

Möglichkeiten und Grenzen Klinischer Studien.
„Zusatznutzen in der ambulanten Versorgung“

Autoimmunerkrankungen.
Teil 1: Rheumatoide Arthritis.

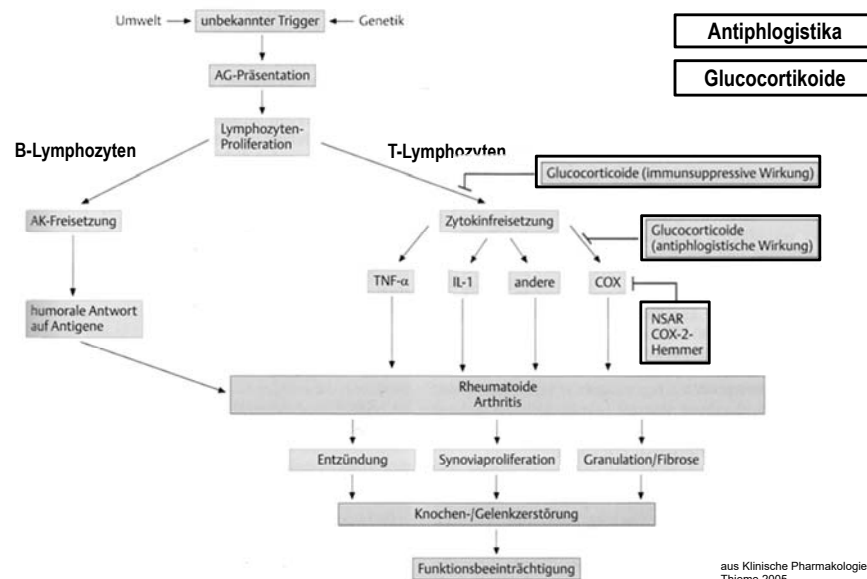
Dr. rer. nat. Sören Twarock
Arzt, Apotheker, Fachpharmakologe DGPT

- **Therapeutika-Klassen bei Rheumatoider Arthritis**
- **Deutsche Leitlinie ↔ Europäische Leitlinie – Neuerungen EULAR 2013**
- **Welches DMARD bei welchem Patienten – UAW, KI, Interaktionen**
- **Neue Therapieoptionen: Janus-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib, Baricitinib**

- **Fall 1: Therapieeskalation nach LL bei unzureichender Wirksamkeit**
- **Fall 2: Multiple UAW durch DMARDs – Finden des richtigen Therapeutikums**
- **Fall 3: RA mit progressivem-schweren Verlauf – schnelle Eskalation**
- **Fall 4: Kein Ansprechen auf LL-Therapie – Neue Therapieoptionen**

Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen Neue Therapieoptionen

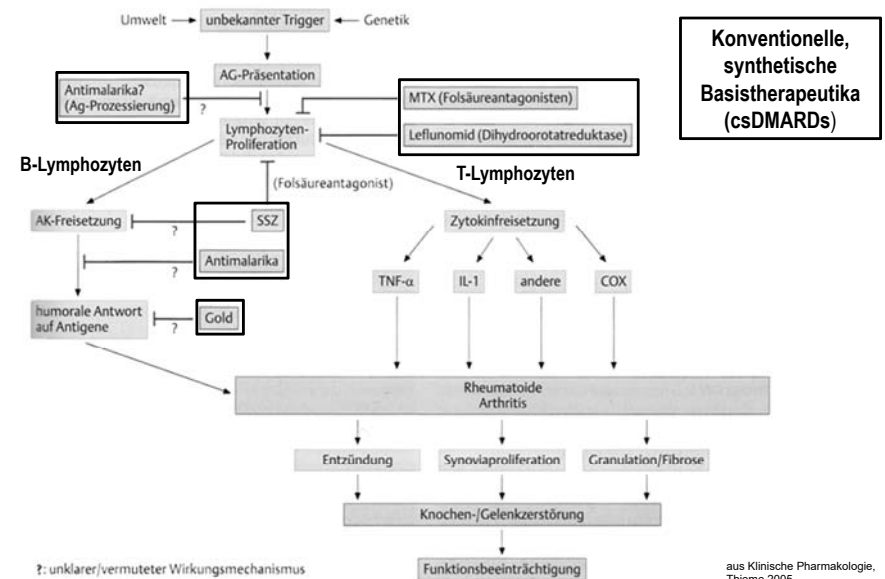
Pathogenese der RA – Therapeutische Angriffspunkte



