

Aktuelle Rheumatologie

Wirksam und sicher behandeln – 1 Jahr Filgotinib in der Therapie der rheumatoiden Arthritis

Seit September 2020 ist Jyseleca® (Filgotinib), ein präferenzzieller JAK1-Inhibitor (JAK1: Januskinase 1), zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) in Deutschland zugelassen [1].^a Die seitdem hinzugewonnene Evidenz aus dem Praxisalltag steht im Einklang mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien [2–4].

Ziel der Therapie gemäß der aktuellen S2e-Leitlinie ist das Erreichen und der Erhalt einer Remission. Die Empfehlung: eine optimierte Behandlung mit engmaschigen Kontrollen sowie konsequenter Therapieanpassung. Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die optimierte Starttherapie sollten bei ungünstiger Prognose und/oder hoher Krankheitsaktivität direkt auf ein Biologikum oder ein tsDMARD (targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug), umgestellt werden [5]. Prof. Torsten Witte, Hannover, sprach sich dafür aus, die Empfehlungen der Leitlinie im Praxisalltag umzusetzen und eine Behandlung zügig anzupassen, wenn ein Patient die Therapieziele nicht erreicht.

Filgotinib – ein präferenzzieller JAK1-Inhibitor

Witte führte aus: „Bei den pharmakologischen Eckdaten gibt es zwischen den 4 in Deutschland für die RA-Therapie zugelassenen JAK-Inhibitoren z. T. erhebliche Unterschiede – z. B. bei der Halbwertszeit, dem Eliminationsweg sowie dem Wechselwirkungsprofil.“ Die einzelnen JAK-Inhibitoren inhibieren die Signalwege der 4 Mitglieder der JAK-Enzymfamilie – JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 (Tyrosinkinase 2) – unterschiedlich stark. So hemmte Filgotinib in biochemischen Assays bevorzugt die Aktivität von JAK1 und zeigte eine mehr als 5-fach höhere Potenz für JAK1 gegenüber JAK2, JAK3 und TYK2 [1].

Die Metabolisierung von Filgotinib erfolgt unabhängig von CYP-P450-Enzymen (CYP: Cytochrom) [1]. „Da Interaktionen mit CYP450-Enzymen ein wesentlicher Mechanismus von Arzneimittelinteraktionen sind, ist die CYP-unabhängige Verstoffwechslung von Filgotinib mit einem geringeren Interaktionspotenzial assoziiert“ [1, 6], erklärte Witte.

Effektive Wirksamkeit bei RA

Die Wirksamkeit von Filgotinib wird von einem umfangreichen Studienprogramm bei RA-Patienten bestätigt: Die FINCH 1-Studie untersuchte Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX (Methotrexat), die randomisiert Filgotinib 200 mg bzw. 100 mg (1 × tgl.), Adalimumab 40 mg (alle 2 Wochen) oder Placebo jeweils in Kombination mit MTX erhielten [2]. Die Wirkung – bestimmt als ACR20/50/70-Ansprechen – setzte rasch ein und hielt bis zum Studienende nach 52 Wochen an [2]. Zum Studienende waren unter Filgotinib 200 mg + MTX signifikant mehr Patienten in Remission als unter Adalimumab + MTX ($p < 0,05$) (► **Abb. 1**) [2].^b

Überzeugende Daten für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Biologika liefert die Studie FINCH 2, die Filgotinib 200 mg bzw. 100 mg mit Placebo verglich (jeweils in Kombination mit konventionellen DMARDs) [3]. Eine Subanalyse zeigte, dass das ACR20-Ansprechen auf Filgotinib in Woche 12 unabhängig von der Art und Anzahl einer Biologika-Vorbehandlung war [3]. Den Einsatz von Filgotinib als Monotherapie stützen die Ergebnisse der FINCH 3-Studie [4].^c

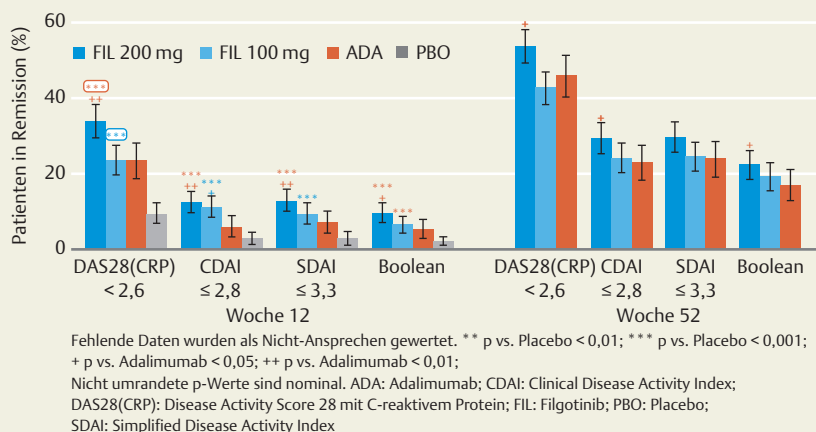
VORTEILHAFTES WECHSELWIRKUNGSPROFIL FÜHRT ZU ÄNDERUNG DER FACHINFORMATION

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass Filgotinib und sein primärer Metabolit die Transporterproteine OATP1B1/B3 hemmen [7], weshalb in der Fachinformation zunächst die gleichzeitige Einnahme von Filgotinib und OATP1B1/B3-Substraten wie Statinen nicht empfohlen wurde. Laut einer aktuellen Phase-1-Studie hat Filgotinib keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin [7]. Demzufolge wurde die Fachinformation entsprechend geändert – Filgotinib kann jetzt gemeinsam mit Statinen und Valsartan verabreicht werden [1].

a Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver RA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

b Die p-Werte sind nominal.

c MTX-naive Patienten sind nicht Teil der Zulassung von Filgotinib.



