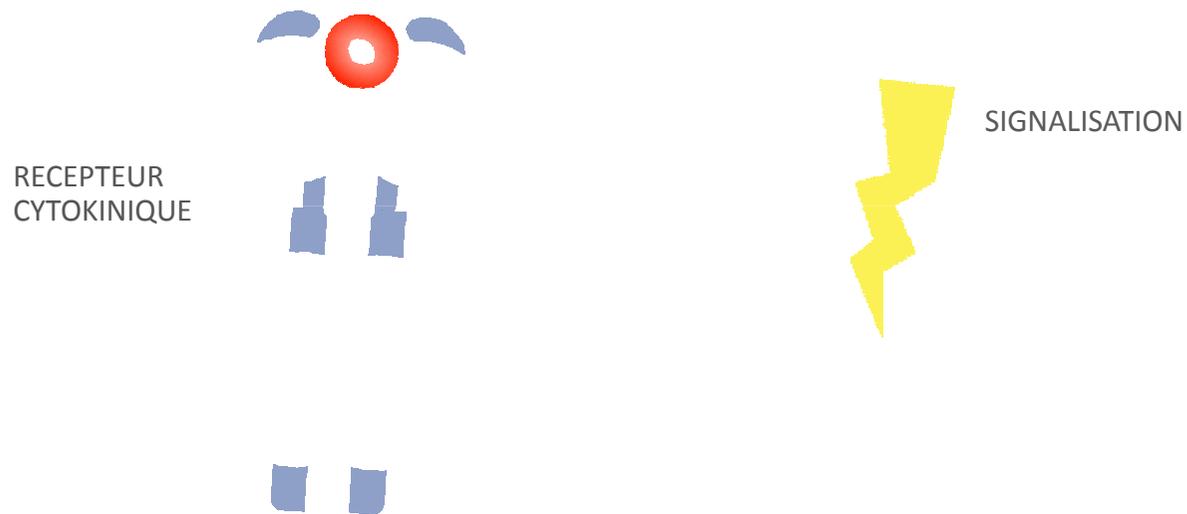


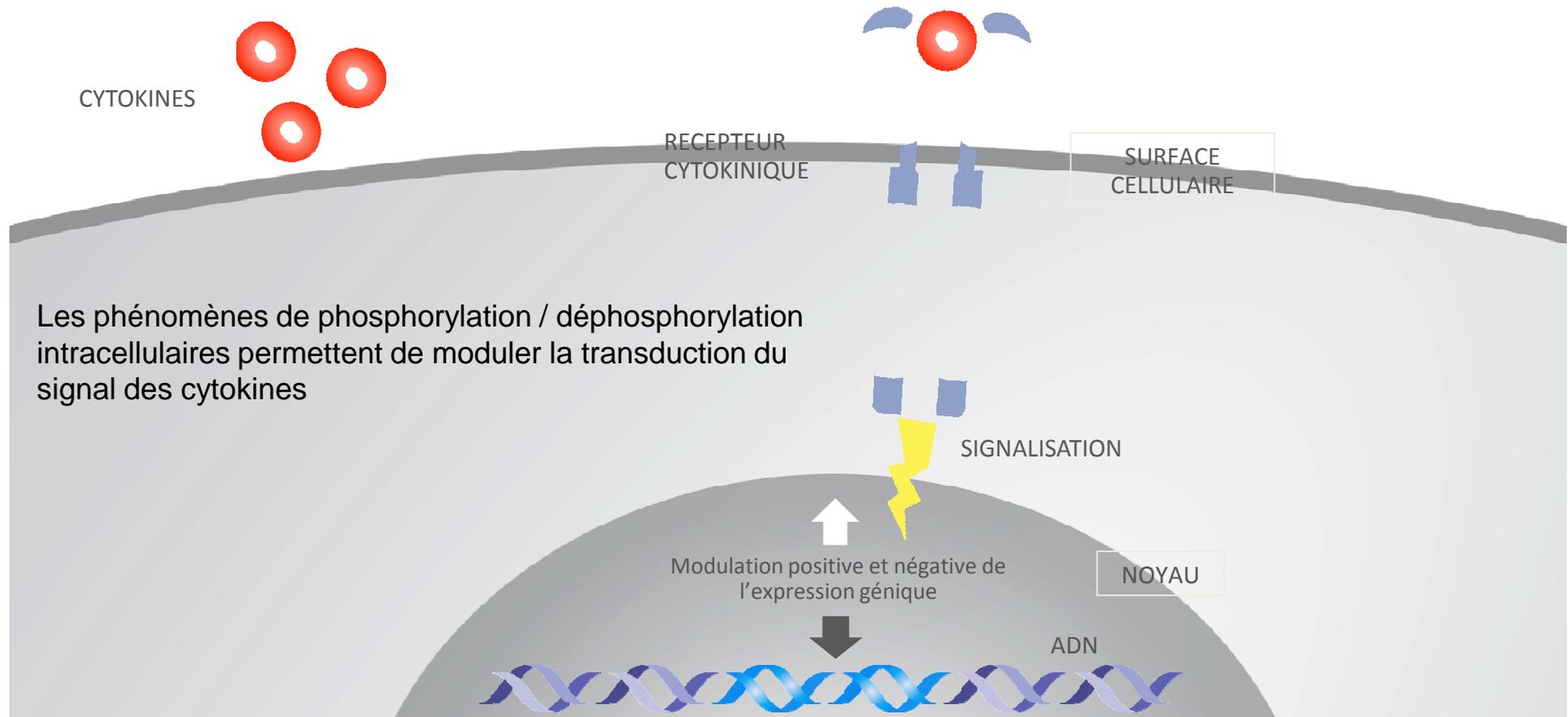
INHIBITION DES VOIES JAK-STAT KINASES DANS LA PR



Alain Saraux

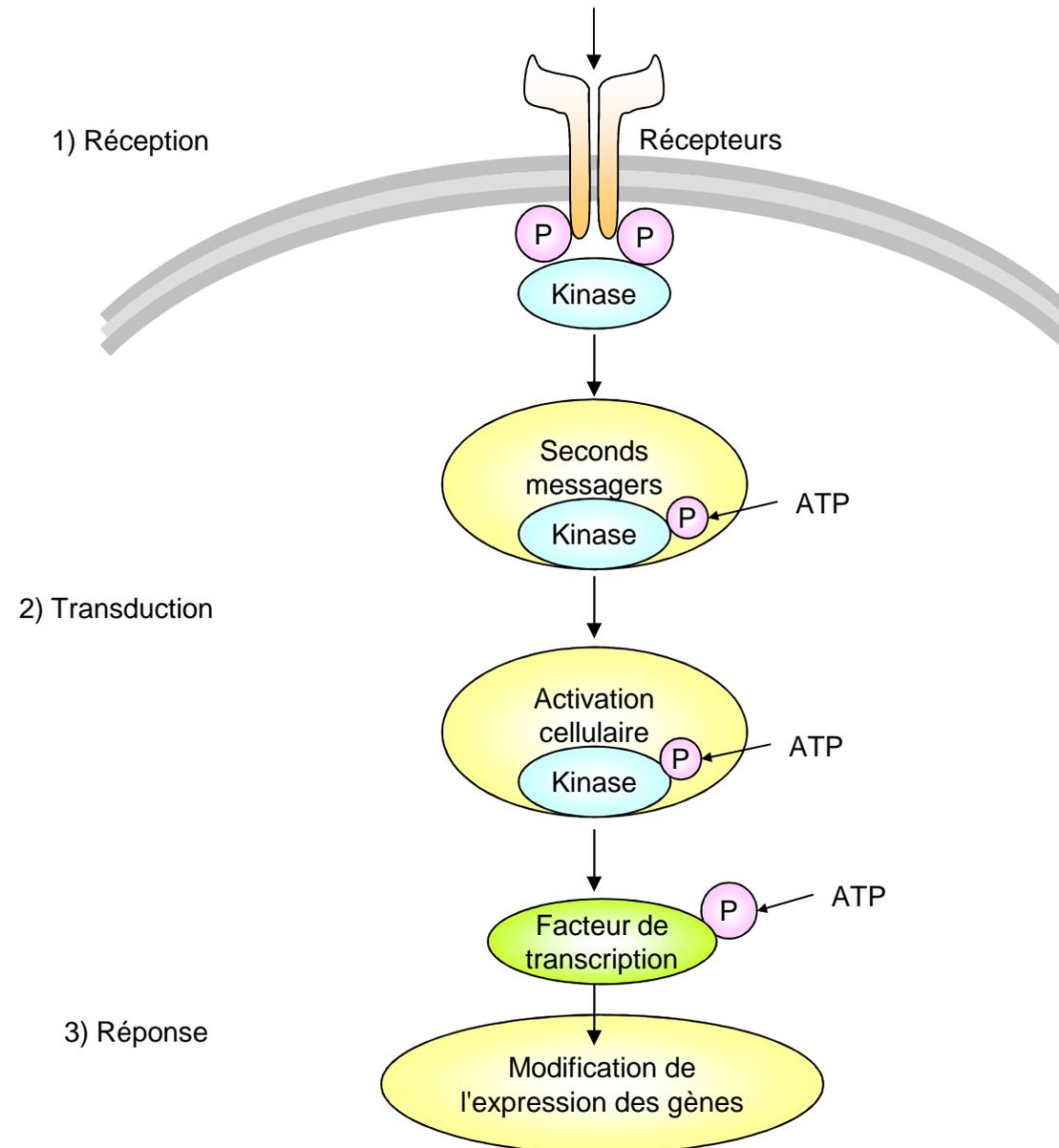
Service de rhumatologie et centre national de référence des maladies
auto-immunes rares de l'adulte-CERAINO, CHU Brest

Inhibition des voies de signalisations



1. Iain B. McInnes, Georg Schett - The pathogenesis of Rheumatoid Arthritis - *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
2. Iain B. McInnes, Foo Y Liew - Cytokine network - towards new therapies for rheumatoid arthritis - *Nature Clinical Practice* 2005 - NOVEMBER 2005 VOL 1 NO 1