aus Klinische Pharmakologie, Thieme 2005

Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen Neue Therapieoptionen

Pathogenese der RA – Therapeutische Angriffspunkte

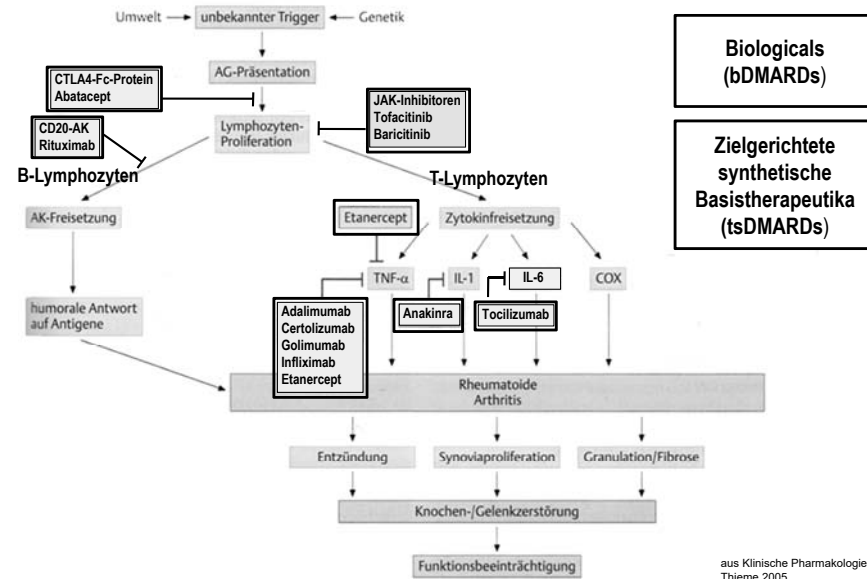


?: unklarer/vermuteter Wirkungsmechanismus

aus Klinische Pharmakologie, Thieme 2005

Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen Neue Therapieoptionen

Pathogenese der RA – Therapeutische Angriffspunkte



Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, Ki, Interaktionen Neue Therapieoptionen

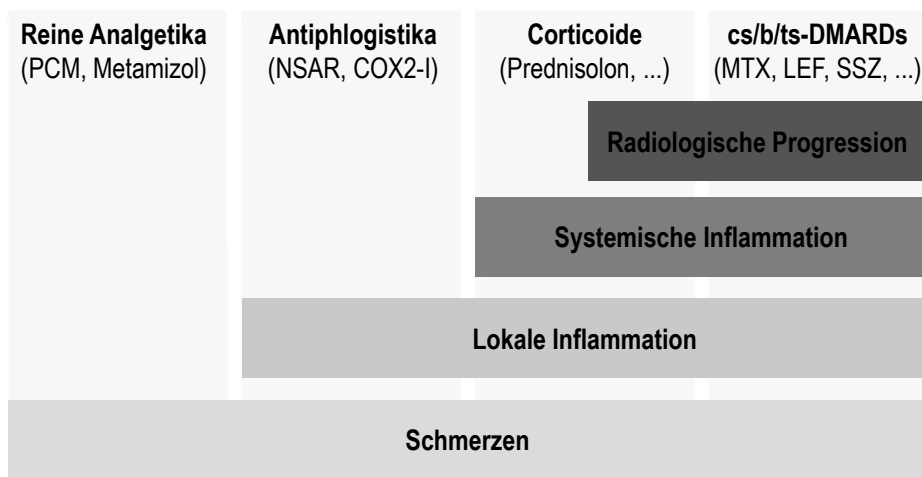
DMARD zu Behandlung der RA

Synthetische (chemische)		Biologische	
Konventionelle (csDMARDs)	Zielgerichtete (tsDMARDs)	Originale (boDMARDs)	Biosimilars (bsDMARDs)
Methotrexat (<i>Lantarel</i> ®) Leflunomid (<i>Arava</i> ®) Sulfasalazin (<i>Salazopyrin</i> ®) (Hydroxy)Chloroquin (<i>Quensyl</i> ®) Azathioprin (<i>Imurek</i> ®) Ciclosporin A (<i>Sandimmun</i> ®) Na-aurothiomalat (<i>Tauredon</i> ® AV) Auranofin (<i>Ridaura</i> ® Import)	Tofacitinib (<i>Xeljanz</i> ®) Baricitinib	Adalimumab (<i>Humira</i> ®) Certolizumab (<i>Cimzia</i> ®) Etanercept (<i>Enbrel</i> ®) Golimumab (<i>Simponi</i> ®) Infliximab (<i>Remicade</i> ®) Abatacept (<i>Orencia</i> ®) Rituximab (<i> Mabthera</i> ®) Anakinra (<i>Kineret</i> ®) Tocilizumab (<i>Actemra</i> ®) Sarilumab	Infliximab (<i>Inflectra</i> ®, <i>Remsima</i> ®) Flixabi® Etanercept (<i>Benepali</i> ®)

DMARD=disease-modifying antirheumatic drugs; cs=konventionelle, synthetische; tsDMARDs=zielgerichtete, synthetische (targeted synthetic); bo=biologische, originale; bs=biosimilare; Smolen, van der Heijde, Machold, Alekha, Landewé. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2013-204317

Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, Ki, Interaktionen Neue Therapieoptionen

Differentielle Wirkungen der Antirheumatika



Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, Ki, Interaktionen Neue Therapieoptionen

Wirkeintritt der DMARDs

Wirkgeschwindigkeit	Medikation	Handelsname	Wirkeintrittsdauer
Schnell	Adalimumab (ADM)	Humira®	2–3 Wochen
	Anakinra	Kineret®	2 Wochen
	Etanercept (ETC)	Enbrel®	1–2 Wochen
	Infliximab (INX)	Remicade®	2–3 Wochen
Mittel	Azathioprin (AZA)	Imurek®	4–8 Wochen
	Leflunomid (LEF)	Arava®	4–6 Wochen
	Methotrexat (MTX)	Metex®	4–8 Wochen
Andere	Ciclosporin A	Sandimmun®	4–8 Wochen
	Sulfasalazin (SSZ)	Azulfidine® RA	4–12 Wochen
Spät	– Hydroxychloroquin (HCQ)	Quensyl®	3–6 Monate
	– Chloroquin (CQ)	Resochin®	
	Auranofin (oral)	Ridaura®	3 Monate
	Natriumurothiomalat (par.)	Tauredon®	3 Monate
	Andere	D-Penicillamin (D-Pen)	Metalcaptase®



Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, Ki, Interaktionen Neue Therapieoptionen

