</sup>Remission was defined as Mayo score  $\leq 2$  with no individual subscore  $> 1$  and rectal bleeding subscore=0.<sup>4</sup>

<sup>d</sup>These N values are from May 27, 2019 data cut.<sup>4</sup>

<https://www.xeljanzhcp.com/uc/efficacy/octave-clinical-program>



# Tofacitinib – OCTAVE Sustain – Clinical remission at week 52



In the OCTAVE Sustain trial, 593 patients underwent randomization: 198 were assigned to receive placebo, 198 to receive tofacitinib at a dose of 5 mg twice daily, and 197 to receive tofacitinib at a dose of 10 mg twice daily. The majority (88%) of patients in the OCTAVE Sustain trial had received tofacitinib during the induction trial, and 30% were in remission at maintenance-trial entry.

Sandborn W, et al. N Engl J Med. 2017;376(18):1723–1736.

# Tofacitinib – OCTAVE Sustain – Safety results at week 52

	OCTAVE Sustain		
	Placebo (N=198)	Tofacitinib, 5 mg (N=198)	Tofacitinib, 10 mg (N=196)
Adverse events — no. (%)	149 (75.3)	143 (72.2)	156 (79.6)
Serious adverse events — no. (%)	13 (6.6)	10 (5.1)	11 (5.6)
Most frequent adverse events — no. (%) <sup>†</sup>			
Worsening ulcerative colitis	71 (35.9)	36 (18.2)	29 (14.8)
Nasopharyngitis	11 (5.6)	19 (9.6)	27 (13.8)
Arthralgia	19 (9.6)	17 (8.6)	17 (8.7)
Headache	12 (6.1)	17 (8.6)	6 (3.1)
Infections — no. (%)			
Any infection	48 (24.2)	71 (35.9)	78 (39.8)
Serious infection <sup>‡</sup>	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
Herpes zoster	1 (0.5)	3 (1.5)	10 (5.1)
Adverse events of special interest — no.			
Intestinal perforation <sup>§</sup>	0	0	0
Cancer other than nonmelanoma skin cancer <sup>¶</sup>	1 <sup>  </sup>	0	0
Nonmelanoma skin cancer <sup>¶</sup>	1	0	3
Cardiovascular events <sup>¶</sup>	0	1	1
Adverse events leading to discontinuation — no. (%) <sup>**</sup>	37 (18.7)	18 (9.1)	19 (9.7)

\* LLN denotes lower limit of the normal range, and ULN upper limit of the normal range.

<sup>†</sup> The rates of the four most frequent adverse events occurring in the OCTAVE Sustain trial are listed for all three trials.

<sup>‡</sup> A list of serious infections that occurred during the trials is provided in Table S6 in the Supplementary Appendix.

<sup>§</sup> These events were determined on the basis of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* preferred term.

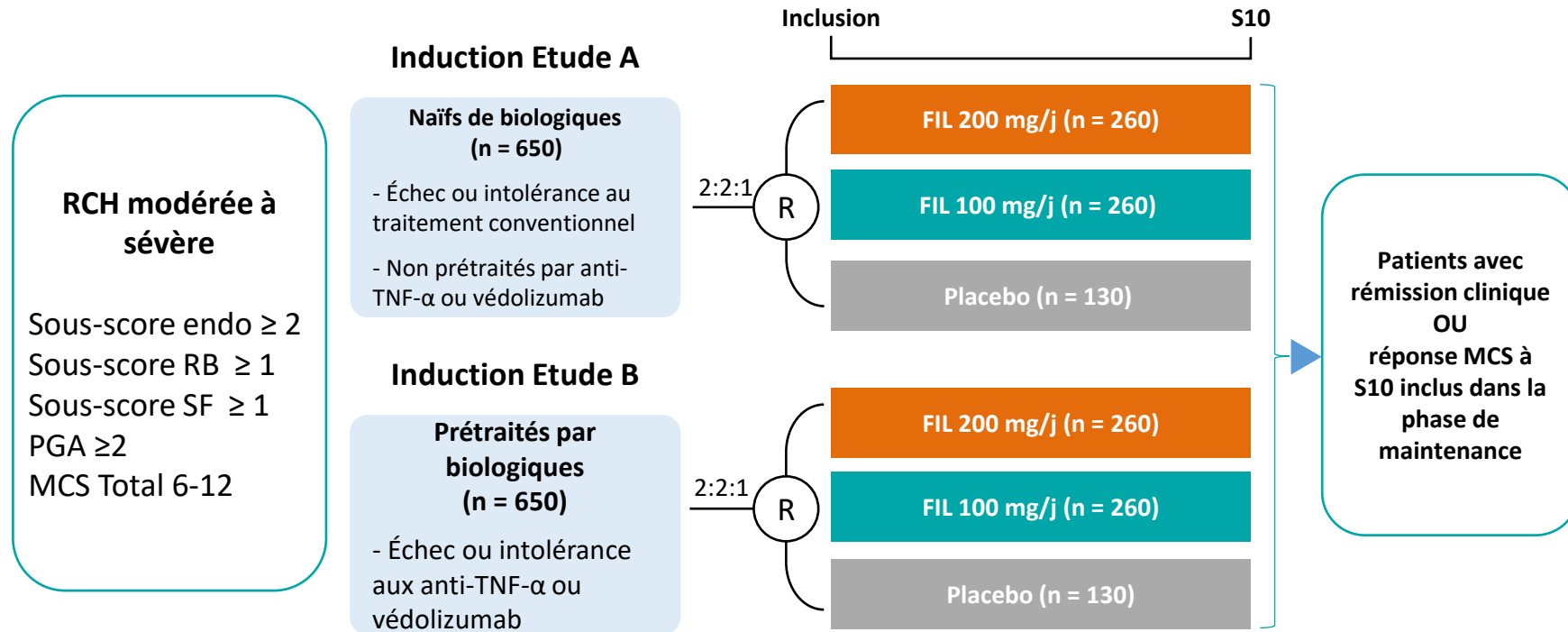
<sup>¶</sup> These events were determined on the basis of external adjudication.

<sup>||</sup> The cancer was invasive ductal breast carcinoma.

<sup>\*\*</sup> These data include patients who discontinued treatment because of worsening ulcerative colitis.

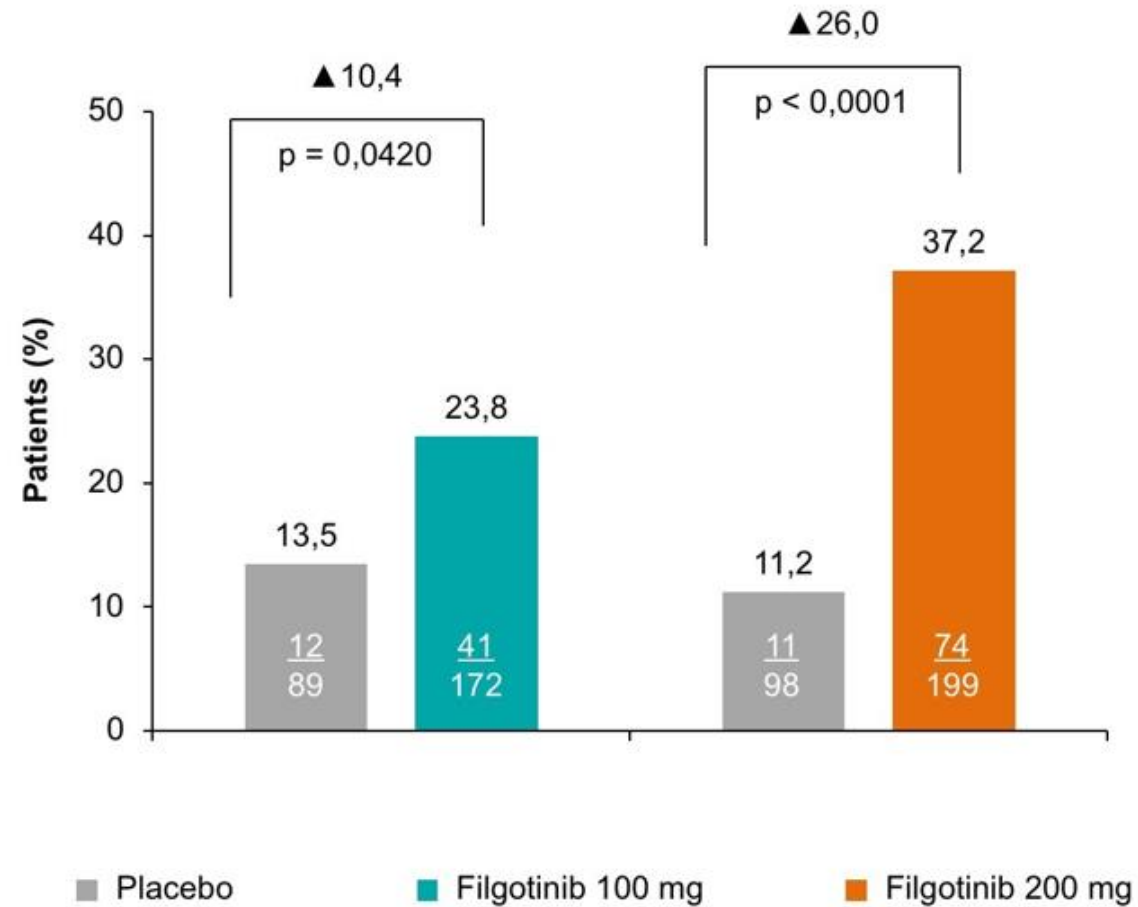
Sandborn W, et al. N Engl J Med. 2017;376(18):1723–1736.

# Filgotinib in UC— SELECTION – Study design



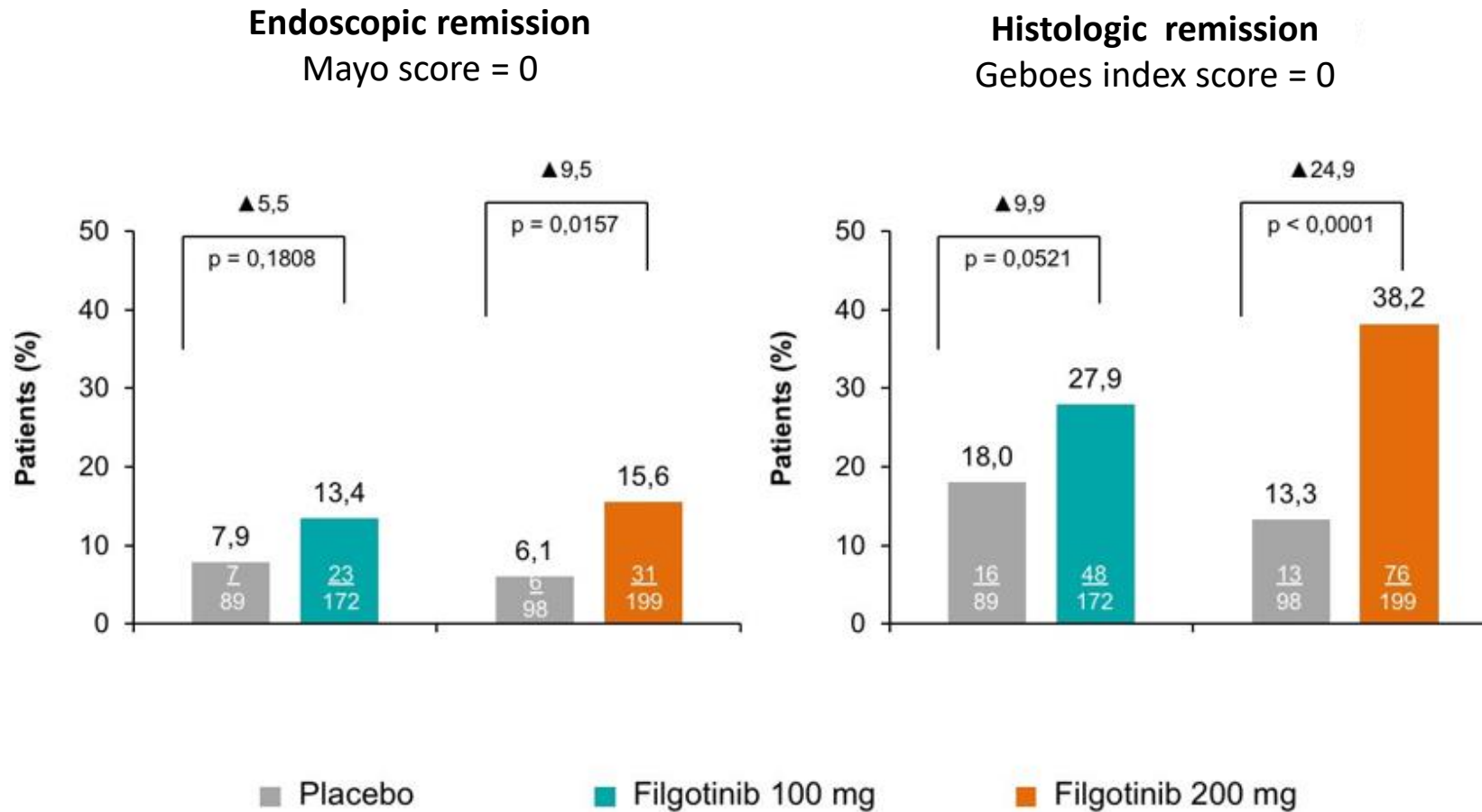
Brian G Feagan et al. Lancet 2021; 397: 2372–84

# Filgotinib — SELECTION study – Clinical remission at week 58



Brian G Feagan *et al.* Lancet 2021; 397: 2372–84

# Filgotinib — SELECTION study – Secondary endpoints at week 58



Brian G Feagan *et al.* Lancet 2021; 397: 2372–84

# Filgotinib — SELECTION study – Safety results at week 58

	Placebo* (n=93)	Placebo† (n=91)	Filgotinib 100 mg (n=179)	Placebo‡ (n=99)	Filgotinib 200 mg (n=202)
Total duration of study drug exposure, weeks	38.1 (15.2)	29.2 (18.6)	34.5 (16.8)	28.8 (17.7)	39.4 (14.3)
Treatment-emergent adverse events					
Adverse events	57 (61.3%)	60 (65.9%)	108 (60.3%)	59 (59.6%)	135 (66.8%)
Serious adverse events	4 (4.3%)	7 (7.7%)	8 (4.5%)	0	9 (4.5%)
Adverse events leading to study drug discontinuation	3 (3.2%)	4 (4.4%)	10 (5.6%)	2 (2.0%)	7 (3.5%)
Deaths	0	0	0	0	2 (1.0%)
Adverse events of interest					
Infections	21 (22.6%)	27 (29.7%)	46 (25.7%)	25 (25.3%)	71 (35.1%)
Serious infections	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.7%)	0	2 (1.0%)
Herpes zoster	0	1 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)
Opportunistic infections	0	0	0	0	0
Malignancies§	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Non-melanoma skin cancer	0	0	1 (0.6%)	0	0
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0
Venous thrombosis excluding pulmonary embolism	2 (2.2%)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0
Arterial thrombosis¶	0	0	1 (0.6%)	0	0
Cerebrovascular events¶¶	0	0	1 (0.6%)	0	0

\*Patients who responded with placebo in the induction studies and continued to receive placebo in the maintenance study.

†Patients who responded with filgotinib 100 mg in the induction studies and were randomly assigned to placebo in the maintenance study.

‡Patients who responded with filgotinib 200 mg in the induction studies and were randomly assigned to placebo in the maintenance study.

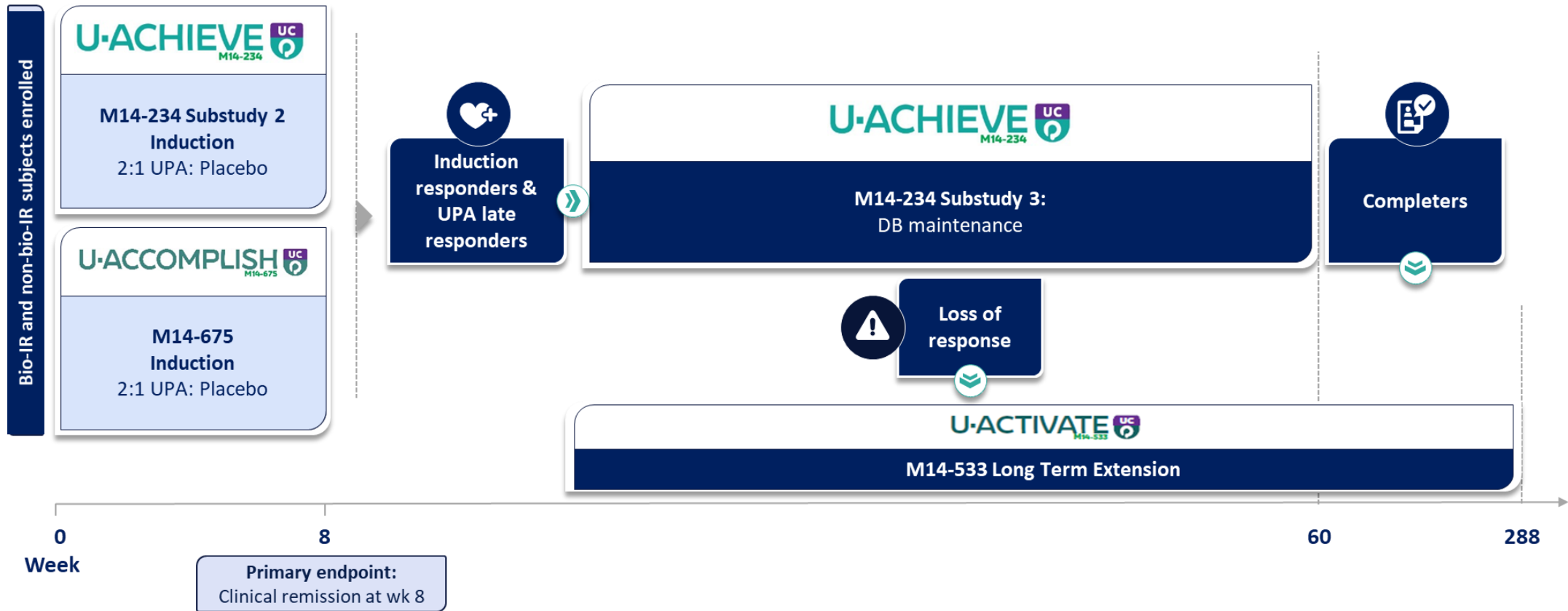
§Excluding non-melanoma skin cancer.

¶Transient ischemic attack was reported in one patient and was reported as both arterial thrombosis and a cerebrovascular event.

