



# Arzneimittel im Blickpunkt 47

Stand: 8. Dezember 2017

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ [Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de) ▪ [www.kvb.de/verordnungen](http://www.kvb.de/verordnungen)

## ■ Neue Arzneimittel zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis: Januskinaseinhibitoren

Seit April 2017 ist mit Baricitinib der erste Januskinaseinhibitor zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Deutschland verfügbar. Im Mai folgte mit Tofacitinib ein weiterer Vertreter dieser Wirkstoffklasse.

Wie sieht der Wirkmechanismus dieser Substanzen aus? Wie ist die bisherige Studienlage zu bewerten? Und welche Unterschiede bestehen zwischen Baricitinib und Tofacitinib?

Januskinasen (JAK) befinden sich im Zellplasma und sind an einen Zytokin-Rezeptor gekoppelt. Sie dienen der intrazellulären Signalweiterleitung, wenn der Rezeptor durch ein Zytokin aktiviert wird. Nach Phosphorylierung aktivieren die Januskinasen den JAK-STAT-Signalweg (STAT: signal transducer and activator of transcription, Signalumwandlung und Transkriptionsaktivierung). Im Ergebnis werden im Zellkern spezifische Gene aktiviert und Proteine wie Interferone, Interleukine, Wachstumshormone oder Erythropoetin hergestellt<sup>1</sup>.

In klinischer Anwendung befindet sich bereits der Januskinaseinhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) zur Behandlung verschiedener Myelofibrosen. Eine Mutation im JAK2-Gen führt zu einer unkontrollierten Hämatopoese und verstärkten Bildung von spezifischen T-Zellen infolge einer Infektion.

Baricitinib (Olumiant®) hemmt selektiv die Januskinasen JAK1 und JAK2. In geringerem Maße wird auch die Aktivität der JAK3 und Tyrosinkinase 2 gesenkt. Pharmakodynamisch resultiert daraus unter anderem eine Hemmung des Interleukin 6-induzierten Signalwegs, die Senkung der Serumwerte der Immunglobuline IgG, IgM und IgA sowie eine Reduktion der Serumkonzentration von C-reaktivem Protein<sup>2</sup>.

Für Tofacitinib (Xeljanz®) ist eine selektive Hemmung der JAK1, JAK2 und JAK3 sowie der Tyrosinkinase 2 beschrieben. Hieraus resultiert eine gedämpfte Signalübertragung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) sowie von Interferonen<sup>3</sup>. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Tofacitinib behandelt wurden, konnten Veränderungen der

<sup>1</sup> Mutschler Arzneimittelwirkungen, 9. Auflage, S. 79f.

<sup>2</sup> SMPC Baricitinib

<sup>3</sup> SMPC Tofacitinib

Anzahl der natürlichen Killerzellen (CD16/56+), der B- und T-Lymphozyten beobachtet werden. Auch ein schneller Abfall des C-reaktiven Proteins konnte festgestellt werden, dieser Effekt hielt über die gesamte Dauer der Behandlung an.

### **Baricitinib: Wirksamkeit, Sicherheit, Nutzen-Risiko-Bewertung**

Olumiant<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Baricitinib ist als Filmtablette mit 2 und 4 mg Wirkstoff verfügbar und kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden. Die Zulassung erfolgte für die second-line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die bereits ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs) erhalten haben und mit diesen nicht ausreichend gut therapierbar waren oder diese nicht vertragen haben. Die zunächst vom Hersteller beantragte zusätzliche first-line-Behandlung bei therapienaiven Patienten wurde von der EMA (European medicines agency) versagt.

Die Standarddosierung von Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosisanpassung auf 2 mg einmal täglich ist bei Patienten über 75 Jahren, einer Kreatininclearance zwischen 30 und 60 ml/min, gleichzeitiger Einnahme von Hemmstoffen des OAT3 (Organischer Anionentransporter vom Typ 3) wie Probenecid sowie bei häufig wiederkehrenden Infekten angezeigt.