Biologicals - Kosten

Biologicals (Stand Nov. 2014)

Arzneimittel	Kosten (€)	Dos.	€/d
Adalimumab (Humira®)	6 Pen 5230	1x/2 Wo	62
Etanercept (Enbrel®)	24 St 5230	2x/Wo	62
Infliximab (Remicade®)	5 St 4675	2St/8Wo	112
Golimumab (Simponi®)	3 St 5309	1x/Mo	59
Anakinra (Kineret®)	28 St 1054	1x/d	38
Tocilizumab (RoActemra®)	4 St 1782	1x/Wo	64
Abatacept (Orencia®)	4 St 1509	1x/Wo	54
Certolizumab (Cimzia®)	6 St 4610	1x/2Wo	55
Rituximab (Mabthera®)	2 St 840	1Z/24Wo	9,2*

* Ein Behandlungszyklus = 2x im Abstand von 2 Wochen, nach 24 Wochen Reevaluation = 1680 €
Empfohlenes Therapie-Intervall: Halbjährig = 9,20 € / d

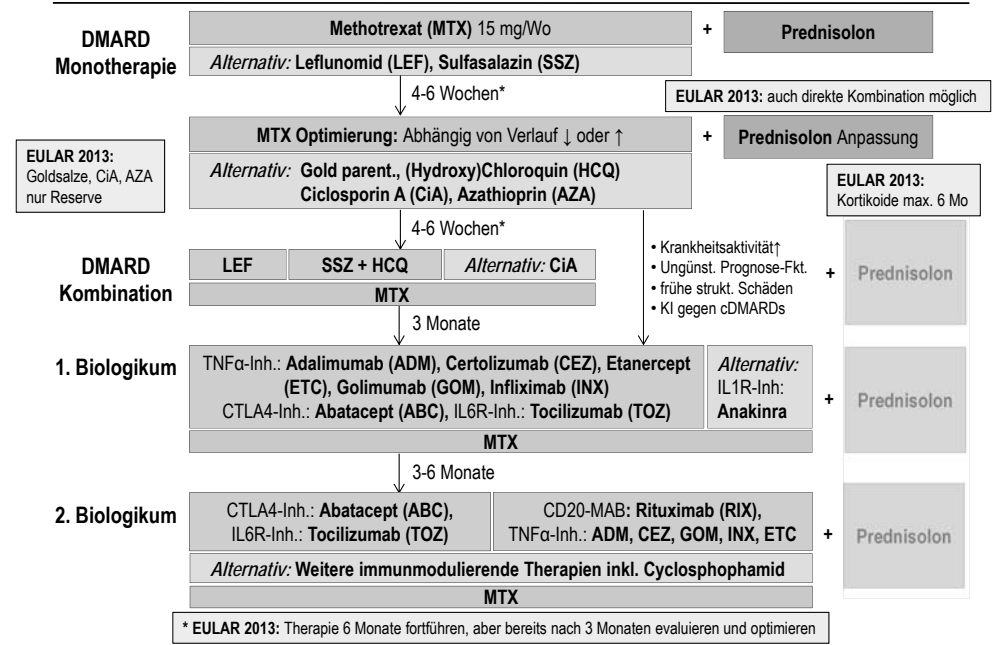
Top 10 Umsatzstärkste Arzneimittel D 2014

Arzneimittel	2013	2014
1 Adalimumab (Humira®)	660,5	803,8↑
2 Etanercept (Enbrel®)	419,9	477,5↑
3 Rivaroxaban (Xarelto®)	279,3	457,8↑
4 Sofosbuvir (Sovaldi®)	---	423,6
5 Pregabalin (Lyrica®)	309,6	365,4↑
6 Tiotropium (Spiriva®)	274,8	274,3↓
7 Glatiramer (Copaxone®)	276,6	276,5↓
8 Interferon β1a (Rebif®)	267,0	264,6↓
9 Enoxaparin (Clexane®)	255,1	262,7↑
10 Imatinib (Glivec®)	242,9	259,3↑

aus Schwabe/Paffrath, Arzneiverordnungsreport 2015, Springer
Jahr=GKV-Netto-Kosten [Mio €]

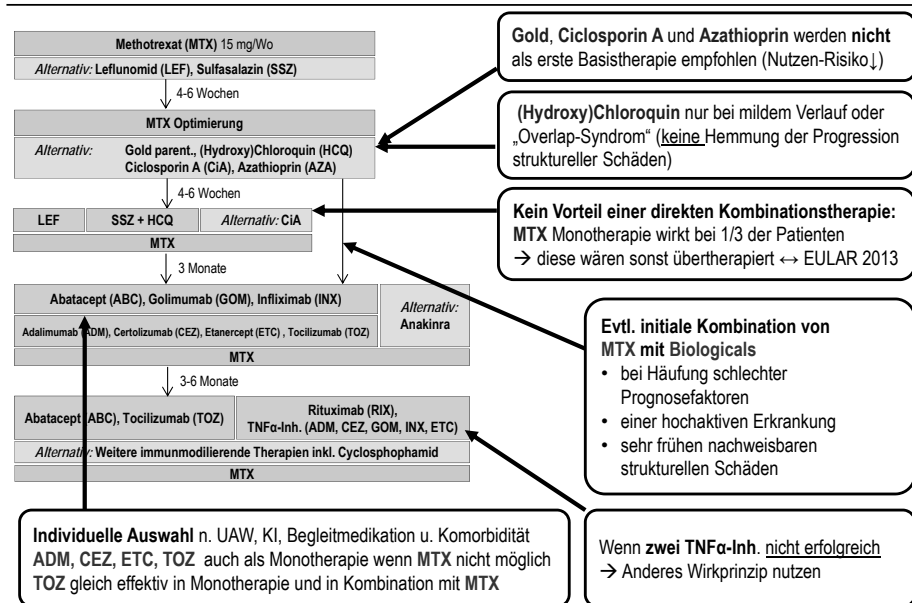
Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen Neue Therapieoptionen