Brian G Feagan *et al.* Lancet 2021; 397: 2372–84



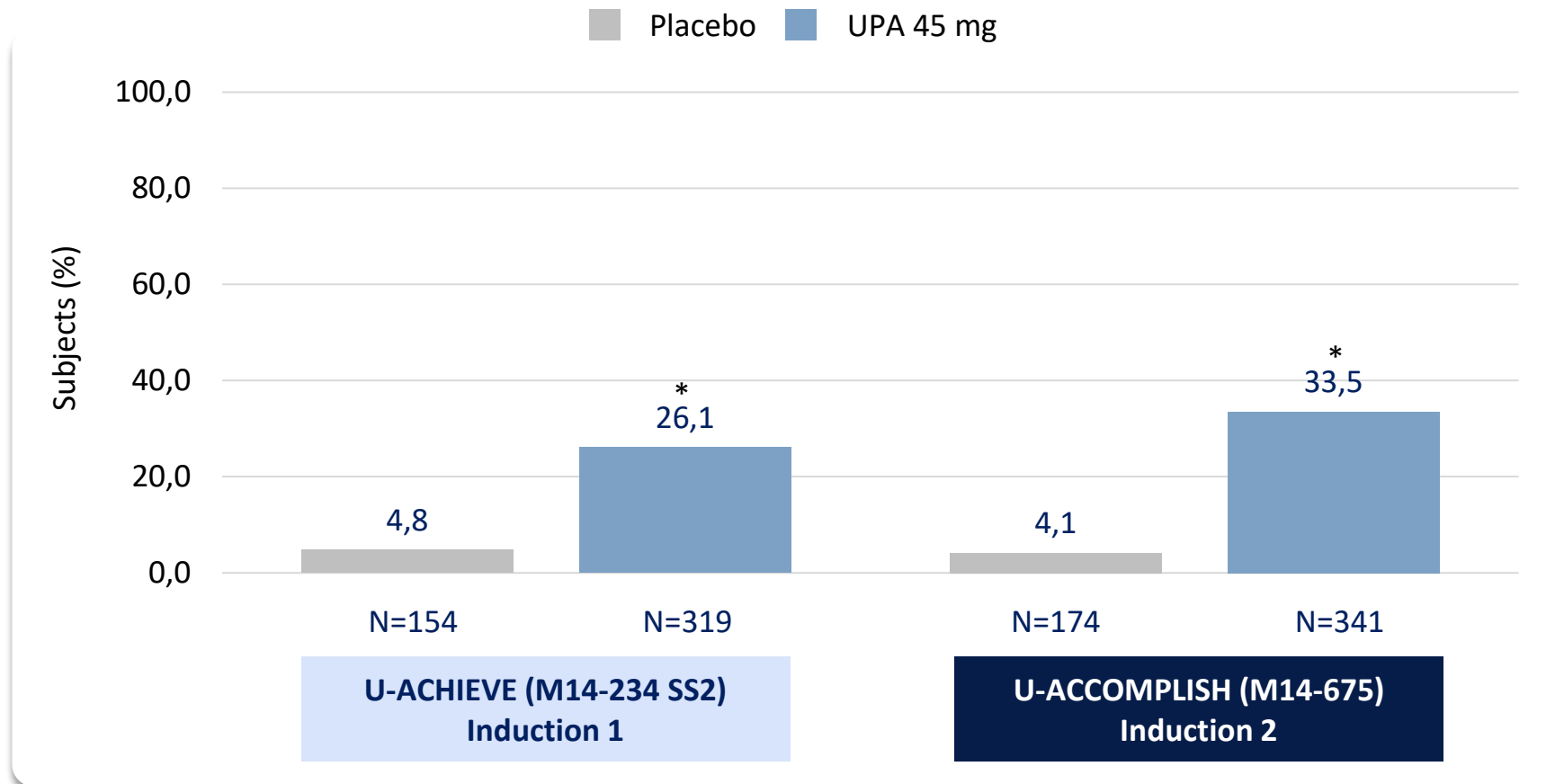
# Upadacitinib UC Phase 3 Program



Bio-IR, subjects with inadequate response, loss of response, or intolerance to biologic therapy; non-bio-IR, subjects with inadequate response, loss of response, or intolerance to conventional therapy; DB, double-blind; UPA, upadacitinib; wk, week.

Silvio Danese *and all.* ECCO 2021, OP24  
 Séverine Vermeire *and all.* ECCO 2021, OP23,

# Upadacitinib - Clinical remission at Week 8



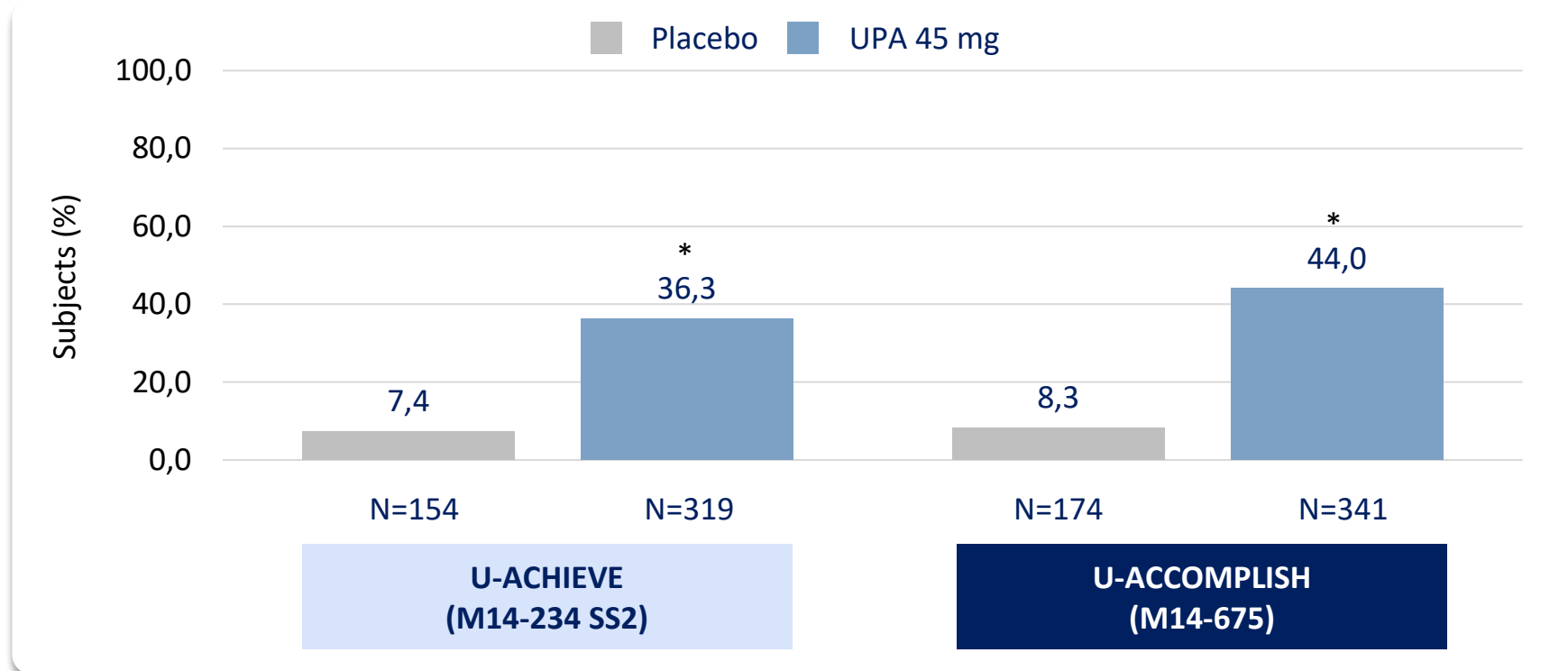
\* p < 0.001 vs placebo

**Clinical Remission:** Adapted Mayo score  $\leq 2$ , with SFS  $\leq 1$  and not greater than baseline, RBS of 0, and endoscopic subscore  $\leq 1$ , ES, endoscopic subscore; RBS, rectal bleeding subscore; SFS, stool frequency subscore; UPA, upadacitinib

Silvio Danese *and all.* ECCO 2021, OP24  
Séverine Vermeire *and all.* ECCO 2021, OP23,

# Upadacitinib - Endoscopic Improvement at Week 8

## Endoscopic Improvement



\* p< 0.001 vs placebo

**Endoscopic Improvement:** Mayo endoscopic subscore ≤ 1

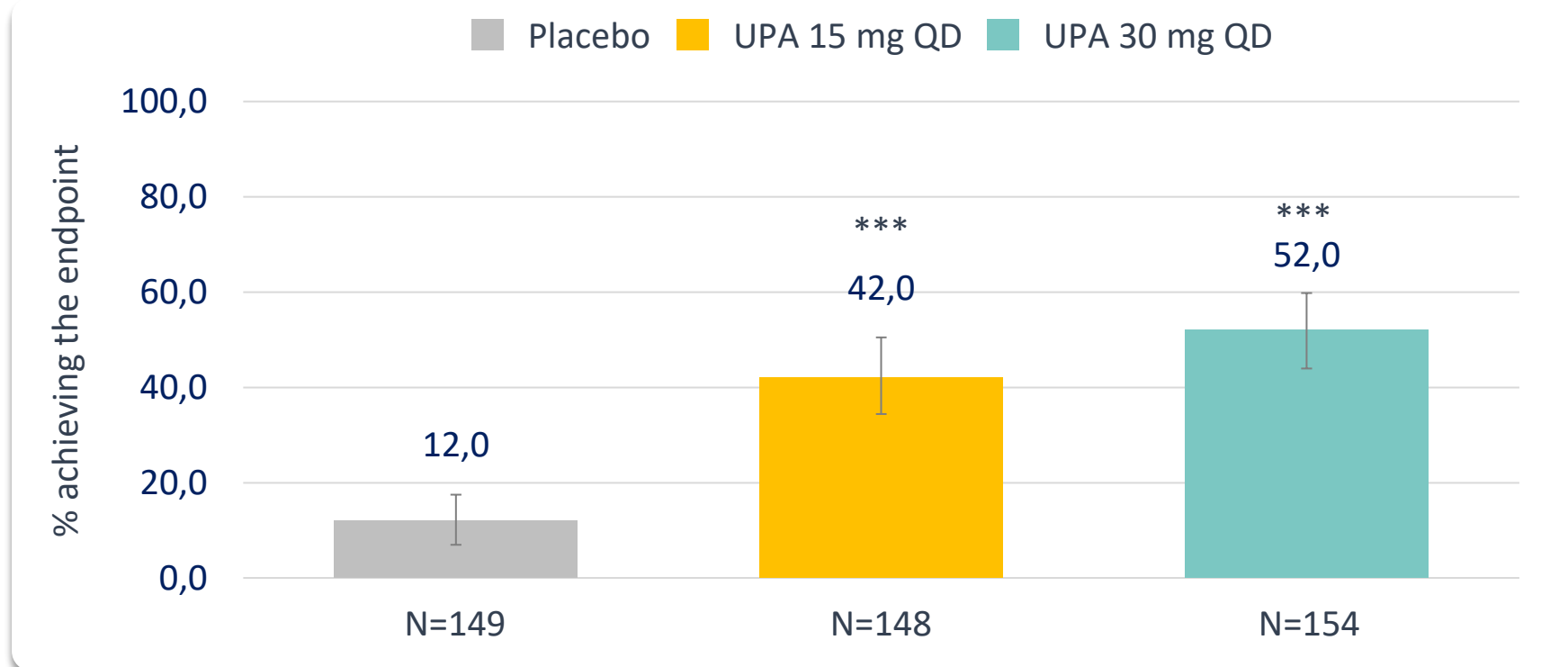
Evidence of friability during endoscopy in subjects with otherwise "mild" endoscopy activity will confer an endoscopic subscore of 2  
UPA, upadacitinib

Silvio Danese *and all.* ECCO 2021, OP24  
Séverine Vermeire *and all.* ECCO 2021, OP23,



# Upadacitinib - Clinical Remission at Week 52

## Clinical Remission per Adapted Mayo Score\*

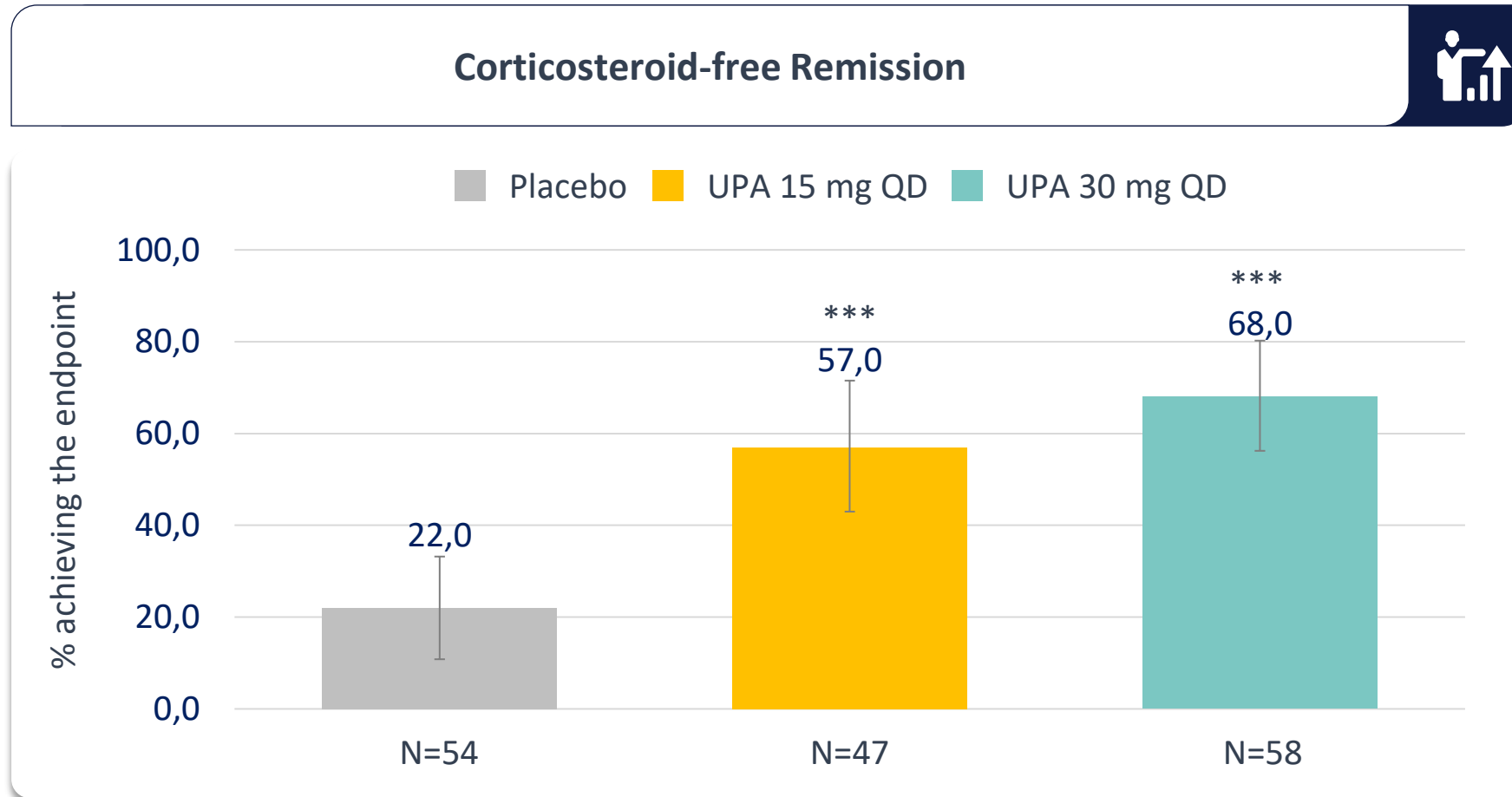


\*\*\* p<0.001

\*Clinical remission per Adapted Mayo Score defined as: Adapted Mayo score  $\leq 2$ , with SFS  $\leq 1$  and not greater than baseline, RBS of 0, and endoscopic subscore  $\leq 1$   
QD, once daily; UPA, upadacitinib

Communiqué de presse AbbVie du 29/06/2021

# Upadacitinib - Corticosteroid-Free Clinical Remission at Week 52



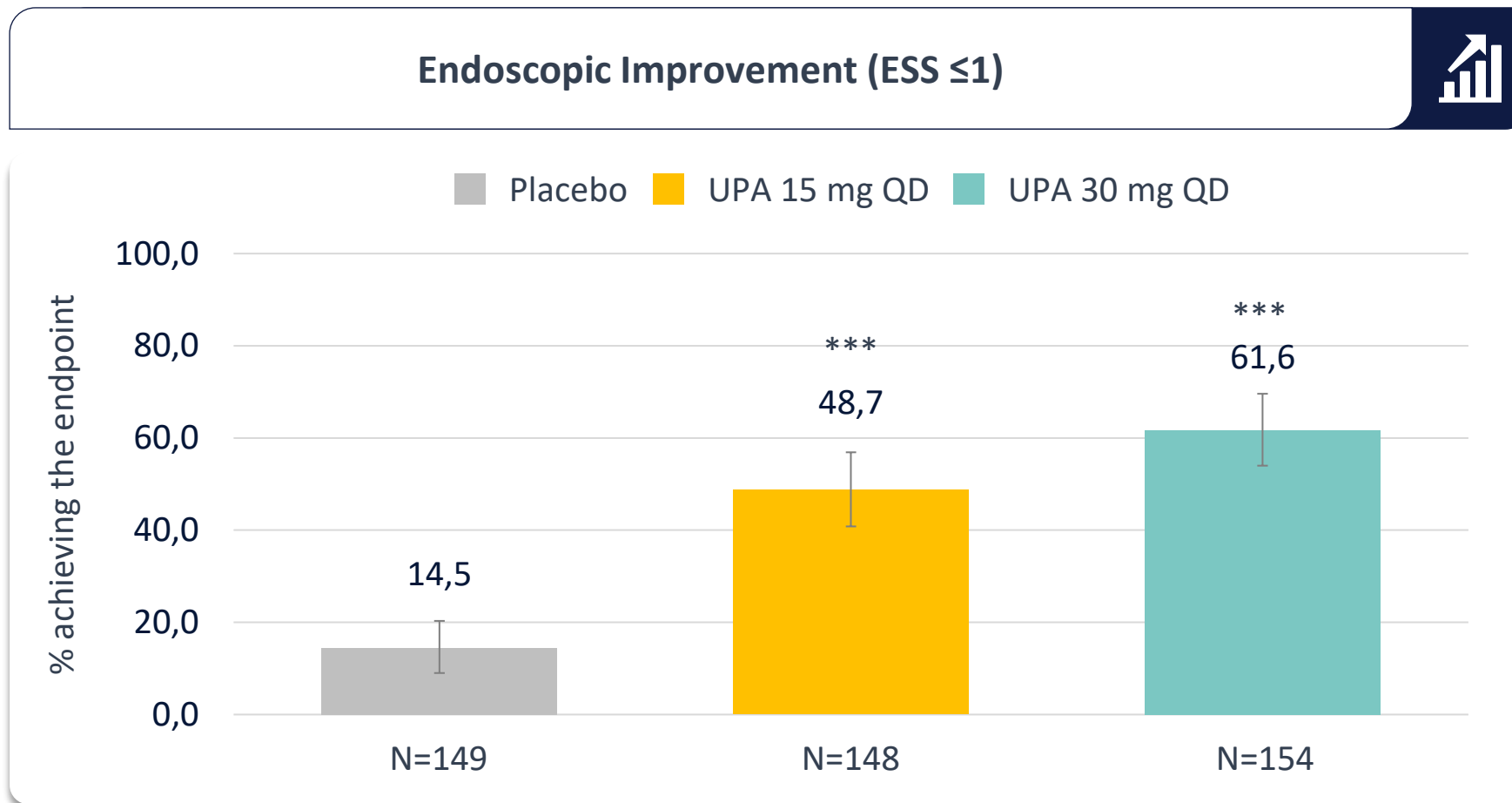
\*\*\* p<0.001

\*Corticosteroid-free clinical remission defined as: Clinical remission (per adapted Mayo score) at Week 52 and corticosteroid free  $\geq$  90 days prior to the visit among induction remitters  
QD, once daily; UPA, upadacitinib

Communiqué de presse AbbVie du 29/06/2021



# Upadacitinib - Endoscopic Improvement at Week 52



\*\*\* p<0.001

Endoscopic improvement defined as: endoscopic subscore ≤ 1  
ESS, endoscopic subscore; QD, once daily; UPA, upadacitinib

Communiqué de presse AbbVie du 29/06/2021



28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# Upadacitinib - Safety at Week 52

TEAEs	Placebo	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD
Adverse event (AE), events/100 PYs	26.1	16.0	13.8
Infections, events/100 PYs	7.5	6.2	3.9
AE leading to discontinuation of study drug, events/100 PYs	24.3	7.6	7.9
Malignancy excluding NMSC, # events	1	1	2
Gastrointestinal perforation, # events	1	0	0
Adjudicated MACE, # events	1	0	1
Adjudicated VTEs, # events*	0 <sup>†</sup>	2	2
Death, # events	0	0	0

\*VTEs included: two events of PE in the UPA 15 mg group and two events of DVT in the UPA 30 mg group

<sup>†</sup>One ovarian vein thrombosis was reported in the placebo group; however, this is not included as VTE, which is defined as DVT or PE

N=746 patients evaluated for safety

PY, patient years

Most common adverse events observed in the UPA groups during the 52-week study were nasopharyngitis, exacerbation of UC and blood creatine phosphokinase (CPK) increase

DVT, deep vein thrombosis; MACE, major adverse cardiovascular event; PE, pulmonary embolism; QD, once daily; TEAE, treatment-emergent adverse event; UC, ulcerative colitis; UPA, upadacitinib; VTE; venous thrombotic event

Communiqué de presse AbbVie du 29/06/2021



28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# Meta-analyse en réseaux de toutes les biothérapies et petites molécules dans la RCH !!!

