

Baricitinib v léčbě revmatoidní artritidy

MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.

Revmatologický ústav, Praha

Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

V poslední dekádě došlo k výraznému rozvoji terapie revmatoidní artritidy (RA) prostřednictvím nových terapeutických prostředků postupně zaváděných do klinické praxe. Inhibice Janus kinázy (JAK) ovlivňuje přímo klíčové pochody podílející se na patogenezi RA. Baricitinib je selektivním inhibítozem JAK1/2, který prokázal dobrou účinnost, toleranci a zatím i bezpečnost ve studiích fáze II a III. Studie fáze III RA-BEGIN a RA-BUILD byly zaměřené na populaci pacientů se selháním předchozí terapie chorobu modifikujících léků, kdežto RA-BEACON byla zaměřena na nemocné se selháním předchozí biologické léčby. Skupiny nemocných dostávaly monoterapii baricitinibem i kombinovanou léčbu s methotrexátem s dobrým efektem. RA-BEAM byla srovnávací studie efektivity a bezpečnosti baricitinibu a adalimumabu u nemocných s RA. Obavy ze závažných nežádoucích hematologických účinků se nepotvrdily. Pokles neutrofilů byl zaznamenán obvykle v týdnu 16 trvání studie a byl reverzibilní. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily infekce horních cest dýchacích, elevace jaterních testů a dyslipidemie. Výhodou je perorální podávání, které ho odlišuje od dosud dostupných biologických léčiv. Jeho zavedení do terapie představuje dobrou alternativu k již etablovaným léčivům, ať konvenčním či biologickým.

Klíčová slova: baricitinib, bDMARD, csDMARD, tsDMARD, methotrexát, adalimumab, revmatoidní artritida, JAK, Janus kináza.

Baricitinib in treating rheumatoid arthritis

In the last decade, there has been a major advancement in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) through novel therapeutic agents introduced gradually in the clinical practice. Inhibition of Janus kinase (JAK) directly affects the crucial processes involved in the pathogenesis of RA. Baricitinib is a JAK1/2 selective inhibitor which has been shown to have good efficacy, tolerance, and, so far, even safety in phase II and III trials. The RA BEGIN and RA BUILD phase III trials were focused on a population of patients with failure of the previous therapy with diseases-modifying drugs, whereas the RA BEACON trial was aimed at patients with failure of the previous biological therapy. Groups of patients were receiving monotherapy with baricitinib and combination therapy using methotrexate with a good effect. The RA BEAM trial was a comparative study of the efficacy and safety of baricitinib and adalimumab in patients with RA. Concerns about serious adverse haematological effects have not been confirmed. A decrease in the neutrophil count was typically noted at week 16 of the study and was reversible. The most frequent adverse effects included upper respiratory tract infections, elevated liver tests, and dyslipidaemia. An advantage of baricitinib is the oral administration that distinguishes it from the biological drugs available so far. Its introduction in the treatment is a good alternative to well-established drugs, whether conventional or biological ones.

Key words: baricitinib, bDMARD, csDMARD, tsDMARD, methotrexate, adalimumab, rheumatoid arthritis, JAK, Janus kinase.

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je prototypem systémového autoimunitního zánětlivého kloubního onemocnění, které vede k vyšší morbiditě a mortalitě postižené populace. Včasná diagnóza spojená s adekvátní terapií, modifikovanou v průběhu léčby

dle aktuálních potřeb nemocného, vede ve většině případů k navození remise, či alespoň nízké aktivity choroby. Základní terapeutickou skupinu využívající v léčbě RA představují tradiční chorobu modifikující léky (csDMARD). Typický je pro csDMARD relativně pomalý nástup jejich efektu, vyžadující

u zvlášť aktivní RA souběžnou přemostující terapii glukokortikoidy při zahájení léčby (1).

Vývoj biologických léků (bDMARD) a malých molekul (tsDMARD) směřuje k ovlivnění mechanismů podílejících se na vzniku a persistenci chronické zánětlivé odpovědi u RA. U RA

dochází k narušení celé řady regulačních imunitních mechanismů. Synoviální tkáň je infiltrována T-lymfocyty, jedná se o převážně o pomocné lymfocyty (Th1), které se podílejí na aktivizaci dendritických buněk a makrofágů s následnou nadprodukcí celé řady prozánětlivých cytokinů (např. tumor nekrotizující faktor α , interleukinů (IL) -1, -6, -12, -15-18, -23 a dalších). Celá řada cytokinů a kostimulačních molekul se stala cílem bDMARD a tsDMARD. Zásah do aktivace nitrobuměných enzymů, převážně kináz, patří k jedné z možností imunomodulace u RA (3, 4).

