

Vortrag 2: JAK-Inhibitoren in der RA: ein Update

Prof. Dr. med. Eugen Feist

Chefarzt der Klinik für Rheumatologie

Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern GmbH, Klinik für Rheumatologie

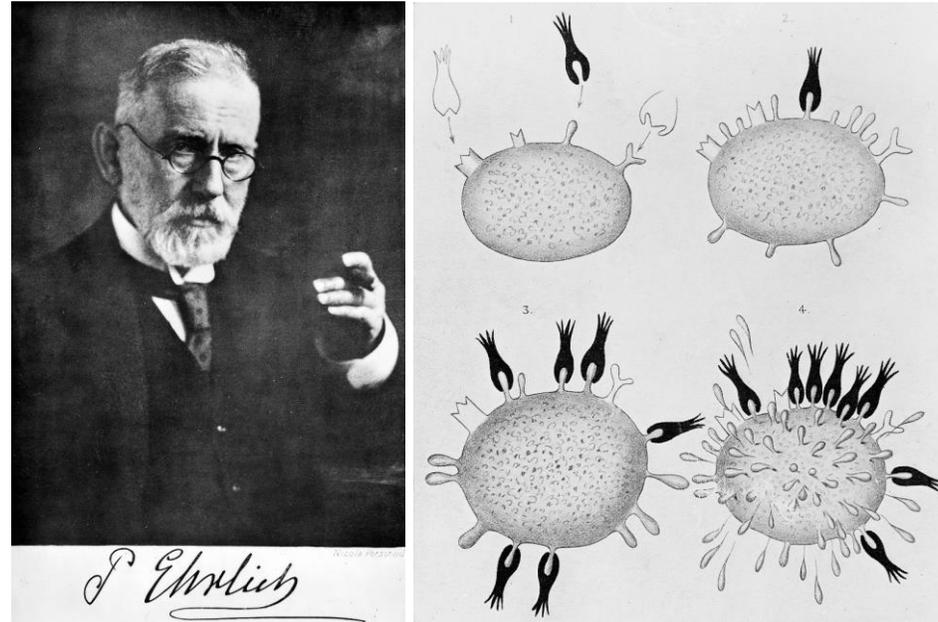
Interessenskonflikt

Prof. Dr. med. Eugen Feist erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten und Vorträge von:

Abbvie, AB2Bio, BMS, Celgene, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche/Chugai, Sanofi, Sobi, UCB.

Zugelassene JAK-Inhibitoren

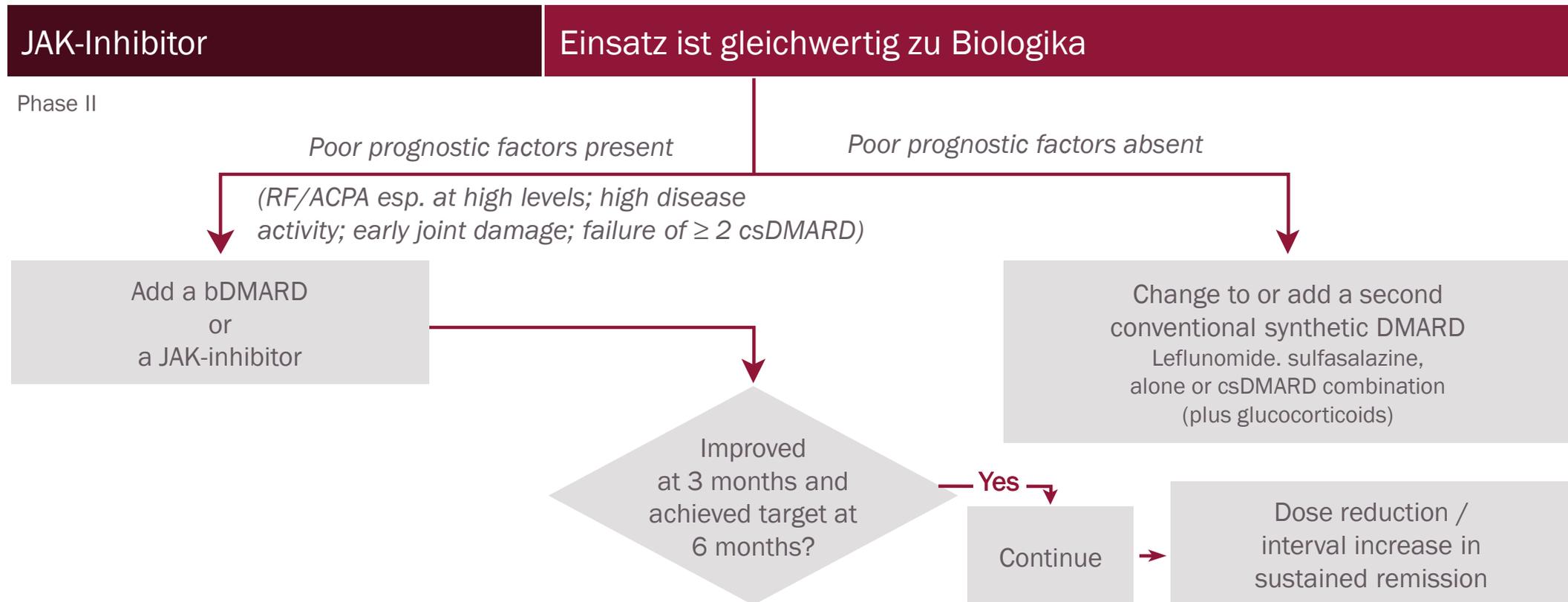
Evolution der „Zauberkekule“ in der Rheumatologie



© Wellcome Collection//Royal Society (Great Britain)

„Wir müssen chemisch zielen lernen“

EULAR-Empfehlungen zum Management der rheumatoiden Arthritis: Update 2019



Nach Baricitinib und Tofacitinib erfolgte
 - 2019 die Zulassung von Upadacitinib
 - 2020 die Zulassung von Filgotinib

Zugelassene JAK-Inhibitoren in der RA

Wirkstoff	EMA-Zulassung	Indikation	Dosis	HWZ
Tofacitinib ¹ Tofacitinib retard	2018	RA MTX-IR	2 x 5 mg; 1 x 11 mg retard	3 bzw. 6 h, hepatisch
Baricitinib ¹	2018		2 oder 4 mg	12 h, renal
Upadacitinib ¹	2019		15 mg	9-14 h, hepatisch
Filgotinib ^{1,*}	2020		100 oder 200 mg	7 h, hepatisch

*Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Filgotinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Ist eine „Bändigung“ möglich?



© commons.wikimedia/Pongratz

JAK-Inhibitoren haben eine kurze Halbwertszeit:

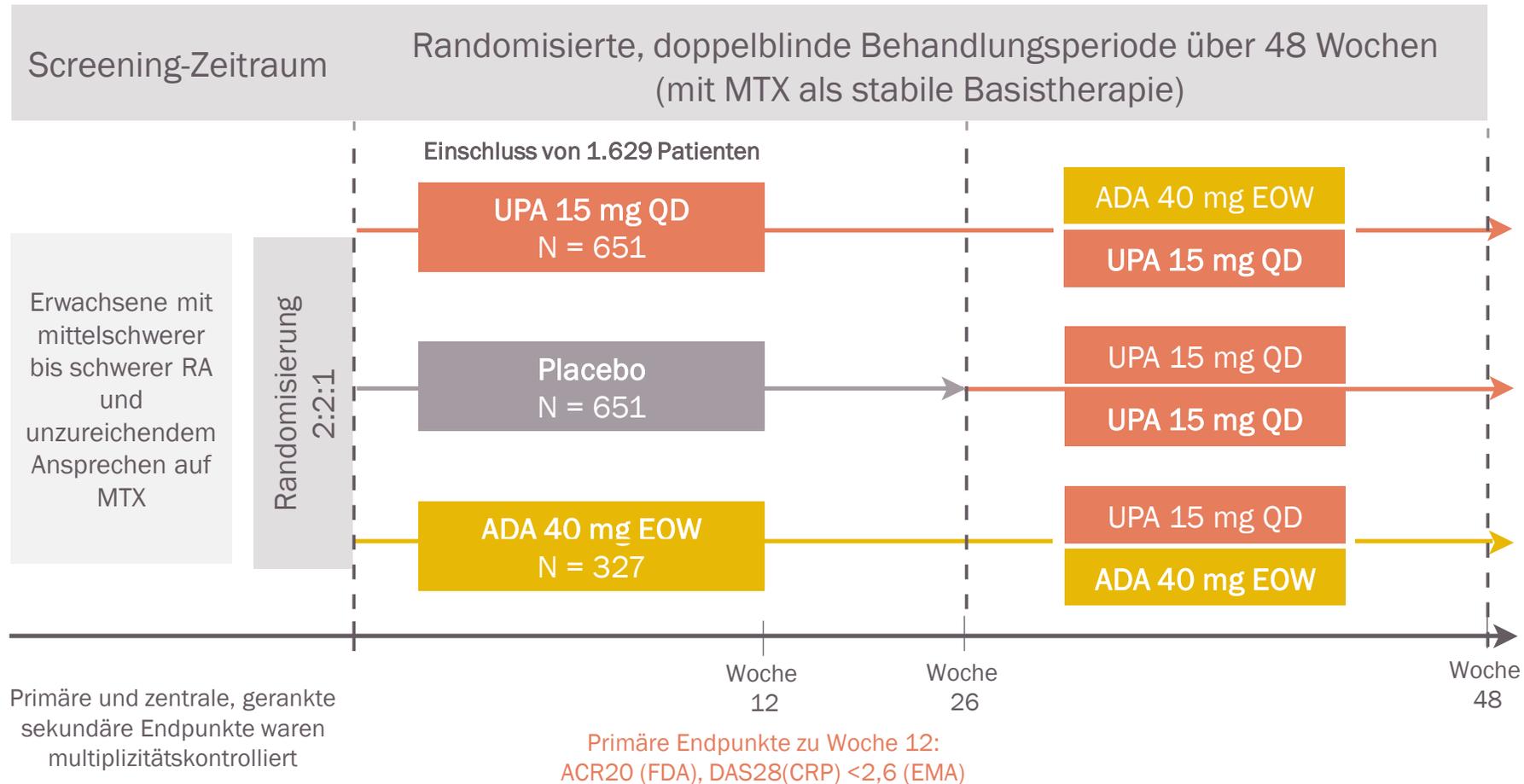
Dies kann ein Vorteil sein bei:

