



Rosetta Vitetta
SSD di Reumatologia
Ospedale S. Andrea – Vercelli





Management terapeutico:
l'avvento dei farmaci biotecnologici e
dei JAK-inibitori e gli effetti su dolore,
disabilità e progressione del danno
articolare nell'artrite reumatoide

Artrite Reumatoide (AR)

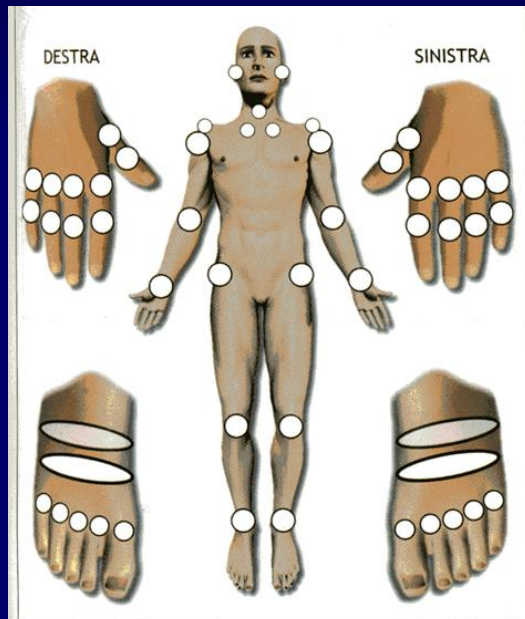


Figura 2
Indice di Ritchie per la valutazione articolare dell'artrite reumatoide

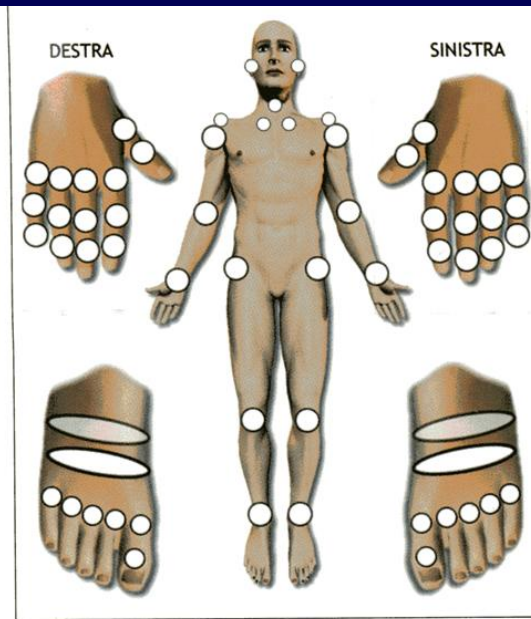


Figura 3
Indice di Ritchie modificato per la valutazione articolare dell'artrite psoriasica

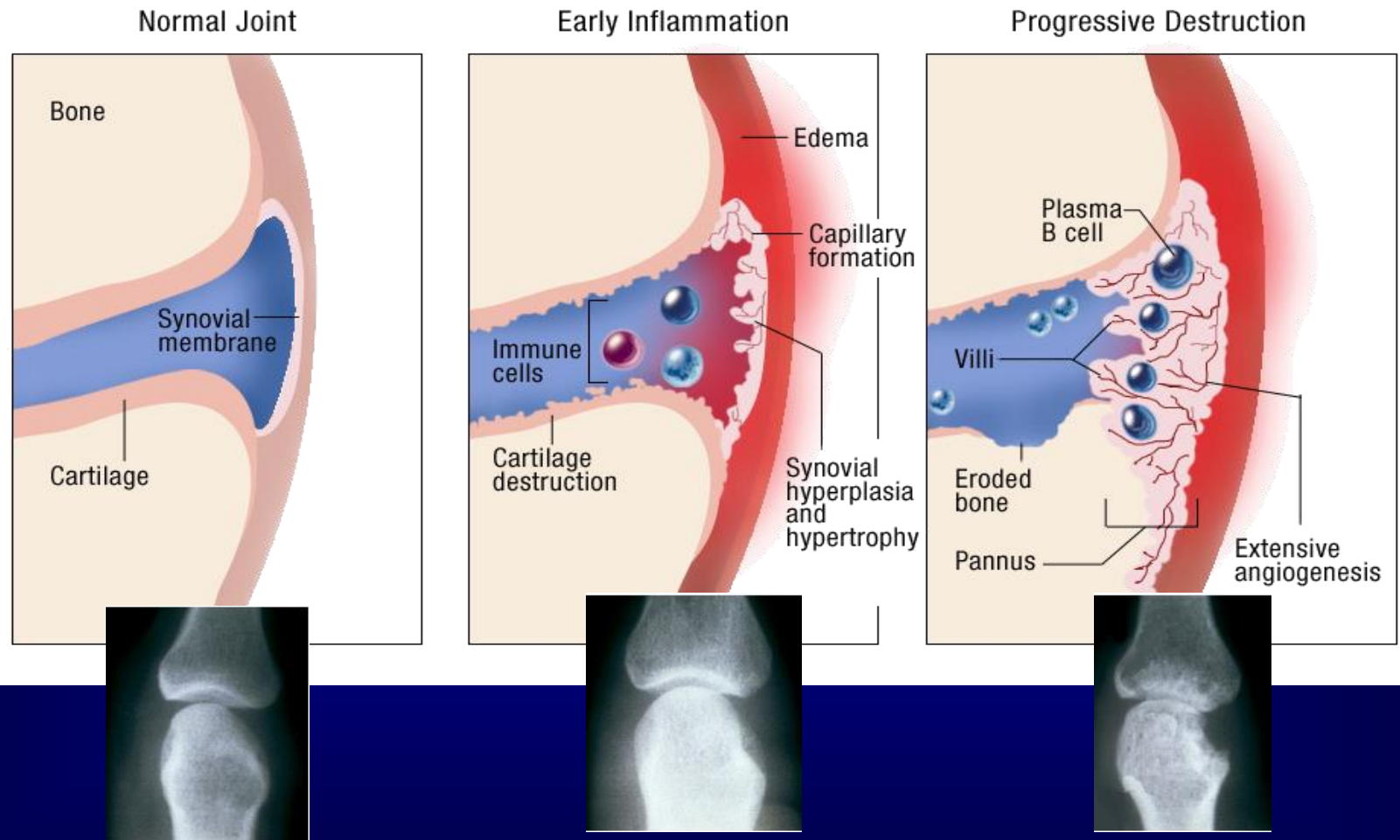
E' una delle principali malattie infiammatorie croniche

Caratterizzata da una **poliartrite progressiva aggiuntiva e non sostitutiva**

Colpisce le **articolazioni sinoviali**

Determina **sinovite cronica simmetrica erosiva**

AR: danno articolare



AR: disabilità

AR early

- La disabilità è dipendente dal dolore e dalla tumefazione
- Non dalla distruzione articolare
- E' reversibile



AR evoluta

- La disabilità è dipendente dalla distruzione articolare
- E' irreversibile



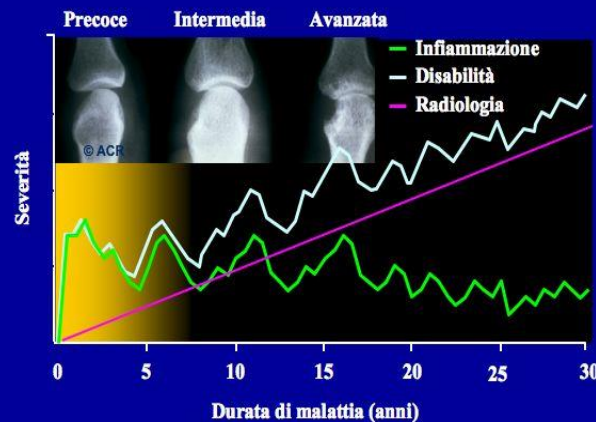
disabilità



AR: flogosi

Poiché il dolore da AR è tradizionalmente pensato per essere un risultato diretto dell'infiammazione periferica, i medici hanno storicamente considerato il dolore un **marker di infiammazione**

Decorso dell'Artrite Reumatoide



Graph: Adapted from Kirwan JR. *J Rheumatol.* 2001; 28:881-886.
Photo: Copyright © American College of Rheumatology.

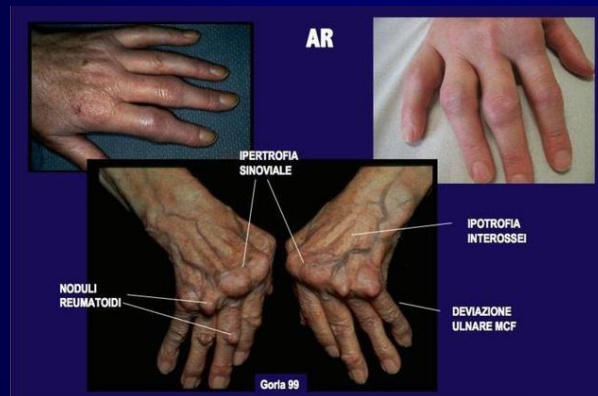
AR:

E' una delle forme più comuni di artrite, con tassi di prevalenza compresi tra lo 0,3-4,2%, a seconda della popolazione studiata



dolore

progressione del danno



disabilità

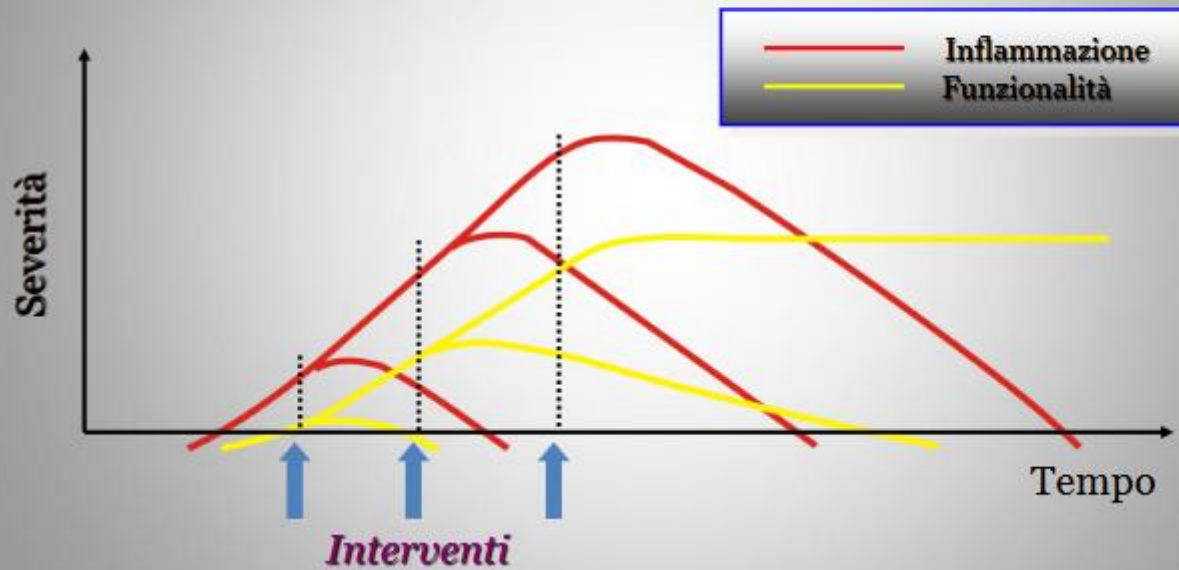
AR: obiettivi del trattamento

- il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare ecc...)
- la riduzione dell'attività di malattia
- il miglioramento della funzione motoria
- un rallentamento o arresto del danno osteo-articolare ed extra-articolare
- la prevenzione della disabilità



AR: obiettivi del trattamento

Trattamento precoce dell' AR ed obiettivo di prevenzione a lungo termine della disabilità



AR: obiettivi del trattamento



- Diagnosi precoce
- Nelle forme di early rheumatoid arthritis l'obiettivo è ottenere la remissione clinica
- Il trattamento farmacologico deve essere iniziato il prima possibile, idealmente entro 3 mesi dall'esordio clinico di malattia, e comunque entro 6 mesi
- Nelle forme AR di lunga durata, qualora la remissione possa non essere raggiungibile, è ragionevole porsi come obiettivo il raggiungimento di una bassa attività di malattia

Tali risultati vanno perseguiti con una strategia terapeutica "treat to target"

AR: efficacia del trattamento

QUALI STRUMENTI



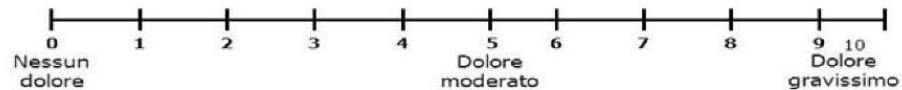
AR: quali strumenti ?

Scale di intensità del dolore

Scala¹ di intensità del dolore a descrizione semplificata



Scala¹ di intensità del dolore numerica da 0-10



Scala² analogica visiva (VAS)



1. Se usata come scala grafica, è consigliata una linea di base di **100 mm (= 10 cm)**.
2. Per le scale VAS, si consiglia una linea di base di **100 mm (= 10 cm)**.



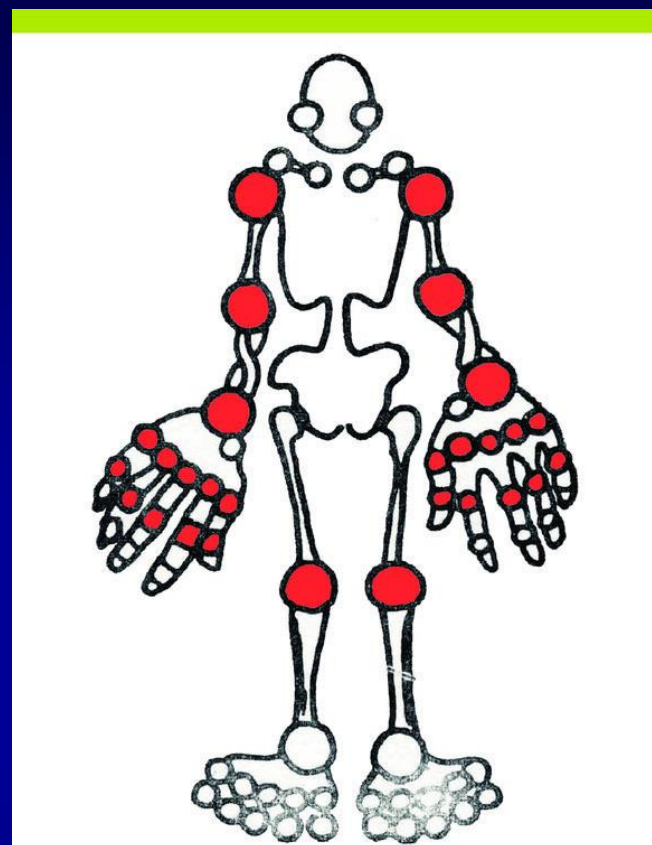
AR: quali strumenti ?

Scale specifiche di valutazione della qualità della vita

Strumento Artrite specifici	Affidabilità	Validità	Modalità di compilazione	Tempo di compilazione (min)
MOS SF-36	+	+	Autocompilazione	5-8
HAQ	+	+	Autocompilazione	5-8

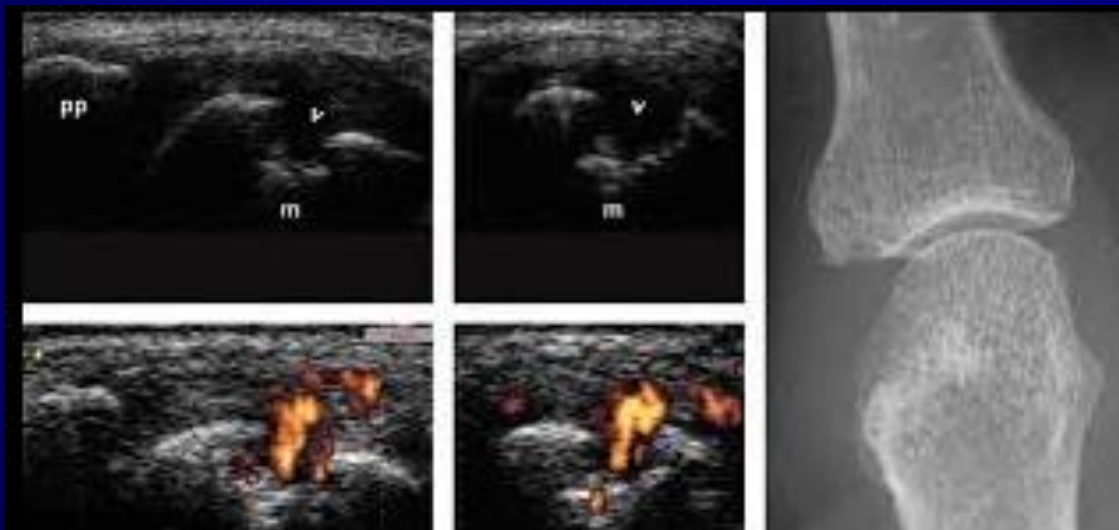
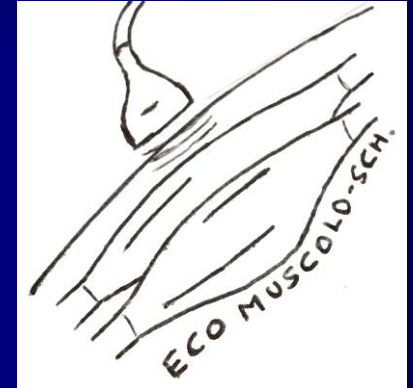
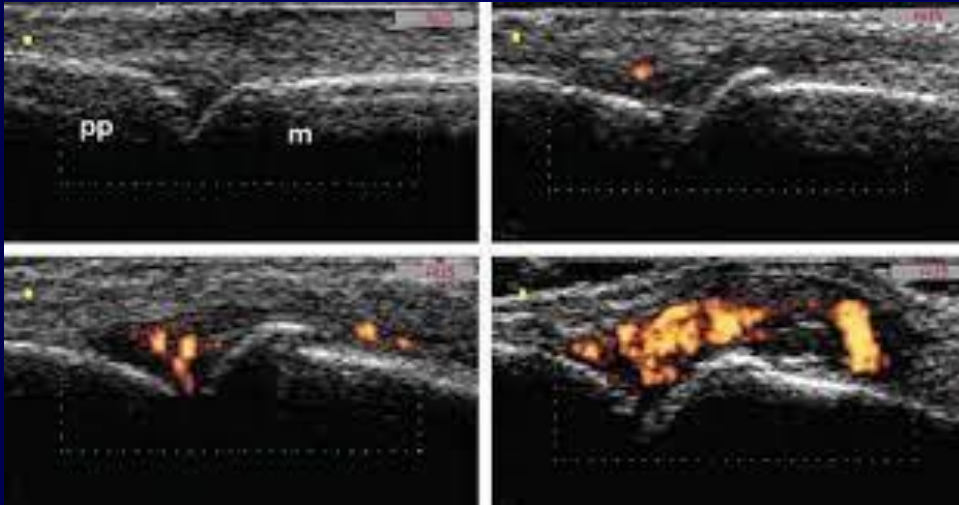
Disease Activity Score 28 (DAS28)

- E' calcolato secondo la formula:
$$\text{DAS28} = 0.56 \cdot \sqrt{(\text{t28})} + 0.28 \cdot \sqrt{(\text{sw28})} + 0.70 \cdot \text{Ln}(\text{ESR}) + 0.014 \cdot \text{GH}$$
- dove:
t28 = numero di articolazioni dolente su 28
sw28 = numero di articolazioni tumefatte su 28
Ln(ESR) = Logaritmo naturale della VES (mm/ora)
GH = Stato di salute complessivo (scala visuo-analogica) 2,6



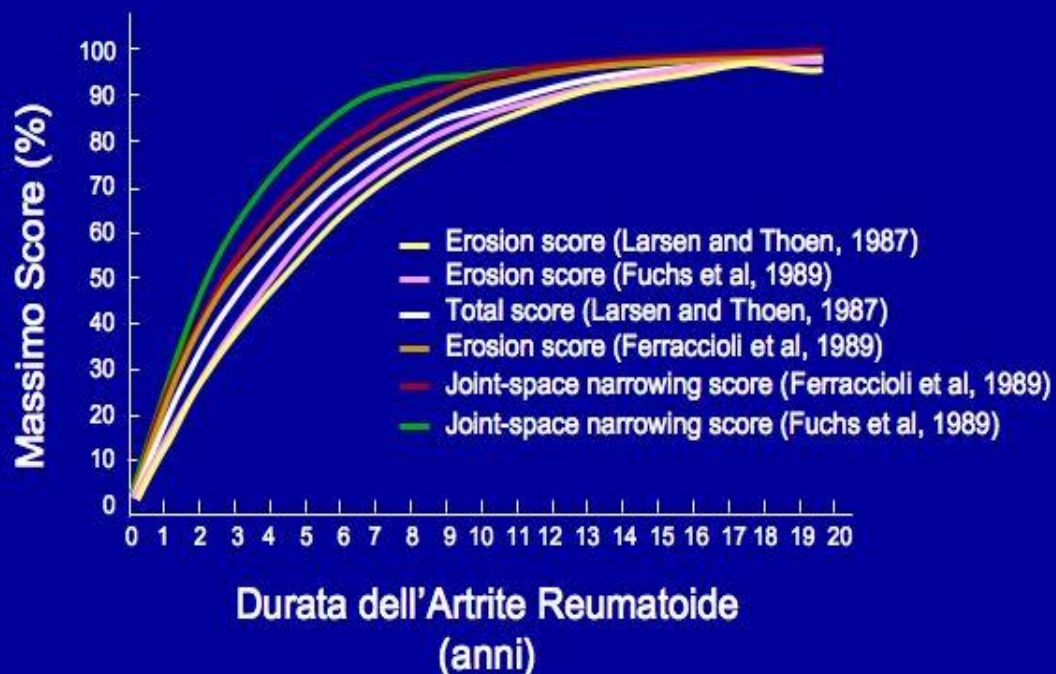
	DAS 28	
	iniziale	nuova definizione
Remissione	$\leq 2,6$	$\leq 2,4$
Bassa attività di malattia	$\leq 3,2$	$\leq 3,6$
Moderata attività di malattia	$\leq 5,1$	$\leq 5,5$
Elevata attività di malattia	$> 5,1$	$> 5,5$

AR: quali strumenti ?



