

## **Baricitinib**

### **vid reumatoid artrit**

#### *En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2016-08-05

Datum för leverans: 2016-09-27

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Baricitinib, utvecklad i samarbete mellan Lilly och Incyte, är en oral småmolekylär hämmare av januskinas (JAK). JAK är en familj av tyrosinkinaser som förmedlar intracellulär signalering efter receptorbindning av olika cytokiner och hematopoetiska tillväxtfaktorer, däribland flera cytokiner involverade i patogenesen vid reumatoid artrit (RA) såsom interleukin-6 (IL-6), interleukin-23 (IL-23) och interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [1,2]. Signalering via JAK sker normalt genom aktivering av två av JAK-familjens fyra medlemmar (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2) och olika cytokiner är i regel associerade med skilda signaleringskomplex. Exempelvis sker den initiala intracellulära signaleringen efter receptorbindning av IFN- $\gamma$  huvudsakligen via JAK1 och JAK2. Den fortsatta intracellulära signaleringen efter aktivering av JAK sker främst via familjen transkriptionsfaktorer som förkortas STAT (signal transducer and activator of transcription).

I prekliniska studier har baricitinib visats vara en selektiv hämmare av JAK1 och JAK2 och i cellkulturer minskar substansen produktionen av bland annat IL-6, IL-17 och IL-23 [1]. Baricitinib har i fas 3-studier utvärderats i styrkorna 2 mg och 4 mg en gång dagligen.

Vid eventuellt godkännande kan baricitinib, i kombination med metotrexat, förväntas erhålla indikation för samtliga behandlingsfaser vid måttlig till svår aktiv RA. Detta innefattar behandling av metotrexatnaiva patienter, behandling av patienter med otillräckligt svar på konventionella sjukdomsmodifierande läkemedel inklusive metotrexat, samt behandling av patienter med otillräcklig effekt av biologiska läkemedel. Baricitinib kan även förväntas erhålla indikation för behandling i monoterapi vid intolerans eller kontraindikation mot metotrexat.

#### **Förväntat godkännande**

Registreringsansökan lämnades in till den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i februari 2016. Ett godkännande skulle kunna bli aktuellt i början av 2017.

## **Kliniskt behov och patientpopulation**

Punktprevalensen av RA beräknas i Sverige till 0,7 % eller ca 50 000 individer baserat på ett material från 2010 [3]. Av dessa individer uppskattas 9100 (18 %) behandlas med biologiska läkemedel. Incidensen av RA beräknas i samma material till 36/100 000. Bland nyinsjuknade uppskattas drygt 20 % varje år påbörja behandling med biologiska läkemedel [4]. Av dem som påbörjar behandling med TNF-hämmare avslutar cirka 30 % behandlingen inom ett år, framför allt till följd av bristande effekt (50 %) eller biverkningar (35 %) [5]. Samtliga biologiska läkemedel godkända inom EU administreras subkutant eller som infusion.

## **Förskrivarkategori**

Behandling med baricitinib förväntas i första hand initieras och följas av reumatolog såsom är fallet i dagsläget vid behandling med biologiska läkemedel vid RA.

## **Rekommenderad behandling idag**

Svensk reumatologisk förening uppdaterar årligen riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit [6]. I dessa betonas att behandlingen bör styras utifrån sjukdomsaktivitet. Vid låg och medelhög aktivitet är primär behandling metotrexat i dosering upp till 20-30 mg/vecka tillsammans med folsyrasubstitution. Lågdos kortikosteroid (5-7,5 mg dagligen) rekommenderas som tillägg, åtminstone initialt. Alternativ till metotrexat vid lågaktiv sjukdom är klorokinpreparat eller sulfasalazin.

Vid otillräcklig effekt eller vid hög sjukdomsaktivitet rekommenderas tillägg av biologiska läkemedel. TNF-hämmare (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab eller infliximab) utgör ofta förstahandsval. Andra alternativ, med jämförbar effekt, är T-cellshämmaren abatacept och IL-6-receptorhämmaren tocilizumab. Om patienten har få ogynnsamma prognostiska faktorer kan metotrexatbehandling istället kombineras med andra konventionella DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drug), vanligen sulfasalazin och hydroxyklorokin. Vid otillräcklig effekt av ett biologiskt läkemedel föreslås byte till abatacept, rituximab eller tocilizumab, alternativt annan TNF-hämmare.

