

Neue therapeutische Strategien bei der rheumatoiden Arthritis

Prof. Dr. Klaus Krüger

Transparenzerklärung des Referenten:

Forschungsunterstützung:

Klinische Studien Abbvie, Novartis, Roche

Vortrags- und/oder Beratertätigkeit:

Abbvie, Biogen, BMS, Celgene, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB.

Ehrenamtliche Tätigkeit:

Deutsche Rheuma-Liga, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Bayerische Landesärztekammer.

Heutige Therapieziele bei RA

Fiehn C et al., Z Rheumatol 2018; 77 (Suppl.2) 35 - 53

- Erreichen einer klinischen Remission (gemessen z.B. mit DAS 28).
- Vermeidung von funktionellen Einschränkungen.
- Komplette Verhinderung struktureller Veränderungen (mittels Bildgebung festzustellen).
- Erhalt der Arbeitsfähigkeit und der vollen Lebensqualität.

„Patient sollte nichts mehr von der Krankheit merken“

Voraussetzungen für das Erreichen unserer Therapieziele

- 1) Schnelle Einleitung einer gezielten DMARD-Therapie**
- 2) Anwendung der richtigen Therapiestrategie
- 3) Verfügbarkeit exzellent wirksamer Substanzen

Erstkontakt beim Rheumatologen – Situation gebessert, aber nicht gut

Zeit bis zum Erstkontakt beim Rheumatologen:

	1994	2017
< 1 Jahr	60 %	74 %
> 2 Jahre	28 %	17 %

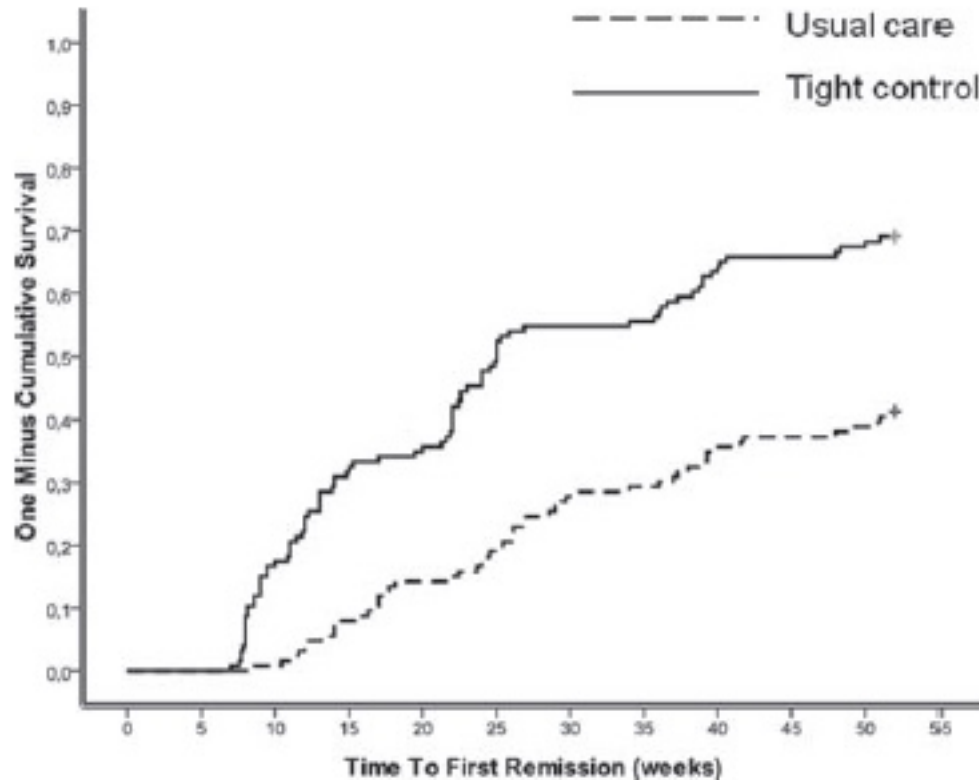
**Mittlere Krankheitsdauer bei Erstkontakt
im Median: 1.0 Jahre -> 0.5 Jahre.**

