

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baricitinib (Olumiant®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	25
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	25
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	26
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	27
2.4 Referenzliste für Modul 2	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der RA.....	13
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	25
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Der JAK-STAT-Signalweg..... 10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µM	Mikromolar
6-MP	6-Mercaptopurin
ACR	<i>American College of Rheumatology</i> Amerikanische Rheumatologie-Gesellschaft
ADCC	<i>Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity</i> Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Index
ATP	Adenosintriphosphat
bDMARD	<i>Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Biologisches Basistherapeutikum
boDMARD	<i>Biological Originator Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Biologisches Basistherapeutikum (Originator)
bsDMARD	<i>Biosimilar Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Biologisches Basistherapeutikum (Biosimilar)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	<i>Complement Dependent Cytotoxicity</i> Komplementabhängige Zytotoxizität
cDMARD	<i>Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Konventionelles Basistherapeutikum
CHO	<i>Chinese Hamster Ovary</i> (Immortalisierte Zelllinie aus) Ovarien des chinesischen Hamsters
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	<i>C-Reactive Protein</i> C-reaktives Protein
csDMARD	<i>Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Konventionelles synthetisches Basistherapeutikum
CTD	<i>Common Technical Document</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4</i> Zytotoxisches T-Lymphozyten-Protein-4
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DHODH	Dihydroorotatdehydrogenase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
DMARD	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente, auch „Basistherapeutika“
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> Desoxyribonukleinsäure
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i> Europäische Rheumatologie Gesellschaft
Fab	<i>Fragment Antigen Binding</i> Antigenbindender Bereich eines Antikörpers
Fc	<i>Fragment Crystallizable</i> Konstanter Bereich eines Antikörpers
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GM-CSF	<i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IFN	Interferon
IgG ₁	Immunglobulin G Subklasse 1
IL	Interleukin
IL-1RI	Interleukin-1 Typ I Rezeptor
JAK	<i>Janus Kinase</i> Januskinase
mg	Milligramm
mIL-6R	<i>Membrane-Bound IL6-Receptor</i> Membrangebundener IL-6-Rezeptor
MTX	Methotrexat
NF-κB	<i>Nuclear Factor „Kappa-Light-Chain-Enhancer“ of Activated B-Cells</i>
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
nM	Nanomolar
NSAID	<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug</i> Nichtsteroidales Antirheumatikum
NSAR	<i>Non-Steroidal Anti-Rheumatic Drug</i> Nichtsteroidales Antirheumatikum
PEG	Polyethylenglycol
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
RA	Rheumatoide Arthritis
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> Ribonukleinsäure
SH	Sulphydryl
sIL-6R	<i>Soluble IL-6 Receptor</i> Löslicher IL-6-Rezeptor
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i> Transkriptionsfaktor
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> Tumornekrosefaktor
TNF- β	Tumornekrosefaktor-beta (alternativ: Lymphotoxin- α)
TNFR/p75	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2
tsDMARD	<i>Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Zielgerichtetes synthetisches Basistherapeutikum
TYK	Tyrosinkinase
u. a.	Unter anderem
z. B.	Zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Baricitinib
Handelsname:	Olumiant®
ATC-Code:	L04AA37

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12652854	EU/1/16/1170/002	2 mg	28 Filmtabletten
12652883	EU/1/16/1170/002	2 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
12652908	EU/1/16/1170/008	2 mg	98 Filmtabletten
12652920	EU/1/16/1170/010	4 mg	28 Filmtabletten
12652937	EU/1/16/1170/011	4 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
12652943	EU/1/16/1170/016	4 mg	98 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Baricitinib ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*, DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden [1].

Baricitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren. Die JAK Familie besteht aus den vier Tyrosinkinase (TYK) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, die an der Signaltransduktion vieler proinflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt sind und unter anderem bei der Pathogenese der RA eine wichtige Rolle spielen [2]. Die Wirkung von Baricitinib beruht auf dem neuartigen Konzept der selektiven Inhibition der Enzyme JAK1 und JAK2, mit niedrigerer Potenz gegenüber JAK3 und TYK2 [3].

Bislang sind in der Europäischen Union (EU) keine Wirkstoffe mit diesem Wirkmechanismus zur Behandlung der RA zugelassen.

Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus von Baricitinib wird zuerst ein kurzer Überblick über die Pathologie der RA gegeben.

Pathologie der rheumatoiden Arthritis

Die RA ist eine systemische entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem körpereigenes Gewebe als körperfremd erkennt. Die Erkrankung basiert auf einer komplexen immunologischen Reaktion des angeborenen und erworbenen Immunsystems, in deren Folge es zur Aktivierung immunkompetenter Zellen und zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine ins Gewebe kommt [4]. Die Pathologie der RA ist ausführlich in Modul 3 beschrieben.

Die RA kann unterschiedliche Verlaufsformen annehmen und Schweregrade erreichen, die sich von einer milden Erkrankung mit geringer Symptomatik bis zu einer schwerwiegenden Erkrankung mit bedeutender Symptomatik erstrecken. Patienten mit einer milden, selbstlimitierenden RA haben in der Regel minimale Gelenkzerstörungen. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einer moderaten bis schweren aktiven RA eine persistierende systemische Entzündung mit erhöhten Spiegeln an Akut-Phase-Proteinen und proinflammatorischen Zytokinen, die zu Müdigkeitssymptomen, Schmerzen sowie bedeutend eingeschränkter Lebensqualität führen. In betroffenen Gelenken bewirkt die chronische Inflammation, verbunden mit der dadurch verursachten progressiven Zerstörung von Knochen, Knorpeln, Bändern und Sehnen, einen Funktionsverlust der Gelenke sowie Gelenksteifigkeit [4-5].