### **Wirksamkeit**

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden von der EMA vier Phase-III-Studien herangezogen. In der dreiarmigen, randomisierten und doppelblinden Studie JADZ wurden 588 therapienaive Patienten mit rheumatoider Arthritis entweder mit MTX, mit 4 mg Baricitinib oder mit der Kombination aus MTX und Baricitinib 52 Wochen lang behandelt. Die neu begonnene MTX-Therapie wurde nicht mit Glukokortikoiden unterstützt. Als primärer Endpunkt wurde die ACR20-Ansprechrates<sup>4</sup> festgelegt. In dieser Nicht-Unterlegenheits-Studie von Baricitinib gegenüber MTX wurden für Patienten unter Baricitinib allein und in Kombination mit MTX höhere ACR20-Ansprechraten gefunden als für MTX allein. (ACR20-Ansprechrates: MTX: 61,9%, Baricitinib: 76,7%, MTX+Baricitinib: 78,1%). Auch die sekundären Endpunkte wie ACR50- und ACR70-Ansprechraten sowie andere Messparameter für die Krankheitsaktivität

---

<sup>4</sup> Definition: Eine ACR20-Response liegt vor, wenn sich folgende Werte beim Patienten um mindestens 20% verbessert haben:

- Anzahl der empfindlichen oder druckschmerzhaften Gelenke
- Anzahl der geschwollenen Gelenke

Des Weiteren müssen sich von den folgenden Punkten mindestens drei von fünf um mindestens 20% verbessert haben:

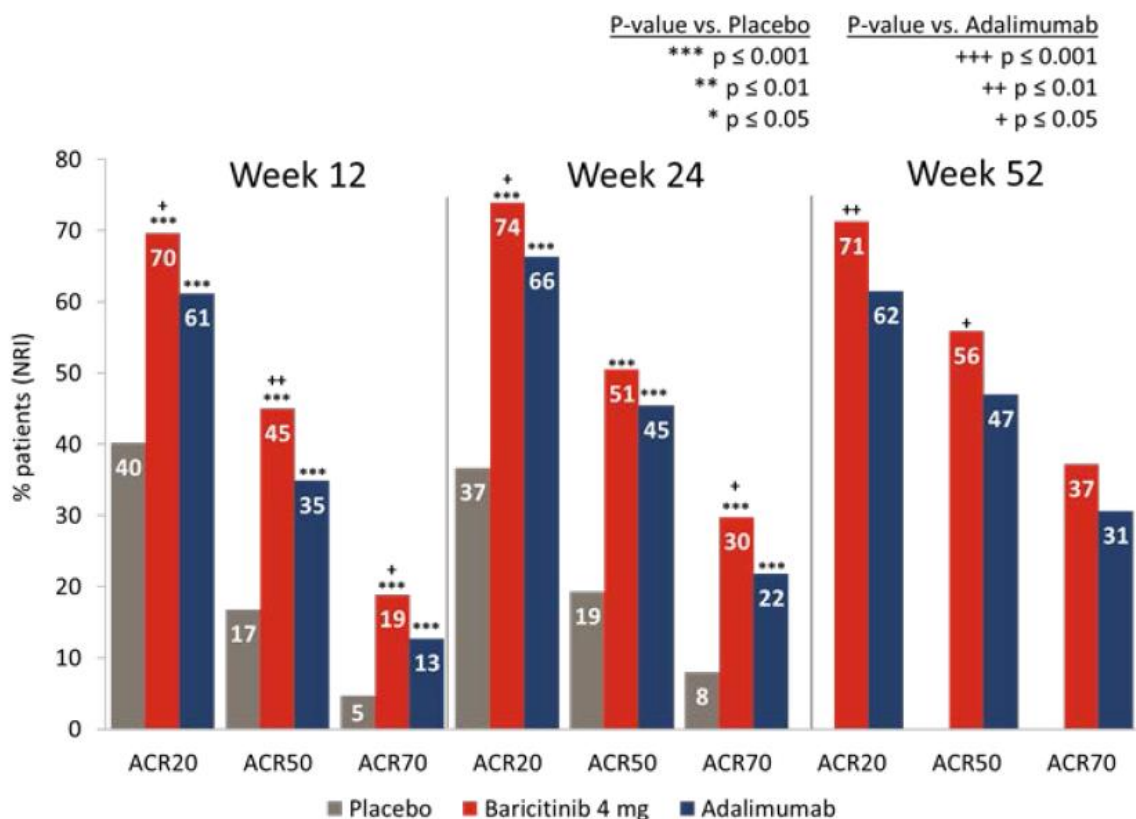
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
- Schmerz
- HAQ-Funktionsbehinderungsindex (HAQ, Health Assessment Questionnaire)
- CRP-Wert (CRP, c-reaktives Protein)