Voraussetzungen für das Erreichen unserer Therapieziele

- 1) Schnelle Einleitung einer gezielten DMARD-Therapie
- 2) Anwendung der richtigen Therapiestrategie
- 3) Verfügbarkeit exzellent wirksamer Substanzen

T2T vs. Standard of Care

(Schipper LG et al., Ann Rheum Dis 2012; 71: 845 – 850)



Remissionsrate bei T2T doppelt so hoch wie bei „Standard of care“.

Vorgehen nach der Treat to Target – Strategie was ist das Target, wie ist der Ablauf ?

Target: Remission (DAS 28, CDAI, SDAI)

Ablauf:

- a) 50 % Besserung vom Ausgangs-Score nach 12 Wochen.**
- b) Remission nach 24 Wochen**

Bei Verfehlen des jeweiligen Ziels: Eskalation !

Empfehlenswert: SDAI / CDAI anstatt DAS 28

- SDAI:**
- 1) CRP (mg/dl)
 - 2) Patient Global Assessment (0-10)
 - 3) Care Provider Global Ass. (0-10)
 - 4) Tender Joint Count (28 Gelenke)
 - 5) Swollen Joint Count (28 Gelenke)

Remission ≤ 3.3 , LDA ≤ 10 , MDA ≤ 26 , HDA > 26 .

- CDAI:**
- 1) Patient Global Assessment (0-10)
 - 2) Care Provider Global Ass. (0-10)
 - 3) Tender Joint Count (28 Gelenke)
 - 4) Swollen Joint Count (28 Gelenke)

Remission ≤ 2.8 , LDA ≤ 10 , MDA ≤ 22 , HDA > 22

Wichtigste Vorteile: Weniger fehlerbehaftet, einfacher !

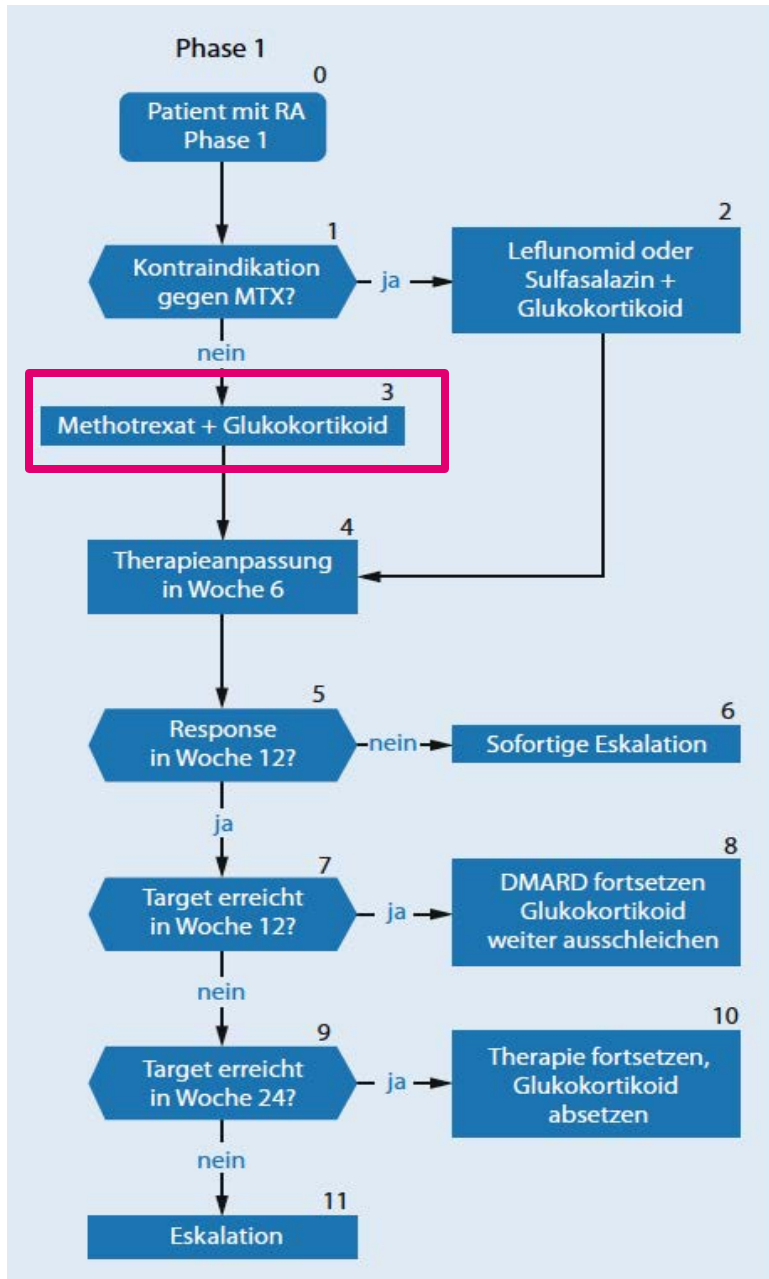
Voraussetzungen für das Erreichen unserer Therapieziele