- Infektionen
- Toxizität
- Interventionen
- Therapiewechsel
- Geplanter Schwangerschaft



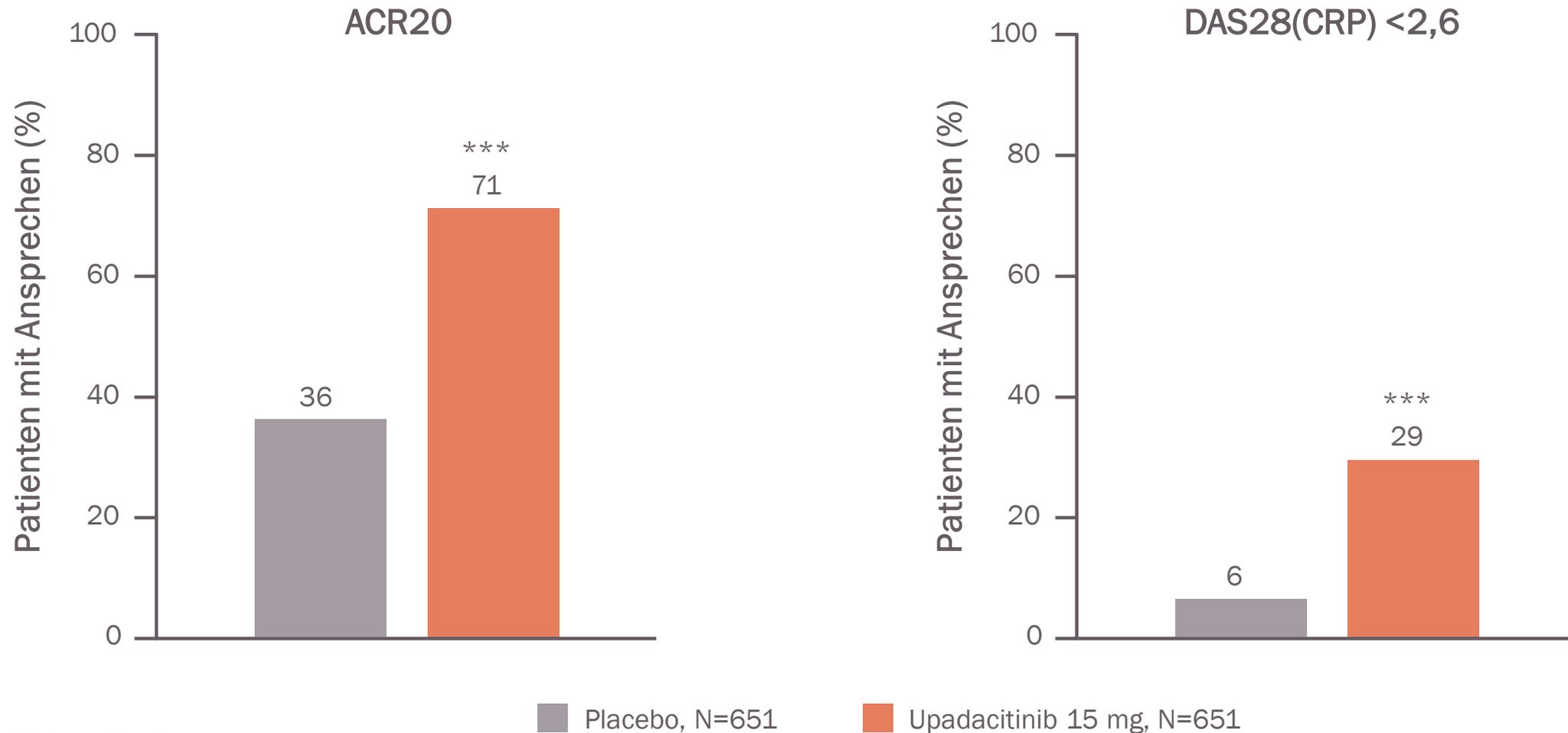
© pixabay/confused_me

SELECT-COMPARE: Studiendesign



ACR20: American College of Rheumatology Definition 20 % Verbesserung, ADA: Adalimumab, CRP: C-reaktives Protein, DAS28: Disease Activity Score 28, EMA: European Medicines Agency, EOW: alle zwei Wochen, FDA: Food and Drug Administration, MTX: Methotrexat, QD: einmal täglich, RA: Rheumatoide Arthritis, UPA: Upadacitinib

SELECT-COMPARE: Primäre Endpunkte zu Woche 12 (NRI)

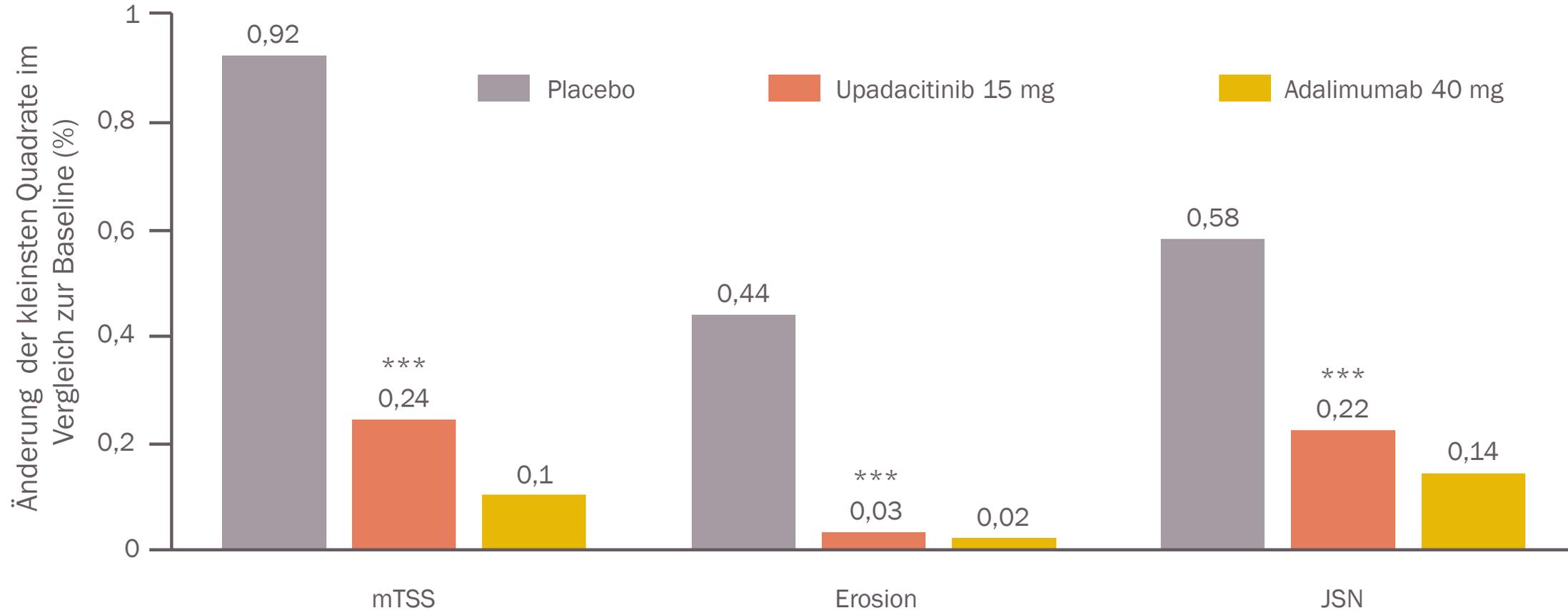


*** p<0,001 vs. Placebo

ACR20: American College of Rheumatology Definition 20 % Verbesserung, DAS28(CRP): Disease Activity Score mit 28 Gelenken und C-reaktivem Protein, NRI: Non-Responder Imputation

Modifiziert nach Fleischmann et al. Arthritis Rheumatol 2019;71(11):1788-1800. doi: 10.1002/art.41032.