wie DAS28-hsCRP, DAS28-ESR, SLAI und CDAI wurden mit der neuen Therapie in höherem Maße erreicht als durch die alleinige Gabe von MTX. Die Kombination von Baricitinib war hierbei nur wenig wirksamer als Baricitinib in der Monotherapie.

In der dreiarmigen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten Phase-III-Studie JADV wurden 1307 Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle unter MTX und nachgewiesenen Knochen- oder Gelenkschäden folgenden Therapien zugeführt: 4 mg Baricitinib für 52 Wochen, Placebo für 24 Wochen (danach entblindet und mit Baricitinib weiterbehandelt), 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche für 52 Wochen. Zusätzlich dazu erhielten alle Patienten MTX in stabiler Dosis.

Baricitinib konnte im direkten Vergleich eine höhere Wirksamkeit als Placebo und Adalimumab zeigen. Sowohl die ACR20- also auch die ACR50- und ACR70-Ansprechraten waren unter Baricitinib höher.

Tab. 1: Ergebnisse primärer Endpunkt der Studie JADV: ACR-Ansprechraten<sup>5</sup>



Auch die Messung weiterer Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit zeigte eine mindestens adäquate Wirkung von Baricitinib im Vergleich zu Adalimumab unter begleitender MTX-Basismedikation.

<sup>5</sup> EPAR Baricitinib: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004085/human\\_med\\_002074.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004085/human_med_002074.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

In der Dosisfindungsstudie JADX wurde Baricitinib in den Wirkstärken 2 und 4 mg gegen Placebo in Bezug auf die ACR20-Ansprechrates und weitere klinische Parameter untersucht. Während nach 12 Wochen beide Wirkstärken der Placebogruppe gleich stark überlegen waren, zeigte sich nach 24 Wochen Behandlung ein Vorteil für die höhere Wirkstärke.

Auch in der third-line-Therapie konnte in der Studie JADW eine dosisabhängige Verbesserung der Symptome gezeigt werden. Hier erhielten die Patienten den neuen Wirkstoff nach Therapieversagen eines TNF- $\alpha$ -Blockers.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Baricitinib eine klinisch relevante Wirksamkeit zur Verbesserung der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis besitzt. Baricitinib ist in der first-line-Therapie von therapienaiven Patienten der Behandlung mit Methotrexat nicht unterlegen, solange auf eine MTX-begleitende Glukokortikoid-Behandlung verzichtet wird. Gegenüber Adalimumab konnte eine Überlegenheit in Bezug auf die ACR20 bei Patienten gezeigt werden, die nicht auf MTX ansprachen. Für den Wirksamkeitsparameter „geringe Krankheitsaktivität“ fand sich eine marginale Überlegenheit von Baricitinib gegenüber Adalimumab. Das nicht-Fortschreiten der Progression war für Baricitinib und Adalimumab gleichwertig gut. Patienten, die älter als 65 Jahre waren und bisher nicht auf biologische Krankheits-modifizierende Therapien angesprochen hatten, litten unter der 4 mg-Dosierung verstärkt unter Gürtelrosen, weswegen die geringere 2 mg-Dosierung bei diesen Patienten untersucht wurde. Die niedrigere Dosierung halbierte jedoch die Rate an Patienten mit langsam fortschreitender Krankheitsaktivität. Auch war die Wirksamkeit bei Patienten mit mehr als 100 kg Körpergewicht deutlich eingeschränkt, obwohl deren Plasmaspiegelkonzentrationen nicht deutlich unterschiedlich zu normalgewichtigen Patienten waren. Allerdings tendierten diese zu einer höheren Krankheitsaktivität zu Beginn.