- 1) Schnelle Einleitung einer gezielten DMARD-Therapie
- 2) Anwendung der richtigen Therapiestrategie
- 3) **Verfügbarkeit exzellent wirksamer Substanzen**

DMARDs zur Behandlung der RA

Gruppe	Substanz
csDMARD	Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin
bDMARD	
TNF-Blocker	Infliximab (bsDMARD), Etanercept (bsDMARD), Adalimumab, Golimumab, Certolizumab
IL-6-Blocker	Tocilizumab, Sarilumab
Anti-CD20	Rituximab (bsDMARD)
CTLA4-Ig	Abatacept
tsDMARD	
JAK-Inhibitoren	Baricitinib, Tofacitinib, (Upadacitinib, Filgotinib)

Therapiealgorithmus 1



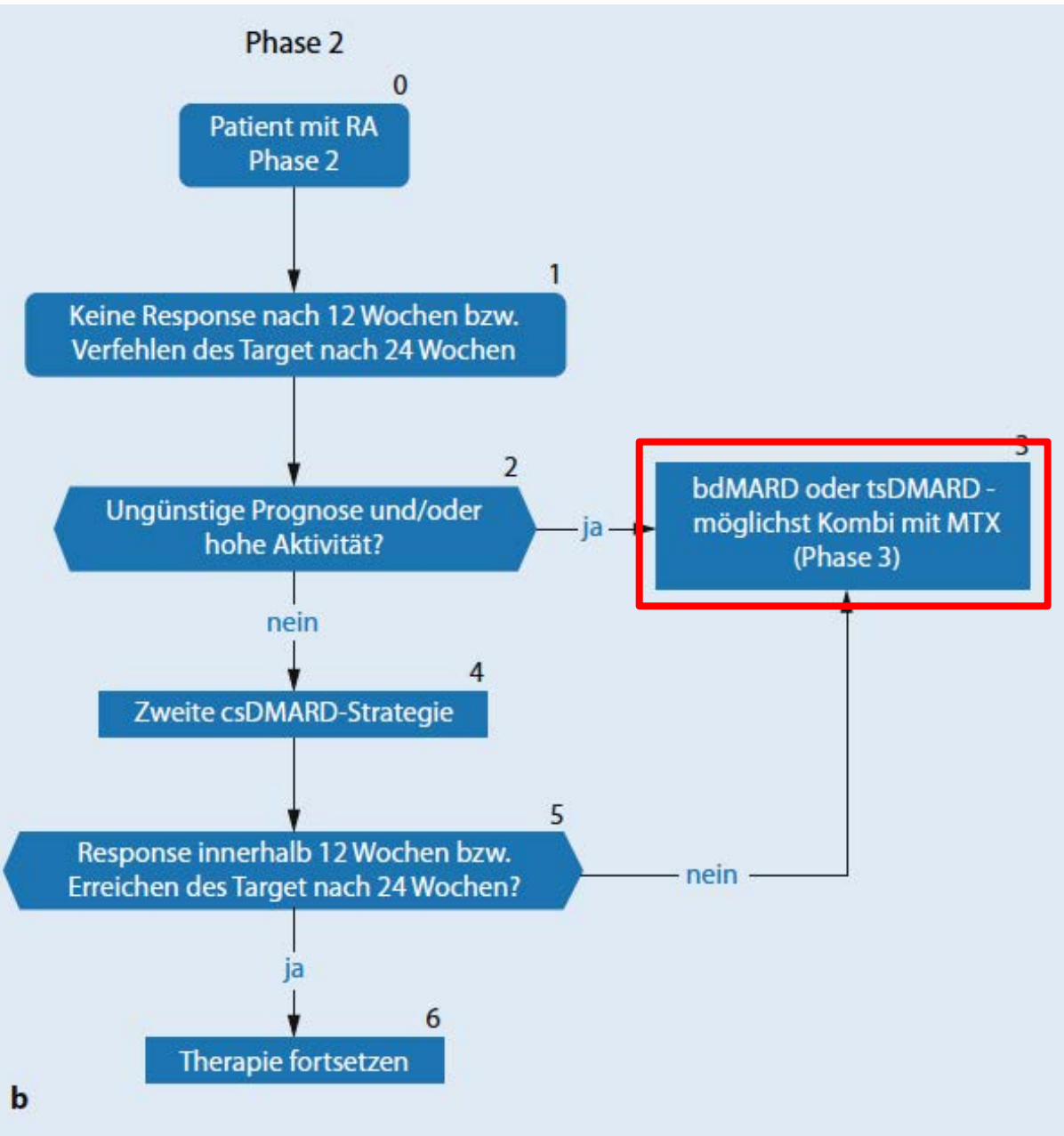
State of the Art – Anwendungsprinzipien für Methotrexat

- 1) Obligates Start-DMARD (bei Fehlen von Kontraindikationen).**
- 2) Übliche Startdosis 15 mg/W, bei hohem BMI eher 20 mg/W, bei niedrigem BMI eher 10 mg/W.**
- 3) Parenteraler Beginn (s.c.) hat viele Vorteile, z.B. bessere Bioverfügbarkeit, Verträglichkeit, Adhärenz.**
- 4) Guter Kombinationspartner für andere csDMARD, einziger zugelassener Kombinationspartner für bDMARD.**