Mode d'action des voies de signalisation

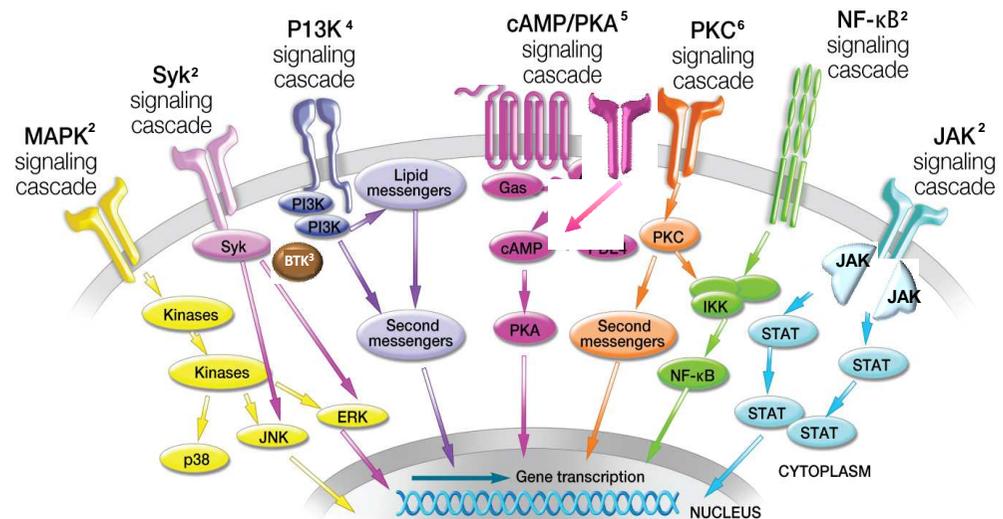


Voies de signalisation

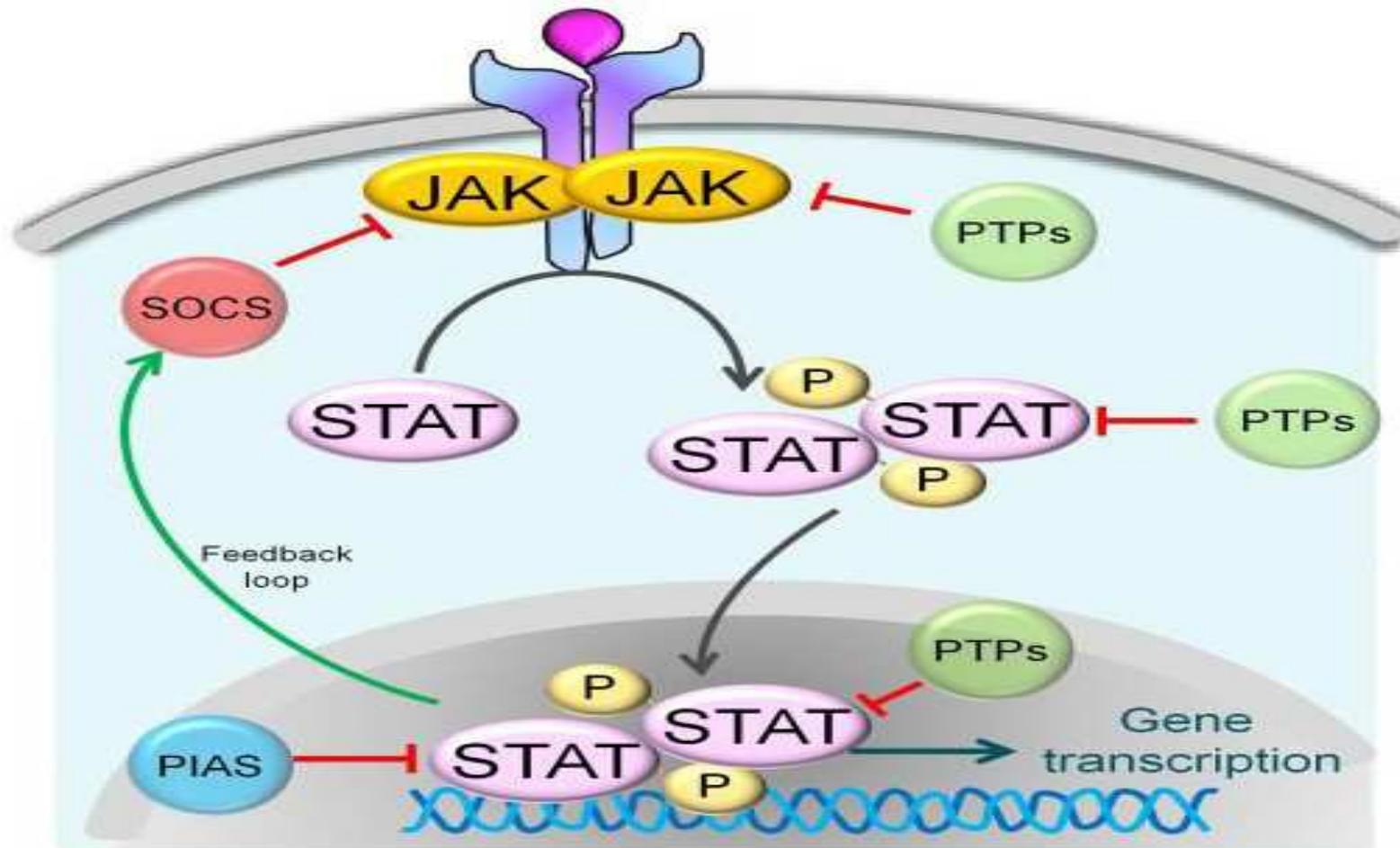
- Ce sont les « autoroutes » de l'activation et de la régulation de nombreuses fonctions cellulaires
 - survie
 - prolifération
 - nombreuses fonctions effectrices
- L'activation est en grande partie régulée par une phosphorylation sous la dépendance de protéines kinases qui, selon l'acide aminé phosphorylé, sont des tyrosine-kinases, des thréonine-kinases, etc...
- L'activation des protéines de signalisation impliquées dans ces voies est en grande partie
 - le fait de l'activation/désactivation
 - par une phosphorylation/déphosphorylation sous la dépendance
 - de protéines kinases (phosphorylation)
 - et de protéines phosphatases (déphosphorylation)

Les principales voies de signalisation

- La transduction d'un signal transmis à une cellule par un ligand extracellulaire se fait par des voies de signalisation intracellulaire.
- Parmi ces voies, il y a principalement
 - MAP-Kinases (mitogen-associated protein kinases, dont les trois principales sont ERK1 et 2, JUN et p38 MAP kinases),
 - NF- κ B (nuclear factor B qui comprend 5 membres RelA, RelB, RelC, p50 et p52 qui s'agencent en dimères),
 - Syk (spleen tyrosine kinase),
 - JAK-STAT
 - phosphatidyl inositol kinases



La voie jak-stat



Molécules disponibles

Nom chimique	Nom	Année	Cible	Maladie
Fasudil	–	1999	ROCK	Vasospasme cérébral
Sirolimus	Rapamune	2000	mTOR	Prévention de rejet de greffe
Imatinib	Gleevec	2001	Abl, Arg, PDGFR, cKit	CML, GIST, ALL, MDS/MPD, ASM, HES, CEL
Nilotinib	Tasigna	2007	Abl, Arg, cKit, PDGFR,	CML résistant ou intolérant à imatinib
Dasatinib	Sprycel	2007	Abl, Arg, cKit, PDGFR, Src	CML
Gefitinib	Iressa	2004	EGFR	NSCLC
Erlotinib	Tarceva	2004	EGFR	NSCLC, PC
Sorafenib	Nexavar	2006	B-Raf, VEGFR, PDGFR, FLT3, Kit	RCC
Sunitinib	Sutent	2006	VEGFR, PDGFR, FLT3, cKit	RCC, GIST, NET
Lapatinib	Tykerb	2007	EGFR (ErbB-1, ErbB-2)	Cancer du sein (Her2-positive)
Temsirolimus	Torisel	2007	mTOR	RCC
Everolimus	Afinitor	2009	mTOR	RCC, NET pancréatique, SEGA, rejet de greffe
Pazopanib	Votrient	2009	VEGFR, PDGFR, cKit	RCC
Vandetanib	Zactima	2011	Ret, VEGFR, EGFR	Cancer thyroïdien
Crizotinib	Xalkori	2013	ALK, cMet, Ros	NSCLC (ALK positive)
Ruxolitinib	jakavi	2013	Jak 1 et Jak 2	myélofibrose et la maladie de Vaquez
Ibrutinib	Ibrutinib	2014	Btk	LLC et Lymphome B
idelalisib	Zydelig	2014	Btk	LLC et Lymphome B

