

21. Dezember 2017

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tofacitinib in Mono- und Kombinationstherapie bei RA belegt

Vor 5 Jahren wurde der JAK-Inhibitor Tofacitinib (Xeljanz[®]) erstmalig zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) in den USA zugelassen. Seit Mai 2017 können auch in Deutschland erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA von der oralen Therapieoption profitieren. Inzwischen ist Tofacitinib bei über 7.000 Patienten im Rahmen eines umfangreichen Studienprogramms und bei mehr als 100.000 Patienten in der täglichen Praxis weltweit eingesetzt worden (1). Vor diesem Hintergrund gibt es bereits eine große Datenfülle zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie, wie Experten anlässlich eines Pressegesprächs erläuterten.

Präsentiert wurden auch aktuelle Daten vom ACR-Kongress, die für eine Therapieentscheidung relevant sein können. Die Tatsache, dass Tofacitinib in verschiedenen anderen Ländern bereits bis zu 5 Jahre in der Praxis etabliert ist, birgt für Rheumatologen hierzulande Vorteile: Denn sie können sich bei ihrer Therapieentscheidung nicht nur auf ein umfangreiches klinisches Studienprogramm stützen, sondern auch von Langzeitstudien und Real-World-Daten profitieren. „Dass für eine Substanz bei einer Erstzulassung eine derart große Fülle an Daten vorliegt, ist eine Ausnahme“, betonte Prof. Eugen Feist, Berlin. Mit dem Studienprogramm ORAL (Oral Rheumatoid Arthritis Phase 3 Trials), das aus 6 abgeschlossenen klinischen Studien (ORAL Solo, Sync, Scan, Standard, Step und Start) (2-7) und 2 Langzeitextensions(LTE)-Studien (8,9) besteht, wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz bei unterschiedlichen Patientenpopulationen sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie gezeigt. Die Wirkung des JAK-Inhibitors tritt oft bereits innerhalb von 2 Wochen ein (2,3). „Von Vorteil ist auch die Darreichung als Tablette, die viele Patienten einer subkutanen Injektion vorziehen“, so Feist.

Wirkung mit Biologika vergleichbar

Mit TNF-Inhibitoren wie Adalimumab ist Tofacitinib vergleichbar. In der Phase 3-Studie ORAL Standard zeigten sowohl Patienten unter Tofacitinib als auch Patienten im aktivem Adalimumab-Kontrollarm eine Überlegenheit gegenüber Placebo (5). In der Studie ORAL Strategy wurden Tofacitinib und Adalimumab in einem direkten Vergleich untersucht (10). Das Ansprechen im ACR50 nach sechs Monaten, dem primären Endpunkt, betrug für Tofacitinib und Adalimumab – beide in Kombination mit MTX – jeweils 46% und 44% und war damit vergleichbar. Für die Tofacitinib-Monotherapie konnte weder eine Nicht-Unterlegenheit noch eine Unterlegenheit gegenüber den beiden Kombinationstherapien gezeigt werden. Eine in der Praxis vergleichbare Wirksamkeit der Tofacitinib-Kombinationstherapie mit der Tofacitinib-Monotherapie bestätigen vor allem Daten des US-amerikanischen CORRONARegisters, in dem seit der Xeljanz[®]-Zulassung in den USA auch Patienten erfasst werden, die mit Tofacitinib behandelt werden (11). Dass die Wirksamkeit von Tofacitinib auch langfristig erhalten bleibt, zeigen die LTE-Studien, wie Feist betonte. In diesen wurde bei mittlerweile 4.967 Patienten eine Verbesserung der Krankheitszeichen und Symptome der RA durch Tofacitinib sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit konventionellen synthetischen (cs)DMARDs über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 96 Monaten bestätigt (8). Nur ca. 3,6% der Patienten beendeten die Studie wegen einer unzureichenden Wirkung. Hervorzuheben ist laut Feist auch das hohe „Drug Survival“ für Tofacitinib, das durchschnittlich 5 Jahre betrug und für die Tofacitinib-Kombinationstherapie und die Monotherapie vergleichbar war (12). Bestätigt wird diese hohe Therapieadhärenz auch durch Daten aus dem Schweizer SCQM-Register, die dort über 42 Monate nicht schlechter war als die für TNF-Inhibitoren oder andere Biologika (13).

