

ACR REVIEW 3-8 NOVIEMBRE 2017 SANDIEGO

ACR-REVIEW.SER.ES



Sociedad Española de
Reumatología

Lilly



**ACR
REVIEW** 3-8 NOVIEMBRE 2017
SANDIEGO
ACR-REVIEW.SER.ES

Lilly


Sociedad Española de
Reumatología

Día 7 de Noviembre, 2017
MISCELÁNEA

Dra. Elisa Trujillo Martín

2756 – Effect of Baseline and Change in Effusion-Synovitis on Cartilage Damage over 18 Months in Patients with Osteoarthritis and Meniscal Tear

- ▶ ¿La presencia o la persistencia de derrame sinovial se asocia con cambios en el daño del cartílago en pacientes con rotura de menisco (RM) y OA?
- ▶ Datos del ensayo clínico Meniscal Tear in Osteoarthritis Research (MeTeOR): Meniscectomía parcial artroscópica (MPA) versus fisioterapia (FT).
- ▶ 18 meses.
- ▶ ≥ 45 años, rotura de menisco en RMN, OA en RMN o RX y síntomas de rodilla.



2756 – Effect of Baseline and Change in Effusion-Synovitis on Cartilage Damage over 18 Months in Patients with Osteoarthritis and Meniscal Tear

- 174 rodillas (1/persona), 102 MPA y 72 FT.
- Comparado con los pacientes que nunca desarrollaron derrame, los pacientes con derrame intermitente tenían 2.6 veces (el 95 % CI 1.2, 5.5) más probabilidades de empeoramiento del daño de cartílago, mientras que aquellos con el derrame persistente tenían de 4.5 veces más (el 95 % CI 1.6, 12.8) probabilidades.

B. 18 Month Change in Effusion-synovitis			
	N	1+ subregion with worsening cartilage damage* Odds Ratio (95% CI)	1+ additional subregion affected by cartilage damage* Odds Ratio (95% CI)
Change in Effusion-synovitis			
Never Developed	77	REF	REF
Intermittent	61	2.6 (1.2, 5.5)	2.2 (1.1, 4.7)
Persistent	36	4.5 (1.6, 12.8)	4.0 (1.5, 10.3)

➤ **Conclusión:**

- El derrame-sinovitis basal y a los 18 meses se asoció con un empeoramiento de daño del cartílago en pacientes con MT Y OA, independiente del tratamiento.
- El riesgo de daño de cartílago era mayor en aquellos con derrame persistente que en aquellos con derrame intermitente.

2758 – Response to JAK1/2 Inhibition with Baricitinib in “Candle”, “Savi” and “Candle-like” Diseases. A New Therapeutic Approach for Type I IFN-Mediated Autoinflammatory Diseases

- ▶ **Baricitinib en enfermedades autoinflamatorias mediadas por interferón (CANDLE, SAVI y CANDLE-LIKE). Interferónopatías autoinflamatorias.**
 - ▶ Entre octubre de 2011 y octubre de 2016.
 - ▶ 18 pacientes (10 CANDLE, 4 SAVI y 4 CANDLE-LIKE).
 - ▶ Tiempo de seguimiento medio de 3.0 años.
- ▶ **Expanded access program para pacientes sin otras opciones de tratamiento comparables.**
 - ▶ Reducción de síntomas dirios.
 - ▶ Calidad de vida.
 - ▶ Crecimiento lineal.
 - ▶ DMO.
 - ▶ IFN score.
 - ▶ Seguridad.

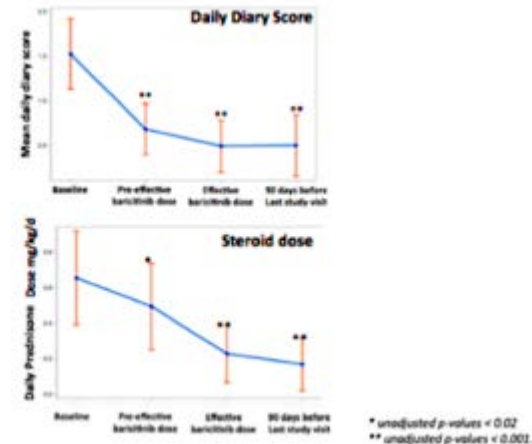
2758 – Response to JAK1/2 Inhibition with Baricitinib in “Candle”, “Savi” and “Candle-like” Diseases. A New Therapeutic Approach for Type I IFN-Mediated Autoinflammatory Diseases