AR: evoluzione

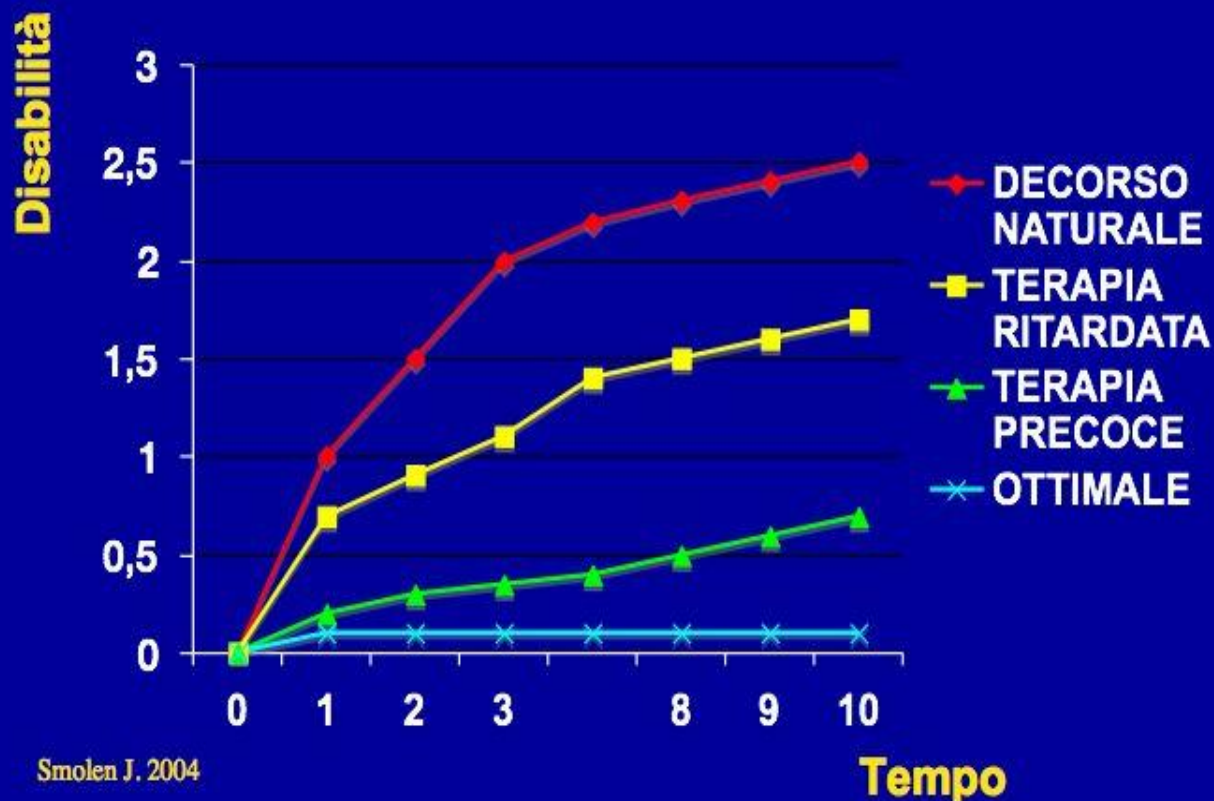
Progressione del danno radiologico nell'AR



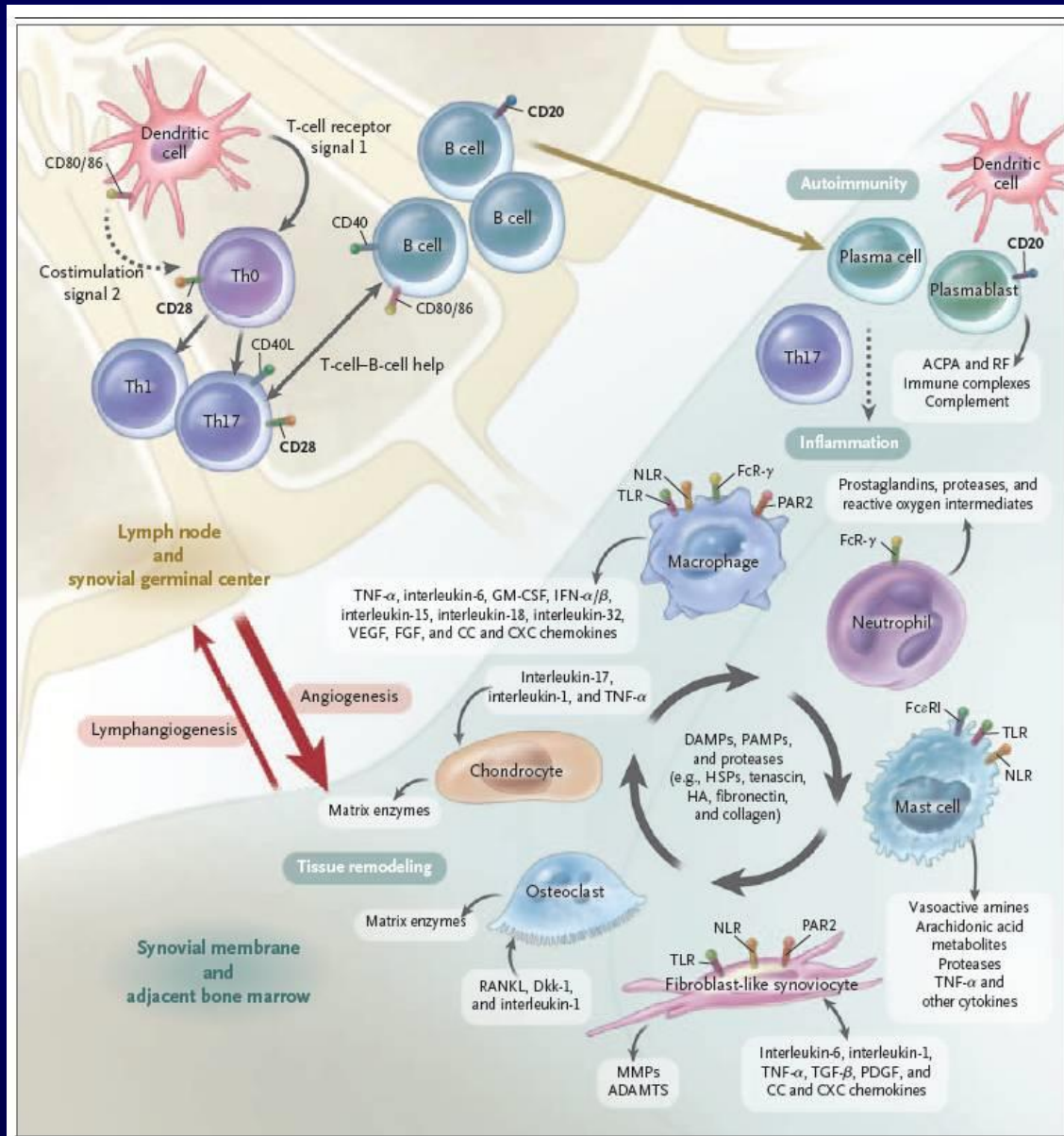
Fuchs HA, Pincus T, et al. *J Rheumatol* 1992;19:1655.

AR: decorso

CAMBIARE IL DECORSO DELL'AR E' POSSIBILE



AR: patogenesi



AR: terapia



FARMACI ATTIVI SUI SINTOMI	FARMACI ANTI-REUMATICI
	Methotrexate
Anti-infiammatori non steroidei	Leflunomide (Arava)
Cortisonici a basso dosaggio	Ciclosporina (Sandimmun)
	Salazopirina (Salazopyrin)
	Idrossiclorochina (Plaquenil)
	Sali d'oro (Fosfocrisolo)

AR: DMARDs

Benefici:

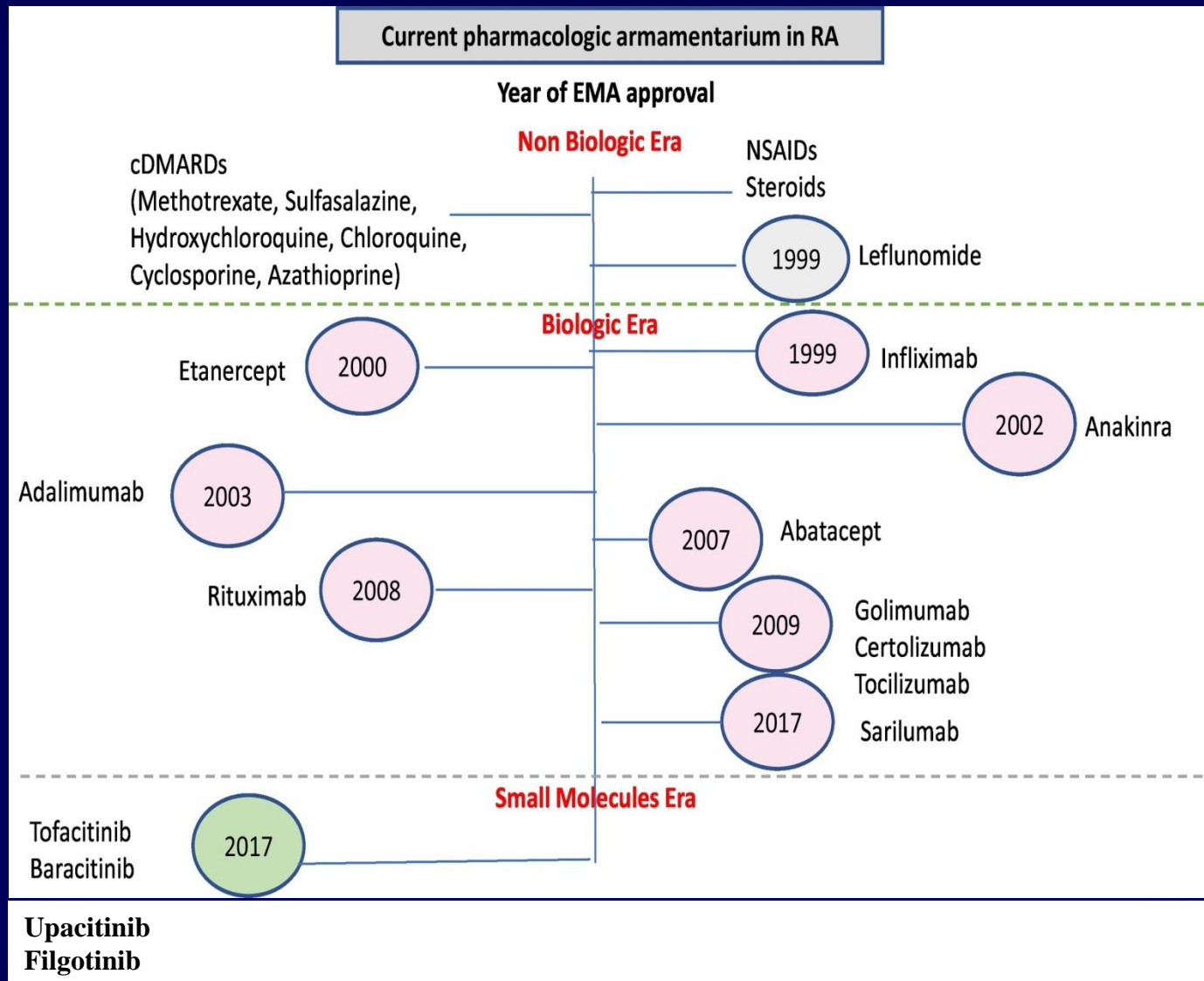
- Miglioramento di segni e sintomi
- Riduzione dell'infiammazione
- Miglioramento della funzione/disabilità
- Rallentamento della progressione del danno articolare



Limiti:

- Non bloccano la progressione della malattia
- La remissione prolungata viene raggiunta di rado
- Una piccola percentuale di pz mantiene la risposta iniziale alla terapia a 5 aa

AR: terapia



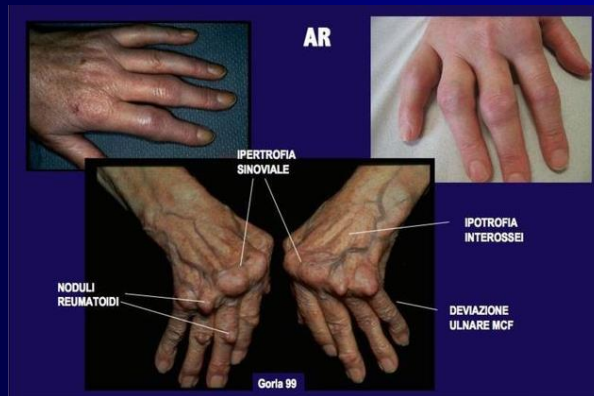
AR: Farmaci biologici

Farmaci ottenuti e "costruiti" mediante
tecniche di biologia molecolare e
ingegneria genetica



dolore

progressione del danno



disabilità

INFLIXIMAB

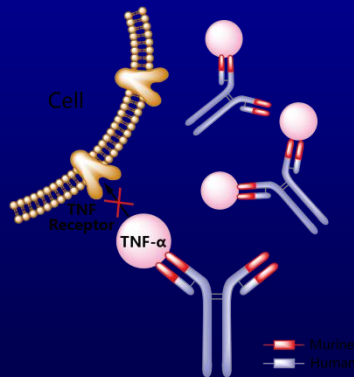
INFLIXIMAB AND METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

The New England Journal of Medicine

Studio multicentrico ha dimostrato quella terapia con infliximab più metotrexato per un anno ha fornito un beneficio clinico sostenuto in pazienti con artrite reumatoide attiva in precedente trattamento con solo MTX

La terapia d'associazione si è dimostrata efficace nel miglioramento della qualità della vita (HAQ e SF-36)

Terapia con infliximab più metotrexato ha dimostrato efficacia nel ridurre la progressione del danno radiologico nel 40-55% dei pz



Radiographic outcome with IFX+MTX

Table 2. Change in radiographic scores*

	MTX + placebo (n = 282)	MTX + 3 mg/kg infliximab (n = 359)	MTX + 6 mg/kg infliximab (n = 363)
Change in van der Heijde modification of the total Sharp score from baseline to week 54†			
Mean ± SD	3.7 ± 9.6	0.4 ± 5.8	0.5 ± 5.6
Median (IQR)	0.43 (0.0, 4.5)	0.0 (−0.8, 1.3)	0.0 (−1.0, 1.3)
P‡		<0.001	<0.001
Change in erosion score from baseline to week 54§			
Mean ± SD	3.0 ± 7.8	0.3 ± 4.9	0.1 ± 4.2
Median (IQR)	0.3 (0.0, 3.8)	0.0 (−0.8, 1.3)	0.0 (−1.0, 1.0)
P‡		<0.001	<0.001
Change in JSN score from baseline to week 54§			
Mean ± SD	0.6 ± 2.1	0.1 ± 1.6	0.2 ± 1.4
Median (IQR)	0.0 (0.0, 0.4)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.20)
P‡		<0.001	0.130

* See Table 1 for definitions.

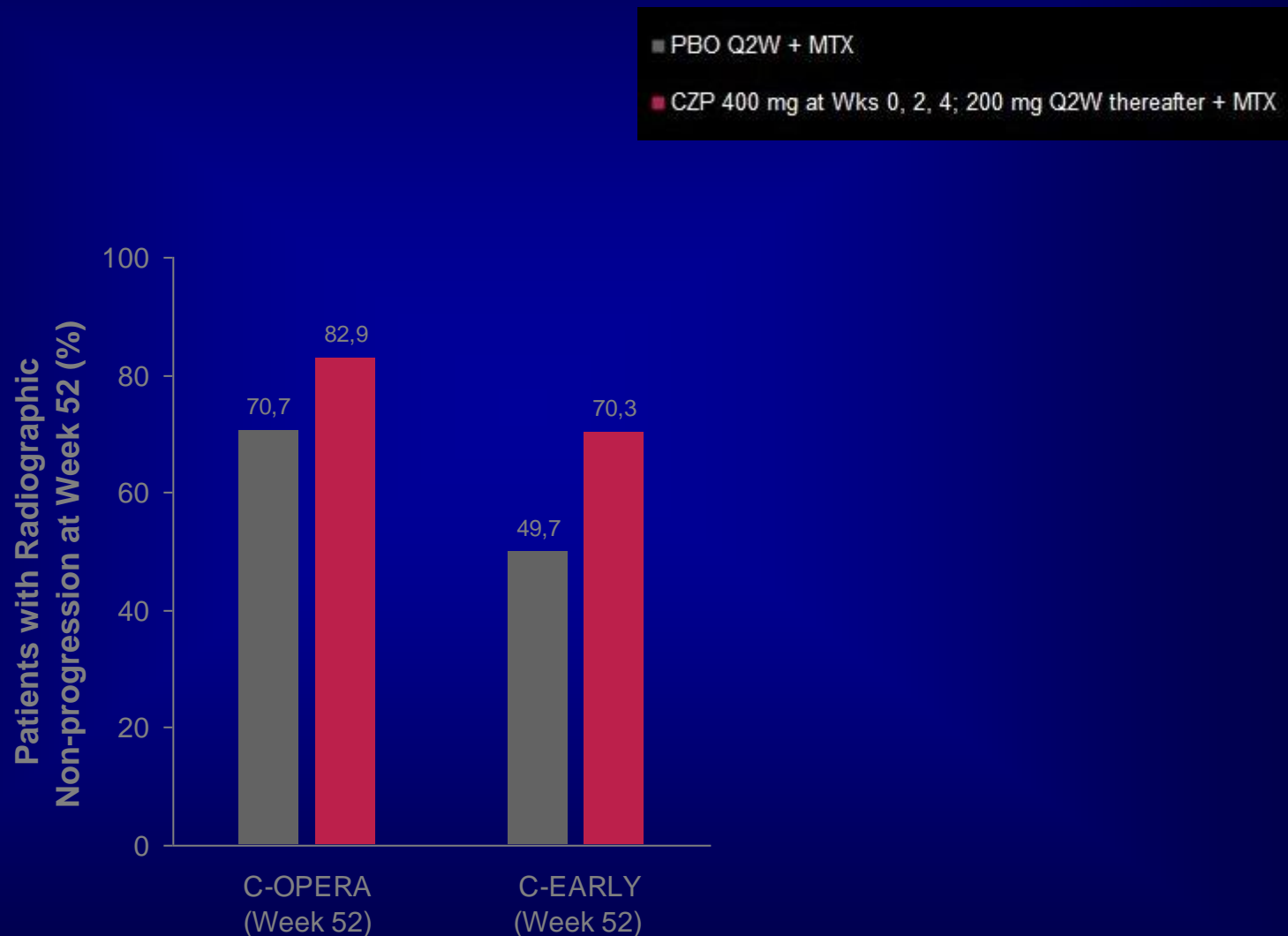
† Values were imputed by linear extrapolation.

