

Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit dem Januskinase-Inhibitor Baricitinib

Volker Bartsch

Mit Expertenkommentar von Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner,
Kerckhoff-Klinik GmbH, Bad Nauheim

ZUSAMMENFASSUNG

Eine frühe, aggressive, auf das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer klinischen Remission abzielende Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) gilt heute als *lege artis*. Ein häufiges Problem ist allerdings, dass die Patienten auf ein konventionelles synthetisches DMARD (csDMARD) wie etwa Methotrexat (MTX) unzureichend oder nicht ausreichend lange ansprechen oder die Therapie nicht vertragen. Dann muss möglichst rasch auf ein DMARD mit anderem Wirkungsmechanismus umgestellt werden. Mit Baricitinib steht als Alternative zu den biologischen DMARDs wie etwa den TNF α -Inhibitoren (TNFi) eine gleichwertige, wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Baricitinib ist ein oral verabreichbarer kleinmolekularer Hemmstoff der Januskinasen JAK1 und JAK2. Über den JAK-STAT-Signalweg verläuft die Signalgebung einer ganzen Familie von Rezeptoren entzündungsvermittelnder Zytokine, sodass Baricitinib möglicherweise einen breiteren antirheumatischen Wirkansatz realisiert als die bDMARDs. Im vorliegenden Review werden die klinischen Ergebnisse aus den vier Phase-III-Schlüsselstudien mit Baricitinib bei verschiedenen Populationen von RA-Patienten sowie die Daten aus einer Langzeit-Verlängerungsstudie und einer gepoolten Sicherheitsanalyse vorgestellt. In der Phase-III-Studie RA-BUILD wurde Baricitinib in den Dosierungen 4 mg/Tag und 2 mg/Tag an bDMARD-naiven Patienten, die auf mindestens ein csDMARD unzureichend angesprochen hatten oder die Therapie nicht toleriert hatten, mit Placebo verglichen. In RA-BEAM war die Zielpopulation ähnlich, hier wurde Baricitinib 4 mg/Tag jedoch direkt („Head-to-Head“) mit dem TNFi Adalimumab sowie Placebo, jeweils in Kombination mit MTX, verglichen. In RA-BEACON waren die Patienten bereits deutlich intensiver, d. h. bereits mit einem oder mehreren bDMARDs, vorbehandelt; verglichen wurde in dieser Population Baricitinib in beiden Dosierungen mit Placebo. RA-BEGIN schließlich deckte Patienten mit RA ab, die noch gar kein csDMARD oder allenfalls für ganz kurze Zeit MTX erhalten hatten.¹ Baricitinib 4 mg/Tag erwies sich beim primären Endpunkt, der ACR20-Ansprechrates nach 12 bzw. 24 Wochen, signifikant wirksamer als Placebo und die aktiven Vergleichstherapien. Die überzeugende Wirksamkeit von Baricitinib zeigte sich auch bei einem breiten Spektrum sekundärer klinischer Endpunkte und PROs („patient-reported outcomes“). Die subjektive Besserung unter Behandlung mit Baricitinib war oft schon früh im Therapieverlauf nachweisbar und hielt bis zum Studienende nach 24 bzw. 52 Wochen an. In der Langzeit-Verlängerungsstudie bestätigte sich schließlich ein ganz zentraler Befund der Einzelstudien, wonach Baricitinib nämlich das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkerosion signifikant verlangsamt. In der gepoolten Analyse der Sicherheitsdaten aus 8 Studien war die Häufigkeit der meisten unerwünschten Ereignisse unter Baricitinib denen mit Placebo vergleichbar. Ein erhöhtes Infektionsrisiko, das auch von anderen DMARDs bekannt ist, sollte allerdings beachtet werden. Insgesamt erwies sich Baricitinib in den klinischen Studien als wirksames und im Allgemeinen gut verträgliches Medikament, das für viele RA-Patienten eine Therapieoption sein kann, wenn die vorausgegangene Behandlung mit konventionellen oder biologischen DMARDs unbefriedigend verlaufen ist.

Schlüsselwörter: Rheumatoide Arthritis, Baricitinib, JAK-STAT-Signalweg, Januskinasen, Januskinase-Inhibitoren, RA-BUILD, RA-BEAM, RA-BEACON, RA-BEGIN, RA-BEYOND, Wirksamkeit, Sicherheit, PROs.

¹ DMARD-naive Patienten sind nicht in die Zulassung eingeschlossen; die Ergebnisse der RA-BEGIN-Studie bei MTX-naiven Patienten unterstützen die Anwendung von Baricitinib bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf oder einer Unverträglichkeit gegen andere DMARDs.

Abkürzungen

ACR20/50/70	American College of Rheumatology 20% / 50% / 70% Response
AE	unerwünschtes Ereignis („adverse event“)
bDMARD	biologisches DMARD
CCP	zyklisches zitruilliniertes Peptid
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD
CTCAE	National Institutes of Health Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAS28	Disease Activity Score für 28 Gelenke
DAS28-(hs)CRP	DAS28 auf Basis des (hochsensitiven) CRP
DAS28-ESR	DAS28 auf Basis der Blutsenkungsgeschwindigkeit
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
JAK	Januskinase
LE	lineare Extrapolation
LOCD	„observed/last observation carried forward“
LS	„least squares“ (kleinste Abweichungsquadrat- Summe)
MJS	morgendliche Gelenksteifigkeit
vdH-mTSS	modifizierter Total Sharp Score nach van der Heijde
MTX	Methotrexat
NMSC	nichtmelanomartiger Hautkrebs
NRS	numerische Rating-Skala
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
PBO	Placebo
PJ	Patientenjahre
p. o.	peroral
PROs	Patient-reported outcomes (auf Patientenangaben beruhende Endpunkte)
PtGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
RA	rheumatoide Arthritis
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
s. c.	subkutan
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Medical Outcomes Study (MOS) Short Form-36
TEAE	„treatment-emergent adverse event“
TNFi	TNF α -Inhibitor
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
tsDMARD	„targeted synthetic“ DMARD
VAS	visuelle Analogskala
WPAI-RA	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Rheumatoid Arthritis

1. EINLEITUNG

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine schwere entzündliche Erkrankung, bei der das Behandlungsziel gemäß aktueller S2e-Leitlinie stets im Erreichen und der Aufrechterhaltung einer klinischen Remission („treat-to-target“) bestehen sollte (Fiehn *et al.*, 2018). Eine frühe aggressive Therapie verlangsamt die radiologische Progression der RA und verringert das Risiko schwerer Gelenkdestruktionen und einer bleibenden körperlichen Behinderung (Bukhari *et al.*, 2003). Aus diesem Grund ist sofort nach Diagnosestellung eine medikamentöse Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) einzuleiten. Initial wird zumeist Methotrexat (MTX) oder ein anderes konventionelles synthetisches DMARD (csDMARD) gegeben, ergänzt durch ein Glukokortikoid. Für die begleitende Glukokortikoidtherapie wird fallbezogen eine Anfangsdosis von 10–30 mg Prednisolonäquivalent pro Tag empfohlen; die Dosis wird dann innerhalb von 8 Wochen schrittweise auf ≤ 5 mg/Tag reduziert und nach Möglichkeit innerhalb von 3–6 Monaten komplett ausgeschlichen; als Langzeittherapie sollte eine Dosis von 5 mg Prednisolonäquivalent täglich nicht überschritten werden. Wird mit diesem Ansatz das Therapieziel nicht erreicht, können mehrere csDMARDs bzw. bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Kombination eines csDMARD (zumeist MTX) mit einem biologischen DMARD (bDMARD) oder einem „targeted synthetic“ DMARD (tsDMARD) eingesetzt werden. Auch in Fällen, in denen zwei csDMARDs nacheinander nicht zum gewünschten Therapieerfolg geführt haben, ist ein bDMARD oder tsDMARD – möglichst in Kombination mit MTX – angezeigt. Bei weiterhin unzureichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) wird der Wechsel von einem auf ein anderes bDMARD bzw. von einem tsDMARD auf ein bDMARD empfohlen (Fiehn *et al.*, 2018). Kommt MTX als Kombinationspartner nicht in Betracht, liegen für Baricitinib und IL-6-Inhibitoren die besten Monotherapie-Ergebnisse vor (Fiehn *et al.*, 2018).

Der Begriff tsDMARD wurde geprägt, um die gezielt synthetisierten und entwickelten Wirkstoffe mit einem definierten molekularen Angriffspunkt innerhalb der Entzündungskaskade von den „alten“ synthetischen DMARDs mit empirisch begründeter krankheitsmodifizierender Wirkung abzugrenzen (Smolen *et al.*, 2014). Die bislang einzigen in Deutschland zur Behandlung der RA zugelassenen tsDMARDs sind die Januskinase-(JAK)-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib. Im vorliegenden Review zu Baricitinib wird neben den wirkstoffspezifischen Eigenschaften ausführlich auf die zulassungsrelevanten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit dieses Medikaments bei RA eingegangen.

2. WIRKUNGSMECHANISMUS VON BARICITINIB

Bislang wurden vier verschiedene Januskinasen identifiziert: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Baricitinib (Olumiant[®]) ist ein kleinmolekularer, selektiver, kompetitiver Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2. Die Strukturformel von Baricitinib

ist in **Abbildung 1** dargestellt, die Pharmakokinetik in der **Fact Box**. Januskinasen gehören zur Familie der Tyrosinkinasen. Ihre Namensgebung leitet sich vom doppelgesichtigen römischen Gott Janus ab, da sie eine dimere Struktur mit jeweils einer aktiven Kinase- (JH1) und einer Pseudokinase-Einheit (JH2) enthalten und die enzymatisch aktiven Zentren sowohl zur Zellmembran als auch zum Zellkern ausgerichtet sind. Die katalytische Domäne JH1 ist der molekulare Angriffspunkt der JAK-Inhibitoren; an ihm konkurrieren sie mit dem Energiesubstrat ATP (Adenosintriphosphat) um die reversible transiente Bindung.

Die Januskinasen sind intrazelluläre Schaltelemente von Zytokinrezeptor-Signalwegen, den so genannten JAK-STAT-Signalwegen (STAT steht für den Transkriptionsfaktor „signal transduction and activation of transcription“). Die Zytokinrezeptoren besitzen keine eigene Kinaseaktivität; bei der Bindung eines Zytokins an den entsprechenden Rezeptor werden die angekoppelten JAKs aktiviert; sie phosphorylieren daraufhin die STATs und initiieren damit die jeweiligen zytokinvermittelten genetischen Abläufe (*Leonard und O’Shea, 1998*).

Fact Box Baricitinib

Anwendungsgebiet

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 4 mg oral einmal täglich. Eine reduzierte Anfangsdosis von 2 mg täglich ist angebracht für ältere Patienten (≥ 75 Jahre), Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min), Patienten mit chronischen bzw. rekurrenden Infekten in der Anamnese, Patienten unter Behandlung mit starken OAT3-Inhibitoren wie z. B. Probenecid sowie nach Erreichen einer dauerhaften Kontrolle der Krankheitsaktivität. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion sollten nicht mit Baricitinib behandelt werden. Baricitinib ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Risikofaktoren für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien.