- ♦ La media de la puntuación diaria de síntomas disminuyó de 1.3 (IQR 0.93-1.78) a 0.25 (IQR 0.1-0.63) ($p < 0.001$) con respuestas más significativas en pacientes CANDLE.
- ♦ En 14 pacientes que recibían esteroides, las dosis diarias de prednisona disminuyeron de 0,44 mg / kg / día (IQR 0,31-1,9) a 0,11 mg / kg / día (IQR 0,02-0,24) ($P < 0,005$).
- ♦ Todos los pacientes activos ($n = 16$), excepto dos, obtuvieron mejoría en la calidad de vida.
- ♦ 9 de los 13 pacientes con potencial de crecimiento mejoraron sus puntajes Z de -4.34 a -2.83 ($p = 0.02$).
- ♦ Las puntuaciones Z de DEXA también mejoraron de -4.0 a -3.1 ($p = 0.006$).
- ♦ Los score de IFN disminuyeron significativamente en todos los pacientes y se normalizaron en 5 pacientes con CANDLE.
- ♦ EA graves: 1 necrosis avascular, 1 paciente con viremia BK y azotemia.
- ♦ Los EA más comunes fueron infecciones de las vías respiratorias altas y virus BK (no se realizó la detección inicial del virus BK en sangre y orina).

♦ Conclusión:

- ♦ Baricitinib diario mejora significativamente las manifestaciones clínicas, los parámetros de laboratorio, el crecimiento lineal y la densidad mineral ósea de los niños, y disminuye la señalización de IFN en pacientes con enfermedades autoinflamatorias mediadas por interferón (CANDLE, SAVI y otras 2 interferonopatías autoinflamatorias).

Figure 1. Least-squares means comparisons between baseline (2 week period), time on effective doses (175 ± 137 days), time on effective doses (890 ± 292 days) and the last 90 days before the last visit.



2950 – Validation of a Definition for Flare in Patients with Established Gout

Validación de una definición de brote en Gota basado en PROs.

- ▶ 509 pacientes de 17 centros (criterios de clasificación 2015 ACR/EULAR para gota).
 - ▶ Estudio transversal en práctica clínica habitual.
 - ▶ Edad media de 57.5 años (DE 13.9) y el 89% fueron hombres.
 - ▶ La duración media de la enfermedad fue de 12.3 (SD 10.3) años, el 35.4% tenía tofos y el 75% tomaba terapias hipoureceimiantes.
 - ▶ Definición de brote: presencia de ≥ 3 PROs de 4:
 - ▶ Crisis de gota.
 - ▶ Inflamación de cualquier articulación.
 - ▶ Calor en cualquier articulación.
 - ▶ Dolor en reposo > 3 (0-10 escala).
- ▶ Validación externa de la definición de brote en gota (Developing a provisional definition of flare in patients with established gout. Arthritis Rheum 2012 ;64: 1508-17).
 - ▶ Muestra internacional, grande e independiente (17 centros).

2950 – Validation of a Definition for Flare in Patients with Established Gout

- La definición de brote (presencia de ≥ 3 PROs de 4) es 85% sensible y 95% específico en la confirmación de la presencia de brote en pacientes con gota de la práctica clínica habitual.

Table. Diagnostic performance of gout attack (flare) definitions: "number of criteria"* and classification and regression tree (CART)

