

Jahrgang 41

Nummer 12/2019

Upadacitinib (UP. Masche)	45
Ein weiterer Januskinase-Hemmer, der bei der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden kann. Bisher vorliegende Vergleiche mit Placebo, Methotrexat und Adalimumab lassen eine gute Wirksamkeit der neuen Substanz annehmen; es sind aber erst wenig Langzeitdaten verfügbar. Methotrexat kann bei rheumatoider Arthritis weiterhin als Mittel der ersten Wahl bezeichnet werden.	
Vom Umgang mit Unwissen (E. Gysling)	47
Liste der pharma-kritik-Texte, die nur online veröffentlicht wurden	48
Dank	48

Synopsis

Upadacitinib

UP. Masche

Upadacitinib (Rinvoq®) wird zur Basistherapie der rheumatoiden Arthritis empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Bei Upadacitinib handelt es sich um einen *Januskinase-Hemmer*. Es ist nach *Tofacitinib* (Xeljanz®) und *Baricitinib* (Olumiant®) der dritte Vertreter dieser Substanzgruppe.

Januskinasen wirken an der intrazellulären Signalübertragung mit und aktivieren Entzündungsvorgänge, die bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis eine wichtige Rolle spielen. Von den vier Januskinase-Typen – mit den Abkürzungen JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 – blockiert Upadacitinib vor allem JAK1. Ob es klinische Bedeutung hat, wenn einzelne Januskinase-Typen spezifisch gehemmt werden, ist nicht bekannt.^{1,2}

Pharmakokinetik

Upadacitinib wird als *Retardtabletten* angeboten. Nach deren Einnahme vergehen 3 bis 4 Stunden, bis die Plasmaspitzenkonzentration erreicht ist. Die biologische Verfügbarkeit ist nicht exakt bestimmt; gemäss Schätzung bewegt sie sich zwischen 60 und 100%. Upadacitinib wird sowohl metabolisiert als auch in unveränderter Form ausgeschieden. Am Metabolismus sind CYP3A4 und in geringerem Mass CYP2D6 beteiligt; die Metaboliten sind nicht pharmakologisch aktiv. Die endgültige Ausscheidung findet mit dem Urin und Stuhl statt. Die terminale Halbwertszeit liegt zwischen 8 und 14 Stunden. Bei einer

Niereninsuffizienz nimmt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um bis zu 44% zu; in einem ähnlichen Umfang wird die Elimination durch eine eingeschränkte Leberfunktion verlangsamt.^{3,4}

Klinische Studien

Mit Upadacitinib hat man fünf Phase-III-Studien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis durchgeführt; Voraussetzung für die Teilnahme war eine erkennbare Krankheitsaktivität mit mindestens sechs geschwollenen und sechs schmerzhaften Gelenken sowie erhöhter CRP-Konzentration. Als primäre Endpunkte galten zum einen der Anteil der Teilnehmenden, bei denen nach Definition des «American College of Rheumatology» eine mindestens 20%- oder 50%ige Besserung der Symptome erreicht wurde (ACR20 bzw. ACR50), zum anderen der Anteil derer, bei denen gemäss «Disease Activity Score» (DAS28) nur noch geringe oder keine Krankheitsaktivität mehr bestand. Alle Studien wurden in zwei Phasen unterteilt. In der ersten, doppelblinden Phase, die zwischen 12 und 48 Wochen dauerte, wurde Upadacitinib mit Placebo oder einer anderen Substanz verglichen. Danach folgte eine zweite Phase, in der man die Personen, die in der ersten Phase Placebo oder Methotrexat erhalten hatten, auf Upadacitinib umstellte und bis fünf Jahre weiterbehandelte.

In vier dieser Phase-III-Studien wurde Upadacitinib bei der *Zweit- oder Drittlinientherapie* getestet, das heisst bei Personen, denen vorgängige Basismedikamente zu wenig geholfen hatten:

In der SELECT-MONOTHERAPY-Studie (n=648) befasste man sich mit Patientinnen und Patienten, die auf Methotrexat ungenügend angesprochen hatten. Sie erhielten Upadacitinib (15 oder 30 mg/Tag) oder *Methotrexat* 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;