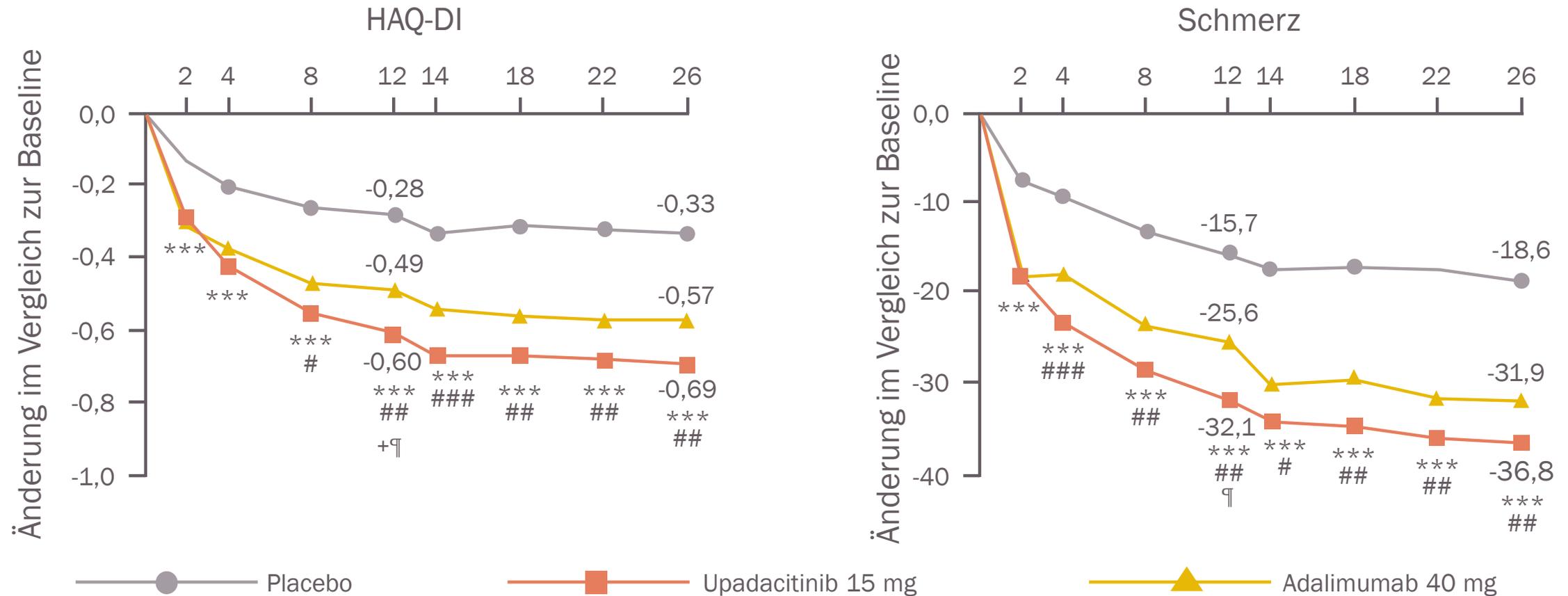
SELECT-COMPARE: Inhibition der radiologischen Progression zu Woche 26



** p<0,01, *** <0,001 jeweils vs. Placebo

mTSS: *modified Total Sharp Score*, JSN: *Joint Space Narrowing*

SELECT-COMPARE: Veränderungen in HAQ-DI und Schmerz



** p<0,01, ***< 0,001 jeweils vs. Placebo

#p<0,05, ## <0,01 und ### <0,001 jeweils vs. Adalimumab

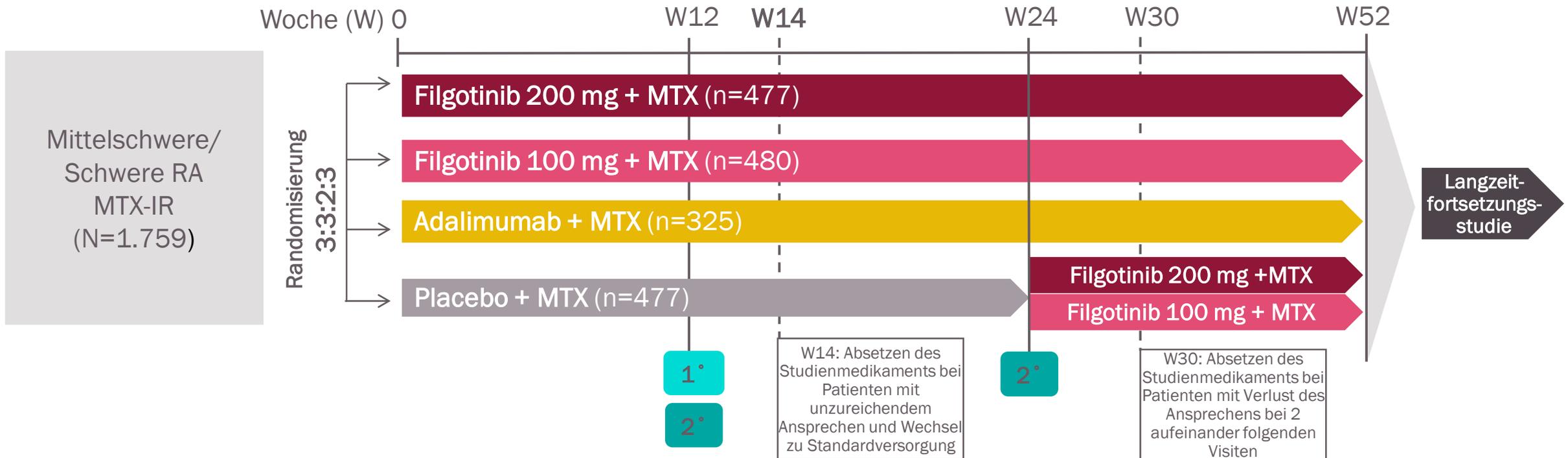
+ = Vergleich zwischen Upadacitinib und Placebo kontrolliert auf Multiplizität

¶ = Vergleich zwischen Upadacitinib und Adalimumab kontrolliert auf Multiplizität

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index

FINCH1 (FILGO in MTX-IR): Studiendesign

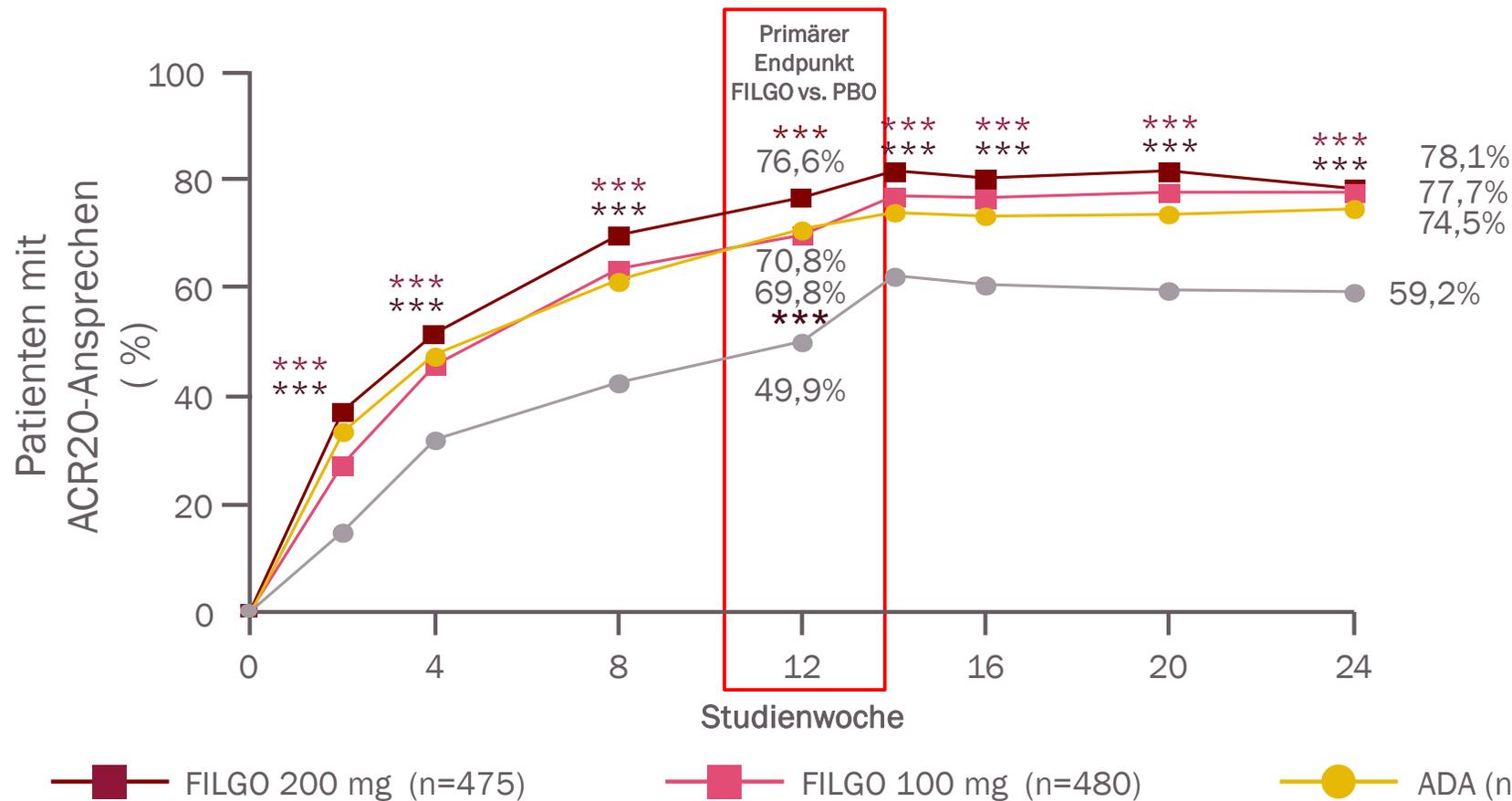
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA und unzureichendem Ansprechen auf MTX



- **Ziel:** Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib bei Patienten mit RA und unzureichendem Ansprechen auf MTX
- **Primärer Endpunkt:** ACR20-Ansprechen zu Woche 12
- **Zentrale sekundäre Endpunkte:** DAS28(CRP) ≤ 3,2 und DAS28(CRP) < 2,6 zu Woche 12, Änderung des HAQ-DI-Score zu Woche 12 und Änderung des mTSS zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline

ACR20: American College of Rheumatology Definition 20 % Verbesserung, DAS28(CRP): Disease Activity Score mit 28 Gelenken und C-reaktivem Protein, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, IR: unzureichendes Ansprechen, mTSS, modified Total Sharp Score; MTX: Methotrexat; RA: Rheumatoide Arthritis

FINCH1 Primärer Endpunkt: ACR20-Ansprechen zu Woche 12



Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine Überlegenheit von FILGO 200 mg gegenüber PBO hinsichtlich des ACR20-Ansprechens zu Woche 12.