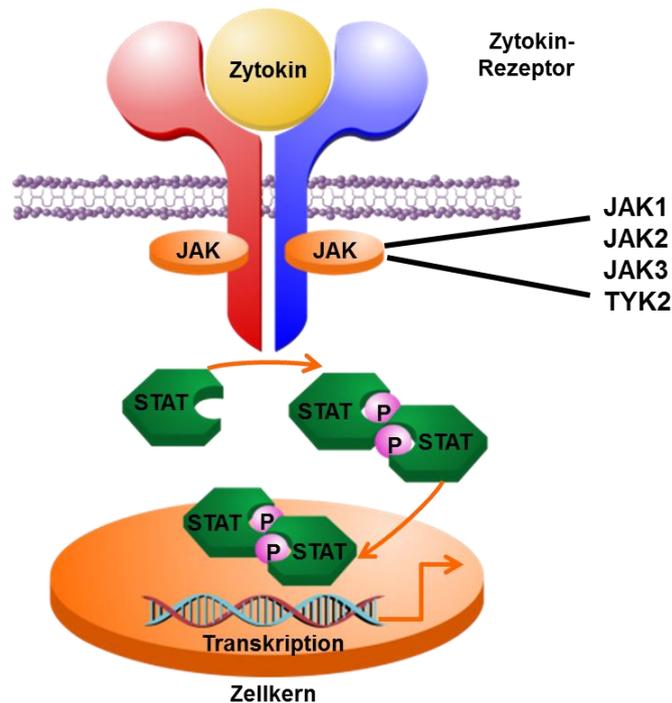
Während die Anzeichen und Symptome der RA durch eine angemessene Behandlung teilweise reversibel sind, sind einmal aufgetretene Gelenkschäden nicht mehr umkehrbar. Zusätzlich können außerhalb des muskuloskeletalen Systems erhebliche Komorbiditäten beobachtet werden, darunter ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko, Dyslipidämie, psychische Erkrankungen, Malignität sowie eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen, die auch mit der Gabe notwendiger immunmodulatorischer Substanzen zusammenhängt [6-8]. Letztendlich haben Studien gezeigt, dass schwere Formen der RA mit einem reduzierten Überleben assoziiert sind [9-10].

JAK-STAT-Signalweg

Die RA und andere Autoimmunerkrankungen sind gekennzeichnet durch eine pathologische Überproduktion proinflammatorischer Chemokine und Zytokine. Viele der proinflammatorischen Zytokine, die in der Pathogenese der RA eine Rolle spielen, wie Interleukin-6 (IL-6) und Interferon- γ (IFN- γ), verwenden für die Signalübertragung den JAK-*Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT)-Signalweg.

Der JAK-STAT-Signalweg ist die wesentliche intrazelluläre Signalkaskade, die das Ausmaß und die Dauer der von Zytokinen übermittelten Signale kontrolliert, die an Typ 1 und Typ 2 Zytokin-Rezeptoren binden (Abbildung 1) [11]. Diese Rezeptoren besitzen keine intrinsische Enzymaktivität, die die Übertragung von extrazellulären Signalen in das Zellinnere ermöglichen würde. Stattdessen findet die Signalübertragung durch den JAK-STAT-Signalweg statt. Dieser besteht aus rezeptorassoziierten zytoplasmatischen JAKs, die in der Lage sind, STAT-Proteine zu phosphorylieren und dadurch zu aktivieren.

Durch die Bindung eines Liganden an einen Zytokinrezeptor werden die rezeptorassoziierten JAKs aktiviert. Es folgt eine Dimerisierung und gegenseitige Phosphorylierung der Kinasen. An die phosphorylierten JAKs können nun STAT-Proteine binden und sie phosphorylieren, so dass diese ebenfalls aktiviert werden und dimerisieren. In dieser Form wandern die STAT-Dimere in den Zellkern und binden dort an die Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA), wodurch die Genexpression proinflammatorischer Zytokine reguliert wird [4].



Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 1: Der JAK-STAT-Signalweg

Es existieren vier verschiedene JAK-Proteine (JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2), die jeweils unterschiedliche Expressionsmuster und unterschiedliche Spezifitäten zu den Zytokin-Rezeptoren aufweisen [2]. Bei vielen der in der RA involvierten proinflammatorischen Zytokine verläuft die Signaltransduktion über JAK1, JAK2 und TYK2: zum Beispiel bei IL-6 über JAK1/JAK2, bei dem Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, GM-CSF) über JAK2/JAK2 und bei Interferonen über JAK1/JAK2 und JAK1/TYK2.

JAK3 besitzt in der JAK-Familie wahrscheinlich die eingeschränkteste Funktion, da es lediglich mit einem Zytokin-Rezeptor, dem *Common Gamma Chain Receptor*, interagiert. Zytokine, wie IL-15 und IL-21, die an diesen Rezeptor binden, regulieren die Aktivität von Lymphozyten sowie deren Funktion und Proliferation [12]. Durch die Blockade von JAK3 kann eine Immunsuppression erreicht werden [13].

Wirkmechanismus von Baricitinib

Baricitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der JAK-Inhibitoren. Der Wirkstoff verfügt über eine exzellente Potenz und Selektivität für JAK1 (mittlere inhibitorische Konzentration; $IC_{50} = 5,9 \text{ nM}$) und JAK2 ($IC_{50} = 5,7 \text{ nM}$), bei niedrigerer Potenz für JAK3 ($IC_{50} \geq 400 \text{ nM}$) und TYK2 ($IC_{50} = 53 \text{ nM}$). Baricitinib hat auch in höherer Konzentration bis zu $10 \mu\text{M}$ keinen Effekt auf JAK3. Auch bei einer ca. 100-fachen Konzentration der IC_{50} gegen JAK1/2 gegen 28 weitere Kinasen, konnte keine signifikante Inhibition festgestellt werden [3].

Baricitinib moduliert den JAK-STAT-Signalweg durch eine temporäre Blockade der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche der JAK-Proteine, wodurch diese daran gehindert werden andere JAKs, die intrazelluläre Domäne des Rezeptors oder STATs zu phosphorylieren. Somit wird die Zytokin-Signalisierung unterbrochen. Im Gegensatz zu Antikörpertherapien mit biologischen Basistherapeutika (*Biological Disease Modifying-Anti-Rheumatic Drug*, bDMARD), die zu einer vollständigen und anhaltenden Blockade einer Signalkaskade führen, hängt die Modulierung einer Signalkaskade durch JAK-Inhibitoren von der Potenz des Inhibitors gegenüber den spezifischen Kinasen sowie der intrazellulären Konzentration des Inhibitors ab. Die vorteilhafte Pharmakokinetik von Baricitinib erlaubt eine gute Kontrollierbarkeit von Wirkeintritt sowie Wirkdauer [2].

Durch die selektive Inhibition der JAK1/JAK2-Signale können eine Vielzahl unterschiedlicher, mit der RA assoziierter, Zytokin-Signalwege, wie u. a. GM-CSF, IL-6, IL-12, IL-23 und IFN- γ , beeinflusst werden. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion sowohl von Entzündungen, als auch von der gesteigerten Aktivität und Proliferation von Schlüsselzellen des Immunsystems, wie T- und B-Zellen [14-15]. So konnte für Baricitinib in verschiedenen präklinischen Modellen der RA ein bedeutender antiinflammatorischer sowie ein schützender Effekt auf Knorpel und Knochen nachgewiesen werden. Weiterhin wurden in diesen Modellen keine negativen hämatologischen Effekte oder eine Unterdrückung der humoralen Immunität beobachtet [3].