## **Klinisk effekt**

Sammanfattningsvis visar fyra fas 3-studier att baricitinib har god effekt på sjukdomsaktivitet och funktionsnivå (HAQ-DI) vid RA (Tabell 1). Resultaten har redovisats vid en europeisk (European League Against Rheumatism, EULAR) respektive en amerikansk (American College of Rheumatology, ACR) reumatologikonferens 2015. En av studierna finns publicerad i fulltext (RA-BEACON [7]), övriga endast som konferensabstrakt (RA-BEGIN [8], RA-BEAM [9], RA-BUILD [10]). I RA-BEGIN, men inte i övriga fas 3-studier, deltog prövningscentra i Sverige (Göteborg, Malmö och Stockholm).

Primärt utfallsmått i samtliga fas 3-studier var andelen patienter som uppnådde en 20-procentig förbättring av RA-sjukdomsaktiviteten, mätt enligt American College of Rheumatology (ACR20) efter tolv veckors behandling (24 veckor i RA-BEGIN). Detta mått tar hänsyn till såväl antal svullna och ömma leder, smärtintensitet och inflammationsparametrar. Samtliga fas 3-studier uppnådde det primära utfallsmålet.

Effekten av baricitinib förefaller jämförbar med biologiska läkemedel eller möjligen något bättre. Hos patienter med otillräcklig effekt av metotrexatbehandling svarade i RA-BEAM fler på tillägg med baricitinib efter 12 veckor jämfört med såväl adalimumab som placebo (ACR20: 70 %, 61 % respektive 40 %) [9]. På effektmått med högre krav för respons sågs en relativt sett större effekt av aktiv behandling vid samma tidpunkt (ACR70: 19 %, 13 % respektive 5 %). I studien undersöktes även radiologisk progress av lederosioner. För både baricitinib och

adalimumab var progressen mindre jämfört med placebo [11]. För adalimumab sågs en viss icke-signifikant numerisk fördel gentemot baricitinib. När det gäller biverkningar var frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ungefär densamma i baricitinib-respektive placebogruppen efter 24 veckor [9]. I adalimumabgruppen sågs emellertid numeriskt lägre siffror. Även efter 52 veckor var det fler fall av allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner i baricitinibgruppen jämfört med adalimumabgruppen (7,8 % vs. 3,9 % respektive 2,1 % vs. 1,5 % individer) [12,13]. Även när det gäller antalet fall av biverkningar som lett till permanent behandlingsavslut var siffrorna högre för baricitinib än för adalimumab (7,4 % vs. 4,5 % individer). Resultaten har endast publicerats som abstrakt och är därmed svåra att tolka.

Även hos patienter som inte tolererat eller svarat på TNF-hämmare ses god respons för baricitinib. I RA-BEACON svarade ungefär dubbelt så många patienter efter 12 veckor på baricitinib jämfört med placebo (ACR20: 55 % vs. 27 %) [7]. På effektmått med högre krav för respons sågs en relativt sett större effekt av baricitinib vid samma tidpunkt (ACR70: 13 % vs. 2 %). Frekvensen behandlingsrelaterade biverkningar var numeriskt högre för dem som fått baricitinib jämfört med dem som fått placebo.

Baricitinib i monoterapi har bättre effekt än metotrexat hos metotrexatnaiva patienter (RA-BEGIN; ACR20 efter 24 veckor: 77 % vs. 62 %) [8]. När baricitinib kombinerades med metotrexat var andelen responders (78 %) ungefär densamma som vid behandling med baricitinib enbart. Avseende radiologisk progression var, enligt referat från den amerikanska medicinska nyhetssidan Medpage Today, endast kombinationen metotrexat och baricitinib signifikant bättre än metotrexat i monoterapi [14]. Vid behandling med enbart baricitinib noterades en icke-signifikant minskad progress jämfört med metotrexat. På biverkningssidan redovisas inga signifikanta skillnader. Om något tycks biverkningsprofilen mer fördelaktig för baricitinib än för metotrexat då allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner var numeriskt färre.