► **Abb. 1** In Woche 52 erreichten signifikant mehr Patienten, die mit FIL 200 mg + MTX behandelt wurden, eine Remission (DAS28(CRP) < 2,6; CDAI ≤ 2,8) verglichen mit Adalimumab + MTX [2].

Überzeugende Sicherheit

Integrierte Sicherheitsanalysen der Studien FINCH 1–4 und DARWIN 1–3 zeigen im Placebo-kontrollierten Analysesatz in Woche 12 für Filgotinib 100 und 200 mg ein vergleichbar niedriges Risiko für unerwünschte Ereignisse wie für Placebo. Im Langzeit-Analysesatz war die Inzidenzrate

für die meisten Nebenwirkungen zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar mit Ausnahme von schweren Infektionen (höhere Inzidenz für 100 vs. 200 mg Filgotinib) und venöse Thromboembolien (VTE) und Herpes zoster (höhere Inzidenz für 200 vs. 100 mg Filgotinib). Die Raten für schwerwiegende kardiale Ereignisse (MACE), Malignitäten sowie für VTE waren niedrig und äh-

SCHNELLES ANSPRECHEN, DEUTLICHE SYMPTOMVERBESSERUNG

Wie gut eine Therapie mit Filgotinib gelingen kann, machte Prof. Markus Gaubitz, Münster, anhand des Falls einer 39-jährigen Lehrerin deutlich: Bei der Erstvorstellung im Februar 2021 lag eine neu aufgetretene hochaktive Arthritis in mehr als 10 Gelenken, mit stark eingeschränkter Funktionalität (DAS28 = 6,1) vor. Unter 30 mg Prednisolon und 15 mg MTX war nach 3 Monaten kaum eine Besserung eingetreten. Die Patientin wurde deshalb auf Filgotinib 200 mg umgestellt. Nach 8 Wochen hatten sich Symptome und Laborbefunde massiv verbessert. „Das leitliniengerechte Vorgehen macht deutlich, wie sehr Patienten von einer frühen, wirksamen und sicheren Therapie profitieren können“, kommentierte Gaubitz den Fall.

Medikamentenhinweis

Jyseleca® 100 mg/200 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Filgotinib. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält Filgotinibmaleat, entsprechend 100 mg/200 mg Filgotinib. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Fumarsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Anwendungsgebiete: *Rheumatoide Arthritis:* Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden. *Colitis ulcerosa:* Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwere Infektionen. Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Infektion des Harntrakts (UTI), Infektion der oberen Atemwege (URTI), Schwindelgefühl, Übelkeit. **Gelegentlich:** Herpes zoster, Pneumonie, Neutropenie, Hypercholesterinämie, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut. **Warnhinweis:** Trockenmittel nicht schlucken. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. **Repräsentant in Deutschland:** Galapagos Biopharma Germany GmbH, D-80339 München. **Stand der Information:** Oktober 2021. **Verschreibungspflichtig.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Jyseleca ist zu melden an die Galapagos Biopharma Germany GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089-38038320, E-Mail: DrugSafety.Germany@gilpg.com, und/oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de.

lich wie in bevölkerungsbezogenen Studien zur RA [8]. Dr. Martin Welcker, Planegg, begrüßte die orale Anwendung von Filgotinib und die Verfügbarkeit von 2 Wirkstärken (200 mg und 100 mg). „Die Tatsache, dass JAK-Inhibitoren oral angewendet werden, gibt den Patienten eine Wahlmöglichkeit, denn somit gibt es eine weitere Alternative zur Injektionstherapie“, so Welcker.

Literatur

- [1] Fachinformation Jyseleca®; Stand: November 2021
- [2] Combe B et al. Ann Rheum Dis 2021; 80: 848–858
- [3] Genovese MC et al. JAMA 2019; 322: 315–325
- [4] Westhovens R et al. Ann Rheum Dis 2021; 80: 727–738
- [5] Fiehn C et al. Z Rheumatol 2018; 77 (Suppl. 2): 35–53
- [6] Namour F et al. Drug Metab Lett 2016; 10: 38–48
- [7] Anderson K et al. Clin Pharmacol in Drug Dev 2021. doi: 10.1002/cpdd.1015
- [8] Winthrop KL et al. Ann Rheum Dis 2021; 0: 1–9

Quelle: Hybrid-Fachpresseveranstaltung „1 Jahr Filgotinib in der RA-Therapie: Stellenwert der präferenziellen JAK1-Inhibition auf dem Weg zur Remission“, 15.10.2021; München/virtuell; Veranstalter Galapagos Biopharma Germany GmbH, München

Impressum

BLICKPUNKT MEDIZIN zur Zeitschrift

Aktuelle Rheumatologie

46. Jahrgang, Heft 6, Dezember 2021

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Aktuelle Rheumatologie.

Berichterstattung: Monika Walter, München

Redaktion: Maren Kraus, Stuttgart

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Eine Sonderpublikation unterstützt von Galapagos Biopharma Germany GmbH, München.

Galapagos