Gruppe	Woche 12 n/N
FILGO 200	364/475
FILGO 100	335/480
ADA	230/325
PBO	237/475

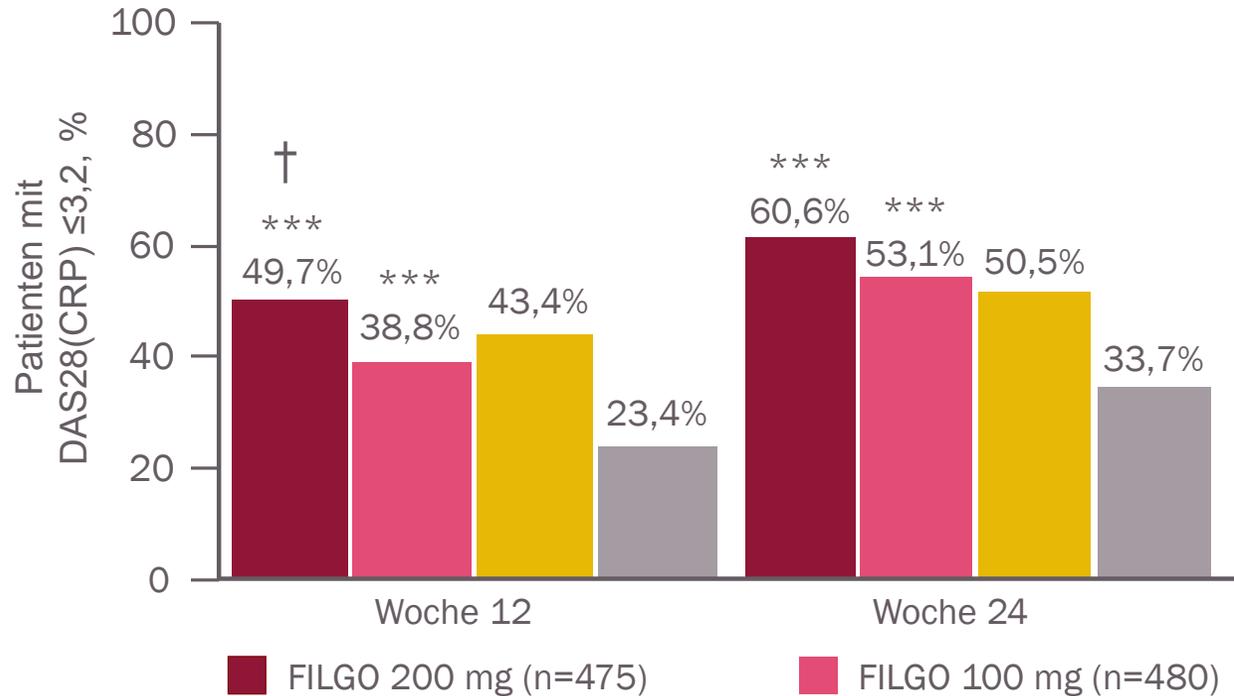
*** $p < 0,001$ für FILGO vs. PBO; nur die Daten für den primären Endpunkt sind multiplizitätskontrolliert, alle anderen Signifikanz-Angaben sind nominal, Gesamtanalyse (NRI)

ACR20: American College of Rheumatology Definition 20 % Verbesserung, ADA: Adalimumab, FILGO: Filgotinib, IR: unzureichendes Ansprechen, MTX: Methotrexat, NRI: Non-Responder Imputation, PBO: Placebo

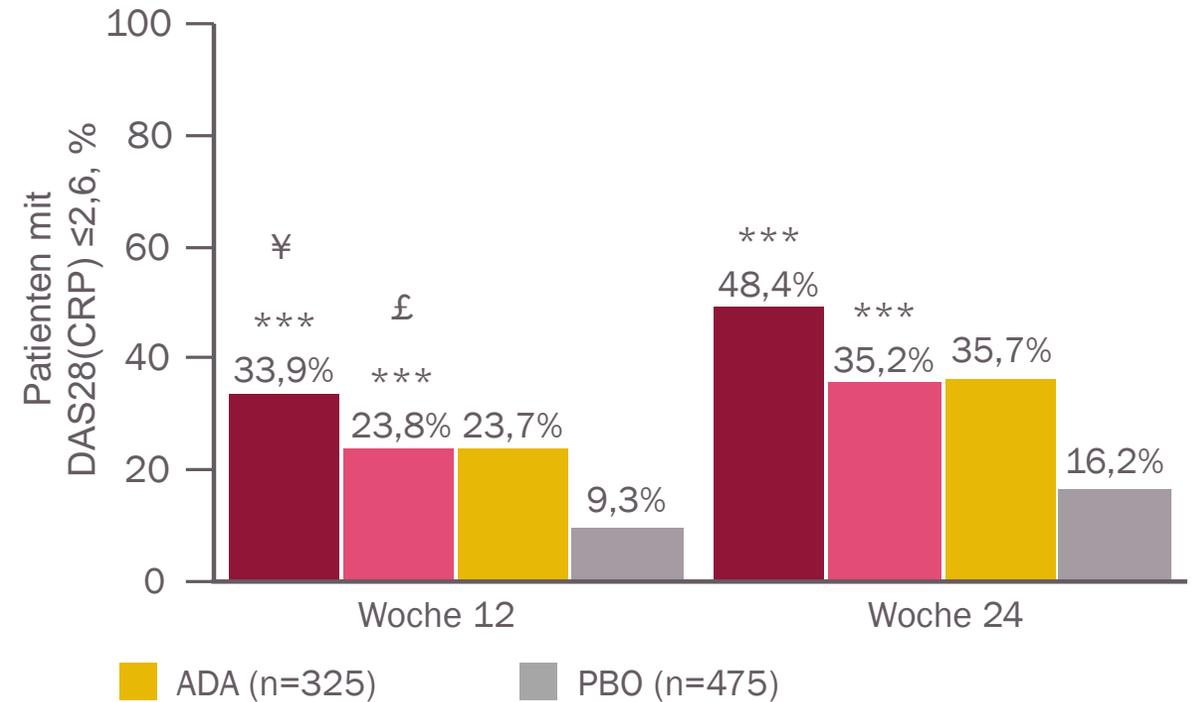
Modifiziert nach Combe et al. EULAR 2019, LB0001.

FINCH1: Niedrige Krankheitsaktivität und klinische Remission zu Woche 12 & 24

Niedrige Krankheitsaktivität (LDA)



Klinische Remission



FILGO 200 mg war ADA zu Woche 12 nicht unterlegen (basierend auf DAS28(CRP)≤3,2) ‡.

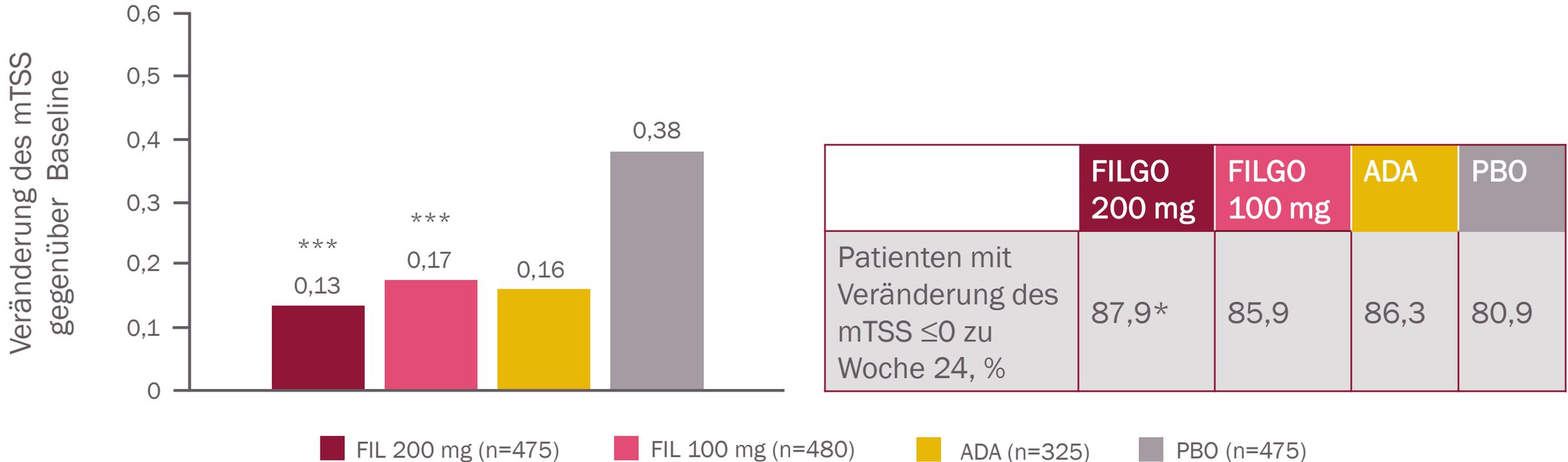
FILGO 200 mg war ADA zu Woche 12 überlegen (basierend auf DAS28(CRP)<2,6) §.

*** $p < 0,001$ für FILGO vs. PBO; † $p < 0,001$ für FILGO vs. ADA Nicht-Unterlegenheitstest; ‡ Nominal $p < 0,01$ für FILGO vs. ADA Nicht-Unterlegenheitstest; § Nominal $p < 0,01$ für FILGO vs. ADA Überlegenheitstest

Gesamtanalyse (NRI); Niedrige Krankheitsaktivität (LDA): DAS28-CRP $\leq 3,2$; Klinische Remission: DAS28-CRP $< 2,6$
 ADA: Adalimumab; DAS28-CRP: Disease Activity Score für 28 Gelenke mit C-reaktivem Protein, FILGO: Fligotinib, IR: unzureichendes Ansprechen,
 MTX: Methotrexat, NRI: Non-Responder Imputation, PBO: Placebo

Modifiziert nach Combe et al. EULAR 2019, LB0001.