‡ Versus MTX + placebo.

§ Scores were analyzed separately without imputation rules, decreasing the numbers of patients available for these subanalyses (see Patients and Methods). There were 226 patients analyzed in the MTX + placebo group and 306 analyzed in each of the MTX + infliximab groups.

CERTOLIZUMAB

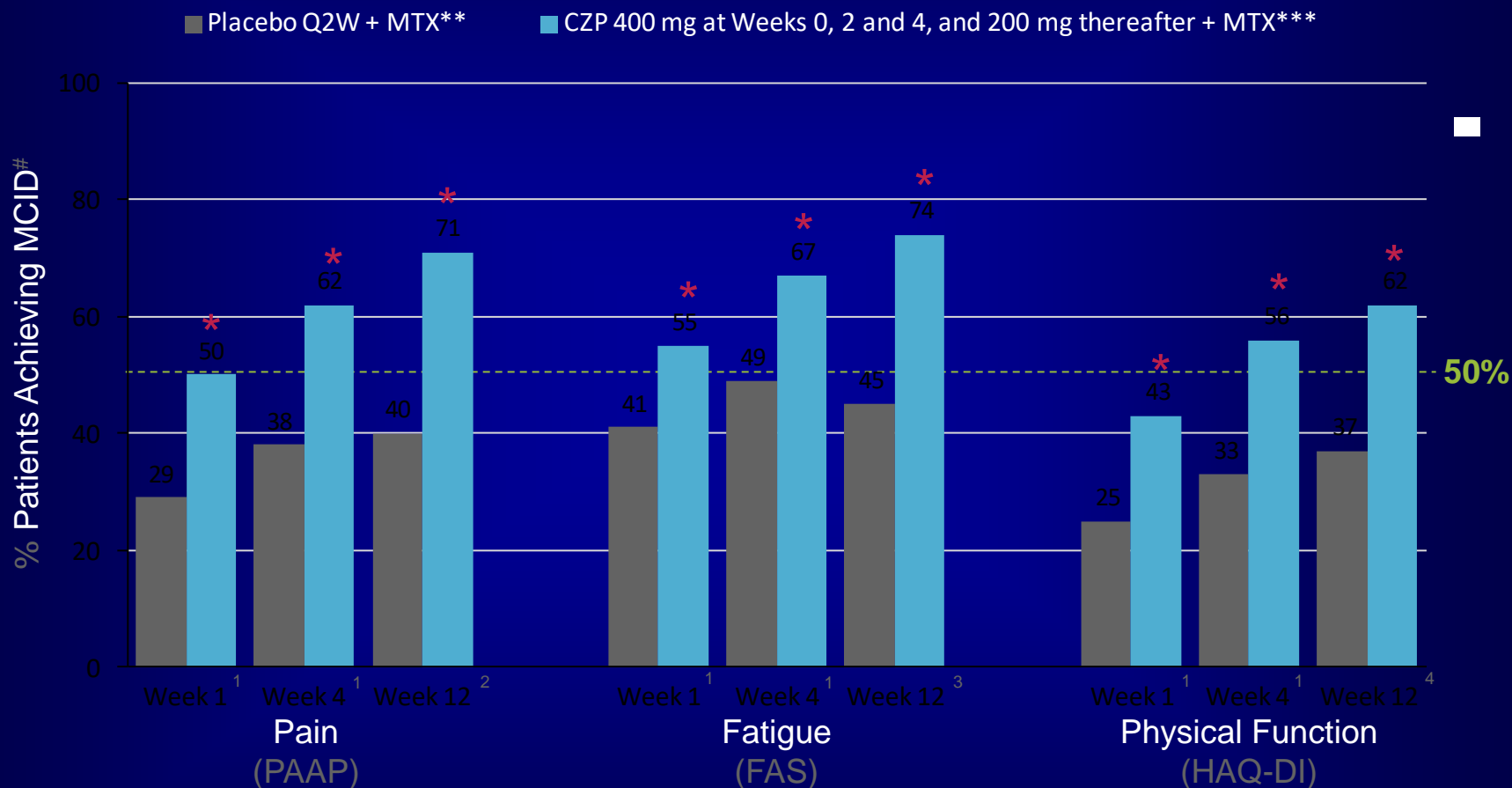
Radiographic Outcomes, studies in DMARD/MTX-Naïve RA Patients



CERTOLIZUMAB

RAPID 1: Rapid Response in Patient-Reported Outcomes

Patient-Reported Outcomes at Weeks 1, 4 and 12 of Treatment with
CZP 200 mg Q2W + MTX



**n=199

***n=392 for PAAP and HAQ-DI; n=391 for FAS

*p<0.001 vs placebo

#MCID¹

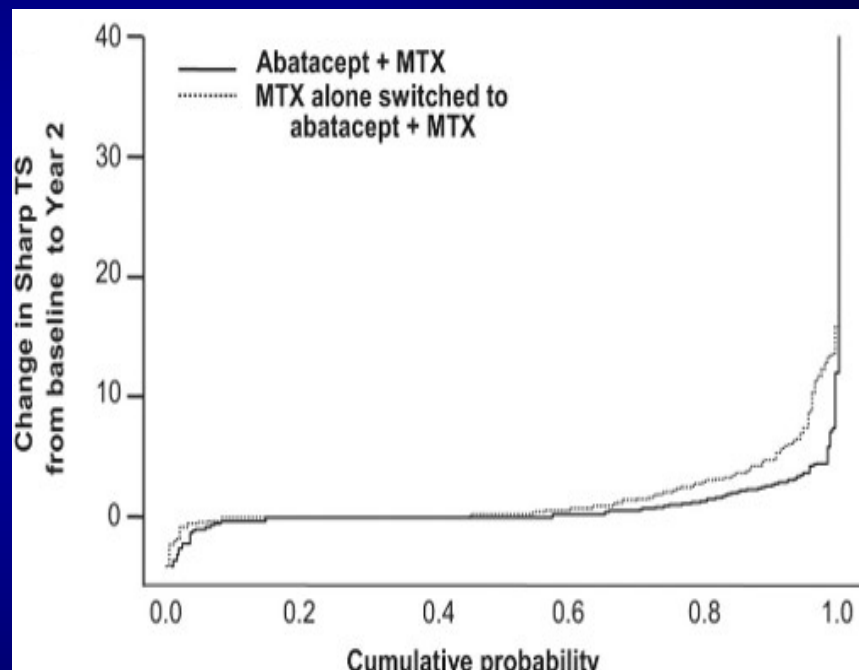
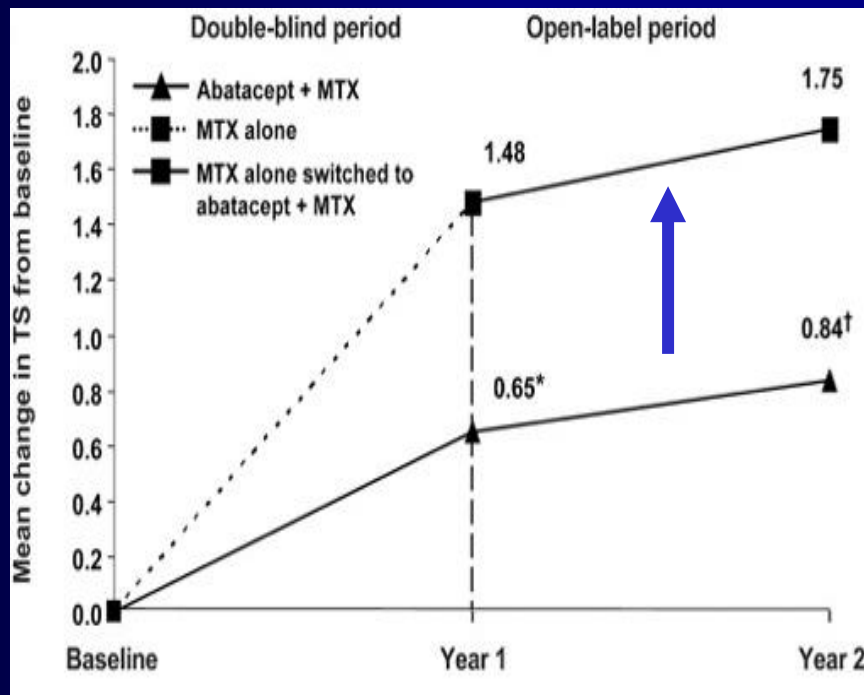
Decrease in PAAP ≥10 mm from baseline

Decrease in FAS ≥1 from baseline

Decrease in HAQ-DI ≥0.22 from baseline

ABATACEPT

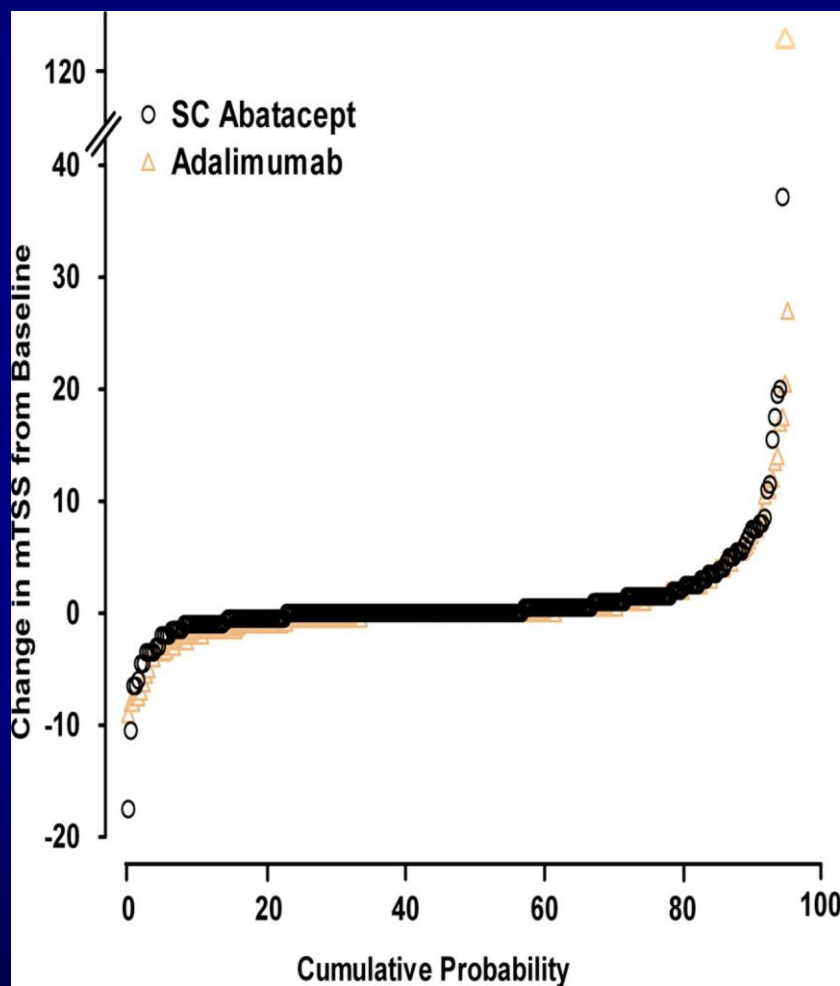
Studio AGREE: outcome radiografico in pazienti con AR e fattori di prognosi sfavorevole



A 12 mesi, i pazienti in trattamento con MTX passano al trattamento con abatacept + MTX

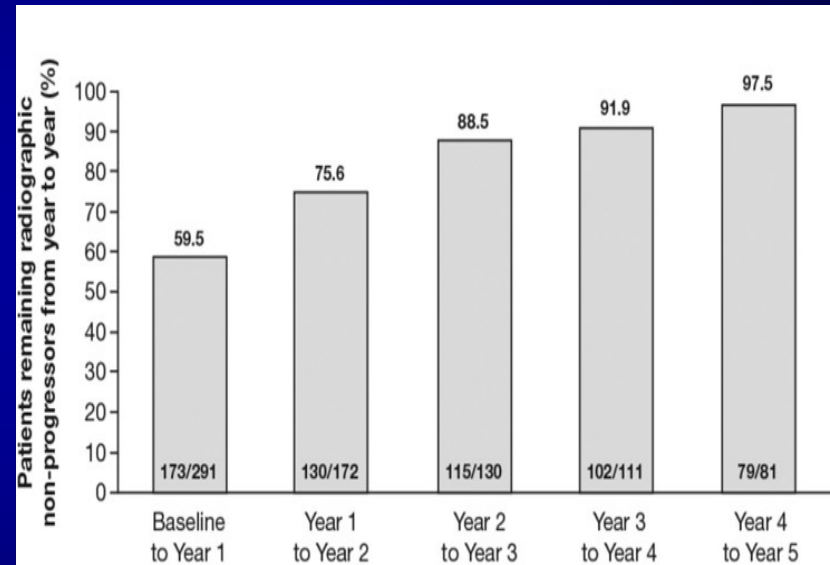
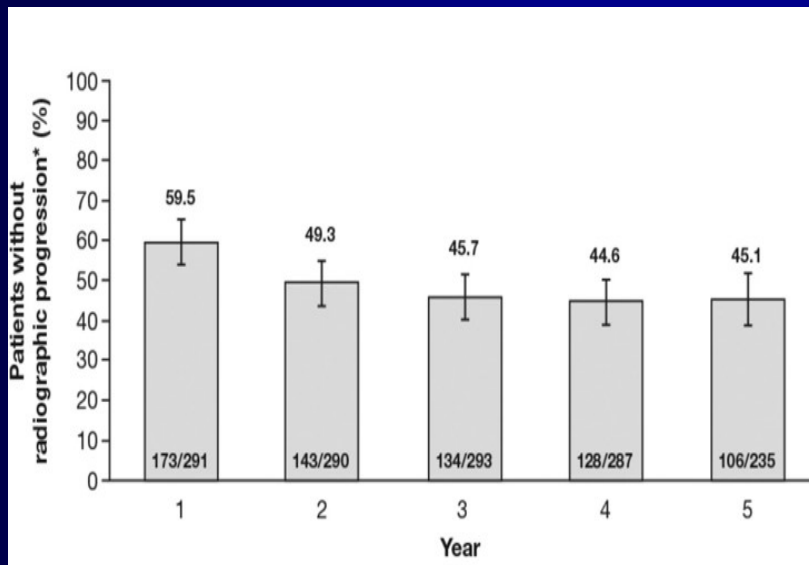
ABATACEPT

Studio AMPLE: outcome radiografico in pazienti trattati con abatacept SC o adalimumab SC



ABATACEPT

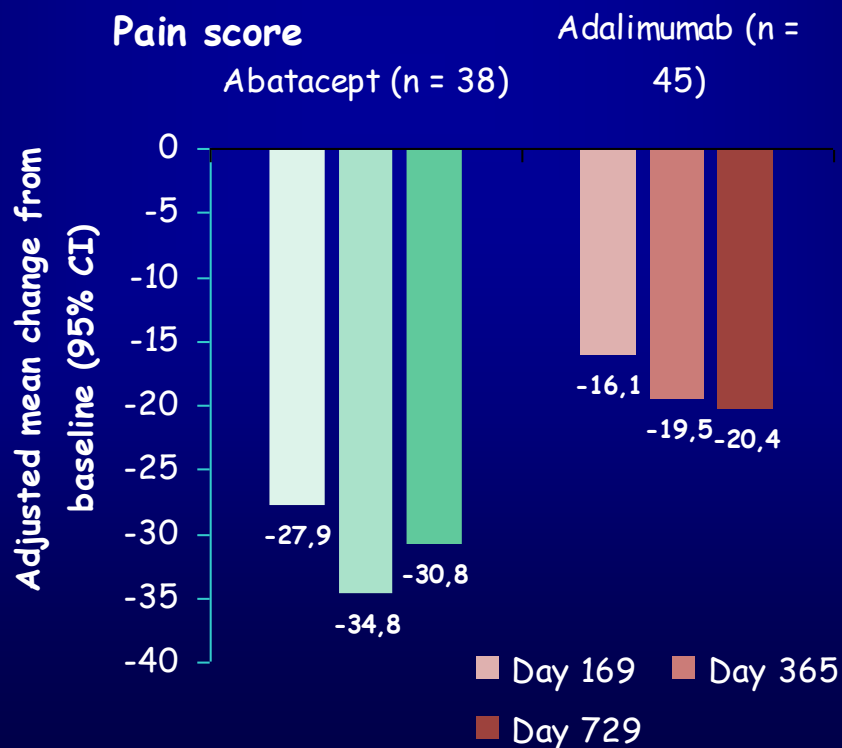
Studio AIM: inibizione del danno radiografico con abatacept a 5 anni



ABATACEPT

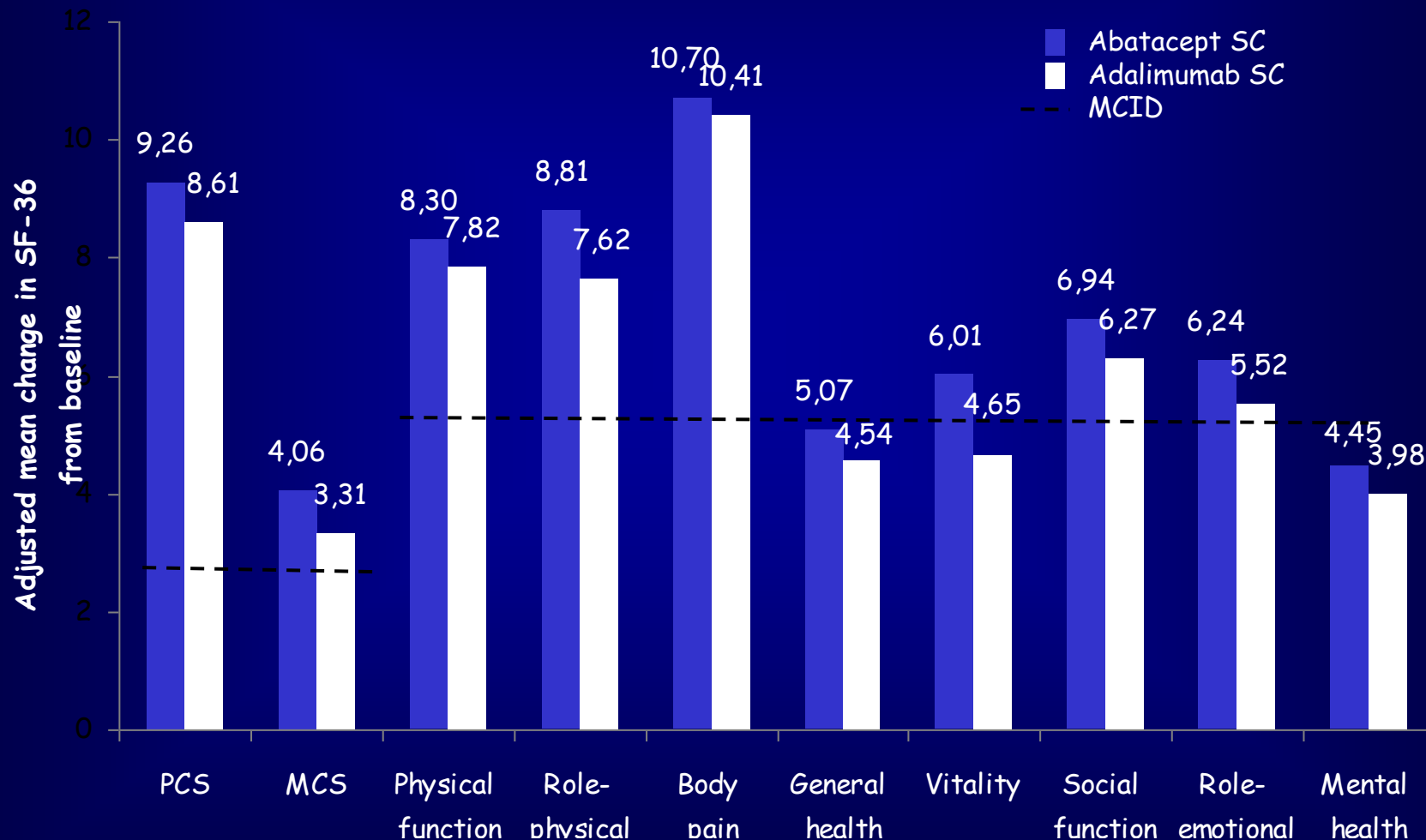
Variazione dei PROs in pazienti con malattia precoce ACPA+ e erosiva (AMPLE analisi *post-hoc*)

Le differenze fra abatacept e adalimumab in pazienti con malattia precoce ACPA+ e erosiva sono osservabili per la scala del dolore dopo 1 e 2 anni di trattamento



ABATACEPT

Studio AMPLE: Variazione media delle componenti SF-36



TOCILIZUMAB

[Rheumatology \(Oxford\)](#). 2011 Oct; 50(10): 1908–1915.