Pharmakokinetische Eigenschaften

t_{\max} ca. 1 h nach oraler Verabreichung

Bioverfügbarkeit 79 %

Exposition unabhängig von Nahrungsaufnahme

Proteinbindung 50 %

Metabolisierungsrate < 10 %

Elimination zu ca. 75 % renal und ca. 20 % fäkal

$t_{1/2}$ 12,5 h

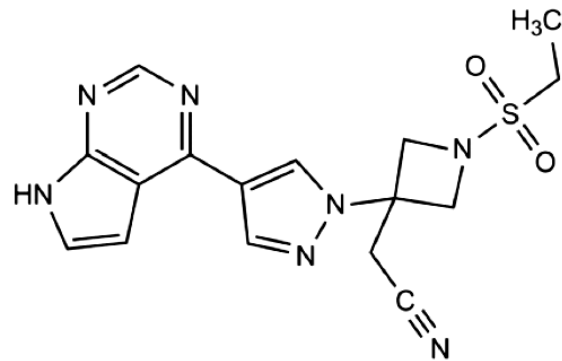


Abbildung 1. Strukturformel von Baricitinib. Die chemische Bezeichnung der Substanz lautet 2-(3-(4-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsufonyl)azetidin-3-yl)acetonitril (Summenformel $C_{16}H_{17}N_7O_2S$).

Zytokine sind lösliche Signalmoleküle, mit deren Hilfe Immunzellen miteinander kommunizieren und die letztendlich die Immunantwort gegenüber Pathogenen modulieren (*O’Shea et al., 2013*). Andererseits können entzündungsvermittelnde Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF α), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-1 (IL-1) auch fehlgesteuerte Immunreaktionen antreiben, die für Autoimmunkrankheiten wie die RA verantwortlich sind.

bDMARDs, d. h. monoklonale Antikörper und rekombinante Proteine, die gegen bestimmte Zytokine oder deren Rezeptoren gerichtet sind, haben sich als großer Fortschritt in der Behandlung von Autoimmun- und inflammatorischen Erkrankungen erwiesen. Dennoch reicht die Ausschaltung einzelner Zytokine nicht aus, um die komplexe Pathologie einer rheumatischen Erkrankung in toto zu korrigieren. Da der JAK-STAT-Signalweg einer ganzen Familie (Typ I/II) von Zytokinrezeptoren zugehörig ist, die an der rheumatischen Pathogenese beteiligt sind, bieten die kleinmolekularen JAK-Inhibitoren wie Baricitinib als intrazelluläre Multizytokinhemmer möglicherweise einen breiteren Wirkansatz im komplexen Zytokinnetzwerk als die bDMARDs. Weitere Informationen zum Wirkungsmechanismus von Baricitinib finden sich bei *Choy et al., 2019*.

3. KLINISCHE WIRKSAMKEIT IN RANDOMISIERTEN KLINISCHEN STUDIEN

In vier zulassungsrelevanten doppelt verblindeten multizentrischen Phase-III-Studien wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib bei verschiedenen Zielgruppen von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA und unterschiedlichem Vorbehandlungsstatus dokumentiert. Bezüglich des Studiendesigns einschließlich der relevanten Studienendpunkte, der Dosisanpassung und der Umstellung auf eine Rescue-Therapie waren diese Studien ähnlich konzipiert. Die Studienteilnehmer waren mindestens 18 Jahre alt und hatten keine gravierende Komorbidität; ihre Diagnose war anhand der ACR/EULAR-Kriterien von 2010 gesichert, und bei Studien-

beginn lagen mindestens 6 druckschmerzhafte und 6 geschwollene Gelenke vor. Alle Patienten, die ihre Studie abschlossen, konnten an einer Verlängerungsstudie mit bis zu 7 Jahren fortlaufender Behandlung mit Baricitinib teilnehmen.

Primärer Endpunkt war in allen Studien die ACR20-Ansprechrates. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die ACR50- und ACR70-Ansprechrates, die körperliche Funktion (HAQ-DI) und die Krankheitsaktivität gemäß DAS28 und SDAI. Auch die radiologische Progression der Gelenkdestruktion wurde dokumentiert. Darüber hinaus wurden verschiedene patientenbezogene Endpunkte (PROs) erfasst; diese und die Ergebnisse zur Anwendungssicherheit werden im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudien zusammenfassend in den Kapiteln 4 und 5 abgehandelt.

3.1 Phase-III-Studie RA-BUILD (Zweitlinientherapie)

3.1.1 Studiendesign

In diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie wurden an 182 Zentren in 22 Ländern Patienten eingebracht, die auf eine vorausgegangene Behandlung mit mindestens einem csDMARD unzureichend angesprochen oder diese Therapie nicht toleriert hatten (Dougados et al., 2017). Eine Vorbehandlung mit bDMARDs war nicht erlaubt. Der Entzündungsmarker CRP musste mindestens 3,6 mg/l betragen. Für aufgrund von Unverträglichkeit, unzureichender Wirkung oder bestehenden Kontraindikationen zuvor abgesetzte csDMARDs war ein therapiefreies Intervall von 4 Wochen vor Studienbeginn erforderlich. Maximal 2 csDMARDs konnten – mussten aber nicht – als Hintergrundtherapie weiter verabreicht werden, sofern sie vor Studienbeginn mindestens 12 Wochen lang (davon 8 Wochen in stabiler Dosierung) gegeben worden waren. Eine begleitende Therapie mit Glukokortikoiden (≤ 10 mg/Tag) durfte in unveränderter Dosierung bis zum Ende der Studie fortgesetzt werden.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 – stratifiziert nach Region und Vorhandensein (ja/nein) radiologischer Gelenkerosionen – in die drei Studienarme randomisiert. Für die Dauer von 24 Wochen erhielten die Patienten entweder Baricitinib in täglichen Dosen von 2 oder 4 mg/Tag peroral oder Placebo peroral (Abbildung 2). Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen ≥ 40 und < 60 ml/min erhielten 2 mg/Tag Baricitinib, selbst wenn sie in die höhere Dosisgruppe randomisiert wurden. Patienten der niedrig dosierten Baricitinib-Gruppe und der Placebogruppe wurden in Woche 16 auf eine Rescue-Therapie mit 4 mg/Tag Baricitinib umgestellt, wenn sich bis dahin ihre geschwollenen und schmerzhaften Gelenke um weniger als 20 % gebessert hatten. Nach Abschluss der Studie nahmen die Patien-

Mittelschwere bis schwere aktive RA
Erfolgreiche oder nicht tolerierte Vorbehandlung mit ≥ 1 csDMARD; bDMARD-naiv (n = 684)

R
1:1:1

Dauer der Studientherapie 24 Wochen

Baricitinib 2 mg/Tag p. o.

Baricitinib 4 mg/Tag p. o.

Placebo p. o.

jeweils optionale Hintergrundtherapie mit max. 2 csDMARDs

Abkürzungen: bDMARD = biologisches DMARD, csDMARD = konventionelles synthetisches DMARD, DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum, p. o. = peroral, RA = rheumatoide Arthritis

Abbildung 2. Design der Phase-III-Studie RA-BUILD

ten entweder an einer Langzeit-Verlängerungsstudie teil oder sie wurden für einen Zeitraum von ca. 4 Wochen weiter beobachtet.

Die PROs wurden anhand der täglichen Aufzeichnungen der Patienten in einem elektronischen Tagebuch bis Woche 12 ermittelt; erfasst wurden hierfür Dauer und Schweregrad der morgendlichen Gelenksteifigkeit (MJS) und die höchste Ausprägung von Müdigkeit und Gelenkschmerzen, bewertet auf einer numerischen Rating-Skala von 0–10. Des Weiteren wurde bei Studienbeginn und -abschluss (bzw. bei Umstellung auf die Rescue-Therapie) unter Blindbedingungen das Ausmaß der radiologischen Gelenkdestruktion (vdH-mTSS) erfasst. Neben

ACR50-Ansprechrates

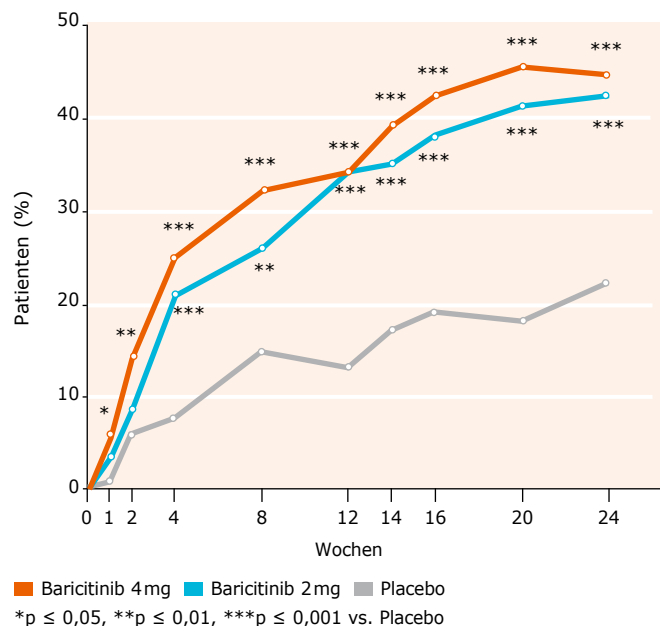


Abbildung 3. ACR50-Ansprechrates (American College of Rheumatology 50% Response) in der Phase-III-Studie RA-BUILD (modifiziert nach Dougados et al., 2017)

SDAI-Remission ($\leq 3,3$)

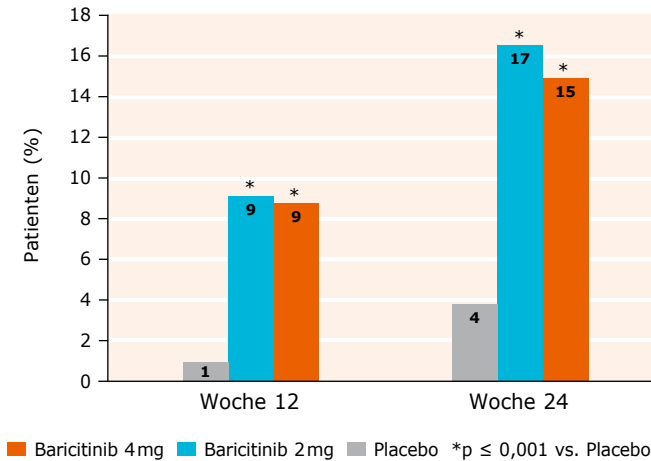


Abbildung 4. Prozent der Patienten mit einem SDAI (Simplified Disease Activity Index) $\leq 3,3$ in Woche 12 und 24 (modifiziert nach Dougados et al., 2017)

der Wirksamkeit wurde auch die Sicherheit der Behandlung anhand von Laborwerten, Vitalparametern und Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse (AE) nach CTCAE V.3.0 dokumentiert.

3.1.2 Studienpopulation und Therapieexposition

Insgesamt 684 RA-Patienten wurden randomisiert und der Behandlung mit Baricitinib 4 mg/Tag (n = 227), Baricitinib 2 mg/Tag (n = 229) oder Placebo (n = 228) zugeordnet. Die demographischen und klinischen Merkmale der Patienten in den drei Studienarmen waren einander sehr ähnlich. Im Durchschnitt waren die Patienten knapp über 50 Jahre alt und zu über 80 % weiblichen Geschlechts. Sie litten im Mittel seit ca. 8 Jahren an ihrer RA und waren zu drei Viertel Rheumafaktor-positiv. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte vor ihrer Studienteilnahme 2 oder mehr csDMARDs erhalten. Während der Studie erhielten die meisten Patienten eine Hintergrundtherapie mit MTX alleine (49 %) oder zusammen mit einem weiteren csDMARD (23 %) und 16 % ausschließlich ein Nicht-MTX-csDMARD; in 7 % der Fälle wurde zusätzlich zur Studientherapie kein weiteres DMARD verabreicht. Eine Umstellung auf die vorgeschriebene Rescue-Therapie erfolgte bei 24 %, 9 % und 7 % der Patienten unter Placebo, Baricitinib 2 mg/Tag und Baricitinib 4 mg/Tag. Abgebrochen wurde die Studientherapie bei 13 %, 9 % und 11 % der Patienten in diesen Gruppen; häufigste Abbruchgründe waren in der Placebogruppe der Patientenwunsch und AE (11 bzw. 8 von 28 Patienten) und in den beiden Baricitinib-Gruppen AE (10 von 20 bzw. 12 von 24 Patienten). Etwa 95 % der Patienten aller drei Gruppen, die ihre Studientherapie abschlossen, erklärten sich zur Teilnahme an der Verlängerungsstudie bereit.

