

ZIELGERICHTETE SYNTHETISCHE DMARDs

RHEUMATOIDE ARTHRITIS

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 05/2020 › FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

INDIKATION

Als Ziel einer Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) wird heute die Remission oder zumindest – insbesondere bei länger bestehender Erkrankung – eine geringe Krankheitsaktivität angestrebt, um eine progressive Gelenkzerstörung zu vermeiden. Nach Diagnosestellung sollte eine intensive Therapie mit Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) so früh wie möglich beginnen. Neben den konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) (z. B. Methotrexat (MTX), Hydroxychloroquin (HCQ), Sulfasalazin (SSZ), Leflunomid (LEF)) und biologischen DMARDs (bDMARDs) (z. B. TNF- α -Inhibitoren) stehen auch zielgerichtete (targeted) synthetische oral applizierbare DMARDs (tsDMARDs) als weitere Optionen für eine Therapie der RA zur Verfügung. Zurzeit sind in Deutschland für die Behandlung der RA folgende tsDMARDs, welche aufgrund ihres Wirkmechanismus auch als Januskinase (JAK)-Inhibitoren bezeichnet werden, zugelassen:

- Baricitinib
- Tofacitinib
- Upadacitinib

Die JAK-Inhibitoren sind angezeigt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sie können als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

Literatur: 1–5

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

THERAPEUTISCHER STELLENWERT VON tsDMARDs

➤ Vor Beginn der Therapie einer RA mit DMARDs sollten eine aktuelle Erfassung des klinischen und radiologischen Krankheitsstatus (z. B. Disease Activity Score (DAS) 28, Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße) sowie ein aktueller Laborstatus (BSG, CRP, großes Blutbild, SGOT, Kreatinin, Rheumafaktoren, Antinukleäre Antikörper (ANA)) und ein aktuelles Tbc- und Hepatitis-B-Screening vorliegen.

➤ Nach Beginn der Behandlung sollten Kontrollen der Krankheitsaktivität alle ein bis drei Monate mit einem Composite Score (z. B. DAS28, SDAI oder CDAI) erfolgen. Wenn drei Monate nach Beginn der Therapie keine Verbesserung zu sehen ist oder wenn nach sechs Monaten das Ziel nicht erreicht wird, sollte die Therapie angepasst werden.

➤ Zuerst sollte ein csDMARD eingesetzt werden. MTX ist Mittel der ersten Wahl, eine ausreichende Dosis ist wichtig für den

therapeutischen Erfolg. Ein Vorteil für eine initiale Kombination mehrerer csDMARDs ist nicht sicher belegt.

➤ Falls MTX nicht einsetzbar ist (wegen Kontraindikationen, z. B. eingeschränkte Nierenfunktion), sollte eine Therapie mit LEF oder mit SSZ begonnen werden.

➤ Glukokortikoide (GC) sollten bei initialer Therapie ergänzend zu einem csDMARD gegeben werden. Empfehlenswert ist eine Startdosis bis maximal 30 mg Prednisolonäquivalent/Tag mit zügiger Reduktion auf eine niedrige Dosis („low-dose“, < 7,5 mg/Tag) innerhalb von acht Wochen. Die GC-Therapie soll auf drei bis sechs Monate beschränkt werden. Eine zusätzliche intraartikuläre GC-Gabe kann sinnvoll sein.

➤ Bei Verfehlen des Therapieziels mit der optimierten Starttherapie soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen von ungünstigen Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität kann ein anderes csDMARD oder eine Kombination mehrerer csDMARDs eingesetzt werden.

➤ Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder mit einem tsDMARD zum Einsatz kommen.

➤ Nach unzureichendem Ansprechen zweier csDMARD-Therapien sollte eine bDMARD- oder tsDMARD-Therapie zum Einsatz kommen.

➤ tsDMARD- und bDMARD-Therapien sollen, wenn möglich, als „Step-up“-Therapie (in Kombination mit MTX) eingesetzt werden.

➤ Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll. Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden.

➤ Inwieweit die orale Gabe der tsDMARDs die Therapieadhärenz gegenüber den subkutan oder intravenös zu verabreichenden bDMARDs beeinflusst, lässt sich zurzeit nicht beurteilen, da valide Daten bisher nicht vorliegen. Bei einer Verordnung von tsDMARDs ist zu beachten, dass im Vergleich zu den bDMARDs noch keine Langzeitsicherheitsdaten vorliegen. Bekannte Nebenwirkungen der bDMARDs wie Infektionen bzw. Virus- und Tbc-Reaktivierung treten auch unter tsDMARDs auf. Das Auftreten eines Herpes zoster ist unter den tsDMARDs aber häufiger. Zudem wird unter der Behandlung mit tsDMARDs von erhöhten kardiovaskulären Risiken (Hyperlipidämie, Thromboembolien) berichtet. Bei Patienten mit Thrombosen in der Vorgeschichte sollten daher tsDMARDs zurückhaltend verordnet werden.