Baricitinib weist ein sehr gutes Wirksamkeitsprofil auf und ist gut verträglich. Die Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren eher mild bis moderat und traten mit ähnlicher Häufigkeit wie unter Placebo auf [1].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die RA ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, für die es derzeit keine Heilungsmöglichkeiten gibt. Gemäß der Leitlinienempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) [16] soll nach Diagnosestellung umgehend mit konventionellen Basistherapeutika (*Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*, cDMARD) behandelt werden, da hierdurch bei einem erheblichen Anteil der Patienten zügig eine Remission bzw. eine sehr geringe Krankheitsaktivität erreicht werden kann [17-18]. Eine Verzögerung des Behandlungsbeginns führt in vielen Fällen zu einem schlechteren Langzeitverlauf [19-21].

Zur Erreichung der Therapieziele der klinischen Remission bzw. der geringen Krankheitsaktivität steht im Rahmen der medikamentösen Therapie eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung (Tabelle 2-3).

Die symptomatisch sowie krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen können in folgende Substanzklassen unterteilt werden:

- Symptomatische medikamentöse Therapie
 - Nichtsteroidale Antiphlogistika (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*, NSAID)/Antirheumatika (*Non-Steroidal Anti-Rheumatic Drug*, NSAR)
 - Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide)
- Krankheitsmodifizierende medikamentöse Therapie
 - cDMARDs
 - bDMARDs

Die symptomatische Therapie der RA besteht aus der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika, selektiven Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitoren und Glukokortikoiden. Diese Substanzen können zwar zu einer vorübergehenden Linderung der Symptomatik beitragen, beeinflussen jedoch nicht das Fortschreiten der zugrundeliegenden Erkrankung.

Im Gegensatz dazu lindern die sogenannten krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Therapien, auch Basistherapeutika genannt, nicht nur die Symptome der RA, sondern verzögern gleichzeitig ein Fortschreiten der Erkrankung. Die krankheitsmodifizierenden Therapien unterteilen sich in cDMARDs und bDMARDs. Letztere inhibieren spezifisch inflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (*Tumor Necrosis Factor- α* , TNF- α), IL-6 und IFN- γ , die nachweislich an der Entstehung der RA beteiligt sind [3].

Methotrexat gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der ersten Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

In der Zweitlinientherapie wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Die Leitlinien der *European League Against Rheumatism* (EULAR) und DGRh empfehlen den Einsatz des IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika.

Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF- α -Inhibitoren. Gleichmaßen geeignet sind, neben den TNF- α -Inhibitoren, die Biologika Abatacept und Tocilizumab. Für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF- α -Inhibitoren ansprechen, ist Rituximab ebenfalls geeignet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der RA

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika			
Diclofenac Voltaren®	M01AB05	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen	<ul style="list-style-type: none"> Hemmung der Prostaglandinsynthese
Ibuprofen Dolgit®	M01AE01	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäure-Derivate	<ul style="list-style-type: none"> Hemmung der Prostaglandinsynthese
Celecoxib Celebrex®	M01AH01	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Coxibe	<ul style="list-style-type: none"> Selektive Hemmung der COX-2
Etoricoxib Arcoxia®	M01AH05	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Coxibe	<ul style="list-style-type: none"> Selektive Hemmung der COX-2
Parecoxib Dynastat®	M01AH04	Anti-inflammatorische und antirheumatische Arzneimittel, Coxibe	<ul style="list-style-type: none"> Selektive Hemmung der COX-2
Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide)			
Methylprednisolon Urbason®	H02AB04	Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, Glukokortikoid	<ul style="list-style-type: none"> Dosisabhängige Beeinflussung des Stoffwechsels fast aller Gewebe In höheren Dosen rasch antiphlogistische (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressive Wirkung; Hierbei werden die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen (z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen) gehemmt
Prednisolon Decortin H®	H02AB06	Glukokortikoid	
Konventionelle Basistherapeutika (cDMARDs)			
Auranofin Ridaura®	M01CB03	Langsam und lang wirkendes Antirheumatikum (Basis-Antirheumatikum)	<ul style="list-style-type: none"> Modifiziert bei Langzeitbehandlung den Krankheitsverlauf bis hin zu einer Remission
Sulfasalazin Azulfidine RA®	M01CX01	Spezifische Antirheumatika	<ul style="list-style-type: none"> Klinische Wirkung wird mit antibakteriellen Effekten, der entzündungshemmenden Wirkung sowie der Abschwächung der Immunreaktion in Verbindung gebracht.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
Chloroquinphosphat Resochin®	P01BA01	Malariamittel	<ul style="list-style-type: none"> • Modifiziert bei Langzeitbehandlung den Krankheitsverlauf bis hin zu einer Remission • Antirheumatische Wirkung, die über eine immunsuppressive Wirkung, z. B. durch Hemmung von Komplement- und Antigen-Antikörper-Reaktion, entsteht
Hydroxychloroquin- sulfat Quensyl®	P01BA02	Malariamittel/ Aminochinoline	
Penicillamin Metalcaptase®	M01CC01	Spezifische Anti- rheumatika	<ul style="list-style-type: none"> • Chelatbildner; modifiziert bei Langzeit- behandlung den Krankheitsverlauf bis hin zu einer Remission • Vermutet wird ein immunsuppressiver Effekt (Reduzierung der T-Lymphozyten im Synovialgewebe).
Immunsuppressiva/Zytostatika			
Methotrexat Lantarel®	M01CX01	Spezifische Anti- rheumatika	<ul style="list-style-type: none"> • Folsäureanalogon; hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolatreduktase und inhibiert die DNA- und RNA-Synthese
Leflunomid Arava®	L04AA13	Selektive Immunsuppressiva	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung der Dihydroorotatdehydro- genase durch den aktiven Metaboliten A771726
Azathioprin Zytrim®	L04AX01	Sonstige Immunsuppressiva	<ul style="list-style-type: none"> • Postuliert werden die folgenden Wirkmechanismen: <ul style="list-style-type: none"> a) Freigesetztes 6-MP wirkt als Purin- Antimetabolit b) Mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung c) Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und in Folge Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten) d) Störung der DNA-Replikation durch Einbau der Purin-Thioanaloga in die DNA
Ciclosporin Deximune®	L04AD01	Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Vermutet wird eine Hemmung der Entwicklung zellvermittelter Reaktionen, einschließlich T-zellabhängiger Anti- körperbildung. • Wirkt spezifisch sowie reversibel auf Lymphozyten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
Biologische Basistherapeutika (bDMARDs)			
Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren			
Infliximab Remicade [®]	L04AB02	TNF- α -Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> Chimärer, human-muriner, monoklonaler IgG₁-Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF-α, aber nicht an Lymphotoxin-α (TNF-β), bindet
Etanercept Enbrel [®]	L04AB01	Immunsuppressiva, TNF- α -Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> Humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein; kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächenrezeptoren; hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF
Adalimumab Humira [®]	L04AB04	Immunsuppressiva, TNF- α -Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> Rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper; bindet spezifisch an TNF und neutralisiert die biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert
Golimumab Simponi [®]	L04AB06	Immunsuppressiva, TNF- α -Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> Humaner monoklonaler IgG₁-Antikörper; bildet mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF-α hochaffine, stabile Komplexe und verhindert so die Bindung von TNF-α an die entsprechenden Rezeptoren
Certolizumab-Pegol Cimzia [®]	L04AB05	Immunsuppressiva, TNF- α -Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> Rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab-Fragment gegen TNF-α; neutralisiert selektiv TNF-α, neutralisiert jedoch nicht TNF-β
Blockade der T-Zell-Kostimulation			
Abatacept Orencia [®]	L04AA24	Selektive Immun-suppressiva	<ul style="list-style-type: none"> Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Proteins-4 (CTLA-4) gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen IgG1; moduliert selektiv ein kostimulatorisches Signal, das für die volle Aktivierung der CD28-exprimierenden T-Lymphozyten benötigt wird und verringert die antigenspezifische Produktion von TNF-α, INF-γ und IL-2 durch T-Lymphozyten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
B-Zell-Depletion			
Rituximab MabThera®	L01XC02	Antineoplastische Substanzen, Monoklonale Antikörper	<ul style="list-style-type: none"> • Bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20. Das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln; mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität. • Bindung des CD20-Antigens auf B-Lymphozyten löst einen durch Apoptose vermittelten Zelltod aus
Interleukin-1 Blocker			
Anakinra Kineret®	L04AC03	Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Interleukin-1 Blocker; neutralisiert die biologische Aktivität der Zytokine IL-1α und IL-1β, indem es kompetitiv deren Bindung an den Interleukin-1 Typ I Rezeptor (IL-1RI) hemmt
Interleukin-6 Blocker			
Tocilizumab RoActemra®	L04AC07	Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Interleukin-6 Blocker; bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membran-gebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R) und inhibiert die sIL-6-R und mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion
Quelle: [22-50].			