ACR50-Ansprechraten in Subgruppen

	n/N (%)				Interaktion, p-Wert
	Placebo	Baricitinib 2 mg	Baricitinib 4 mg		
Woche 12					
Gesamtpopulation	29/228 (13)	77/229 (34)	76/227 (33)		
Art der csDMARD-Hintergrundtherapie					
Keine	2/17 (12)	4/18 (22)			
Nur MTX	14/109 (13)	40/111 (36)			0,910
Nicht-MTX-csDMARDs	7/44 (16)	18/41 (44)			
MTX + weiteres csDMARD	6/58 (10)	15/59 (25)			
Keine	2/17 (12)		2/13 (15)		0,727
Nur MTX	14/109 (13)		42/114 (37)		
Nicht-MTX-csDMARDs	7/44 (16)		14/43 (33)		
MTX + weiteres csDMARD	6/58 (10)		18/57 (32)		
Woche 24					
Gesamtpopulation	49/228 (21)	95/229 (41)	100/227 (44)		
Art der csDMARD-Hintergrundtherapie					
Keine	2/17 (12)	7/18 (39)			
Nur MTX	22/109 (20)	47/111 (42)			0,789
Nicht-MTX-csDMARDs	10/44 (23)	15/41 (37)			
MTX + weiteres csDMARD	15/58 (26)	26/59 (44)			
Keine	2/17 (12)		5/13 (38)		0,891
Nur MTX	22/109 (20)		48/114 (42)		
Nicht-MTX-csDMARDs	10/44 (23)		17/43 (40)		
MTX + weiteres csDMARD	15/58 (26)		30/57 (53)		

Baricitinib 4 mg Baricitinib 2 mg

Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, csDMARD = konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum, MTX = Methotrexat

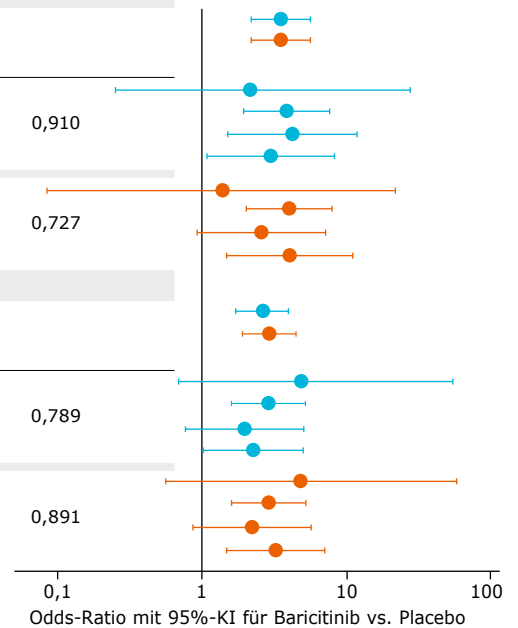


Abbildung 5. ACR50-Ansprechraten in Woche 12 und 24 in Patienten-Subgruppen mit unterschiedlicher csDMARD-Hintergrundtherapie (modifiziert nach Dougados et al., 2017)

3.1.3 Klinische Wirkung

Die ACR20-Ansprechrates nach 12 Wochen mit Baricitinib 4 mg/Tag – primärer Endpunkt der Studie – betrug 62 % vs. 39 % mit Placebo ($p \leq 0,001$). **Abbildung 3** zeigt die ACR50-Ansprechrates im Verlauf der Studie. Für diesen wie für andere wichtige sekundäre Endpunkte wie die Veränderungen von HAQ-DI und DAS28-CRP, die SDAI-Remissionsrate (**Abbildung 4**) sowie Dauer und Schweregrad der Morgensteifigkeit, Müdigkeit und Gelenkschmerzen waren in Woche 12 mit Baricitinib 2 und/oder 4 mg/Tag signifikante Besserungen im Vergleich zu Placebo zu verzeichnen.

In beiden Baricitinib-Gruppen wurde im Vergleich zu Placebo auch die Progression der radiologisch dokumentierten Gelenkdestruktion zwischen Studienbeginn und Woche 24 signifikant verlangsamt. Dies galt gleichermaßen für den Gesamtscore vdH-mTSS und für die Gelenkspaltverschmälerung, während die Progression des Erosions-Scores nur mit Baricitinib 4 mg/Tag signifikant verzögert wurde. Subgruppenanalysen zeigten, dass der therapeutische Effekt von Baricitinib nicht von der Hintergrundtherapie beeinflusst wurde, d. h. ob bzw. welche und wie viele csDMARDs die Patienten parallel zur Studientherapie erhielten. Dieser Befund ist in **Abbildung 5** exemplarisch für die ACR50-Ansprechrates dargestellt.

3.2 Phase-III-Studie RA-BEACON (Drittlinientherapie)

3.2.1 Studiendesign

An dieser 24-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnten RA-Patienten teilnehmen, die mindestens einen TNF α -Inhibitor (TNFi) oder ein anderes bDMARD erhalten hatten, bei denen diese Behandlung aber nach ≥ 3 Monaten wegen unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit abgesetzt wurde (*Genovese et al., 2016*). Zwischen der letzten bDMARD-Dosis und der Randomisierung mussten mindestens 4 Wochen vergangen sein (im Falle von Rituximab mindestens 6 Monate). Zu Studienbeginn mussten die Patienten in den zurückliegenden 12 Wochen regelmäßig ein csDMARD erhalten haben (in den letzten mindestens 8 Wochen in stabiler Dosierung).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Studienarme randomisiert (**Abbildung 6**): Baricitinib 2 mg/Tag ($n=174$), Baricitinib 4 mg/Tag ($n=177$) oder Placebo ($n=176$), jeweils p.o. einmal täglich unter Beibehaltung der bei Studieneintritt verabreichten und zugelassenen Hintergrundtherapie (csDMARDs, NSAR, Analgetika und Glukokortikoide alleine oder in Kombination). Patienten der 4-mg-Baricitinib-Gruppe mit einer GFR zwischen ≥ 40 und < 60 ml/min erhielten eine reduzierte Dosis von 2 mg/Tag. Unzureichend ansprechende Patien-

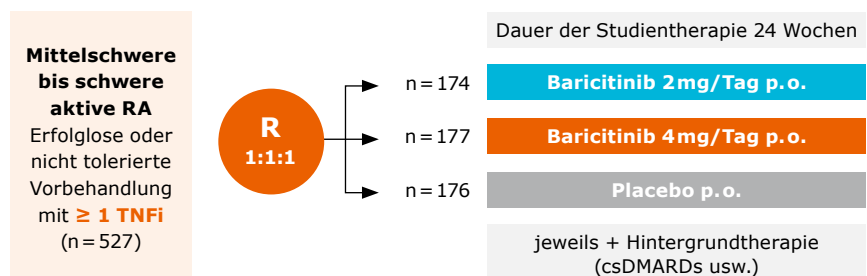
Zusammenfassung RA-BUILD

- **Zielpopulation:** RA-Patienten, die mindestens 1 csDMARD (zumeist Methotrexat) – aber noch kein biologisches DMARD – erhalten hatten und auf die Therapie nicht angesprochen oder sie nicht toleriert hatten ($n=684$).
- Verglichen wurde in dieser Phase-III-Studie die Therapie mit Baricitinib 4 oder 2 mg einmal täglich mit Placebo.
- Bezüglich des primären Endpunkts – ACR20-Ansprechrates nach 12 Wochen – erwies sich die Therapie mit Baricitinib 4 mg/Tag in dieser Patientenpopulation signifikant wirksamer als Placebo (62 % vs. 39 %; $p \leq 0,001$).
- Gleiches galt für sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte wie DAS28, SDAI-Remissionsrate, HAQ-DI sowie Dauer und Schweregrad von Morgensteifigkeit, Müdigkeit und Gelenkschmerzen nach 12 Wochen.
- Auch das Fortschreiten der radiologischen Gelenkdestruktion bis Woche 24 wurde durch Baricitinib 4 mg/Tag im Vergleich zu Placebo signifikant gehemmt.

ten – definiert wie in RA-BUILD – der regulären 2-mg-Baricitinib-Gruppe und der Placebogruppe ab Woche 16 wurden auf eine Rescue-Therapie mit 4 mg/Tag Baricitinib umgestellt. Zu einem späteren Zeitpunkt konnte in allen Gruppen eine beliebige vom Prüfarzt bestimmte Rescue-Therapie verabreicht werden. Auch den Patienten von RA-BEACON stand es frei, in einer Langzeit-Verlängerungsstudie weiter behandelt zu werden.

3.2.2 Studienpopulation und Therapieexposition

Die insgesamt 527 Studienteilnehmer wurden an 178 Zentren in 24 Ländern rekrutiert. Die Ausgangsmerkmale der



Abkürzungen: csDMARDs = konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika, p.o. = peroral, RA = rheumatoide Arthritis, TNFi = TNF α -Inhibitor

Abbildung 6. Design der Phase-III-Studie RA-BEACON

ACR50-Ansprechrare

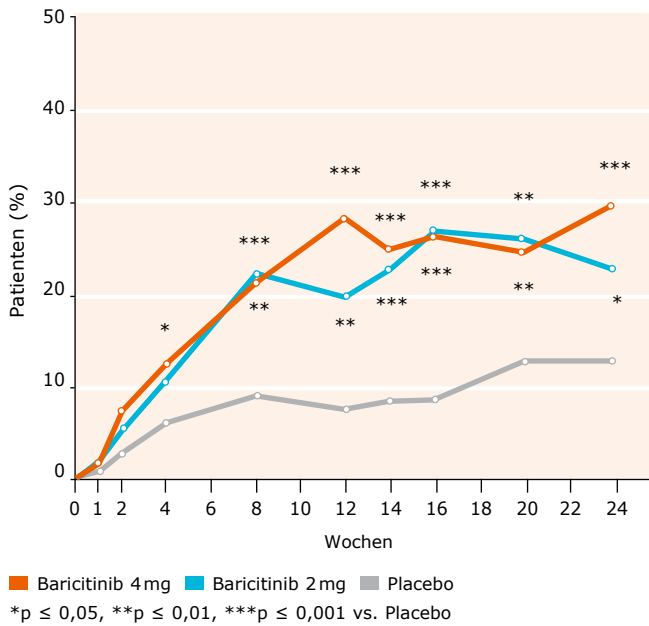


Abbildung 7. ACR50-Ansprechrare (American College of Rheumatology 50% Response) in der Phase-III-Studie RA-BEACON (modifiziert nach Genovese et al., 2016)

Patienten in den drei Studiengruppen waren weitgehend vergleichbar. Insgesamt hatten zuvor 42 % ein, 30 % zwei und 27 % drei oder mehr bDMARDs erhalten, in 38 % der Fälle wurde mindestens ein Nicht-TNFi-bDMARD eingesetzt. Eine Rescue-Therapie erhielten in der Placebo-, 2-mg-Baricitinib- und 4-mg-Baricitinib-Gruppe 32 %, 22 % und 19 % der Patienten; 18 %, 10 % und 11 % der Patienten in diesen Gruppen brachen die Studie vorzeitig ab. 97 % der Patienten, die die 24-wöchige Studie abschlossen, traten in die Langzeit-Verlängerungsstudie ein.