State of the Art – heutiger Einsatzbereich der Glucocorticoide (GC) bei RA

- 1) Obligater Bestandteil der Starttherapie mit einem Dosisbereich von 10–30 mg Prednisolon.**
- 2) Rasche Reduktion in den Low-dose-Bereich (≤ 7.5 mg) innerhalb von acht Wochen.**
- 3) Ausschleichende Beendigung der Therapie nach drei bzw. spätestens sechs Monaten.**
- 4) Zusätzlicher Nutzen der intraartikulären Lokalthherapie bei hoher Aktivität in einzelnen Gelenken.**
- 5) Zusätzlicher Nutzen der kurzzeitigen Stoßtherapie bei akuten Schüben (hier meist 20 mg, maximal 40 mg ausreichend).**

Therapiealgorithmus 2



State of the Art – wie Fälle mit ungünstiger Prognose erkennen ?

Fiehn C et al., Z Rheumatol 2018; 77 (Suppl.2) 35 - 53

- 1) Nachweis von strukturellen Schäden schon zu Beginn (sonographisch, MRT)**
- 2) Hohe serologische Aktivität (BSG/CRP)**
- 3) Seropositivität (Anti-CCP-AK / Rheumafaktor)**
- 4) Schlechtes Ansprechen auf die Starttherapie innerhalb von 12 Wochen**

Weitere Faktoren: Rauchen, hoher BMI !