Literatur: 1;2;6

**FRÜHE NUTZENBEWERTUNG VON tsDMARDs NACH
§ 35A SGB V¹**

Baricitinib

Bei der frühen Nutzenbewertung wurde zwischen vier Patientengruppen unterschieden (s. Tabelle 1). Für drei Gruppen (a, b1 und c) wurden von dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) keine Daten vorgelegt, ein Zusatznutzen von Baricitinib war für den G-BA deshalb gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) jeweils nicht belegt. Zur Bewertung von Baricitinib bei Patienten der Gruppe b2 wurde die 52-wöchige randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie JADV herangezogen. Bei dieser wurden Baricitinib + MTX mit Adalimumab + MTX bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX verglichen.

Hierbei zeigten sich bei zwei Morbiditätsendpunkten (niedrige Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus) und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für einen positiven Effekt. Demgegenüber stand in der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein negativer Effekt, weshalb in der Gesamtschau weder ein Vorteil noch ein Nachteil belegt ist. Vor diesem Hintergrund kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu dem Ergebnis, dass auch für diese Patientengruppe ein Zusatznutzen von Baricitinib + MTX gegenüber der zVT Adalimumab + MTX nicht belegt ist (7-9).

TABELLE 1 – NUTZENBEWERTUNG §35A SGB V – BARICITINIB

PATIENTENGRUPPE	ZWECKMÄSSIGE VERGLEICHSTHERAPIE	BESCHLUSS DES GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSSES
a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Kein Zusatznutzen (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)
b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	bDMARDs in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	
b1) Baricitinib als Monotherapie		Kein Zusatznutzen
b2) Baricitinib in Kombination mit MTX		Kein Zusatznutzen
c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie	Kein Zusatznutzen (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)

¹ Details zu den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien sind im Kapitel WIRKSAMKEIT aufgeführt. Weiterführende Informationen sind jeweils in den Beschlüssen und in den tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA abrufbar (Literaturzitate Nr. 8, 9, 11–14).

Tofacitinib

Bei der frühen Nutzenbewertung wurde zwischen vier Patientengruppen unterschieden (s. Tabelle 2). Für drei Gruppen (a, b1 und c) wurden von dem pU keine Daten vorgelegt, ein Zusatznutzen von Tofacitinib war für den G-BA deshalb gegenüber der zVT jeweils nicht belegt.

Zur Bewertung von Tofacitinib bei Patienten der Gruppe b2 wurden die Studien ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY sowie eine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien herangezogen. Bei keinem der untersuchten Endpunkte zeigten sich bewertungsrelevante Vor- oder Nachteile für Tofacitinib (+ MTX) gegenüber Adalimumab (+ MTX). Deshalb konnte der G-BA keinen Zusatznutzen feststellen (10-12).

TABELLE 2 – NUTZENBEWERTUNG §35A SGB V – TOFACITINIB

PATIENTENGRUPPE	ZWECKMÄSSIGE VERGLEICHSTHERAPIE	BESCHLUSS DES GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSSES
a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARDs inkl. MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Alternative csDMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Kein Zusatznutzen (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)
b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist		
b1) Tofacitinib als Monotherapie	bDMARDs (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Tocilizumab) als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	Kein Zusatznutzen
b2) Tofacitinib in Kombination mit MTX	bDMARDs in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)	Kein Zusatznutzen
c) Patienten, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie	Kein Zusatznutzen (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)

Upadacitinib

Bei der frühen Nutzenbewertung wurde zwischen sieben Patientengruppen unterschieden (s. Tabelle 3). Für Patienten der Gruppen a1, a2, b1, c1 legte der pU keine Daten vor, ein Zusatznutzen von Upadacitinib war für den G-BA deshalb gegenüber der zVT jeweils nicht belegt.

Für Patienten der Gruppe b2 liegen für den Vergleich von Upadacitinib + MTX mit Adalimumab + MTX die Ergebnisse der direktvergleichenden Studie SELECT COMPARE zu Woche 26 vor. Insgesamt liegen für Upadacitinib + MTX zu Woche 26 für die Endpunkte Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqua-

lität (SF-36 körperlicher Summenscore) ausschließlich Vorteile vor, denen keine Nachteile in anderen Kategorien entgegenstehen. Deshalb sieht der G-BA für diese Patientengruppe für Upadacitinib in Kombination mit MTX einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT Adalimumab + MTX.