Sicherheitsdaten über 114 Monate

„Die Sicherheit eines Arzneimittels ist ein sehr wichtiges Kriterium für eine Therapieentscheidung und gerade bei

neu zugelassenen Substanzen haben wir ein besonderes Auge darauf, wie es vom Patienten vertragen wird“, machte Prof. Klaus Krüger, München, deutlich. Für Tofacitinib liegen aus klinischen Studien Sicherheitsdaten aus einer gepoolten Analyse der beiden LTE bis zu 114 Monaten vor (8). Insgesamt wurde die Tofacitinib-Therapie gut vertragen. Schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) traten unter Tofacitinib 5 mg 2 x täglich ± csDMARDs mit einer Rate von 8,7 pro 100 Patientenjahre auf. „SUEs sind zwar bei Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Biologika angesprochen haben, höher als bei den Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs. Insgesamt liegen die SUE-Raten von Tofacitinib jedoch in dem Bereich, der auch für Biologika bekannt ist, wie eine große Metaanalyse zeigt“, so Krüger (14,15). Dies gilt auch bei der Betrachtung der Inzidenzraten für schwerwiegende Infektionen, die unter Tofacitinib 5mg 2 x täglich ± csDMARDs bei 2,2 pro 100 Patientenjahre lag (9). Diese war in allen Studien ähnlich und blieb im Zeitverlauf stabil. Die Inzidenzrate für Herpes Zoster unter Tofacitinib betrug bei Analyse der Daten aller Studien der Phase 2 und 3 inklusive der LTE 3,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Hierbei handelte es sich in der überwiegenden Zahl der Ereignisse um leichte bis moderate Fälle, bei denen in über 90% nur ein Dermatom betroffen war. Die Häufigkeit des Auftretens blieb darüber hinaus im Zeitverlauf stabil (16-18). Wichtig ist laut Krüger auch die Beachtung regionaler Unterschiede. So war die Inzidenzrate für Herpes Zoster in Europa weitaus niedriger als in Asien (1). Weitere Risikofaktoren war die Kombination mit csDMARDs, die zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden sowie das Alter der Patienten (19).

Auftreten von malignen Erkrankungen und kardiovaskulären Ereignissen nicht erhöht

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei Medikamenten, die das Immunsystem beeinflussen, ist die Überwachung des Auftretens von bösartigen Erkrankungen. Laut Krüger stimmen die in den Tofacitinib-Studien aufgetretenen malignen Erkrankungen (außer nicht-melanozytärer Hautkrebs, NMSC) in Art und Verteilung mit dem Spektrum überein, das bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA erwartet werden könne (16,20). Das Auftreten von Malignomen blieb im Zeitverlauf stabil. Ähnlich verhielt es sich mit NMSC und Lymphomen. Beim Vergleich der Inzidenzraten für alle malignen Erkrankungen (außer NMSC) in RCTs und LTE-Studien mit für die RA zugelassenen Biologika, bewegt sich Tofacitinib innerhalb des für diese Substanzklasse bekannten Rahmens (21). Viele RA-Patienten weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf und der Einfluss der RA-Medikation auf Lipidwerte ist daher von Interesse. Tofacitinib kann zwar einen reversiblen Anstieg des LDL- und HDL Cholesterins induzieren, der nach ca. 6 Wochen einen Höhepunkt erreicht und sich dann stabilisiert (22). Trotzdem war unter Tofacitinib keine erhöhte Rate von schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE) zu beobachten. Die Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen unter Tofacitinib in Phase 3 Studien war mit der unter Placebo vergleichbar (18). Laborwerte wie Lymphozyten, Neutrophile, Hämoglobin und Leber-Enzyme sollten bei der Tofacitinib-Therapie laut Krüger überwacht werden. Abschließend verwies Krüger auf das CORRONA-Register, das u.a. der Überwachung der Sicherheit von (neu zugelassenen) RA-Medikamenten in den USA dient. Trotz Unterschieden bei den zugrunde liegenden Charakteristika – Tofacitinib-Patienten wiesen eine längere Krankheitsdauer und einen größeren Anteil an Biologika-Vortherapie(n) auf – zeigten RA-Patienten unter Tofacitinib, Biologika und csDMARDs insgesamt eine vergleichbare alters- und geschlechtsbezogene Rate von schweren Infektionen, kardiovaskulären Ereignissen und malignen Erkrankungen (18).