Doporučení České reumatologické společnosti vycházejí z nových doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) a Americké reumatologické asociace (ACR), která již počítají s tsDMARD, jakmile budou zavedené do klinické praxe, coby alternativu bDMARD při selhání csDMARD (5).

Janusovy kinázy (JAK) patří do této skupiny kináz, které zasahují svým působením do složek buněčné i humorální imunitní odpovědi. Jejich aktivace po obsazení cytokinových receptorů daným ligandem, následně dojde k vazbě JAK k cytoplazmatickému konci komplexu (ligand+receptor). Komplex se naváže na protein STAT (signal transducer and activator of transcription) a dochází k jeho fosforylaci, následně je STAT z vazby uvolněn a dochází k jeho vazbě na promotorovou oblast a spouští transkripci genů účastnících se na regulaci imunitní odpovědi. JAK hrají významnou roli v patogenezi RA. Inhibitory JAK jsou perorální syntetické molekuly cílené na JAK-1, -2 a 3. Tofacitinib a baricitinib jsou nové tsDMARD využívané v léčbě RA. Další inhibitory JAK jsou ve fázi klinických studií fáze III., patří mezi ně například filgotinib a ABT 494 (6, 7).

Význam inhibice JAK u RA

JAK enzymy jsou součástí rodiny tyrozinových kináz se schopností vazby na intracelulární domény cytokinových receptorů. Vazba extracelulárních cytokinů a růstových faktorů na tyto receptory vede k fosforylaci JAK a tím k aktivaci signálních dráh pro genovou transkripci. Důsledkem je modulace celé řady signálních kaskád účastnících se na transkripci cytokinů, hematopoéze a imunitních pochodech, které jsou důležité pro patogenezi RA. Byly identifikovány celkem čtyři JAK enzymy, a to JAK 1, 2, 3 a Tyk2, které jsou asociovány s celou řadou receptorů. JAK1 byl nalezen na buňkách lymfatického systému, centrálního nervového systému a v dalších tkáních. Je asociován s β řetězcem

IL-2, IL-6, -10, -12, -23 a interferonem γ (INF). JAK2 ovlivňuje hematopoézu prostřednictvím kontroly signálních drah ovlivněných erythropoetinem a růstovými faktory. Myeloproliferativní onemocnění vykazují často mutaci v genové sekvenci pro JAK2. JAK3 se nachází převážně na buňkách lymfatického systému a váže se především na γ řetězec IL-2 receptorů. Tyk2 se nalézá na celé řadě tkání a je částí signalizace zprostředkované INF α a β , IL-6, -10, -12 a -23. IL-6 je významným prozánětlivým cytokinem podílejícím se na patogenetických mechanismech v rozvoji kloubních destrukcí u RA a vede k aktivaci JAK1, 2 a Tyk2 kináz. Inhibice JAK kináz zasahuje do celé řady pochodů spojených se zánětlivou autoimunitní odpovědí, ale potenciálně může vyvolat celou řadu nežádoucích účinků. V současnosti jsou v léčbě RA k dispozici dva JAK inhibitory. Tofacitinib primárně inhibuje JAK 1 a 3 a baricitinib se selektivní schopností inhibice JAK 1 a 2. Předpokládá se, že oba preparáty budou brzy dostupné v léčbě RA v České republice (6–8).

Farmakologické vlastnosti a způsob podávání baricitinibu

Baricitinib, jak už bylo výše uvedeno, je selektivní inhibitor JAK1 a 2. Hodnoty poloviční maximální inhibiční koncentrace (IC₅₀) pro JAK-1 byly 5,9 nM, JAK-2 5,7 nM a JAK-3 560 nM. Baricitinib selektivně inhibuje JAK a nevykazuje signifikantní inhibiční vlastnosti k ostatním kinázám (10). In vitro baricitinib inhiboval IL-6 zprostředkovanou fosforylaci STAT3 a následnou produkci MCP-1 (mo-

noocyte chemoattractant protein-1). Byla prokázána inhibice IL-17 a IL-22 v T lymfocytech (17). Maximální inhibice po dodání baricitinibu bylo dosaženo po 2 hodinách a po 24 hodinách dochází k poklesu efektu a na výchozí stav. Biodostupnost baricitinibu je odhadována na 79 %. Eliminace baricitinibu je převážně ledvinami a poločas eliminace byl u pacientů s RA 9,42 h. Renální insuficience výrazně ovlivňuje tento poločas baricitinibu. Tělesná hmotnost, věk, pohlaví a rasa neměly vliv na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti baricitinibu.