Für Patienten der Gruppe c2A (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28-CRP > 5,1]) legte der pU zum Vergleich von Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt vergleichenden Phase-III-Studie SELECT CHOICE vor. Insgesamt ergeben sich

in der hier relevanten Teilpopulation zu Woche 24 ausschließlich positive Effekte für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Für diese Patientengruppe wird für Upadacitinib + MTX ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT Abatacept + MTX konstatiert. Für die Patientengruppe c2B (Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28-CRP $\leq$ 5,1]) legt der pU zum Vergleich von

Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit MTX, die Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt vergleichenden Phase-III-Studie SELECT CHOICE vor. Insgesamt zeigen sich in der relevanten Teilpopulation zu Woche 24 für Upadacitinib + MTX gegenüber Abatacept + MTX in allen Kategorien (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) weder Vorteile noch Nachteile. Für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen daher nicht belegt (13;14)

TABELLE 3 – NUTZENBEWERTUNG §35A SGB V –UPADACITINIB

PATIENTENGRUPPE	ZWECKMÄSSIGE VERGLEICHSTHERAPIE	BESCHLUSS DES GEMEINSAMEN BUNDESAUSSCHUSSES
a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben a1) Upadacitinib als Monotherapie a2) Upadacitinib in Kombination mit MTX	Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Kein Zusatznutzen (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX)
b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) bzw. zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs) angezeigt ist b1) Upadacitinib als Monotherapie b2) Upadacitinib in Kombination mit MTX	bDMARDs oder tsDMARDs (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit)	Kein Zusatznutzen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
c) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs und/oder tsDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben c1) Upadacitinib als Monotherapie c2A) Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten mit hoher Krankheitsaktivität [DAS28-CRP $>$ 5,1] c2B) Upadacitinib in Kombination mit MTX; Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität [DAS28-CRP $\leq$ 5,1]	Wechsel der bDMARD- oder tsDMARD-Therapie (Abatacept oder Adalimumab oder Baricitinib oder Certolizumab-Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Sarilumab oder Tocilizumab oder Tofacitinib, in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit oder Ungeeignetheit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie	Kein Zusatznutzen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen Kein Zusatznutzen

WEITERE EMPFEHLUNGEN

➤ Impfempfehlungen

Vor Beginn einer Behandlung der RA mit tsDMARDs sollte der Impfstatus überprüft werden.

Vier Wochen vor Beginn der Therapie mit tsDMARDs sollten alle von der STIKO empfohlenen Impfungen nach Möglichkeit komplettiert werden.

Eine Impfung mit Tot- und Toxoid-Impfstoffen ist auch unter laufender Therapie mit einem tsDMARD als unbedenklich anzusehen.

Vier Wochen vor und während einer Therapie mit tsDMARDs sollten Lebendimpfungen nicht erfolgen.

Alle Patienten sollten einmal jährlich eine Influenza-Impfung erhalten. Außerdem sollte eine Impfung gegen Meningokokken und Pneumokokken erfolgen.

Eine passive Immunisierung ist immer möglich.

➤ Dem Patienten sollte ein Therapie-/Patientenpass ausgehändigt werden (15-17).

➤ Um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von den tsDMARDs zu erhöhen, steht dem Arzt zu dem jeweils verordneten Wirkstoff ein behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zur Verfügung (18-20).

Weitere Literatur: 21;22

WIRKUNGSWEISE

JAK sind eine Gruppe von Enzymen, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAKs Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STATs), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren.

Baricitinib

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von JAK1 und JAK2. In isolierten Enzym-Assays hemmte Baricitinib die Aktivität von JAK1, JAK2, Tyrosinkinase 2 (Tyk2) und JAK3. Baricitinib moduliert diese Signalwege, indem es die enzymatische Aktivität von JAK1 und JAK2 teilweise hemmt und damit die Phosphorylierung und Aktivierung von STATs reduziert. Die Anwendung von Baricitinib führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der durch IL-6 induzierten STAT3-Phosphorylierung im Vollblut gesunder Probanden. Nach oraler Gabe wird Baricitinib rasch resorbiert, wobei die mediane Zeit bis zum mittleren höchsten Plasmaspiegel (t_{max}) etwa eine Stunde (Bereich von 0,5–3,0 Stunden) und die absolute Bioverfügbarkeit etwa 79 % beträgt. 75 % des Wirkstoffs werden renal eliminiert. Die Halbwertszeit bei Patienten mit RA beträgt 12,5 Stunden. Die Metabolisierung von Baricitinib wird durch CYP3A4 vermittelt, weniger als 10 % der verabreichten Dosis werden metabolisiert (4).

²ACR20 Response: mindestens 20-prozentige Besserung im Vergleich zum Ausgangswert bei Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (von 68) und Anzahl geschwollener Gelenke (von 66).

Tofacitinib

Tofacitinib hemmt in Enzym-Assays JAK1, JAK2, JAK3 sowie in geringerem Maße Tyk2. Im Gegensatz dazu zeichnet sich Tofacitinib durch eine hohe Selektivität gegenüber anderen Kinasen des menschlichen Genoms aus. In menschlichen Zellen hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokin-Rezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren, mit funktioneller Selektivität gegenüber Zytokin-Rezeptoren, deren Signalübertragung über JAK2-Dimere erfolgt. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 74 %, die Halbwertszeit ca. drei Stunden. Der Metabolismus von Tofacitinib erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, mit geringfügiger Beteiligung von CYP2C19. Es wird zu etwa 70 % über hepatische Metabolisierung und zu 30 % unverändert über die Nieren ausgeschieden (3).