Die unterschiedlichen Substanzen werden im Folgenden näher beschrieben.

Symptomatische medikamentöse Therapien

Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika

Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAID/NSAR), zu denen hier auch die selektiven COX-2 Inhibitoren gezählt werden, können verabreicht werden, um wirksam die Schmerzsymptomatik der RA durch ihre analgetische und antiphlogistische Wirkung zu therapieren. Die fortschreitende Gelenkzerstörung kann jedoch nicht aufgehalten werden [51]. Da NSAIDs/NSARs im Gegenzug zu krankheitsmodifizierenden Substanzen lediglich zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden, wird an dieser Stelle nicht weiter auf deren Wirkmechanismen eingegangen.

Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide)

Glukokortikoide wirken entzündungshemmend und immunsuppressiv, durch den schnellen Wirkeintritt lindern sie rasch die Symptome der RA. Glukokortikoide sollten nach Möglichkeit nur bis zum Wirkeintritt von Basistherapeutika verabreicht werden, um Nebenwirkungen einer Langzeittherapie zu vermeiden [51].

In Deutschland sind Prednisolon und Methylprednisolon zur Behandlung der RA zugelassen. Prednisolon und Methylprednisolon sind nichtfluorierte Glukokortikoide, die im Rahmen einer systemischen Therapie eingesetzt werden. Sie beeinflussen dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems lebensnotwendig. In höheren Dosen wirken Prednisolon und Methylprednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Sie hemmen hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen [27-28].

Krankheitsmodifizierende medikamentöse Therapie

Konventionelle Basistherapeutika

Konventionelle Basistherapeutika (cDMARDs) wirken krankheitsmodifizierend, indem sie direkt die Gelenkzerstörung verlangsamen oder verhindern. Somit tragen sie zu einer Verbesserung der Gesamtprognose der RA bei. Ihr Wirkeintritt ist langsamer als der von Glukokortikoiden oder biologischen Basistherapeutika und dauert zwischen 4 bis 16 Wochen [51].

Hauptsächlich werden vier Substanzen zur Therapie der RA eingesetzt: Methotrexat [35-36], Leflunomid [37], Sulfasalazin [30] und Chloroquinphosphat/Hydroxychloroquinsulfat [31-32].

Seltener eingesetzt werden parenterale Goldpräparate, Azathioprin, Ciclosporin A und Cyclophosphamid [51]. Weiterhin wird die Gabe dieser Substanzen laut aktueller S1-Leitlinie zur medikamentösen Behandlung der RA nicht als Basistherapie empfohlen, oder sollte nur nach ausreichender Nutzen-/Risiko-Abwägung bei therapierefraktärer RA verabreicht werden. Penicillamin und Auranofin werden auf Grund nicht ausreichender Evidenz für ihre Wirksamkeit bzw. ungünstiger Nutzen-Risiko-Bilanz nicht empfohlen [16]. Aus Gründen der Vollständigkeit werden diese Substanzen im Folgenden jedoch auch beschrieben.

Goldpräparate

Zu den Goldpräparaten gehören das oral verabreichte Auranofin, sowie das parenteral applizierte Natriumurothiomalat. Die Wirkmechanismen der Goldsalze sind bis heute nicht geklärt.

Auranofin ist ein oral appliziertes Goldpräparat und hat einen langsamen Wirkungseintritt, wirkt antirheumatisch und besitzt immunmodulatorische Eigenschaften. Natriumurothiomalat ist ein Wirkstoff, der bei Langzeitanwendung den Krankheitsverlauf der RA auch bis zu einer Remission modifizieren kann [52].

Goldsalze zeigen *in vitro* und *in vivo* gewisse antimikrobielle Effekte. Sie entfalten ihre therapeutische Wirkung über vielfältige Einflüsse auf das Immunsystem: Makrophagen sind für die Pathogenese der RA von zentraler Bedeutung, da sie nicht eine wichtige Rolle bei der Antigenpräsentation einnehmen, sondern auch der Hauptproduzent proinflammatorischer Zytokine sind. Gold reichert sich in den Lysosomen der Makrophagen an und hemmt die proteolytische Spaltung der antigenen Peptide (Antigenprozessierung) und die Antigenpräsentation an die zugehörigen (antigenspezifischen) T-Zellen [29].