Baricitinib je u pacientů s RA podáván perorálně v dávce 4 mg denně. Redukovaná dávka 2 mg je vhodná k zvážení u nemocných v remisi a nemocných nad 75 let věku. Není určena denní doba podávání léku.

Terapie nesmí být zahájena u nemocných s absolutním počtem lymfocytů $0,5 \times 10^9 / l$ nebo/a absolutním počtem neutrofilů $1 \times 10^9 / l$ a méně a výrazně anemických pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 80 g/l. Vzhledem k převážně renální eliminaci baricitinibu je u pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je doporučena redukovaná dávka 2 mg/den. V populaci pacientů s mírnou hepatopatií není nutná úprava dávky léčiva (8, 9).

Studie fáze II a III v terapii RA

Preklinická data a studie fáze I. prokázaly dobrou toleranci baricitinibu a daly podklady k zahájení studií fáze II a III zacílených na populaci pacientů s aktivní RA.

Tab. 1. Přehled klinických hodnocení sledující účinek baricitinibu u pacientů s revmatoidní artritidou

Název (délka klinického hodnocení)	Charakteristika pacientů (počet)	Ramena	Primární cíle
RA-BEGIN (52 týdnů)	MTX naivní (n = 588)	Baricitinib 4 mg/den	ACR20, HAQ-DI
		Baricitinib 4 mg/den + MTX	mTSS, SDAI
		Placebo + MTX	
RA-BEAM (52 týdnů)	MTX selhaní (n = 1305)	Baricitinib 4 mg/den	ACR20, HAQ-DI
		Adalimumab 40 mg s.c. a 14 dní + placebo	mTSS, SDAI, ranní ztuhlost
RA-BUILD (24 týdnů)	cDMARD selhaní (n = 684)	Baricitinib 4 mg/den	ACR20, HAQ-DI
		Baricitinib 2 mg/den	mTSS, SDAI, ranní ztuhlost
		Placebo	
RA-BEACON (24 týdnů)	TNF- α selhaní	Baricitinib 4 mg/den	ACR20, HAQ-DI
		Baricitinib 2 mg/den	SDAI, ranní ztuhlost
		Placebo	

ACR – American College of Rheumatology; SDAI – zjednodušený index aktivity onemocnění; HAQ-DI – dotazník zhodnocení zdravotního stavu – index zneschopnění; mTSS – modifikované celkové Sharpovo skóre; MTX – methotrexát; cDMARD – chorobu modifikující léky

Tab. 2. Souhrn terapeutické odpovědi ACR 20, 50 a 70 klinických studií s baricitinibem u pacientů s RA

Klinické Hodnocení	RA-BEGIN			RA-BEAM		
Ramena	Bar 4 mg	Bar 4 mg + MTX	MTX	Bar 4 mg + MTX	ADA + MTX	Placebo + MTX
N	159	215	210	487	330	488
ACR20						
Týden 12	79%***	77%***	59%	70%***	61%***	40%
Týden 24	77%***	78%***	62%	74%***	66%***	37%
Týden 52	73%***	73%***	56%	71%	62%	
	RA-BUILD			RA-BEACON		
	Bar 4 mg	Bar 2 mg	Placebo	Bar 4 mg	Bar 2 mg	Placebo
N	227	229	228	177	174	176
ACR20						
Týden 12	62%***	66%***	39%	55%***	49%***	27%
Týden 24	65%***	61%***	42%	46%***	45%***	27%

$p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. placebo (vs. MTX ve studii RA-BEGIN)

Tab. 3. Bezpečnost terapie baricitinibem

Název (délka klinického hodnocení)	Ramena	Předčasné ukončení studie	Závažné nežádoucí příhody	Úmrtí
RA-BEGIN (52 týdnů)	RA-BEGIN (52 týdnů)	6 %	8 %	0
	Baricitinib 4 mg/den + MTX	11 %	8 %	0
	Placebo + MTX	5 %	10 %	3
RA-BEAM (52 týdnů)	Baricitinib 4 mg/den + MTX	5 %	8 %	2
	Adalimumab 40 mg s.c. a 14 dní + MTX	2 %	4 %	1
	Placebo + MTX	3 % (týden 24)	5 % (týden 24)	1 (týden 24)
RA-BUILD (24 týdnů)	Baricitinib 4 mg/den	5 %	5 %	0
	Baricitinib 2 mg/den	4 %	3 %	0
	Placebo	4 %	5 %	2
RA-BEACON (24 týdnů)	Baricitinib 2 mg/den	10 %	7 %	0
	Baricitinib 4 mg/den	11 %	4 %	1
	Baricitinib 4 mg/den	18 %	10 %	0