FINCH1: Veränderung des mTSS im Vergleich zur Baseline zu Woche 24



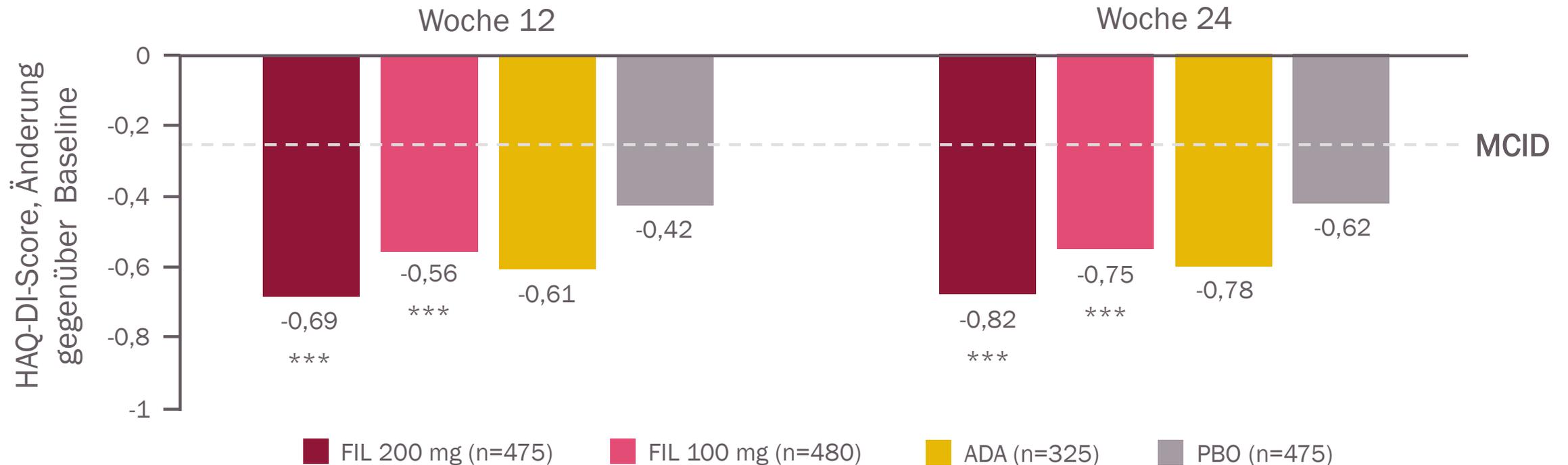
Zu Woche 24 zeigte FILGO in beiden Dosierungen eine signifikante Hemmung der Progression struktureller Schäden, gemessen an der Veränderung des mTSS im Vergleich zu PBO gegenüber der Baseline.

*** $p < 0,001$ für FILGO vs. PBO; * $p = 0,009$ für FILGO vs. PBO; Gesamtanalyse (MMRM)

ADA: Adalimumab, FILGO: Filgotinib, IR: unzureichendes Ansprechen, MMRM: *Mixed effect model repeat measurement*; mTSS, *modified Total Sharp Score*; MTX: Methotrexat, PBO: Placebo

Modifiziert nach Combe et al. EULAR 2019, LB0001.

FINCH1: Veränderung im HAQ-DI von Baseline zu Woche 12 & 24

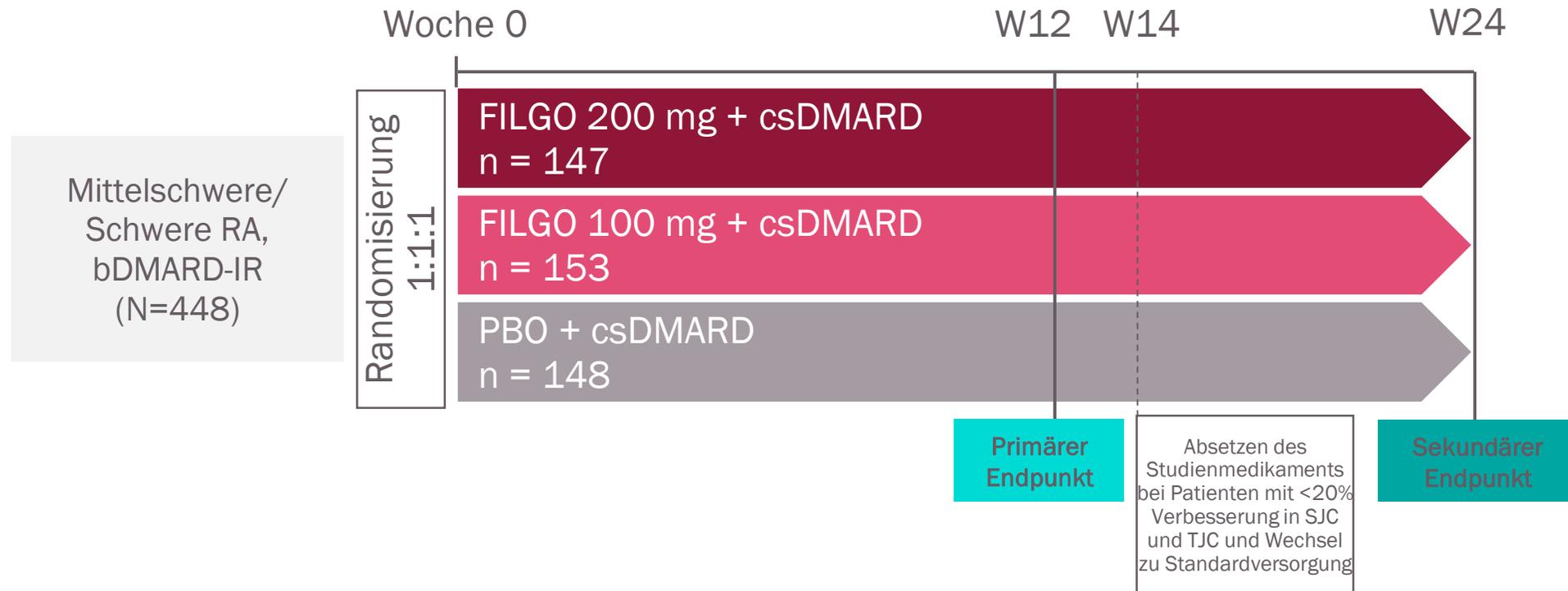


Patienten erreichten unter beiden Dosierungen von FILGO signifikante, klinisch bedeutsame Veränderungen im HAQ-DI zu Woche 12.

*** $P < 0,001$ für FILGO vs PBO; Gesamtanalyse (MMRM)

ADA: Adalimumab; FILGO: Filgotinib; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; IR: unzureichendes Ansprechen, MCID: *Minimal clinically important difference*, MMRM: *mixed effect model repeat measurement*, MTX: Methotrexat, PBO: Placebo

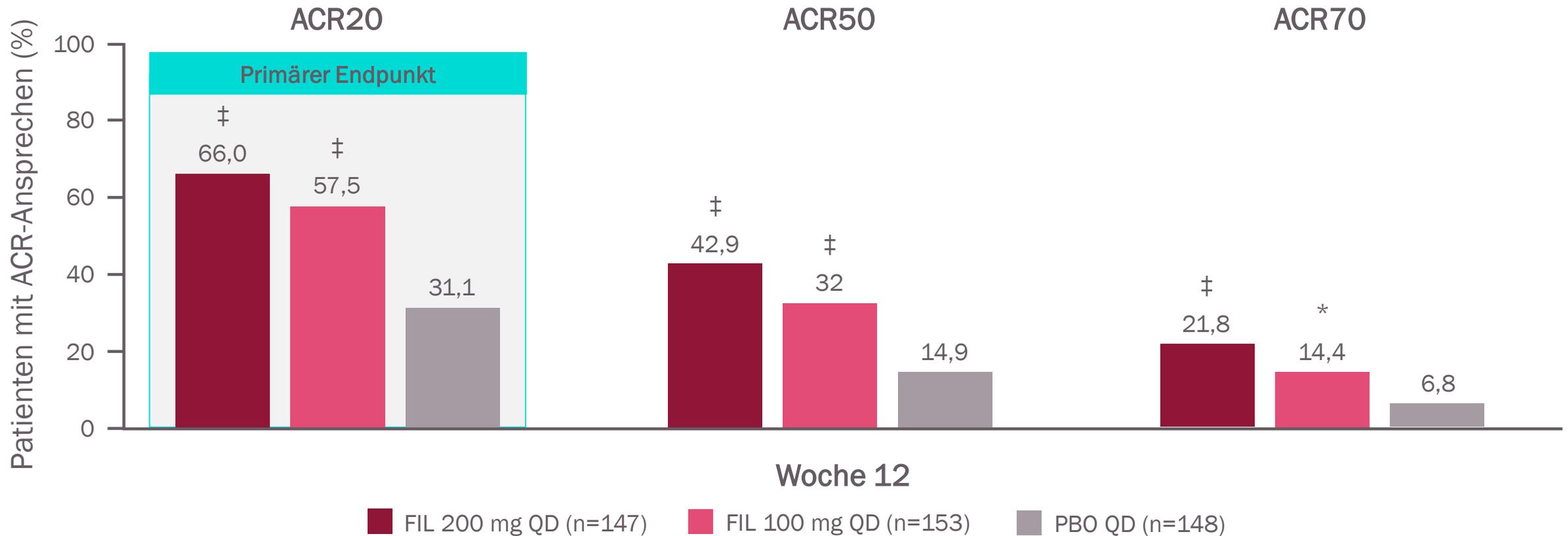
FINCH2 (FILGO in bDMARD-IR): Studiendesign



Ziel:

- Evaluation der Wirksamkeit von Filgotinib (FILGO) vs. Placebo (PBO) bei der Behandlung von Anzeichen und Symptomen der RA in einer Behandlungs-refraktären Population
- Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von FILGO

FINCH2: ACR 20/50/70 zu Woche 12 (NRI)



Bei Patienten mit aktiver RA und bDMARD-IR waren FILGO 200 mg und 100 mg dem PBO überlegen.