Indirect comparison of endoscopic improvement/clinical remission induction

Upadacitinib 45 mg QD	2.70 (1.18-6.20)	4.49 (2.18-9.24)	6.15 (2.98-12.72)	2.84 (1.28-6.31)	2.92 (1.31-6.51)	3.99 (2.03-7.84)	3 (1.32-6.82)	5.43 (2.82-10.42)	2.48 (1.27-4.83)	9.54 (5.45-16.69)	
3.04 (1.61-5.74)	Ozanimod 1 mg QD	1.65 (0.77-3.55)	2.27 (1.05-4.89)	1.05 (0.45- 2.41)	1.07 (0.46- 2.49)	1.47 (0.72- 3.02)	1.10 (0.47- 2.61)	2 (1-4.02)	0.91 (0.45-1.86)	3.52 (1.91-6.49)	CLINICAL REMISSION
2.91 (1.19-7.10)	0.95 (0.38- 2.36)	Filgotinib 200 mg QD	1.37 (0.71-2.62)	0.63 (0.30-1.31)	0.65 (0.31- 1.35)	0.89 (0.49- 1.60)	0.66 (0.31- 1.42)	1.21 (0.68- 2.12)	0.55 (0.31-0.99)	2.12 (1.34-3.35)	
5.96 (2.35-15.14)	1.96 (0.76- 5.03)	2.04 (0.66-6.33)	Filgotinib 100 mg QD	0.46 (0.22-0.95)	0.47 (0.22- 0.99)	0.64 (0.35- 1.17)	0.48 (0.22- 1.03)	0.88 (0.49- 1.56)	0.40 (0.22-0.72)	1.54 (0.97-2.45)	
3.05 (1.68-5.51)	1 (0.54-1.84)	1.04 (0.43-2.50)	0.51 (0.20-1.27)	Tofacitinib 10 mg BID	1.02 (0.45- 2.30)	1.40 (0.71- 2.77)	1.05 (0.46- 2.41)	1.91 (0.99- 3.69)	0.87 (0.44-1.71)	3.35 (1.90-5.91)	
3.45 (1.90-6.24)	1.13 (0.61- 2.09)	1.18 (0.49-2.83)	0.57 (0.23-1.44)	1.13 (0.64-1.99)	Ustekinumab 6 mg/kg	1.36 (0.68- 2.71)	1.02 (0.44- 2.35)	1.85 (0.95- 3.61)	0.85 (0.46-1.67)	3.26 (1.83-5.79)	
4.71 (2.68-8.28)	1.55 (0.86- 2.77)	1.61 (0.68-3.79)	0.79 (0.32-1.93)	1.54 (0.90-2.63)	1.36 (0.79- 2.33)	Vedolizumab 300 mg	0.75 (0.37- 1.52)	1.35 (1-1.83)	0.62 (0.37-1.04)	2.38 (1.64-3.47)	
4.52 (2.55-8.01)	1.48 (0.82- 2.68)	1.54 (0.65-3.65)	0.75 (0.30-1.86)	1.48 (0.86-2.55)	1.31 (0.76- 2.26)	0.95 (0.57- 1.60)	Golimumab 200/100 mg	1.80 (0.90- 3.59)	0.82 (0.41-1.66)	3.17 (1.74-5.79)	
5.56 (3.33-9.26)	1.82 (1.07- 3.11)	1.90 (0.84-4.32)	0.93 (0.39-2.21)	1.82 (1.12-2.94)	1.61 (1-2.60)	1.17 (0.75- 1.83)	1.23 (0.78- 1.93)	Adalimumab 160/80 mg	0.45 (0.27-0.74)	1.75 (1.25-2.45)	
2.73 (1.62-4.61)	0.90 (0.52- 1.54)	0.93 (0.41-2.14)	0.45 (0.19-1.09)	0.89 (0.55-1.46)	0.79 (0.48- 1.29)	0.58 (0.36- 0.91)	0.60 (0.38- 0.96)	0.49 (0.33- 0.72)	Infliximab 5 mg/kg	3.84 (2.67-5.50)	
8.23 (5.32-12.75)	2.70 (1.70- 4.29)	2.82 (1.30-6.12)	1.38 (0.60-3.14)	2.71 (1.18-4.02)	2.38 (1.59- 3.56)	1.74 (1.22- 2.49)	1.82 (1.25- 2.63)	1.48 (1.13- 1.93)	3 (2.26-3.99)	Placebo	
ENDOSCOPIC IMPROVEMENT											

Olivera P et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021. (Révisions mineures)

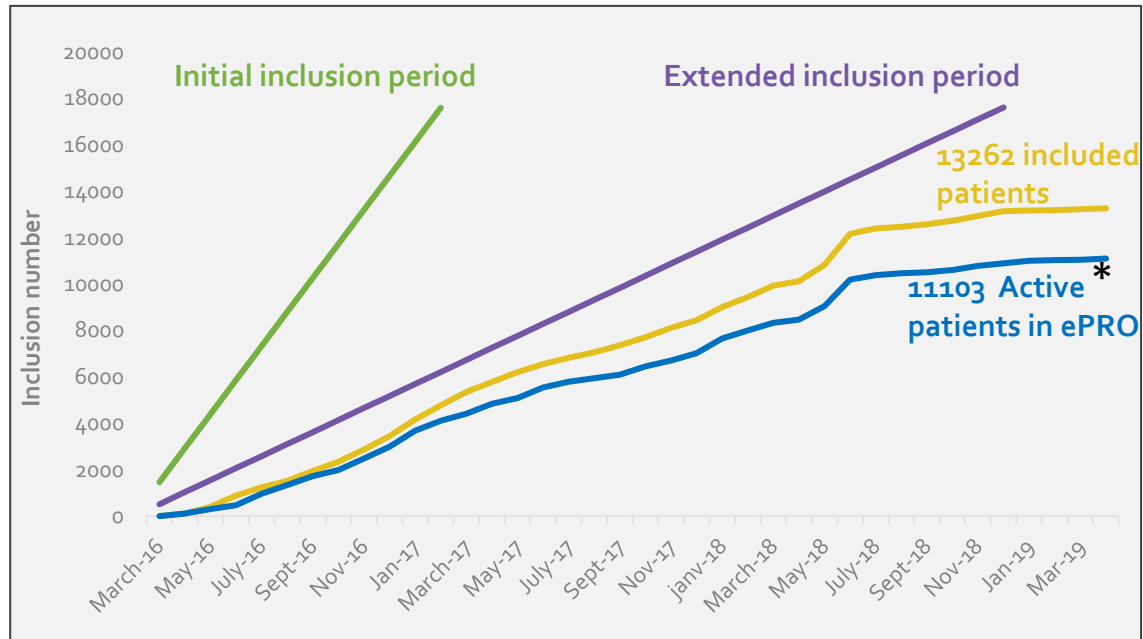
# AEs of JAK inhibitors in IBD clinical trials: tofacitinib versus JAK1 inhibitors

	Tofacitinib vs. Placebo (OCTAVE Sustain W52)	Filgotinib vs. Placebo (FITZROY W20)	Upadacitinib vs. Placebo (CELEST W16)
Any adverse event	72%-80% vs. 75%	75% vs. 67%	76%-83% vs. 73%
Serious AEs	5%-6% vs. 7%	9% vs. 4%	8%-20% vs. 5%
AEs leading to discontinuation	9%-10% vs. 19%	18% vs. 9%	3%-14% vs. 14%
Serious infections	0.5%-1% vs. 1%	3% vs. 0%	0%-8% vs. 0%
Herpes Zoster	13 patients	1 patient	1 patient
CV events	2 patients	NA	2 patients
Malignancy	3 patients	NA	1 patient
GI perforations	1 patient (OCTAVE induction 1)	NA	2 patients

Adapté de William Sandborn *and all.* N Engl J Med 2017; Séverine Vermaire *and all.* Lancet 2017; 389: 266–75; William Sandborn *and all.* Gastroenterology 2020;158:2123–2138

# I-CARE: Ibd CAncer and seRious infections in Europe

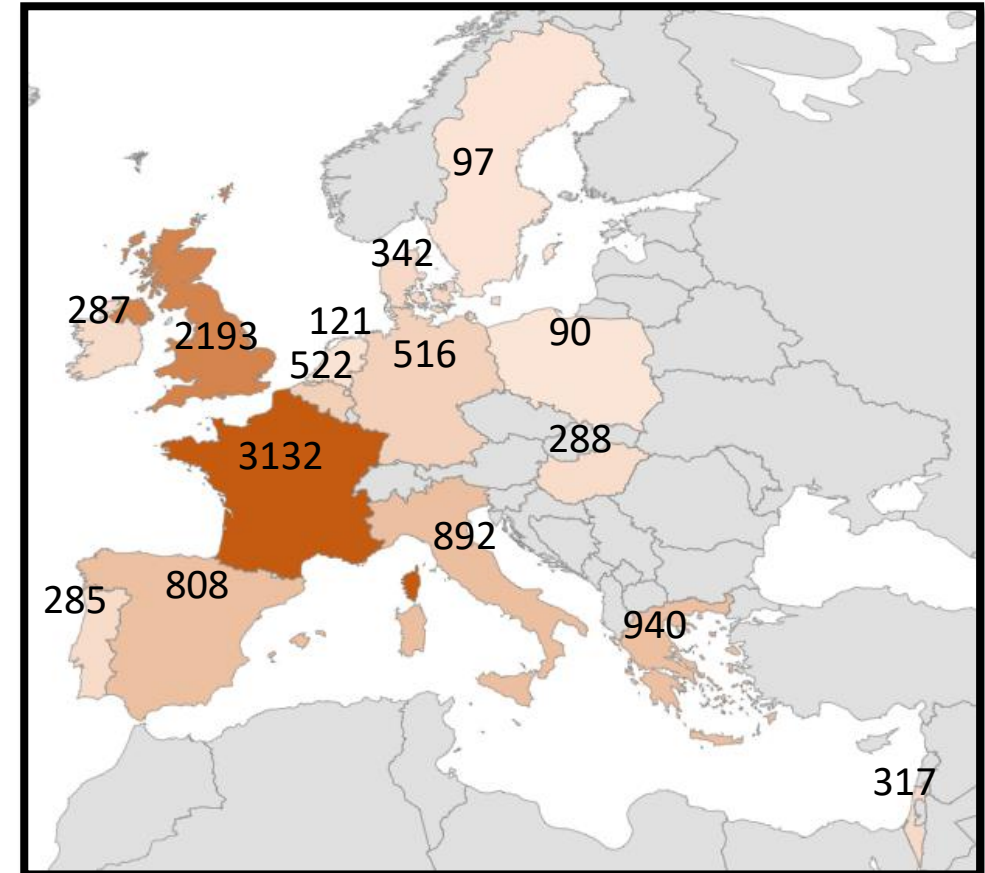
## Inclusion



\*10830 assessable patients

**MARCH 2019: RECRUITMENT COMPLETED!**

## Patients per country



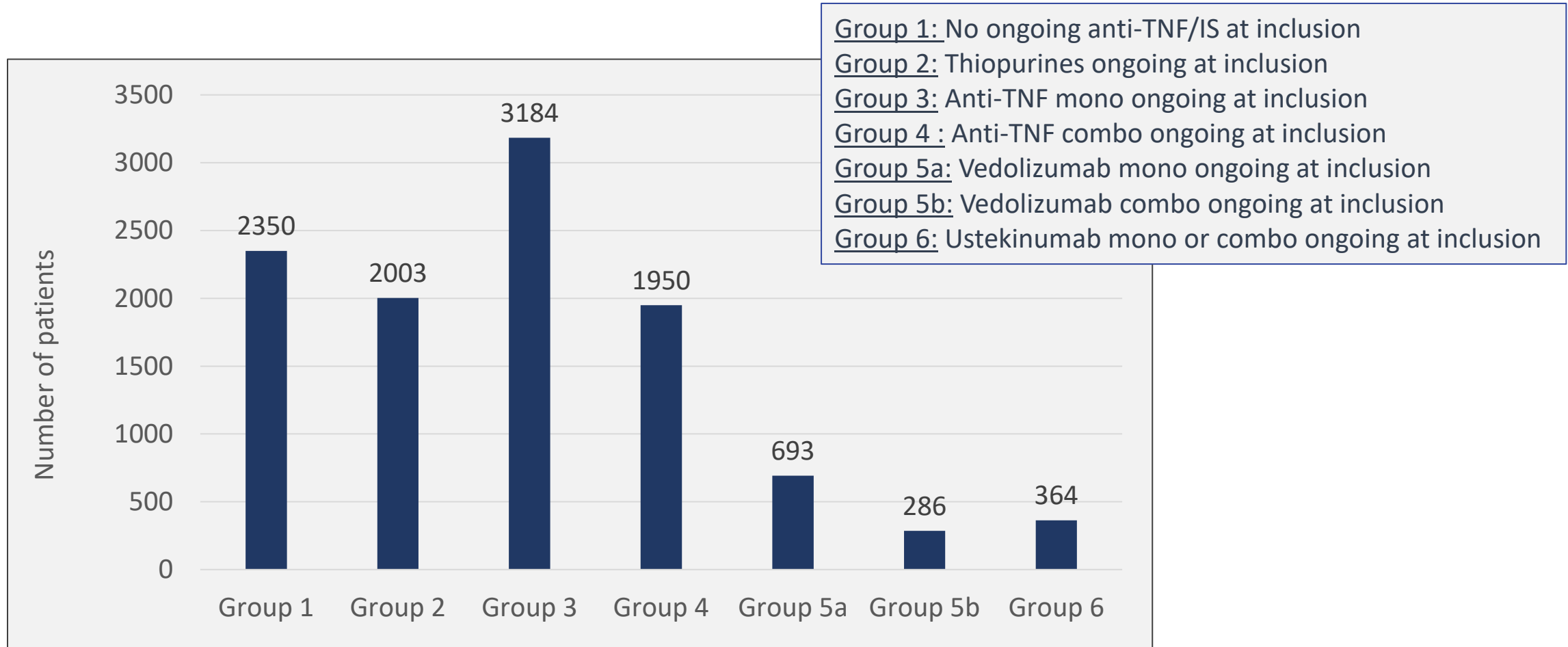
ECCO'20 Vienna Congress - Speaker: Prof. Laurent Peyrin-Biroulet  
<https://www.icare-ibd.com/i-care-presentation/>



**28 et 29 SEPTEMBRE 2021**

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# I-CARE: PATIENTS PER GROUP



Group 1: No ongoing anti-TNF/IS at inclusion  
Group 2: Thiopurines ongoing at inclusion  
Group 3: Anti-TNF mono ongoing at inclusion  
Group 4 : Anti-TNF combo ongoing at inclusion  
Group 5a: Vedolizumab mono ongoing at inclusion  
Group 5b: Vedolizumab combo ongoing at inclusion  
Group 6: Ustekinumab mono or combo ongoing at inclusion

\*based on 10830 patients

ECCO'20 Vienna Congress - Speaker: Prof. Laurent Peyrin-Biroulet  
<https://www.icare-ibd.com/i-care-presentation/>



# CONCLUSIONS

---

Les inhibiteurs sélectifs de JAK sont au moins aussi efficaces que le tofacitinib

Moins de zonas avec les JAK sélectifs

Moins de thromboses et cancers avec les JAK sélectifs?

Besoin de données post-marketing type ICARE

Questions pour Jean :

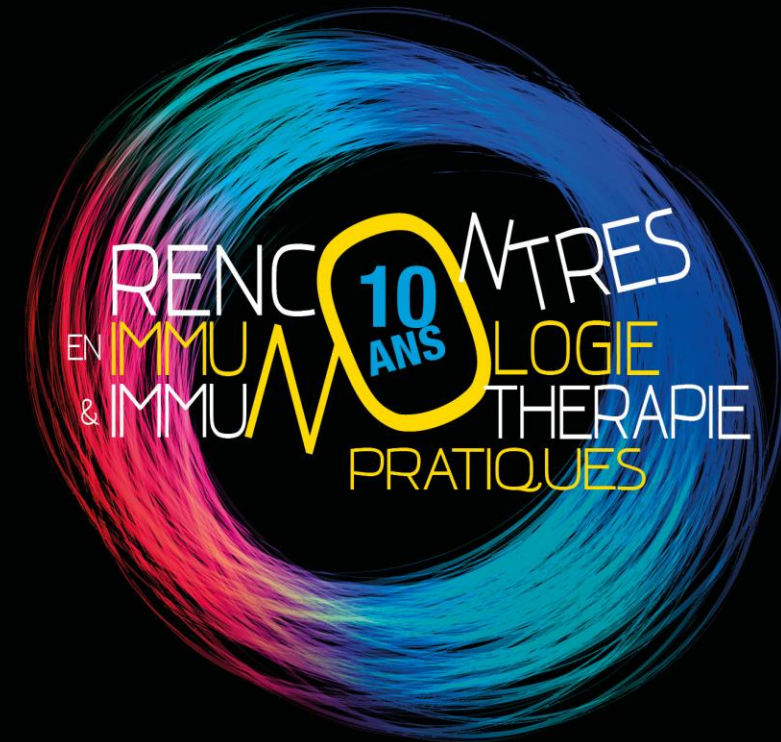
- Quid du bénéfice /risque de chaque JAK en rhumatologie?
- Et comment choisis-tu?