Zusammenfassung RA-BEACON

- **Zielpopulation:** RA-Patienten, die zuvor neben csDMARDs auch ein oder mehrere bDMARDs – TNFi und/oder andere bDMARDs – erhalten hatten und darauf nicht angesprochen oder die Therapie nicht toleriert hatten (n= 527).
- Diese Phase-III-Studie verglich die Therapie mit Baricitinib 4 oder 2 mg/Tag einmal täglich mit Placebo.
- Beim primären Endpunkt – ACR20-Ansprechrare nach 12 Wochen – erwies sich die Therapie mit Baricitinib 4 mg/Tag auch in dieser Patientenpopulation mit bDMARD-refraktärer RA signifikant wirksamer als Placebo (55 % vs. 27 %; p<0,001).
- Gleiches galt für die sekundären Wirksamkeits-Endpunkte DAS28-CRP und HAQ-DI nach 12 Wochen.

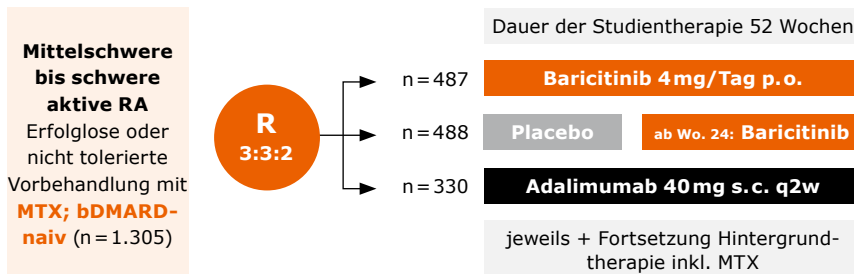
3.2.3 Klinische Wirkung

Im primären Wirksamkeitsvergleich betrug die ACR20-Ansprechrare nach 12 Wochen mit Baricitinib 4 mg/Tag 55 % und mit Placebo 27 %; dieser Unterschied war hochsignifikant (p<0,001). Gleiches galt für die ACR50-Ansprechrare nach 12 Wochen (28 % mit Baricitinib 4 mg/Tag vs. 8 % mit Placebo; p<0,001) (**Abbildung 7**). Darüber hinaus kam es in der 4-mg-Baricitinib-Gruppe auch bei zwei weiteren sekundären Endpunkten – DAS28-CRP und HAQ-DI – zu signifikanten Besserungen (jeweils p<0,001 nach 12 und 24 Wochen vs. Placebo). Subgruppenanalysen ergaben, dass die Zahl vorausgegangener bDMARDs (<3 vs. ≥3), die Zahl von TNFi (1 vs. >1) bei jenen Patienten, die als bDMARDs ausschließlich TNFi erhielten, sowie die Zahl von Nicht-TNFi-bDMARDs (0 vs. ≥1) nur einen geringen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse mit Baricitinib 4 mg/Tag hatten.

3.3 Phase-III-Studie RA-BEAM (Head-to-Head in der Zweitlinie)

3.3.1 Studiendesign

RA-BEAM war eine randomisierte, dreiar-mige Head-to-Head- und placebokontrollierte Studie mit Baricitinib über 52 Wochen (*Taylor et al., 2017*). Zugelassen waren erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die unmittelbar zuvor auf eine mindestens 12-wöchige Behandlung mit MTX unzureichend angesprochen und noch kein bDMARD erhalten hatten; mindestens die letzten 8 Wochen vor Studienbeginn musste MTX in unveränderter Dosierung verabreicht worden sein (15–25 mg/Woche, sofern nicht eine niedrigere Dosis klinisch angezeigt war). Weiteres Einschlusskriterium war eine Mindestzahl von 3



Abkürzungen: bDMARD = biologisches DMARD, p.o. = peroral, q2w = alle 2 Wochen, RA = rheumatoide Arthritis, s.c. = subkutan, TNFi = TNFα-Inhibitor

Abbildung 8. Design der Phase-III-Studie RA-BEAM

Gelenken mit radiologisch dokumentierten Erosionen (oder mindestens 1 erodiertes Gelenk + Seropositivität für Rheumafaktor oder CCP-Antikörper).

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 3:3:2 randomisiert einer Behandlung mit Baricitinib 4 mg/Tag (bei reduzierter GFR 2 mg/Tag) einmal täglich, Placebo oder dem TNFi Adalimumab 40 mg s. c. alle 2 Wochen zugeordnet (**Abbildung 8**). Die vor Studieneintritt verabreichte anti-rheumatische Medikation (DMARDs inklusive MTX, NSAR, Kortikosteroide) wurde als Hintergrundtherapie in unveränderter Dosierung fortgeführt. Nach 24 Wochen wurden die Placebopatienten verblindet auf Baricitinib 4 mg/Tag umgestellt. Bereits nach 16 Wochen erhielten Patienten aller Gruppen mit unzureichender Besserung ihrer Gelenksymptomatik eine offene Rescue-Therapie mit Baricitinib 4 mg/Tag und eventuell zu einem späteren Zeitpunkt eine andere Therapie nach Ermessen des Prüfarztes. Nach regelrechtem Abschluss der 52-wöchigen Studie konnten die Patienten – wie die der anderen Phase-III-Studien – an einer Langzeit-Verlängerungsstudie teilnehmen.

Primärer Studienendpunkt war die ACR20-Ansprechrates in Woche 12. Ein wesentlicher sekundärer Endpunkt war die Progression der Gelenkerosionen bis Woche 24, gemessen anhand

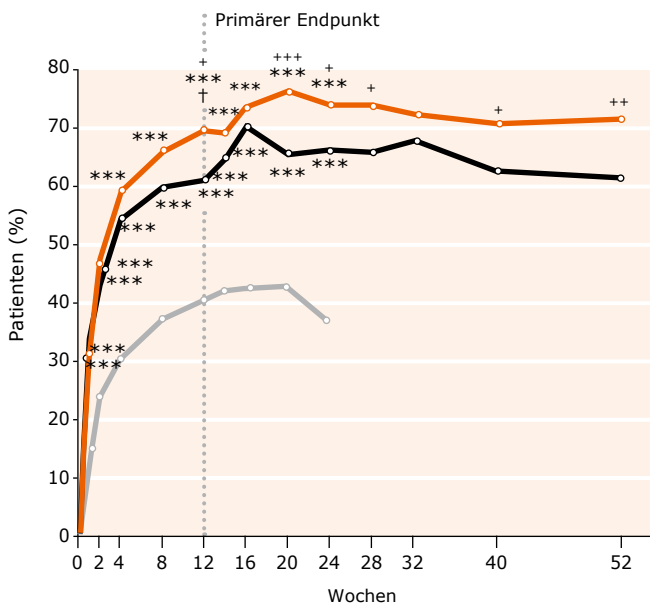
des vdH-mTSS. Weitere wichtige sekundäre Endpunkte waren HAQ-DI, DAS28-CRP, SDAI-Ansprechrates und die Intensität verschiedener Gelenksymptome nach subjektiver Einschätzung der Patienten (PROs), festgehalten in einem täglich geführten elektronischen Tagebuch.

Die statistische Auswertung sah eine Prüfung auf Nicht-unterlegenheit von Baricitinib 4 mg gegenüber Adalimumab mit einer festgelegten unteren Nichtunterlegenheitsgrenze von 12% und einem 2-seitigen Konfidenzintervall vor. Für die Analyse der sekundären Hauptendpunkte konnte dieses Konfidenzintervall – zusätzlich zur Nichtunterlegenheit – auch die Überlegenheit von Baricitinib gegenüber Adalimumab sichern.

3.3.2 Studienpopulation und Therapieexposition

In 281 Zentren in 26 Ländern wurden insgesamt 1305 Patienten randomisiert und der Studientherapie unterzogen. Die demographischen und klinischen Ausgangsmerkmale der Patienten in den drei Studiengruppen waren einander sehr ähnlich: Durchschnittsalter ca. 53 Jahre, mehr als drei Viertel Frauen, Krankheitsdauer 10 ± 9 Jahre. Die meisten Studienteilnehmer hatten in der Vorgeschichte mindestens 2 csDMARDs erhalten, und über 99% erhielten während der Studie eine Hintergrundtherapie mit MTX. Die Umstellung auf eine Rescue-Therapie erfolgte bei 27%, 9% und 15% der Patienten in der Placebo-, Baricitinib- und Adalimumab-Gruppe.

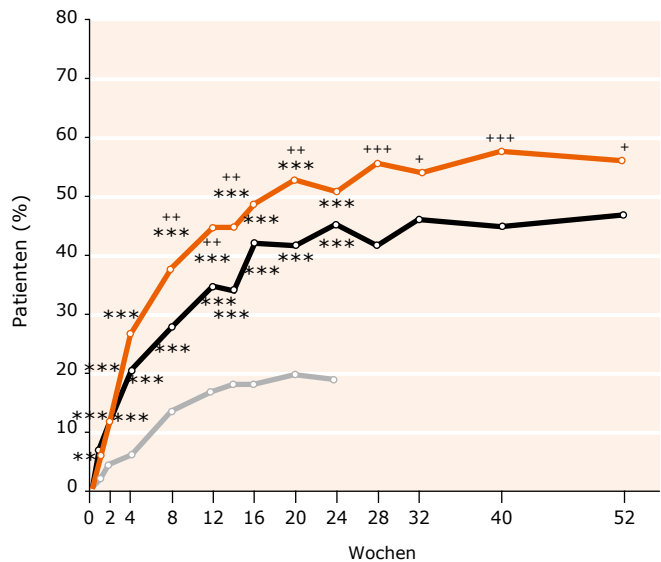
ACR20-Ansprechrates



■ Baricitinib ■ Adalimumab ■ Placebo
 *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001 für Baricitinib vs. Adalimumab;
 ***p < 0,001 für die zusätzlichen Vergleiche von Baricitinib bzw. Adalimumab vs. Placebo; †Vergleiche Baricitinib vs. Placebo und Baricitinib vs. Adalimumab bzgl. des primären und der wesentlichen sekundären Endpunkte

Abbildung 9. ACR20-Ansprechrates (American College of Rheumatology 20% Response) in der Phase-III-Studie RA-BEAM (modifiziert nach Taylor et al., 2017)

ACR50-Ansprechrates



■ Baricitinib ■ Adalimumab ■ Placebo
 *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01, ***p ≤ 0,001 für Baricitinib vs. Adalimumab;
 p < 0,01 und *p < 0,001 für die zusätzlichen Vergleiche von Baricitinib bzw. Adalimumab vs. Placebo

Abbildung 10. ACR50-Ansprechrates (American College of Rheumatology 50% Response) in der Phase-III-Studie RA-BEAM (modifiziert nach Taylor et al., 2017)

Zusammenfassung RA-BEAM

- **Zielpopulation:** bDMARD-naive RA-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX (n=1305).
- In dieser Phase-III-Studie wurde Baricitinib 4 mg/Tag einmal täglich mit Adalimumab 40 mg s. c. alle 2 Wochen und Placebo verglichen.
- Beim primären Endpunkt – ACR20-Ansprechrates nach 12 Wochen – war Baricitinib signifikant wirksamer als Placebo (70 % vs. 40 %; p<0,001) und auch signifikant wirksamer als Adalimumab (70 % vs. 61 %; p=0,014).
- Baricitinib verlangsamte ebenso wie der TNFi das Fortschreiten der erosiven Gelenkläsionen bis Woche 24.

86 % der Patienten schlossen die Studie regelgerecht ab, von denen wiederum die allermeisten in die Langzeit-Verlängerungsstudie eintraten.