Upadacitinib

Upadacitinib ist ein JAK-Inhibitor. In humanzellbasierten Assays inhibiert Upadacitinib bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden. Bei gesunden Probanden führte die Anwendung von Upadacitinib (Formulierung mit sofortiger Freisetzung) zu einer dosis- und konzentrationsabhängigen Hemmung der durch IL-6 (JAK1/JAK2) induzierten STAT3-Phosphorylierung und der durch IL-7 (JAK1/JAK3) induzierten STAT5-Phosphorylierung im Vollblut. Nach oraler Anwendung der Upadacitinib-Retardformulierung wird Upadacitinib mit einer mittleren t_{max} von 2–4 Stunden resorbiert. Der Metabolismus von Upadacitinib wird durch CYP3A4 und möglicherweise in geringem Maße auch durch CYP2D6 vermittelt. Es wird vorwiegend unverändert im Urin (24 %) und im Stuhl (38 %) ausgeschieden. 34 % werden als Metaboliten ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 9–14 Stunden (5).

WIRKSAMKEIT

Baricitinib

Baricitinib wurde in vier zentralen Phase-III-Studien bei Patienten mit RA mit Placebo oder anderen aktiven Substanzen verglichen. Primärer Endpunkt war der ACR20-Wert² nach 12 oder 24 Wochen.

In der RA-BEGIN-Studie (n = 584) mit einer Dauer von 52 Wochen wurde Baricitinib bei Patienten, die bisher keine Basistherapie erhielten, untersucht (Erstlinientherapie). In einem Arm erhielten die Patienten Baricitinib 4 mg/Tag, in dem zweiten MTX 7,5–20 mg/Woche und in einem weiteren wurden beide Wirkstoffe kombiniert. Nach 24 Wochen erreichten den ACR20-Wert 62 % der Patienten im MTX-Arm, 77 % im Baricitinib-Arm ($p \leq 0,01$ vs. MTX) und 78 % im MTX/Baricitinib-Arm ($p \leq 0,001$ vs. MTX).

In zwei Studien wurde Baricitinib in der Zweitlinientherapie geprüft (Patienten, bei denen csDMARDs nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden). In der RA-BUILD-Studie (n = 684) mit einer Dauer von 24 Wochen erhielten die Patienten Baricitinib 2 oder 4 mg/Tag oder Placebo, meist in Kombination mit der bisherigen Basistherapie. Nach 12 Wochen erreichten den ACR20-Wert 66 % der Patienten mit der niedrigeren Baricitinib-Dosis, 62 % mit der höheren und 39 % mit Placebo (jeweils $p \leq 0,001$ vs. Placebo). In der RA-BEAM-Studie (n = 1305) mit einer Dauer von 52 Wochen bestand die Behandlung aus Baricitinib (4 mg/Tag), dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab (40 mg/2 Wochen s.c.) oder Placebo; die bestehende Basistherapie wurde fortgeführt. Der ACR20-Wert nach 12 Wochen wurde von 70 % der Patienten im Baricitinib-Arm ($p \leq 0,05$ vs. Adalimumab), von 61 % im Adalimumab-Arm und von 40 % im Placebo-Arm erreicht (jeweils $p \leq 0,001$ vs. Placebo). In der RA-BEACON-Studie (n = 527) mit einer Dauer von 24 Wochen wurden Patienten mit einer Drittlinientherapie untersucht (Patienten, bei denen eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren oder anderen bDMARDs nicht ausreichend wirksam war). Diese erhielten Baricitinib (2 oder 4 mg/Tag) oder Placebo. Innerhalb von 12 Wochen erreichten den ACR20-Wert unter Baricitinib 2 mg/Tag 49 % der Patienten, unter Baricitinib 4 mg/Tag 55 % und unter Placebo 27 % (jeweils $p \leq 0,001$ vs. Placebo).