PMCID: PMC3176715

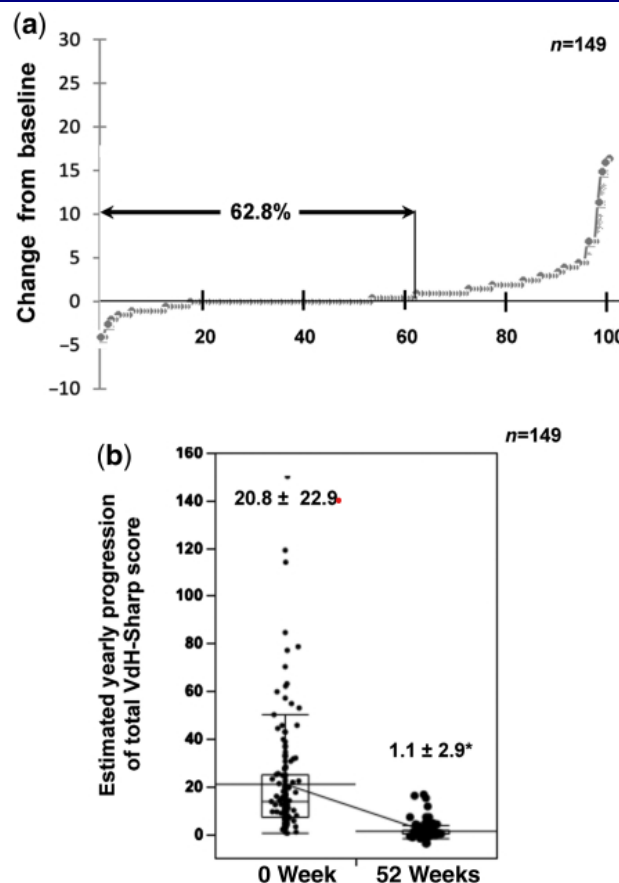
Published online 2011 Jul 13. doi: [10.1093/rheumatology/ker221](#)

PMID: [21752873](#)

Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients—REACTION 52-week study

[Tsutomu Takeuchi](#),¹ [Yoshiya Tanaka](#),² [Koichi Amano](#),³ [Daisuke Hoshi](#),⁴ [Masao Nawata](#),² [Hayato Nagasawa](#),³ [Eri Sato](#),⁴ [Kazuyoshi Saito](#),² [Yuko Kaneko](#),¹ [Shunsuke Fukuyo](#),² [Takahiko Kurasawa](#),³ [Kentaro Hanami](#),² [Hideto Kameda](#),¹ and [Hisashi Yamanaka](#)⁴

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)



Effects of radiographic damage before and 52 weeks after tocilizumab treatment by (a) the cumulative probability in total vdH-Sharp score and (b) estimated yearly progression of total vdH-Sharp score.

Anti-IL6

PATIENT REPORTED OUTCOMES: DOLORE

Drug	Study	Treatment	n	Baseline	Pain (VAS)	
					Baseline	Treatment visit
Tocilizumab	OPTION [47]	4 mg/kg q4w + MTX qw	213	60.7 (21.0)	Week 24	
		8 mg/kg q4w + MTX qw	205	59.9 (22.4)	–25.0**	NR
		Placebo q4w + MTX qw	204	57.3 (22.2)	–29.8*	
	AMBITION [51]	8 mg/kg q4w	268	58.7 (22.9)	–14.0	
		MTX qw	262	61.5 (20.6)	Week 24	
	TAMARA [50]	8 mg/kg q4w + DMARD	286 ^b	60.4 (21.5)	–31.9	NR
					Week 4	Week 24
	LITHE [48, 49]	4 mg/kg q4w + MTX qw	399	NR	36.0 (26.7)	23.6 (26.3)
		8 mg/kg q4w + MTX qw	398		Week 52	Week 104 ^c
		Placebo q4w + MTX qw	393		–23.1***	–26.6 (25.4)
Sarilumab	MOBILITY [52]	150 mg q2w + MTX qw	400	65.4 (21.4)	–26.2*	–28.9 (25.5)
		200 mg q2w + MTX qw	399	66.7 (21.4)	–15.1	–25.6 (24.4)
		Placebo q2w + MTX qw	398	63.7 (19.9)	Week 24	Week 52
	TARGET [53]	150 mg q2w + csDMARDs	181	71.0 (19.3)	–28.5 (1.4)*	–32.7 (1.4)*
		200 mg q2w + csDMARDs	184	74.9 (18.4)	–31.8 (1.3)*	–33.1 (1.4)*
		Placebo q2w + csDMARDs	181	71.6 (18.2)	–15.4 (1.4)	–19.3 (1.6)
	MONARCH [54]	200 mg q2w	184	70.9 (18.8)	Week 12	Week 24
		Adalimumab 40 mg q2w	185	70.3 (19.3)	–26.9 (1.9)*	–31.9 (2.1)**
					–30.6 (1.9)*	–33.7 (2.0)*
					–15.1 (1.9)	–21.3 (2.3)

Anti-IL6

PATIENT REPORTED OUTCOMES: UMORE

Drug	Study	Treatment	n	Mood (SF-36 MCS)		
				Baseline	Treatment visit	
Tocilizumab	OPTION [47]	4 mg/kg q4w + MTX qw	213	40.1 (11.8)	Week 24	
		8 mg/kg q4w + MTX qw	205	40.9 (10.6)	5.7****	NR
		Placebo q4w + MTX qw	204	39.1 (11.0)	7.3***	
	ADACTA [74]	8 mg/kg q4w	163	NR	Week 24	
		Adalimumab 40 mg q2w	162		7.9****	NR
					5.0	
Sarilumab	MOBILITY [52]	150 mg q2w + MTX qw	400	39.0 (11.3)	Week 24	Week 52
		200 mg q2w + MTX qw	399	38.7 (12.0)	5.7 (0.6)****	7.1 (0.6)
		Placebo q2w + MTX qw	398	38.9 (11.4)	8.2 (0.6)*	8.4 (0.6)**
					3.9 (0.6)	5.5 (0.7)
	TARGET [53]	150 mg q2w + csDMARDs	181	38.6 (11.4)	Week 12	Week 24
		200 mg q2w + csDMARDs	184	39.1 (11.4)	5.1 (0.8)	6.3 (0.8)
		Placebo q2w + csDMARDs	181	38.5 (12.6)	6.5 (0.7)****	6.8 (0.8)
	MONARCH [54]	200 mg q2w	184	36.4 (10.4)	Week 24	
		Adalimumab 40 mg q2w	185	36.9 (11.6)	7.9 (0.8)	NR
					6.8 (0.8)	
Sirukumab	SIRROUND-T [55]	50 mg q4w	292	NR	Week 24	Week 52
		100 mg q2w	292	NR	3.9 (10.7)**	4.7 (10.1)
		Placebo q2w	294	NR	4.1 (9.3)**	4.9 (10.5)
					1.1 (8.9)	

Ha visto? La terapia è efficace, non più mani e piedi gonfi, VES e PCR sono normali, DAS 28 in range di remissione...insomma...la terapia è perfetta!



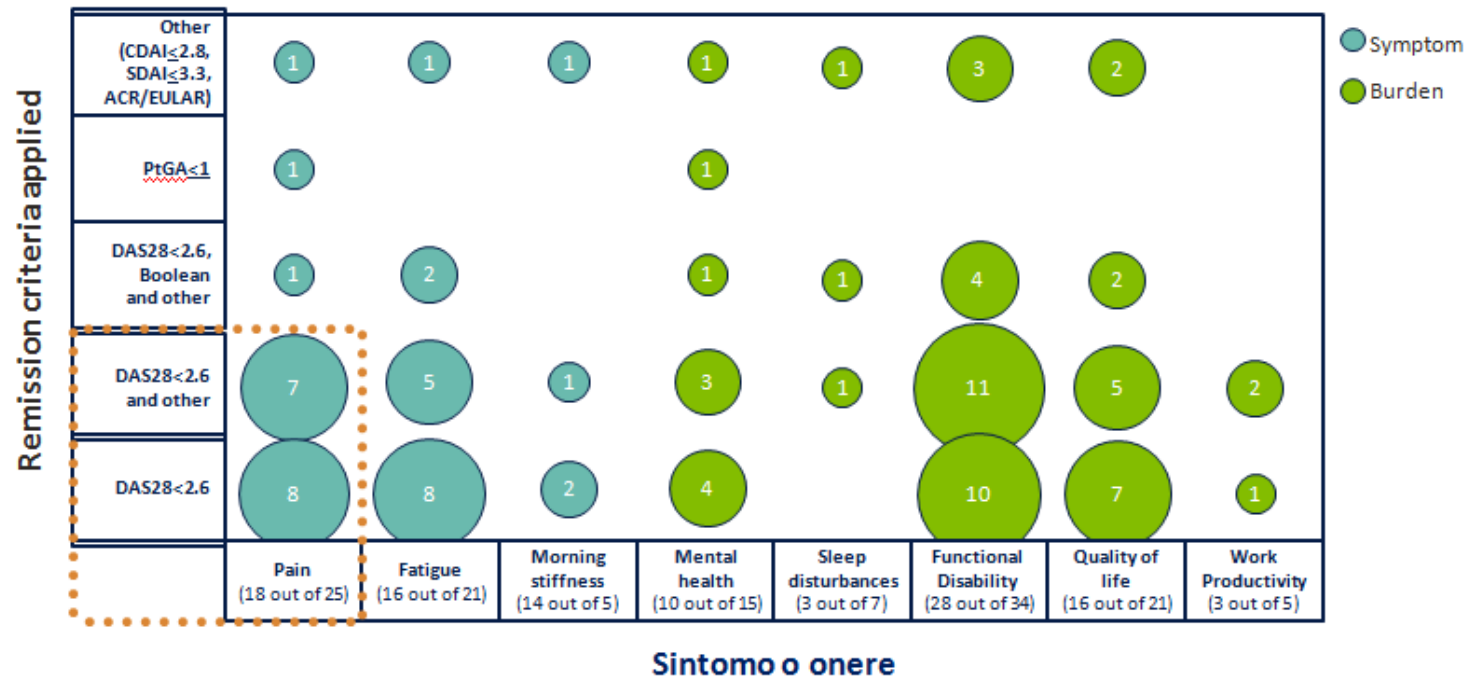
SI dottore...Lei avrà anche ragione ma ...IO HO MALE...mi sento stanca, sono triste....insomma non sono più come una volta

AR: dolore

- Il dolore articolare grave e cronico è una manifestazione debilitante dell'AR ed è spesso citato come una preoccupazione primaria del paziente
- Numerosi studi randomizzati controllati hanno riportato una significativa riduzione del dolore associata al trattamento con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), ma molti pazienti sperimentano ancora livelli clinicamente significativi di dolore residuo nonostante il trattamento

AR: dolore

I pazienti con AR con remissione clinica classificata* possono ancora avere dolore e un notevole carico di malattia



Patients with RA who achieve remission, as assessed by DAS28, may still experience pain

*Particularly DAS28 criteria. Data from systematic literature review. Number of studies by definition of remission and symptom or burden. Bubble size represents number of studies. ACR, American College of Rheumatology; CDAI, clinical disease activity index; DAS28, disease activity score for 28 joints; EULAR, European League Against Rheumatism; PtGA, patient's global assessment; RA, rheumatoid arthritis; SDAI, Spondylitis Disease Activity Index.

AR: dolore

Rispetto ai pazienti con artrite infiammatoria senza sintomi di dolore, i pazienti che avvertono dolore tendono ad avere



Peggior attività
della malattia



Disabilità a lungo
termine



Bassa qualità di vita



Una maggiore
compromissione del lavoro e
della produttività



Sia le fonti di dolore infiammatorie che non infiammatorie contribuiscono al carico dell'artrite ; di conseguenza, anche quando l'infiammazione è controllata, i pazienti possono ancora provare dolore

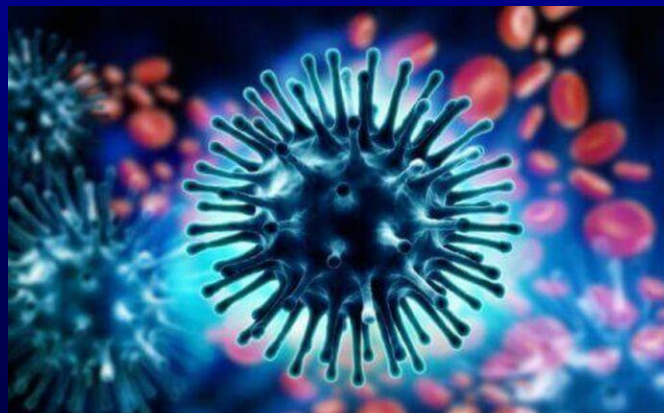
AR: dolore e citochine

Interazione tra patologia articolare e disregolazione dell'elaborazione del segnale del dolore nel sistema nervoso periferico e centrale

Interazioni molecolari tra il sistema nervoso e quello immunitario

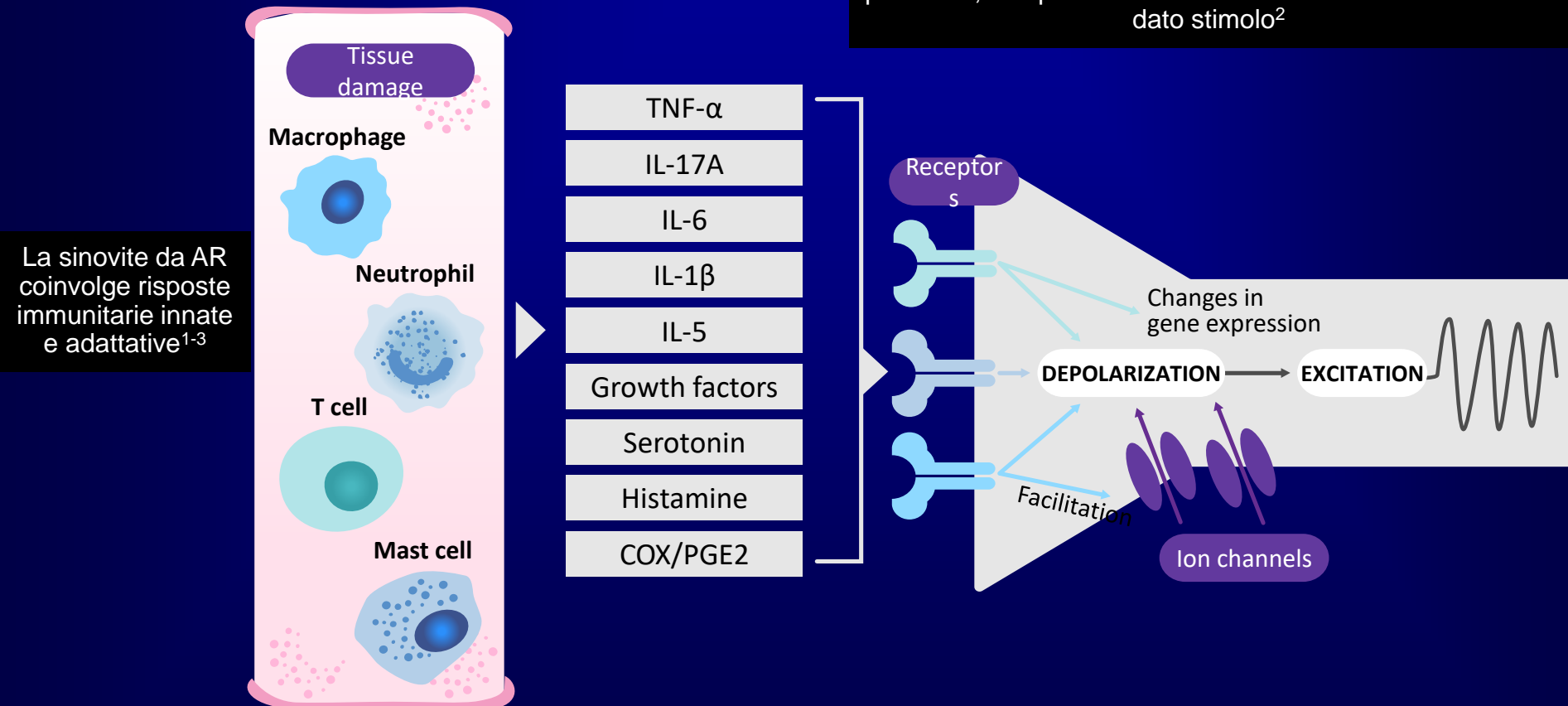
Le citochine proinfiammatorie ed altri mediatori biochimici, contribuiscono al dolore acuto e persistente ed alla sensibilizzazione centrale

La sensibilizzazione periferica e centrale delle vie del dolore possono contribuire al dolore persistente



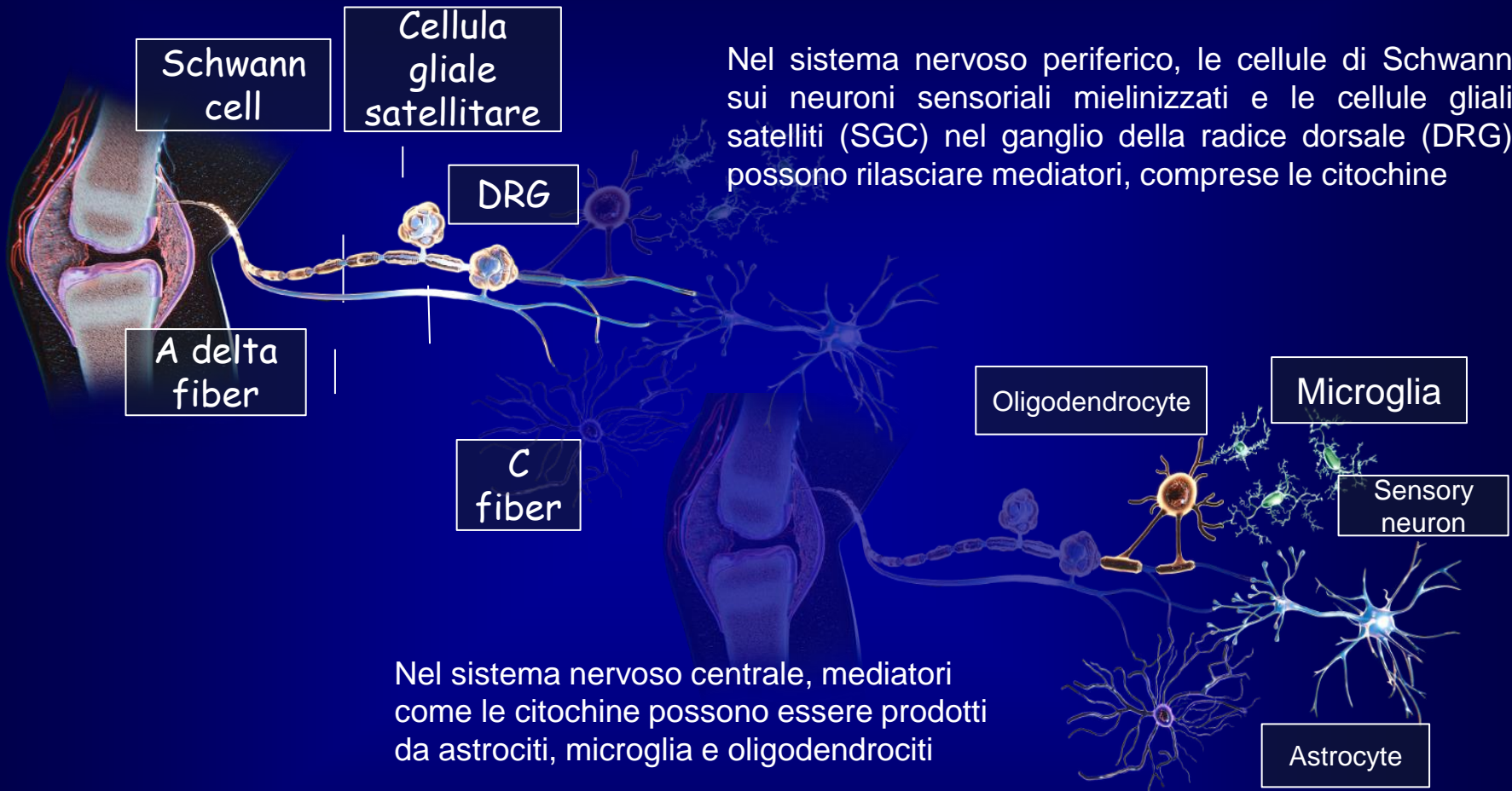
I mediatori molecolari dell'infiammazione nel sito della malattia aumentano la sensibilità dei neuroni periferici per stimolare e aumentare la percezione del dolore