3.3.3 Klinische Wirkung

Die ACR20-Ansprechrates in Woche 12 betrug mit Baricitinib 70 % und war damit signifikant höher als in der Placebogruppe mit 40 % (p<0,001) (**Abbildung 9**). Die ACR50-Ansprechrates war ebenfalls mit Baricitinib zu allen Messzeitpunkten signifikant höher als mit Placebo (**Abbildung 10**). Auch für andere wichtige sekundäre Endpunkte (HAQ-DI, DAS28-CRP und SDAI-Ansprechen) war die Besserung mit Baricitinib – nach Korrektur für Mehrfachvergleiche – signifikant gegenüber Placebo; gleiches galt für die Dauer und Intensität der Gelenksymptome in den Tagebuchaufzeichnungen der Patienten. Darüber hinaus verzögerten Baricitinib ebenso wie Adalimumab im Vergleich zu Placebo signifikant die Progression der Gelenkerosionen bis Woche 24. Diese signifikante Hemmung der radiologisch fassbaren Gelenkdestruktion war in ergänzenden statistischen Analysen sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 nachweisbar, wenn fehlende Daten linear extrapoliert oder alle verfügbaren Daten einschließlich jener unter Rescue-Therapie oder nach Umstellung auf eine Alternativtherapie berücksichtigt wurden.

Im direkten Vergleich erwies sich Baricitinib beim primären Endpunkt (ACR20-Ansprechrates in Woche 12) dem TNFi Adalimumab als nicht unterlegen (70 % mit Baricitinib vs. 61 % mit Adalimumab). Mehr noch, mit einem 95%-Konfidenzintervall von 2 %–15 % für die Differenz der ACR20-Ansprechrates beider Therapeutika war Baricitinib dem TNFi sogar signifikant überlegen (p=0,01). Eine signifikante Überlegenheit von Baricitinib vs. Adalimumab zeigte sich auch für die mittlere Besserung des DAS28-CRP in Woche 12 (-2,24 vs. -1,95; p<0,001).

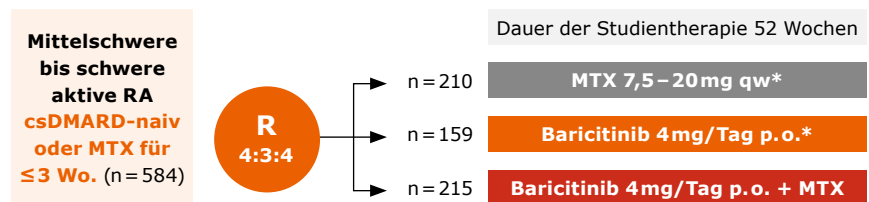
Für viele Wirksamkeitsendpunkte wie der ACR20- und ACR50-Ansprechrates, dem DAS28-CRP und verschiedenen PROs war der Unterschied zugunsten von Baricitinib im Vergleich mit Placebo bereits nach 1-wöchiger Therapie signifikant. Die erreichten krankheitsbezogenen Besserungen blieben bis Woche 52 bestehen oder nahmen teilweise noch zu.

In einer auf dem ACR 2018 vorgestellten ergänzenden Analyse der Studiendaten wurden die Behandlungsergebnisse jener Patienten des Baricitinib- und Adalimumab-Arms ausgewertet, die ohne vorherige Rescue-Therapie in Woche 52 im Rahmen der Langzeit-Verlängerungsstudie RA-BEYOND auf eine offene Therapie mit Baricitinib 4 mg/Tag umgestellt wurden (*Weinblatt et al., 2018*). Dies waren 381 Patienten (78 %) des Baricitinib-Arms und 238 Patienten (72 %) des Adalimumab-Arms; hiervon waren 107 (28 %) bzw. 74 (31 %) Nonresponder, d.h. sie hatten in Woche 52 einen CDAI >10. Bei den anfänglichen Nonrespondern stieg der Anteil von Respondern (CDAI ≤10) im Laufe von RA-BEYOND (Woche 56 bis Woche 100) kontinuierlich an, bei Umstellung von verblindetem auf offenes Baricitinib von 23,4 % auf 54,2 %, bei Umstellung von Adalimumab auf Baricitinib von 29,7 % auf 50,0 %. Während RA-BEYOND kam es im Rahmen der Therapieumstellung nicht zu einem Häufigkeitsanstieg von TEAEs (treatment-emergent adverse events), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) oder Infektionen.

3.4 Phase-III-Studie RA-BEGIN

3.4.1 Studiendesign

Die über 52 Wochen laufende randomisierte Doppelblindstudie wurde an erwachsenen Patienten im aktiven Anfangsstadium einer RA durchgeführt, d.h. die Patienten hatten noch kein csDMARD – außer maximal 3 wöchentliche Dosen MTX – und kein bDMARD erhalten (*Fleischmann et al., 2017*). Es gilt zu beachten, dass DMARD-naive Patienten nicht in die Zulassung eingeschlossen sind. Die Ergebnisse der RA-BEGIN-Studie bei MTX-naiven Patienten unterstützen jedoch die Anwendung von Baricitinib bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf oder einer Unverträglichkeit gegen andere DMARDs. Die Patienten wurden im Verhältnis 4:3:4 einer



* bei unzureichender Besserung der Arthritis: Rescue-Therapie mit Baricitinib + MTX ab Wo. 24

Abkürzungen: csDMARD = konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum, p.o. = peroral, qw =wöchentlich, RA = rheumatoide Arthritis

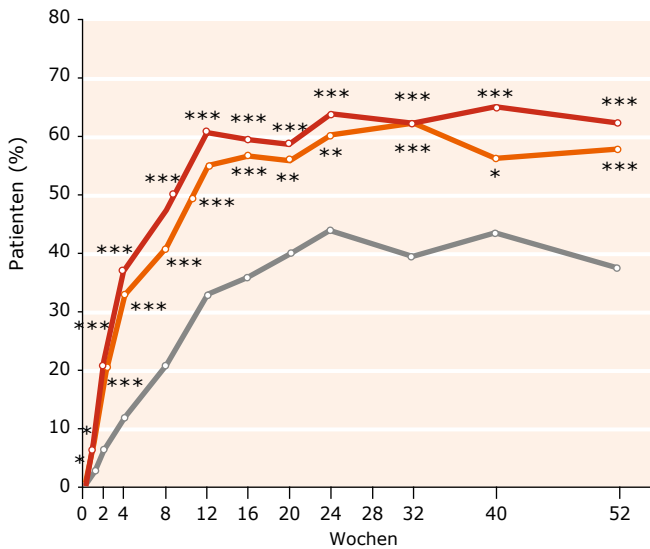
Abbildung 11. Design der Phase-III-Studie RA-BEGIN

Monotherapie mit MTX einmal pro Woche (anfangs 10 mg, ab Woche 8 bei ausreichender Verträglichkeit 20 mg) oder Baricitinib 4 mg/Tag oder der Kombination beider Wirkstoffe zugeordnet (Abbildung 11). Die zusätzliche Gabe von NSAR, Analgetika

und/oder Kortikosteroiden in konstanter Dosierung war erlaubt. Wie in den anderen Phase-III-Studien mit Baricitinib wurde dessen Dosis bei vorliegender mittelgradiger Niereninsuffizienz auf 2 mg/Tag reduziert. Bei unzureichender Besserung konnten die Patienten der beiden Monotherapie-Arme ab Woche 24 auf eine Rescue-Therapie mit der Kombination Baricitinib + MTX umgestellt werden. Nach Abschluss der Studie stand den Patienten die Teilnahme an einer Langzeit-Verlängerungsstudie offen.

Primärer Studienendpunkt war die ACR20-Ansprechrare in Woche 24 (Test auf Nichtunterlegenheit von Baricitinib Mono gegenüber MTX Mono). Für die ACR20-Ansprechrare und die wichtigsten in Woche 24 dokumentierten sekundären Endpunkte (HAQ-DI, SDAI-Remission $\geq 3,3$; DAS28-CRP und mTSS) wurde auch geprüft, ob Baricitinib oder Baricitinib + MTX der Monotherapie mit MTX überlegen sind. Erfasst wurden zahlreiche weitere sekundäre Endpunkte einschließlich des radiologischen Ausmaßes der Gelenkerosionen.

ACR50-Ansprechrare



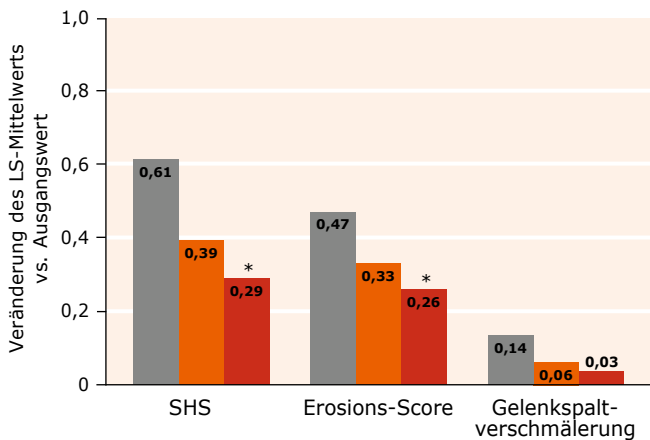
■ Baricitinib 4mg + MTX ■ Baricitinib 4mg ■ MTX
 *p \leq 0,05, **p \leq 0,01, ***p \leq 0,001 für Baricitinib Mono bzw. Baricitinib + MTX vs. MTX Mono

Abbildung 12. ACR50-Ansprechrare (American College of Rheumatology 50% Response) in der Phase-III-Studie RA-BEGIN (modifiziert nach Fleischmann et al., 2017)

3.4.2 Studienpopulation und Therapieexposition

Entsprechend den Eingangsvoraussetzungen waren die Patienten in dieser Studie etwas jünger (im Durchschnitt ca. 50 Jahre), und ihre Krankheitsdauer lag lediglich bei median 0,2 Jahren. Nur 8 % der Patienten hatten zuvor kurzzeitig MTX erhalten. Allerdings waren radiologisch schon bei etwa zwei Drittel der Patienten erosive Gelenkläsionen nachweisbar. Eine Rescue-Therapie erhielten im Laufe der Studie in der MTX-Monotherapie-, Baricitinib-Monotherapie- und der Baricitinib+MTX-Gruppe 12%, 4% und 3% der Patienten, 23%, 14% und 20% beendeten die Studie vorzeitig.

A Radiologische Gelenkerosion in Woche 24



■ Baricitinib 4mg + MTX ■ Baricitinib 4mg ■ MTX
 * p \leq 0,05, ** p \leq 0,01 vs. MTX-Monotherapie

Abkürzungen: LS = „least squares“ (kleinste Abweichungsquadrat-Summe), SHS = modifizierter Sharp/van der Heijde-Score

B Radiologische Gelenkerosion in Woche 52

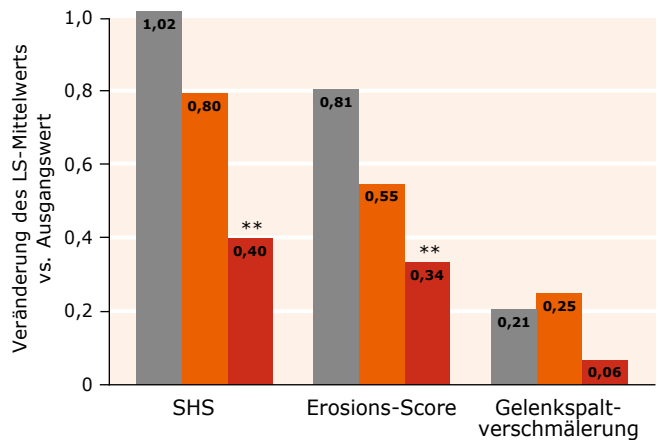


Abbildung 13. Progression radiologisch dokumentierter Gelenkerosionen bis Woche 24 (A) bzw. Woche 52 (B). Die dargestellten Score-Mittelwerte wurden nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrat-Summe ermittelt (modifiziert nach Fleischmann et al., 2017)

Zusammenfassung RA-BEGIN

- **Studienpopulation:** csDMARD-naive oder nur für kurze Zeit (≤ 3 Wochen) mit MTX vorbehandelte Patienten mit früher aktiver RA (n=584). (Anmerkung: csDMARD-naive Patienten sind in der EU-Zulassung von Baricitinib nicht inbegriffen).
- In dieser Phase-III-Studie wurde eine Monotherapie mit MTX oder Baricitinib 4 mg/Tag mit der Kombinationstherapie Baricitinib + MTX verglichen.
- Beim primären Endpunkt – ACR20-Ansprechrates nach 24 Wochen – erwies sich die Therapie mit Baricitinib 4 mg/Tag signifikant wirksamer als MTX (77% vs. 62%; $p \leq 0,01$).
- Bei den meisten Endpunkten der Krankheitsaktivität und der körperlichen Funktion waren die Effekte der Monotherapie mit Baricitinib ganz ähnlich denen der Kombination Baricitinib + MTX; die Kombination hatte allerdings einen deutlicheren Einfluss auf die Entzündungsparameter und die radiologische Progression.
- Die Ergebnisse von RA-BEGIN stützen die Anwendung von Baricitinib in Monotherapie bei Patienten, die auf csDMARDs unzureichend ansprechen oder diese Behandlung nicht tolerieren.