Literatur: 4;23

Tofacitinib

Die klinische Wirksamkeit von Tofacitinib wurde in sechs Phase-III-Studien in jeweils zwei Dosierungen (2 x 5 bzw. 10 mg/Tag) geprüft (ORAL-Programm). In der ORAL-Sync-Studie wurden über ein Jahr 792 Patienten untersucht; sie hatten als bisherige Basistherapie entweder nur csDMARDs oder teilweise auch bDMARDs erhalten, sodass der Einsatz von Tofacitinib (oder Placebo) einer Zweit- bzw. Drittlinientherapie entsprach. Im Placebo-Arm wurden nach drei Monaten alle Patienten, bei denen die Anzahl der geschwollenen Gelenke nicht um mindestens 20 % abgenommen hatte, auf Tofacitinib umgestellt; nach sechs Monaten fand obligat ein Wechsel auf Tofacitinib statt. Den ACR20-Wert (nach sechs Monaten) erreichten unter der niedrigeren Tofacitinib-Dosis 53 % der Patienten, unter der höheren 57 % und unter Placebo 31 % (jeweils $p < 0,0001$ im Vergleich zu Placebo). Die anderen Studien des ORAL-Programms lieferten ähnliche Resultate. In der Phase-IIIb/IV-Studie ORAL Strategy über 12 Monate wurden 1152 Patienten mit einer RA, die auf eine wenigstens vier Monate lange Behandlung mit MTX unzureichend angesprochen hatten, untersucht. Eine Gruppe erhielt nur Tofacitinib (2 x 5 mg), die andere Tofacitinib (2 x 5 mg) + MTX. Aktive Kontrolle war Adalimumab (40 mg s.c. alle zwei Wochen) als Zusatz zu MTX. Tofacitinib + MTX war nach sechs Monaten beim ACR50 Adalimumab + MTX nicht unterlegen (46 % vs. 44 %), jedoch auch nicht überlegen. Die Monotherapie mit Tofacitinib verfehlte gegenüber den beiden anderen Armen die Nichtunterlegenheit (38 %) (24).

Literatur: 3;25

Upadacitinib

In der SELECT-MONOTHERAPY-Studie (n = 648) wurden Patienten untersucht, die auf MTX ungenügend angesprochen hatten. Sie erhielten Upadacitinib (15 oder 30 mg/Tag) oder MTX in der bisherigen Dosis. Nach 14 Wochen hatten mit der niedrigeren Upadacitinib-Dosis 68 % der Behandelten einen ACR20-Wert und 45 % das DAS28-Kriterium einer niedrigen Krankheitsaktivität erreicht. Mit der höheren Upadacitinib-Dosis waren es 71 % bzw. 53 % und mit MTX 41 % bzw. 19 % (jeweils $p \leq 0,001$ im Vergleich zu Placebo).

In der SELECT-NEXT-Studie (n = 661) wurden die bisher verabreichten csDMARDs – MTX, LEF, SSZ oder Antimalariamittel – mit Upadacitinib (15 oder 30 mg/Tag) oder Placebo ergänzt. Nach 12 Wochen lag der ACR20 bei beiden Upadacitinib-Dosen signifikant höher als bei Placebo (jeweils $p \leq 0,001$ im Vergleich zu Placebo).

Für die SELECT-BEYOND-Studie (n = 499) wurden Patienten rekrutiert, die bereits bDMARDs erhalten haben. Innerhalb von 12 Wochen ließ sich mit Upadacitinib 15 mg/Tag eine signifikant bessere Wirkung erzielen als mit Placebo (ACR20 65 % vs. 28 %; $p \leq 0,001$ im Vergleich zu Placebo).

In der SELECT-COMPARE-Studie (n = 1629) wurden bei Patienten, bei denen MTX nicht ausreichend wirksam war, in einer placebokontrollierten Studie Upadacitinib (15 mg/Tag) und der TNF- α -Inhibitor Adalimumab (40 mg alle 2 Wochen) miteinander verglichen. Nach 12 Wochen betrug der Anteil der Patienten mit einem ACR20-Wert bzw. mit einer Remission bei Upadacitinib 71 %, bei Adalimumab 63 % und bei Placebo 36 % ($p \leq 0,001$ Upadacitinib im Vergleich zu Placebo, $p \leq 0,05$ Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab).

Zur Prüfung von Upadacitinib bei der Erstlinientherapie diente die SELECT-EARLY-Studie (n = 947), die allerdings noch nicht vollständig publiziert ist. Bisher unbehandelte Rheumapatienten bekamen Upadacitinib (15 oder 30 mg/Tag) oder MTX. Mit der niedrigeren Upadacitinib-Dosis stieg die Zahl der Individuen mit einem ACR50-Wert innerhalb von 12 Wochen auf 52 %; mit der höheren Upadacitinib-Dosis waren es 56 % und mit MTX 28 % (jeweils $p \leq 0,001$ im Vergleich zu MTX).