Queste cellule immunitarie rilasciano citochine infiammatorie, fattori di crescita e lipidi che possono agire direttamente sui nocicettori per produrre sensibilizzazione periferica, che può aumentare la sensazione di dolore a un dato stimolo²



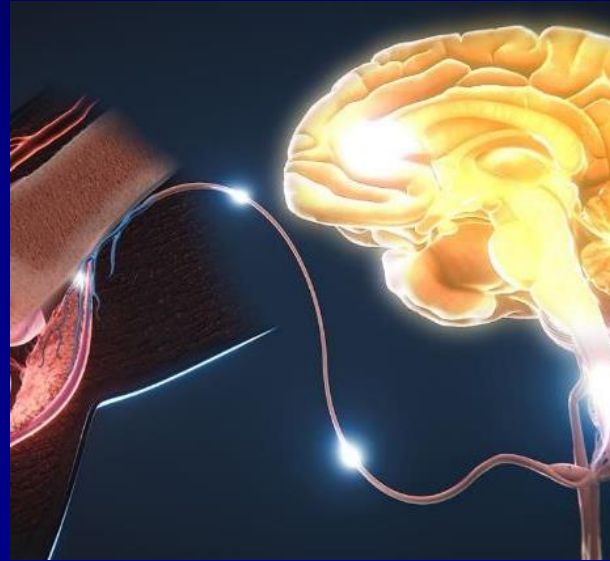
Una volta attivati, i neuroni sensoriali periferici trasmettono i segnali del dolore al corno dorsale del midollo spinale e infine, al cervello

AR: dolore e citochine



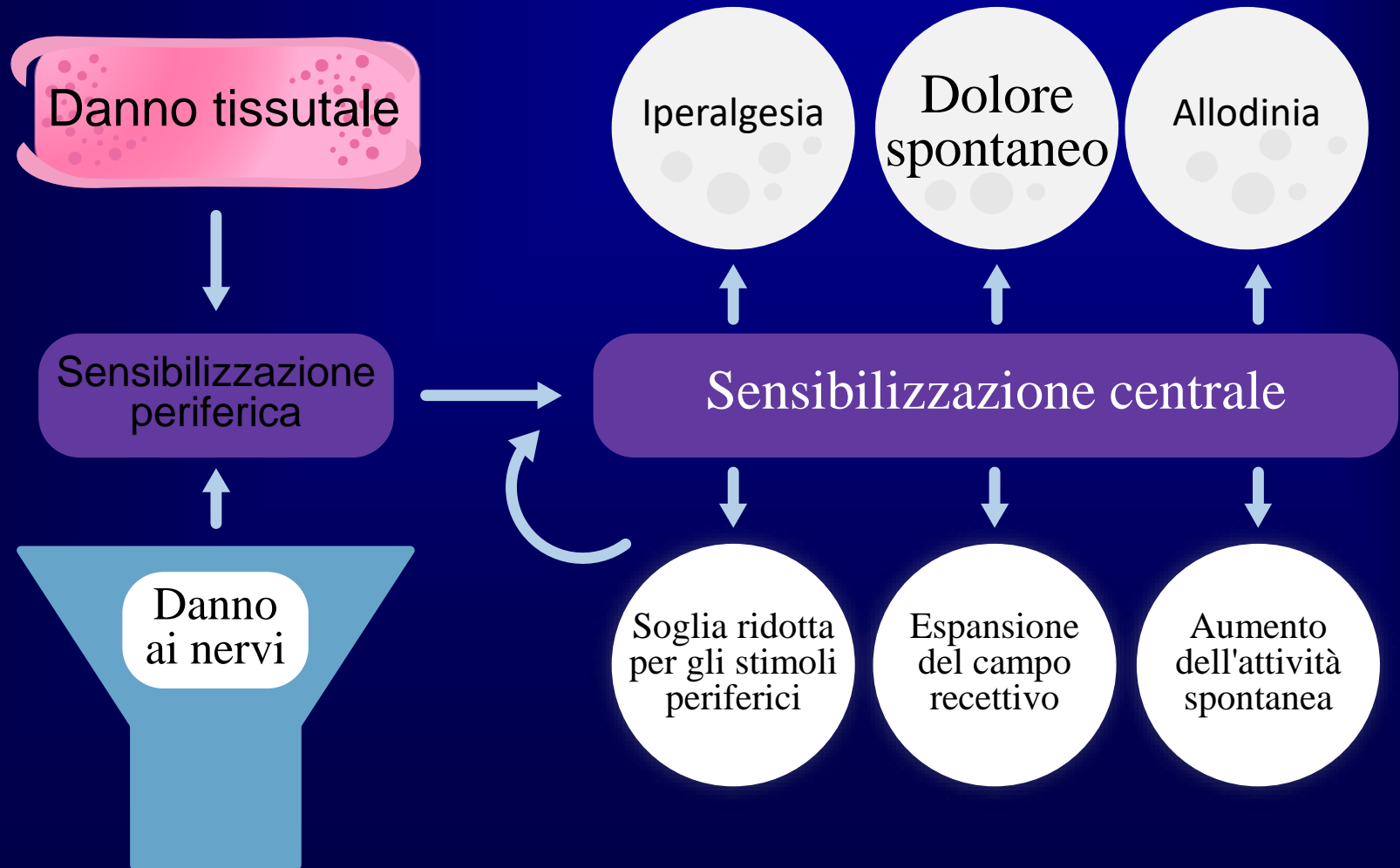
maggior autonomizzazione e distacco del dolore dall'effettivo processo infiammatorio

AR: sensibilizzazione centrale



La stimolazione ripetuta dei neuroni sensoriali nel tempo provoca cambiamenti nel modo in cui i segnali del dolore vengono elaborati

I mediatori infiammatori periferici nel SNC possono alterare le regioni del cervello che processano il dolore, portando all'ipersensibilità sensoriale in assenza di malattia periferica attiva



AR: dolore neuropatico

Dolore neuropatico

Legandosi direttamente ai neuroni sensoriali, le citochine possono:

Alterare l'espressione e le proprietà dei canali ionici, portando a cambiamenti nell'attività neuronale

Attivare la produzione di mediatori biochimici aggiuntivi

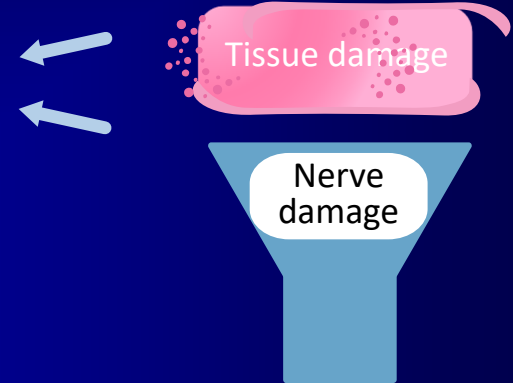
+

Dolore nocicettivo

causata dall'attivazione diretta dei recettori del dolore periferico



DMARDs



Le citochine possono influenzare la segnalazione del dolore agendo su cellule immunitarie o non immuni che a loro volta modulano la segnalazione del dolore lungo la via del dolore

AR: JAK

In che modo i JAK
agiscono sul dolore
infiammatorio e non
infiammatorio?

BARICITINIB

TOFACITINIB

UPACITINIB

FILGOTINIB

JAKis

Terapia orale mirata a piccole molecole -> Jak 1 - 2 – 3 – Tick2

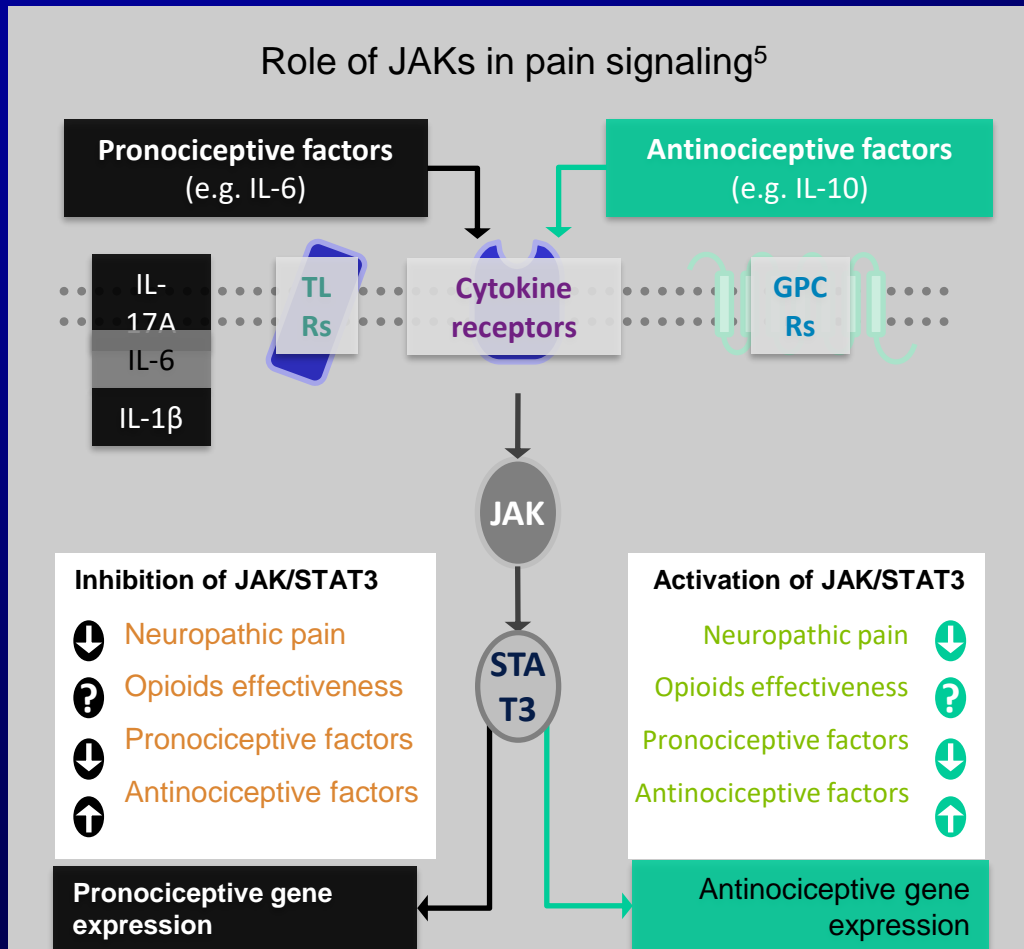
Agiscono sul sistema Jak-stat responsabile della sintesi di citochine pro-infiammatorie

Efficacia paragonabile agli inibitori del TNF in termini di risposta ACR e DAS

Sollievo precoce dal dolore prima della normalizzazione dei markers infiammatori, suggerendo un possibile ruolo nell'attenuazione dell'elaborazione centrale del dolore

Incorporati nelle linee guida ACR ed EULAR per il trattamento dell'AR refrattaria alla monoterapia con MTX

I JAK mediano la sensibilizzazione sia periferica che centrale; l'inibizione JAK1/3 riduce il dolore prima del rilievo della normalizzazione dei markers di infiammazione periferica

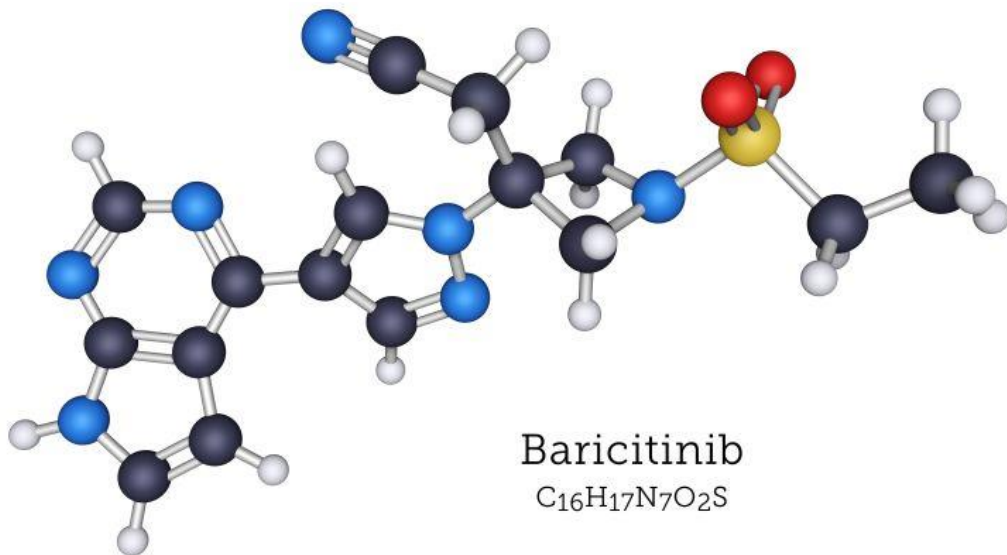


- CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GPCR, G protein-coupled receptor; IL-, interleukin; JAK, Janus kinase; JAKi, Janus kinase inhibitor; NFκB, nuclear factor kappa B; STAT, signal transducer and activator of transcription; TLR, toll-like receptor.

- Nei modelli di roditori, l'inibizione dell'attività JAK-STAT3 ha ridotto l'espressione delle citochine della famiglia IL-6 e NFκB, riducendo l'infiammazione, l'allodinia e la distruzione articolare
- JAK blocca la segnalazione attraverso più citochine, inclusa la segnalazione di IL-6 tramite l'inibizione di JAK1
- All'inizio della terapia JAKi può essere riportato un rapido sollievo dal dolore, prima di riduzioni misurabili della PCR o della VES

1. Dominguez E et al. J Neurosci 2010;30(16):5754-5766; 2. Xu XJ et al. Cytokine 1997; 9:1028-1033;
3. Harrington R et al. J Inflamm Res 2020;13:519-531; 4. Wallenstein GV et al. Clin Exp Rheum 2016;34(3):430-442; 5. Popielek-Barczyk K, Mika J. Curr Med Chem 2016;23:2908-2928

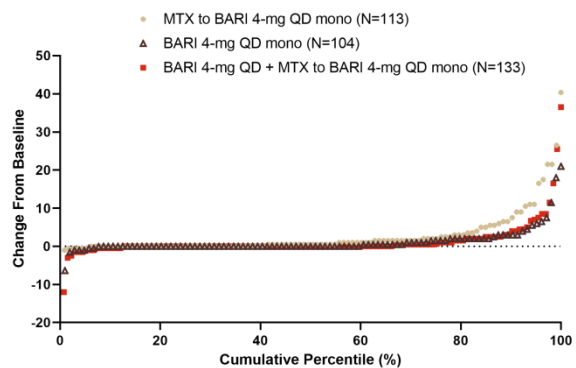
Baricitinib



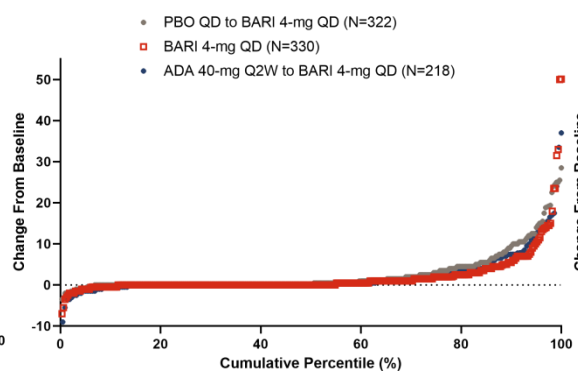
Agisce su sottotipi Jak 1 e 2

Baricitinib

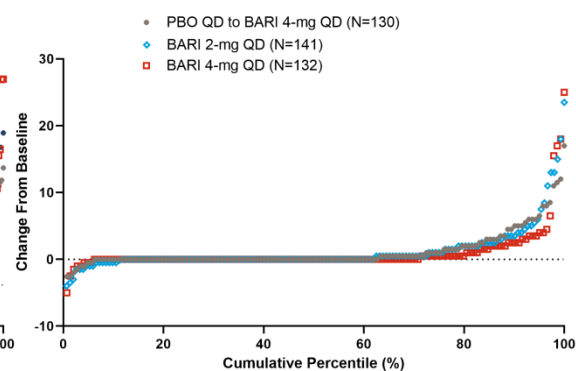
RA-BEGIN (Year 5)



RA-BEAM (Year 5)

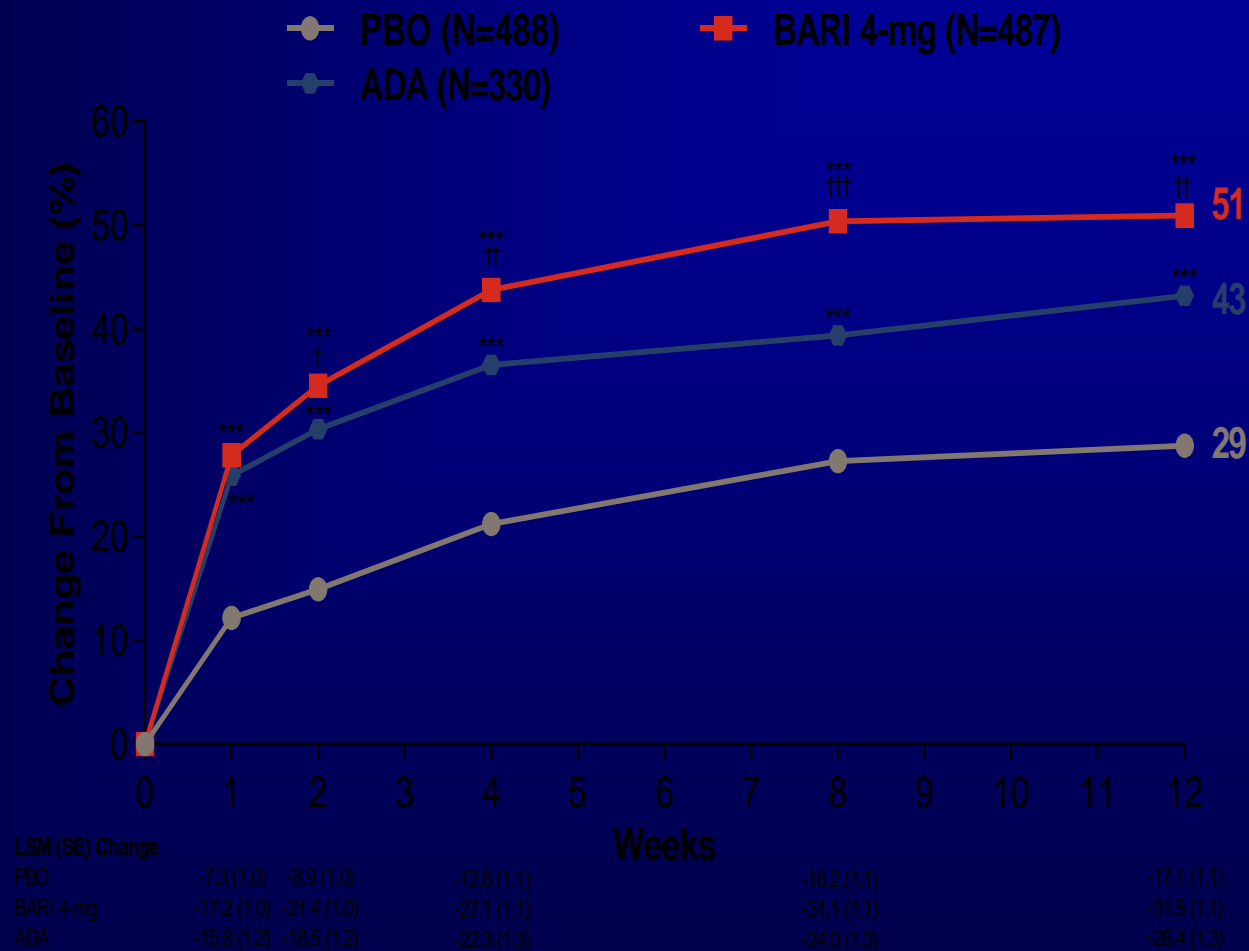


RA-BUILD (Year 5)