Deutsche RA Leitlinie der DGRH (2012)



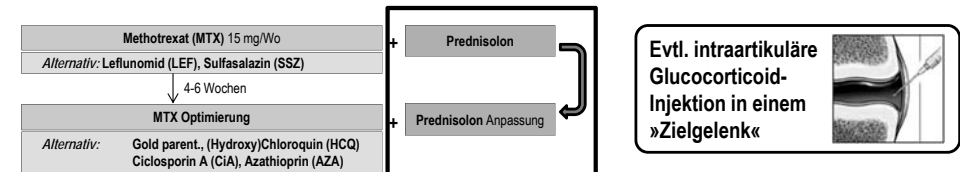
Abkürzungen: Müller-Ladner U (2009) Unifying abbreviations for biologics in rheumatology-does the idea hold promise? Rheumatology 48:704

DMARD - Strategie



Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen Neue Therapieoptionen

Glucocorticoide



Glucocorticoide sind antiphlogistisch und krankheitsmodifizierend

Unterdrückung der Krankheitsaktivität bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie

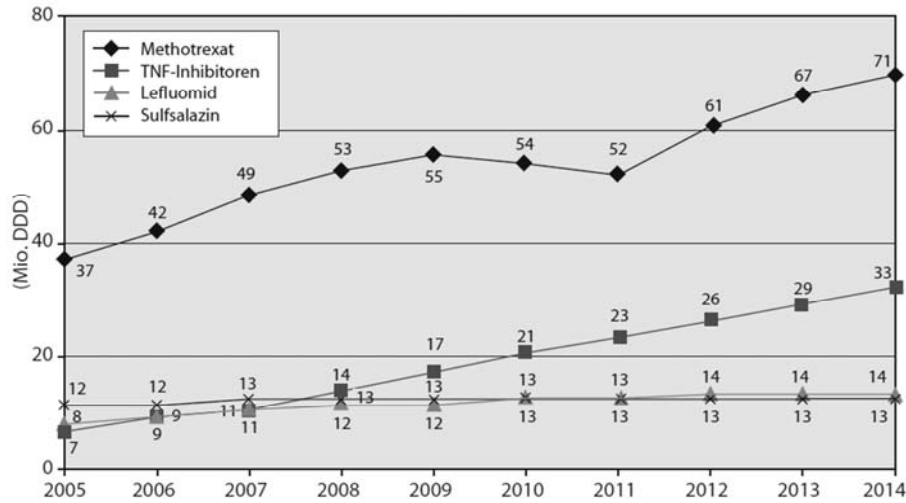
COBRA*-Schema (Stepdown-Therapie)

1. Initialdosis 60 mg Prednisolon
2. Rasche Reduzierung in den low-dose Bereich ($\leq 7,5$ mg Prednisolon) innerhalb von 6-12 Wochen
3. **Neuer Konsensus: Nach 6 Monaten sollten sie ausgeschlichen sein (wenn möglich)**

Landewé RB, COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum. 2002 Feb;46(2):347-56.

Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen Neue Therapieoptionen

DMARD-Verordnungen 2005-2014



aus Schwabe/Paffrath, Arzneiverordnungsreport 2015, Springer

Neue EULAR Leitlinie 2013 - Empfehlungen

1. Frühe Diagnosestellung und Therapie
2. Ziel: Remission oder niedrige Krankheitsaktivität
Neue Remissionsdefinition von 2011: ≤1 schmerzhaftes und ≤1 geschwollenes Gelenk, CRP ≤1 mg/dl, globale Patienteneinschätzung ≤1 (vorher: DAS28 ≤2,6)
3. Anpassung der Therapie bei keiner Verbesserung innerh. 3 Mo oder Therapieziel nicht erreicht nach 5 Mon
4. MTX weiterhin First-Line
5. Bei MTX-KI oder Unverträglichkeit: LEF oder SSZ
6. Nun auch direkte Kombination von MTX mit anderen DMARD erwägen
7. Anfangs-Kombination mit niedrigdosierten Corticoiden bis zu 6 Monate
8. Früher Einsatz von Biologika nur bei Risikopatienten (RF/CCP, Progression, Gelenkschäden)
9. Gleichwertigkeit der Biologika (+MTX) bei DMARD-Versagen, gute Daten zu Tocilizumab-Monother.
10. Gleichwertigkeit der Biologika bei Versagen des 1. Biologikums
11. Nach Versagen von 1-2 Biologika kann Tofacitinib getestet werden
12. Wenn Remission nach Ausschleichen des Corticoids, auch Biologikum ausschleichen
13. Bei Langzeit-Remission auch DMARD ausschleichen („shared decision“, 70% Rezidive)
14. Nicht nur Krankheitsaktivität, sondern auch Progression struktureller Schäden, Komorbiditäten und Sicherheitsaspekte berücksichtigen