In der SELECT-CHOICE-Studie wurde Upadacitinib mit Abatacept, jeweils in Kombination mit einer csDMARD-Behandlung, über 24 Wochen verglichen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die unzureichend auf eine Vorbehandlung über mindestens drei Monate mit ≥ 1 bDMARD (ausgenommen Abatacept) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Insgesamt wurden 657 Patienten im Verhältnis 1:1 auf Upadacitinib + csDMARD(s) (N = 304) und Abatacept + csDMARD(s) (N = 309) randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung im DAS28-CRP zu Woche 12. In dieser Studie erreichte Upadacitinib sowohl den primären (Nichtunterlegenheit) als auch den sekundären (Überlegenheit) Endpunkt mit einer Veränderung des DAS28-CRP gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12 von -2,52 vs. -2,00 (Woche 24 -2,91 vs. -2,57) bei Patienten, die mit Abatacept behandelt wurden (jeweils $p < 0,001$). Darüber hinaus erreichten 30,0 % der Patienten, die Upadacitinib erhielten, in Woche 12 eine klinische Remission (DAS28-CRP $< 2,6$) im Vergleich zu 13,3 % der

Patienten, die Abatacept erhielten (Woche 24 45,9 % vs. 31,4 %) (jeweils $p < 0,001$). Das ACR20/50/70-Ansprechen in Woche 12 war in der Upadacitinib-Gruppe höher als in der Abatacept-Gruppe (75,6 %/46,2 %/21,5 % vs. 66,3 %/34,3 %/13,6 %), ebenso in der Woche 24 (78,9 %/59,4 %/37,3 % vs. 73,8 %/49,5 %/26,5 %) (26).

Literatur: 5;27

Hinweis: Die Darstellungen zur Wirksamkeit erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Vorwiegend sind zu den einzelnen Wirkstoffen Ergebnisse aus den Zulassungsstudien dargestellt.

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

NEBENWIRKUNGEN

- Infektionen (z. B. Pneumonien, Tuberkulose, Herpes zoster, Sepsis)
- Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie
- Hyperlipidämie
- erhöhte Leberenzymwerte
- erhöhte Kreatininwerte
- venöse thromboembolische Ereignisse

KONTRAINDIKATIONEN

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Fertigarzneimittels
- Schwangerschaft
- Stillzeit (Tofacitinib)
- aktive Tuberkulose oder aktive schwerwiegende Infektionen
- schwere Leberinsuffizienz/-funktionsstörungen (Tofacitinib, Upadacitinib)

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Vor Therapiebeginn mit JAK-Inhibitoren ist ein aktuelles Tuberkulose(TB)³- und Hepatitis-B-Screening durchzuführen. JAK-Inhibitoren dürfen nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden. Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit JAK-Inhibitoren eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.
- Hepatitis-A- und -B-Status sollten bei Risikopatienten vor Therapiebeginn bestimmt werden und ggf. eine Impfung durchgeführt werden.
- Bei Patienten, die mit JAK-Inhibitoren behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes zoster erhöht zu sein. Falls ein Patient eine Herpes-zoster-Infektion entwickelt, sollte die Behandlung mit JAK-Inhibitoren vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.
- Unter der Behandlung mit JAK-Inhibitoren wurden Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) beobachtet. JAK-Inhibitoren sollten bei Patienten mit hohem Risiko

für TVT/LE mit Vorsicht angewendet werden. Risikofaktoren, die beachtet werden sollten, um das TVT- und LE-Risiko eines Patienten einzuschätzen, beinhalten höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Anamnese, größere Operationen und längere Immobilisierung. Wenn klinische Symptome einer TVT/LE auftreten, sollte die Behandlung mit einem JAK-Inhibitor beendet und die Patienten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

➤ Die Behandlung mit einem JAK-Inhibitor darf nicht begonnen werden bei:

- Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $< 1 \times 10^9$ Zellen/l)
- Lymphopenie (absolute Lymphozytenzahl $< 500/\mu\text{l}$ bei Baricitinib und Upadacitinib, $< 750/\mu\text{l}$ bei Tofacitinib)
- Anämie (Hämoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ bei Baricitinib und Upadacitinib, $< 9 \text{ g/dl}$ bei Tofacitinib)

➤ Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Malignomen (u. a. Lymphome)

Literatur: 3–5

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

³sorgfältige Anamnese, Röntgenbild des Thorax in einer Ebene (p. a.) (falls nicht innerhalb der letzten drei Monate erfolgt), Interferon-Gamma-Tests (IGRA) (höhere Spezifität) oder Tuberkulin-Hauttest (28)

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr (Euro) ^{3,4}
-----------	----------	-------------------------------	--------------------	---------------------------------------

ZIELGERICHTETE SYNTHETISCHE DMARDs (tsDMARDs)

Baricitinib	Olumiant® 4 mg Filmdabletten	4	1 x 4 mg / Tag	13.944,71 ⁵ + evtl. MTX
Tofacitinib	Xeljanz® 5 mg Filmdabletten	10	2 x 5 mg / Tag	12.520,67 ⁵ + evtl. MTX
Upadacitinib	Rinvoq® 15 mg Retardabletten	–	1 x 15 mg / Tag	15.222,24 + evtl. MTX

BIOLOGISCHE DMARDs (bDMARDs)