Baricitinib

PERCENT CHANGE FROM BASELINE IN PAIN VAS

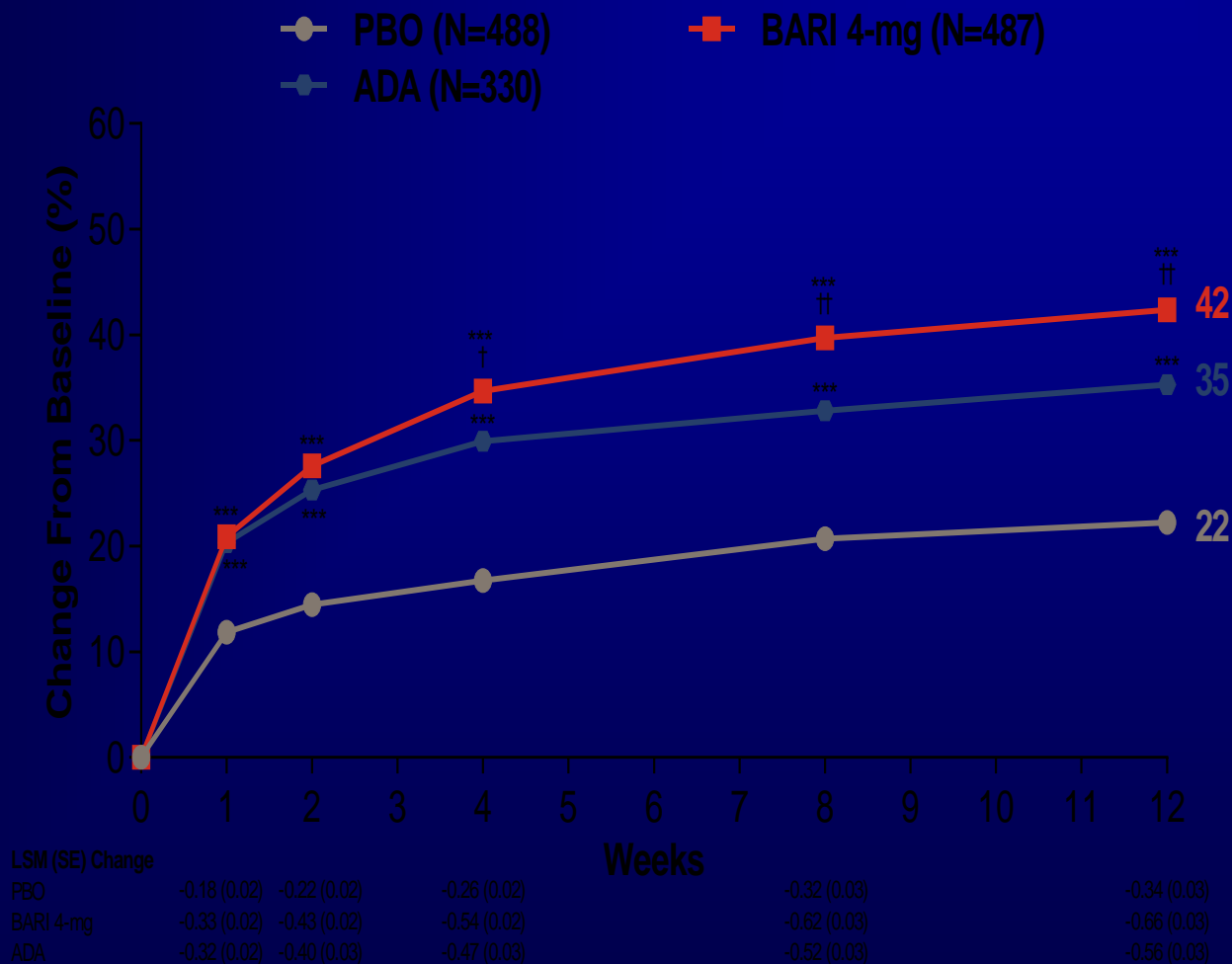


***p≤0.001 vs. PBO; †p≤0.05, ††p≤0.01, †††p≤0.001 vs. ADA

ADA=adalimumab; BARI=baricitinib; LSM=least squares mean; PBO=placebo; SE=standard error; VAS=visual analog scale

Baricitinib

PERCENT CHANGE FROM BASELINE IN HAQ-DI

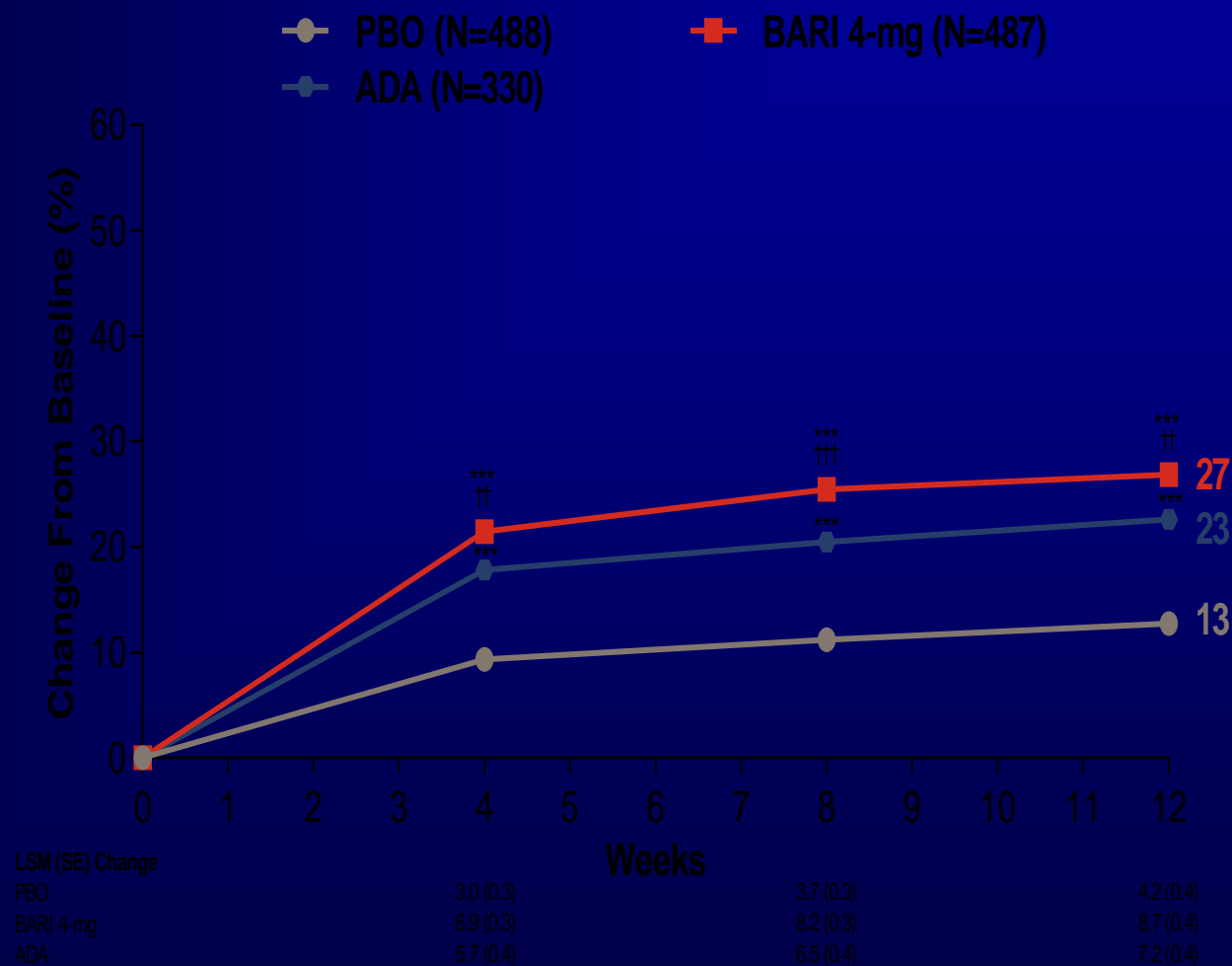


***p≤0.001 vs. PBO; †p≤0.05, ††p≤0.01 vs. ADA

ADA=adalimumab; BARI=baricitinib; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LSM=least squares mean; PBO=placebo; SE=standard error

Baricitinib

PERCENT CHANGE FROM BASELINE IN SF-36 PCS SCORE

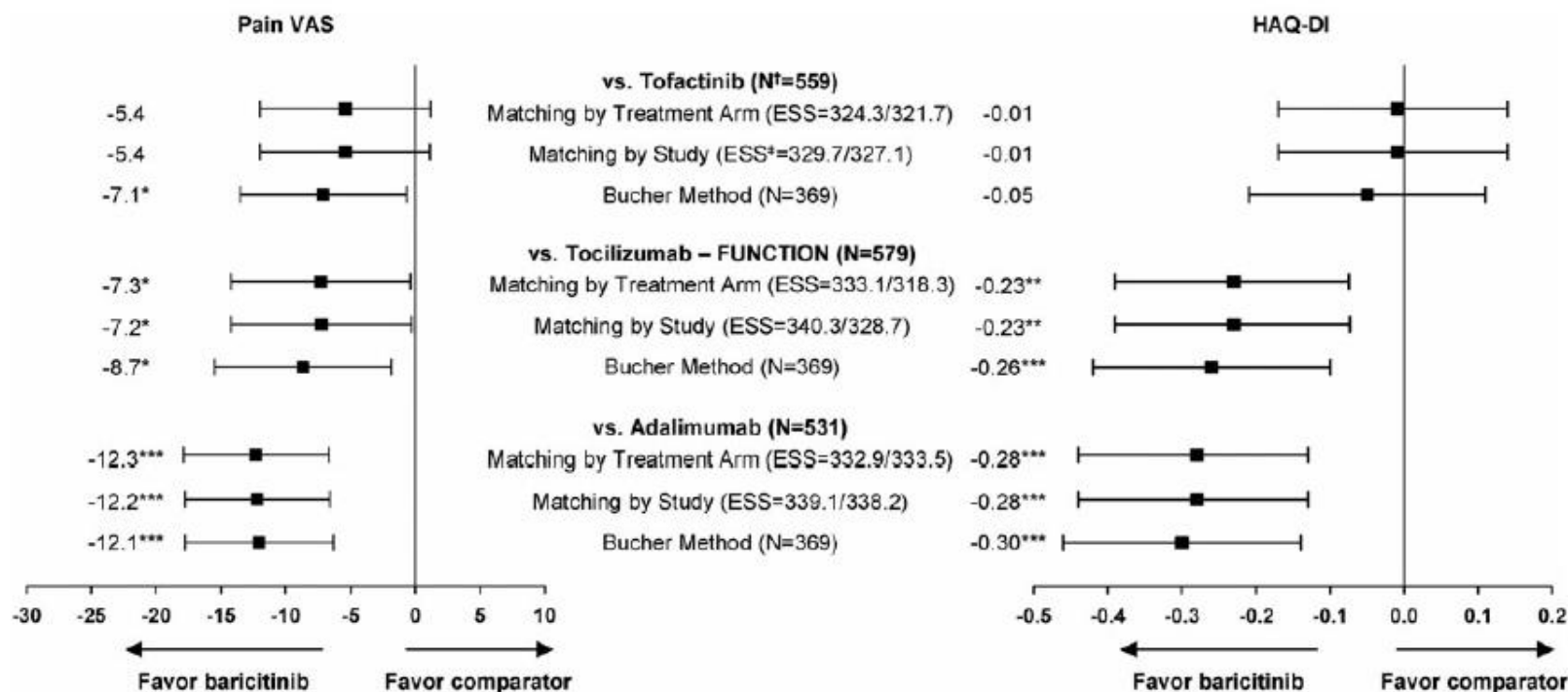


***p≤0.001 vs. PBO; ††p≤0.01, †††p≤0.001 vs. ADA

ADA=adalimumab; BARI=baricitinib; LSM=least squares mean; PBO=placebo; SE=standard error; SF-36 PCS=Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey Physical Component Summary

Comparative effectiveness of improvement in pain and physical function for baricitinib versus adalimumab, tocilizumab and tofacitinib monotherapies in rheumatoid arthritis patients who are naïve to treatment with biologic or conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a matching-adjusted indirect comparison

B Fautrel,¹ B Zhu,² P C Taylor,³ M van de Laar,⁴ P Emery,⁵ F De Leonadis,²

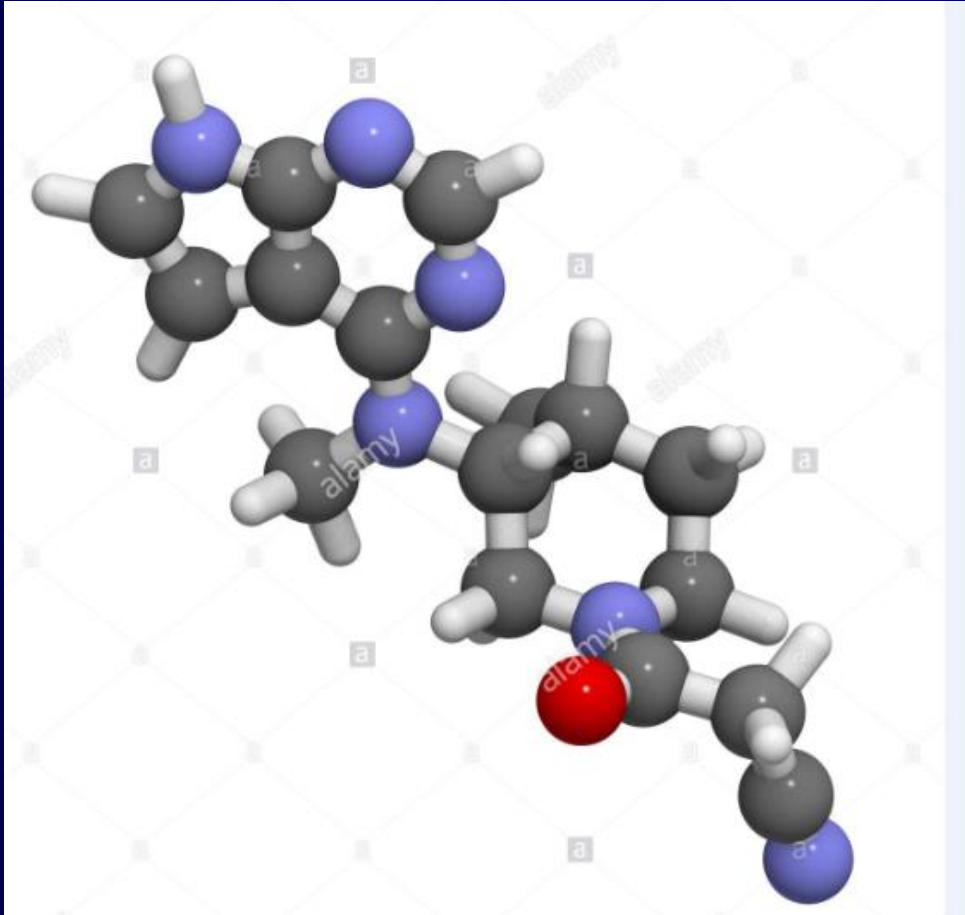


[†]N is the sum of both active arm and MTX arm

[‡]ESS: Effective Sample Size (pain/HAQ-DI) after re-weighting of total N=369 (BARI, n=159; MTX, n=210)

*p≤0.05; **p≤0.01; ***p≤0.001

Tofacitinib



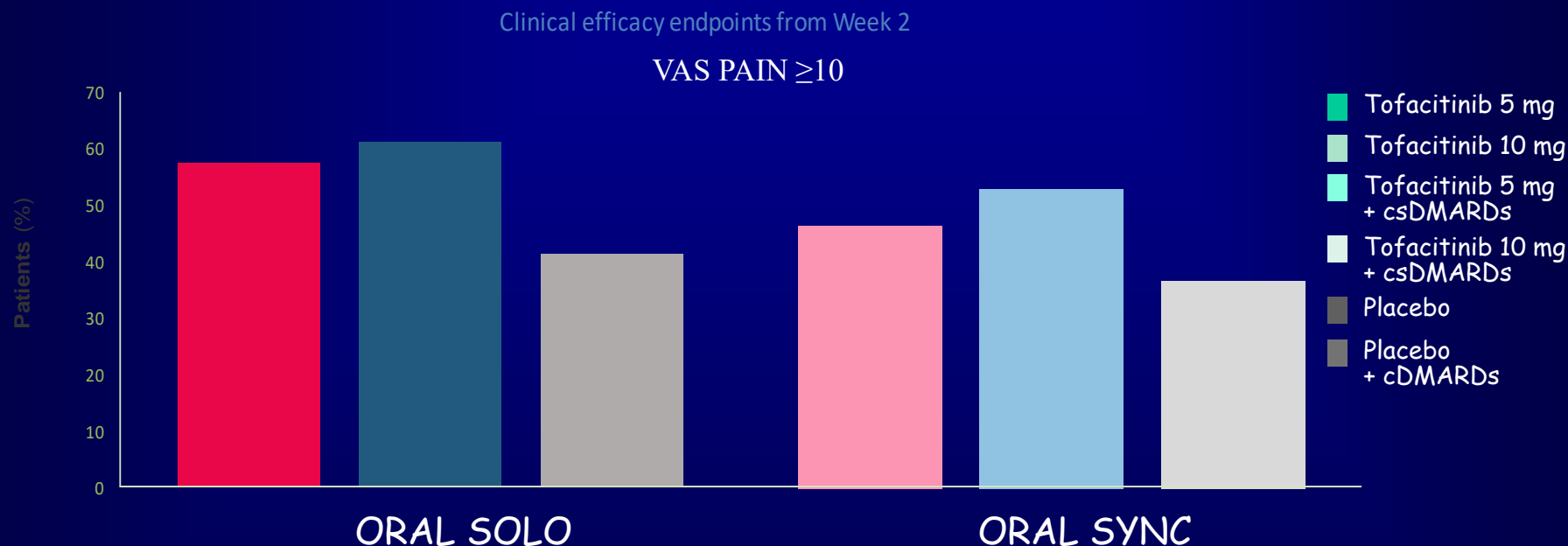
Agisce su sottotipi Jak 1,2,3

Tofacitinib

Rapida efficacia sul dolore sia in monoterapia che in combinazione

THU0186

MAGNITUDE AND DURATION OF EARLY RESPONSE WITH TOFACITINIB: POST-HOC ANALYSIS OF TWO PHASE 3, PLACEBO-CONTROLLED STUDIES

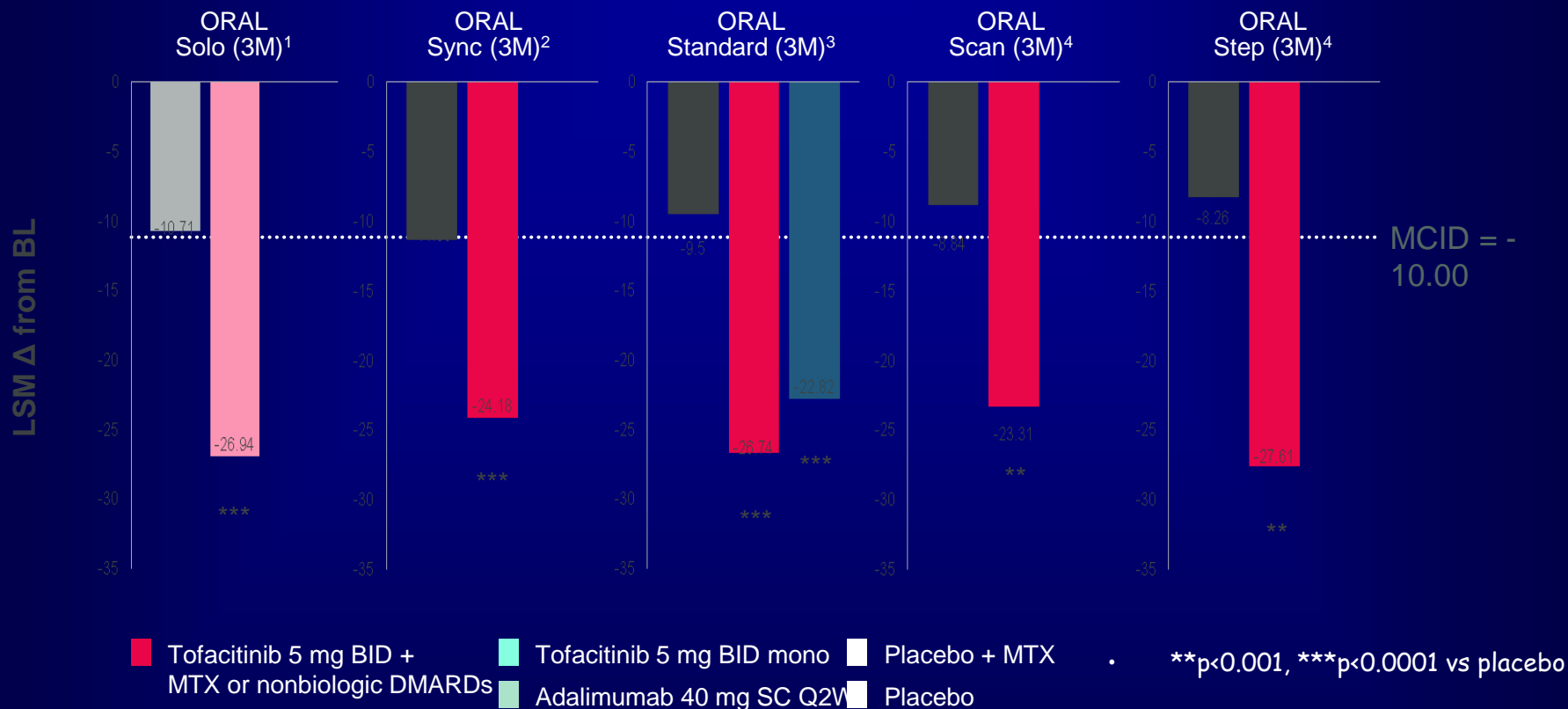


Dopo 2 settimane, una percentuale maggiore di pazienti in trattamento con tofacitinib 5 o 10 mg BID \pm csDMARD ha raggiunto un miglioramento nel VAS pain CFB ≥ 10 rispetto al basale¹

- Rielaborazione grafica di dati da tabella di 1
- 1. Aletaha D et al. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1556.