<http://www.bdm.de/aktuelles/detailansicht/archive/2013/december/article/update-der-eular-empfehlungen-zum-ra-management-2013.html>

csDMARD - UAWs

Substanz	Leber	Blut	GI	Nerven	Lunge	Haut	Weiteres
Methotrexat		Zytopenien			interstitiellen Alveolitis/Pneumonitis		
Leflunomid	Transaminasen↑	Zytopenien, CK-Erhöhung	Übelkeit, Ulzeration, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Stomatitis	Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Neuropathie, Parästhesie	Interstitielle Pneumonitis		Tendovaginitis
Sulfasalazin		Zytopenien, Folsäuremangelanämie			---	Exantheme, Urtikaria, Allergien, Puritus, Haarausfall	
(OH)-Chloroquin		Häufigkeit nicht bekannt			---		Affektliabilität verschwommenes Sehen, Retinopathien, Korneale Veränderungen
Azathioprin	Transaminasen↑	Zytopenien			Infektionen		
Auranofin Na-aurothiomalat	Transaminasen↑, Cholestase	Zytopenien				Gold-Ablagerung in der Haut (Chyriasis)	Proteinurie Gold-Nephropathie

Fett=Sehr häufig (>10%) bis häufig (1-10%), dünn=gelegentlich (0,1-1%)

Zusammenfassung aus den aktuellen Fachinformationen, einige UAW sind zur besseren Übersicht zusammengefasst und können daher im Wortlaut von den Fachinformationen abweichen

csDMARD - Kontraindikationen

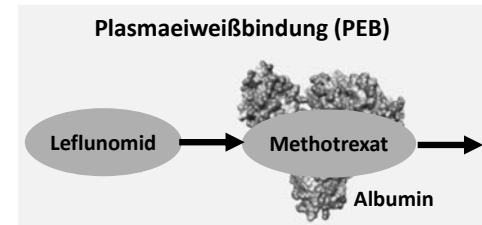
Substanz	Leberschäden	Niereninsuffizienz	Erkr. des blutbild. S.	Infektionen	GI	Weiteres	PRC
Methotrexat	X, Alkoholkonsum	GFR < 20 ml/min	X	Schwer, akut, chronisch	Ulcera	Rel. KI: Diabetes, Lungenerkrankungen	X
Leflunomid	X	Mittel-schwer, nephrot. Syndrom	X	X, Immundefekt, HIV			X
Sulfasalazin	schwere	schwere	X		Ileus	Haut: Sulfonamid! Erythema exs. mult., Porphyrie, G6PD-Mangel	B
(OH)-Chloroquin						Retino/Makulopathie G6PD-Mangel, Myasthenia gravis	-(C)
Azathioprin	schwere		schwere			Schwere Infektion, Pankreatitis, Lebendimpfungen	D
Auranofin Na-aurothiomalat	schwere	X	X	TBC		Kollagenosen, Metall-Allergien, Colitis ulcerosa, schwerer DM	C

PRC=FDA Pregnancy Category

FDA: Pregnancy Category (PRC)

PRC A	Kein Risiko für Fetus im 1. Trimenon in geeigneten, kontrollierten Studien (und keine Hinweise für ein Risiko in späteren Trimenons)
PRC B	Kein Risiko für den Fetus in reproduktiven Tierversuchen detektiert aber nur unzureichende oder keine Studien zum fetalen Risiko beim Menschen
PRC C	Nebenwirkungen auf den Fetus im Tierversuch + unzureichende oder keine Studien zum Risiko beim Menschen Potenzieller Nutzen rechtfertigt möglicherweise Anwendung während der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken (Nutzen-Risiko-Abwägung)
PRC D	Risiko für den menschlichen Fetus gesichert durch Auswertungen von Nebenwirkungen, Marktbeobachtungen oder klinische Studien. Potenzieller Nutzen rechtfertigt möglicherweise Anwendung während der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken (strenge Nutzen-Risiko-Abwägung)
PRC X	Risiko oder Fehlbildungen beim menschlichen Fötus gesichert durch Tierversuche oder Auswertungen von Nebenwirkungen, Marktbeobachtungen oder klinische Studien. Die Risiken durch eine Anwendung in der Schwangerschaft überwiegen eindeutig den möglichen Nutzen (negative Nutzen-Risiko-Bilanz)

csDMARD - Interaktionen - Plasmaproteinbindung



Antirheumatika

Pharmakon	Bindung (%)
Dicofenac, Ibuprofen	99
Leflunomid	99
Prednisolon	90
Salicylat	90
Sulfasalazin	99
Methotrexat	50

Antikoagulantien

Pharmakon	Bindung (%)
Phenprocoumon	99
Warfarin	97

Antibiotika

Pharmakon	Bindung (%)
Clindamycin	94
Dicloxacillin	98
Flucloxacillin	95
Rifampicin	91

Diverse

Pharmakon	Bindung (%)
Diazepam	98
Digitoxin	97
Furosemid	97
Glibenclamid	99
Haloperidol	92
Levothyroxin	99
Phenytoin	91

Interaktionen der wichtigsten csDMARDs

Arzneistoff	Interaktion mit	Mechanismus u/o klinischer Effekt	Arzneistoff	Interaktion mit	Mechanismus u/o klinischer Effekt
(Hydroxy-) Chloroquin	QT-Zeit verlängernde AS	Arrhythmie, Torsade-de-pointes	Methotrexat	Mercaptopurin	Mercaptopurin↑
	Antazida	Reduzierte BV von Chloroquin		Alkohol	Hepatotoxizität↑
	Ciclosporin	Ciclosporin↑ → Nephrotoxizität		Kortikoide	„steroid-sparender Effekt“
	Cimetidin	Chloroquin↑		Trimethoprim	DHF-Hemmung → hämatolog. Veränd.
	Digitalis	Digoxin↑	Leflunomid	Hepatotoxizität↑	
	Rifampicin	Hydroxychloroq. ↓	NSARs	MTX-Tox↑ (dosisabhängig!)	
	Sulfasalazin	Antibiotika	SSZ-Wrk. im GI↓	Probenecid	MTX↑
Azathioprin		Additive Toxizität	Retinoide	MTX↑ Hepatotoxizität↑	
Digitalis		Digoxin↓	Leflunomid, Biologicals	Methotrexat	Hepatotoxizität↑
Eisen		Eisen↓		Anakinra	Schw. Infektionen↑
Folsäure		Folsäure↓			