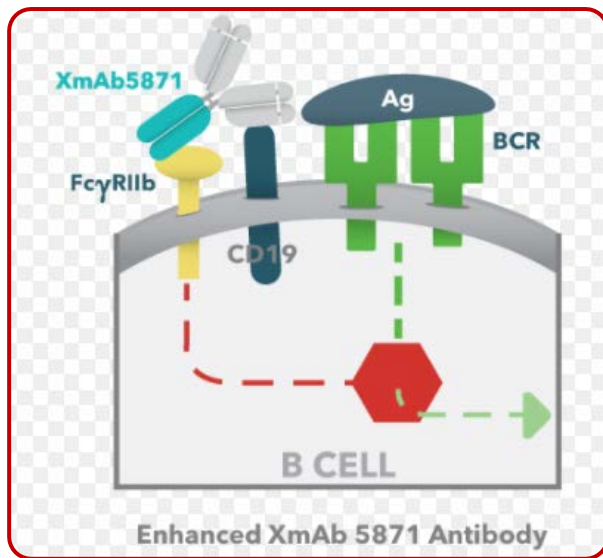
Number of criteria	Patients with gout flare (n=157)	Patients without gout flare (n=352)	Sensitivity% (95% CI)	Specificity% (95% CI)	PPV% (95% CI)	NPV% (95% CI)	Accuracy% (95% CI)
1 or more	157	119	100 (98-100)	66 (61-71)	57 (53-60)	100 (100)	77 (73-80)
2 or more	152	43	97 (93-99)	88 (84-91)	78 (73-82)	98 (96-99)	91 (88-93)
3 or more	134	18	85 (79-90)	95 (92-97)	88 (83-92)	94 (91-96)	92 (89-94)
All 4	96	6	61 (53-69)	98 (96-99)	94 (88-97)	85 (82-87)	87 (84-90)
CART†	114	13	73 (65-79)	96 (94-98)	90 (84-94)	89 (86-91)	89 (86-92)

Conclusión:

- Se ha validado una definición de brote (que requiere la presencia de ≥ 3 de 4 PROs) sensible, específica y precisa en la identificación de brotes en pacientes con gota usando una muestra internacional, grande e independiente.
- Tener una definición validada de brote en gota mejorará el diseño de los resultados en los ensayos clínicos de gota.

4L – Final Results of an Open Label Phase 2 Study of a Reversible B Cell Inhibitor, Xmab[®]5871, in IgG4-Related Disease

- ✦ XmAb5871 en la Enfermedad relacionada con IgG4. Estudio piloto abierto.



- ✦ **XmAb5871: Anticuerpo monoclonal humanizado Anti-CD19 con afinidad aumentada para el receptor FCgammaRIIb que conduce a la inhibición de las células B.**
- ✦ **IgG4-RD pacientes con enfermedad activa definida por un IgG4-RD Responder Índice (RI) de ≥ 3 .**
- ✦ **XmAb5871 (5 mg / kg) IV cada 14 días x 12 dosis.**
- ✦ **Variable de resultado primaria: proporción de pacientes en el día 169 con una disminución en el RI de IgG4-RD de ≥ 2 puntos en comparación con el valor inicial.**
- ✦ **Criterio de valoración secundarios: proporción de pacientes que alcanzaron un RI IgG4-RD de 0, sin corticosteroides (CS) después del mes 2.**

4L – Final Results of an Open Label Phase 2 Study of a Reversible B Cell Inhibitor, Xmab[®]5871, in IgG4-Related Disease

- ▶ 15 pacientes incluidos entre marzo de 2016 y enero de 2017. Edad media de 63 años (43 a 77 años). Dos tercios eran hombres.
- ▶ 12 pacientes (80%) completaron el estudio y los 12 lograron el objetivo primario de al menos una reducción de 2 puntos en IgG4-RD en el día 169. Ninguno de los 12 requirió CS después del mes 2.
- ▶ 8 pacientes (53%) logró la remisión (IgG4-RD RI de 0 y no CS después de 2 meses) y los otros 4 alcanzaron IgG4-RD RI ≤ 4 en el día 169.
- ▶ Dos EA de neumonía.

▶ **Conclusión:**

- ▶ XmAb5871 es tolerado bien en pacientes con Enfermedad relacionada con IgG4 y puede ser un tratamiento prometedor para estos pacientes.

2850 – Jakinibs Decrease Chronic Low Back Pain and Increase Function: A Proof of Concept Trial

- ▶ **Eficacia de los JAKINIBs en el dolor lumbar crónico. Ensayo de prueba de concepto.**
- ▶ 74 paciente; 37 JAKINIB, seguimiento durante 12 semanas.
- ▶ 74% de mujeres, con una edad media de 59.6 años, un IMC de 27.4, un 58% de raza caucásica, un 41% de hispanos y un 1% de Asia.
- ▶ Pacientes mayores de 40 años con AR moderada a grave en los que los JAKINIBs era el tratamiento adecuado. Simple ciego.
- ▶ Mas de 3 meses de evolución de dolor lumbar con o sin radiculopatía y con:
 - ▶ > 6 de puntuación de LBP intensity (de un máximo de 11)
 - ▶ una puntuación de discapacidad de 12 (de un máximo de 24).
 - ▶ una respuesta de regular, pobre o muy pobre en la evaluación global del médico.
- ▶ Los pacientes respondieron los cuestionarios específicos para dolor lumbar cada 2 semanas durante un período de 12 semanas. Fueron aleatorizados por año de nacimiento.