Inhibiteurs des voies de signalisation en rhumatologie

Compound	Target	Indication	Stage of development
ABT-494	JAK1	RA	Phase I
Upadacitinib		Crohn's disease	Phase II
		Ulcerative colitis	Phase II
		Atopic dermatitis	Phase I
Baricitinib	JAK1, JAK2	RA	Phase III
		Psoriasis	Phase II
		Diabetic nephropathy	Phase II
		SLE	Phase II
		Atopic dermatitis	Phase II
Decernotinib	JAK3	RA	Phase II (development currently on hold)
CYT387	JAK1, JAK2	Myelofibrosis	Phase I-II
Filgotinib	JAK1	RA	Phase III
		Crohn's disease	Phase III
		Ulcerative colitis	Phase III
INCB018424	JAK1, JAK2	Psoriasis (topical treatment)	Phase II
Pacritinib	JAK2	Myelofibrosis	Phase II
Peficitinib	JAK1, JAK3	RA	Phase III
		Psoriasis	Phase II
Ruxolitinib	JAK1, JAK2	Myelofibrosis	Approved by FDA
Tofacitinib	JAK1, JAK3	RA	Approved by FDA
		Psoriasis	Phase III
		Ulcerative colitis	Phase III ongoing
		JIA	Phase I

The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease

Kevin L. Winthrop

JAK, Janus kinase; JIA, juvenile idiopathic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus.

Sélectivité relative des inhibiteurs

Table 2 | Comparison of enzymatic and whole-cell activity for selected JAK inhibitors

Compound	Enzyme assay IC ₅₀ (nM)*				Human whole blood IC ₅₀ (nM)					
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	IL-15 [†] pSTAT5	IL-6 [§] pSTAT1	IL-12 pSTAT4	IFNα [¶] pSTAT3	IL-23 pSTAT3	CD34 ⁺ cells [‡] EPO ^{**} pSTAT5
Baricitinib	4.0	6.6	787.0	61.0	259	21.1	149	28.7	81.9	87.8
Decernotinib	112	619	74.4	>10,000	932	1,870	16,400	1,290	11,200	>20,000
Filgotinib	363	2,400	>10,000	2,600	2,140	918	13,362	1,500	10,123	13,200
Ruxolitinib	6.4	8.8	487.0	30.1	1,850	298	1,090	194	818	677
Tofacitinib	15.1	77.4	55.0	489	55.8	75.4	409	35.0	229	302

EPO, erythropoietin; IC₅₀, half maximal inhibitory concentration; IFNα, interferon-α; JAK, Janus kinase; pSTAT, phosphorylated signal transducer and activator of transcription; TYK, non-receptor tyrosine-protein kinase. *Run in the presence of 1 mM ATP. [†]IL-15 signals through JAK1–JAK3. [§]IL-6 signals through JAK1–JAK2 or TYK2. ^{||}IL-12 and IL-23 signal through JAK2–TYK2. [¶]IFNα signals through JAK1–TYK2. [‡]CD34⁺ cells spiked into human whole blood. ^{**}EPO signals through JAK2–JAK2. Adapted with permission from Clark, J. D., Flanagan, M. E. & Telliez, J. B. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J. Med. Chem.* 57, 5023–5038 (2014). Copyright 2013 American Chemical Society.

The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease

Conséquences sur les paramètres biologiques

Table 3 | Mean changes in laboratory parameters associated with individual JAK inhibitors

	Tofacitinib	Peficitinib	Baricitinib	Decernotinib	Filgotinib	ABT-494
Selectivity	JAK1, JAK3	JAK1, JAK3	JAK1, JAK2	JAK3	JAK1	JAK1
Lymphocyte number	↓	No change	No change	↓	No change	↓
NK cell number	↓	NA	↓*	NA	No change	↓
Neutrophil number	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Haemoglobin level	↑	↑	↓	No change	↑	↓
Platelet count	↓	↓	No change	NA	↓	NA
Liver transaminase level	↑	NA	↑	↑	No change	↑
Creatine phosphokinase level	↑	↑	↑	NA	NA	↑
HDL level	↑	↑	↑	No change	↑	↑
LDL level	↑	↑	↑	↑	No change	↑
Creatinine level	↑	↑	↑	↑	↑	↑

Shown are general trends reported in the development program of each compound. The magnitude of change varies by compound, and within each compound by dose. In some cases, changes were seen at only certain doses. Notably, grade changes (for example, grade 3) for laboratory parameters can occur in the opposite direction of mean trends for a given parameter. For some drugs (for example, decernotinib and peficitinib), the number of patients receiving the drug is limited and the estimations of laboratory change are less robust. JAK, Janus kinase; NK cell, natural killer cell; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; NA, not available. *Initial rise followed by a decrease.

The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease

Principales études de phase III du tofacitinib

ORAL-Step	Tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois versus placebo Plus méthotrexate réponse inadéquate à au moins 1 anti-TNF	399 patients réponse ACR 20, amélioration du HAQ-DI, taux de patients avec un DAS28-VS <2,6 à 3 mois	Réponse ACR 20 : 41,7% (p=0,0024) dans le groupe tofacitinib 5mg×2/J, 48,1% (p<0,0001) dans le groupe tofacitinib 10mg×2/J et 24,4% dans le groupe placebo.
------------------	--	---	--

Principales études du tofacitinib

ORAL-Scan	Tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois par jour versus placebo Plus MTX	797 patients	ACR 20 pour tofacitinib 5mgx2/J et 10mgx2/J de 51,5% et 61,8% contre 25,3% pour le placebo.
	Actives malgré MTX, au moins 3 érosions ou des FR ou anti CCP	réponse ACR 20 à 6 mois et progression du score total de Sharp (SHS) à 12 mois	SHS sous tofacitinb 10mgx2/J vs placebo (p<0,001) mais pas tofacitinib 5mgx2/J (p=0,0558).