Biologicals – UAW & KI

Allgemeine UAW von Biologicals

- Grippeähnliche Beschwerden (Cephalgien, Myalgien, Fieber)
- Leukozytose oder Leukopenie
- Thrombozytopenie, Anämie
- Allergische Reaktionen
- GPT, GOT und AP↑

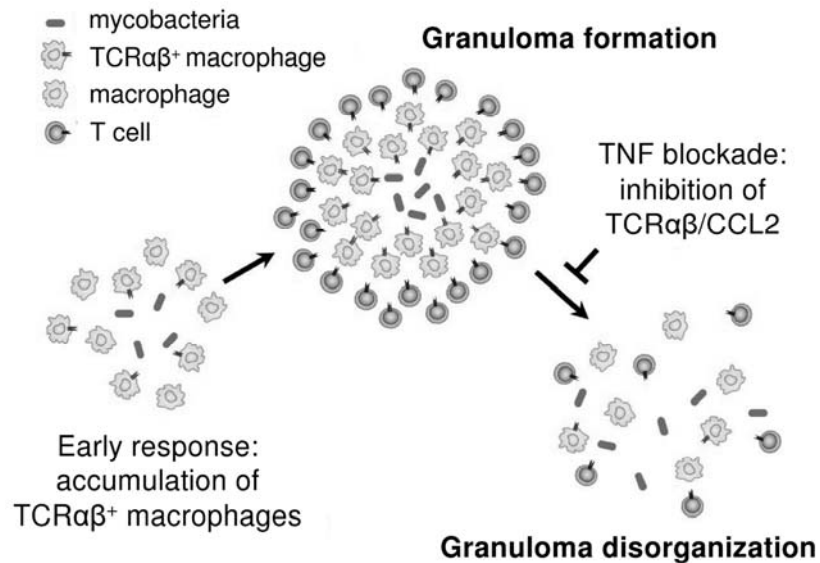
Spezielle KI einer Anti-TNFα-Therapie (z.B. Infliximab, Adalimumab, Etanercept)

- Schwangerschaft
- Multiple Sklerose (Outcome verschlechtert, Progression beschleunigt, Mechanismus unklar)
- Malignome (Erhöhung des Risikos für Malignome)
- Immunsupprimierte Personen → Erhöhte Gefahr von opportunistischen Infektionen
- Akute klinisch-manifeste Infektion
- Chronische Infektionen → TNFα wesentliche Rolle in der Abwehrreaktion z.B. Reaktivierung einer latenten Tuberkulose möglich!!

Zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose bzw. um die Aktivierung zu vermeiden, muss vor Einsatz ein Quantiferon-Test (früher Tuberkulintest) durchgeführt werden!

R. Diehl, B. Hauer, R. Lodenkemper, B. Manger, K. Krüger, Empfehlungen für das Tuberkulosescreening vor Gabe von TNF-α-Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen, Pneumologie 2009; 63: 329-334

TNFα in der Tuberkulose-Abwehr



PLoS Pathogens, 2011. A TNF-Regulated Recombinational Macrophage Immune Receptor Implicated in Granuloma Formation in Tuberculosis

Therapeutika-Klassen	Leitlinien	DMARDs – UAW, KI, Interaktionen	Neue Therapieoptionen
----------------------	------------	---------------------------------	-----------------------

bDMARDs - UAWs

Alle bDMARDs: (schwere) Infektionen, alle MABs: Hypertonie

Substanz	Leber	Blut	GI	Nerven	Lunge	Haut	Weiteres
Adalimumab	Transaminasen ↑	Leukopenie, Throm. penie, Anämie	Übelkeit, Schmerzen, GI-Blutung, Diarrhoe, Obstipation, Dyspepsie	Kopfschmerzen, Depression, Schwindel, Parästhesien	Infektion der oberen/unteren Atemwege, Pneumonie	Reaktionen an der Injektionsstelle, Allergie, Pruritus, Exanthem	Hypercholester. Elektrolytstörungen
Certolizumab							
Golimumab							
Infliximab							
Tocilizumab							Nephrolithiasis, Hypothyreoidism
Abatacept							
Rituximab	- (!)						Alopezie, Athralgie, Hyperchol.
Anakinra	Transaminasen ↑		-		-	-	Hypercholester.
Etanercept	Selten: TA	-	-	-	-	-	Auto-AK ↑: ANA, dsDNA-AK

Fett=Sehr häufig (>10%) bis häufig (1-10%), dünn=gelegentlich (0,1-1%)

Zusammenfassung aus den aktuellen Fachinformationen, einige UAW sind zur besseren Übersicht zusammengefasst und können daher im Wortlaut von den Fachinformationen abweichen

Therapeutika-Klassen	Leitlinien	DMARDs – UAW, KI, Interaktionen	Neue Therapieoptionen
----------------------	------------	---------------------------------	-----------------------

Neuer IL6-Rezeptor-AK: Sarilumab

- Gleiches Wirkprinzip wie Tocilizumab
- IL6 maßgeblich beteiligt an systemischer Inflammation
→ IL6-Rezeptor-Blocker besonders günstig für Patienten mit starker generalisierter Entzündungssymptomatik mit Fieber?