Die Datenlage ist konsistent. Die Standarddosis von 4 mg Baricitinib erwies sich als wirksamer und robuster als die halbe Dosis.

### **Sicherheit**

In klinischen Studien haben bereits 3464 Patienten Baricitinib erhalten. 13,5% der Patienten wurden zwei Jahre und länger mit dem Wirkstoff behandelt, 62,5% mindestens ein Jahr lang. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die häufiger unter Baricitinib als in der Placebogruppe auftraten, wurden folgende klassifiziert: Übelkeit, Infektionen der Atemwege, Infektionen mit Herpes simplex sowie Herpes zoster, Akne, erhöhte Werte der Creatinphosphokinase (CPK), Erhöhung von LDL-Cholesterin und Triglyceriden, erhöhte Leberwerte (AST, ALT), Neutropenie und Thrombozytose.

Exemplarisch sollen hier zwei wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen und deren Auftreten näher beleuchtet werden:

Die Studiendaten zeigten, dass die Patienten nicht nur vermehrt unter Infektionen der Atemwege litten, sondern dass auch Herpes zoster vermehrt auftrat. Zur Beurteilung des Risikos einer Gürtelrose (Herpes-zoster-Ausbruch) wurden gepoolte Daten der placebokontrollierten Studien herangezogen. Die Inzidenz des Auftretens einer Gürtelrose beträgt für Baricitinib 1,8% im Vergleich zu Placebo mit 0,4% (Odds ratio 4,59, 95%CI 1,5; 13,6). Die Inzidenzrate für Herpes zoster unter Baricitinib beträgt 3,4 je 100 Patientenjahre im Vergleich zu Tofacitinib mit 4,4-5,4 je 100 Patientenjahre und Tocilizumab mit 2,4 je 100 Patientenjahre.

In der JADZ-Studie mit DMARD-naiven Patienten zeigte sich zwar ein insgesamt niedriges Risiko für Herpes zoster, jedoch war das Risiko unter Baricitinib ungefähr doppelt so hoch wie das Risiko unter MTX. (MTX: 1,0% bzw. 1,17 je 100 Patientenjahre, Baricitinib 2,5% bzw. 2,78 je 100 Patientenjahre; Baricitinib+MTX: 2,3% bzw. 2,65 je 100 Patientenjahre). Ein besonderes Augenmerk sollte ebenfalls auf den Lipidstoffwechsel gelegt werden: Bereits vor Studienbeginn hatten 11,8% der Patienten der Placebogruppe und 10,5% der Verumgruppe hohe bis sehr hohe LDL-Werte. Unter der Baricitinib-Monotherapie der Studie JADZ veränderte sich bei 17,4% der Patienten der vorher normale auf einen erhöhten LDL-Wert, während auf die MTX-Therapie nur 5,3% mit einer LDL-Erhöhung reagierten. Auch in der second-line-Studie JADV wurden LDL-Erhöhrungen (über 4,14 mmol/L) signifikant häufiger in der Baricitinib-Gruppe (24,4%) im Vergleich zur Adalimumab-Therapie (10,0%) und der Placebogruppe (5,5%) beobachtet werden. Bisher konnte trotz des erhöhten Cholesterinspiegels kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gefunden werden, was auch an der kurzen Studiendauer liegen mag.

Eine LDL-senkende Therapie mit Statinen wurde nur bei 2,5-3,5% der Patienten begonnen, der Effekt war im Placebo- und Verumarm gleich groß.