Aktuelle Daten vom ACR: kein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse

Eine Auswahl neuer Daten zu Tofacitinib, die beim ACR präsentiert wurden, stellte Prof. Hendrik Schulze-Koops, München, vor. Nachdem für einen JAK 1/2 Inhibitor über ein potenziell erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) berichtet worden war, wurde untersucht, ob ein solches Risiko auch für Tofacitinib besteht (23). „Hierbei zeigte sich weder für die Kombinations- noch für die Monotherapie eine erhöhte Inzidenz für VTE, wie die Analyse von Sicherheitsdaten aus randomisierten klinischen Phase 2- und 3- Studien bei Patienten mit RA, Colitis ulcerosa, Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis ergab. Weder die Inzidenzen von tiefen Venenthrombosen als auch von Lungenembolien waren unter Tofacitinib erhöht, noch gab es ein Ungleichgewicht unter Tofacitinib im Vergleich zu Placebo oder zu aktiven Vergleichssubstanzen“, erläuterte Schulze-Koops. Die Inzidenz für Lungenembolien unter Tofacitinib war konsistent zu den Ergebnissen aus dem CORRONA-Register einschließlich Patienten, die Tofacitinib, csDMARDs oder Biologika erhielten. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse keine kausale Beziehung zwischen einer Tofacitinib-Behandlung und dem Auftreten von tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Substanzklasse der JAK-Inhibitoren insgesamt mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert ist.

Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte

Ebenfalls auf dem ACR 2017 vorgestellt wurde eine Auswertung patientenrelevanter Endpunkte (PRO) – globales Patientenurteil, Schmerzen, physische Funktion, Fatigue und Lebensqualität – die in der Studie ORAL Strategy untersucht worden waren (24). Zwischen den 3 Behandlungsarmen (Tofacitinib-Monotherapie, Tofacitinib + MTX, Adalimumab + MTX) gab es keine signifikanten Unterschiede in der physischen Funktion gemessen mittels HAQDI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) nach 6 oder 12 Monaten. Das globale Patientenurteil fiel unter den beiden Kombinationstherapien geringfügig besser aus als unter der Tofacitinib-Monotherapie. Bei den Schmerzen wirkte die Tofacitinib- Kombinationstherapie gegenüber der Tofacitinib-Monotherapie besser. Bezüglich der Fatigue zeigten sich nach 6, aber nicht nach 12 Monaten, Vorteile für die Tofacitinib-Kombinationstherapie gegenüber der Adalimumab-Kombinationstherapie. Auch die Lebensqualität besserte sich unter den Kombinationstherapien stärker als unter der Monotherapie. Schulze-Koops fasste die Ergebnisse zusammen: „Es gibt einige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Kombinationstherapie gegenüber der Tofacitinib-Monotherapie. Die Veränderungen sind jedoch relativ gering und es ist nicht klar, ob sie klinisch bedeutsam sind. Insgesamt schneidet Tofacitinib auch in der Monotherapie bei den PROs gut ab.“

Nachdem das Aufhalten der radiologischen Progression unter der Tofacitinib-Therapie bereits in Phase 2- und Phase 3-Studien gezeigt werden konnte, liegen aus einer offenen LTE-Studie über 3 Jahre jetzt auch Daten zur langfristigen Wirkung von Tofacitinib auf die Progression der radiologischen Strukturschäden vor (25). Einbezogen waren Patienten aus der LTE-Studie ORAL Sequel. Während der langfristigen Tofacitinib-Behandlung (mit oder ohne csDMARDs) kam es zu einer geringfügigen Progression der strukturellen Schäden. Die meisten Patienten zeigten keine radiologische Progression, insbesondere keine neuen Erosionen.