SARIL-RA-MONARCH-Studie

vergleicht Adalimumab mit Sarilumab als First-Line-Monotherapie bei Patienten mit MTX-Intoleranz

Wirksamkeit

- DAS28-ESR nach 24 Wochen: -3,25 (SAR) vs. -2,22 (ADM)
- ACR20: 72% vs. 58%, leichte Überlegenheit für SAR in ACR50, ACR70, HAQ-DI

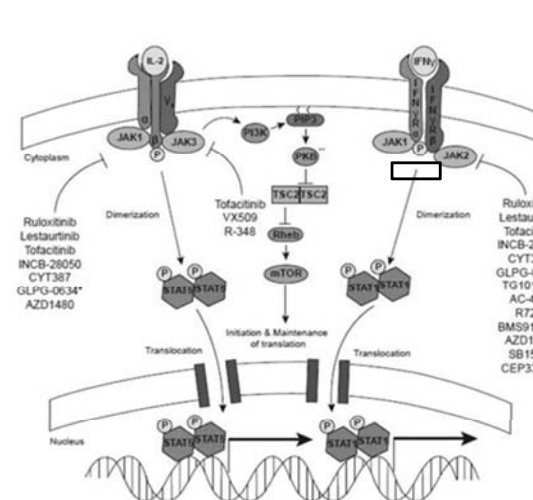
Sicherheit

Generelle UAW-Rate: 64% in beiden Gruppen, schwere UAW: 5% vs. 7%
 Infektionen: 29% vs 28%, schwere Infektionen: 1% in beiden Gruppen
 Neutropenia: 14% vs. 1%, Erythem an der Injektionsstelle: 8% vs. 3%

<http://www.managedcaremag.com/news/study-sarilumab-superior-adalimumab-patients-active-ia>

Therapeutika-Klassen	Leitlinien	DMARDs – UAW, KI, Interaktionen	Neue Therapieoptionen
----------------------	------------	---------------------------------	-----------------------

Neue Therapieoption: Janus-Kinase-Inhibitoren



Janus-Kinasen (JAK)

vermitteln die Wirkung von Zytokinen auf Wachstum und Differenzierung von Immun- und hämatopoetischen Zellen z.B. T-Helfer-Zellen

Beteiligung an der Pathogenese von z.B. M. Crohn, **Rheumatoider Arthritis**, Atherosklerose, metabol. Syndrom, Immundefekten, hämatologischen Erkrankungen und Tumorerkrankungen

Unselektive Inhibitoren in Therapie (Multikinase-Inh.):

- Dasatinib, Imatinib, Lapatinib, Sorafenib, Sunitinib

<http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/baricitinib-treatment-moderate-severe-rheumatoid-arthritis/baricitinib-treatment-moderate-severe-rheumatoid-arthritis2.html>

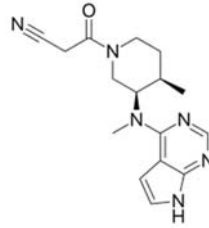
Therapeutika-Klassen	Leitlinien	DMARDs – UAW, KI, Interaktionen	Neue Therapieoptionen
----------------------	------------	---------------------------------	-----------------------

Tofacitinib

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis

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



Nutzen

- Wirksamkeit äquivalent zu anti-TNF-alpha-Therapie (ORAL Standard Studie)
- keine Verbesserung struktureller Gelenkschäden



Risiko

- Erhöhtes Risiko für Infektionen
- Zunahme verschiedener Tumorentitäten
- gastrointestinale Perforationen
- Leberschäden
- erhöhte Lipidwerte

Sicherheitsbedenken des CHMP → nicht von EMA zugelassen aber in den USA (2012), Russland und Schweiz

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=44408>
<http://www.medscape.com/de/artikel/4902337>

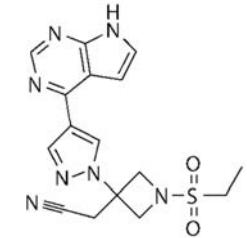
Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen **Neue Therapieoptionen**

Baricitinib

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis

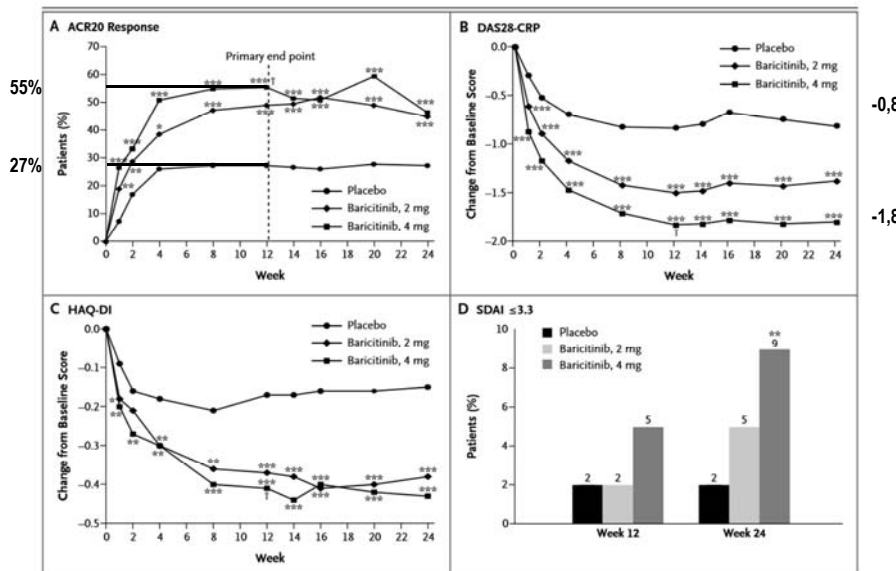
Mark C. Genovese, M.D., Joel Kremer, M.D., Omid Zamani, M.D., Charles Ludvico, M.D., Marek Krogulec, M.D., Li Xie, M.S., Scott D. Beattie, Ph.D., Alisa E. Koch, M.D., Tracy E. Cardillo, M.S., Terence P. Rooney, M.D., William L. Macias, M.D., Ph.D., Stephanie de Bono, M.D., Ph.D., Douglas E. Schlichting,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