State of the Art mit rund zwanzig Jahren Erfahrung: bDMARD bei RA

- **Gleiche Wirksamkeit der zugelassene Wirkstoffe belegt, Einsatz möglichst in Kombi mit Mtx.**
- **Steht Mtx nicht zur Verfügung, beste Monotherapie-Ergebnisse für IL6R-Inhibitoren (und JAK-Inhibitoren).**
- **Hauptvorteile neben guter klinischer Wirkung und Stop struktureller Defekte Reduzierung des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität.**
- **Bis auf erhöhtes Infektionsrisiko (vor allem bei Risikopatienten) unerwünschte Effekte sehr selten.**

Bewegung im Kostengefüge: Biosimilars

- **Stand 7/2019 13 Biosimilars (11 x TNF-Blocker, 2 x Rituximab) zugelassen.**
- **Wirksamkeit/Verträglichkeit mit Originalen vergleichbar.**
- **Rückgang der Kosten bis 40 %.**
- **Landesweit regionale Biosimilarquoten.**



Biosimilars weiter auf dem Vormarsch: +78%¹ innerhalb nur eines Jahres

Umsatzanteil am deutschen biosimilarfähigen Markt² in Prozent



¹ Steigerung von 21,6% auf 38,4% entspricht 77,7%

² Biosimilarfähiger Markt definiert als Biopharmazeutika-Markt mit Biosimilar-Konkurrenz nach den aktuellen 13 patentfreien Substanzgruppen

Quelle: AG Pro Biosimilars, IQVIA, IMS AMV®; IMS Dataview® Arzneimittelverbrauch (AMV) Datenbank; Klinikdaten aus IMS® Krankenhausindex [DKM®], Umsatz in Euro zu bewerteten Klinikpreisen; IMS PharmaScope® National, Umsatz in Euro zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU=Erstattungsbetrag für AMNOG Produkte und Listenpreis für übrige Produkte) ohne Berücksichtigung von Herstellerabschlägen und Einsparungen aus Rabattverträgen

Mehr bDMARD-Verordnungen seit Einführung der Biosimilars

- **Anstieg der Etanercept-Verordnungen 2/2016 bis 1/2018 um 20 % (1).**
- **Anstieg der Infliximab-Verordnungen 2015 bis 2018 um 80 % (1).**
- **Zunahme der TNF-Verordnungen in Bayern um ca. 40 % seit Einführung der Biosimilarquote (2).**