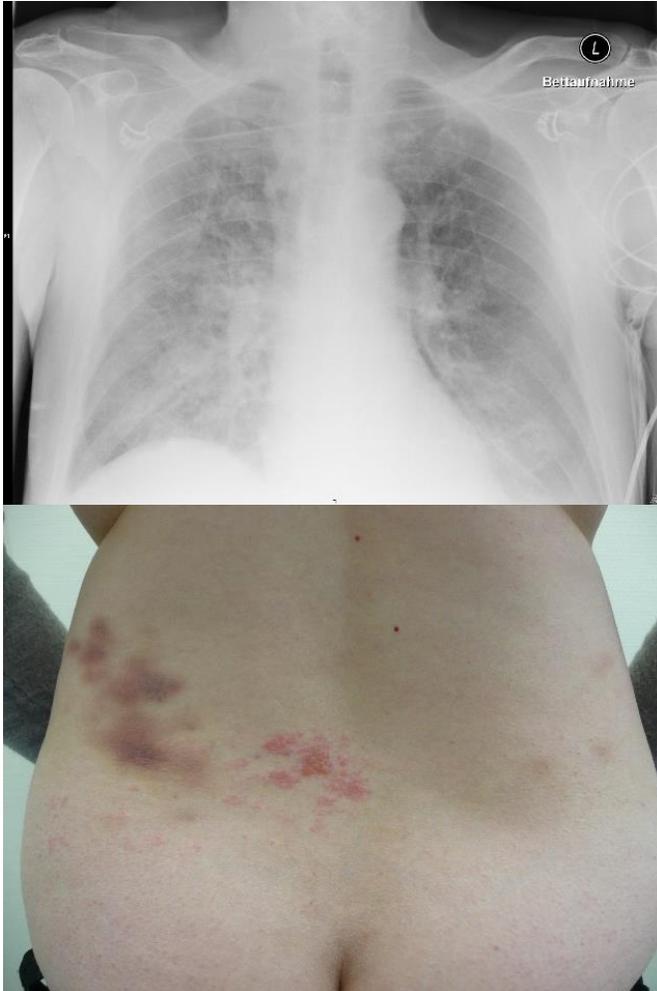
‡p≤0,001 vs. PBO; *p≤0,05 vs. PBO

ACR20/50/70%, American College of Rheumatology Definition 20/50/70% Verbesserung; bDMARD: biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, FILGO: Filgotinib, IR: unzureichendes Ansprechen, NRI: Non-Responder Imputation, PBO: Placebo, QD: einmal täglich, RA: Rheumatoide Arthritis

Modifiziert nach Genovese et al. *JAMA*. 2019;322(4):315-325;(suppl 3)eTable 3.

Sicherheitsprofile der JAK-Inhibitoren

Präventive Maßnahmen^{1,2}



- Screening-Prozeduren vor Einleitung (Hepatitis, Tuberkulose, Ig-Spiegel)
- Regelmäßige klinische und laborchemische Untersuchungen
- Beratung zu Infektionsrisiko und Impfung (inkl. Herpes Zoster*)
- Beratung zu peri- und operativem Management

*Impfung zugelassen für Personen ab 50 Jahren bzw. bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Herpes Zoster ab 18 Jahren

Sicherheitsprofile der JAK-Inhibitoren¹

	Tofacitinib	Baricitinib	Filgotinib	Upadacitinib
Schwere Infekte	2,7 (2,5-3,9)	2,9 (2,5-3,4)	-	-
Herpes Zoster*	3-4	-	-	-
Hämatologische Veränderungen (Mittelwert ± SD)				
Hämoglobin (g/dl)	+0,47 +0,05 (5 mg) +0,28 +0,05 (10 mg)	-0,17	Erhöht	Vermindert bei hoher Dosis
Neutrophile (x10 ³ /mm ³)	-1,09 +0,1 (5 mg) -1,49 +0,1 (10 mg)	-1,08 +0,07	Vermindert	Vermindert
Lymphozyten (x10 ³ /mm ³)	-0,24 +0,03 (5 mg) -0,36 +0,03 (10 mg)	-0,01 (2 mg) -0,05 (4 mg)	Selten vermindert	Vermindert
Thrombozyten	Vermindert	Erhöht, meist transient über erste 2 bis 3 Wochen	Vermindert	k.A.
GI-Perforationen	0,11 (0,07-0,17)	0,05 (0,01-0,13)	-	-
TVT/LAE	Warnung für 2-mal 10 mg	0,5 (0,3-0,7)	-	-

*Herpes Zoster ist eine bekannte Nebenwirkung bei JAK-Inhibitoren

Angaben als Inzidenzrate auf 100 Patientenjahre mit 95% KI (Konfidenzintervall), Laborresultate als Mittelwert ± SD (Standardabweichung)

k.A.: keine Angaben; GI-Perforationen: Gastrointestinale Perforationen, MTX: Methotrexat, TVT/LAE: tiefe Beinvenenthrombose/
Lungenarterienembolie

Sicherheitsprofile der JAK-Inhibitoren¹

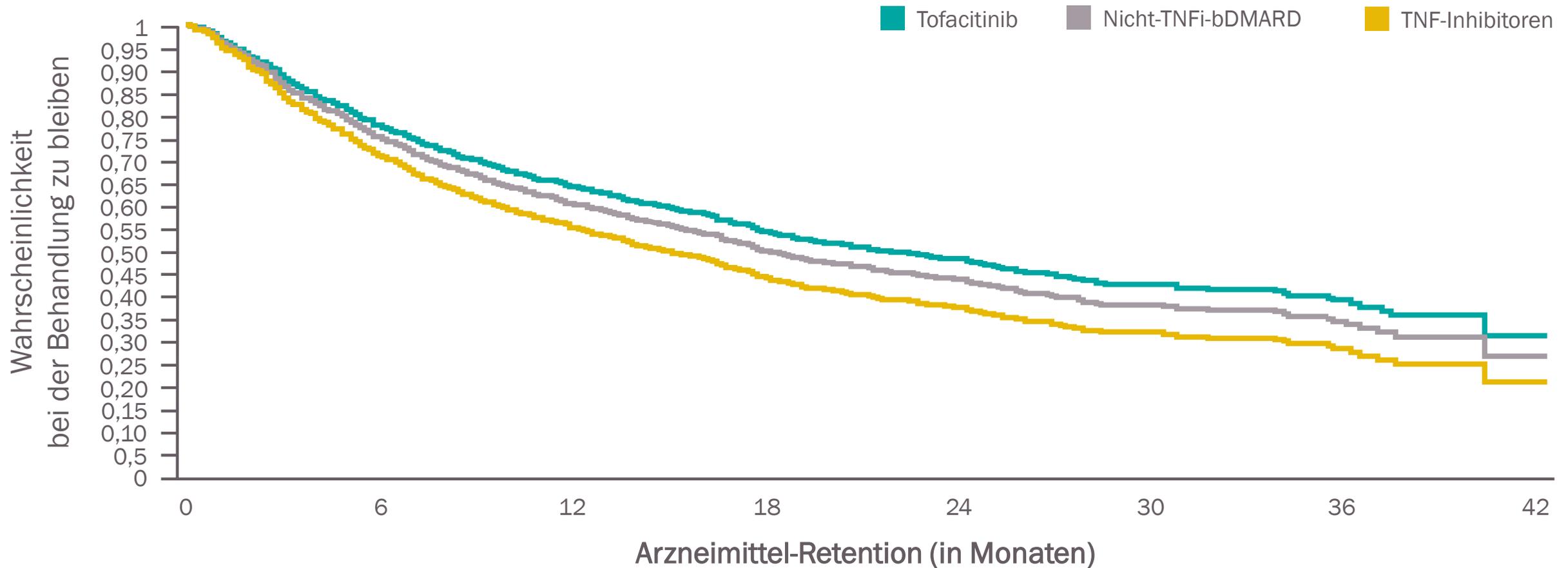
	Tofacitinib	Baricitinib	Filgotinib	Upadacitinib
<i>Metabolische Veränderungen</i>				
Transaminasen	Erhöht	Erhöht	Erhöht	Erhöht
Cholesterol	Erhöht	Erhöht	Erhöht	Erhöht
Kreatinkinase (CK)	Erhöht	Erhöht	k.A.	Erhöht
Kreatinin	Erhöht	Erhöht	Erhöht	Erhöht
<i>Malignome</i>	0,9 (0,8-1)	0,8 (0,6-1,0)	-	-
<i>Lymphome</i>	0,1 (0,1-0,2)	0,09 (0,03-0,19)	-	-
<i>NMSC</i>	0,6 (0,5-0,7)	0,4 (0,2-0,5)	-	-

Angaben als Inzidenzrate auf 100 Patientenjahre mit 95% KI (Konfidenzintervall)