TNF-α-Inhibitoren

Adalimumab	Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze	2,9	40 mg / 2 Wochen s.c.	16.482,75 ⁵ + evtl. MTX
Adalimumab	Biosimilar 40 mg/0,8 ml (Hulio®) Injektionslösung in Fertigspritze	2,9	40 mg / 2 Wochen s.c.	9900,41 ⁵ + evtl. MTX
Certolizumab Pegol	Cimzia® 200 mg Injektionslösung in Fertigspritze	14	200 mg / 2 Wochen s.c.	17.511,83 ⁵ + evtl. MTX
Etanercept	Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigpen	7	2 x 25 mg / Woche s.c.	18.141,37 ⁵ + evtl. MTX
Etanercept	Biosimilar 25 mg (Erlezi®) Injektionslösung in Fertigspritze	7	2 x 25 mg / Woche s.c.	11.984,25 ⁵ + evtl. MTX
Etanercept	Enbrel® 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	7	2 x 25 mg / Woche s.c.	18.151,32 ⁵ + evtl. MTX
Golimumab	Simponi® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze	1,66	1 x 50 mg / Monat s.c.	18.065,92 ⁵ + MTX
Infliximab	Biosimilar 120 mg (Remsima®) Injektionslösung in Fertigspritze/-pen	3,75	1 x 120 mg / 2 Wochen s.c.	16.708,92 ⁵ + MTX
Infliximab	Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75	3 mg/kg KG / 8 Wochen i.v.	8558,99 ^{5,6,7} + MTX
Infliximab	Biosimilar 100 mg (Inflectra®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75	3 mg/kg KG / 8 Wochen i.v.	8398,98 ^{5,6,7} + MTX

Interleukin-6-Inhibitoren

Sarilumab	Kevzara® 200 mg Injektionslösung in Fertigpen	14,3	1 x 200 mg / 2 Wochen s.c.	16.794,00 ⁵ + evtl. MTX
Tocilizumab	RoActemra® 162 mg Injektionslösung in Fertigspritze	20	1 x 162 mg / Woche s.c.	20.799,48 ⁵ + evtl. MTX
Tocilizumab	RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	20	1 x 8 mg/kg KG / 4 Wochen i.v.	22.065,81 ^{5,6,7} + evtl. MTX

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr (Euro) ^{3,4}
-----------	----------	-------------------------------	--------------------	---------------------------------------

Weitere Biologika

Abatacept	Orencia® 125 mg Injektionslösung in Fertigspritze	27	1 x 125 mg / Woche s.c.	17.278,14 ⁵ + MTX
Abatacept	Orencia® 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	27	≥ 60 kg bis ≤ 100 kg: 750 mg / 4 Wochen i.v.	18.871,80 ^{5,8} + MTX
Anakinra	Kineret® 100 mg Injektionslösung in Fertigspritze	100	100 mg / Tag s.c.	13.211,70 + MTX
Rituximab	MabThera® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	32	1 Zyklus: Woche 0: 1 x 1000 mg i.v. Woche 2: 1 x 1000 mg i.v.	1 Zyklus: 6868,04 ^{5,7} + MTX 2 Zyklen: 13.736,08 ^{5,7,9} + MTX
Rituximab	Biosimilar 500 mg (Truxima®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	32	1 Zyklus: Woche 0: 1 x 1000 mg i.v. Woche 2: 1 x 1000 mg i.v.	1 Zyklus: 5827,24 ^{5,7} + MTX 2 Zyklen: 11.654,48 ^{5,7,9} + MTX

KONVENTIONELLE SYNTHETISCHE DMARDs (csDMARDs)¹⁰

Leflunomid	Generikum 10 mg Arava® 20 mg Filmtabletten	20	1 x 10–20 mg / Tag	512,22–685,35 ⁵
Methotrexat	Generikum 15 mg, 20 mg Injektionslösung in Fertigspritze	2,5	15–20 mg / Woche s.c., i.m., i.v.	779,97–907,16
Methotrexat	Generikum 15 mg, 10 mg Injektionslösung, Durchstechflasche	2,5	15–20 mg / Woche s.c., i.m., i.v.	455,89 ⁷ –1534,46 ⁷
Methotrexat	Generikum 10 mg, 15 mg Tabletten	2,5	15–20 mg / Woche	94,36–109,85
Sulfasalazin	Generikum 500 mg magensaftresistente Filmtabletten	2000	2 x 1000 mg / Tag	265,96
Hydroxychloroquin-sulfat	Plaquenil® 200 mg ¹¹ Filmtabletten	–	400 mg / Tag	167,68 ⁵

Stand Lauertaxe: 15.11.2020

¹⁾ nach GKV-Arzneimittelindex (29); ²⁾ Dosierung gemäß Fachinformation (FI); ³⁾ Kostenberechnung bezogen auf die Dosis der FI anhand des jeweils kostengünstigsten Präparates (Original, Biosimilar, Generikum) einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴⁾ Kostenberechnung für 2. Behandlungsjahr (Erhaltungsdosis); Kosten für das 1. Behandlungsjahr können aufgrund von Initialdosierungen (s. FI) davon abweichen; ⁵⁾ preisgünstiger Import; ⁶⁾ Kostenberechnung für eine 77 kg schwere Person (30); ⁷⁾ Kosten für Spritzen und Infusionsbesteck sind nicht enthalten; ⁸⁾ Kosten für Infusionsbesteck sind nicht enthalten; ⁹⁾ der 2. Zyklus sollte erfolgen, wenn noch eine Restkrankheitsaktivität vorhanden ist; ¹⁰⁾ zur Behandlung stehen noch weitere konventionelle synthetische DMARDs zur Verfügung; ¹¹⁾ Import des Originalpräparats Quensyl®.