Tofacitinib

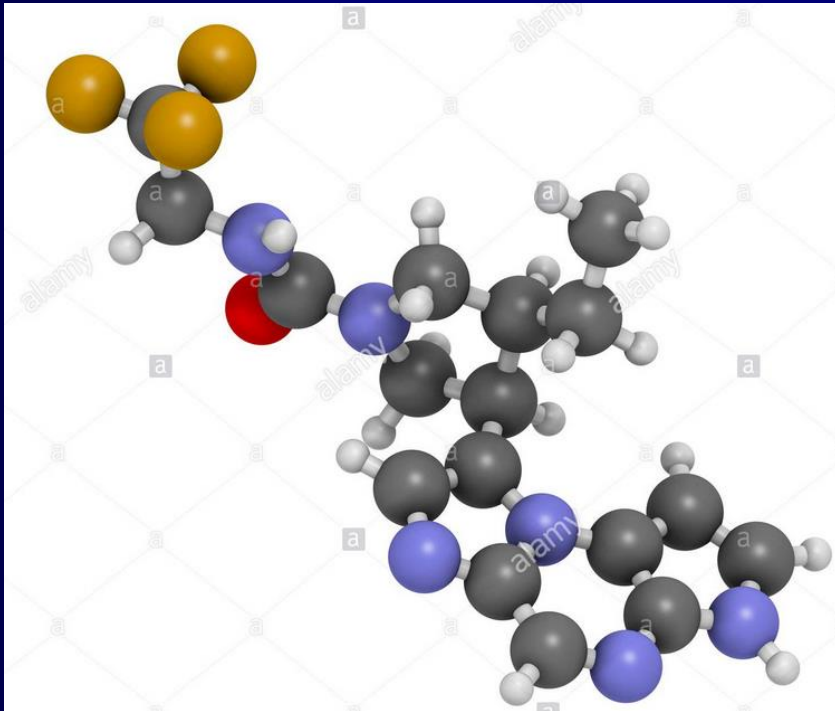
Variazione media del punteggio VAS pain dal basale nei pazienti in trattamento con tofacitinib negli studi clinici di fase 3 ORAL



Tofacitinib ha ridotto significativamente il VAS pain rispetto al placebo

- 1. Strand V et al. Arth Res Ther 2015;17:307; 2. Strand V et al. Arthritis Rheum 2011;63 Suppl 10:2627; 3. Strand V et al. Rheumatology (Oxford). 2016;55:1031-41; 4. Burmester GR et al. Arthritis Rheum 2012;64 Suppl 10:1283.

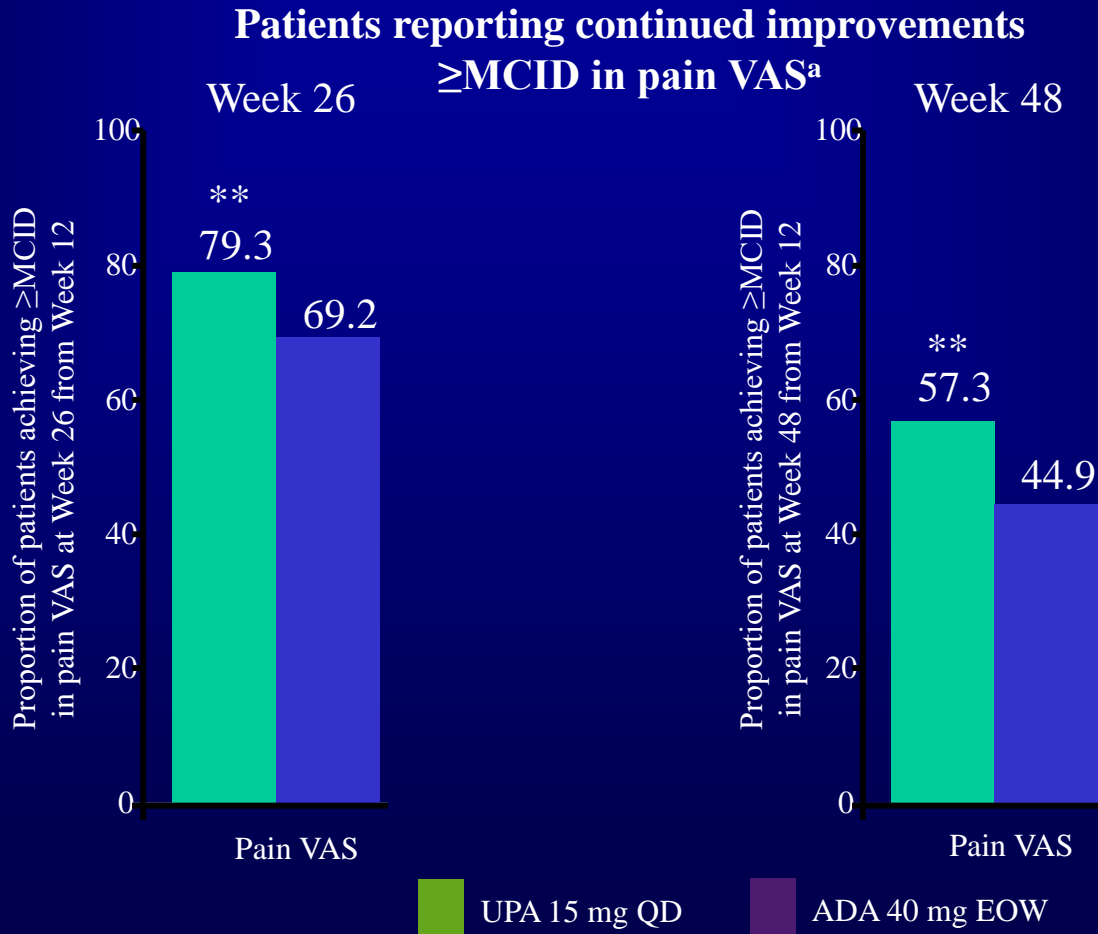
Upacitinib



Selettivo sottotipi Jak 1

Upacitinib

In SELECT COMPARE, una percentuale maggiore di pazienti affetti da AR trattati con UPA ha raggiunto la MCID nella VAS del dolore rispetto ai pazienti trattati con ADA

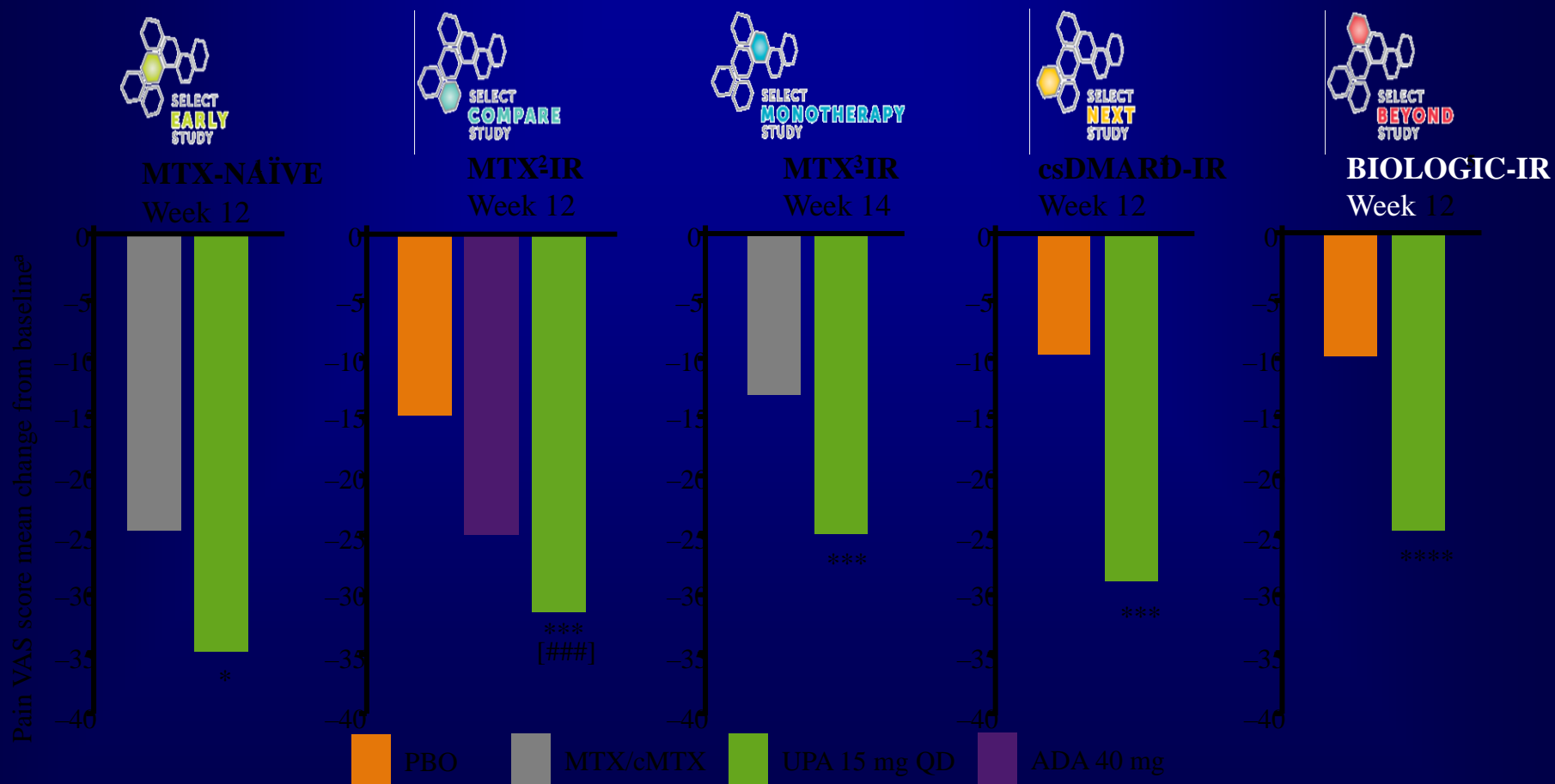


• **p<0.01 for UPA vs ADA.

Upacitinib

Il trattamento con UPA ha migliorato il dolore nei pazienti con AR con UPA rispetto a PBO, indipendentemente dalla popolazione di pazienti

Pain VAS score

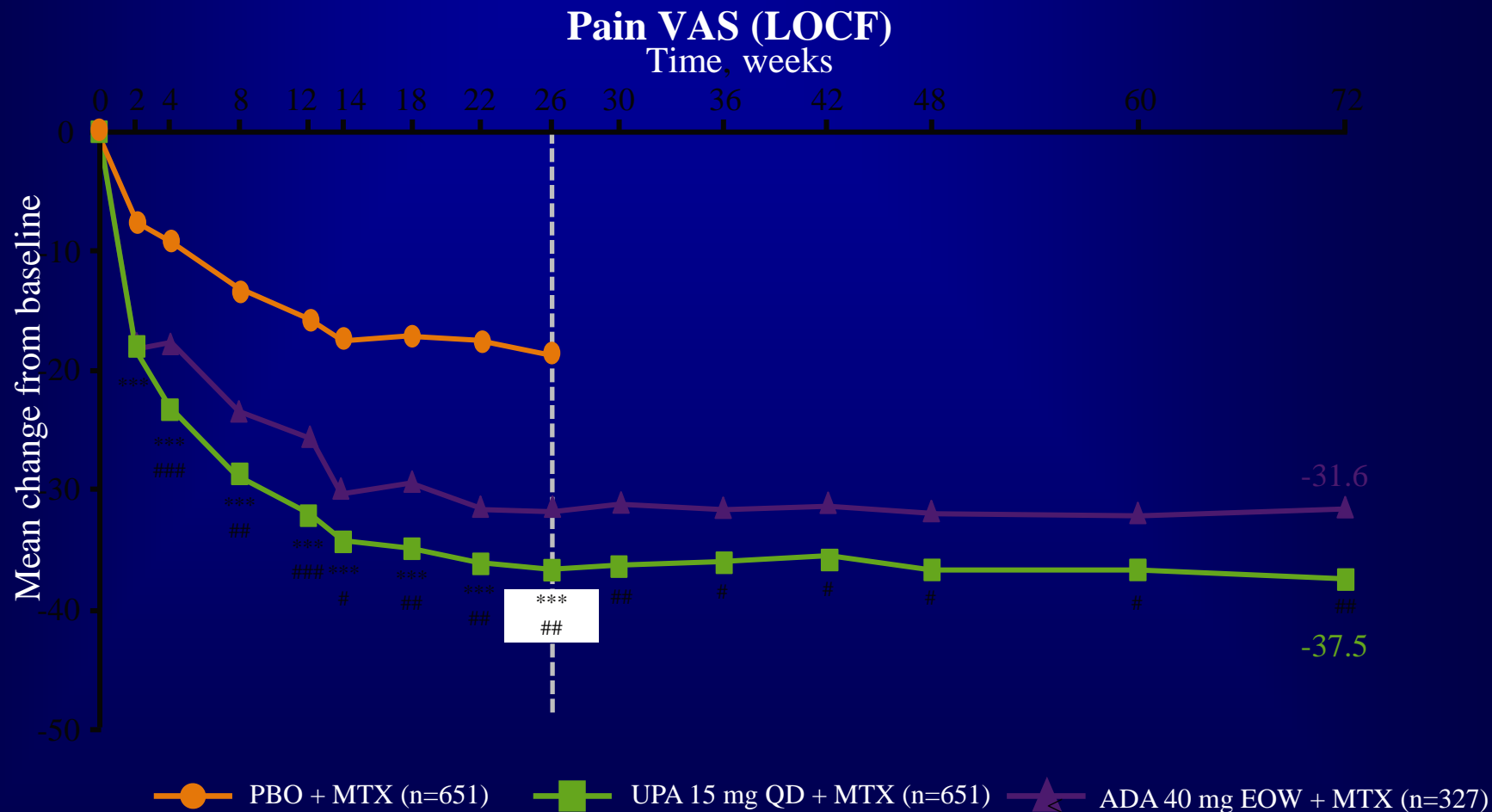


- ^aLeast squares mean change from baseline (full analysis set). Comparison not adjusted for multiplicity: *nominal p<0.05, ***nominal p<0.001, ****nominal p<0.0001, UPA 15 mg vs PBO. [Comparison adjusted for multiplicity]: ###p<0.001, UPA 15 mg vs ADA. ADA, adalimumab; cs, conventional synthetic; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug; IR, inadequate response; MTX, methotrexate; PBO, placebo; RA, rheumatoid arthritis; UPA, upadacitinib.

- Strand V et al. Ann Rheum Dis 2019;78(2):A372; 2. Strand V et al. FRI0137. Presented at the European League Against Rheumatism, 12–15 June 2019; 3. Smolen J et al. Lancet 2019;393:2303–2311 (Supplementary information); 4. Burmester GR et al. Lancet 2018;391:2503–2512 (Supplementary information); 5. Genovese MC et al. Lancet 2018;391:2513–2524.

Upacitinib

Rapidi miglioramenti del dolore rispetto al basale sono stati dimostrati nei pazienti MTX-IR con AR che ricevevano UPA vs PBO



Full analysis set.

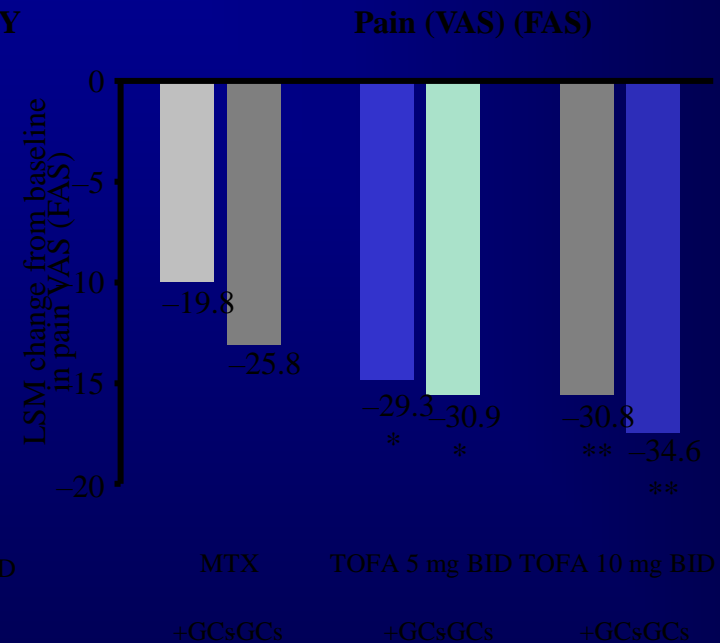
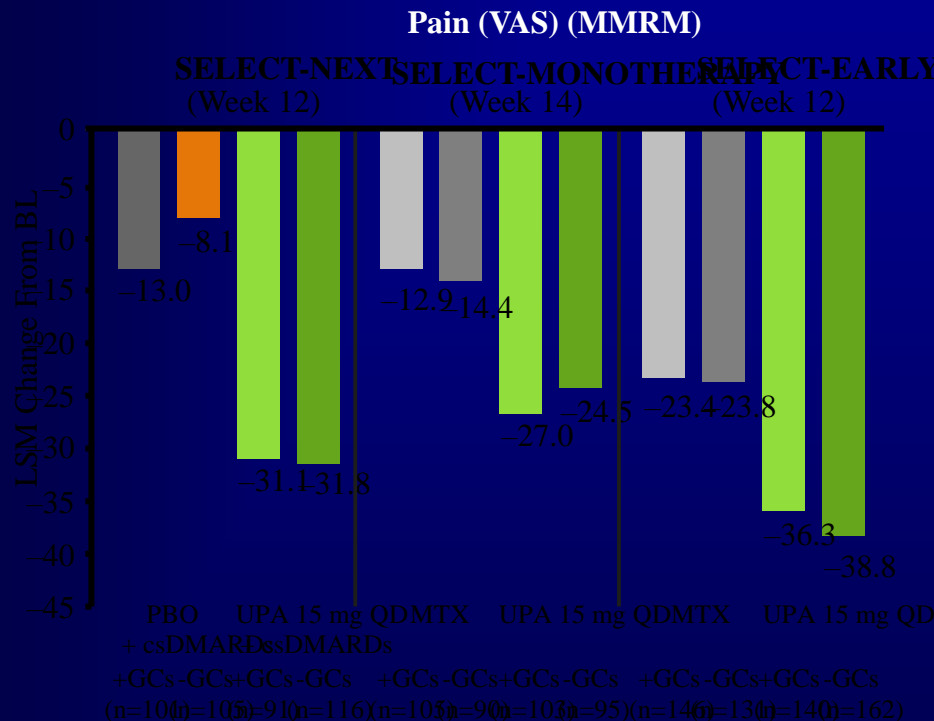
Comparisons not adjusted for multiplicity: ***nominal $p \leq 0.001$, UPA vs PBO; #nominal $p \leq 0.05$, ##nominal $p \leq 0.01$, ###nominal $p \leq 0.001$, UPA vs ADA. ADA, adalimumab; EOW, every other week; IR, inadequate response; MTX, methotrexate; PBO, placebo; QD, once daily; RA, rheumatoid arthritis; UPA, upadacitinib; VAS, visual analog scale.