# Les JAK inhibiteurs

## L'expérience en rhumatologie

### *Etat de l'art et perspectives*



**Jean Sibia**

**Rhumatologie, CHU de Strasbourg**

**Centre national de référence "Maladies auto-immunes systémiques rares"**

**Laboratoire d'ImmunoRhumatologie Moléculaire, INSERM UMR S1109**

**Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) OMICARE**

**Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS)**

**28 et 29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

**28 et 29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



# Liens d'intérêts

- Intérêts financiers : non
- Liens durables ou permanents : non
- Interventions ponctuelles (expertises, conseils, symposiums, études cliniques, formations) : Roche, Chugai, Bristol-Myers Squibb, UCB, GSK, LFB, Actelion, Pfizer, MSD, Novartis, Amgen, Abbvie, Sandoz, Gilead, Lilly, Sanofi Genzyme, Janssen, Mylan, Galapagos, Sobi
- Intérêts indirects (subvention de recherche) : Roche, Pfizer, MSD, BMS



# L'immunomodulation : nous venons de loin !

## *La Préhistoire*

- Radiothérapie hémicorporelle
- Drainage du canal thoracique

## → *Le Moyen-Age*

- Les "grands" immunosuppresseurs  
(chlorambucil, azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate)

## → *1492 de l'immunothérapie*

- Les corticoïdes

## → *La Renaissance*

- Les "nouveaux" immunosuppresseurs  
(ciclosporine, acide mycophénolate, léflunomide)

## → *La révolution des biothérapies*

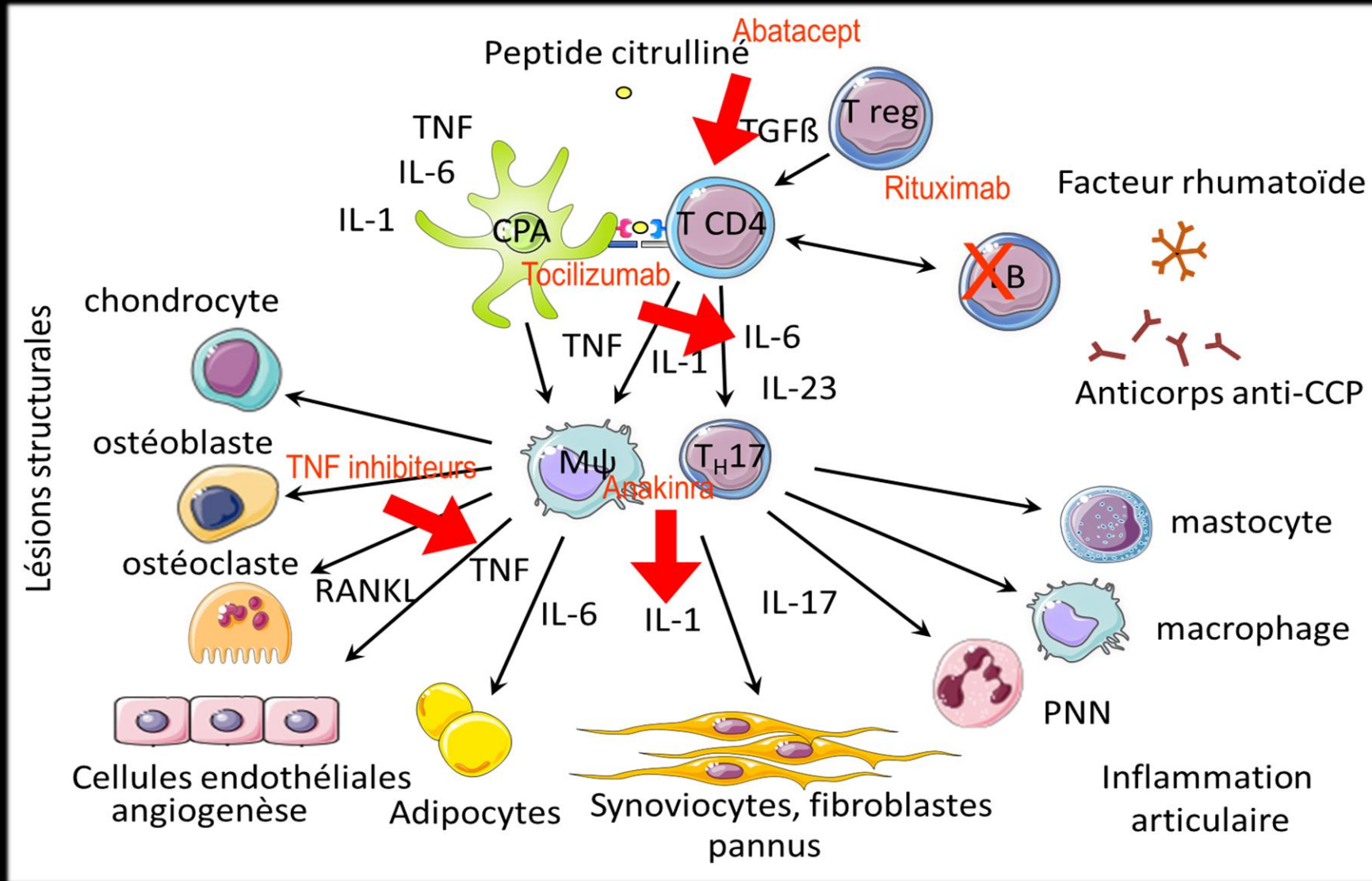
- Anti-cytokine (anti-TNF, anti-IL-1  $\beta$ )
- Anti-cellule (rituximab, abatacept)

## → *Demain*

- La vaccination peptidique
- Les aphérèses spécifiques
- L'inhibition ciblée d'une molécule intracellulaire



# La synovite "immunologique" de la PR

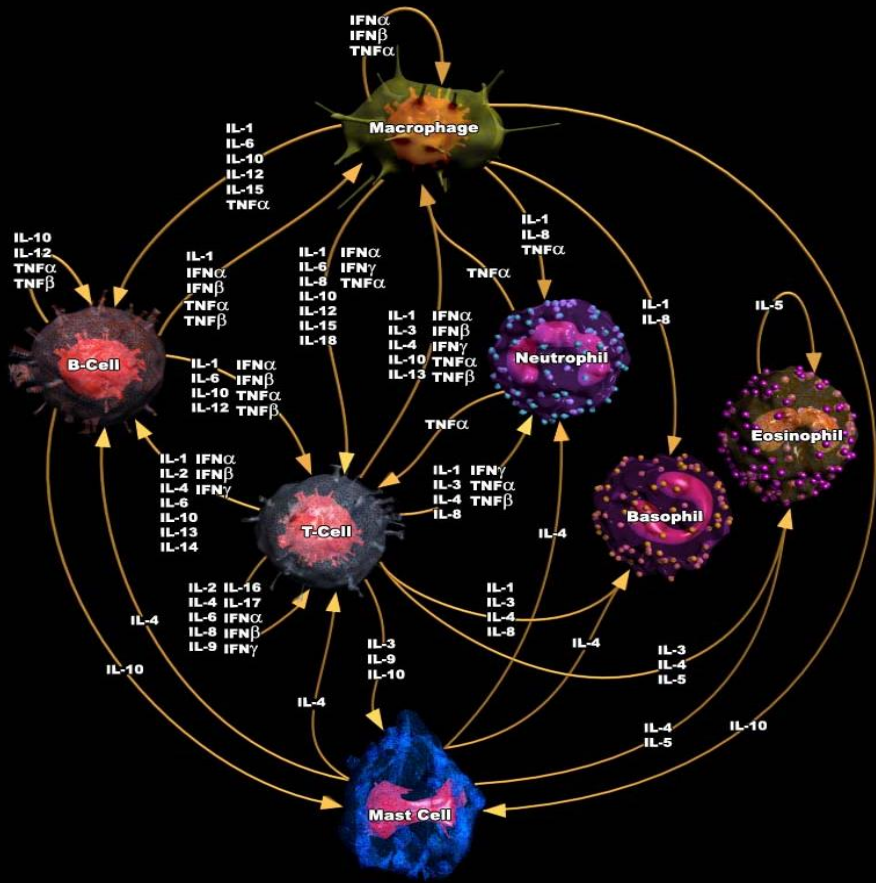


28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



# Pour lutter contre une inflammation chronique inadaptée : inhiber ou bloquer les acteurs de l'inflammation



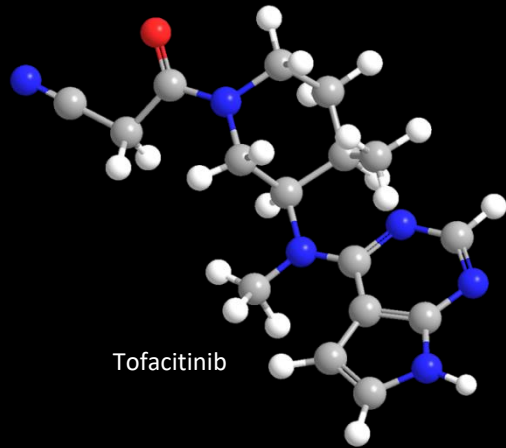
Analyte	Serum (pg/ml)		CSF (pg/ml)	
	Control (n = 20)	Group 1 (n = 8)	Control (n = 12)	Group 1 (n = 8)
IL-1a	2.9 ± 0.3	3.5 ± 0.6	1.5 ± 0.2	3.7 ± 2.1
IL-1b	7.6 ± 1.4	5.6 ± 2.5	38.0 ± 5.3	11.6 ± 4.3**
IL-2RA	22.8 ± 3.2	25.1 ± 6.2	16.6 ± 1.9	37.9 ± 6.3**
IL-1RA	19.5 ± 4.4	13.1 ± 8.4	11.2 ± 1.0	100.8 ± 16.8
IL-2	138.8 ± 18.5	124.3 ± 36.1	49.2 ± 5.9	26.7 ± 2.8**
IL-3	34.8 ± 8.2	24.1 ± 11.2	33.4 ± 3.5	20.4 ± 1.5**
IL-4	23.2 ± 4.4	22.1 ± 5.8	3.8 ± 0.8	10.0 ± 2.0**
IL-5	156.7 ± 36.9	124.4 ± 74.9	74.8 ± 10.0	27.2 ± 3.1**
IL-6	103.4 ± 9.9	78.9 ± 19.5	121.2 ± 23.3	35.1 ± 3.1**
IL-7	12.6 ± 2.3	7.2 ± 5.3	343.7 ± 93.2	46.5 ± 13.7*
IL-8	60.3 ± 9.8	25.1 ± 13.4	124.1 ± 20.5	15.8 ± 2.2**
IL-9	23.6 ± 2.5	26.4 ± 2.4	58.0 ± 11.2	84.7 ± 11.1
IL-10	163.9 ± 37.5	202.2 ± 69.5	9.3 ± 0.9	9.8 ± 1.4
IL-12(p40)	82.3 ± 6.2	144.3 ± 12.2**	131.4 ± 17.7	214.1 ± 24.5*
IL-12(p70)	361.9 ± 61.5	302.6 ± 110.6	33.6 ± 3.9	34.1 ± 4.6
IL-13	12.1 ± 2.3	15.7 ± 2.6	3.6 ± 4.5	2.6 ± 0.9
IL-15	26.1 ± 12.9	28.9 ± 8.7	36.4 ± 5.9	28.1 ± 3.7
IL-16	179.4 ± 37.9	108.3 ± 74.2	64.6 ± 6.9	53.6 ± 9.5
IL-17	371.1 ± 54.6	322.4 ± 50.4	119.5 ± 31.5	154.3 ± 33.5
IL-18	7.9 ± 2.3	21.7 ± 14.2	5.2 ± 0.7	64.2 ± 57.5
CCL2	498.9 ± 83.0	457.6 ± 111.3	521.2 ± 66.6	391.8 ± 71.7
CCL3	101.0 ± 15.9	62.7 ± 23.8	11.9 ± 2.4	13.5 ± 2.8
CCL4	139.4 ± 23.8	92.8 ± 13.7	75.7 ± 11.2	41.5 ± 5.3*
CCL5	377.4 ± 41.6	787.5 ± 50.5**	16.5 ± 6.4	119.7 ± 27.5*
CCL7	1,210 ± 160	2,080 ± 180	0.3 ± 0.1	13.1 ± 9.8
CCL11	777.4 ± 165.0	838.7 ± 262.4	19.9 ± 2.1	45.0 ± 12.7
CCL27	168.2 ± 11.1	171.9 ± 17.0	0.2 ± 0.1	92.2 ± 44.8*
CXCL1	44.4 ± 8.2	94.8 ± 9.5	8.8 ± 1.7	98.4 ± 80.0
CXCL9	124.7 ± 14.8	85.0 ± 25.3	35.5 ± 4.2	76.3 ± 24.3
CXCL10	720.9 ± 102.6	705.2 ± 96.9	509.5 ± 69.3	2,113.8 ± 1,082.2
CXCL12	58.6 ± 9.3	48.3 ± 10.0	21.7 ± 3.5	46.5 ± 11.9
FGF	109.3 ± 19.8	103.0 ± 23.6	113.8 ± 25.0	114.3 ± 20.0
G-CSF	43.9 ± 7.7	30.9 ± 11.1	96.4 ± 14.5	64.6 ± 17.6
GM-CSF	117.9 ± 22.4	103.6 ± 25.9	134.6 ± 24.0	356.8 ± 27.6
HGF	57.0 ± 12.9	78.2 ± 6.1	205.0 ± 16.1	172.1 ± 41.7
IFN $\alpha$	26.5 ± 1.4	23.6 ± 2.8	44.9 ± 6.6	30.7 ± 1.2
IFN $\gamma$	134.2 ± 33.9	88.5 ± 37.2	102.2 ± 28.6	236.6 ± 33.0**
LIF	26.0 ± 3.0	48.4 ± 23.0	2.5 ± 0.3	2.9 ± 0.7
M-CSF	28.1 ± 5.1	107.0 ± 8.1***	71.5 ± 8.0	51.4 ± 12.2
MIF	175.0 ± 31.2	268.5 ± 41.5	40.7 ± 7.6	248.6 ± 63.1**
NGF-b	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.9 ± 0.3
PDGF-bb	1,046.3 ± 131.4	1,060.7 ± 198.3	14.2 ± 4.4	25.3 ± 13.7
SCF	40.6 ± 3.5	47.6 ± 5.9	9.0 ± 0.9	19.1 ± 5.2
SCGF-b	715.3 ± 125.1	625.5 ± 121.4	5,699.9 ± 804.5	5,606.2 ± 1,355.4
TNF $\beta$	2.1 ± 0.2	3.5 ± 0.3*	0.5 ± 0.1	2.3 ± 0.7**
TRAIL	10.7 ± 1.9	25.7 ± 4.2*	3.2 ± 0.3	15.7 ± 4.1**
TNF $\alpha$	27.3 ± 5.5	27.0 ± 10.8	5.3 ± 1.4	2.1 ± 1.7
VEGF	36.2 ± 4.8	37.2 ± 7.9	120.1 ± 30.4	102.5 ± 7.4

©2008 ProteinLounge.com

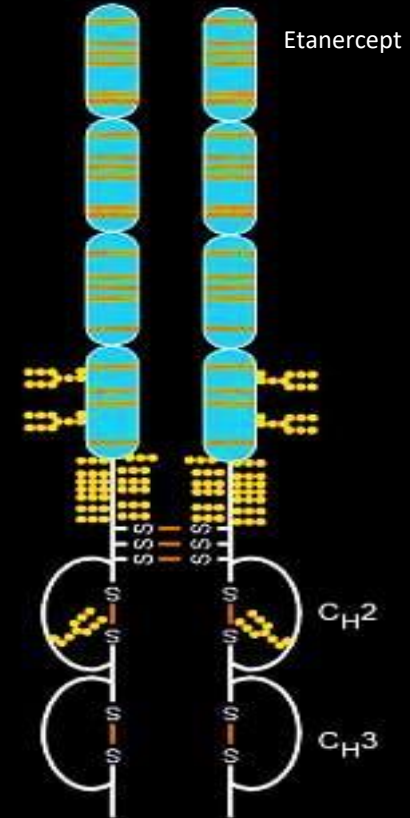
www.biolegend.com

Les cytokines sont produites en quantité extrêmement variable selon un rythme nyctéméral et selon des conditions physiologiques (alimentation, activité) qui modulent leur synthèse → régulation de l'homéostasie.





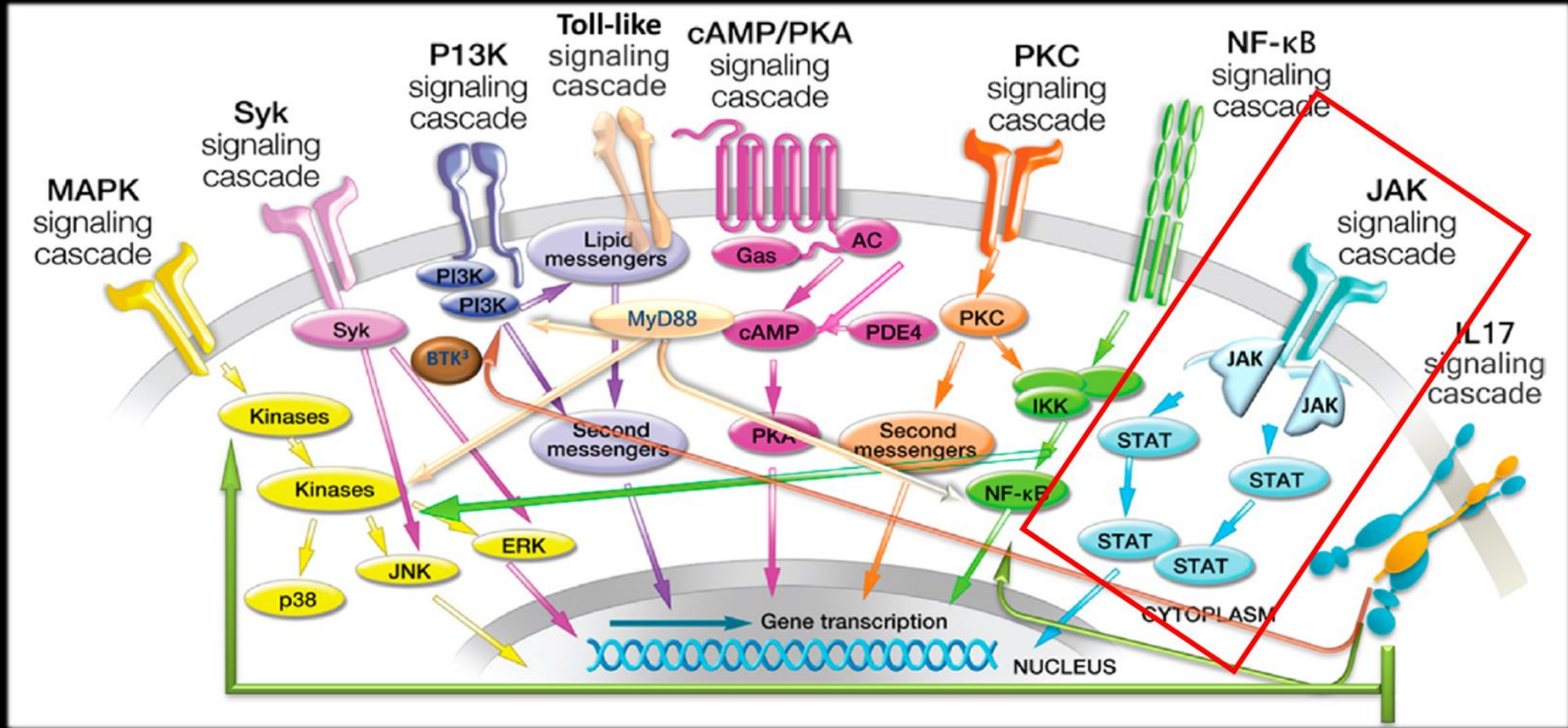
**Une petite molécule chimique  
→ sélectivité chimique faible**



**Une grande molécule biologique  
→ affinité immunologique forte**



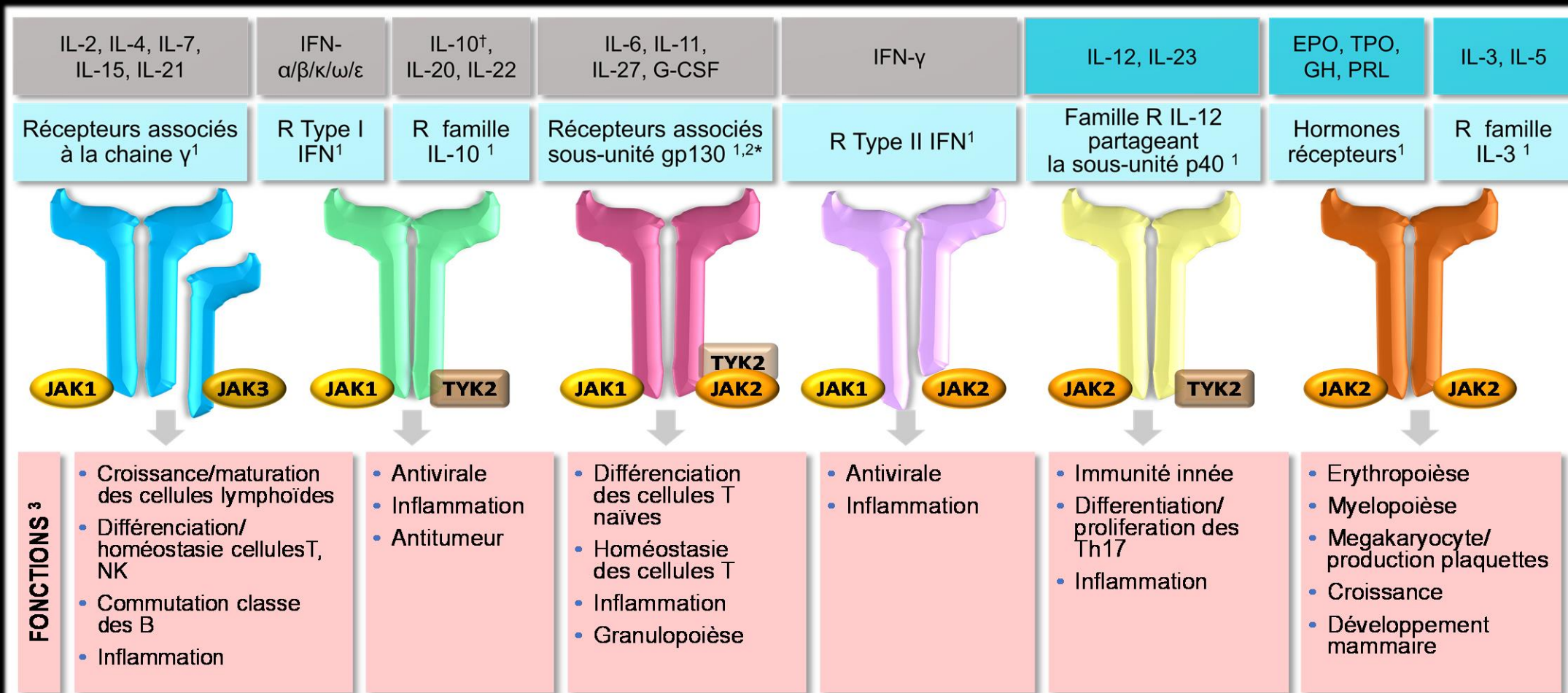
# La sélectivité : c'est possible car la "diversité" de la voie JAK-STAT le permet



Clark et al, J Med Chem 2014



# La sélectivité : intéressant car les dimères JAK/STAT ont des "effets" biologiques différents



\*Type II cytokine receptors such as those for IL-10, IL-19, IL-20, and IL-22 as well as gp130 subunit sharing receptors for IL-6 and IL-11 mainly signal through JAK1, but also associate with JAK2 and TYK2.<sup>2</sup> - <sup>†</sup>IL-10/IL-22 may have pro- or anti-inflammatory activities depending on the cellular environment and/or disease state.<sup>4</sup>

1. O'Sullivan LA, et al. *Mol Immunol.* 2007;44(10):2497-506; 2. Ghoreschi K, et al. *Immunol Rev.* 2009;228:273-287; 3. Vijayakrishnan L, et al. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:25-34; 4. Sanjabi S, et al. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(4):447-453.