3.4.3 Klinische Wirkung

Das primäre Studienziel, d.h. der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Baricitinib Mono gegenüber MTX Mono bezüglich der ACR20-Ansprechrates in Woche 24, wurde erreicht (77% vs. 62%, $p \leq 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Tatsächlich erwies sich Baricitinib bei diesem Endpunkt aber signifikant wirksamer als MTX ($p \leq 0,01$). Gleiches galt auch für den klinisch relevanten Endpunkt der ACR50-Ansprechrates (**Abbildung 12**).

Bezüglich der ACR20- und ACR50-Ansprechrates und einer Reihe weiterer sekundärer Endpunkte in Woche 24 (DAS28-CRP, HAQ-DI, SDAI-Remission) waren sowohl Baricitinib Mono als auch Baricitinib + MTX signifikant wirksamer als MTX Mono. Auf der Basis des modifizierten Sharp/van der Heijde-Scores (vdH-mTSS) verlief die Progression der radiologischen Gelenkerosionen in beiden Baricitinib-Gruppen langsamer als in der MTX-Monotherapie-Gruppe; der Unterschied war allerdings nur für Baricitinib + MTX vs. MTX statistisch signifikant (**Abbildung 13**). Die signifikant höhere Wirksamkeit der beiden Baricitinib-Gruppen gegenüber MTX Mono war bei vielen rheumatologischen Endpunkten bereits nach einer Woche evident und hielt bis zum Studienende nach 52 Wochen an. Die Effekte von Baricitinib Mono und Baricitinib + MTX – einschließlich der PROs – waren dabei numerisch zumeist von ähnlicher Größenordnung. Eine offenkundig bessere Wirkung hatte die Kombinationstherapie bei den Entzündungsparametern, z.B. der Blutsenkungsgeschwindigkeit, aber auch, wie oben angeführt, bei der Beeinflussung der destruktiven Gelenkveränderungen. Für die wichtigsten Endpunkte wie die ACR20- und ACR50-Ansprech-

rates oder das DAS28-hsCRP $\geq 3,2$ ergaben Sensitivitätsanalysen keinen signifikanten Einfluss einer Begleittherapie mit Kortikosteroiden (ja/nein) oder der Höhe der eingesetzten MTX-Dosis.

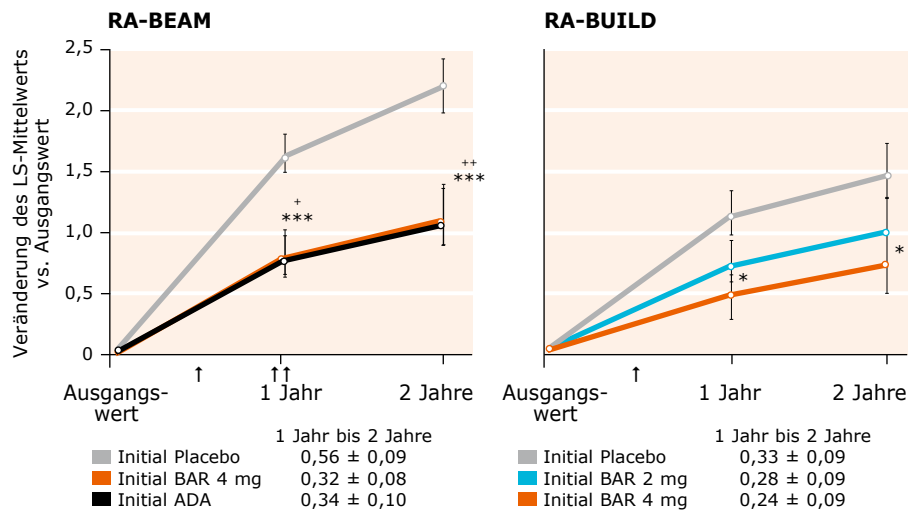
3.5 Langzeit-Verlängerungsstudie RA-BEYOND

Patienten, die die Studien RA-BEGIN, RA-BEAM oder RA-BUILD abschlossen, konnten an der Langzeit-Verlängerungsstudie RA-BEYOND teilnehmen (*van der Heijde et al., 2019*). Diese Option nahmen 82,6% der Patienten (n=2125) wahr. Patienten, denen am Ende einer der Ursprungstudien verblindet Baricitinib verabreicht wurde, erhielten auch weiterhin diese Therapie – verblindet für Patient und Arzt – in der zuletzt applizierten Dosis (2 oder 4 mg/Tag). DMARD-naive Patienten, die nach 52 Wochen in RA-BEGIN unter Behandlung mit MTX oder der Kombination Baricitinib 4 mg/Tag + MTX standen, wurden auf eine Monotherapie mit Baricitinib 4 mg/Tag umgestellt, wobei es der Entscheidung der Prüfarzte überlassen blieb, im Laufe von RA-BEYOND zusätzlich MTX zu verabreichen oder nicht. Die Adalimumab+MTX-Patienten von RA-BEAM wurden in RA-BEYOND auf Baricitinib 4 mg/Tag + MTX, die Placebopatienten von RA-BUILD auf Baricitinib 4 mg/Tag in Verbindung mit einer csDMARD-Hintergrundtherapie umgestellt. Das radiologische Ausmaß der Gelenkerosion wurde zu Beginn der jeweiligen Ausgangsstudie sowie 1 und 2 Jahre später evaluiert und anhand des vdH-mTSS quantifiziert.

Die Langzeit-Analyse ergab, dass nach 2 Jahren die radiologische Progression der Gelenkdestruktion – gemessen anhand des prozentualen Anteils von Patienten ohne messbare Verschlechterung – (1) bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX (RA-BEAM) unter Behandlung mit Baricitinib signifikant geringer war als nach Initialbehandlung mit Placebo und vergleichbar der unter Behandlung mit Adalimumab (82,7% Baricitinib 4 mg/Tag vs. 83,5% Adalimumab vs. 70,6% Placebo; $p \leq 0,001$); und (2) bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARD (RA-BUILD) unter Behandlung mit Baricitinib 4 mg/Tag signifikant geringer war als mit Placebo (87,2% vs. 73,2%; $p \leq 0,01$) (**Abbildung 14**). Ganz ähnliche Befunde gab es bei den Subscores für Gelenkerosion und Gelenkspaltverschmälerung.

4. Wirksamkeit im Patientenurteil (Patient-Reported Outcomes [PROs])

Die anhand klinischer Parameter gemessene Wirksamkeit von Baricitinib, wie sie in den vier Phase-III-Studien in verschiedenen Zielpopulationen von RA-Patienten durchgängig nachweisbar war, fand ihre Entsprechung auch in den PROs. Die Ergebnisse für diese „subjektiven“ Endpunkte wurden teilweise in separaten Publikationen ausführlich vorgestellt (*Emery et al., 2017; Keystone et al., 2017; Smolen et al., 2016; Schiff et al., 2017*). Zu den erfassten PROs gehörten in allen Studien die körperliche Funktion, gemessen mit dem HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire–Disability Index); die Krankheitsaktivität anhand von PtGA (Patient’s Global Assessment



*p≤0,05 und ***p≤0,001 für BAR 4 mg vs. Placebo; +p≤0,01 und ++p≤0,001 für ADA vs. Placebo

Abkürzungen: ADA = Adalimumab, BAR = Baricitinib

Abbildung 14. Hemmung der Progression radiologischer Gelenkerosionen bis 2 Jahre nach Beginn der Ausgangsstudie in der LE-Analyse (d. h. fehlende 2-Jahres-Daten wurden durch lineare Extrapolation aus dem letzten vorliegenden Wert zwischen dem 1. und 2. Jahr ermittelt). Die dargestellten Score-Mittelwerte wurden nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrat-Summe berechnet. Die Antennen bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. „Initial“ bezieht sich auf die randomisierte Therapie in der Ausgangsstudie, die Pfeile ↑ und ↑↑ markieren die Zeitpunkte der Umstellung von Placebo auf die aktive Therapie in Woche 24 bzw. Woche 52 (modifiziert nach van der Heijde et al., 2019)

of Disease Activity), der Schmerzintensität auf einer visuellen Analogskala (VAS) und der Dauer der morgendlichen Gelenksteifigkeit; das Symptom Fatigue mit Hilfe der Skala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue); der allgemeine Gesundheitszustand gemäß dem EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D); verschiedene Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 (Medical Outcomes Study [MOS] Short Form-36); und die Arbeitsproduktivität sowie das Ausmaß der Behinderung bei Alltagsaktivitäten mit der Skala WPAI-RA (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire–Rheumatoid Arthritis). Die meisten PROs wurden bei Studienbeginn, in Woche 1, 2 und 4 und danach alle 4 Wochen bis Woche 24 erfasst, in den Studien RA-BEAM und RA-BEGIN auch in Woche 32, 40 und 52.