Phase III Studie: Überprüfung der Wirksamkeit in 527 Patienten mit Biologika-refraktärer RA
Primärer Endpunkt: ACR20-Score
Sekundäre Endpunkte: HAQ-DI, DAS28-CRP, SDAI Score

Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen **Neue Therapieoptionen**

Baricitinib - Wirksamkeit



Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen **Neue Therapieoptionen**

Baricitinib - Sicherheit

Table 2. Safety and Laboratory Data, Week 0 to Week 12 and Week 0 to Week 24.*

Variable	Week 0 to Week 12			Week 0 to Week 24		
	Placebo (N=176)	Baricitinib, 2 mg Daily (N=174)	Baricitinib, 4 mg Daily (N=177)	Placebo (N=176)	Baricitinib, 2 mg Daily (N=174)	Baricitinib, 4 mg Daily (N=177)
Treatment exposure — no. of patient-yr	38.4	38.6	40.0	65.8	69.9	73.3
Safety data						
Serious adverse events — no. (%) †	7 (4)	3 (2)	11 (6)	13 (7)	7 (4)	18 (10)
Any adverse event after the start of therapy — no. (%)	96 (55)	107 (61)	119 (67)	112 (64)	123 (71)	137 (77)
Withdrawal from study because of adverse event — no. (%)	4 (2)	7 (4)	9 (5)	7 (4)	7 (4)	11 (6)
Infections — no. (%)	35 (20)	61 (35)	48 (27)	55 (31)	76 (44)	70 (40)
Herpes zoster — no. (%)	1 (<1)	2 (1)	4 (2)	2 (1)	2 (1)	7 (4)
Serious infections — no. (%)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	5 (3)	4 (2)	6 (3)
Cancers — no. (%)	0	0	0	0	0	2 (1)
Nonmelanoma skin cancer — no. (%)	0	0	0	0	0	2 (1)
Major adverse cardiovascular event — no. (%) ‡	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)
GI perforation — no. (%)	0	0	0	0	0	0
Laboratory data †						
Hemoglobin — g/dl	-0.19±0.06	-0.23±0.06	-0.32±0.06	-0.15±0.08	-0.28±0.07	-0.20±0.07
Neutrophil count — per mm ³	190±160	-250±160	-720±160	130±190	-560±170	-630±160
Lymphocyte count — per mm ³	-70±50	20±50	0±50	-60±60	-90±50	-20±50
Platelet count — per mm ³	6,000±5,000	20,000±4,000**	29,000±4,000*	10,000±6,000	18,000±6,000	31,000±5,000**
Alanine aminotransferase — U/liter	-1.1±0.8	1.6±0.8**	3.0±0.8*	1.9±1.1	2.6±1.0	2.2±0.9
Creatinine — mg/dl	0.01±0.01	0.03±0.01**	0.05±0.01*	0.03±0.01	0.03±0.01	0.06±0.01
Creatine kinase — U/liter	1±6	32±6*	60±6*	57±26	38±23	61±22
Cholesterol — mg/dl						
LDL	0±2	8±2	16±2*	-2±3	9±3	20±3*
HDL	0.0±0.8	7.2±0.8*	8.4±0.8*	0.6±1.3	5.1±1.1	8.8±1.1*

Therapeutika-Klassen Leitlinien DMARDs – UAW, KI, Interaktionen **Neue Therapieoptionen**

Biosimilars (boDMARDs) zur Behandlung der RA

Bereits ausgelaufene Patente (EU)

2013 Rituximab

2015 Infliximab (Inflectra®, Remsima®)

2015 Etanercept (Benepali®)

Auslaufende Patente (EU)

2017 Abatacept

2017 Tocilizumab

2018 Adalimumab

2024 Certolizumab (USA)

2024 Golimumab

<http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biologicals-patent-expiries>

Therapeutika-Klassen

Leitlinien

DMARDs – UAW, KI, Interaktionen

Neue Therapieoptionen

Literatur

- Europäische EULAR Guidelines
 - Deutsche DGRH Leitlinien
 - Fachinformationen
 - www.uptodate.com

 - EULAR Update 2014: Medscape Rheumatology, **New Rheumatoid Arthritis Management Guidelines: A Quick and Easy Guide**, Stetka and van Vollenhoven, March 05, 2014, <http://www.medscape.com/viewarticle/821404>
 - Pharmazeutische Zeitung, Ausgabe 21/2013, **JAK-Inhibitoren: Neue Wirkstoffe für viele Indikationen**
 - Ars Medici 1, 2014, **EULAR-Empfehlungen zur Therapie der rheumatoiden Arthritis**
 - Schwabe/Paffrath, **Arzneiverordnungsreport 2015**, Springer
-