Fleischmann R et al. Poster presented at: EULAR 2020.
Poster THU0201.

L'uso concomitante di GC con JAKis non influenza i pazienti con AR che ottengono una riduzione del dolore o degli esiti clinici, indicando nessun beneficio aggiuntivo della terapia con GC

- In un'analisi ad hoc dei pazienti con AR (N=1506), i miglioramenti del dolore rispetto al basale alla settimana 12/14 con UPA 15 mg QD erano coerenti con o senza terapia concomitante con GC in tutti gli studi^{1a}

In un'analisi post-hoc dei dati di sei studi di Fase III in pazienti naïve a MTX, csDMARD-IR o bDMARD-IR con AR (N=3200), i miglioramenti del dolore rispetto al basale con TOFA 5 o 10 mg BID erano simili con o senza GC concomitante al mese 3²

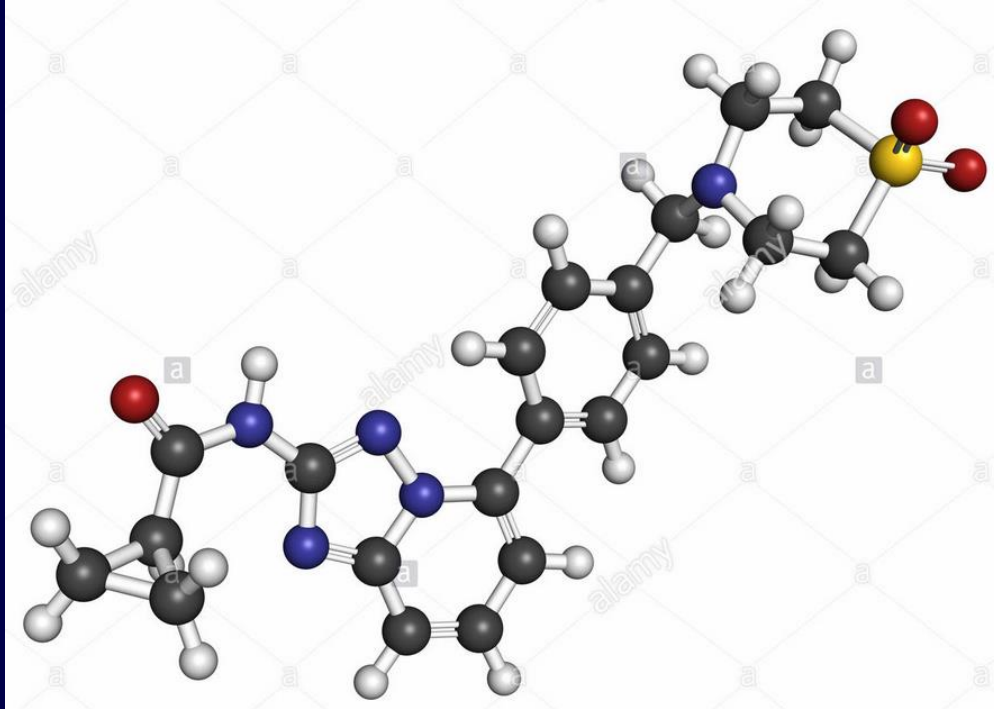


I risultati clinici in entrambi gli studi erano generalmente simili, con o senza GC

^aSELECT-NEXT, SELECT-MONOTHERAPY, and SELECT-EARLY. All patients were permitted to receive oral GCs =10 mg/day (prednisone equivalent) at baseline with no adjustment permitted until Week 24/26/16, per prespecified rescue criteria. Not adjusted for multiplicity: *p<0.05, **p<0.001 vs MTX within the respective subgroup. BL, baseline; b, biologic; BID, twice daily; cs, conventional synthetic; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug; FAS, full analysis set; GC, glucocorticoid; IR, inadequate response; JAKi, Janus kinase inhibitor; PBO, placebo; QD, once daily; LSM, least squares mean; MMRM, mixed-model repeated measures; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; TOFA, tofacitinib; UPA, upadacitinib; VAS, visual analog scale.

- Combe B et al. Poster presented at: ACR, November 5-9, 2020. Poster 0220;
- Charles-Schoeman C et al. J Rheumatol 2018; 45(2):177-187.

Filgotinib

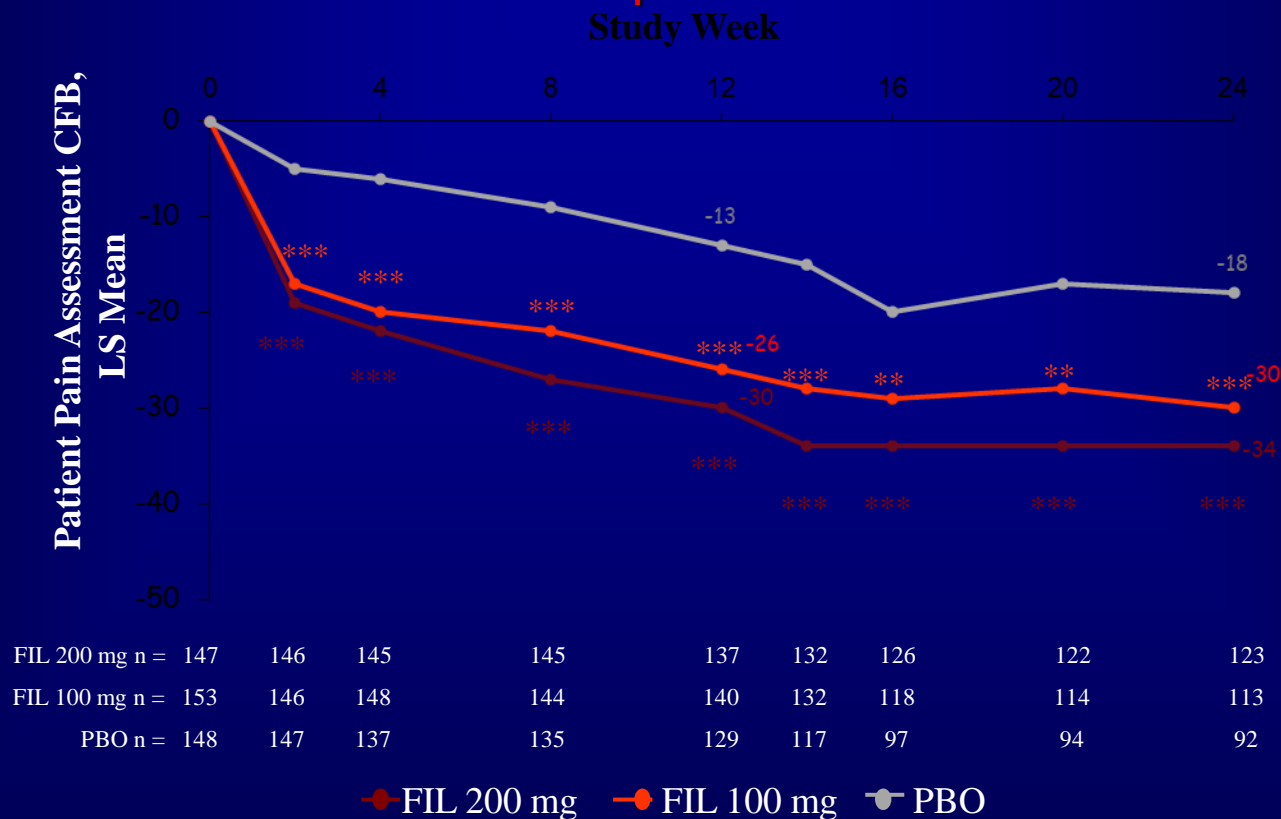


Selettivo sottotipo Jak 1

Filgotinib

FINCH 2 (FIL in bDMARD-IR)

Variazione del dolore dal basale (scala del dolore VAS) fino alla settimana 24 nei pazienti bDMARD-IR



Sono stati osservati miglioramenti maggiori nei punteggi del dolore dalla settimana 2 alla settimana 24 dopo il trattamento con filgotinib rispetto a PBO

Reproduced with permission from Supplemental eFigure 4 in Genovese MC, et al. *JAMA*. 2019;322:315-325.

*** Nominal $P \leq 0.001$. ** Nominal $P < 0.01$ for LS mean difference between the FIL arm vs PBO;

not adjusted for multiplicity.

CFB, change from baseline; FIL, filgotinib; LS, least squares; PBO, placebo; SE, standard error; VAS, visual analog scale.

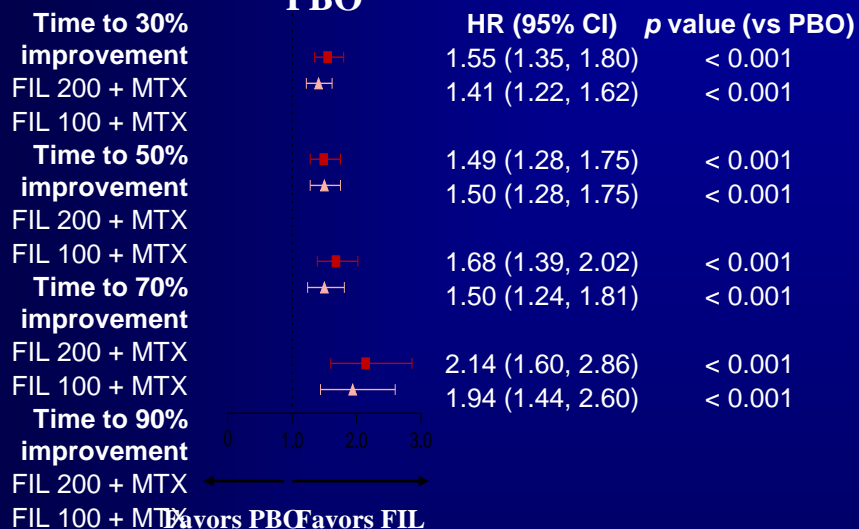
Walker D, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:652-653.

Gilead Data on File.

Time to Achieve Pain Improvement in FINCH 1^a

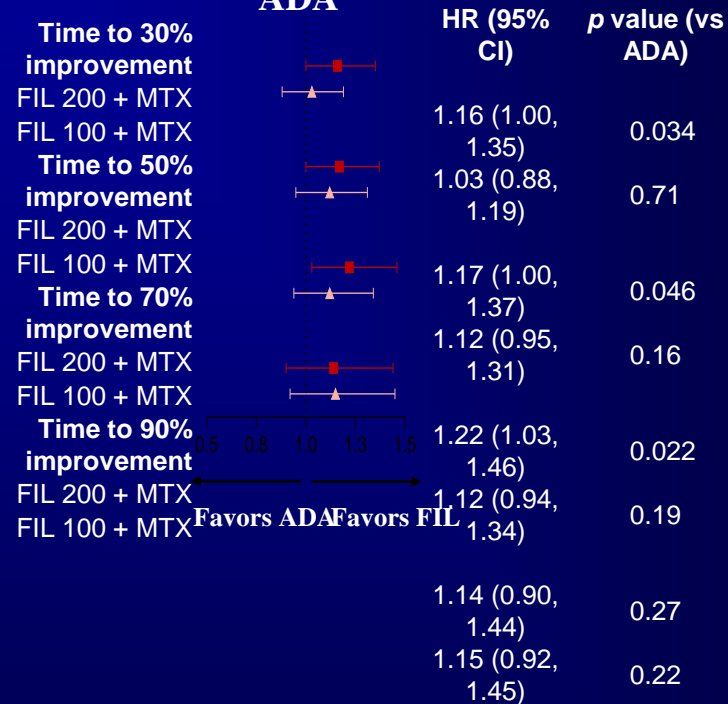
A. FIL compared with

PBO

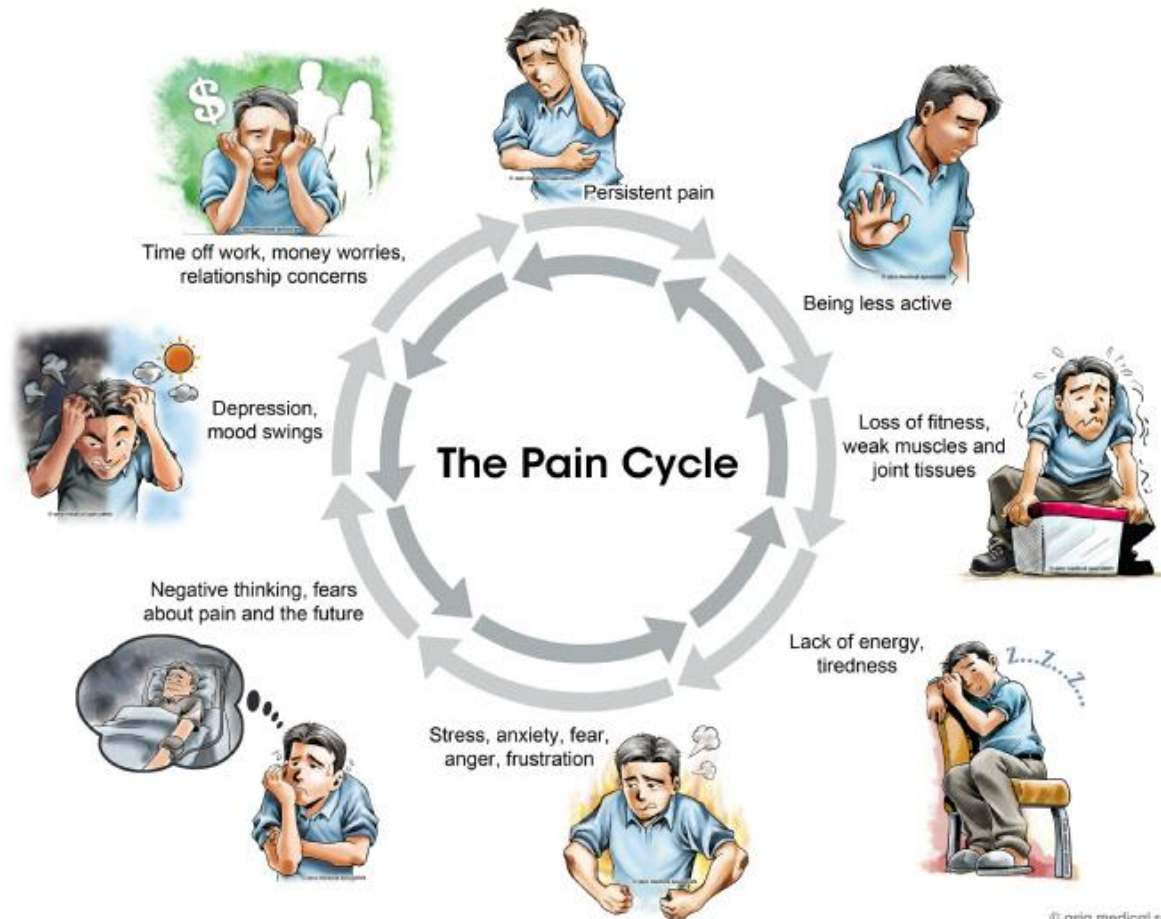


B. FIL compared with

ADA



Il tempo per ottenere la riduzione del dolore era nominalmente significativamente prima per i pazienti trattati con FIL rispetto a PBO, e ad alcune soglie FIL 200 mg + MTX era nominalmente significativamente prima rispetto a ADA



Un approccio olistico alla gestione del dolore è raccomandato dalle linee guida EULAR sull'artrite, inclusa l'artrite infiammatoria

Le linee guida EULAR per la gestione del dolore per l'artrite infiammatoria contengono molti elementi di quelli sviluppati per la fibromialgia, che riflettono il ruolo del dolore centrale nel carico complessivo dell'artrite infiammatoria

Recommendation

EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis

Rinie Geenen,¹ Cécile L Overman,¹ Robin Christensen,^{2,3} Pernilla Åsenlöf,⁴ Susana Capela,^{5,6} Karen L Huisinga,⁷ Mai Elin P Husebø,⁸ Albère J A Köke,⁹ Zoe Paskins,^{10,11} Irene A Pitsillidou,¹² Carine Savel,¹³ Judith Austin,¹ Afton L Hassett,¹⁴ Guy Severijns,¹⁵ Michaela Stoffer-Marx,^{16,17} Johan W S Vlaeyen,^{18,19} César Fernández-de-las-Peñas,²⁰ Sarah J Ryan,¹¹ Stefan Bergman²¹



Valutare l'infiammazione attuale e il danno articolare come fonti di dolore – in caso di infiammazione scarsamente controllata, ottimizzare il controllo della malattia



Il trattamento farmacologico è un ingrediente fondamentale della gestione del dolore, inclusi analgesici, FANS e GC



I pazienti dovrebbero anche ricevere istruzione, attività fisica ed esercizio fisico, interventi psicologici o sociali, gestione del peso e interventi sul sonno



Valutare i fattori biologici, psicologici e sociali correlati al dolore che richiedono attenzione, attraverso un MDT se indicato

Geenen R et al. Ann Rheum Dis 2018;77:797–807.

Gli interventi non farmaceutici, come la terapia cognitivo comportamentale (CBT), la consapevolezza e lo yoga, possono ridurre il dolore e i parametri clinici associati



- Sessioni settimanali* su CBT, mindfulness o educazione all'artrite per il dolore hanno ridotto i punteggi del dolore rispetto al basale nei pazienti con AR (N=144, $p<0,001$)¹

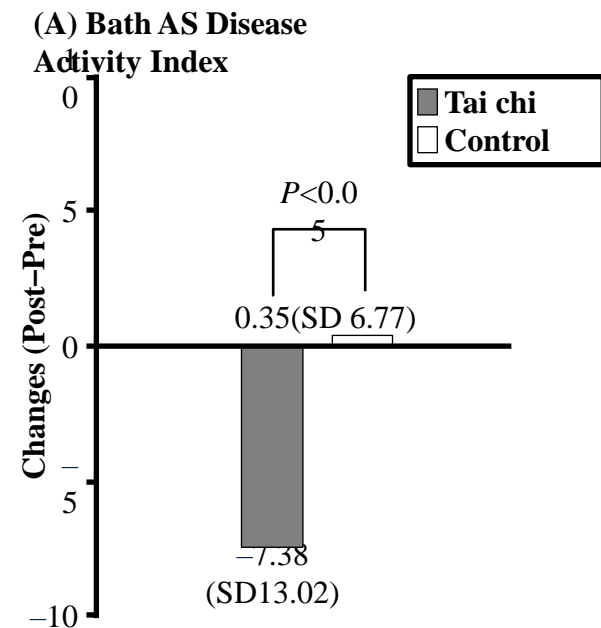
Tra i tre interventi, i pazienti sottoposti a CBT hanno mostrato il maggiore miglioramento nel controllo del dolore auto-riferito ($p<0,05$) e riduzioni di IL-6 ($p<0,001$)¹

La mindfulness è risultata più efficace nel ridurre il dolore, TJC e SJC in pazienti con una storia di depressione (tutti $p<0,001$)¹

Le donne in postmenopausa con AR (N=16) che hanno completato lo yoga tre volte alla settimana† hanno avuto una diminuzione della percezione del dolore rispetto ai controlli di base rispetto ai controlli senza trattamento²

Il tai chi‡ due volte alla settimana ha migliorato i punteggi BASDAI nei pazienti con AS rispetto ai controlli senza trattamento (N = 40); il dolore non è stato valutato³

Miglioramenti in BASDAI dopo tai chi bisettimanale per 16 settimane³



- *Eight sessions, each lasting 2 hours; †Three 75-minute yoga classes a week over a 10-week period; ‡For 16 weeks.
AS, ankylosing spondylitis; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CBT, cognitive-behaviour therapy; RA, rheumatoid arthritis; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.

1. Zautra AJ et al. J Consult Clin Psychol 2008;76:408-421;
2. Bosch PR et al. Altern Ther Health Med 2009;15(4):24-31;
3. Lee EN et al. Evid Based Complement Alternat Med 2008;5(4):457-462.

CONCLUSIONI

Dolore persistente in AR controllata
resta una grande sfida → ancora molti interrogativi



Danno e disabilita' → strategia terapeutica "treat to target"

GRAZIE