Der bekannten Hemmwirkung des Natriumaurothiomalats auf die Expression von Adhäsionsmolekülen in den Gefäßendothelien und auf die Freisetzung der Kollagenasen und anderer proteolytischer Enzyme liegt möglicherweise die Hemmung der TNF- α -Freisetzung zugrunde. Weiterhin beeinflusst Gold die Immunglobulinsynthese. Immunkomplexe werden unter einer Goldbehandlung herabgesetzt. Der Rheumafaktortiter fällt parallel zu anderen Entzündungsparametern wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und dem C-reaktiven Protein (CRP) ab [29].

Sulfasalazin

Sulfasalazin ist ein Entzündungshemmer, der bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen eingesetzt wird. Die klinische Wirkung von Sulfasalazin bei der RA wird insbesondere mit antibakteriellen Effekten, der entzündungshemmenden Wirkung sowie der Abschwächung der Immunreaktion in Verbindung gebracht. Darüber hinaus besitzt Sulfasalazin eine große Bandbreite von Wirkungen auf andere biologische Systeme. Die Bedeutung jeder einzelnen pharmakologischen Wirkung ist derzeit noch unbekannt [30].

Chloroquinphosphat und Hydroxychloroquinsulfat

Chloroquinphosphat und dessen Derivat Hydroxychloroquinsulfat gehören zur Gruppe der 4-Aminochinoline, die zur Malariaphylaxe und -behandlung geeignet sind. Chloroquinphosphat und Hydroxychloroquinsulfat sind Wirkstoffe, die bei Langzeitbehandlung den Krankheitsverlauf der RA positiv beeinflussen und eine Remission induzieren können. Chloroquinphosphat und Hydroxychloroquinsulfat zeigen in den meisten tierexperimentellen Entzündungsmodellen keine Wirkung. Es wird spekuliert, dass die antirheumatische Wirkung über eine immunsuppressive Wirkung, z. B. durch Hemmung von Komplement- und Antigen-Antikörper-Reaktion, zustande kommen könnte [31-32].

Penicillamin

Penicillamin ist ein Chelatbildner. Penicillamin kann bei Langzeitbehandlung der RA den Krankheitsverlauf bis hin zu einer Remission modifizieren. Die Art der Wirkung ist nicht hinreichend geklärt. Tierexperimentell zeigte sich in Entzündungsmodellen kein Effekt. Die Wirkung erfolgt möglicherweise über einen immunsuppressiven Effekt (Reduzierung der T-Lymphozyten im Synovialgewebe) [33-34].

Immunsuppressiva/Zytostatika

Die im Folgenden aufgeführten konventionellen Basistherapeutika entfalten ihre immunsuppressive Wirkung wahrscheinlich primär durch ihre zytostatischen und antiproliferativen Eigenschaften.

Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist aktuell das Mittel der ersten Wahl zur Therapie der RA. MTX ist ein Folsäureantagonist, der als Antimetabolit zur Klasse der zytotoxischen Wirkstoffe gehört. Es wirkt durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase (DHFR) und hemmt dadurch die DNA- und Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*, RNA)-Synthese. Bislang konnte noch nicht festgestellt werden, ob die Effektivität von MTX im Umgang mit RA auf einen entzündungshemmenden oder immunsuppressiven Effekt zurückzuführen ist und in welchem Maße ein durch MTX induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-konzentration am Entzündungsort zu diesem Effekt beiträgt [35-36].

Leflunomid

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum mit antiproliferativen Eigenschaften. Es besitzt immunmodulatorische/immunsuppressive Merkmale, wirkt antiproliferativ und zeigt antiphlogistische Eigenschaften. Leflunomid ist ein sogenanntes *Prodrug* und wird *in vivo* rasch und fast vollständig zu A771726 metabolisiert, welches dann *in vitro* aktiv ist und für die therapeutische Wirkung verantwortlich ist. A771726 hemmt beim Menschen das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) und zeigt eine antiproliferative Wirkung [37].

Azathioprin

Azathioprin ist ein Imidazol-Derivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird *in vivo* rasch in 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol aufgespalten. 6-MP passiert rasch Zellmembranen und wird intrazellulär in eine Anzahl von Purin-Thioanaloga umgewandelt, zu denen, als das wichtigste aktive Nukleotid, die Thioinosinsäure gehört. Azathioprin beeinflusst sowohl die Immunantwort als auch das Tumorwachstum. Obwohl der genaue Mechanismus für diese Wirkung nicht bekannt ist, wurden verschiedene Mechanismen postuliert: a) Das freigesetzte 6-MP wirkt als Purinantimetabolit, b) die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung, c) die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch die Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten), d) Störung der DNA-Replikation durch Einbau der Purin-Thioanaloga in die DNA [38].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Azathioprin und seine Metaboliten eine Rolle bei der Regulation der Apoptose der T-Zellen, hauptsächlich von T-Gedächtnis-Zellen, spielen. Dies lässt vermuten, dass Azathioprin bei Autoimmunerkrankungen und bei chronisch entzündlichen Erkrankungen in erster Linie durch die Eliminierung von pathogenen Gedächtnis-T-Zellen wirksam ist [38].

Ciclosporin

Ciclosporin (auch unter der Bezeichnung Ciclosporin A bekannt) ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, das im Tierversuch die Lebensdauer allogener Transplantate verlängert. Untersuchungen lassen vermuten, dass Ciclosporin die Entwicklung zellvermittelter Reaktionen hemmt, einschließlich T-Zellen-abhängiger Antikörperbildung. Auf zellulärer Ebene hemmt es die Bildung und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich IL-2. Ciclosporin blockiert offensichtlich auch die ruhenden Lymphozyten in der G0- oder G1-Phase des Zellzyklus und hemmt die durch Kontakt mit einem Antigen ausgelöste Freisetzung von Lymphokinen durch aktivierte T-Zellen. Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass Ciclosporin spezifisch und reversibel auf Lymphozyten wirkt [39].

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Cyclophosphamid ist *in vitro* inaktiv und wird *in vivo* überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomer Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metabolite (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein). Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNA. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert [53].

Biologische Basistherapeutika

Biologische Basistherapeutika sind biotechnologisch hergestellte, hochmolekulare Arzneimittel und gehören damit zur Gruppe der Biologika. In der Regel handelt es sich dabei um Antikörper oder Rezeptoren bzw. daraus hergestellte Konstrukte. Im Gegensatz zu cDMARDs, die häufig unspezifisch wirken und deren Wirkmechanismen nicht vollständig aufgeklärt sind, greifen bDMARDs gezielt in molekulare Schlüsselmechanismen der RA ein. Dadurch sind sie in der Lage effektiv Entzündungsreaktionen zu verringern sowie Gelenkerstörungen zu verlangsamen oder zu verhindern [51]. Biologische Basistherapeutika werden in der Regel verwendet, wenn mindestens zwei cDMARDs versagt haben; beim Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren können Biologika jedoch auch schon nach einem cDMARD angewendet werden [16].

Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren

Das Zytokin TNF- α spielt eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen und regelt die Aktivität verschiedener Immunzellen. TNF- α wird u. a. von Makrophagen, aktivierten T-Zellen, natürlichen Killerzellen (NK), Granulozyten, und Mastzellen, produziert. Über TNF-Rezeptoren wird die durch Caspase vermittelte Apoptose induziert. Weiterhin kann NF- κ B (*Nuclear Factor „kappa light chain enhancer“ of Activated B-Cells*) aktiviert werden, der an Zellproliferation, Inflammation und Regulation der Apoptose beteiligt ist [51].

Für die Behandlung der RA sind mehrere Präparate zugelassen, die alle die Blockade der TNF- α -Signalkaskade gemeinsam haben. Deren Aufbau und Funktionsweise wird hier kurz beschrieben.

Infliximab

Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler IgG₁-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. Infliximab bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF- α , aber nicht an Lymphotoxin- α (TNF- β) [40].

Etanercept

Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus den Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG₁ gentechnisch hergestellt wird. Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächenrezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF [41-42].

Adalimumab

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in CHO-Zellen exprimiert wird. Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert [43].

Golimumab

Golimumab ist ein humaner monoklonaler IgG₁-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird. Golimumab bildet sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF- α hochaffine, stabile Komplexe und verhindert so die Bindung von TNF- α an die entsprechenden Rezeptoren [44].

Certolizumab-Pegol

Certolizumab-Pegol ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab-Fragment gegen TNF- α , der in *Escherichia coli* exprimiert und mit Polyethylenglycol (PEG) konjugiert wird. Certolizumab-Pegol neutralisiert selektiv TNF- α , neutralisiert aber nicht TNF- β [45].

Blockade der T-Zell-Kostimulation

Abatacept

Abatacept ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen IgG₁. Abatacept moduliert selektiv ein kostimulatorisches Signal, das für die volle Aktivierung der CD28-exprimierenden T-Lymphozyten benötigt wird. Im Rahmen von *in-vitro*-Studien und Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Abatacept die T-Lymphozyten-abhängige Immunantwort und Entzündung moduliert. *In vitro* schwächt Abatacept die Aktivierung von humanen T-Lymphozyten, messbar als verminderte Proliferation und Zytokin-Produktion. Abatacept verringert die antigenspezifische Produktion von TNF- α , INF- γ und IL-2 durch T-Lymphozyten [46].

B-Zell-Depletion

Rituximab

B-Zellen spielen in der RA eine wichtige Rolle. Sie können sowohl Autoantikörper produzieren als auch proinflammatorische Zytokine freisetzen. Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten. Das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (*Complement Dependent Cytotoxicity*, CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC), die durch einen oder mehrere der Fc- γ -Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst [47].

Interleukin-1 Blocker

Anakinra

Anakinra neutralisiert die biologische Aktivität der Zytokine IL-1 α und IL-1 β , indem es kompetitiv deren Bindung an den IL-1 Typ I Rezeptor (IL-1RI) hemmt. IL-1 ist ein zentrales proinflammatorisches Zytokin, das als Mediator vieler zellulärer Antworten dient, einschließlich solcher, die bei Synovitis wesentlich sind. IL-1 findet sich im Plasma und der Synovialflüssigkeit von Patienten mit RA. Eine Korrelation zwischen der IL-1 Konzentration im Plasma und der Aktivität der Erkrankung wurde berichtet. Anakinra hemmt *in vitro* die von IL-1 hervorgerufenen Reaktionen, einschließlich der Induktion von Stickstoffmonoxid und der Produktion von Prostaglandin E₂ und/oder von Kollagenase durch Synovialzellen, Fibroblasten und Chondrozyten [48].

Interleukin-6 Blocker

Tocilizumab

Tocilizumab bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R). Es wurde gezeigt, dass Tocilizumab die sIL-6-R und mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion inhibiert. IL-6 ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen, wie T- und B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten, produziert wird. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen, wie der T-Zell-Aktivierung, Induktion der Sekretion von Immunglobulinen, Induktion der Synthese von hepatischen Akut-Phase-Proteinen und Stimulation der Hämatopoese beteiligt [49-50].

Bewertung der aktuellen Therapieoptionen

Trotz dieser Vielzahl an Therapiemöglichkeiten gibt es, insbesondere für Patienten mit schwerem Erkrankungsverlauf, aktuell immer noch einen hohen Bedarf an weiteren Therapieoptionen [13].

Bei cDMARD-naiven Patienten besteht die Initialtherapie in der Regel aus der Gabe von MTX. Konventionelle Basistherapeutika sind mit einigem Erfolg verwendet worden, jedoch bestehen oft Verträglichkeitsprobleme bei der Gabe von MTX: ungefähr 40% der mit MTX behandelten Patienten leiden unter gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, und Unterleibsschmerzen) [54-56]. Lebertoxizität wird häufig und Lungentoxizität gelegentlich beobachtet [57]. Vielfach werden niedrige Dosen Kortikosteroide mitverabreicht; der Langzeitnutzen ist jedoch unsicher [58] und die Toxizität sowie eine frühzeitige Mortalität steigen mit kumulativer Steroiddosis an [59-60]. Patienten, die unzureichend auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit cDMARDs ansprechen, erhalten in der Regel eine Therapie mit einem bDMARD zusätzlich zu MTX; Patienten, die nicht auf mehr auf ein das bDMARD ansprechen, werden auf ein anderes bDMARD umgestellt.

Biologische Basistherapeutika, die pivotale Entzündungsmediatoren wie T- oder B-Zellen blockieren, gehören aktuell zu den wirkungsvollsten Medikamenten in der Therapie der RA und können Schmerzen und Schwellungen lindern sowie das Gelenk gegen strukturelle Schäden schützen. Nichtsdestotrotz erreicht ein Großteil der Patienten in klinischen Studien keine klinische Remission oder eine 50%ige Verbesserung der ACR-Kriterien (ACR 50) [61-62]. Während der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren erreichen ca. 30% der Patienten keine 20%ige Verbesserung der ACR-Kriterien (ACR 20) (*Primary Failure*), und noch mehr Patienten verlieren den erreichten Behandlungserfolg wieder (*Secondary Failure*). Grund hierfür ist unter anderem die Bildung von Autoantikörpern, die gegen die bDMARDs gerichtet sind [63]. Die Therapietreue bei bDMARDs beträgt nur ca. 60% über einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren, was häufig dazu führt, dass die Behandlung wieder geändert werden muss [64]. Je nach bDMARD kann das Risikoprofil des Medikaments Reaktionen an der Einstichstelle, ein erhöhtes Auftreten von Infektionen, eine Reaktivierung einer Tuberkulose oder viraler Infektionen, gastrointestinale Perforationen, andere Autoimmunerkrankungen, sowie eine erhöhte Inzidenz von Malignitäten umfassen [65].