Principales études du tofacitinib

Oral-Sync	Tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour versus placebo	792 patients	52,1 % de réponse ACR 20 sous 5 mg, 56,6% sous 10 mg et 30,8% sous placebo (p < 0.001).
	Réponse insuffisante à au moins un DMARD	ACR 20 à 6 mois	

Principales études du tofacitinib

ORAL- Standard	Tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois/jour versus adalumimab et placebo réponse inadéquate au méthotrexate	717 patients réponse ACR 20 à 6 mois	ACR 20 à S24 sous tofacitinib (51,5% et 52,6 % sous 5 et 10 mg deux fois par jour) versus (47,2%%) sous adalimumab et 28,3% sous placebo.
---------------------------	---	--	---

Principales études du tofacitinib

ORAL-Solo	Tofacitinib versus placebo en 4:4:1:1 à 5 mg 2 fois/jour, 10 mg 2 fois/jour, ou placebo 3 mois puis 5 mg 2 fois/jour, ou placebo 3 mois puis 10 mg 2 fois par jour	611 patients	réponse ACR 20 à 3 mois	Plus de patients sous tofacitinib que sous placebo remplissent les critères de réponse ACR 20 (59,8% sous 5mg et 65,7% sous 10mg vs. 26,7% sous placebo, $p<0.001$).
------------------	--	--------------	-------------------------	---

PR actives

Principales études du tofacitinib

ORAL-Start

Tofacitinib 5mg ou 10mg **versus méthotrexate** à dose croissante jusqu'à 20mg par semaine sur 8 semaines

Patients n'ayant jamais reçu de methotrexate ou à des doses infra-thérapeutiques

Progression du SHS à 6 mois significativement moins importante dans les groupes sous tofacitinib (0,2 points sous 5 mg, <0,1 point sous 10 mg, versus 0,8 points sous methotrexate, $p < 0,001$ pour les 2 comparaisons). Réponse ACR 70 à 6 mois de **25,5%** sous tofacitinib 5 mg, **37,7%** sous tofacitinib 10mg versus **12%** sous methotrexate ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons). Zona plus fréquent sous tofacitinib (31/770 soit 4% versus 2/186 patients soit 1,1% sous méthotrexate). 5 cancers dans le groupe tofacitinib sur 770 patients et 1 dans le groupe methotrexate sur 186 patients.

Principales études du baricitinib

RA-BUILD

684 patients

PR active **non répondeurs aux DMARD**

baricitinib (2 ou 4 mg) une fois par jour versus placebo randomisés 1:1:1

stratification sur la région et la présence d'érosion.

ACR 20 à la semaine 12 sous baricitinib 4 mg

62% vs 39%, sous placebo $p \leq 0.001$.

Progression radiographique à S 24 moindre après sous baricitinib.

Pas plus d'effet secondaire mais baisse des polynucléaires et augmentation LDL et HDL.

Principales études du baricitinib

RA-BEACON 527 patients

PR **non répondeurs ou intolérants** à au A 12 semaines, les patients sous baricitinib **moins un anti TNF ou autre DMARD** 4mg ont eu une réponse ACR 20 supérieure **biologiques** (55% vs 27% p<0,001).

baricitinib 2 ou 4 mg une fois par jour versus placebo, en association au méthotrexate

Principales études du baricitinib

RA-BEGIN

584 PR d'intensité modérée à sévère
naïves de tout traitement de fond,
versus MTX (étude de non infériorité)
baricitinib 2 ou 4 mg une fois par jour versus
placebo

Supériorité du baricitinib par rapport au
méthotrexate sur la réponse ACR20 (**77% vs**
62%, $p < 0,01$)

Principales études du baricitinib

RA-BEAM

1305 PR active d'intensité modérée à sévère, **Baricitinib supérieur à adalimumab** en **échec de méthotrexate** et n'ayant jamais ACR20 et DAS28-CRP à 12 semaines.

reçu de biothérapie ont reçu placebo, **meilleure prévention de l'évolution** baricitinib 4 mg par jour ou adalimumab radiographique après 24 semaines de 40mg tous les 15 jours

traitement que sous placebo, et comparable à l'adalimumab, et maintien à la semaine 52; Evénements indésirables graves comparable placebo - baricitinib et plus faible pour adalimumab.

Principales études du baricitinib

RA BEYOND Les patients de RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD, ou RA-BEACON traités au moins 15 mois par 4 mg de baricitinib et étant entrés en **rémission ou faible activité** étude d'extension comparant en double aveugle la poursuite à la **même dose (n=147) ou la baisse à 2 mg/jour (n=146)** à 12 semaines

Petite différence de pourcentage de patients en **faible activité 136 (92.5%) 123 (84.2%) (p=0,05)** mais pas pour la rémission (CDAI rémission ≤ 2.8), avec 57 (38.8%) versus 54 (37.0%).

