Abstract Nummer: 80

Titel: Externe Validität maßgeblicher Januskinase-Inhibitor (JAKi) Studien: Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf Patient*innen der Routineversorgung

---

Bitte alles sorgfältig prüfen (Sprecher:in ist unterstrichen) / Please check everything carefully (speaker is underlined)

Ghislaine Blum[1], Adrian Richter[1, 2], Alina Purschke[1], Rieke H. E. Alten[3], Anke Liebhaber[4], Ilka Schwarze[5], Angela Zink[1], Anja Strangfeld[1, 6]

[1] Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Deutschland
[2] Abteilung SHIP-KEF: Klinisch-Epidemiologische Forschung, Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland
[3] Schlosspark-Klinik Berlin, Abteilung für Innere Medizin II - Rheumatologie, Berlin, Deutschland
[4] Rheumatologische Praxis, Halle/Saale, Deutschland
[5] Rheumatologische Praxis, Leipzig, Deutschland
[6] Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, Deutschland

Kategorie: Rheumatoide Arthritis

Einleitung / Introduction

Randomised Clinical Trials (RCTs) gelten aufgrund ihrer hohen internen Validität als Goldstandard zur Untersuchung der Wirksamkeit neuer Medikamente. Ihre externe Validität ist jedoch eingeschränkt, u.a. aufgrund strenger Einschlusskriterien. Zink et al. [1] konnten 2006 zeigen, dass nur 21-33% der Patient*innen im RABBIT-Register in maßgebliche Studien zu Tumornekrosefaktor-Inhibitoren bei rheumatoider Arthritis (RA) hätten eingeschlossen werden können. Seit der Zulassung der ersten Januskinase-Inhibitoren (JAKi) für die RA-Therapie in Deutschland im Jahr 2017 ist die externe Validität der Zulassungsstudien weiterhin unklar. In unserer Analyse wurden Ein- und Ausschlusskriterien dieser RCTs exemplarisch auf RA-Patient*innen der Routineversorgung angewandt, um die Generalisierbarkeit an einer unselektierten Population abzuschätzen.

Methoden / Methods

Die Zulassungskriterien von 19 RCTs (durchschnittlich 11 Einschluss- (min:5; max:14) und 27 (17; 40) Ausschlusskriterien) wurden auf 1.416 Patient*innen ≥ 18 Jahre mit Beginn einer JAKi-Therapie bei Einschluss in RABBIT zwischen 1/2017 und 6/2025 angewandt. Die Kriterien wurden in 3 Gruppen unterteilt: (1) Krankheitsaktivität, (2) Komorbiditäten, (3) vorherige/konkomitante Therapien. Nicht alle Kriterien, insbesondere zu Vortherapien, konnten genau nach Protokollvorgaben umgesetzt werden. Zur Vermeidung einer Überschätzung von Ausschlüssen wurde über alle Kriterien eine inklusive (konservative) Vorgehensweise umgesetzt: Bei fehlenden Werten oder fehlender Erfassung in RABBIT galten die Kriterien als erfüllt (Einschlusskriterien) bzw. nicht erfüllt (Ausschlusskriterien).

Ergebnisse / Results

Nach Anwendung der Kriterien wären nur 0.0-9.7% der RABBIT-Patient*innen in die JAKi-RCTs eingeschlossen worden (jeweils allein anhand der Kriterien für Krankheitsaktivität (Abbildung 1): 11.9-34.9%, Komorbiditäten: 51.6-65.5% und vorherige/konkomitante Therapien: 0.0-70.8%). In allen RCTs wurden nur Patient*innen mit moderater bis hoher Krankheitsaktivität eingeschlossen, meist definiert durch einen Tender (TJC) und Swollen Joint Count (SJC) von ≥ 6/68 (TJC) und 66 (SJC) Gelenken sowie erhöhte Entzündungsparameter. Manche Studien forderten auch das Vorhandensein von Autoantikörpern bzw. Knochenerosionen. RABBIT-Patient*innen waren dabei am häufigsten aufgrund der Kriterien zum Gelenkstatus nicht RCT-kompatibel. Alle Studien schlossen Patient*innen mit einer malignen Erkrankung, bestimmten (schweren) Infektionen und kardiovaskulären Ereignissen aus.

Schlussfolgerung / Conclusion

Unsere Untersuchung zeigt, dass die Generalisierbarkeit der zulassungsrelevanten JAKi-RCTs eingeschränkt ist und die Mehrheit der RA-Patient*innen in der Routineversorgung in diesen Studien nicht adäquat repräsentiert ist. Studien aus der Routineversorgung wie RABBIT spielen folglich eine Schlüsselrolle in der Gewinnung von Erkenntnissen zu Effektivität und Sicherheit neuer Therapien.

Quellenangaben / References

[1] PMID: 17075823

Offenlegungserklärung / Disclosure Statement

GB erhielt ein Stipendium der Sonnenfeld-Stiftung Berlin. RABBIT wird derzeit gemeinsam von AbbVie, Alfasigma, Biocon, BMS, Fresenius Kabi, Hexal, Lilly, Pfizer, Samsung Bioepis und Sanofi Aventis, sowie ehemals von Amgen, Celltrion, MSD, Roche und UCB unterstützt. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit.

GB: Keine angegeben, AR: Keine angegeben, AP: Keine angegeben, RA: AbbVie, Alfasigma, Amgen, Biogen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Hexal, Hikma, Janssen, Lilly, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, AL: AbbVie, BMS, Fresenius, Galapagos, Sanofi, UCB, IS: Keine angegeben, AZ: Keine angegeben, AS: AbbVie, Alfasigma, Galapagos, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Takeda and UCB, Alfasigma, Pfizer

Abbildungen / Figures

Abbildung 1. Absolute und relative Anzahl potenziell geeigneter RABBIT-Patienten pro Studie (Balkendiagramm) nach Anwendung der Einschlusskriterien zur Krankheitsaktivität für die jeweilige RCT (blaue Punkte unter dem Balken der jeweiligen Studie).