Wirksamkeit von Tofacitinib in früheren Therapielinien

Möglicherweise könnte Tofacitinib wirksamer sein, wenn es in früheren Therapielinien und bei Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer eingesetzt wird. Diesen Schluss legt eine Posthoc- Analyse nahe, die sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib bei Patienten mit unterschiedlichen Therapielinien befasste (26). Untersucht wurden Patienten, die auf csDMARDs außer MTX (non-MTX csDMARDs), auf MTX und auf Biologika unzureichend angesprochen hatten. Die Wirksamkeit von Tofacitinib war Placebo in allen Patientenpopulationen überlegen. Es wurde ein numerisch höheres klinisches Ansprechen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf non-MTX csDMARD erzielt, verglichen mit den Patienten, die auf MTX und Biologika unzureichend angesprochen hatten. Die Ergebnisse zur Sicherheit bis zu 24 Monaten waren bei allen Patientenpopulationen ähnlich, mit einem Trend zu niedrigeren Inzidenzraten von UEs bei früheren Therapielinien. Allerdings waren die non-MTX csDMARD-IR und Biologika-IR Populationen beträchtlich kleiner als die MTX-IR Population; daher müssen die Unterschiede zwischen den Populationen mit Vorsicht interpretiert werden. „Die Ergebnisse legen nahe, dass Tofacitinib einen klinischen Nutzen bei Patienten mit einer Reihe vorausgegangener Therapien hat, aber eine größere Wirksamkeit und ein besseres Nutzen-Risiko-Profil bei Patienten mit begrenzten Vortherapien haben könnte“, so das Fazit von Schulze-Koops.

Quelle: Pfizer

Literatur:

- (1) Pfizer, data on file.
- (2) Fleischmann R et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 495-507.
- (3) Kremer J et al. *Ann Intern Med* 2013; 159: 253-261.
- (4) van der Heijde D et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 559-570.
- (5) van Vollenhoven RF et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 508-519.
- (6) Burmester GR et al. *Lancet* 2013; 381: 451-460.
- (7) Lee EB et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 2377-2386.
- (8) Wollenhaupt J et al. *ACR/ARHP Jahrestagung 2017 Poster* 522.

- (9) Yamanaka H et al. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 34
- (10) Fleischmann R et al. *The Lancet* 2017 Jul 29;390(10093):457-468. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5. Epub 2017 Jun 16.
- (11) Reed GW Oral Presentation at EULAR 2017
- (12) Pope J et al. *ACR/ARHP Jahrestagung 2016*, Poster 1602
- (13) Kyburz D et al. *ACR/ARHP Jahrestagung 2016*, Abstract 1637
- (14) Tarp S et al. *Rheumatology* 2016 Dec 24. pii: kew442. doi: 10.1093/rheumatology/kew442.
- (15) Charles-Schoeman et al. Presentation THU0185. EULAR 2017.
- (16) Cohen S, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;0:1–10.
- (17) Winthrop KL, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(10):2675-84.
- (18) Kavanaugh A, *ACR/ARHP Jahrestagung 2016*, Poster 2595.
- (19) Winthrop KL et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017. DOI: 10.1002/art.40189
- (20) Curtis JR, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:831-841
- (21) Gomez-Reino et al. Poster THU0196. Presented at EULAR 2017.
- (22) Charles-Schoeman C, et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2016;46:261-271.
- (23) <https://www.prnewswire.com/news-releases/lilly-and-incyte-provide-update-on-baricitinib-300493308.html>
- (24) Fleischmann R et al. *ACR/ARHP Jahrestagung 2017 Oral Presentation* 1906.
- (25) Van der Heijde D et al. *ACR/ARHP Jahrestagung 2017 Poster* 533
- (26) Tesser J et al. *ACR/ARHP Jahrestagung 2017 Poster* 2493