### **Nutzen-Risiko-Bewertung**

Baricitinib konnte in klinischen Studien bei therapienaiven Patienten eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit wie eine MTX-Monotherapie ohne Glukokortikoide und als add-on zu MTX eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Adalimumab mit MTX zeigen. Obgleich zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bereits mehrere DMARD-Klassen zur Verfügung stehen, stellt Baricitinib eine neue und wesentliche Behandlungsoption für diese Patientengruppe dar. Besonders bei unzureichendem Ansprechen auf MTX sind die oralen Behandlungsoptionen bisher begrenzt. Vorteile zeigt Baricitinib neben der patientenfreundlichen oralen Darreichungsform in einer kurzen Halbwertszeit und der fehlenden Antikörperbildung gegen den Arzneistoff oder Infusionsreaktionen, wie es bei Biologika der Fall sein kann.

Obwohl Baricitinib bei therapienaiven Patienten eine höhere klinische Wirksamkeit als MTX zu haben scheint, erfolgte keine Zulassung als first-line-Therapeutikum. Die EMA begründet ihre Entscheidung einerseits mit dem Studiendesign der Zulassungsstudie JADZ, in der die therapienaiven Patienten keine Kortikosteroide zusätzlich zum Methotrexat erhielten und damit nicht leitliniengerecht behandelt wurden. Zusätzlich sollten Patienten, die mit MTX adäquat therapierbar sind, nicht über lange Zeiträume mit einem neuen Wirkstoff behandelt werden, dessen Langzeiteffekte insbesondere in Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko noch weitgehend unbekannt sind.

In der Kombinationstherapie wird Baricitinib ausschließlich zusätzlich zu MTX empfohlen, da die größte Studienpopulation diese Kombination erhielt. Obwohl es der Zulassungsinhaber anstrebte, die Indikation auch auf die Kombinationen mit anderen konventionellen DMARDs auszuweiten, erfolgte dies bisher nicht, da die vorliegenden Daten nicht ausreichten, um die Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Arzneistoffes auch hierfür zu belegen.



## **Tofacitinib: Wirksamkeit, Sicherheit, Nutzen-Risiko-Bewertung**

Xeljanz® steht als Tablette mit 5 mg Wirkstoff zur Verfügung. Die Einnahme erfolgt zweimal täglich. Dosisanpassungen sind bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sowie bei mittelschweren Leberfunktionsstörungen auf einmal täglich 5 mg notwendig. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist Tofacitinib kontraindiziert.

Zusätzlich kann eine Dosisanpassung nötig sein, wenn Patienten zusätzlich mit Arzneistoffen behandelt werden, die die Cytochrom-P450-Enzyme 3A4 (z.B. Itraconazol) oder 2C19 (z. B. Omeprazol) inhibieren.

Zugelassen ist Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis als second-line-Therapie nach Therapieversuchen mit anderen DMARDs. Als Monotherapie darf Tofacitinib nur gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen oder die Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Die Kombination von Xeljanz® mit anderen DMARDs wurde in klinischen Studien nur im geringeren Umfang untersucht und ist aufgrund der zu erwartenden verstärkten Immunsuppression und des damit verbundenen Infektionsrisikos nicht angezeigt.

### **Wirksamkeit**

Tofacitinib weist eine hohe orale Bioverfügbarkeit (74%) auf und wird schnell absorbiert. In vivo unterliegt der Wirkstoff einer starken Metabolisierung durch CYP450-Enzyme, vorrangig CYP3A4 und CYP2C19.

Sechs klinische Studien haben zur Zulassung von Tofacitinib geführt; als primäre Endpunkte wurden ACR20-oder ACR70-Raten sowie mTSS6, HAQ-DI oder DAS28 herangezogen.

Diese zulassungsrelevanten Phase-III-Studien waren sequenziell aufgebaut, nach 3-monatiger Behandlung der Patientengruppen mit Verum, Placebo oder Vergleichstherapie wurden die placebobehandelten Patienten in die jeweilige Verumgruppe überführt, um sie möglichst schnell einer aktiven Therapie zuzuführen.