Hinweis: Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

LITERATUR

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Interdisziplinäre Leitlinie (Klasse S3): Management der frühen rheumatoiden Arthritis: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-002.html> (letzter Zugriff: 2. Oktober 2020). AWMF-Register-Nr.: 060/002; aktueller Stand: 18. Dezember 2019, gültig bis: 17. Dezember 2024.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-004.html> (letzter Zugriff: 2. Oktober 2020). AWMF-Register-Nr.: 060/004; aktueller Stand: April 2018, gültig bis: 31. März 2023.
3. Pfizer: Fachinformation "Xeljanz® 5mg/10 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2020.
4. Lilly: Fachinformation "Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten". Stand: November 2019.
5. Abbvie: Fachinformation "Rinvoq® 15 mg Retardtabletten". Stand: Februar 2020.
6. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update: <https://ard.bmj.com/content/79/6/685> (letzter Zugriff: 2. Oktober 2020). Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-699.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Baricitinib: <https://www.kbv.de/html/35167.php>. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Baricitinib (Rheumatoide Arthritis): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf. Berlin, 21. September 2017. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Baricitinib: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-284/2017-09-21_Geltende-Fassung_Baricitinib_D-279.pdf. Berlin, 21. September 2017. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Tofacitinib: <https://www.kbv.de/html/30226.php>. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf. Berlin, 19. Oktober 2017. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-361/2018-11-01_Geltende-Fassung_Tofacitinib_D-357.pdf. Berlin, 19. Oktober 2017 / 1. November 2018. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_TrG.pdf. Berlin, 16. Juli 2020. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_BAnz.pdf. 16. Juli 2020. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Schulungsmaterial (Educational Material) - Baricitinib (Information für Patienten): https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/baricitinib-olumiant-patienten.pdf?__blob=publicationFile&v=4. Stand Dezember 2017. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
16. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Schulungsmaterial (Educational Material) - Tofacitinib (Patientenpass): https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-patienten.pdf?__blob=publicationFile&v=4. Genehmigungsdatum: März 2020. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.

17. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Schulungsmaterial (Educational Material) - Upadacitinib (Patientenpass): https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/upadacitinib-rinvoq-patienten.pdf?__blob=publicationFile&v=1. Datum der Genehmigung: Januar 2020. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
18. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Schulungsmaterial (Educational Material) - Baricitinib (Informationsmaterial für Ärzte): https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/baricitinib-olumiant-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Stand Februar 2017. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Schulungsmaterial (Educational Material) - Tofacitinib (Informationsbroschüre für Ärzte): https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=3. Genehmigungsdatum: März 2020. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Schulungsmaterial (Educational Material) - Upadacitinib (Informationsbroschüre für Ärzte): https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/upadacitinib-rinvoq-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=1. Datum der Genehmigung: Januar 2020. Letzter Zugriff: 2. Oktober 2020.
21. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al.: 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 39-52.
22. Goldacker S, Gause AM, Warnatz K, Kommission Pharmakotherapie der D: [Vaccination in adult patients with chronic inflammatory rheumatic diseases]. *Z Rheumatol* 2013; 72: 690-694, 696-700, 702-694.
23. EMA: Baricitinib: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/olumiant-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 2. Oktober 2020). Stand: 15. Dezember 2016.
24. Fleischmann R, Mysler E, Hall S et al.: Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 457-468.
25. EMA: Tofacitinib: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 2. Oktober 2020). Stand: 26. Januar 2017.
26. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan A et al.: Efficacy and safety of upadacitinib versus abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and prior inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (select-choice): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (Suppl. 1): SAT0151.
27. EMA: Upadacitinib: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 2. Oktober 2020). Stand: 17. Oktober 2019.
28. Diel R, Hauer B, Lodenkemper R et al.: [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases]. *Pneumologie* 2009; 63: 329-334.
29. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO); Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Berlin: DIMDI, 2020.
30. Statistisches Bundesamt (Destatis): Ergebnisse des Mikrozensus (Hochrechnung ab 2013 anhand der Bevölkerungsfortschreibung auf Basis Zensus 2011), Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. Wiesbaden. Letzter Zugriff: 18. August 2020

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de

Druck: Kern GmbH

Stand: 01.10.2020

Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de