Studie fáze II

Studie fáze IIb (JADN) byla dvojitě zaslepená, randomizovaná placebem kontrolovaná studie sledující efekt a bezpečnost baricitinibu v populaci pacientů s aktivní RA, u kterých došlo k selhání předchozí terapie MTX ($n = 145$). Schéma randomizace pacientů bylo 2 : 1 : 1 : 1 : 1 k placebu nebo k perorálnímu baricitinibu v dávkách 1 mg, 2 mg, 4 mg nebo 8 mg podávaného po 12 týdnů. Primární cílem bylo dosažení terapeutické odpovědi hodnocené dle ACR20 (American College of Rheumatology) v týdnu 12. Mezi další cíle pa-

tržilo zhodnocení aktivity onemocnění, laboratorních abnormalit a bezpečnosti léčby.

Primárního cíle představující odpověď ACR20 bylo dosaženo ve 12. týdnu ve skupinách dostávajících 4/8 mg (77 %) v porovnání s placebem (31 %) ($p < 0,001$). Efekt terapie spojený se zlepšením fyzických funkcí byl ve skupinách dostávajících baricitinib (4/8 mg) pozorován již v po dvou týdnech terapie.

Nežádoucí účinky byly srovnatelné s placebovou skupinou pro nemocné dostávající dávky baricitinimu ≤ 4 mg, ale vyšší incidence nežádoucích příhod byla zaznamenána ve skupině dostávající 8 mg/den. U pacientů dostávajících baricitinib

docházelo k mírné elevaci jaterních testů a zvýšení hodnot sérových lipidů. Počet neutrofilů byl mírně snížen ve všech skupinách s baricitinibem po celou dobu sledování (10) (tab. 1).

Studie fáze III

Studie fáze II poskytla dobrá data stran účinnosti i bezpečnostního profilu baricitinibu a umožnila zahájit studii fáze III (tab. 1)

RA-BEGIN

Studie RA-BEGIN byla dvojitě zaslepená, randomizovaná studie porovnávající efektivitu a bezpečnost monoterapie baricitinibem, kombinované terapie baricitinibem s MTX proti monoterapii s MTX u pacientů ($n = 588$) s aktivní RA, kteří dostávali minimální či žádný DMARD. Randomizace dle podávané léčby bylo dle schématu 4 : 3 : 4 a to skupina dostávající MTX v monoterapii jedenkrát týdně, skupina v terapii baricitinibem 4 mg and konečně skupina v kombinované terapii baricitinib s MTX. Délka sledování byla 52 týdnů. Primárním cílem byl prokázat účinnost baricitinibu v monoterapii proti monoterapii s MTX s dosažením terapeutické odpovědi ACR20 v týdnu 24. Primárního cíle a odpovědi ACR20 v týdnu 24 bylo dosaženo v monoterapii baricitinibem v 77 % v porovnání s 62 % pro monoterapii MTX ($P \leq 0,001$). Rovněž baricitinib prokázal dobrý efekt i v dalších sledovaných parametrech (DAS-28, SDAI).

Dalším sledovaným parametrem byla bezpečnost terapie baricitinibem ve srovnání s MTX. V průběhu studie ukončilo léčbu celkem 21 % pacientů (MTX 5 %, monoterapie baricitinibem 6 % a kombinovaná terapie 11 %). Četnost závažných nežádoucích příhod byla obdobná ve všech sledovaných skupinách v průběhu 52 týdnů. Celkově byly hlášeny pouze 3 úmrtí a všechny se staly ve skupině pacientů dostávajících MTX v monoterapii (intersticiální plicní choroba, plicní embolie a utopení) (11, 12) (tab. 1–3).