Als Komedikation war in drei Studien MTX (7,5-25mg/Woche) vorgesehen, bei einer weiteren Studie nahmen die Patienten MTX, Leflunomid, Sulfasalazin, Goldsalze, Penicillamin, Chloroquin/Hydroxychloroquin und deren Kombinationen jeweils in fester Dosis über den Studienzeitraum hinweg ein. In den beiden Monotherapiestudien wurden nur Antimalariamittel (Chloroquin/Hydroxychloroquin) zusätzlich zur Studienmedikation gegeben.

Der Fokus wurde auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib in der second-line-Therapie zusätzlich zu MTX gelegt, zusätzlich wurden Daten zur Monotherapie erhoben.

Beispielhaft sollen die Ergebnisse von drei ausgewählten Hauptstudien zusammengefasst werden:

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie A3921044 wurden 750 Patienten 4:4:1:1 auf folgende Gruppen verteilt: Tofacitinib 5 mg, Tofacitinib 10mg,

---

<sup>6</sup> „modifizierter Total Sharp Score“, Maß für die radiologische Progression der rheumatoiden Arthritis

Placebo zu Tofacitinib 5 mg und Placebo zu Tofacitinib 10 mg, jeweils zweimal täglich verabreicht. Zusätzlich wurde jeweils eine feste Dosis Methotrexat gegeben. Als primäre Endpunkte wurden ACR20-Ansprechrates, mTSS und DAS28-4(ESR) < 2,6 nach 6 Monaten sowie der HAQ-DI nach 3 Monaten definiert. Nach 3 bis 6 Monaten wechselten die Placebopatienten in die jeweilige Verumgruppe.

Ergebnisse primärer Endpunkt im Full-Analysis-Set:

	Placebo	Tofacitinib 5 mg	Tofacitinib 10 mg
Anzahl Patienten	154	309	309
<b>ACR20 (6 Monate)</b>	25,32%	51,16%	61,81%
Anzahl Patienten	139	277	290
<b>mTSS (6 Monate) Mittelwert</b>	0,47	0,12	0,06
Anzahl Patienten	146	294	300
<b>HAQ-DI (3 Monate) Mittelwert</b>	-0,15	-0,40	-0,54
Anzahl Patienten	129	265	257
<b>DAS28-4(ESR) &lt;2,6 (6 Monate)</b>	1,55%	7,17%	18,29%

Die dosisabhängige Wirksamkeit von Tofacitinib kann gezeigt werden. Der Wirkstoff ist Placebo signifikant in allen primären Endpunkten überlegen, die Patienten erhielten zusätzlich MTX.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie A3921045 wurden 954 Patienten zweimal täglich mit 5 mg Tofacitinib, 10 mg Tofacitinib oder Placebo behandelt, ohne dass zusätzlich Methotrexat gegeben wurde. Nach dreimonatiger Monotherapie wurden die Placebopatienten den beiden Verumgruppen zugeführt. Primärer Endpunkt war die ACR20-Ansprechrates, DAS28-4(ESR) <2,6 sowie der HAQ-DI jeweils nach 3 Monaten.

Ergebnisse primärer Endpunkt im Full-Analysis-Set:

	Placebo	Tofacitinib 5 mg	Tofacitinib 10 mg
Anzahl Patienten	120	241	242
<b>ACR20 (3 Monate)</b>	26,67%	59,75%	65,70%
Anzahl Patienten	109	237	227
<b>HAQ-DI (3 Monate) Mittelwert</b>	-0,19	-0,5	-0,57
Anzahl Patienten	104	229	219
<b>DAS28-4(ESR) &lt;2,6 (3 Monate)</b>	4,81%	6,11%	10,05%