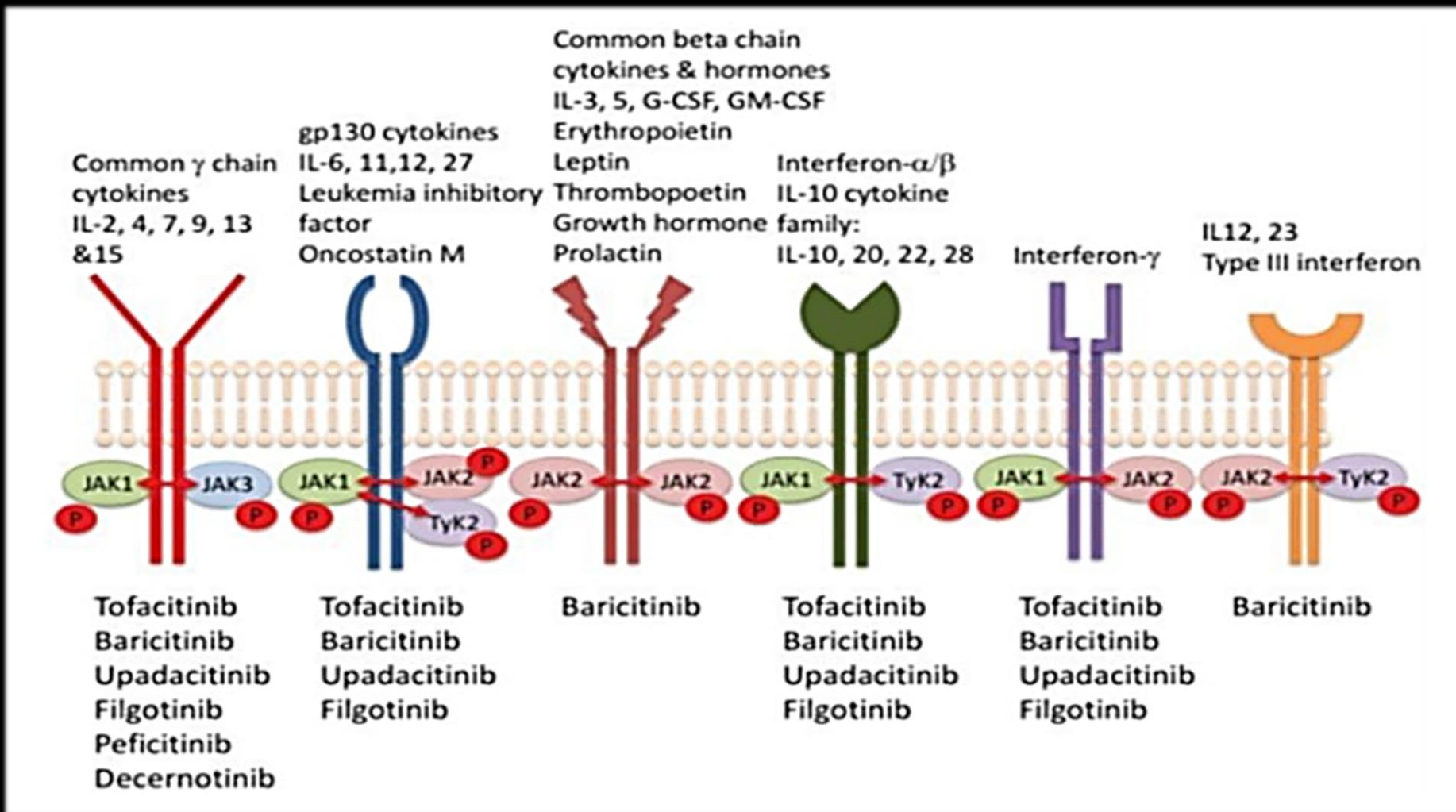
Clark et al, *J Med Chem* 2014

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



# La sélectivité n'est pas un concept théorique mais ce sont des molécules JAKi développées selon ce principe depuis 1995



Nash et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 5;60(Suppl 2):ii31-ii38.

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



# Les JAKi : une efficacité majeure démontrée

## Quels atouts ?

- Des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs "larges"
- ⚠ Une sélectivité qui permet de moduler le rapport bénéfice/risque
- Des effets antalgiques "spécifiques"
- Un maniement aisé : efficacité rapide, T1/2 courte, prise per os
- Une efficacité durable ?
- ⚠ Pas d'étude face-face (JAKi) !

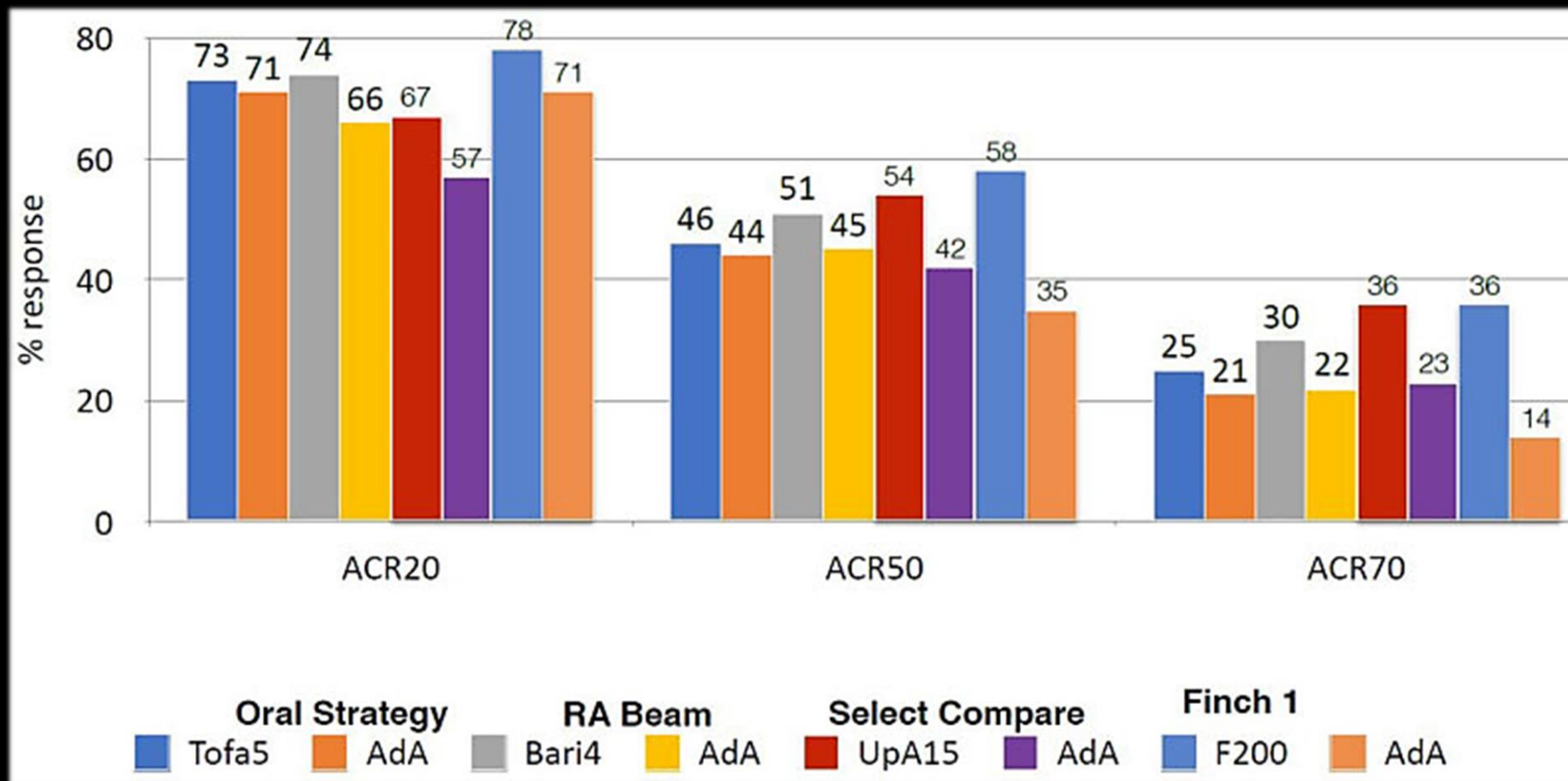


28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# La sélectivité : un concept qui se traduit par une efficacité différente ?

⚠ Pas d'étude comparée "face to face"









Nash et al. Rheumatology (Oxford) . 2021 May 5;60(Suppl 2):ii31-ii38.

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



# Études du plan de développement d'upadacitinib dans la PR

	 SELECT EARLY STUDY	 SELECT COMPARE STUDY	 SELECT MONOTHERAPY STUDY	 SELECT NEXT STUDY	 SELECT BEYOND STUDY	 SELECT CHOICE STUDY
	<b>Patients Naïfs de MTX</b> Signes et symptômes Atteinte structurale M13-545	<b>RI au MTX</b> Signes et symptômes Atteinte structurale M14-465	<b>RI au MTX</b> Signes et symptômes M15-555	<b>RI à un csDMARD</b> Signes et symptômes M13-549	<b>RI à un traitement biologique</b> Signes et symptômes M13-542	<b>RI à un traitement biologique</b> Signes et symptômes M15-925
<b>Type de traitement</b>	Monothérapie	Association	Monothérapie	Association	Association	Association
<b>Contexte</b>	—	MTX	—	csDMARD	csDMARD	csDMARD
<b>Comparateur actif</b>	MTX	adalimumab	MTX	—	—	abatacept
<b>Groupe</b>	1. 7,5 mg 1x/j (Japon) 2. 15 mg 1x/j 3. 30 mg 1x/j 4. MTX	1. 15 mg 1x/j 2. PBO 3. ADA	1. 15 mg 1x/j 2. 30 mg 1x/j 3. MTX	1. 15 mg 1x/j 2. 30 mg 1x/j 3. PBO	1. 15 mg 1x/j 2. 30 mg 1x/j 3. PBO	1. 15 mg 1x/j 2. abatacept
<b>Durée de la période 1</b>	48 semaines	48 semaines	14 semaines	12 semaines	24 semaines	24 semaines
<b>Taille des échantillons</b>	1002	1630	648	661	499	612

Effectif total du programme de phase III : n = ~ 4 990 patients PR

La dose de 30 mg n'a pas l'AMM

Combo, combo thérapie; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; RI, réponse inadéquate; Mono, monothérapie; MTX, methotrexate; PBO, placebo

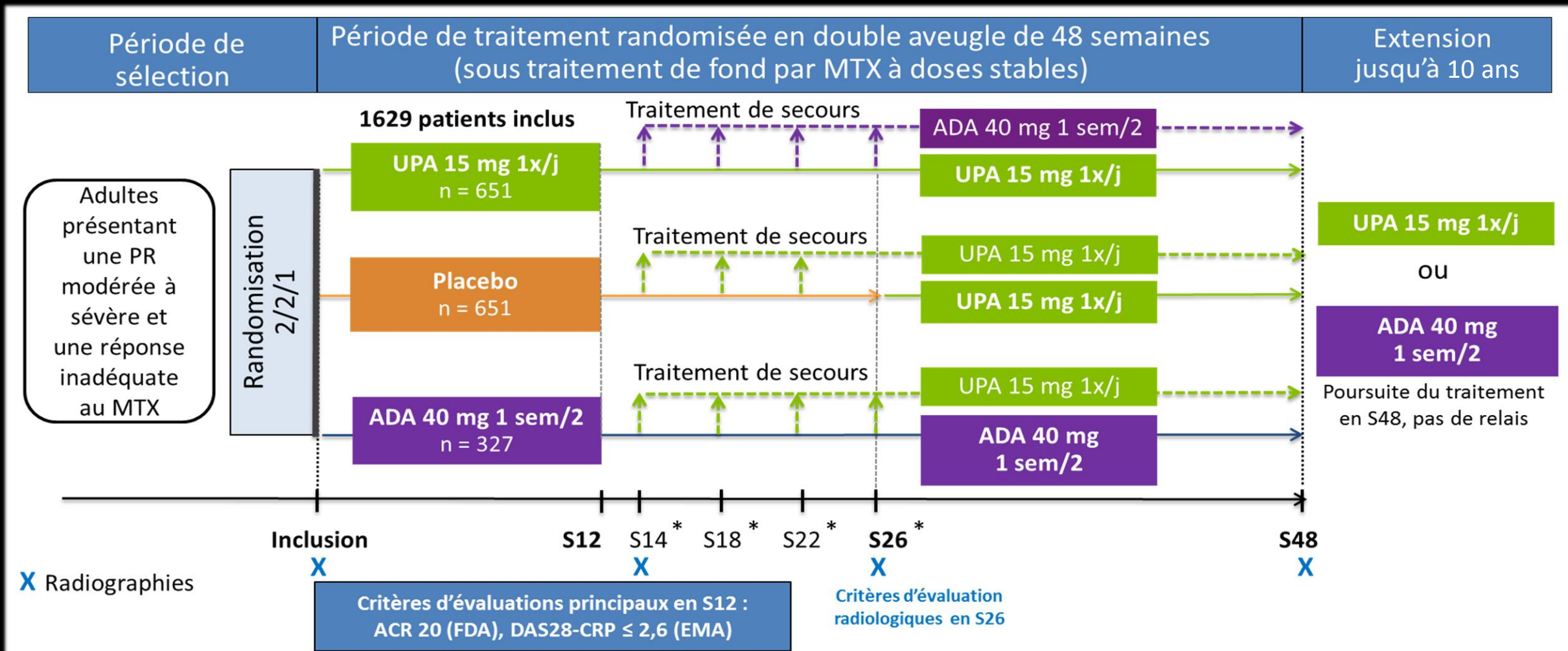
Rubbert-Roth A, et al. EULAR 2020: Abstract SAT0151  
van Vollenhoven et al Arthritis Rheumatol 2020 Jul 8. doi: 10.1002/art.41384.  
Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:1454–1462.  
Gerd R Burmester, Joel M Kremer, Filip Van den Bosch, et al Lancet 2018; 391: 2503–12  
Smolen JS, Pangan AL, P Emery et al Lancet 2019; 393: 2303–11  
Mark C Genovese, Roy Fleischmann, Bernard Combe et al Lancet 2018; 391: 2513–24

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



# SELECT COMPARE : plan de l'étude



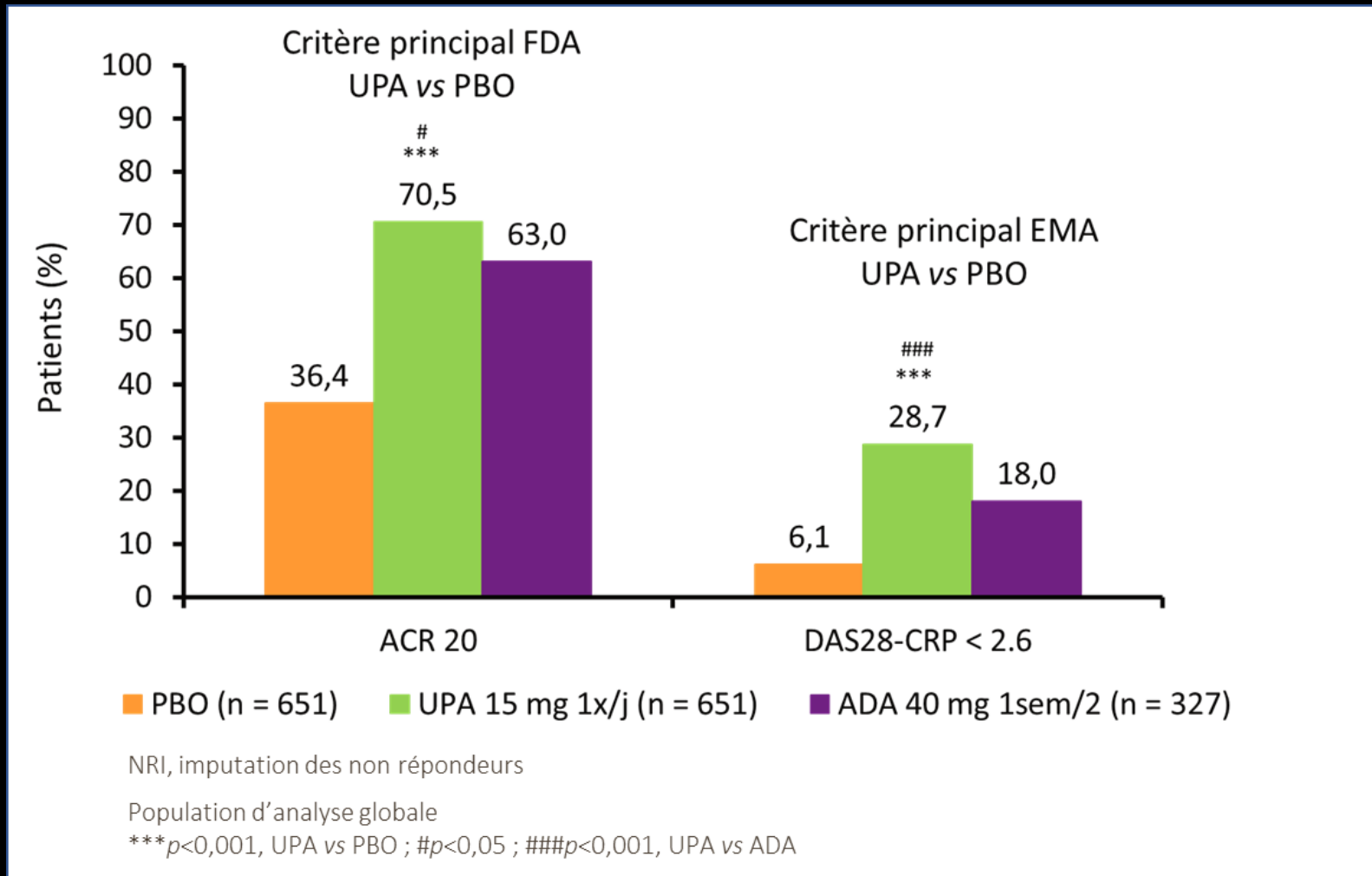
\*Critères d'administration du traitement de secours : En S14, S18 et S22 si < 20 % d'amélioration du TJC et du SJC ; En S26, tous les patients sous PBO restants ont été passés sous UPA, et les patients recevant UPA ou ADA ont été passés sous ADA ou UPA, respectivement, si CDAI > 10  
S : Semaine; UPA, upadacitinib; ADA, adalimumab; MTX, methotrexate

Fleischmann R et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis. 2019 Nov;78(11):1454-1462 and Supplementary data