Aus den genannten Gründen durchgehen viele Patienten eine Therapie mit Medikamenten verschiedenster Wirkmechanismen. Eine unzureichende Behandlung und die damit verbundenen irreversiblen Gelenkschäden, die klinische Symptomatik und auftretenden Komorbiditäten führen zu einer verschlechterten Lebensqualität, Behinderungen, Arbeitslosigkeit und erhöhter Sterblichkeit. Selbst in Patienten, die eine scheinbar ausreichende Kontrolle der Anzeichen und Symptome der RA durch eine Therapie mit cDMARDs und/oder Biologika erreichen, kann die Erkrankung voranschreiten [63,66]. Ungefähr 80% aller mit RA diagnostizierten Patienten berichten von einer Behinderung, 35% von einer Erwerbsunfähigkeit und alle tragen das Risiko einer Verringerung der Lebenserwartung [5,67-68].

Dementsprechend besteht ein erheblicher Bedarf für weitere Therapieoptionen der RA. Mit der Entwicklung von Baricitinib wird das Ziel der Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer RA verfolgt, die entweder unverträglich gegenüber einer MTX-Behandlung sind, oder die ein unzureichendes Ansprechen auf konventionelle und/oder biologische DMARDs gezeigt haben.

Der neuartige Wirkmechanismus von Baricitinib zeichnet sich dadurch aus, dass er gezielt in Signalkaskaden eingreift, die in der Pathogenese der RA eine pivotale Rolle spielen. Andererseits wirkt Baricitinib nicht auf Signalwege, die für ein funktionierendes Immunsystem wichtig sind. Durch die einmal tägliche orale Gabe, ohne die Notwendigkeit subkutaner oder intravenöser Injektionen/Infusionen, ist es patientenfreundlich und kann zu verbesserter Compliance führen. Es hat einen schnelleren Wirkeintritt als cDMARDs und führt zu einer schnelleren Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte wie Schmerz gegenüber einer Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor. Durch die nicht vorhandene Antikörperbildung gegenüber Baricitinib besteht nicht die Gefahr des sekundären Wirkverlustes wie bei bDMARDs.

Aufgrund des neuartigen Wirkprofils kann Baricitinib weder den konventionellen, noch den biologischen DMARDs zugeordnet werden. Während die bekannte und auch heute noch geläufige Bezeichnung für krankheitsmodifizierende Basistherapeutika von cDMARDs und bDMARDs spricht, wurde kürzlich eine neue Nomenklatur vorgeschlagen, um Wirkstoffen gerecht zu werden, die in keine der klassischen Kategorien passen [69]. Nach dieser neuen Nomenklatur sollen bDMARDs in die Kategorien der Originatoren (boDMARDs, *Biological Originator*) und der Biosimilars (bsDMARDs, *Biosimilar*) unterteilt werden, während cDMARDs in die Kategorien der klassischen/konventionellen DMARDs (csDMARD, *Conventional Synthetic*) und die der zielgerichteten DMARDs (tsDMARDs, *Targeted Synthetic*) eingeteilt werden. Baricitinib würde der neuen Klasse der tsDMARDs zugeordnet, da es spezifisch gegen JAK1/2 gerichtet ist; demgegenüber würden klassische Substanzen wie bspw. MTX und Sulfasalazin der Gruppe der csDMARDs zugeordnet.