k.A.: keine Angaben, MTX: Methotrexat, NMSC: „non melanoma skin cancer“

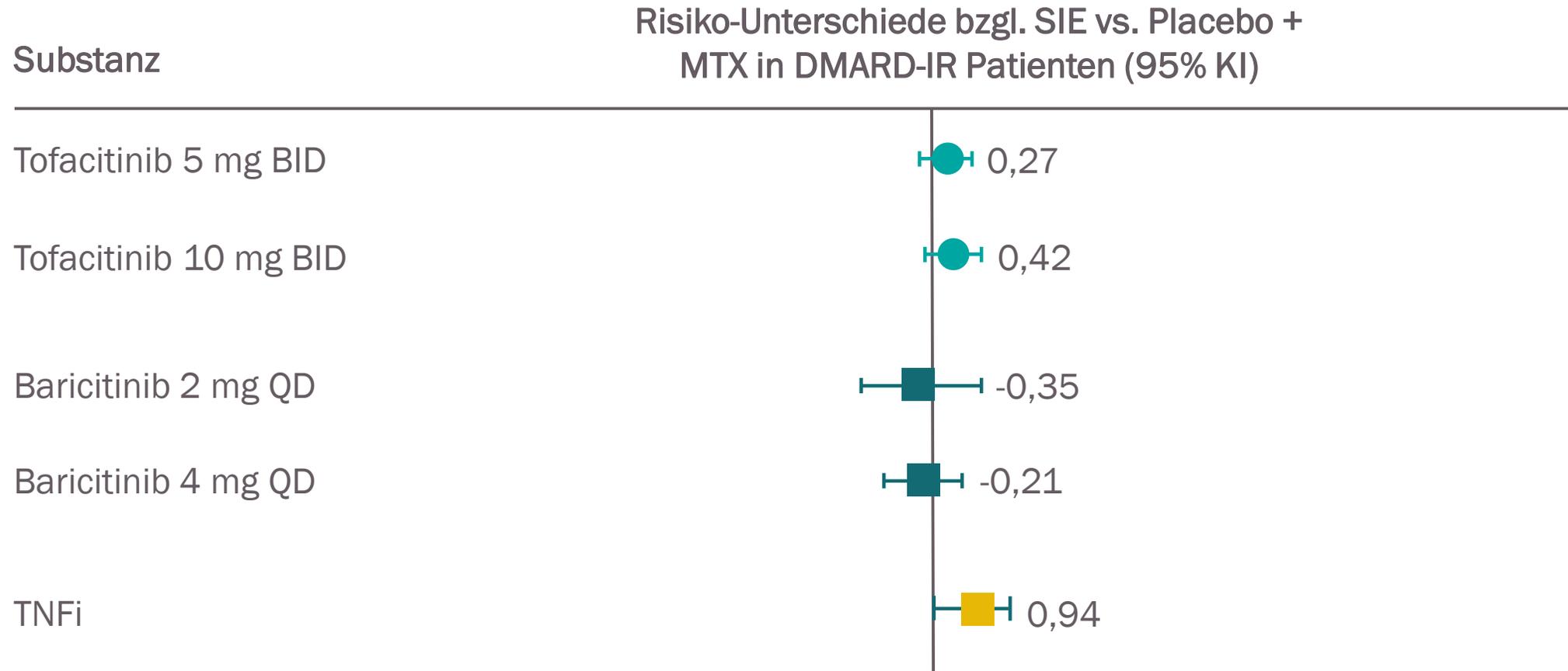
1. Modifiziert nach Alten et al. Z Rheumatol 2020;79(3):241-54.

Retention von Tofacitinib im Schweizer-Register



Retentionsrate von Tofacitinib ist vergleichbar zu anderen bDMARD.

Auftreten von schwerwiegenden Infektionen unter JAK-Inhibitoren



Vergleich von Tofacitinib, Baricitinib und TNF-Blockern gegenüber Placebo bzw. MTX in Studien.

BID: zweimal täglich, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SIE: *serious infection event*, TNFi: *Tumour necrosis factor inhibitor*, QD: einmal täglich

Infektionen unter Tofacitinib (bis zu 9,5 Jahre *Follow-up*)

Inzidenz pro 100 Patientenjahre	Inzidenzrate von Infektionen mit speziellem Interesse (95% KI, <i>Follow-up</i> bis zu 8,5 Jahren ¹)			9,5-Jahres-Update ²
	Durchschnittlich TOFA 5-mg BID ^a (N=2.239)	Konstant TOFA 5-mg BID ^b (N=2.342)	Alle TOFA-Dosierungen (N=6.194)	
Schwere Infektionen (n=527) ^c	3,1 (2,7-3,5)	2,3 (1,8-2,8)	2,7 (2,5-3,0)	2,5 (2,3-2,7) (n=576)
Herpes Zoster (nicht schwer und schwer; n=703)	3,8 (3,3-4,3)	3,5 (2,9-4,1)	3,9 (3,6-4,2)	3,6 (3,4-3,9) (n=782)
Tuberkulose (n=36)	0,1 (0,07-0,3)	0,08 (0,02-0,2)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,2) (n=38)

^aDurchschnittliche Dosierung basiert auf der durchschnittlichen Tagesdosis (Patienten mit <15 mg/Tag wurden der 5-mg-BID-Gruppe zugeordnet; Patienten mit ≥15 mg/Tag wurden der 10-mg-BID-Gruppe zugeordnet)

^bKonstante Dosierung ohne vorherige Exposition zu Tofacitinib oder Adalimumab im Studienverlauf; Patienten mit Dosiswechseln wurden nicht in die Gruppe eingeschlossen

^cDefinitionsgemäß erforderliche Hospitalisierung oder parenterale antimikrobielle Therapie oder anderweitige Erfüllung von SUE-Kriterien

Erhöhtes kardiovaskuläre Risiko bei entzündlichen Erkrankungen



© Feist

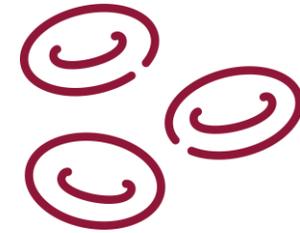
Psoriasis und/oder entzündliche Arthritis



© Feist

Zusätzliche Risikofaktoren für VTE

Alter, Geschlecht, Krebs, Hospitalisierung, Gelenkersatz-Operation, orale Glukokortikoide, NSAR, Fettleibigkeit, Rauchen, COPD, chronische Nierenerkrankungen usw.



Venöse Thromboembolie

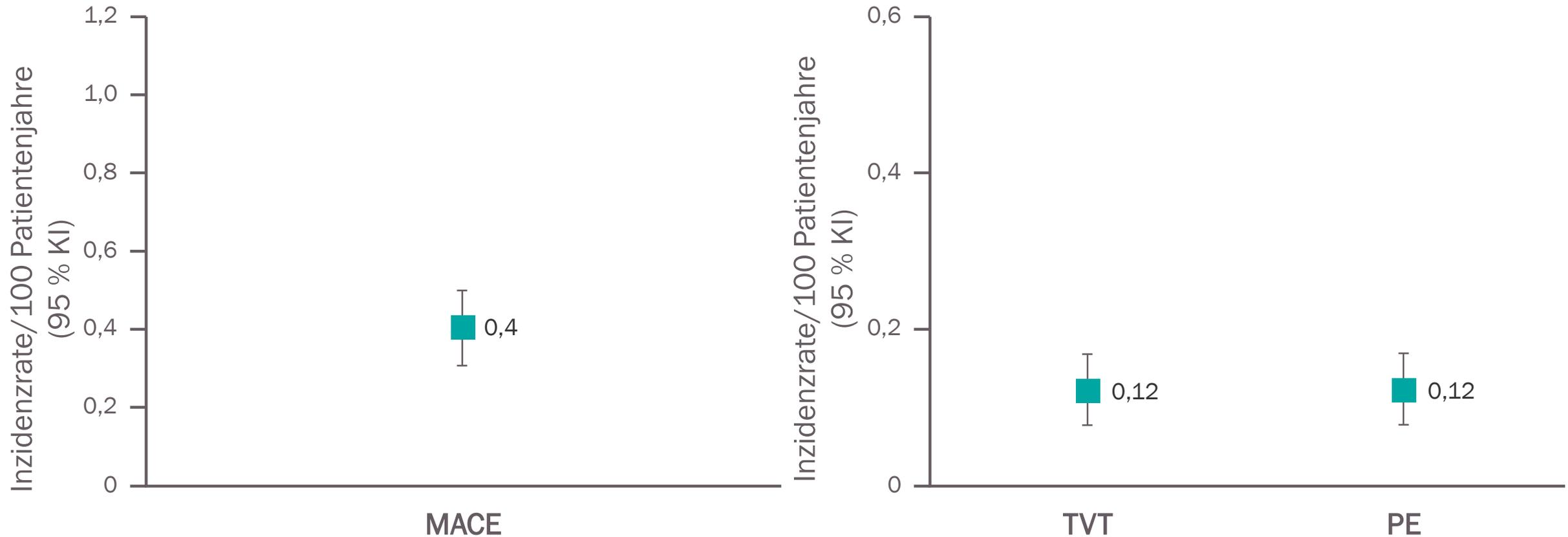
Inflammatorische Zytokine

Vermehrte Adhäsionsmoleküle

Zirkulierende Mikropartikel

Prothrombotischer Zustand

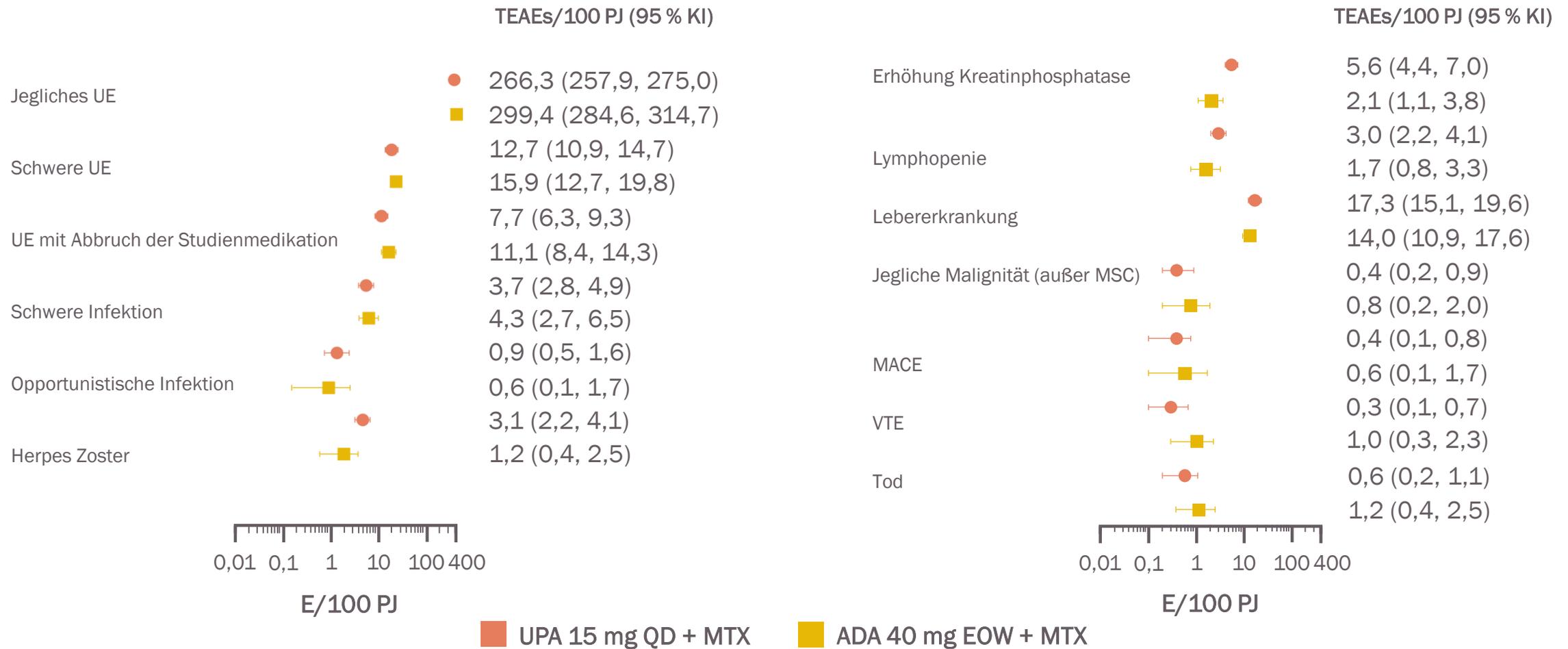
Inzidenz von kardio-vaskulären Ereignissen unter Tofacitinib über 9,5 Jahre