Baricitinib minskar progression av strukturella lederosioner jämfört med placebo. I RA-BUILD mättes radiologisk progress (enligt ett standardiserat poängsystem, modified Total Sharp Score, mTSS) efter 24 veckor hos patienter med otillräckligt svar på minst en konventionell DMARD och som ej erhållit biologiskt läkemedel [10]. Mindre progress sågs i grupperna som randomiserats till 4 mg och 2 mg baricitinib jämfört med placebo (0,15, 0,33 vs. 0,70). Radiologisk progress har, som beskrivits ovan, även studerats i RA-BEGIN och RA-BEAM där baricitinib jämförts med metotrexat och adalimumab.

Effekten av baricitinib på sjukdomsaktivitet kan ses tidigt. I en analys av RA-BEACON och RA-BUILD korrelerar behandlingssvar efter 4 veckor väl med sjukdomsaktivitet efter 12 och 24 veckor. Tidig identifiering av patienter med låg sannolikhet att uppnå tillräckligt behandlingssvar kan därför vara möjligt [15].

Baricitinib har i två av de fyra fas 3-studierna utvärderats även i en lägre dos på 2 mg dagligen [7,10]. Vid jämförelse mellan de två doseringarna ses i kontinuerliga utfallsvariabler en tydlig dos-respons-effekt. Också för 2 mg baricitinib ses genomgående signifikant bättre effekt jämfört med placebo på såväl primärt som de flesta sekundära utfallsmått. Det kan därför bli aktuellt att även den lägre doseringen godkänns, sannolikt i första hand för patienter med njurfunktionsnedsättning eller stor risk för biverkningar. I samtliga fas 3-studier gavs den lägre doseringen till patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR 40-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Ingen av de slutförda fas 3-studierna har en duration på längre än 52 veckor. Hittills har majoriteten av resultaten endast redovisats upp till 24 veckor. En förlängningsstudie (RA-

BEYOND) pågår där patienter som ingått i fas 3-studierna följs upp ytterligare. När det gäller långtidseffekter av baricitinib visar en öppen förlängningsstudie av en fas-2-studie bibehållen eller förbättrad respons efter 128 veckor jämfört med 24 veckor [11].

### **Kliniska observanda**

Sammanfattningsvis tycks baricitinib jämfört med placebo ha en acceptabel säkerhetsprofil. Behandlingsrelaterade biverkningar som leder till behandlingsavslut är något vanligare hos patienter som fått baricitinib jämfört med placebo, men frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner förefaller vara i nivå med placebo [13]. De vanligast rapporterade biverkningarna i fas 3-studier var bland annat huvudvärk, bronkit, övre luftvägsinfektion och urinvägsinfektion [7,16].

I jämförelse med adalimumab indikerar studieresultat, som tidigare nämnts, att baricitinib skulle kunna ha en sämre säkerhetsprofil. Antalet fall av biverkningar som lett till behandlingsavslut, antalet allvarliga infektioner och antalet allvarliga biverkningar var numeriskt lägre för adalimumab än för såväl baricitinib som placebo [9,13]. Skillnaden mellan baricitinib och adalimumab kvarstod, som redovisats ovan, även efter 52 veckor även om den relativa skillnaden då hade minskat. Ytterligare ett observandum är att tre cancerfall rapporterats i baricitinibgruppen, medan inga sådana fall rapporterats i adalimumabgruppen.

Sett till verkningsmekanismen kan säkerhetsprofilen för baricitinib tyckas förvånande god. JAK-aktivering är viktig för signalering av flera hematologiska tillväxtfaktorer och JAK-hämmare har setts kunna påverka blodbilden ganska påtagligt [17,18]. För baricitinib förefaller denna effekt huvudsakligen begränsad till viss minskning av antalet neutrofiler och förändrad fördelning av lymfocyter [7,19,20]. I fas 3-studien RA-BEACON sjönk i genomsnitt neutrofilantalet med  $0,7 \times 10^9/L$  och omkring 8 % uppvisade lätt eller måttlig neutropeni i gruppen med baricitinib 4 mg vilket kan jämföras med 1 % i placebogruppen [7]. Mindre än 1 % av patienterna i genomförda studier avbröt dock behandling med anledning av onormala labprov [13].