RA-BUILD

Studie RA-BUILD byla dvojitě zaslepená, randomizovaná placebem kontrolovaná studie porovnávající efektivitu a bezpečnost monoterapie baricitinibu v populaci nemocných s aktivní RA ($n = 684$), u kterých došlo k selhání konvenční terapie csDMARD. Schéma randomizace bylo dle 1 : 1 : 1 do skupin dle terapie (baricitinib 2 a 4 mg proti placebu). Primární cíle bylo do-

sažení terapeutické odpovědi hodnocené dle ACR20, DAS28 a SDAI. Mezi sekundární cíle patřilo hodnocení radiografické progresy v týdnu 24.

Terapeutické odpovědi ACR20 v týdnu 12 dosáhlo ve skupině dostávající baricitinib v dávce 4 mg 62 % pacientů ve srovnání s 39 % v placebové skupině ($p \leq 0,001$). Rovněž v parametrech DAS28 a SDAI bylo prokázáno statisticky signifikantní zlepšení ve skupině s baricitinibem proti placebo. Radiografická progresy byla výrazně snížena ve skupině nemocných dostávajících baricitinib v dávce 4 mg.

Předčasně ukončilo studii v důsledku nežádoucích příhod u baricitinibu v dávce 2 mg 4 %, v dávce 4 mg 5 % a u placebo 4 % pacientů. Výskyt nežádoucích příhod byl obdobný u všech skupin u baricitinibu 2 mg 71 %, z toho 3 % závažných, u 4 mg 67 %, z toho 5 % závažných, a u placebo 71 %, z toho 5 % závažných. Byla zaznamenána 2 úmrtí v placebové skupině. Kardiovaskulární nežádoucí příhoda v podobě infarktu myokardu byla pozorována u jednoho pacienta a rovněž byl zaznamenán nemelanomový nádor kůže. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily respirační infekce. Výskyt herpes zoster byl pozorován u 7 pacientů v baricitinibové skupině, (14) (tab. 1–3).

RA-BEACON

Studie RA-BEACON byla dvojitě zaslepená, randomizovaná placebem kontrolovaná studie porovnávající efektivitu a bezpečnost monoterapie baricitinibu v populaci nemocných s aktivní RA ($n = 527$), kterých bylo dokumentováno selhání či nežádoucí účinky předchozí terapie bDMARD (42 % selhání jednoho bDMARD, 30 % selhání dvou bDMARD a 27 % selhání tří bDMARD). Schéma randomizace bylo dle podávané terapie 1 : 1 : 1, a to baricitinib v dávce 2 a 4 mg proti placebo po 24 týdnů. Cíli studie bylo dosažení terapeutické odpovědi hodnocené dle ACR20, DAS28-CRP, SDAI a HAQ-DI.

Ve 12. týdnu dosáhlo terapeutické odpovědi ACR20 55 % pacientů dostávajících baricitinib v dávce 4 mg proti 27 % v placebové skupině

($P < 0,001$). Rovněž rozdíly v dalších sledovaných parametrech (DAS28-CRP, SDAI a HAQ-DI) byly statisticky signifikantní proti placebo ($P < 0,001$). Subanalýza pacientů dle předchozí terapie bDMARD neprokázala statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými podskupinami.

V průběhu studie ukončilo léčbu celkem 29 % pacientů (baricitinib 2 mg 10 %, 4 mg 11 % a placebo 18 %). Většina pacientů (97 %) kteří dokončili úspěšně týden 24 pokračovala do extenze. Výskyt závažných nežádoucích příhod byl u baricitinibu 2 mg 7 %, u 4 mg 4 % proti 10 % u placebové skupiny. Byly zaznamenány dvě nežádoucí kardiovaskulární příhody a dva případy nemelanomových nádorů kůže. Mezi nejčastější nežádoucí příhody patřily respirační a močové infekce pozorované ve všech skupinách, nicméně ve skupině dostávající baricitinib 4 mg byl jejich výskyt mírně vyšší (15, 16) (tab. 1–3).

RA-BEAM

Studie RA-BEAM byla dvojitě zaslepená, randomizovaná studie superiority porovnávající účinky kombinované terapie baricitinib s MTX a adalimumab s MTX proti placebo s MTX ve skupině nemocných s aktivní RA ($n = 1305$) i přes předchozí terapii MTX. Jednalo se tedy o přímé srovnání tsDMARD proti bDMARD. Schéma randomizace bylo 3 : 2 : 3 (baricitinib 4 mg, adalimumab proti placebo). Primární cíle byly dosažení terapeutické odpovědi hodnocené dle ACR20, DAS28-CRP a SDAI. V týdnu 12 dosáhlo klinické odpovědi hodnocené dle ACR20 70 % pacientů dostávajících baricitinib, 61 % pacientů ve skupině s adalimumabem proti 40 % v placebové skupině. Statistická analýza rozdílů v indexech aktivity onemocnění (ACR20, DAS28-CRP) prokázala lepší efekt baricitinibu proti adalimumbu ($p = 0,01$). Četnost nežádoucích příhod byla vyšší ve skupinách dostávajících baricitinib a adalimumab proti placebo, ale nebyl zachycen statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami s baricitinibem a adalimumabem (19, 20) (tab. 1–3).