Statistische Signifikanz konnte nur für die ACR20-Ansprechrates sowie für den HAQ-DI gezeigt werden. Die Wirksamkeit von Tofacitinib ist Placebo deutlich überlegen, das Ansprechen auf die höhere Dosierung von 10 mg ist etwas stärker als auf die halbe Dosis. Zusätzlich wurde in der Studie A3921064 die Wirksamkeit von Tofacitinib in beiden Dosierungen gegenüber Placebo und gegenüber Adalimumab untersucht. Die Studie war doppelblind und placebokontrolliert, die Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten zusätzlich Methotrexat. Die primäre Analyse zeigt die überlegene Wirksamkeit von Tofacitinib gegenüber Placebo. Die Sekundäranalyse vergleicht Tofacitinib mit dem aktiven Komparator Adalimumab. In allen drei primären Endpunkten wird eine vergleichbare Effektivität der beiden Substanzen impliziert.

Exemplarisch: ACR20-Ansprechrates nach 6 Monaten in Studie A39210647:

Tofacitinib 5 mg (zweimal täglich): 51,53% (N=196)

Adalimumab 40 mg jede 2. Woche subkutan: 47,24% (N=196)

Differenz Tofacitinib-Adalimumab: 4,29 (p=0,3929)

### **Sicherheit**

Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung von Xeljanz® durch die EMA zunächst abgelehnt. Die klinischen Studien zeigten schwere Nebenwirkungen bei einem Wirkstoff, der der erste seiner Klasse war. Für die Signale, die in den präklinischen Studien sichtbar waren, erfolgte ein zum Teil unzureichendes Monitoring in den klinischen Studien. Daraufhin wurden vom Hersteller weitere Daten gefordert und auch nachgeliefert.

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in den Verumgruppen präsenter als in den Placebogruppen waren, wurden folgende benannt: Schwere Infektionen, Herpes Zoster, opportunistische Infektionen außer Tuberkulose, Tuberkulose, maligne Erkrankungen, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, gastrointestinale Perforationen, Lebererkrankungen und interstielle Lungenerkrankungen.

Beispielhaft sollen die Auswirkungen des Arzneimittels auf das Immunsystem beleuchtet werden:

Tofacitinib bewirkt ein Absinken der absoluten Neutrophilenzahl (ANC, absolute neutrophil count) in den ersten drei Monaten der Behandlung. Danach stabilisiert sie sich, kehrt jedoch nicht auf das Ausgangsniveau zurück. Dem Rückgang der Neutrophilenzahl wurde eine geringere Bedeutung zugeschrieben als den Veränderungen bei den Lymphozytenzahlen. Hier steigt die absolute Lymphozytenzahl (ALC, absolute lymphocytes count) zunächst an und sinkt dann nach sechs Monaten auf einen Wert unterhalb der Baseline ab. Da das Absinken der ALC mit einem erhöhten Aufkommen von schweren Infektionen assoziiert ist, wurde in

---

<sup>7</sup> EPAR Tofacitinib: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004214/human\\_med\\_001662.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004214/human_med_001662.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)



die Fachinformation der Hinweis aufgenommen, dass Patienten mit einer ALC unter 750 Zellen je mm<sup>3</sup> keine Therapie beginnen bzw. die laufende Therapie mit Tofacitinib beenden sollten.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von schweren Infektionen war unter Tofacitinib um 29% höher als unter Placebo. Keine Risikoerhöhung konnte im Vergleich zur Behandlung mit MTX festgestellt werden.

### **Nutzen-Risiko-Bewertung**

In den vorliegenden klinischen Studien konnte Tofacitinib seine Wirksamkeit gegen rheumatoide Arthritis zeigen.

Die Endpunkte, welche die Symptome und körperliche Funktion der Patienten charakterisieren (wie ACR-Ansprechraten und HAQ-DI) wurden durch Tofacitinib sowohl allein als auch in Kombination mit MTX erreicht. Der Vorteil von Tofacitinib mit MTX in Bezug auf die strukturelle Progression (mTSS) konnte zwar gezeigt werden, war aber für die geringere Dosierung von einmal täglich 5 mg statistisch nicht signifikant. Die Sicherheitsbedenken gegenüber dem neuen Wirkstoff konnten insofern ausgeräumt werden, als dass sie näher untersucht und quantifiziert wurden. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen decken sich mit denen anderer DMARDs, bis auf das vermehrte Auftreten von Herpes-Zoster-Infektionen.