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

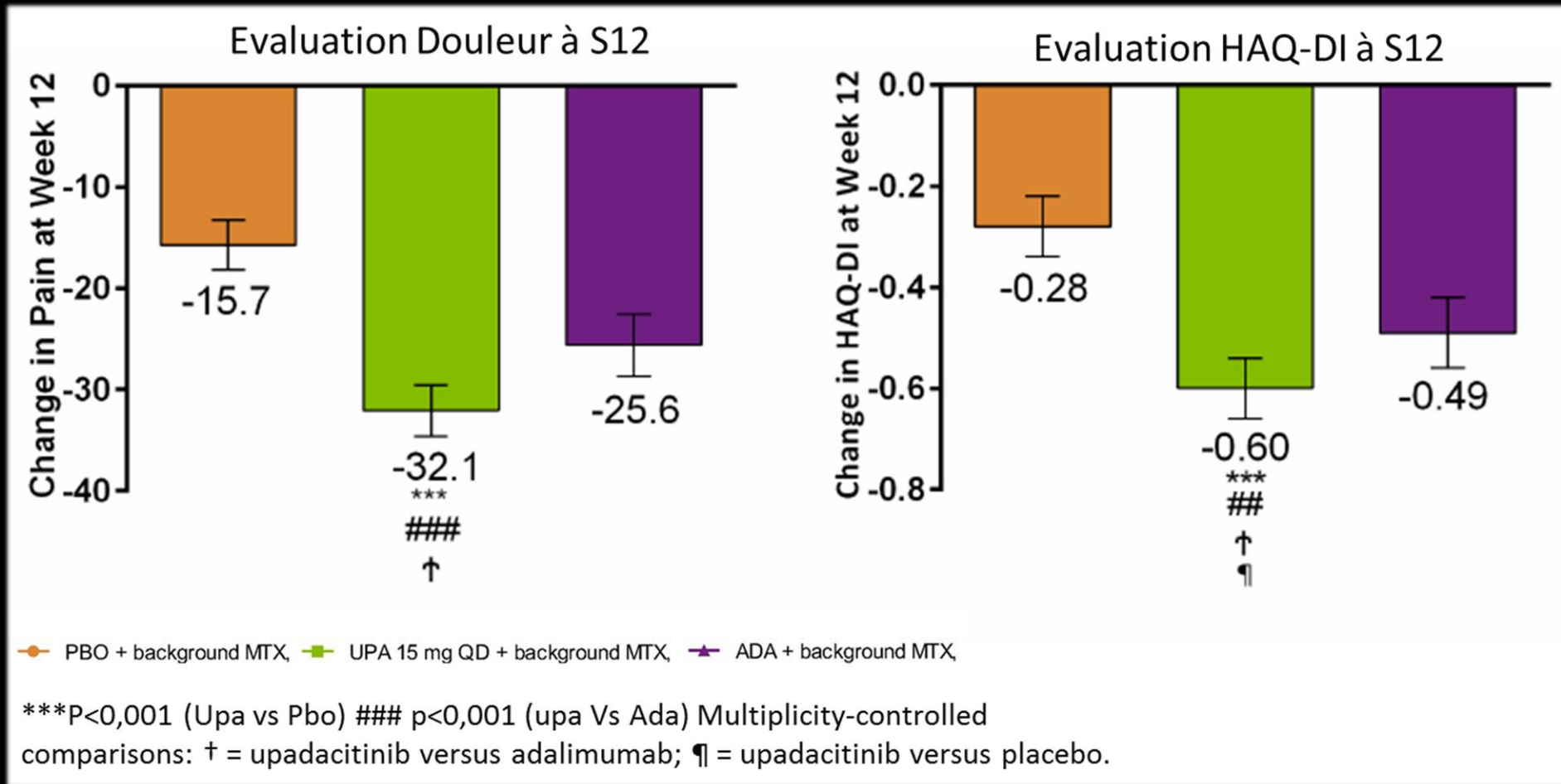
# SELECT COMPARE : critères principaux en semaine 12 (NRI)



Fleischmann R et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis. 2019 Nov;78(11):1454-1462 and Supplementary data



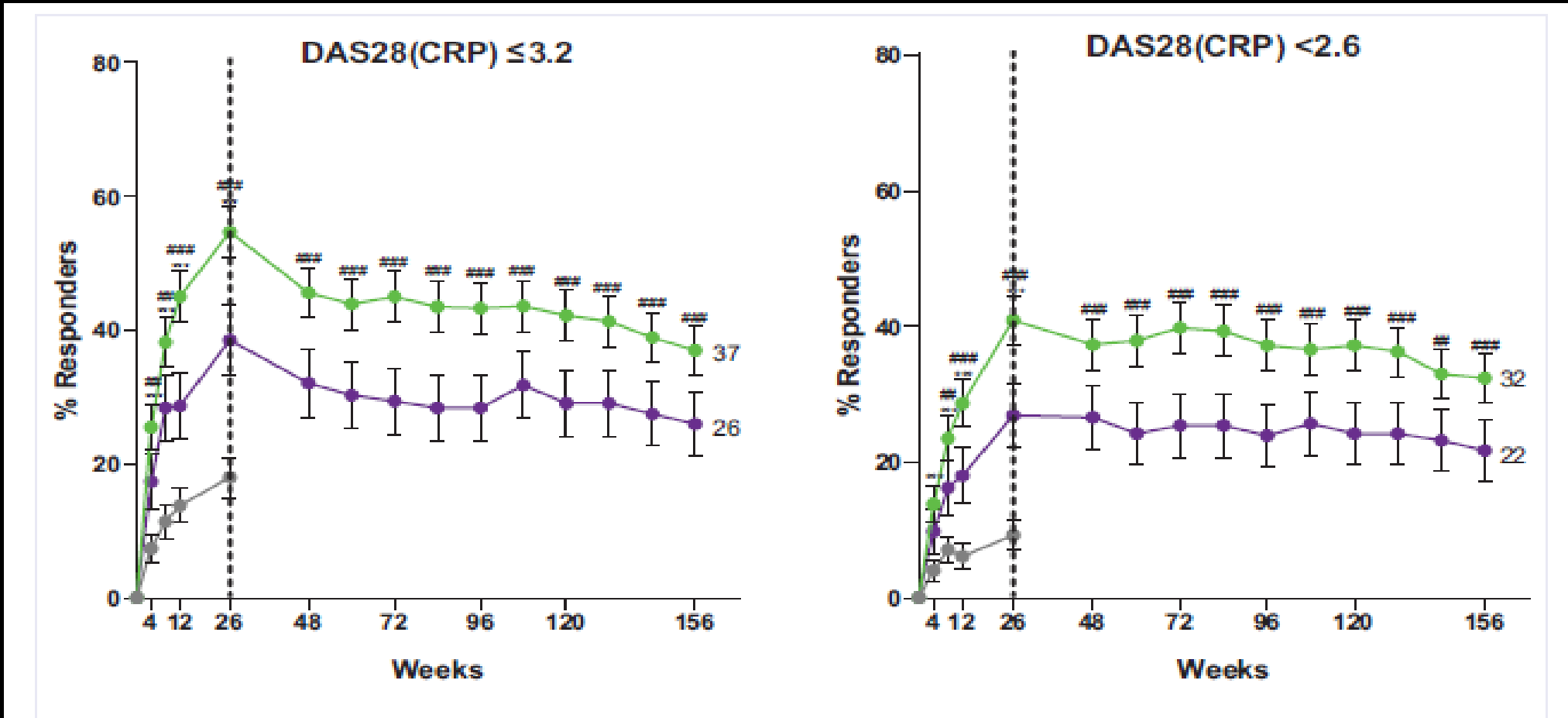
# SELECT COMPARE : évaluation de la douleur et du HAQ-DI à S12



Fleischmann R et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Ann Rheum Dis. 2019 Nov;78(11):1454-1462 and Supplementary data



# SELECT COMPARE : efficacité à 3 ans



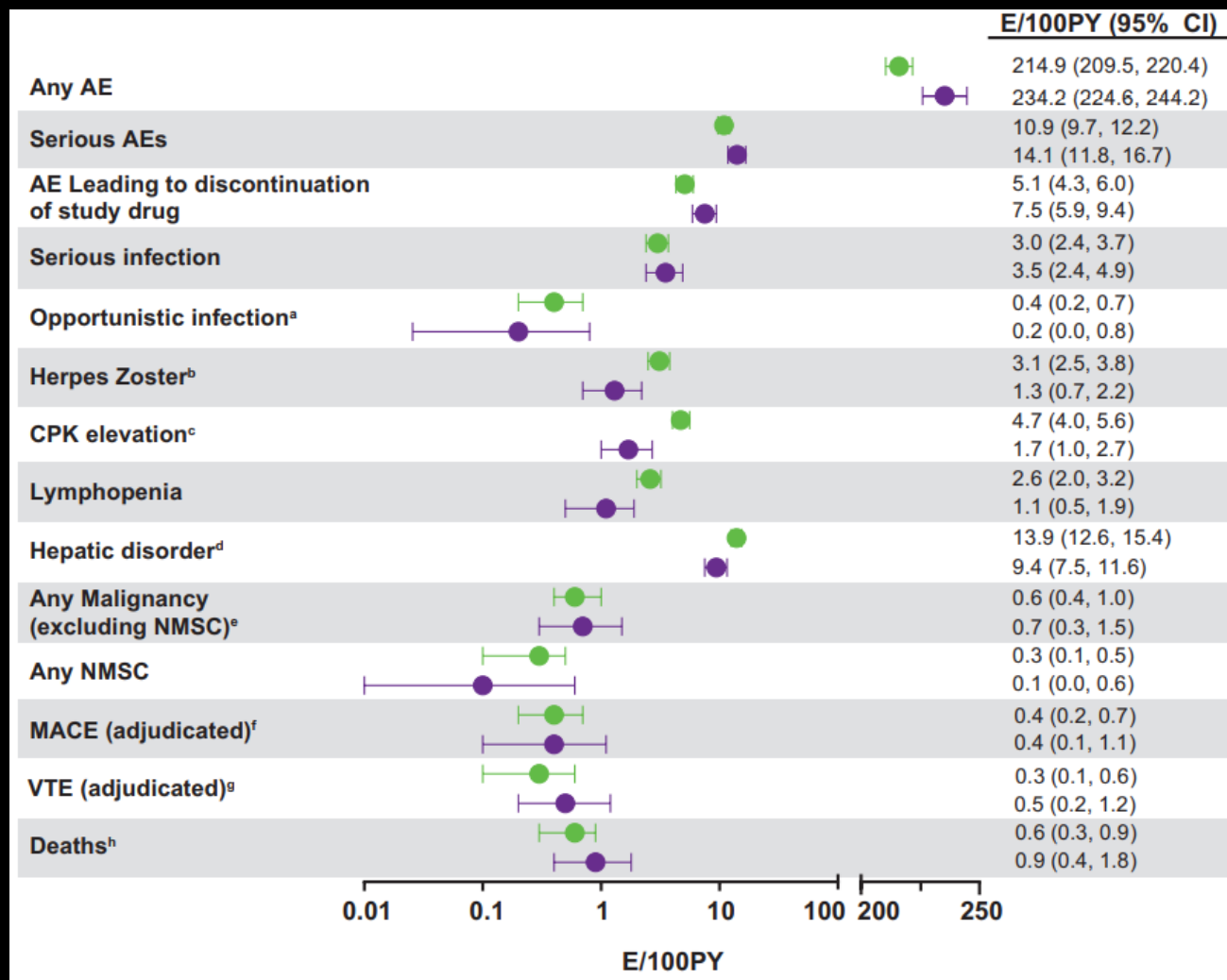
Fleischmann et al. *Ann Rheum Dis*, vol 80, suppl 1, 2021, 251



28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# SELECT COMPARE : données de tolérance à 3 ans



● UPA 15 mg QD + MTX  
N = 1417 (2795.8 PY)

● ADA 40 mg EOW + MTX  
N = 579 (947.8 PY)

Fleischmann et al. *Ann Rheum Dis*, vol 80, suppl 1, 2021, 251

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



# Les JAKi : une tolérance qui justifie une évaluation rigoureuse pour définir le rapport bénéfice/risque

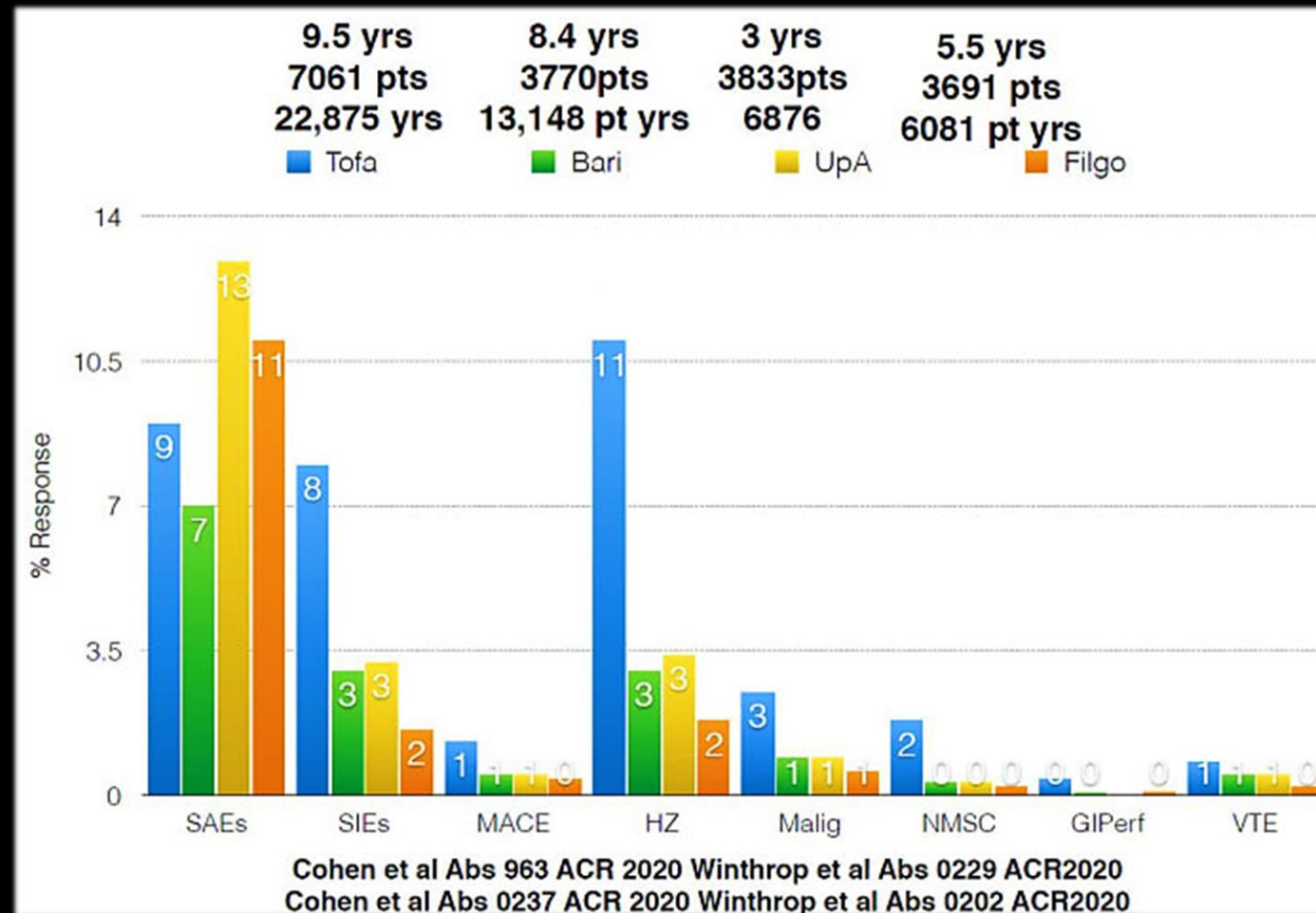
- Quels atouts ?
- Un risque infectieux sévère moins important
- Des risque collatéraux : effet paradoxal, effet d'auto-immunisation moins importante qu'avec certains biologiques (anti-TNF)
- Des évaluations incluant un grand nombre de données, toutes indications confondues
- Des études de tolérance spécifiques
- Un engagement rigoureux pour définir le risque et identifier les populations à traiter/ne pas traiter





# La sélectivité : un concept qui se traduit par une tolérance différente ?

⚠ Pas d'étude comparée "face to face"



Nash et al. Rheumatology (Oxford) . 2021 May 5;60(Suppl 2):ii31-ii38.

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris





# La sélectivité : un concept qui se traduit par une tolérance différente ?

*Un profil de tolérance de classe JAKi ou de molécules ?*

Effets panJAK versus JAK sélectif ?

Effets des molécules anti-JAK3 ?



28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



RENCONTRES  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOLOGIE  
10 ANS  
THERAPIE  
PRATIQUES

# L'étude Oral Surveillance (NCT02092467)

## Un profil de tolérance de classe JAKi ou de molécules ?

- Population
  - PR  $\geq 50$  ans
  - $\geq 1$  facteur de risque CV
  - MTX-IR
- Randomisé, ouvert
- ~4000 pts, ~5 ans\*

### Visites:

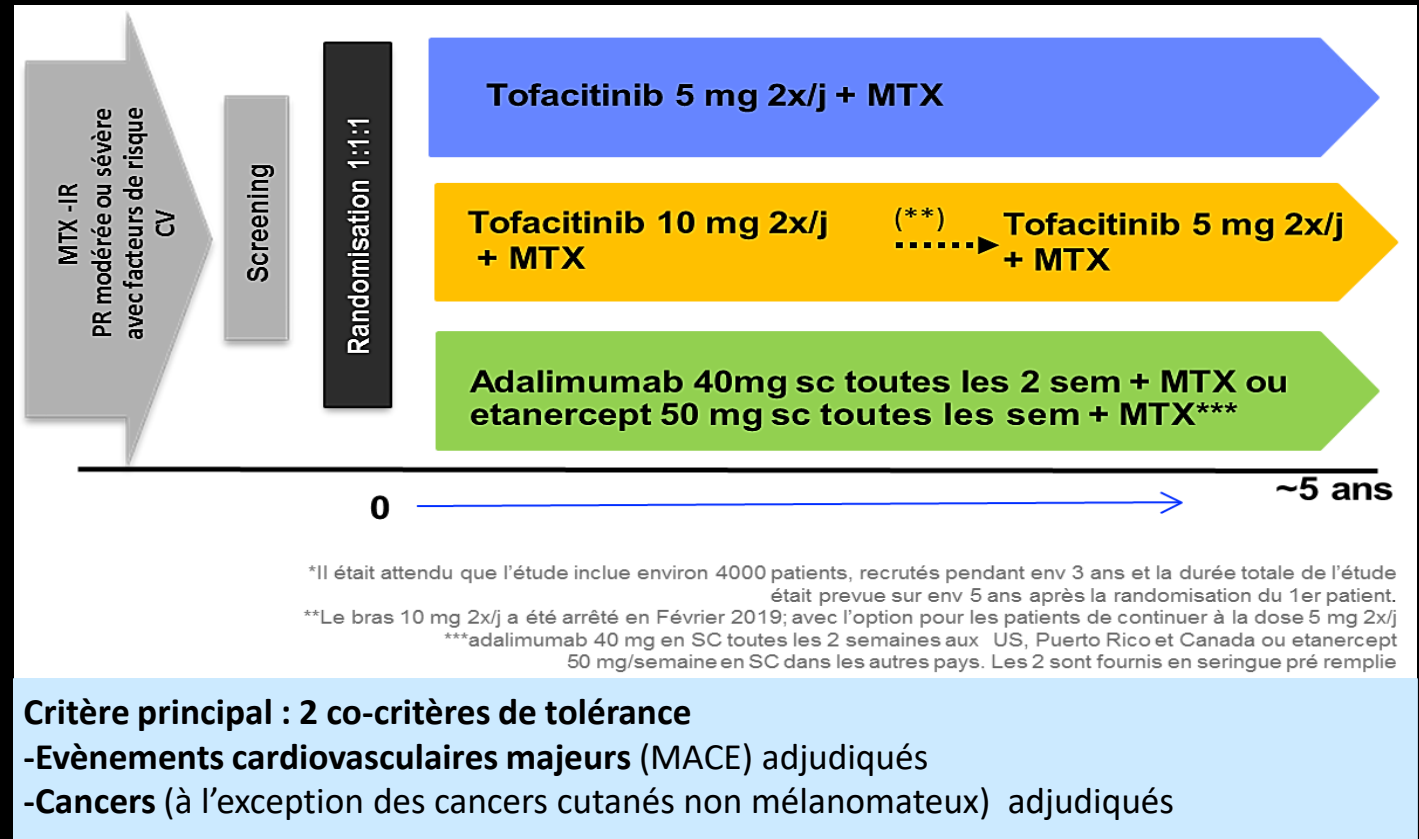
- Baseline, 2 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois

### Sujets qui arrêtent le traitement :

- Continuent dans l'étude jusqu'à sa fin

### A la fin de l'étude, les sujets:

- Reviennent dans le mois suivant et arrêtent le traitement de l'étude
- Reviennent dans les  $\geq 28$  jours suivants pour le suivi de fin d'étude

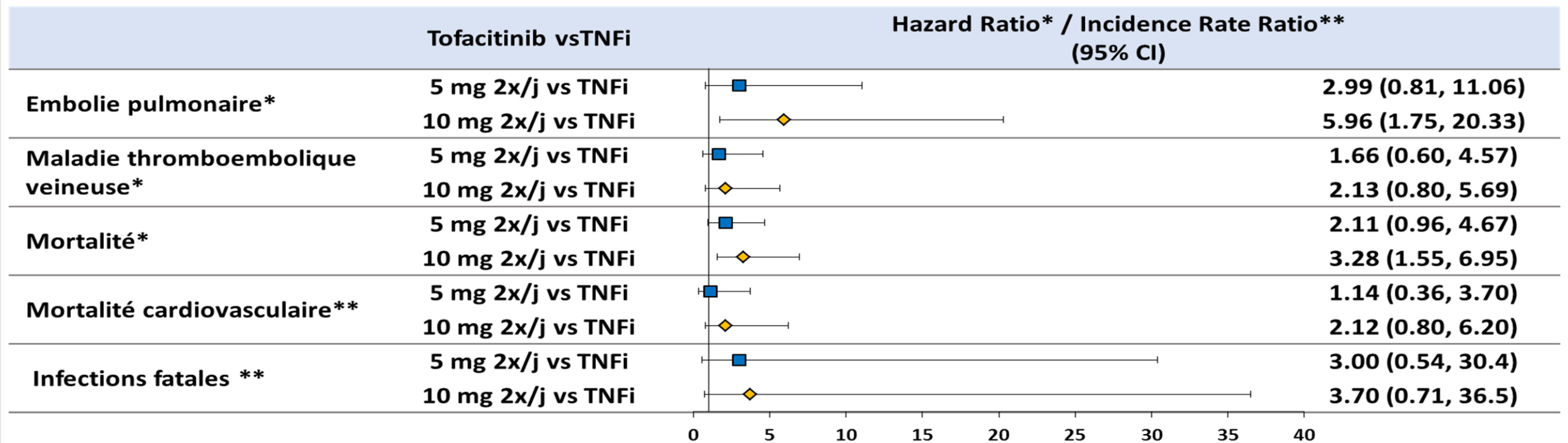


CV, cardiovasculaire; IR, réponse insuffisante; MTX, méthotrexate; SC, sous-cutané

# L'étude Oral Surveillance (NCT02092467)

## Etude ORAL Surveillance : Résultats intermédiaires de 2019 sur critères secondaires Mise à jour en cours avec l'analyse finale

Evénements survenant pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant l'arrêt



Data cut-off date: 22 Feb 2019. ORAL Surveillance (Study A3921133) is an ongoing study. Additionally, data have not yet been source verified or subject to standard quality check (QC) procedures that would occur at the time of database lock and may therefore be subject to change. Ref: XELJANZ SmPC

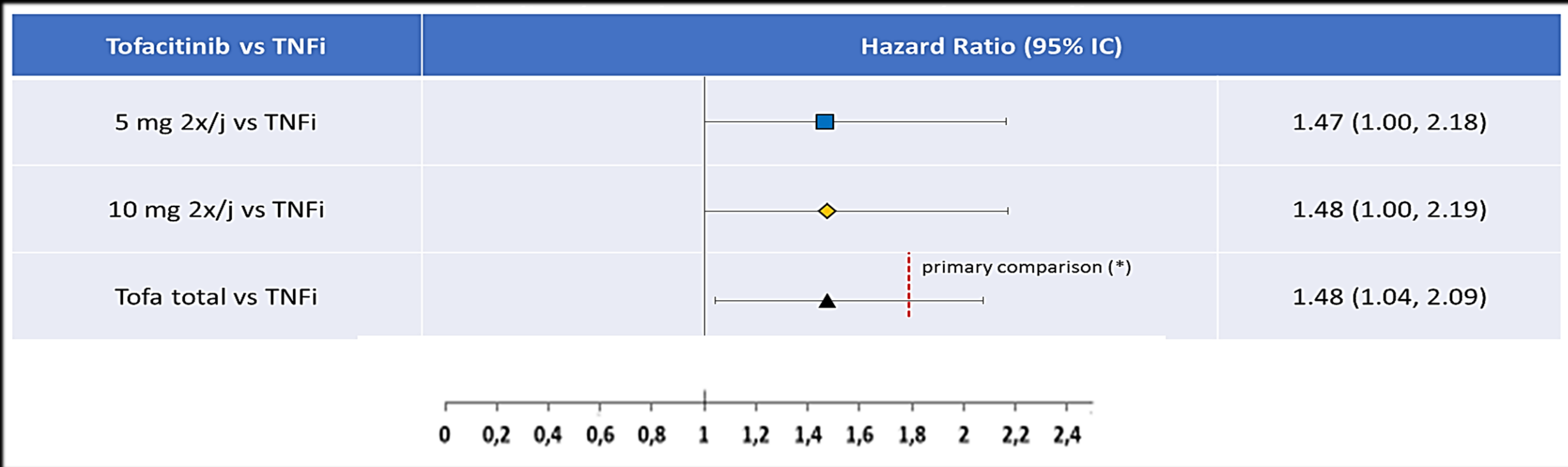
*Tofacitinib à la dose de 10 mg x2/j n'est pas recommandé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en France.*

# L'étude Oral Surveillance (NCT02092467)

## Etude Oral Surveillance: résultats sur les critères principaux

Cancers adjudiqués excluant les carcinomes cutanés

Univariate cox proportional hazard model (SAS, total time analysis)



(\*) Pour la comparaison primaire: la non infériorité était obtenue si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% pour le hazard ratio (HR) comparant le tofacitinib toutes doses vs TNFi était inférieur à 1.8.

*Tofacitinib à la dose de 10 mg x2/j n'est pas recommandé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en France.*

# Méta analyse des études des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires rhumatologiques, dermatologiques ou intestinales

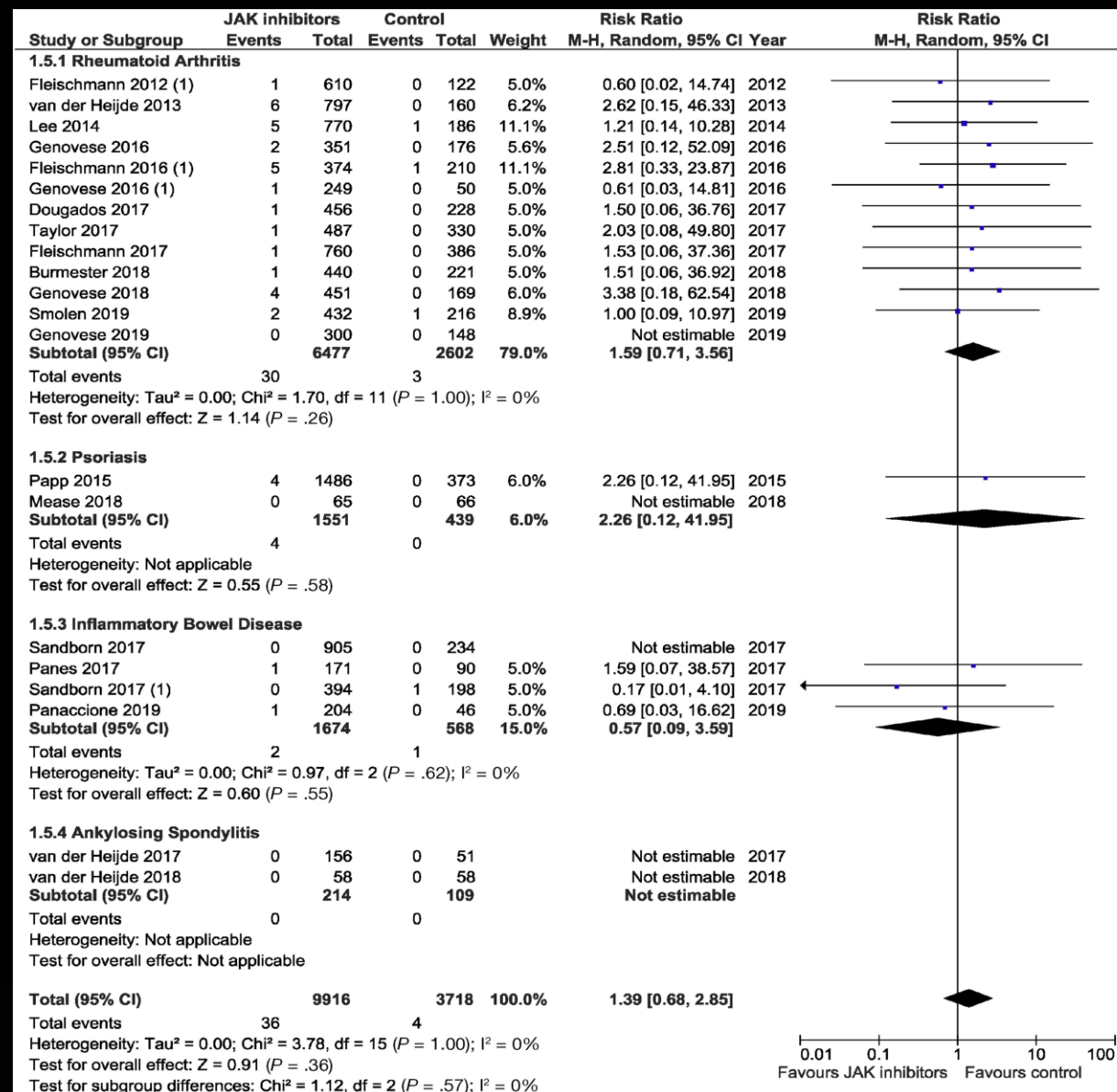
## Autres cancers que cancers cutanés non mélanomateux

- 33 études randomisées ou de cohortes: 20 Tofacitinib, 5 Baricitinib, 1 Filgotinib, 7 Upadacitinib

32131 pts exposés aux JAKi, incidence 0,75 pour 100 patients années

- 21 études vs contrôle  
9916 pts exposés aux JAKi  
**RR:1,39 (0,68-2,85)**

Olivera PA et al, Gastroenterology 2020;158:1554–1573



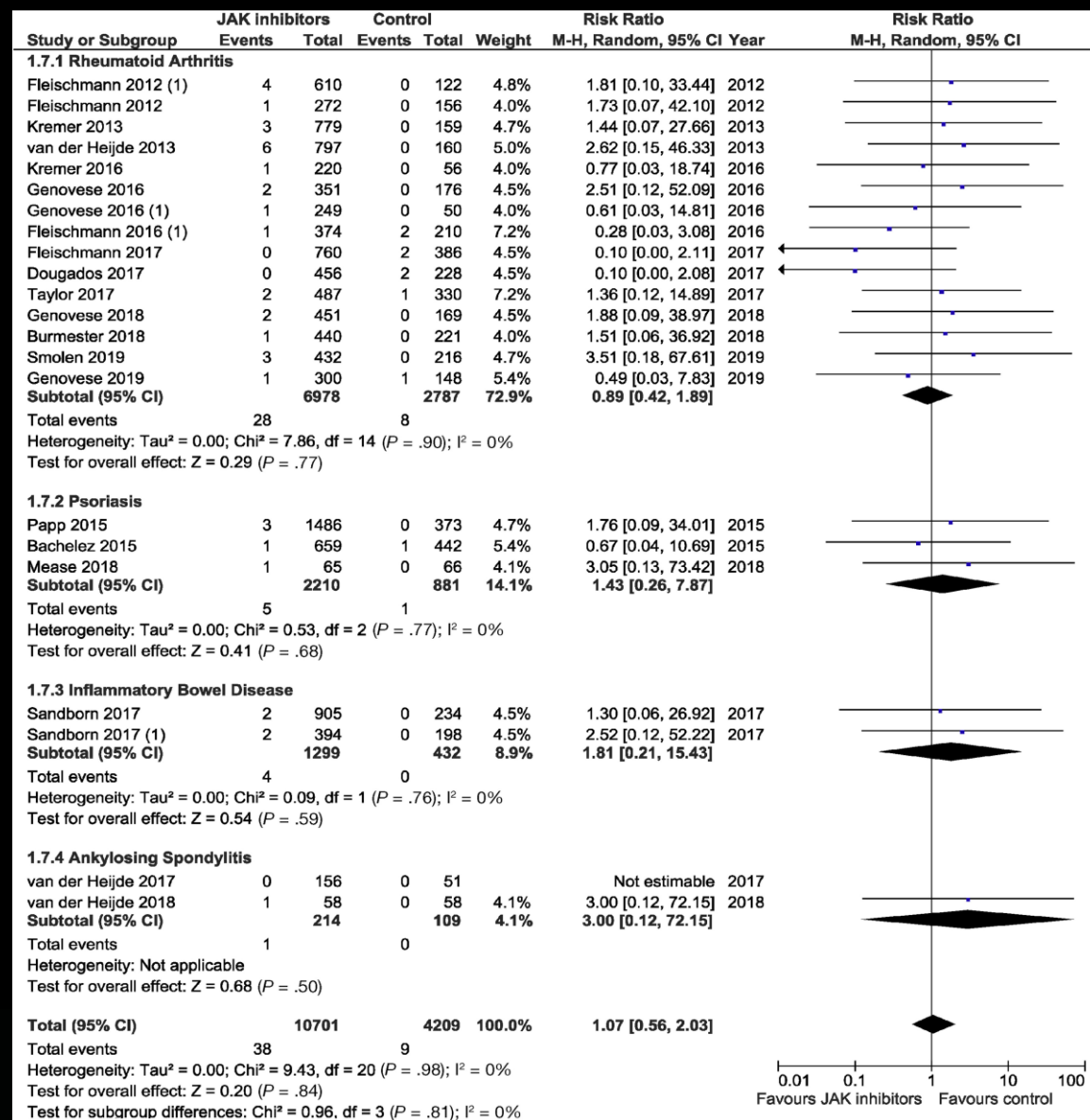


# Méta analyse des études des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires rhumatologiques, dermatologiques ou intestinales

## Evènements cardiovasculaires majeurs

- 30 études randomisées ou de cohortes: 17 Tofacitinib, 4 Baricitinib, 3 Filgotinib, 6 Upadacitinib  
32765 pts exposés aux JAKi, Incidence 0,67 pour 100 patients années
- 22 études vs contrôle  
10701 pts exposés aux JAKi  
**RR:1,07 (0,56-2,03)**

Olivera PA et al, *Gastroenterology* 2020;158:1554–1573

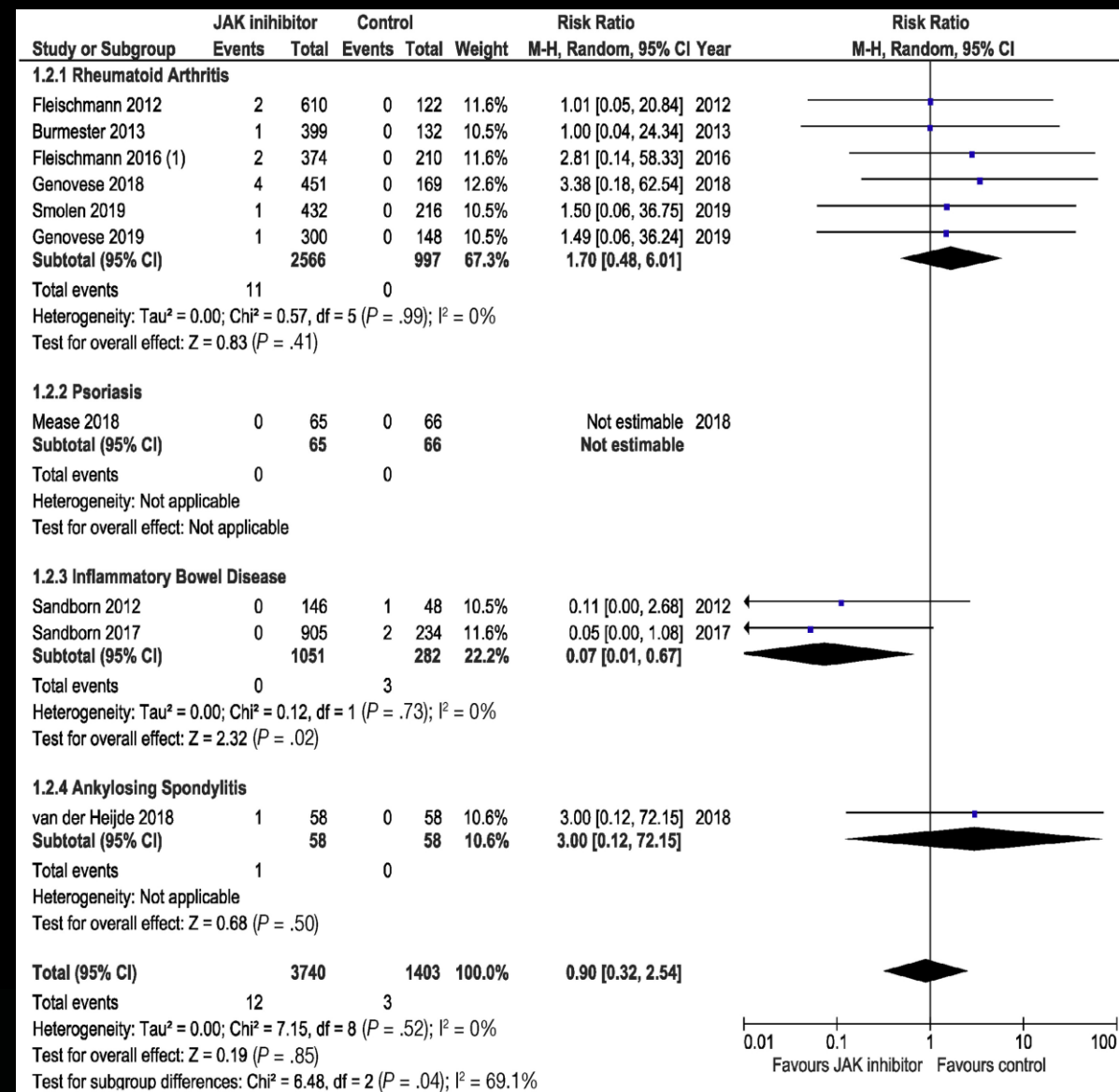


# Méta analyse des études des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires rhumatologiques, dermatologiques ou intestinales

## Evènements thromboemboliques veineux

- 17 études randomisées ou de cohortes:  
7 Tofacitinib, 4 Baricitinib, 3 Filgotinib,  
3 Upadacitinib  
24128 pts exposés aux JAKi  
Incidence 0,31 pour 100 patients  
années
- 10 études vs contrôle  
5143 pts exposés aux JAKi  
**RR: 0,90 (0,32-2,54)**