TVT: Tiefe Venenthrombose, KI: Konfidenzintervall, MACE: *Major Adverse Cardiovascular Event*, n/N: Anzahl der Patienten mit Ereignissen/Gesamtanzahl der Patienten, PE: Pulmonale Embolie

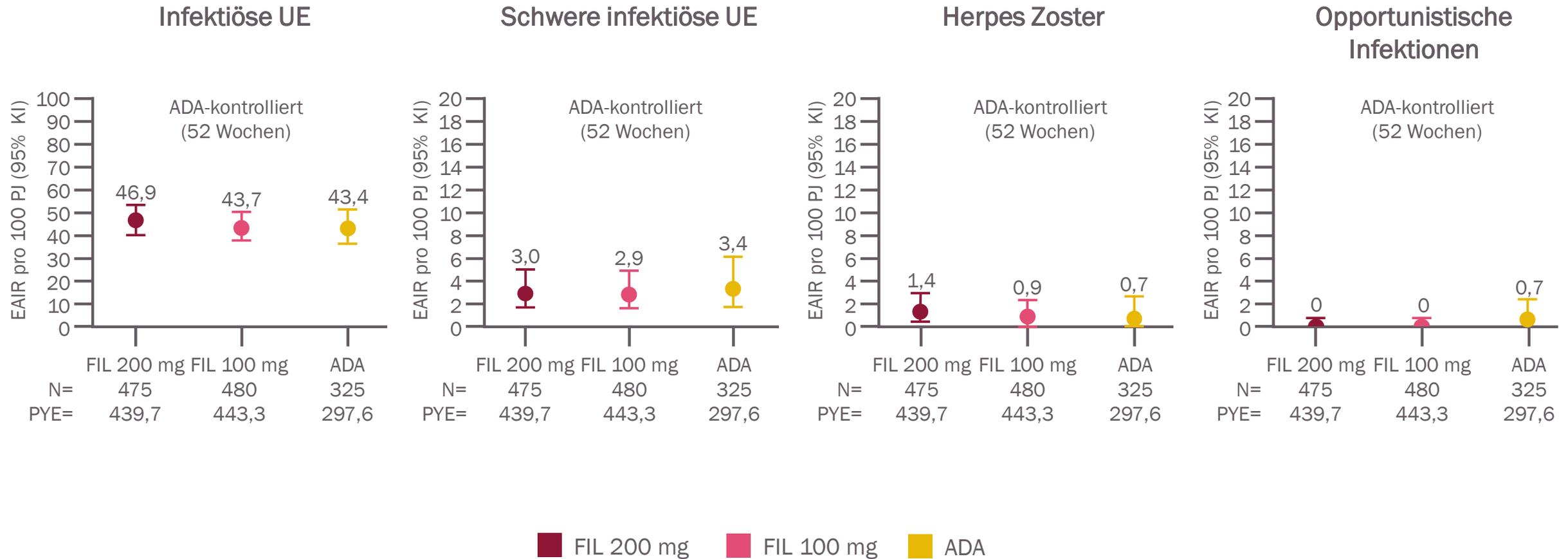
Modifiziert nach Cohen et al. Arthritis Rheumatol 2018;70(suppl 10), #963.

Langanhaltende Sicherheit von Upadacitinib



E: Ereignisse, EOW: alle zwei Wochen, KI: Konfidenzintervall, MACE: *Major Adverse Cardiovascular Event*, MTX: *Methotrexat*, PJ: Patientenjahre, TEAE: Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, VTE: Venöse Thromboembolie, UE: Unerwünschtes Ereignis

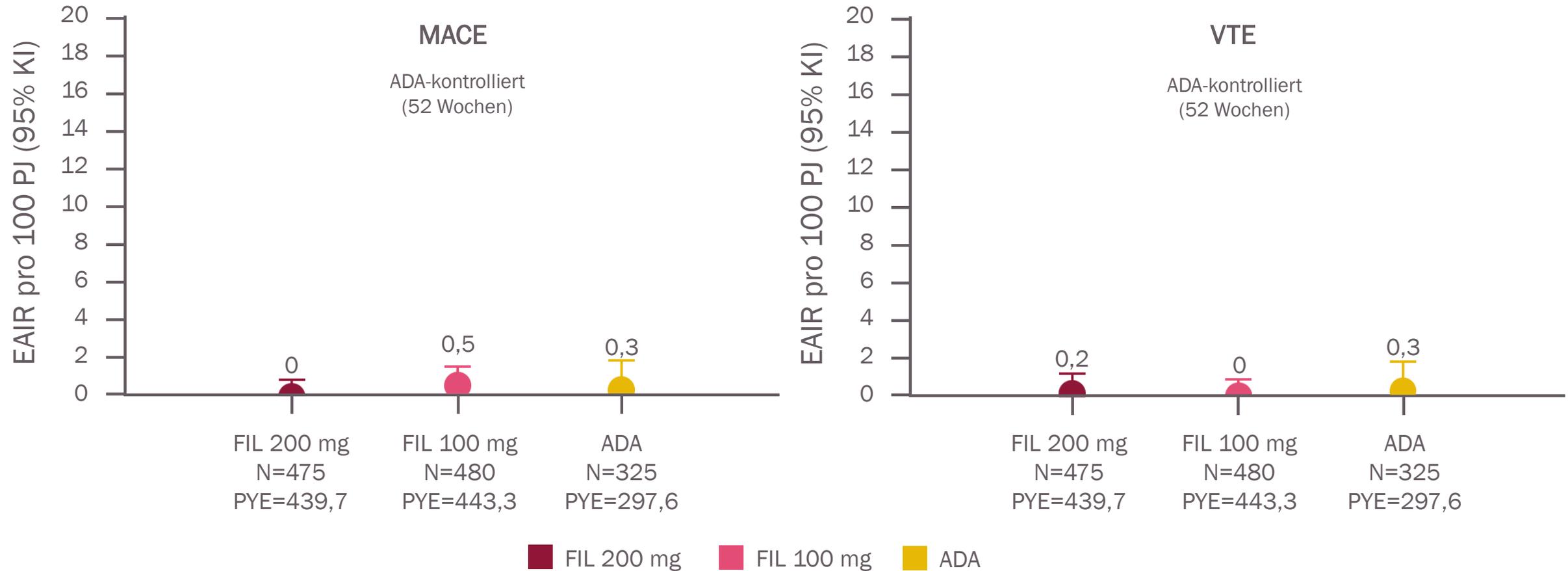
Inzidenzraten von Infektionen im ADA-kontrollierten Analyse-Set



EAIR: *Exposure-Adjusted Incidence Rate*, FIL: Filgotinib, ADA: Adalimumab, PJ: Patientenjahre, UE: unerwünschtes Ereignis, PYE: *Patient-Years Experience*

Modifiziert nach Genovese MC et al. EULAR 2020 Abstract THU0202 (Posterpräsentation).

MACE- und VTE-Inzidenzraten im ADA-kontrollierten Analyse-Set



MACE: Major Adverse Cardiovascular Event, UE: Unerwünschtes Ereignis, FIL: Filgotinib, ADA: Adalimumab, VTE: Venöse Thromboembolie, EAIR: Exposure-Adjusted Incidence Rate, PJ: Patientenjahre, PYE: Patient-Years Experience

Zusammenfassung

Für die Behandlung der RA sind die JAKi Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und seit kurzem Filgotinib zugelassen.

Die JAKi können in Kombination mit csDMARD (meist MTX) oder als Monotherapie eingesetzt werden.

Es bestehen geringe Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den JAKi, die bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollten.

Es werden *Real-World*-Daten benötigt, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der JAKi in der RA-Therapie zu bestätigen.

Impressum

Referenten

Prof. Dr. med. Bimba Hoyer
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Innere Medizin I, Sektion für Rheumatologie
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
E-mail: Bimba.Hoyer@uksh.de

Prof. Dr. med. Eugen Feist
Chefarzt der Klinik für Rheumatologie
Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern GmbH
Klinik für Rheumatologie
Sophie-von-Boetticher Straße 1
39245 Vogelsang
E-mail: Eugen.Feist@helios-gesundheit.de

Redaktion

Dr. Martina Reitz, KW MEDIPOINT, Bonn

Layout

Cristina Garrido/Lisa Sander, KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter

MedLearning AG, München
cme.medlearning.de

Sponsor

Mit freundlicher Unterstützung der Gilead Sciences
(KW MEDIPOINT: 16.858 € + MedLearning: 8.750 €).
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte
Fortbildung.