Bezpečnost a nežádoucí účinky terapie baricitinibem – data klinických studií

Obavy ze závažných nežádoucích účinků JAK inhibice se zatím nepotvrdily daty z klinických sledování, nicméně je třeba jisté opatrnosti při podávání. Alergická reakce je kontraindikací podávání baricitinibu. U pacientů dostávajících kombinovanou terapii methotrexát s baricitinibem byla zaznamenána nauzea nejčastěji v prvních dvou týdnech podávání. Četnost infekcí byla vyšší ve skupinách užívajících baricitinib než u placebo. Mezi nejčastější patřily infekce horních cest dýchacích, močových cest a gastroenteritis. Dále závažné infekce herpes zoster a cellulitis. Nepotvrdily se dosud obavy z rozvoje závažných neutropenií, v průběhu studií byl pozorován reverzibilní pokles neutrofilů v 16. týdnu bez korelace s výskytem infekce. Byly zaznamenány příhody reverzibilní trombocytózy. Jisté opatrnosti je třeba při kombinaci s methotrexátem vzhledem k možnosti rozvoje hepatopatie (8, 9) (tab. 3).

Závěr

Inhibice JAK se stala novým terapeutickým prostředkem v léčbě RA se svou schopností negativního ovlivnění intracelulární transdukce a tím ovlivnění produkce zánětlivých cytokinů významných v patogenezi tohoto onemocnění. Výhodou tsDMARD je téměř okamžitý nástup účinku ve srovnání s csDMARD nebo bDMARD. Baricitinib prokázal svůj dobrý efekt a bezpečnostní profil jak ve studiích fáze II, tak v celé řadě studií fáze III. Výhodou baricitinibu je frekvence a způsob podávání jedenkrát denně ve formě tablety.

Klinické studie neprokázaly výrazné odlišnosti v bezpečnostním profilu baricitinibu proti srovnávaným csDMARD či bDMARD. Baricitinib v době publikace článku není ještě k dispozici v České republice.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).

LITERATURA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108.
2. Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 30–43.
3. Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology*. 2014; 53(9): 1560–1569.
4. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al. A quantitative

analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008; 26(1): 127–132.

5. Šenolt L, Mann H, Závada J et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy 2017. *Čes. Revmatol*. 2017; 25,1, 8–24.
6. Walker JG, Ahern MJ, Coleman M et al. Changes in synovial tissue Jak-STAT expression in rheumatoid arthritis in response to successful DMARD treatment. *Ann Rheum, Dis*. 2006; 65(12): 1558–1564.

2006; 65(12): 1558–1564.

7. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum, Dis*. 2016; 75(5): 831–841.
8. Kuriya B, Cohen MD, Keystone E et al. Baricitinib in rheumatoid arthritis: evidence-to-date and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet, Dis*. 2017 Feb; 9(2): 37–44. Published

9. SPC Olumiant http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf navštíveno 1. 12. 2017.
10. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z et al Efficacy and Safety of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate Therapy: A 12-week, Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study. *J Rheumatol.* 2016; 43(3): 504–511.
11. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D et al Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(3): 506–517.
12. Tanaka Y, Atsumi T, Amano K et al Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. *Mod Rheumatol.* 2017 Nov 14: 1–9. doi: 10.1080/14397595.2017.1392057. [Epub ahead of print]
13. Nash P, Pope JE, Cardoso A Reduction in Disease Activity in Patients with RA and an Inadequate Response to MTX: Baricitinib Compared to Adalimumab and Placebo [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10).
14. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC et al Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum, Dis.* 2017; 76(1): 88–95.
15. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL et al Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum, Dis.* 2017; 76(4): 694–700.
16. Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016; 374(13): 1243–1252.
17. Emery P, McInnes I, Genovese MC et al Characterization of Changes in Lymphocyte Subsets in Baricitinib-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis in Two Phase 3 Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).
18. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y et al Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum, Dis.* 2017; 76(11): 1853–1861.
19. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D et al Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376(7): 652.