Av samma anledning har ökad infektionsrisk varit ett orosmoment för JAK-inhibitorer. EMA avslag 2013 ansökan om godkännande för JAK-hämmaren tofacitinib vid RA delvis på grund av hög frekvens opportunistiska och allvarliga infektioner [17]. I fas 3-studierna av baricitinib ses en tendens till ökad frekvens infektioner jämfört med placebo (mellan 27 och 44 % i studierna vs. mellan 27 och 31 %), men dessa förefaller vara lindriga och inte opportunistiska [7–9]. I sammanställning av data från alla fas 1-3-studier ses ingen ökad frekvens allvarliga infektioner vid jämförelse mellan baricitinib och placebo [13]. Dock framkommer en ökad frekvens herpes zoster i baricitinibgrupper jämfört med placebo (1,8 % vs. 0,4 %). I sammanhanget bör noteras att studiepatienterna är selekterade, och att patienter med ökad risk för infektioner eller nyligen genomgången infektion exkluderats.

Bland mer ovanliga biverkningar framkommer i publicerat material inget bestickande. Antalet cancerfall förefaller förhållandevis jämt fördelade liksom antalet dödsfall. I fas 3-studierna av JAK-hämmaren tofacitinib uppdagades flera fall av gastrointestinala perforationer och en möjlig ökad frekvens lymfom [17]. I abstrakt och artiklar rörande baricitinib finns två fall av gastrointestinala perforationer rapporterade men inga fall av lymfom.

Baricitinib ökar liksom andra JAK-inhibitorer lipidnivåerna på ett dosberoende sätt. I RA-BEACON var den genomsnittliga ökningen motsvarande 0,5 mmol/l efter 24 veckor och mer än dubbelt så många patienter uppvisade då förhöjt LDL-kolesterol i den aktiva behandlingsgruppen (baricitinib 4 mg: 39 % vs. placebo: 16 %) [7]. Det har framhållits att

ökningen av LDL vid baricitinibbehandling främst innefattar större LDL-partiklar [21]. I litteraturen har dessa föreslagits vara mindre aterogena. Det har också framhållits att patienter med baricitinibbehandling och god respons i sjukdomsaktivitet uppvisar en proportionellt större ökning av HDL (numerära siffror ej angivna) [22]. Då antalet hjärt/kärlhändelser är få i publicerade data (totalt 4 stycken varav 2 i baricitinibgrupper) och längden på studierna i sammanhanget är kort är det svårt att dra slutsatser om den kliniska relevansen av de förhöjda serumlipidnivåerna. Tillgängliga data för JAK-hämmaren tofacitinib och IL-6-hämmaren tocilizumab, som bägge associerats med förhöjda lipidnivåer, ger inga hållpunkter för ökad risk för kardiovaskulära händelser [23]. Långtidsdata för dessa läkemedel saknas emellertid ännu.

Baricitinib utsöndras huvudsakligen renalt i oförändrad form (ca 65 % av given dos) [24]. I fas 3-studier har patienter med eGFR ned till 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> inkluderats och då erhållit en reducerad dos på 2 mg. Baricitinib förefaller inte nämnvärt påverka kreatininnivåer och har hos patienter med diabetisk njursjukdom inte setts försämra eGFR vid upp till 24 veckors behandling [25]. Substansen är även substrat för bland annat CYP3A4. Interaktionsstudier indikerar dock att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner är låg [26]. Avseende leverförändringar förefaller frekvensen av förhöjda levervärden vara något vanligare för baricitinib än placebo (mellan 17 och 25 % i studierna vs. mellan 10 och 16 %), jämförbar mellan baricitinib och adalimumab (25 % vs. 23 %) och lägre jämfört med metotrexat (12 % vs. 26 %) [7–9]. Inga allvarliga leverbiverkningar finns rapporterade.

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

En förlängningsstudie pågår (RA-BEYOND). I den inkluderas patienter från samtliga fas 3-studier. Den primära utvärderingen kommer att göras efter 48 månader och patienter följs i upp till 6,5 år [27]. En fas 3-studie, förlagd framför allt i Kina och Sydamerika, pågår och inkluderar RA-patienter utan tillräckligt svar på metotrexat [28]. Baricitinib studeras även på andra indikationer. På ClinicalTrials.gov återfinns två pågående fas 2-studier vid SLE respektive atopisk dermatit. Där finns också registrerat två avslutade fas 2-studier vid plackpsoriasis respektive diabetisk njursjukdom.