Die statistische Auswertung dieser Endpunkte zeigte, dass die Patienten nicht nur klinisch, d. h. in der ärztlichen Bewertung der Krankheitsaktivität und anhand ihrer Laborwerte von der Behandlung mit Baricitinib profitierten, sondern in allen abgedeckten Zielpopulationen auch bei einem breiten Spektrum von PROs wie körperlicher Funktion, Morgensteifigkeit, Schmerzen und Lebensqualität. Signifikante Besserungen bei den meisten PROs ergaben sich mit beiden Baricitinib-Dosen vs. Placebo in Woche 12 und 24 in RA-BUILD (Emery et al., 2017) bzw. bis Woche 24 in RA-BEACON (Smolen et al., 2016), mit Baricitinib 4 mg/Tag vs. Placebo und vs. Adalimumab in Woche 12 bis Woche 52 in RA-BEAM (Keystone et al., 2017) und mit Baricitinib ± MTX vs. MTX alleine in Woche 24 und 52 in RA-

Körperliche Dimension des SF-36

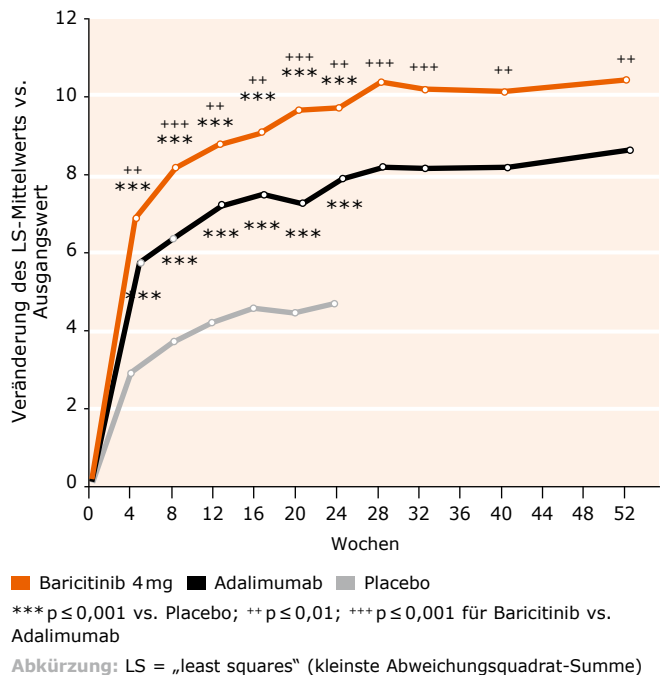
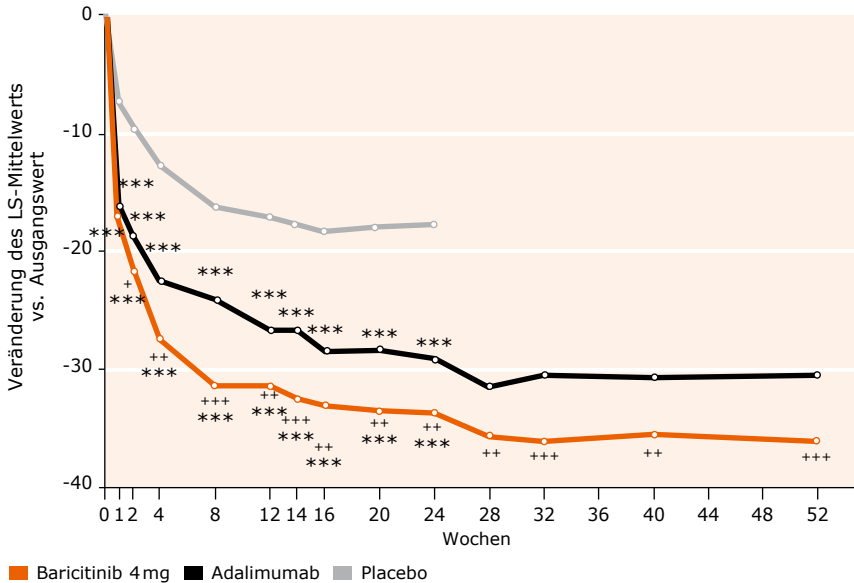


Abbildung 15. Veränderung der körperlichen Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Fragebogen SF-36 in der Studie RA-BEAM. Die dargestellten Score-Mittelwerte wurden nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrat-Summe ermittelt. Die Antennen bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts (modifiziert nach Keystone et al., 2017)

Schmerzintensität (VAS)



***p ≤ 0,001 vs. Placebo; ++p ≤ 0,01; +++p ≤ 0,001 vs. Placebo; ***p ≤ 0,001 vs. Adalimumab; ++p ≤ 0,01, +++p ≤ 0,001 für Baricitinib vs. Adalimumab

Abkürzung: LS = „least squares“ (kleinste Abweichungsquadrat-Summe)
Abbildung 16. Veränderung der Schmerzintensität auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0–100 in der Studie RA-BEAM. Die dargestellten Mittelwerte wurden nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrat-Summe ermittelt (modifiziert nach Taylor et al., 2017)

Abbildung 16 wiederum verdeutlicht die rasche und ausgeprägte Schmerzbabnahme unter beiden aktiven Therapien in der Studie RA-BEAM (Taylor et al., 2017). Der schmerzlindernde Effekt von Baricitinib war allerdings schon ab Woche 2 und anschließend bis Woche 52 signifikant stärker als der von Adalimumab.

5. Sicherheitsprofil

In einer weiteren gesonderten Publikation (Smolen et al., 2019) wurde das Sicherheitsprofil von Baricitinib bei RA studienübergreifend ausgewertet. Datenbasis waren 8 klinische Studien der Phasen Ib, II und III sowie die laufende Langzeit-Verlängerungsstudie RA-BEYOND. Die analysierte Sicherheitspopulation umfasste 3492 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die mindestens eine Dosis Baricitinib erhalten hatten. Zu etwa 80% waren es Frauen, das Durchschnittsalter lag bei ca. 53 Jahren, die Krankheitsdauer bei durchschnittlich 9 Jahren. Die Beobachtungsdauer bis zum Stichtag am 1. September 2016 betrug maximal 288 Wochen. Dem entsprach eine Therapiedauer von insgesamt 6637 Patientenjahren (PJ) mit einem Median von 2,1 und einem Maximum von

5,5 Jahren pro Patient. Die Therapiezuordnung in den Ausgangsstudien ermöglichte randomisierte Vergleiche der Ereignishäufigkeit von Placebo vs. Baricitinib 4 mg (24 Wochen) sowie – unter Einschluss der Extensionsphasen – Placebo vs. Baricitinib 2 mg vs. 4 mg (24 Wochen). Die Daten dieser Vergleichspopulationen wurden am Ende der Placebophase bzw. bei Umstellung auf eine Rescue-Therapie zensiert. Die „unkontrollierte“ Gesamtpopulation (BAR-alle) umfasste schließlich alle Patienten mit mindestens einer Baricitinibdosis, d. h. ohne Zensierung und einschließlich der Umsteiger von Placebo, Adalimumab oder MTX auf Baricitinib.

Die Analyse ergab weder für den Vergleich von Baricitinib 4 mg vs. Placebo noch für den Vergleich der beiden Baricitinib-Dosen signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Todesfällen, von zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen (AE), malignen Erkrankungen, schweren kardiovaskulären Ereignissen oder schwerwiegenden Infektionen. Lediglich die Gesamthäufigkeit von Infektionen war mit Baricitinib 4 mg signifikant höher als mit Placebo (Tabelle 1). Für das erhöhte Infektionsrisiko waren in erster Linie obere Atemwegsinfektionen und Infektionen mit Herpes zoster und Herpes simplex verantwortlich. Die insgesamt 10 Tuberkulosefälle (Inzidenz 0,15/100 PJ) traten alle in Endemiegebieten Südamerikas, Asiens und Afrikas auf. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie und Herpes zoster

Zusammenfassung PROs

- In den vier Phase-III-Studien mit Baricitinib wurden neben den klinischen Parametern der Krankheitsaktivität auch eine Reihe von Instrumenten zur Erfassung patientenzentrierter Bewertungskriterien des Therapieerfolgs (PROs) eingesetzt.
- In allen in diesen Studien evaluierten Populationen von RA-Patienten führten die Baricitinib-Therapieregime gegenüber den Vergleichssubstanzen zu signifikanten Verbesserungen bei den meisten PROs, einschließlich körperlicher Funktion, Morgensteifigkeit, Schmerzen und Lebensqualität.
- Die Verbesserungen waren zumeist schon früh im Krankheitsverlauf evident und hielten bis zum Studienende nach 24 oder 52 Wochen an.
- Diese Ergebnisse unterstreichen den potenziellen Nutzen dieses JAK-1/2-Inhibitors als wirksame Therapiealternative für Patienten mit dieser chronischen Gelenkerkrankung.

BEGIN (Schiff et al., 2017). Exemplarisch zeigt **Abbildung 15** die Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Fragebogen SF-36 in der Head-to-Head- und placebokontrollierten Studie RA-BEAM (Keystone et al., 2017).

Tabelle 1. Auswahl relevanter Sicherheitsvariablen (modifiziert nach Smolen et al., 2019).

Variable	PBO vs. BAR 4 mg (24 Wo.)		BAR 2 mg vs. BAR 4 mg inkl. Extension		BAR-alle
	PBO	BAR 4 mg	BAR 2 mg	BAR 4 mg	
Exposition					
Anz. Patienten	1070	997	479	479	3492
Patientenjahre	393,8	409,4	554,5	604,1	6636,7
Ereignisse, n (Anz. Pat./100 PJ)					
Mindestens 1 TEAE	659 (167,3)	695 (169,8)	376 (67,8)	414 (68,5)	2941 (44,3)
Mindestens 1 SAE inkl. Tod	50 (12,7)	53 (12,9)	57 (10,1)	81 (13,2)	611 (9,0)
Therapiebeendigung wg. AE	35 (8,9)	47 (11,5)	37 (6,6)	55 (8,9)	393 (5,8)
Tod	2 (0,49)	3 (0,72)	1 (0,18)	3 (0,49)	22 (0,33)
Malignome ohne NMSC	2 (0,5)	2 (0,5)	3 (0,5)	8 (1,3)	52 (0,8)
Mindestens 1 Infektion (TE)	299 (75,9)	362 (88,4)*	223 (40,2)	263 (43,5)	1986 (29,9)
Herpes zoster	4 (1,0)	18 (4,3)	15 (2,7)	23 (3,8)	212 (3,2)
Tuberkulose	0	1 (0,24)	0	6 (0,57)	10 (0,15)
Schwerwiegende Infektion	17 (4,2)	16 (3,8)	18 (3,3)	29 (4,8)	194 (2,9)
Schweres kardiovask. Ereignis	2 (0,6)	3 (0,8)	1 (0,2)	2 (0,4)	31 (0,5)
Tiefe Venenthrombose/ Lungenembolie	0	5 (1,2)	3 (0,5)	4 (0,6)	31 (0,5)
Gastrointestinale Perforation	0	0	0	1 (0,20)	3 (0,05)

*p<0,05 vs. Placebo.

Abkürzungen: AE = unerwünschtes Ereignis, BAR = Baricitinib, NMSC = nichtmelanomartiger Hautkrebs, PBO = Placebo; PJ = Patientenjahre, SAE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TE = „treatment emergent“, TEAE = „treatment emergent adverse event“

(36 bzw. 26 Fälle, expositionsbereinigte Inzidenz 0,5 bzw. 0,4/100 PJ); solche schweren Infektionen waren bei Patienten, die zu Studienbeginn mit einem Glukokortikoid behandelt wurden, doppelt so häufig wie bei den Patienten ohne diese Komedikation – und zwar unter aktiver Behandlung mit Baricitinib ebenso wie in der Placebogruppe. Die Inzidenz von Herpes zoster war unter Baricitinib 4 mg/Tag zwar signifikant höher als mit Placebo oder Baricitinib 2 mg/Tag, nahm im Laufe der Behandlung aber nicht zu. Mit Baricitinib 4 mg trat außerdem bei 5 Patienten eine tiefe Venenthrombose bzw. Lungenembolie auf (bei keinem Patienten unter Placebo), wobei allerdings bei allen Betroffenen mehrere Risikofaktoren für thrombotische Komplikationen vorlagen. Bei den Laborwerten gab es nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Hierzu gehörten im Vergleich von Baricitinib 4 mg vs. Placebo signifikant häufigere Anstiege der Kreatinphosphokinase CPK auf Werte oberhalb des Normalbereichs (37,7 % vs. 9,3 %; $p < 0,05$), des LDL-Cholesterins auf ≥ 130 mg/dl (42,1 % vs. 13,5 %; $p < 0,05$) und des HDL-Cholesterins auf ≥ 60 mg/dl (33,0 % vs. 9,3 %; $p < 0,05$). Es gab keine Veränderung beim LDL/HDL-Verhältnis. Signifikant häufiger traten diese Laborwertanomalien auch mit Baricitinib 2 mg im Vergleich zu Placebo auf.