Baricitinib bietet somit eine neuartige Therapieoption zur Behandlung der RA und eröffnet neue Möglichkeiten für Patienten, die unter ihrer bisherigen Therapie keine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität erreichen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen).^b</p>	nein	13.02.2017	A-B Einzelaufführung
<p>Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren cDMARDs (einschließlich MTX) ansprachen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^c vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprachen. • Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^c, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprachen. • Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inklusive MTX) ansprachen. 	<p>nein</p> <p>nein</p> <p>nein</p>	13.02.2017	<p>A</p> <p>A1</p> <p>A2</p> <p>A3</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bdMARDs ansprachen.	nein	13.02.2017	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 gemäß Fachinformation Olumiant®.</p> <p>c: Beispiele für Ungünstige Prognosefaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid Antigene) • Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28 Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate) • Frühes Auftreten von Gelenkerosionen. <p>Quelle: [1,70].</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben sind der aktuellen Fachinformation (Stand: Februar 2017) von Baricitinib (Olumiant®) sowie der Niederschrift vom G-BA-Beratungsgespräch entnommen [1,70].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die aufgeführten administrativen Angaben und Anwendungsgebiete sowie die Darstellung des Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wurden vorrangig die Fachinformation von Baricitinib und interne Quellen der *Lilly Deutschland GmbH* sowie die Niederschrift des G-BA Beratungsgespräches als Quellen herangezogen. Für einen Gesamtüberblick der Therapieoptionen für die RA sowie deren Wirkmechanismen wurden die jeweiligen Fachinformationen und die S1-Leitlinie herangezogen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken der *Lilly Deutschland GmbH*.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation. Baricitinib. Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 2 mg EU/1/16/1170/001-008; 4 mg EU/1/16/1170/009-016. (Stand: Februar 2017). 2017.
2. Shi JG, Chen X, Lee F, Emm T, Scherle PA, Lo Y, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(12):1354-1361.
3. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298-5307.
4. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015;66:311-328.
5. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344(12):907-916.
6. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1125-1133.
7. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):8-14.
8. Centers for Disease Control Prevention. Rheumatoid Arthritis (RA). 2015.
9. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):607-620.
10. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(6):473-488.
11. Mohr A, Chatain N, Domszalai T, Rinis N, Sommerauer M, Vogt M, et al. Dynamics and non-canonical aspects of JAK/STAT signalling. *Eur J Cell Biol*. 2012;91(6-7):524-532.
12. Leonard WJ, O'Shea JJ. Jaks and STATs: biological implications. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:293-322.
13. Norman P. Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(8):1067-1077.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1895-1905.
15. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii111-115.
16. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. 2012.
17. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010;341:c7087.
18. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):2865-2872.
19. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001;111(6):446-451.
20. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(7):906-914.
21. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3537-3546.
22. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation. Diclofenac. Voltaren®. Zulassungsnummer(n): 2502.00.01, 14651.00.00-00.01. (Stand: August 2016). 2016.
23. DOLORGIET GmbH & Co. KG. Fachinformation. Ibuprofen. Dolgit® 600. Zulassungsnummer(n): 1192.02.00. (Stand: August 2015). 2015.
24. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation. Celecoxib. CELEBREX® 100 mg/200 mg Hartkapseln. Zulassungsnummer(n): 48802.00.00-01.00. (Stand: Juni 2016). 2016.
25. Pfizer Limited. Fachinformation. Parecoxib. Dynastat® 40 mg. Zulassungsnummer(n): EU/1/02/209/006-008. (Stand: Dezember 2014). 2014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. MERCK SHARP & DOHME B.V. Fachinformation. Etoricoxib. ARCOXIA® Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 66968.00.00, 59863.00.00-02.00. (Stand: April 2016). 2016.
27. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation. Methylprednisolon. Urbason® 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten. Zulassungsnummer(n): 6091333.00.00, 9297.00.00, 6196701.01.00, 6196701.00.00. (Stand: April 2016). 2016.
28. Merck Serono GmbH. Fachinformation. Prednisolon. Decortin® H Tabletten. Zulassungsnummer(n): 6108973.00.00, 8454.00.00, 50527.00.00, 8454.01.00, 8454.02.00. (Stand: Oktober 2014). 2014.
29. Beragena Arzneimittel GmbH. Gebrauchsinformation. RIDAURA 3 mg Filmtabletten. (Stand: August 2005). 2005.
30. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation. Sulfasalazin. Azulfidine® RA. Zulassungsnummer(n): 4094.00.00. (Stand: Juni 2016). 2016.
31. Bayer Vital GmbH. Fachinformation. Chloroquinphosphat. Resochin® Tabletten 250 mg. Resochin® junior Tabletten 81 mg. Zulassungsnummer(n): 6070271.00.00-01.00. (Stand: Juli 2016). 2016.
32. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation. Hydroxychloroquinsulfat. Quensyl®. Zulassungsnummer(n): 6584604.00.00. (Stand: September 2015). 2015.
33. Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG. Fachinformation. Penicillamin. Metalcaptase® 150 mg. Zulassungsnummer(n): 296.00.00. (Stand: Dezember 2014). 2014.
34. Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG. Fachinformation. Penicillamin. Metalcaptase® 300 mg. Zulassungsnummer(n): 6812873.00.00. (Stand: Dezember 2014). 2014.
35. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation. Methotrexat. metex 7,5 mg/10 mg Tabletten. Zulassungsnummer(n): 28905.02.00-03.00. (Stand: November 2014). 2014.
36. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation. Methotrexat. Methotrexamed® 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): 82855.00.00. (Stand: Mai 2015). 2015.
37. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation. Leflunomid. Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): EU 1/99/118/001–010. (Stand: Dezember 2015). 2015.
38. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation. Azathioprin. Azathioprin Heumann 25 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 93348.00.00-93350.00.00. (Stand: August 2016). 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

39. TEVA GmbH. Fachinformation. Ciclosporin. Ciclosporin Pro 25 mg/50 mg/100 mg Weichkapseln. Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Zulassungsnummer(n): 62306.00.00.-62309.00.00. (Stand: April 2016). 2016.
40. Janssen Biologics B.V. Fachinformation. Infliximab. REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zulassungsnummer(n): EU/1/99/116/001-005. (Stand: Juni 2016). 2016.
41. Pfizer Limited. Fachinformation. Etanercept. Enbrel® 25 mg Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/99/126/013-015. (Stand: April 2016). 2016.
42. Pfizer Limited. Fachinformation. Etanercept. Enbrel® 50 mg Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/99/126/016-018. (Stand: April 2016). 2016.
43. AbbVie Ltd. Fachinformation. Adalimumab. Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/03/256/002-005 (Stand: Dezember 2016). 2016.
44. Janssen Biologics B.V. Fachinformation. Golimumab. Simponi® 50 mg Injektionslösung vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): Injektor EU/1/09/546/001-002, Fertigspritze EU/1/09/546/003-004. (Stand: Oktober 2016). 2016.
45. UCB Pharma S.A. Fachinformation. Certolizumab Pegol. Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/09/544/001-004. (Stand: September 2016). 2016.
46. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Abatacept. ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/07/389/004-010. (Stand: August 2016). 2016.
47. Roche Registration Limited. Fachinformation. Rituximab. MabThera® i.v. Zulassungsnummer(n): EU/1/98/067/001-002. (Stand: September 2016). 2016.
48. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation. Anakinra. Kineret® 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in Fertigspritze. Zulassungsnummer(n): EU/1/02/203/005-007. (Stand: März 2016). 2016.
49. Roche Registration Limited. Fachinformation. Tocilizumab. RoActemra® i.v. Zulassungsnummer(n): EU/1/08/492/001-006. (Stand: Juli 2016). 2016.
50. Roche Registration Limited. Fachinformation. Tocilizumab. RoActemra® s.c. Zulassungsnummer(n): EU/1/08/492/007-008. (Stand: Juli 2016). 2016.
51. Bastian H, Feist E, Krause A. Rheumatoide Arthritis. CME. 2014;11(1):53-64.
52. Hashimoto K, Whitehurst CE, Matsubara T, Hirohata K, Lipsky PE. Immunomodulatory effects of therapeutic gold compounds. Gold sodium thiomalate inhibits the activity of T cell protein kinase C. J Clin Invest. 1992;89(6):1839-1848.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

53. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation. Cyclophosphamid. Endoxan. Zulassungsnummer(n): 6035903.00.00-03.00, 6035903.00.01. (Stand: Januar 2015). 2015.
54. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum.* 1992;35(2):138-145.
55. Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1996;15(5):195-200.
56. Calasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R217.
57. Verstappen SM, Bakker MF, Heurkens AH, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MA, et al. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1044-1048.
58. Rau R. Glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(11):1575-1583.
59. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-421.
60. del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):264-272.
61. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516-528.
62. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509.
63. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther.* 2009;11 Suppl 1:S1.
64. Simard JF, Arkema EV, Sundstrom A, Geborek P, Saxne T, Baecklund E, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):204-213.

65. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. When to initiate and discontinue biologic treatments for rheumatoid arthritis? *J Intern Med.* 2011;269:614-625.
66. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373(9664):659-672.
67. Allaire S, Wolfe F, Niu J, LaValley MP, Zhang B, Reisine S. Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis: recent data from a US national cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;61(3):321-328.
68. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2011;84(11):1245-1252.
69. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-127 zu LY3009104 (Baricitinib) zur Behandlung der moderaten bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis. 2016.