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Flera JAK-hämmare är under utveckling för behandling av RA [29]. Fas 3-studier är initierade för den selektiva JAK1-hämmaren ABT-494 liksom för pan-JAK-hämmaren peficitinib (ASP015K). Fas 2-studier har utfallit positivt för JAK-3-hämmaren decernotinib (VX509) och JAK-1-hämmaren filgotinib (GLPG0634). JAK-1/3-hämmaren tofacitinib är godkänd för behandling av RA i flera andra länder, till exempel USA, Japan och Kanada [30]. Som tidigare nämnts avtog EMA ansökan om godkännande i EU 2013. I mars 2016 lämnade Pfizer på nytt in en ansökan om godkännande i Europa. Beslut om tofacitinib kan därmed förväntas i relativt nära anslutning till beslut om baricitinib.

Flera IL-6-hämmare befinner sig i olika utvecklingsfaser för behandling av RA [29,31]. Ansökan om godkännande för IL-6-receptorhämmaren sarilumab vid RA lämnades in till USA:s läkemedelsmyndighet (FDA) i början av 2016 [32]. Fas 3-studier av IL-6-hämmarna olokizumab och sirukumab är initierade. Positiva data från fas 2-studier av clazakizumab har presenterats.

IL-17-hämmare (brodalumab, ixekizumab, sekukinumab) har studerats i fas 2-studier vid RA med varierande resultat [29]. Brodalumab misslyckades med att visa effekt jämfört med placebo i en fas 2-studie. För ixekizumab finns positiva data rapporterade i två fas 2-studier, men inga fas 3-studier finns initierade. Delvis positiva data har rapporterats från fas-2-studier för

sekukinumab. En fas 3-studie vid otillräckligt svar på TNF-hämmare har genomförts men resultat finns ej publicerade.

CF101 är en oral småmolekylär selektiv A<sub>3</sub>-adenosinreceptoragonist där en fas 2-studie vid RA visat positiva resultat och en fas 3-studie planeras [33].

### **Kostnad**

Det saknas uppgifter om kostnader för baricitinib. Då detta läkemedel är peroralt och förskrivs på recept kan företaget, om läkemedlet godkänns, förväntas lämna in en ansökan till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Tillgängliga data talar för att priset kommer att bli högt.

Den perorala JAK-hämmaren tofacitinib är godkänd för behandling av RA i USA under handelsnamnet Xeljanz. Priset för en månads behandling ligger i dagsläget i öppna amerikanska jämförelsedatabaser såsom Drugs.com något lägre än för motsvarande behandling med TNF-hämmare såsom etanercept och adalimumab. Som framgår av att tofacitinib inte godkändes år 2013 i EU är emellertid nytta/risk-balansen för läkemedlet ifrågasatt.

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Vid eventuellt godkännande kan baricitinib bli den första i EU godkända perorala behandlingen av RA som effektmässigt är jämförbar med biologiska läkemedel. För patienter där injektionsbehandling upplevs som ett problem är denna utökning av behandlingsarsenalen ett välkommet alternativ. Baricitinib innebär också att en ny verkningsmekanism vid RA introduceras. Att baricitinib är ett småmolekylärt läkemedel kan vara en fördel jämfört med biologiska läkemedel där neutraliserande antikroppar ibland kan bli ett bekymmer. Vad baricitinib utöver detta möjligen kan erbjuda jämfört med redan godkända biologiska läkemedel förefaller i dagsläget emellertid ovisst. Lång klinisk erfarenhet av metotrexat och biologiska läkemedel kommer därför sannolikt att begränsa användningen.