Tolérance

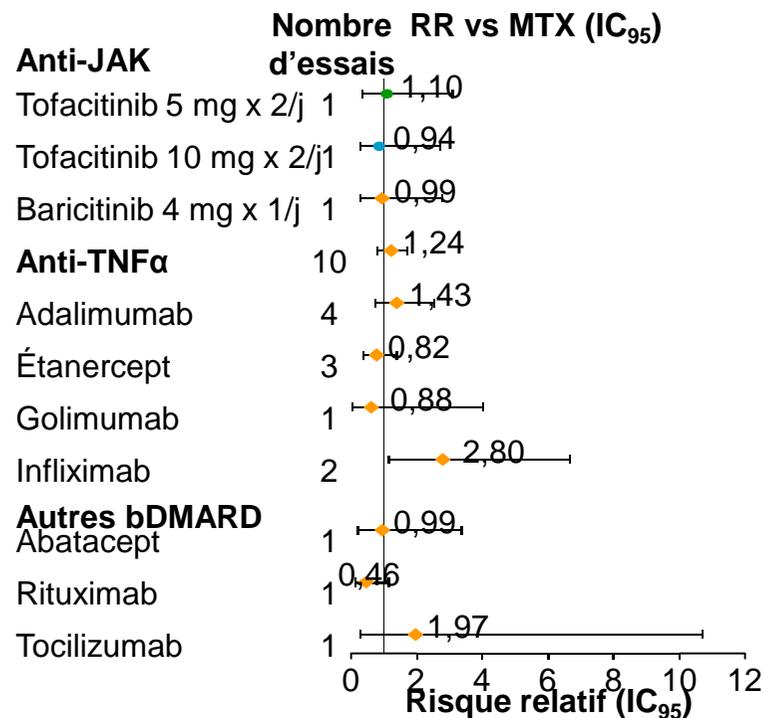
- Tous baissent les neutrophiles mais c'est hétérogène pour les lymphocytes et NK
- Il ne semble pas y avoir d'association au cancer, au moins pour le tofacitinib qui a le plus de recul
- Doute sur un risque de phlébite sous baricitinib
- Perturbations lipidiques comme sous anti IL6
- Moins de normalisation de la CRP indépendante de la clinique que sous anti IL6
- Les CPK élevées ne justifient pas de surveillance ou prise en charge

Tolérance

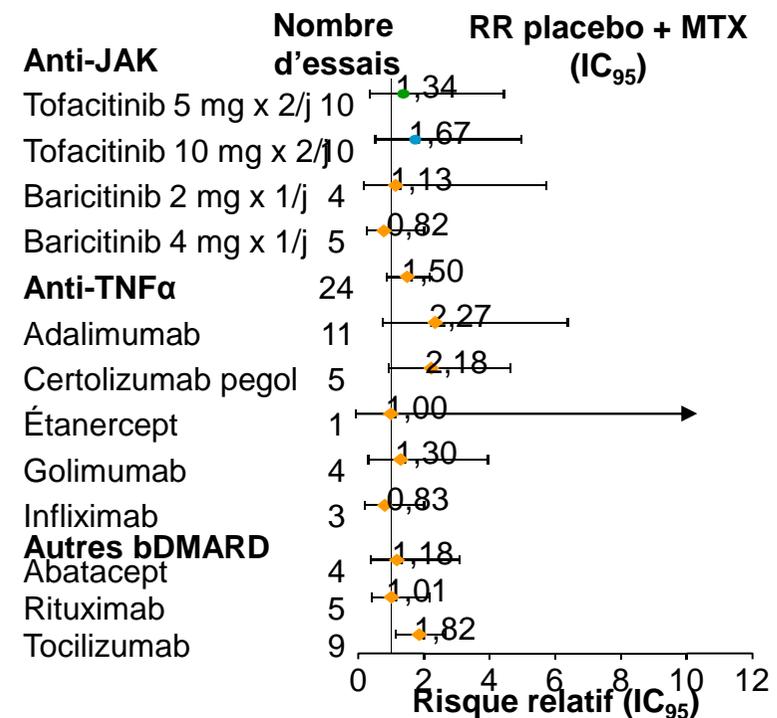
- On évite les anti JAK si l'hémoglobine est inférieure à 8g/100 ml
- Il n'y a pas aujourd'hui d'argument pour avoir une attitude différente dans la prescription des différents anti jak pour le cancer et l'infection
- Le tofacitinib a été noté à l'origine de zona, peut être un peu plus que les traitements biologiques mais les autres anti JAK, même plus sélectifs, semblent y être aussi associés

Comparaison du risque d'infection sévère à partir des études pivots

RR des infections sévères chez les patients naïfs de MTX :
Tofa ou Bari ou bDMARD mono vs MTX



RR des infections sévères chez les patients résistants aux DMARD : Tofa ou Bari ou bDMARD + MTX vs MTX + placebo