Die Frage, ob zusätzlich zu Tofacitinib MTX eingesetzt werden sollte, können die vorliegenden Daten nur unzureichend beantworten. Eine vergleichende Untersuchung von Tofacitinib in der Monotherapie gegenüber der Kombination des neuen Wirkstoffes mit MTX wäre wünschenswert. Momentan wird die Kombinationstherapie in der Zulassung favorisiert. Grund hierfür mag die Tatsache sein, dass die Monotherapie die Nichtunterlegenheit gegenüber Adalimumab sowie der Kombinationstherapie verfehlte.

Bei Patienten, die Methotrexat nicht vertragen, kann Xeljanz® allein zum Einsatz kommen.

### **Fazit für die kassenärztliche Versorgung**

Die ersten beiden Vertreter der Januskinaseinhibitoren wurden Anfang 2017 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

Das Portfolio zur Behandlung dieser Erkrankung ist somit wesentlich erweitert worden, insbesondere für Patienten, bei denen die Behandlung mit Methotrexat nicht ausreichend wirksam ist. Sicher ist es für den Patienten ein großer Vorteil, dass nun ein oral verfügbarer Wirkstoff eine Behandlungsoption darstellt, während die Alternativen (Biologika) ausschließlich parenteral verfügbar sind. Noch sind die vorliegenden Studiendaten für die neuen Wirkstoffe im Umfang kleiner als die der bekannten Therapiealternativen.

Zusätzlich wurden in den Zulassungsstudien die Patienten maximal über einen Zeitraum von 12 Monaten mit den neuen Wirkstoffen behandelt. Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit liegen noch nicht vor.

Zwischenzeitlich erfolgte zu beiden Wirkstoffen die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA.

Für Baricitinib wurde bei keiner der definierten Patientengruppen ein Zusatznutzen festgestellt. Interessant ist insbesondere die Bewertung der Patientengruppe b2 (bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen). Hier wurde die JADV-Studie herangezogen, deren Ergebnisse in Bezug auf die ACR20-Anprechrate in Tabelle 1 dargestellt sind. Zwar sind statistisch signifikante Vorteile von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX sichtbar, jedoch wird der neuen Therapieoption kein Zusatznutzen zugesprochen, da die Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Adalimumab+MTX höher war.

Auch für Tofacitinib konnte in keiner Subgruppe ein Zusatznutzen festgestellt werden. Die oben beschriebene Patientengruppe b2 konnte mit Tofacitinib im Vergleich zu anderen bDMARDs gleich gut behandelt werden. Morbidität und Lebensqualität waren gleichauf und unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten unter beiden Therapieoptionen in gleichem Maße auf.

Trotzdem der G-BA Baricitinib und Tofacitinib keinen Zusatznutzen zusprechen konnte, sehen wir hier wichtige neue Behandlungsoptionen, die das Spektrum deutlich erweitern. Insbesondere aufgrund der Nebenwirkungsprofile sollte sichergestellt werden, dass die Therapien bei den passenden Patienten zum Einsatz kommen.

Unsere Pharmakotherapieberater stehen Ihnen – **als Mitglied der KVB** - als Ansprechpartner zur Verfügung. Sie finden unsere Berater unter <http://www.kvb.de/service/kontakt-und-Beratung/presenzberatung/verordnungen/>. Oder Sie hinterlassen uns über das Kontaktformular unter [www.kvb.de/Beratung](http://www.kvb.de/Beratung) einen Rückrufwunsch.

#### Quellen:

- SMPC Baricitinib
- SMPC Tofacitinib
- EPAR Baricitinib
- EPAR Tofacitinib
- Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis, NEJM.
- Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial, The Lancet.
- Arzneitelegamm a-t 2017; 48: 58-60