2850 – Jakinibs Decrease Chronic Low Back Pain and Increase Function: A Proof of Concept Trial

- ♦ El dolor lumbar crónico en el grupo JAKiNIB mejoró en comparación con el placebo.
- ♦ La puntuación de dolor disminuyó 2.1 (31%), $p < 0.01$; la puntuación de discapacidad mejoró 3.9 (21%), $p < 0.01$; el PGA mejoró 0.8 (19%), $p < 0.01$; y la rigidez mejoró 0.7 (16%), $p < 0.02$.
- ♦ Basalmente, los pacientes comunicaron 4.5 horas/sem (semana laboral de 40 horas) de trabajo perdidas debido al dolor lumbar crónico. El grupo JAKINIB informó que no había pérdida horas de trabajo después de las 12 semanas de tratamiento.
- ♦ Las mejoras comenzaron a las 2 semanas y se mantuvieron durante el período de observación de 12 semanas.

♦ Conclusión:

- ♦ Este es un ensayo de prueba de concepto que evalúa JAKINIBs para el tratamiento de dolor lumbar. El grupo de pacientes tratados con inhibidores de la JAK mejoró en comparación con el placebo en el dolor lumbar. Quizás la inmunoterapia JAKINIB puede proporcionar beneficio en el tratamiento del dolor lumbar crónico.

JAKinibs net improvement effect on chronic LBP (compared to placebo)

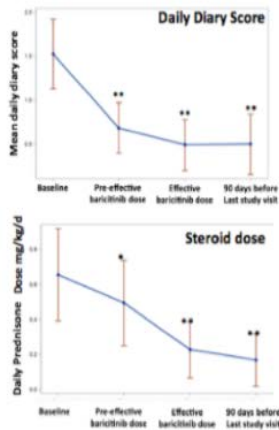
Pain	Stiffness of Back	Disability	PGA	Work
-2.1 (31%)	-0.7 (16%)	3.9 (21%)	0.8 (19%)	+4.5 hr/wk

- All results were statistically significant ($p < 0.01$ for pain, disability, PGA and $p < 0.02$ for stiffness).
- Results record improvements in the JAKinib group compared to the placebo group. The WOMAC recorded pain and stiffness, the Roland-Morris questionnaire recorded disability (24 point scale), and the patient global assessment (PGA) was a 5-point Leikert scale. Pain and stiffness improvement is recorded as a negative. Both improvement in disability and PGA is recorded as positive in these scales.
- N= 37 patients were randomized to JAKinibs, and 37 were randomized to placebo for 12 weeks.

4. JAKINIBs: nuevos usos

2758 - Response to JAK1/2 Inhibition with Baricitinib in "Candle", "Savi" and "Candle-like" Diseases. a New Therapeutic Approach for Type I IFN-Mediated Autoinflammatory Diseases

Figure 1. Least-squares means comparisons between baseline (2 week period), time on effective doses (175 ± 137 days), time on effective doses (890 ± 292 days) and the last 90 days before the last visit.



2850 - Jakinibs Decrease Chronic Low Back Pain and Increase Function: A Proof of Concept Trial

JAKinibs net improvement effect on chronic LBP (compared to placebo)

Pain	Stiffness of Back	Disability	PGA	Work
-2.1 (31%)	-0.7 (16%)	3.9 (21%)	0.8 (19%)	+4.5 hr/wk

- All results were statistically significant ($p < 0.01$ for pain, disability, PGA and $p < 0.02$ for stiffness).
- Results record improvements in the JAKinib group compared to the placebo group. The WOMAC recorded pain and stiffness, the Roland-Morris questionnaire recorded disability (24 point scale), and the patient global assessment (PGA) was a 5-point Leikert scale. Pain and stiffness improvement is recorded as a negative. Both improvement in disability and PGA is recorded as positive in these scales.
- N= 37 patients were randomized to JAKinibs, and 37 were randomized to placebo for 12 weeks.