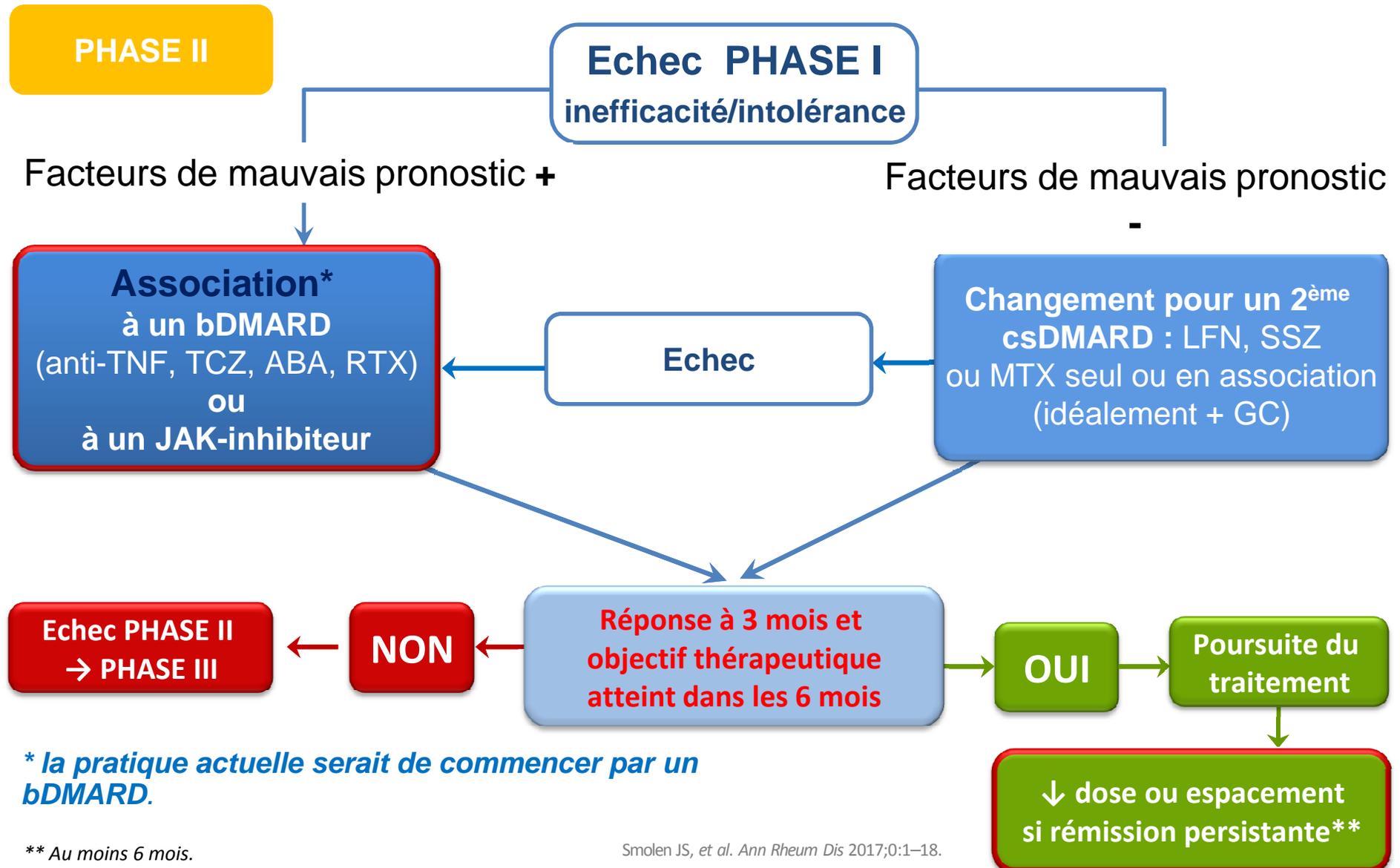


- Le risque d'infection sous Tofa est comparable à celui observé avec les biomédicaments ou le Bari en monothérapie ou en association avec le MTX

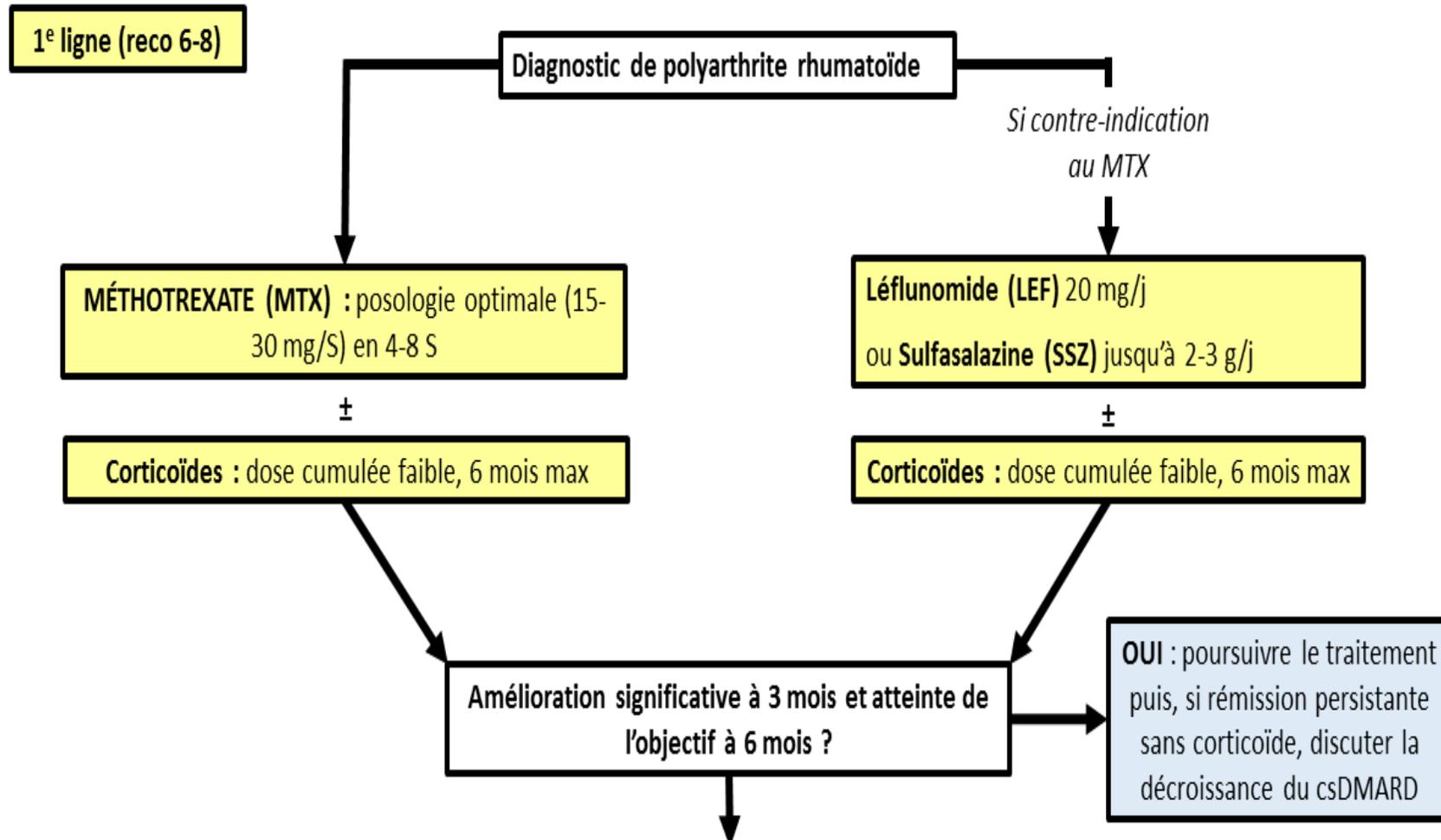
Tolérance

- L'élimination est surtout rénale pour le baricitinib et hépatique pour le tofacitinib
- L'interaction médicamenteuse est plus importante sous tofacitinib (notamment sensible à l'induction enzymatique sous rifampicine)
- Il existe un doute sur le risque de phlébite sous baricitinib
- Le délai d'arrêt avant une grossesse est plus élevé sous tofacitinib (un mois) que baricitinib (une semaine) alors que les deux sont potentiellement tératogènes pour des raisons de RCP différents et de pharmacodynamie alors que la demi-vie est plutôt plus courte pour le tofacitinib