Behandling med baricitinib kommer sannolikt att vara aktuellt främst vid terapivikt på biologiska läkemedel och i utvalda fall som alternativ till biologiska läkemedel vid nyinsättning. Hos metotrexatintoleranta patienter kan baricitinib i monoterapi även komma att få en viss användning. Prissättningen kommer troligen att vara en viktig faktor för hur omfattande användningen kommer att bli. Efter det att biosimilarer introducerats det senaste året, har priset på TNF-hämmare sjunkit. Gissningsvis kommer företaget att begära ett pris för baricitinib som är högre än för dessa biosimilarer. Sammantaget kan därför baricitinib förväntas bidra till att kostnadsbesparingen för RA-behandling (till följd av priskonkurrensen för biosimilarer) blir mindre än förväntat.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Alla landets reumatologmottagningar deltar i Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ) [34]. Täckningsgraden är omkring 80 % och registret erbjuder goda möjligheter till uppföljning och jämförelse med andra läkemedel. Förskrivning av baricitinib kan förväntas ske huvudsakligen per recept vilket möjliggör uppföljning genom Läkemedelsregistret.

Även om register av denna typ är en viktig resurs för att följa upp användning av läkemedel i klinisk vardag, är det värt att notera så kallad confounding, trots intensiv metodutveckling, är ett bekymmer när det gäller att få kunskap om läkemedelseffekter. Confounding innebär att okända faktorer kan ge upphov till samband som ser ut som orsakssamband men som inte är det. Slutsatser om läkemedels önskade och oönskade effekter kan därmed vara svåra att dra från registerdata.

### **Andra marknader**

Baricitinib finns inte godkänt på några andra marknader. Lilly har också ansökt om godkännande i USA (januari 2016).

### **Troliga framtida försäljningsargument**

I pressreleaser synes Lilly rikta in sig på att baricitinib tas peroralt en gång dagligen och erbjuder en delvis ny verkningsmekanism för behandling av RA. Man poängterar också att effekt kan ses tidigt. Goda resultat i jämförelse med TNF-hämmaren adalimumab kan också komma att betonas i marknadsföringen.

### **Författare**

Johan Quester, ST-läkare i klinisk farmakologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Susanna Wallerstedt, överläkare i klinisk farmakologi/professor i farmakoterapi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset respektive Sahlgrenska akademien

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga jäv föreligger.

**Tabell 1. Översikt över fas 3-studier av baricitinib vid RA**

	RA-BEGIN [8,35]			RA-BEAM [9,36]			RA-BUILD [10,37]			RA-BEACON [7]		
<b>Studiedesign</b>	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad			Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad			Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad			Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad		
<b>Målgrupp</b>	Måttlig-svår aktiv RA <sup>1</sup> med ingen eller begränsad tidigare användning av MTX.			Måttlig-svår aktiv RA <sup>1</sup> med otillräckligt svar på metotrexat och ej erhållit bDMARD.			Måttlig-svår aktiv RA <sup>1</sup> med otillräckligt svar på/intolerans mot minst 1 cDMARD och ej erhållit bDMARD.			Måttlig-svår aktiv RA <sup>1</sup> med otillräckligt svar på/intolerans mot TNF-inh trots pågående behandling med cDMARD.		
<b>Antal patienter</b>	584			1305			684			527		
<b>Behandlingsgrupper</b>	baricitinib 4 mg; baricitinib 4 mg +MTX MTX			baricitinib 4 mg; adalimumab 40 mg; placebo			baricitinib 4 mg; baricitinib 2 mg; placebo			baricitinib 4 mg; baricitinib 2 mg; placebo		
<b>Bakgrundsbehandling</b>	-			MTX			cDMARD			cDMARD		
<b>Primär utfallsvariabel</b>	ACR20 v. 24 (%)			ACR20 v. 12 (%)			ACR20 v. 12 (%)			ACR20 v. 12 (%)		
	BAR	BAR+ MTX	MTX	BAR	ADA	PBO	BAR4	BAR2	PBO	BAR4	BAR2	PBO
<b>Resultat primär utfallsvariabel</b>	77**	78***	62	70***	61***	40	62***	66***	40	55***	49***	27
<b>Utvalda sekundära utfallsvariabler vid v.24</b>												
<b>ACR50 v. 24 (%)</b>	60**	63	43	50***	46***	19	44***	42***	22	29***	23*	13
<b>ACR70 v. 24 (%)</b>	42***	40***	21	30***	22***	8	24***	25***	8	17***	13***	3
<b>SDAI≤3,3 v. 24 (%)</b>	22**	23**	11	16***	14***	3	15***	17***	4	9*	5	3
<b>HAQ-DI MCID≥0,22 v.24 (%)</b>	81*	78	70	73***	64***	45	60***	64***	42	53***	50***	30
<b>mTSS v.24</b>							0,15**	0,33*	0,70			
<b>Biverkningar vid v. 24 (%)</b>												
<b>Behandlingsrelaterade biverkningar</b>	63,5	67,4	65,2	70,8	67,0	60,0	"lika mellan grupper"			77	71	64
<b>Allvarliga biverkningar</b>	3,1	3,7	3,8	4,5	1,8	4,3	"lika mellan grupper"			10	4	7
<b>Allvarliga infektioner</b>	0,6	1,9	1,4	1,0	0,6	1,4	5	3	5	3	2	3