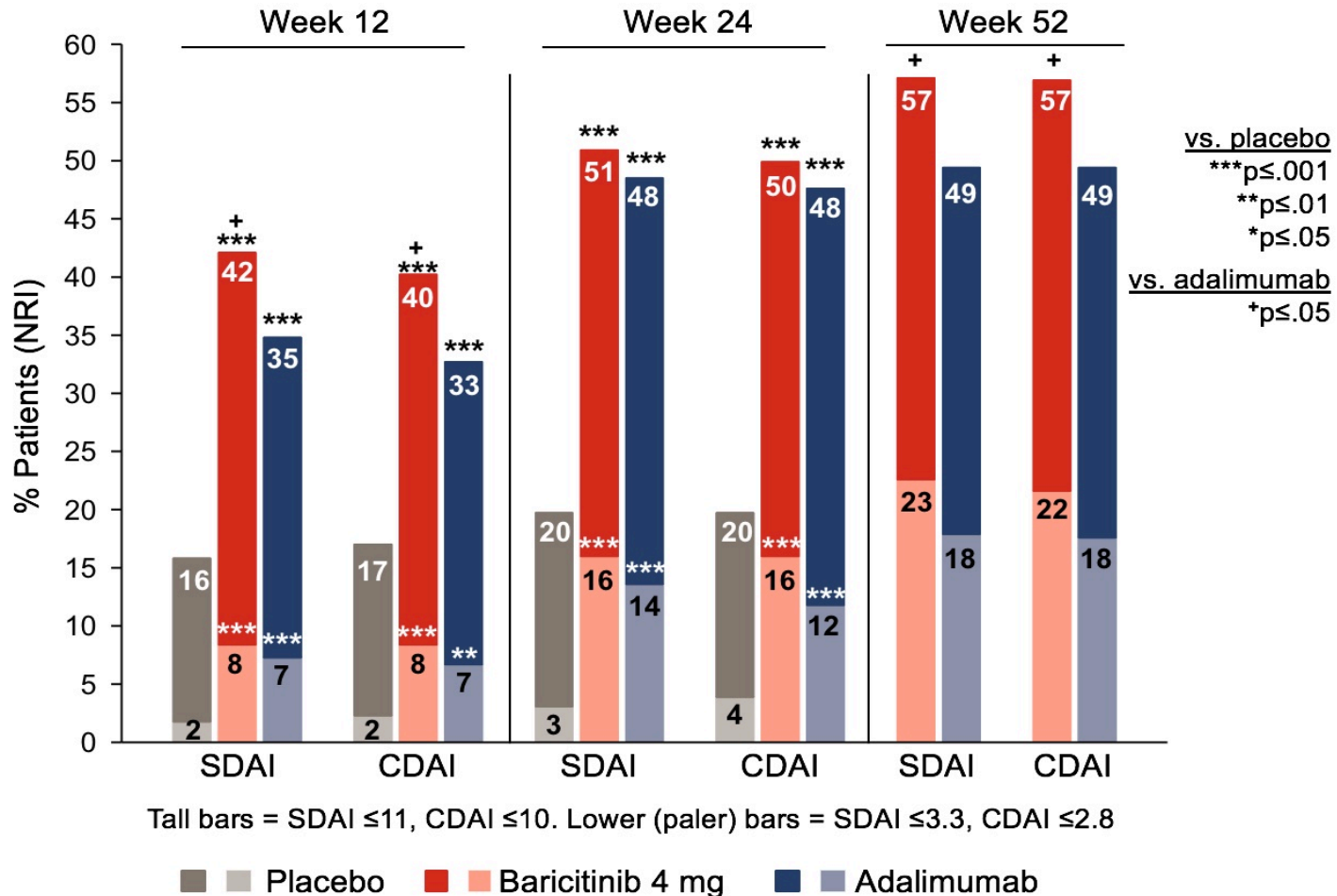
Quellen: 1. Insight Health Pressemitteilung vom 27.4.2018
2. Auswertung der KV Bayern

Bereicherung der Möglichkeiten durch die JAK-Inhibitoren

- **Oral applizierbare Small Molecules – inhibieren die intrazelluläre Signal-Transduktion.**
- **Bisher zwei Substanzen (Baricitinib, Tofacitinib) zugelassen.**
- **Initial Kombi mit Mtx empfohlen, aber auch mono gut wirksam.**
- **Zwei weitere Wirkstoffe (Upadacitinib, Filgotinib) vor Zulassung 2020.**
- **Wirkstärke bei RA den TNFi ebenbürtig (z.T. überlegen?)**

JAKi – Wirkstärke den TNFi überlegen ?

Taylor PC et al., N Engl J Med 2017; 376: 652 - 662



JAKi – Sicherheit allgemein

Wollenhaupt J et al., Arthritis Res Ther 2019; 21: 89 und
Smolen JS et al., J Rheumatol 2019; 46: 7 - 18

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse unter
Baricitinib und Tofacitinib (Rate pro 100 Patientenjahre)

	Baricitinib	Tofacitinib
SIE	2.9	2.3
Tod durch Infektion	0.07	0.1
Herpes Zoster	3.2	2.4
Tbc	0.15	0.2
Malignome	0.8	0.9
MACE	0.5	0.3
Thrombose/Embolie	0.5	0.4
GI-Perforation	0.05	0.1

SIE: Schwere infektiöse Ereignisse; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse



Noch Fragen ?