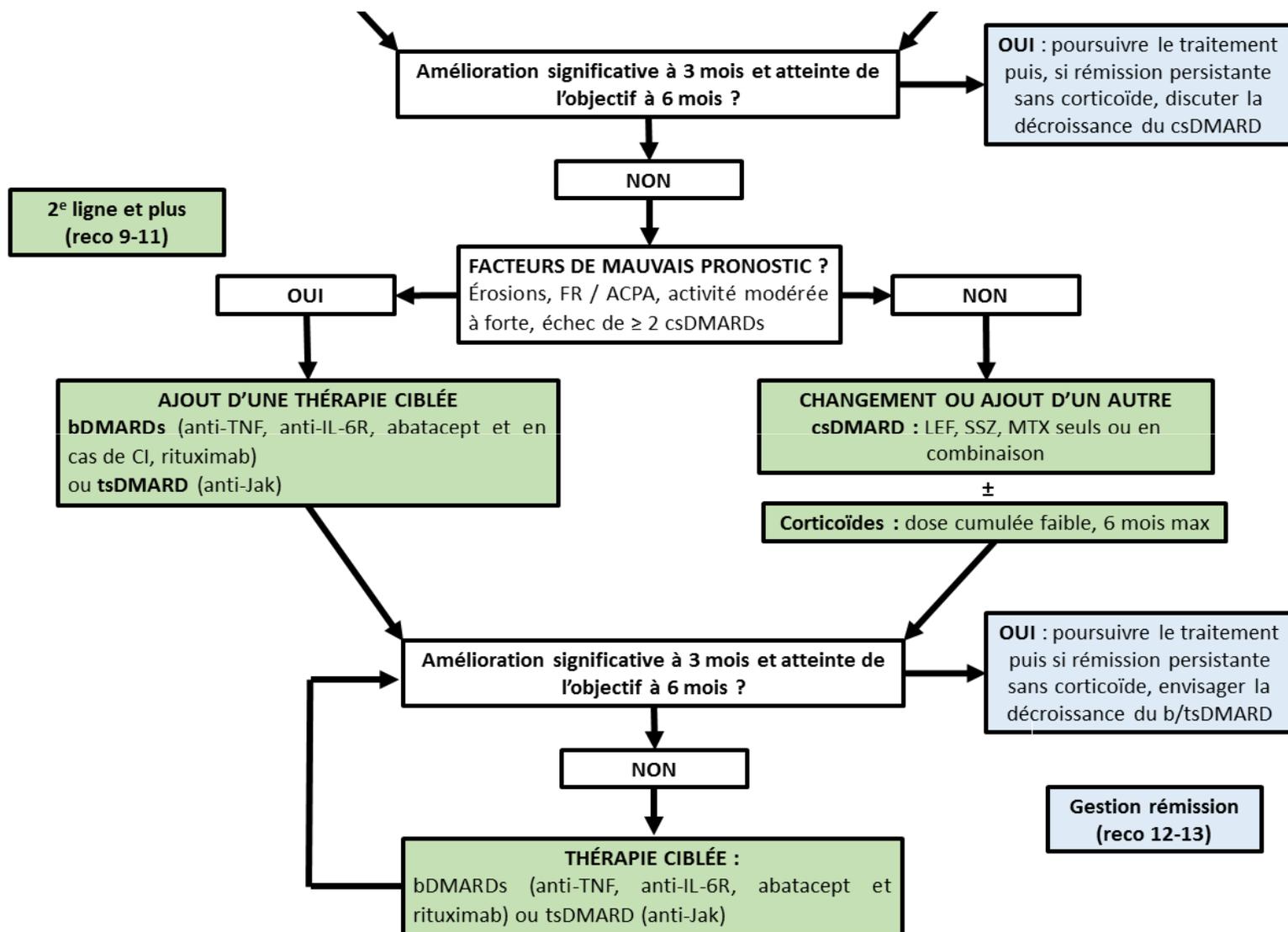
Recommandations EULAR 2016 - PR



Recommandations SFR 2018 - PR



Recommandations SFR 2018 - PR



Recommandations SFR 2018 - PR

Recommandation 10

Toutes les thérapeutiques ciblées (biologiques ou synthétiques) doivent être utilisées préférentiellement en association avec le MTX.

Ainsi, dans ORAL strategy, l'association tofacitinib + MTX induit une réponse ACR50 à 6 mois chez 46% des PR contre 38% pour le tofacitinib monothérapie.

Dans RA-BEGIN, l'association baricitinib + MTX induit une rémission DAS28-VS à 12 mois chez 30% des patients contre 22% pour le baricitinib monothérapie, avec une efficacité structurale également numériquement supérieure pour la combinaison (79,9% vs 68,8% de non-progresseurs radiographiques à 1 an).

Recommandations SFR 2018 - PR

Recommandation 9

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, le traitement doit être adapté.

En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) peut être proposée : anti-TNF, abatacept, inhibiteurs de la voie de l'IL6, inhibiteurs de JAK et dans certaines circonstances rituximab.

Recommandations SFR 2018 - PR

A noter néanmoins qu'il n'y a pas actuellement dans la littérature de données permettant d'évaluer l'efficacité d'un 2^e inhibiteur de JAK après échec d'un 1^e tsDMARD.

Les études concernant la décroissance des biomédicaments non anti-TNF et des inhibiteurs de JAK restent encore rares

Conclusion

Principaux inhibiteurs de kinases en développement dans la PR	– Anti JAK
Principales pathologies concernées	– Actuellement: polyarthrite rhumatoïde – A moyen terme : rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite, connectivites, vascularites
Avantages	– Voie orale – Demi-vie courte – Simplicité de prise (envisageable une fois par jour) – Efficacité
Effets secondaires prévisibles	– Infectieux (dont zona) – Hypercholestérolémie – Diarrhée – Leucopénie
Positionnement dans la polyarthrite rhumatoïde	– Actuellement au même niveau que les biothérapies. – Seuls en première ligne, ou en association au méthotrexate après échec de celui-ci, ou en association au méthotrexate après échec des biologiques actuels. – Ils pourraient être utilisés comme traitement temporaire à la place des corticoïdes si des études étaient menées.