<sup>1</sup> Definieras som ≥6/66 svullna leder och ≥6/68 ömma leder samt CRP ≥ 1 ggr övre normalvärdet.

ACR, American College of Rheumatology; ADA, adalimumab; BAR, baricitinib; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drugs; cDMARD, conventional disease-modifying antirheumatic drugs; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; MCID, minimal clinically important difference; MTX, metotrexat; mTSS, modified total Sharp score; RA, reumatoid artrit; SDAI, simplified disease activity index;

\*P≤0,05, \*\*P≤0,01, \*P≤0,001



## Referenser

1. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, m.fl. Selective Inhibition of JAK1 and JAK2 Is Efficacious in Rodent Models of Arthritis: Preclinical Characterization of INCB028050. *J. Immunol.* 2010;184:5298–307.
2. Norman P. Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2014;23:1067–77.
3. Eriksson JK, Johansson K, Askling J, Neovius M. Costs for hospital care, drugs and lost work days in incident and prevalent rheumatoid arthritis: how large, and how are they distributed? *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:648–54.
4. Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ) Årsrapport 2014 [Internet]. 2015 aug. Hämtad från: <http://srq.nu/publikationer/>
5. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, m.fl. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:354–60.
6. Svensk Reumatologisk Förening. Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit [Internet]. 2015 apr. Hämtad från: <http://www.svenskreumatologi.se/riktlinjer>
7. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, m.fl. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:1243–52.
8. Fleischmann R, Takeuchi T, Schlichting D, Macias W, Rooney T, Gurbuz S, m.fl. Baricitinib, Methotrexate, or Baricitinib Plus Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Who Had Received Limited or No Treatment with Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs): Phase 3 Trial Results [abstrakt]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 (suppl 10):A1045.
9. Taylor P, EC Keystone, Heijde D van der, Tanaka Y, Ishii T, Emoto K, m.fl. Baricitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to Background Methotrexate Therapy: Results of a Phase 3 Study [abstrakt]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 (suppl 10):A2L.
10. Dougados M, Heijde D van der, Chen Y-C, Greenwald M, Drescher E, Liu J, m.fl. Baricitinib, an Oral Janus Kinase (JAK)1/JAK2 Inhibitor, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) and An Inadequate Response to CDMARD Therapy: Results of the Phase 3 RA-Build Study (LB0001) [abstrakt]. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:79–79.
11. Kay J, Vollenhoven RF van. New Treatment Data for Inflammatory Arthritis [Internet]. *Medscape.* 2015 [citerad 02 juni 2016]. Hämtad från: <http://www.medscape.com/viewarticle/855276>
12. Chandran V, Cohen SB. Highlights From San Francisco 2015, Treatment Studies in Rheumatoid Arthritis [Internet]. *Clin. Care Options.* 2015 [citerad 02 juni 2016]. Hämtad från: <https://www.clinicaloptions.com/Immunology/Conference%20Coverage/San%20Francisco%202015/Highlights/Slideset.aspx>