Eine auf dem EULAR 2019 vorgestellte aktualisierte gepoolte Sicherheitsanalyse nach einer Behandlungsdauer mit Baricitinib von bis zu 7 Jahren und einer Gesamtexposition von 10.127 PJ bestätigte und ergänzte die oben aufgeführten Ergebnisse (Genovese et al., 2019). Die Gesamtinzidenz von Herpes zoster blieb mit 3,3 pro 100 PJ auch bei langer Exposition fast unverändert, wobei es sich in 94,6 % der Fälle um leichte bis mittelschwere Infektionen handelte. Auch die Inzidenz schwerwiegender Infektionen (2,8/100 PJ), von malignen Erkrankungen (0,8/100 PJ) und tiefen Venenthrombosen/Lungenembolien (0,5/100 PJ) änderte sich mit Fortdauer der Therapie nicht nennenswert. Diesen Ergebnissen zufolge scheint das Sicherheitsprofil von Baricitinib dem von Adalimumab mindestens ebenbürtig zu sein: In einer Analyse der klinischen Studiendaten von über 14.000 mit Adalimumab behandelten RA-Patienten mit ähnlichen demographischen und klinischen Ausgangsmerkmalen wie in den Baricitinib-Studien betrug bei einer Gesamtexposition von knapp 24.000 PJ die Inzidenz schwerwiegender Infektionen 4,6/100 PJ, von aktiver Tuberkulose 0,3/100 PJ und von malignen Erkrankungen 1,2/100 PJ (Burmester et al., 2013).

Zusammenfassung Gepoolte Sicherheitsanalyse

Die Autoren der Sicherheitsanalyse von Baricitinib resümieren:

- Die Auswertung von über 3400 Patienten mit RA, die für eine Dauer von bis zu 5,5 Jahren mit Baricitinib behandelt wurden, zeigte, dass Baricitinib in einer Dosis von 2 oder 4 mg/Tag im Regelfall gut vertragen wird. Das Sicherheitsprofil scheint angesichts der guten klinischen Wirkung vertretbar.
- Wie von anderen JAK-Inhibitoren bekannt, besteht auch mit Baricitinib ein erhöhtes Infektionsrisiko, insbesondere für Herpes zoster. Der behandelnde Arzt sollte daher entsprechende Präventivmaßnahmen ergreifen und die Patienten engmaschig überwachen.
- Das Langzeitrisiko maligner Erkrankungen sollte im Fokus bleiben; derzeit deutet aber nichts auf ein erhöhtes Krebsrisiko hin.
- Auch ein mögliches Risiko für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien bedarf der weiteren Beobachtung. Baricitinib sollte bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren mit Vorsicht angewendet werden.

Fazit für die Praxis

- Die in den Leitlinien geforderte, auf schnelles Erreichen und Aufrechterhaltung einer klinischen Remission ausgerichtete medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis stößt in der Praxis leider oft an Grenzen. Von daher ist die Entwicklung neuer, wirksamer und gut verträglicher Therapien mit alternativem Wirkmechanismus unbedingt erstrebenswert.
- Der Januskinase-Inhibitor Baricitinib ist zweifellos eine vielversprechende Therapieoption für Patienten, die auf konventionelle DMARDs wie Methotrexat oder biologische DMARDs nicht angesprochen haben oder diese Therapie nicht vertragen.
- Die großen randomisierten Phase-III-Studien mit Baricitinib belegen, dass Patienten nach Versagen konventioneller oder biologischer DMARDs von der Therapie mit diesem kleinmolekularen, einmal täglich oral verabreichbaren Medikament rasch und anhaltend profitieren können. Baricitinib kann dabei als Monotherapie oder in Kombination mit MTX verabreicht werden.
- Wie die Phase-III-Studie RA-BEAM gezeigt hat, kann Baricitinib in der MTX-resistenten Behandlungssituation insbesondere auch eine wirksame Alternative zu den TNF α -Inhibitoren sein.
- Und schließlich wird Baricitinib dem in den Leitlinien als zentrales Therapieziel geforderten Anspruch gerecht: Es verlangsamt signifikant die radiologische Progression der erosiven Gelenkprozesse.

Expertenkommentar

von Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Kerckhoff-Klinik GmbH, Bad Nauheim

Seit der Einführung hochwertiger krankheitsmodifizierender Medikamente in die Rheumatologie, allen voran die Biologika, erhöhte sich zeitgleich der Schwierigkeitsgrad für die Zulassung von neuen Substanzen, sowohl hinsichtlich der zu überprüfenden Parameter für deren Effektivität als auch die Detailgenauigkeit der Erfassung der Nebenwirkungen. Dies nicht nur über wenige Monate, sondern in der Regel über viele Jahre, um auch seltene Nebenwirkungen sicher erfassen bzw. ausschließen zu können.

Der hier vorliegende Review zum Janus-Kinase-Hemmer Baricitinib von Herrn Kollegen Bartsch fasst genau diesen Werdegang detailliert zusammen. Gemeinsam mit dem in Deutschland nahezu zeitgleich zugelassenen Janus-Kinase-Hemmer Tofacitinib musste sich auch Baricitinib dieser mühsamen Prozedur unterziehen, die aber letztendlich viele wichtige Daten zum Einsatz für die Praxis offenlegte.

Das entsprechende Studienprogramm bildet viele in der Praxis vorkommende Situationen ab. Die Studie RA-BEGIN untersuchte Patienten mit beginnender rheumatoider Arthritis, die noch kein konventionelles DMARD oder allenfalls für kurze Zeit das Basistherapeutikum der ersten Wahl, Methotrexat, in Monotherapie erhalten hatten. In der Studie RA-BUILD wurden parallel zwei klinische Standardsituationen getestet. Zum einen der Einsatz von Baricitinib nach Versagen eines konventionellen DMARDs als auch die Testung der zwei zugelassenen Dosen Baricitinib.

Da es inzwischen auch notwendig ist, als Kontrolle nicht nur konventionelle DMARDs in Studien mitzuführen, sondern auch den Vergleich mit den Biologika zu untersuchen, bildete die Studie RA-BEAM den sogenannten „Head-to-Head“-Vergleich mit dem inzwischen ja auch als Biosimilar erhältlichen TNF-Inhibitor Adalimumab ab. →

Fortsetzung - Expertenkommentar

Da Patienten ja auch nach längerer Behandlungszeit mit verschiedenen DMARDs und Biologika mit Baricitinib behandelt werden, deckte die Zielpopulation der RA-BEACON Studie Patienten ab, die bereits mit einem oder mehreren biologischen DMARDs vorbehandelt wurden. Auch hier wurden beide Dosen Baricitinib untersucht, um einen weiteren Spielraum für die Praxis zu erfassen.

Der Artikel von Herrn Kollegen Bartsch fasst die wesentlichsten Ergebnisse dieser Studien exzellent zusammen. Wichtig hierbei ist, erneut darauf hinzuweisen, dass die sogenannten „ACR50-Ansprechraten“ weiterhin im Vordergrund stehen, da zwar ACR20-Ansprechraten bekanntermaßen für eine Zulassung reichen, die Forderung der Rheumatologen, eine suffiziente ACR50-Ansprechraten zu erreichen, aber für die Praxis entscheidend ist. Des Weiteren ist insbesondere auf die Langzeitstudien hinzuweisen, die ja in der Regel einen Verlauf einer rheumatischen Erkrankung unter Medikation in der Praxis noch besser abbilden als die akut eingreifenden Zulassungs-Kurzzeit-Studien. Auch hier konnte das Ziel einer Hemmung der Gelenkdestruktion unter Baricitinib über 2 Jahre bereits gut nachgewiesen werden.

Obwohl die klassischen Endpunkte der Studien wie die ACR-Ansprechraten oder der DAS28 auch für die Kliniker nach wie vor das bestimmende Momentum sein wird, ist angesichts des Patient-Physician-Partnerships die Beachtung und Evaluation der Patientenansprechparameter, der sogenannten Patient-Reported Outcomes, jetzt schon, aber noch mehr in der Zukunft, essentieller Bestandteil für eine Zulassung bzw. Durchführung von Langzeitstudien. Diese Parameter werden von den Zulassungsbehörden und auch den Patientenverbänden als unverzichtbares Mittel der Evaluation eines neuen Medikaments berechtigterweise weiter gefordert werden. In der klinischen Praxis ist es zwar nicht möglich, die kompletten Fragebögen zu erheben und diese auszuwerten, aber genau deswegen sind die Daten, die mit den hier besprochenen Studien erhoben und im vorliegenden Artikel detailliert erläutert wurden, umso wichtiger.

Der zweite, entscheidende Themenkomplex, der ebenfalls detailliert analysiert wird, ist die Frage nach Nebenwirkungen. Diese stehen vor allem bei Medikamenten mit neuem Wirkprinzip besonders im Vordergrund, da aus den Phase-I- und -II-Studien nicht alle mit einem neuen Medikament verbundenen Risiken erfasst werden können. Erfreulicherweise ergab sich aus der gepoolten Analyse der Sicherheitsdaten und natürlich auch der weiterlaufenden Studien kein hochriskantes Nebenwirkungsprofil, sondern bis jetzt „lediglich“ die besondere Beachtung des etwas gehäuft auftretens einer Herpes-Zoster-Infektion, die ja aufgrund der neueren Entwicklungen relativ zuverlässig mit dem Totimpfstoff Shingrix gemindert oder sogar verhindert werden kann.

Trotzdem sollte jeder anwendende Kollege – dies gilt natürlich für alle Janus-Kinase-Hemmer – auch die seltenen Nebenwirkungen im Blick haben, und sei es nur um entsprechende Nachfragen seitens der Patienten fachgerecht und wertneutral beantworten zu können. Dies besonders, wenn die seltenen Nebenwirkungen durch die Zulassungsbehörde deutlich höher bewertet werden als von den meisten Praktikern, aber natürlich die Patienten verunsichern. Insofern ist die Feinanalyse in diesem Review essentiell, da hier die relevanten Sicherheitsvariablen im Detail dargestellt und auch nachgelesen werden können. Selbstverständlich, auch hierauf weist Herr Kollege Bartsch hin, müssen die Langzeitdaten jährlich bis auf weiteres abgefragt und analysiert werden, da vor allem hinsichtlich der Entwicklung von malignen Grunderkrankungen, wie früher bei den TNF-Hemmern, bestimmte Fragestellungen erst nach 10 bzw. vielleicht 20 Jahren sicher beantwortet werden können.

Zusammengefasst sollte nach Lektüre dieses sehr schön geschriebenen Reviews genügend Klarheit bezüglich der Wirkungen und Nebenwirkungen bestehen, um Baricitinib in der täglichen Praxis passgenau einsetzen zu können.

Literatur

- Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):46-53
- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):517-24
- Choy EHS, Miceli-Richard C, González-Gay MA, et al. The effect of JAK1/Jak2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and safety of Baricitinib. *Clin Exp Rheumatol* 2019 Feb 11 [Epub ahead of print]
- 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
- Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000410
- Fiehn S, Holle J, Iking-Konert C, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 2018;77(Suppl 2):35-53
- 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):506-17
- Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016;374(13):1243-52
- Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: an updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis* 2019;78(Suppl 2):A308
- 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):1853-61
- Leonard WJ, O'Shea JJ. JAKs and STATs: biological implications. *Ann Rev Immunol* 1998;16:293-322
- O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72 Suppl 2:ii111-5
- Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):208
- Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol* 2019;46(1):7-18
- 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* 2016;76(4):694-700
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):3-5
- Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs* 2017;31(4):299-316
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:652-62
- van der Heijde D, Schiff M, Tanaka Y, et al. Low rates of radiographic progression of structural joint damage over 2 years of baricitinib treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2019;5: e000898. doi:10.1136/rmdopen-2019-000898
- Weinblatt ME, Taylor PC, Keystone EC, et al. Efficacy and safety of switching from adalimumab to baricitinib: Long-term data from phase 3 extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;S9:Abstr 886