Olivera PA et al, Gastroenterology 2020;158:1554–1573





# Les JAK : un spectre d'indication très important

Rhumatologie



Dermatologie



Gastro-entérologie



Infectiologie



Cancérologie - hématologie



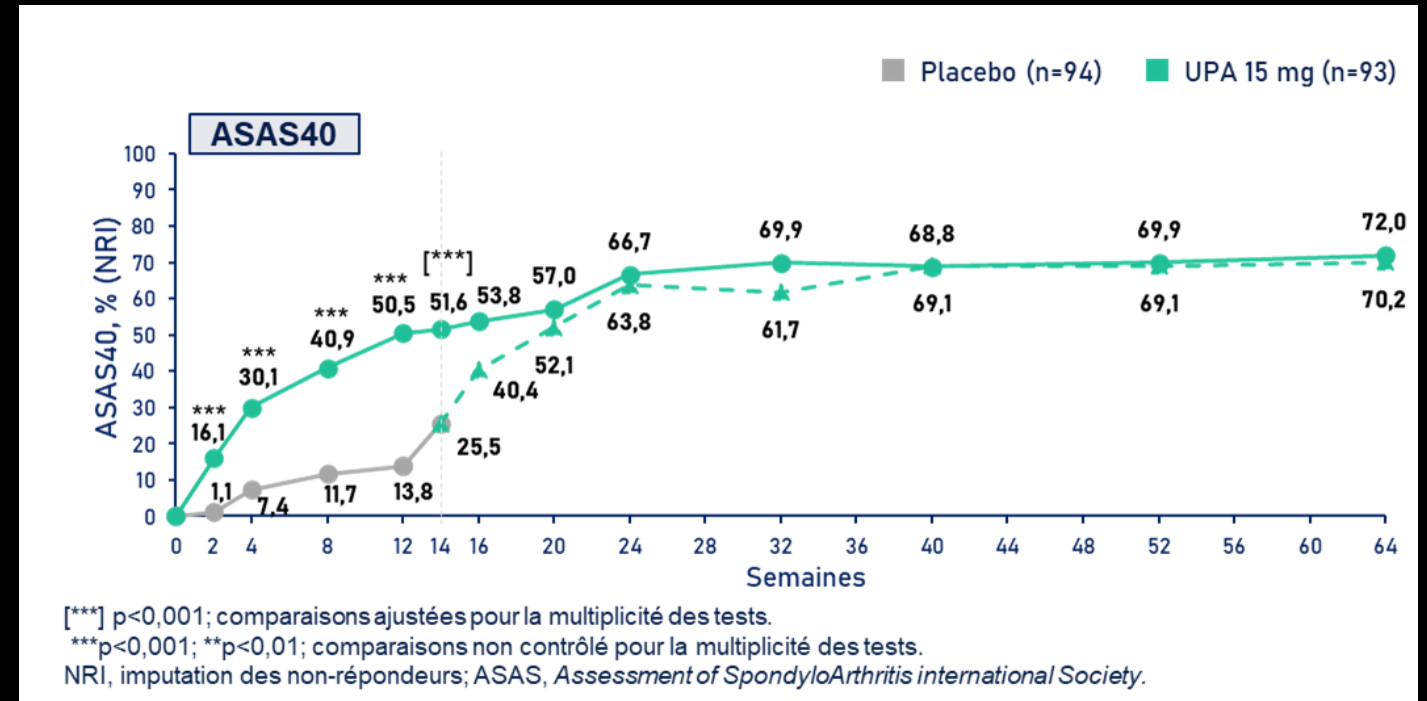
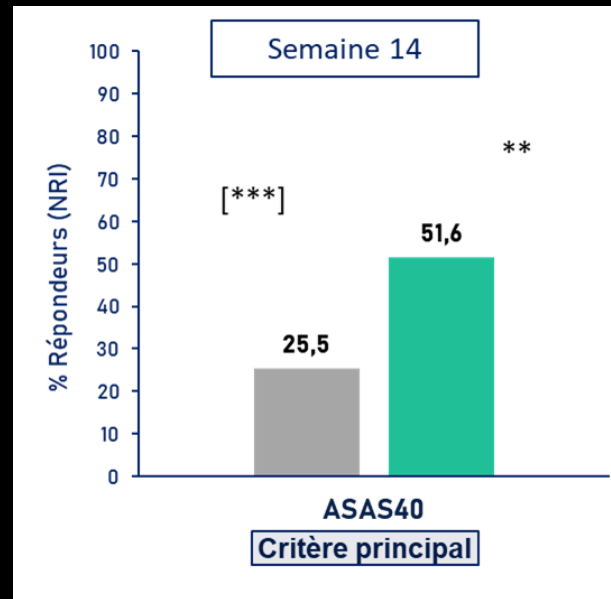
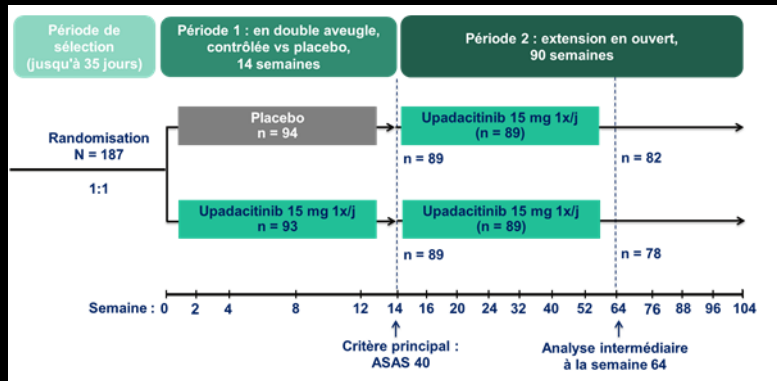
Pneumologie



Ophthalmologie



# Spondyloarthrite axiale – SELECT-AXIS 1



van der Heijde D, et al. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-2117.  
 Deodhar A et al. *Arthritis Rheumatol*, 73: 110-120. <https://doi.org/10.1002/art.41477> (and Supp mat) Online ahead of print.

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# Spondyloarthrite axiale – SELECT-AXIS 1

Evènement	PBO Sem 14 (n=94) n (%)	Upadacitinib 15 mg 1x/j	
		Sem 14 (n=93) n (%)	Sem 64 (n = 182) (237,6 P-A) EI (EI/100 P-A)
Tout EI	52 (55,3)	58 (62,4)	618 (260,1)
EI graves	1 (1,1)	1 (1,1)	14 (5,9)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	3 (3,2)	2 (2,2)	15 (6,3)
Infections	26 (37,7)	19 (20,4)	205 (86,3)
Infections graves	0	0	0
Infections opportunistes	0	1 (1,1) <sup>°</sup>	2 (0,8) <sup>°°</sup>
Zona	0	0	5 (2,1) <sup>*</sup>
Tuberculose active	0	0	0
Élévation des CPK <sup>†</sup>	2 (2,1)	8 (8,6)	28 (11,8)
Troubles hépatiques <sup>‡</sup>	2 (2,1)	5 (5,4)	24 (10,1)
Neutropénie <sup>*</sup>	0	1 (1,1)	7 (2,9)
Anémie <sup>*</sup>	0	0	3 (1,3)
Lymphopénie <sup>*</sup>	0	0	2 (0,8)
Dysfonctionnement rénal	0	0	0
Perforation gastro-intestinale	0	0	0
Cancers <sup>§</sup>	0	0	1 (0,4)
Evènement cardiovasculaire majeur (MACE) <sup>**</sup>	0	0	0
Evènement thromboembolique veineux <sup>**</sup>	0	0	0
Uvéites <sup>^</sup>	3 (3,2)	0	13 (5,5)
Maladie inflammatoire de l'intestin	0	0	0
Décès	0	0	0

## Tolérance à 64 semaines

<sup>°</sup>Candidose œsophagienne, non grave, chez un patient ayant des antécédents de reflux gastro-œsophagien; le traitement a été repris après traitement pas fluconazole. <sup>°°</sup>Deux cas non graves de candidose œsophagienne chez un même patient, le traitement a été arrêté temporairement pour chaque évènement.

<sup>\*</sup>5 évènements chez 4 patients ; tous non graves et limités à 1 dermatome.

<sup>†</sup>Tous les évènements étaient non graves et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement ; la majorité étaient asymptomatiques avec des augmentations < 4 × LSN (limite supérieure de la normale).

<sup>‡</sup>La majorité était des élévations asymptomatiques des ASAT/ALAT; tous étaient non graves et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

<sup>\*</sup>Tous les cas étaient non graves, aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

<sup>§</sup>Carcinome à cellules squameuses de la langue (tumeur de stade IVa) chez un homme de 61 ans ancien fumeur (environ 1 paquet par jour pendant 40 ans) ; considéré comme non lié au traitement par l'investigateur.

<sup>^</sup>13 évènements chez 8 patients HLA-B27 + (sauf un), ayant des antécédents d'uvéites; tous non graves, évalués comme non liés au traitement par l'investigateur, d'intensité faible à modérée, transitoires et résolus avec un traitement local; un patient est sorti de l'étude.

<sup>\*\*</sup>Évalués par un comité d'adjudication indépendant

EI : évènement indésirable ; P-A : patients-année ; CPK : créatine phosphokinase.

van der Heijde D, et al. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-2117.

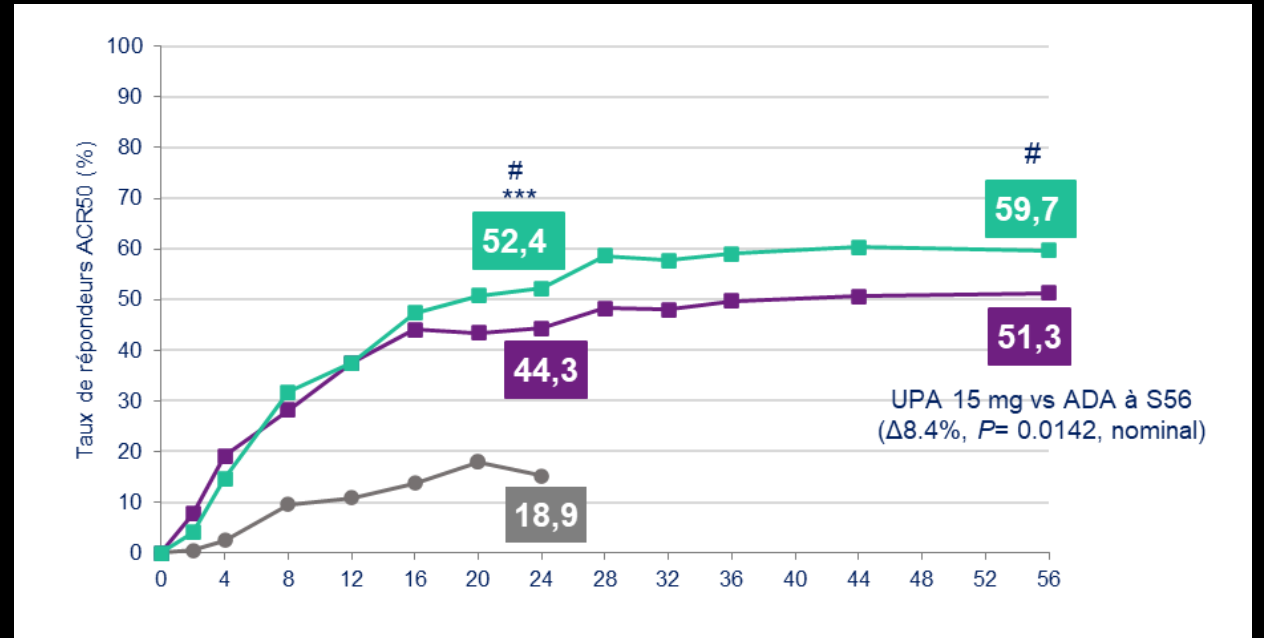
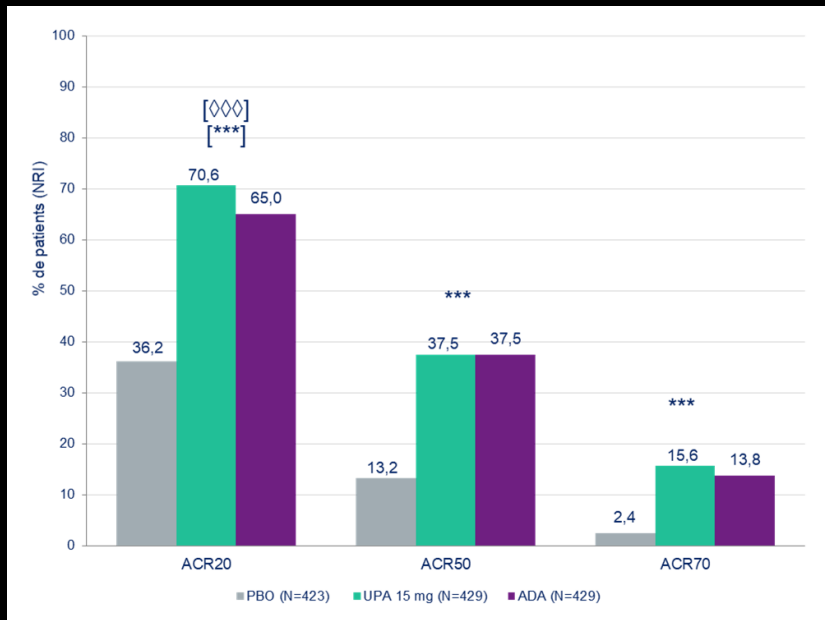
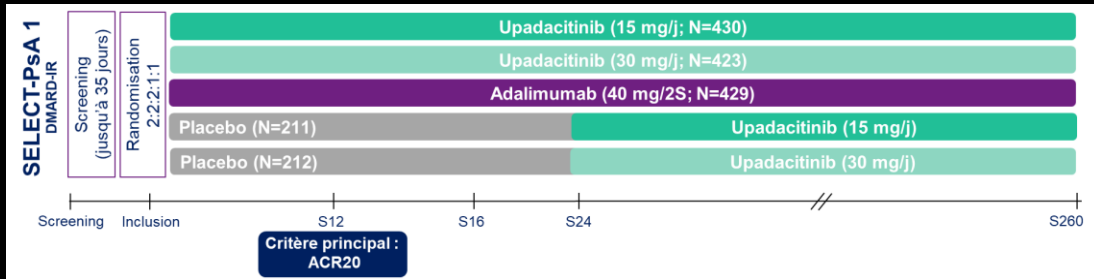
Deodhar A et al. *Arthritis Rheumatol*, 73: 110-120. <https://doi.org/10.1002/art.41477> (and Supp mat)

Online ahead of print.

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# Rhumatisme psoriasique – SELECT-PsA 1



\*\*\* $p \leq 0.001$  pour UPA vs PBO;  $\diamond\diamond\diamond p \leq 0.001$  non-infériorité UPA vs ADA. [ ] comparaison ajustée pour la multiplicité des tests. # $p \leq 0.05$  pour UPA vs ADA  
ACR20/50/70, American College of Rheumatology 20%/50%/70% improvement score; NRI, non-responder imputation; ADA, adalimumab; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug; PBO, placebo; UPA, upadacitinib.

McInnes I et al. Ann Rheum Dis 2020;79(Suppl 1):12.  
Smolen JS et al. ACR 2020. O209

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris





# Rhumatisme psoriasique – SELECT-PsA 1

## Tolérance à 24 semaines

Evènement, n (%)	PBO N=423	UPA 15mg/j N=429	ADA 40 mg/2S N=429
Tout EI	252 (59,6)	287 (66,9)	278 (64,8)
EI graves	13 (3,1)	14 (3,3)	16 (3,7)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	13 (3,1)	13 (3,0)	22 (5,1)
Décès <sup>a</sup>	1 (0,2)	0	0
Infection	140 (33,1)	169 (39,4)	146 (34,0)
Infection grave	4 (0,9)	5 (1,2)	3 (0,7)
Infection opportuniste	0	1 (0,2)	0
Herpes Zoster	3 (0,7)	4 (0,9)	0
Tuberculose active	0	0	0
Cancer (y compris cancer cutané non mélanome) <sup>b</sup>	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,7)
Perforation gastrointestinale*	0	0	0
MACE <sup>*c</sup>	1 (0,2)	0	2 (0,5)
Evènement thromboembolique <sup>*d</sup>	1 (0,2)	0	2 (0,5)

\* Évalué par un comité d'adjudication

<sup>a</sup> PBO: décès rapporté comme arrêt cardiaque et attribué de cause inconnue.

<sup>b</sup> PBO: 1 carcinome basocellulaire; UPA15: 1 carcinome neuroendocrinien; ADA: 1 cancer du colon, 1 cancer des ovaires, 1 cancer utérin.

<sup>c</sup> PBO: 1 infarctus du myocarde non fatal; ADA: 1 infarctus du myocarde non fatal, 1 accident cérébrovasculaire

<sup>d</sup> PBO: 1 thrombose veineuse profonde; ADA: 2 thrombose veineuse profonde

EI, évènement indésirable; UPA, upadacitinib; ADA, adalimumab; PBO, placebo; MACE, évènement cardiovasculaire majeur.

McInnes I et al. Ann Rheum Dis 2020;79(Suppl 1):12.

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris

# Lupus systémique



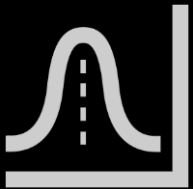
Inhibition de la voie de l'interféron de type I via JAK1-Tyk2



Étude de phase 2 : Baricitinib 2mg ou 4mg

→ Lupus systémique actif sur le plan cutané ou articulaire

→ Critère de jugement : disparition du rash ou des arthrites



Critère atteint sous baricitinib : 67% contre 53%,  $p = 0,04$



Confirmation par étude de phase 3 nécessaire

Wallace et al., Lancet 392(10143):222-231

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



# Myopathies inflammatoires



Inhibition de la voie de l'interféron de type I via JAK1-Tyk2



- Premier rapport : sérendipité (1)  
→ ♂ 72 ans, DM multirésistante, diagnostic de SMP JAK2 V617F  
Traitement par ruxolitinib (JAKAVI<sup>®</sup>, anti-JAK1/2) → Rémission DM
- Étude ouverte prospective (2) :  
→ 10 DM réfractaires (TIF1 $\gamma$ , n = 7) → Tofacitinib LP 11mg/j  
Réponse modérée 50%; réponse minime 50%



Études de phase 2 en cours (baricitinib/tofacitinib)

<sup>(1)</sup> Hornung T, N Engl J Med. 2014;371(26):2537

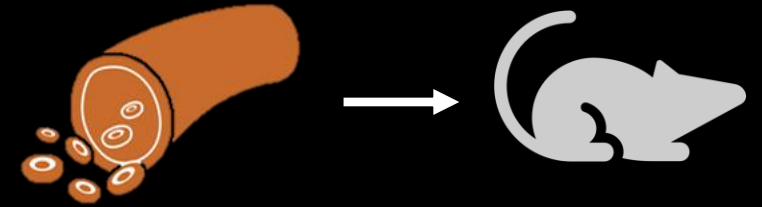
<sup>(2)</sup> Paik J, Arthritis Rheum. 2021 73(5):858-86

# Maladie de Horton



Inhibition de la voie de l'IL-6 & facteur de croissance angiogéniques

Données pré-cliniques encourageantes<sup>(1)</sup>:



↘ infiltrat lymphocytaire; ↘ cytokines; ↘ épaissement intima



Case report <sup>(2)</sup> :

♀ 52 ans, artérite des gros vaisseaux réfractaire (GC, MTX, TCZ, CYC)

Mise en rémission clinique/bio/TEP sous baricitinib 4mg



Études de plus grande envergure en cours (baricitinib et upadacitinib)

<sup>(1)</sup> Zhang H, et al. *Circulation*, 137(18):1934-1948

<sup>(2)</sup> Régent A, et al. *Rheum. (Oxford)*, Online Jul 10 2021



# Autres indications à l'étude



Interféronopathies (CANDLE/SAVI): baricitinib <sup>(1)</sup>



Behcet <sup>(2)</sup> : tofacitinib

Gougerot-Sjögren : tofacitinib

Sarcoïdose : tofacitinib



Sclérodémie systémique : tofacitinib

Maladie de Shulman : baricitinib



<sup>(1)</sup> Montealegre Sanchez G, *Jour. Clin. Invest.* 2018; 128(7):3041-3052

<sup>(2)</sup> Liu J, *ARD.* 2020 79(11):1517-1520



# L'agenda scientifique et médical

- Renforcer les données d'efficacité "hard" et "soft"
  - "Heating"
  - Douleur
  - PRO
  - Médicament
- Déterminer la valeur de concept de sélectivité par des études face-face
- Déterminer la tolérance en "vraie vie" au long cours pour des traitements qui sont souvent prolongés
- ⚠ Déterminer une stratégie bénéfique/risque par pathologie et par sous-groupe à risque
- ⚠ Déterminer de nouvelles indications
- ⚠ Evaluer des stratégies d'association pour les formes sévères et rebelles