13. Smolen J, Genovese M, Takeuchi T, Hyslop D, Macias WL, Rooney TP, m.fl. Safety Profile of Baricitinib in Patients With Active RA: an Integrated Analysis (abstract). *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75:243.
14. Baricitinib Works Alone or as Combo RA Treatment [Internet]. *MedPage Today*. 2015 [citerad 02 juni 2016]. Hämtad från: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ACR/54619>
15. Kremer J, Dougados M, Genovese MC, Emery P, Yang L, de Bono S, m.fl. Response to Baricitinib at 4 Weeks Predicts Response at 12 and 24 Weeks in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from Two Phase 3 Studies [abstrakt]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 (suppl 10):A1050.
16. Eli Lilly and Company. Baricitinib Demonstrates Superiority to Adalimumab in Improving Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Pivotal Phase 3 Study [press release] [Internet]. [citerad 15 juni 2016]. Hämtad från: <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=936515>
17. European Medicines Agency. Assessment report Xeljanz, Procedure NO. EMEA/H/C/002542/0000 [Internet]. 2013 [citerad 18 mars 2016]. Hämtad från: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002542/WC500154697.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002542/WC500154697.pdf)
18. Jakavi (ruxolitinib). SPC Läkemedelsverket [Internet]. 2016 [citerad 15 april 2016]; Hämtad från: <http://www.fass.se>
19. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz P-Y, m.fl. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:333–40.
20. Emery P, McInnes I, Genovese M, Smolen J, Kremer J, Dougados M, m.fl. Characterization of Changes in Lymphocyte Subsets in Baricitinib-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis in Two Phase 3 Studies [abstrakt]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 (suppl 10).
21. Kremer J, Genovese MC, Keystone E, Taylor P, Zuckerman SH, Schlichting DE, m.fl. Baricitinib Effects on Serum Cholesterol and Circulating Lipid Particles in a Phase 2B Study in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstrakt]. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72:A241–A241.
22. Kremer J, Genovese MC, Keystone E, Taylor P, Zuckerman SH, Schlichting DE, m.fl. Increases in serum cholesterol with baricitinib treatment are associated with favourable changes in apolipoprotein content and with improvement in DAS28-CRP in patients with rheumatoid arthritis [abstrakt]. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:A51–A51.
23. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, m.fl. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin. Arthritis Rheum.* 2016;In Press.
24. Shi JG, Chen X, Lee F, Emm T, Scherle PA, Lo Y, m.fl. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2014;54:1354–61.

25. Tuttle KR, Brosius III FC, Adler SG, Kretzler M, Mehta RL, Tumlin JA. Baricitinib in Diabetic Kidney Disease: Results from a Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study [abstrakt]. *Diabetes*. 2015;64 (suppl 1).
26. Payne C, Zhang X, Shahri N, Williams W, Cannady E. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions with Baricitinib [abstrakt]. *Ann. Rheum. Dis*. 2015;74:1063–1063.
27. Eli Lilly and Company. An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA-BEYOND). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citerad 21 april 2016]. Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01885078>
28. Eli Lilly and Company. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citerad 21 april 2016]. Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02265705>
29. Semerano L, Minichiello E, Bessis N, Boissier M-C. Novel Immunotherapeutic Avenues for Rheumatoid Arthritis. *Trends Mol. Med*. 2016;22:214–29.
30. Tofacitinib [Internet]. AdisInsight. 2016 [citerad 19 juli 2016]. Hämtad från: <http://adisinsight.springer.com/drugs/800019029>
31. Ruderman EM. Rheumatoid arthritis: IL-6 inhibition in RA—deja vu all over again? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2015;11:321–2.
32. Henriques C. Potential Rheumatoid Arthritis Therapy Under FDA Review [Internet]. *Rheum. Arthritis News*. 2016 [citerad 22 april 2016]. Hämtad från: <http://rheumatoidarthritisnews.com/2016/01/13/regeneron-and-sanofi-announce-sarilumab-biologics-license-application-accepted-for-review-by-us-fda/>
33. Can-Fite Submits Phase III Protocol to IRB for CF101 in the Treatment of Rheumatoid Arthritis [Internet]. [citerad 22 april 2016]. Hämtad från: <http://www.prnewswire.com/news-releases/can-fite-submits-phase-iii-protocol-to-irb-for-cf101-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-300198750.html>
34. Socialstyrelsen. Nationella kvalitetsregister - Svensk Reumatologis Kvalitetsregister [Internet]. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/register/register-service/nationellakvalitetsregister/svenskreumatologiskvalitetsreg>
35. Eli Lilly and Company. A Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA-BEGIN). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citerad 08 april 2016]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721057>
36. Eli Lilly and Company. A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA-BEAM). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citerad 08 april 2016]. Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710358>
37. Eli Lilly and Company. A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Participants (RA-BUILD). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citerad 08 april 2016]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01711359>