

JAK-Inhibitoren

Neue Sicherheitsdaten, neue Indikationen, neue Substanzen

Januskinase-Inhibitoren (JAK-I) sind die jüngste in der Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzte Substanzfamilie. Als tsDMARDs (targeted, synthetic DMARDs) wurden sie in der aktuellen Leitlinie der EULAR zum Management der rheumatoiden Arthritis den Biologika gleichgestellt. Im Rahmen des EULAR-Kongresses 2018 wurden zahlreiche Arbeiten zu zugelassenen und nicht zugelassenen JAK-I präsentiert.

Aus der Familie der JAK-Inhibitoren sind gegenwärtig die zwei Substanzen Tofacitinib (Xeljanz®) und Baricitinib (Olmiant®) zugelassen, und einige weitere befinden sich in zum Teil weit fortgeschrittenen klinischen Studienprogrammen. Bedarf nach neuen Ansätzen in der Therapie der rheumatoiden Arthritis besteht, so Dr. Maria Lopez-Olivo von der University of Texas, da nach wie vor nicht alle Patienten zufriedenstellend auf die etablierten chemischen oder biologischen DMARDs ansprechen beziehungsweise mit der Zeit das Ansprechen wieder verlieren. JAK-Inhibitoren haben unter anderem den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu den therapeutischen Antikörpern oral eingenommen werden. Januskinasen leiten Signale von diversen Rezeptoren auf der Zellmembran an den Zellkern weiter. Die JAK-Inhibition wirkt also, im Gegensatz zu den Biologika, intrazellulär. Bislang wurden vier verschiedene Januskinasen beschrieben, und die JAK-Inhibitoren weisen Unterschiede in der Affinität für bestimmte JAK auf.

Kein erhöhtes Infektionsrisiko unter JAK-Inhibitoren

Lopez-Olivo präsentierte im Rahmen des EULAR-Kongresses Sicherheitsdaten zu den beiden gegenwärtig zugelassenen JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib auf Basis eines systematischen Reviews klinischer Phase-II- und -III-Studien (1). Primäre Outcome-Daten waren Zahl und Typ von Malignomen und Infektionen sowie der Zeitpunkt ihres Auftretens, soweit diese Information verfügbar war. Infektionen wurden als schwer definiert, wenn sie tödlich oder lebensbedrohlich verliefen beziehungsweise eine Hospitalisierung notwendig machten. Letztlich wurden 31 Studien mit 13 945 Patienten und einem Follow-up zwischen 4 und 52 Wochen (24 Wochen median) in die Analyse aufgenommen. In den einzelnen Studien wurden deutlich unterschiedliche Inzidenzraten von Malignomen und Infektionen festgestellt. Dabei zeigten sich bei Patienten, die mit einem JAK-Inhibitor in Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) behandelt wurden, numerisch höhere Inzidenzraten von Malignomen, wobei der Unterschied zu den Vergleichsgruppen unter MTX-Monotherapie statistisch nicht signifi-

kant war (OR: 2,48; 95%-KI: 0,76 bis 8,11 für JAK-I plus MTX und 1,39; 95%-KI: 0,21 bis 9,11 für JAK-I-Monotherapie). Die häufigsten Malignome waren Lungenkarzinome, gefolgt von hellem Hautkrebs und Melanom. Die Inzidenzraten schwerer Infektionen waren unter JAK-Inhibitoren und in den Kontrollarmen vergleichbar. Allerdings berichten die Autoren von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, die sich in vermehrten schweren Infektionen bei jenen Patienten äußerte, die JAK-Inhibitoren in höheren Dosierungen erhielten. In der Diskussion wurde angesichts der relativ kurzen Beobachtungsdauer die Aussagekraft der Analyse im Hinblick auf das Malignomrisiko angezweifelt.

In der Phase II: JAK-Inhibitor bei Lupus

JAK-Inhibitoren werden mittlerweile in einer Vielzahl unterschiedlicher Indikationen untersucht. So wurden im Rahmen des EULAR-Kongresses 2018 Daten von Phase-II-Studien zum Einsatz von Baricitinib bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) vorgestellt (2). In die globale, plazebokontrollierte Phase-II-Studie wurden mehr als 300 Patienten mit SLE (positive ANA oder anti-dsDNA, klinisch SLEDAI-2K von mindestens 4, Arthritis oder Ausschlag) randomisiert mit Baricitinib (2 oder 4 mg/Tag) oder Plazebo in Kombination mit einer stabilen Hintergrundtherapie behandelt. Endpunkt war die Abheilung von Arthritis oder Ausschlag (gemessen im SLEDAI-2K) bis zur Woche 24. Dieser Endpunkt wurde unter Baricitinib 4 mg signifikant häufiger erreicht als unter Plazebo (67% vs 53%; $p < 0,05$). Auch im Hinblick auf das Ansprechen im SRI-4 (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index) erwies sich Baricitinib im Vergleich zu Plazebo als signifikant überlegen. Baricitinib 4 mg brachte auch eine deutlichere Reduktion von Flares, häufiger niedrige Krankheitsaktivität (LLDAS) und eine reduzierte Zahl druckschmerzhafter Gelenke. Baricitinib 2 mg brachte im Vergleich zu Plazebo keine Vorteile.

Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war in beiden Baricitinib-Armen höher als unter Plazebo. Es traten keine Todesfälle, Malignome, schwere kardiovaskuläre Ereignisse oder schwere Herpeszoster-Infektionen auf. Bei einem Patienten mit Risikofakto-

ren aus der Baricitinib-4-mg-Gruppe kam es zu einer tiefen Venenthrombose. Die Autoren schliessen aus diesen Daten, dass die klinische Entwicklung von Baricitinib in der Indikation Lupus erythematoses weitergeführt werden sollte.

Daten aus Phase-III-Studien mit Upadacitinib

Bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung befindet sich der JAK-Inhibitor Upadacitinib, der eine hohe Selektivität für JAK2 aufweist. Durch diese höhere Selektivität soll das Nebenwirkungsprofil der JAK-Inhibition verbessert werden. Die Phase-III-Studien mit Upadacitinib sind in einem grossen, internationalen Studienprogramm namens SELECT zusammengefasst, aus dem im Rahmen des EULAR-Kongresses mehrere Studienergebnisse vorgestellt wurden. Univ.-Prof. Josef Smolen aus Wien stellte die Ergebnisse der Studie SELECT-MONOTHERAPY vor, in der 648 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat (MTX) entweder auf Upadacitinib in Monotherapie in den Dosierungen 15 mg und 30 mg einmal täglich umgestellt oder mit MTX-Monotherapie weiterbehandelt wurden (3). Primäre Endpunkte der Studie waren ACR20-Ansprechen und DAS28-CRP-Ansprechen.

Hinsichtlich beider Endpunkte erwies sich Upadacitinib im Vergleich zu MTX nach 14 Wochen als überlegen. Unter Upadacitinib-Monotherapie erreichten 45 Prozent der Patienten in der 15-mg-Gruppe und 52,7 Prozent in der 30-mg-Gruppe bis Woche 14 eine niedrige Krankheitsaktivität, definiert durch einen DAS28-CRP von maximal 3,2. Im MTX-Arm wurde das Therapieziel lediglich von 19,4 Prozent der Patienten erreicht, womit sich Upadacitinib als signifikant überlegen erwies. Ein ACR20-Ansprechen wurde bei 67,7 Prozent und bei 71,2 Prozent der Patienten in den beiden Upadacitinib-Armen und bei 41,2 Prozent im MTX-Arm gesehen. Der ehrgeizigere und klinisch relevantere Endpunkt ACR70-Ansprechen wurde unter Upadacitinib 30 mg von 33 Prozent der Patienten erreicht.

In der Studie SELECT-NEXT wird Upadacitinib in den Dosierungen von 15 oder 30 mg in Kombination mit einem chemischen DMARD im Vergleich zu Placebo untersucht. Auch Daten dieser Studie wurden im Rahmen des EULAR-Kongresses 2018 vorgestellt (4). Von den 661 eingeschlossenen Patienten schlossen 618 die Studie ab. Die Endpunkte waren die gleichen wie in der Studie SELECT-MONOTHERAPY, und auch hier erwies sich der JAK-Inhibitor als die überlegene Therapieoption. Dies galt auch für die anspruchsvollen Endpunkte ACR50 und ACR70. Nebenwirkungen traten im Verumarm nur numerisch, nicht jedoch signifikant häufiger auf als im Placeboarm.

Wirksamkeit bei schwer kranken, vorbehandelten Patienten

In der Studie SELECT-BEYOND wurde Upadacitinib schliesslich bei Patienten untersucht, die mit einem oder zwei Biologika vorbehandelt waren oder Biologika nicht vertragen hatten (5). Auch in dieser besonders schwierigen Patien-

tenpopulation mit langer Krankheitsdauer und schwerer, refraktärer Erkrankung war Upadacitinib im Vergleich zu Placebo die überlegene Option im Hinblick auf die beiden primären Endpunkte ACR20-Ansprechen und niedrige Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP. Von den 499 eingeschlossenen Patienten schlossen 419 die Studie über die volle Laufzeit von 24 Wochen ab. Nach 12 Wochen hatten 27,4 Prozent und 24,8 Prozent in den beiden Upadacitinib-Armen und 0,7 Prozent in der Placebogruppe ein ACR20 erreicht ($p < 0,001$). Die Autoren weisen darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten, die auf Biologika nicht angesprochen hatten, im selbem Masse wirksam war wie bei Patienten, die Biologika nicht vertragen hatten. Als bemerkenswertes Sicherheitssignal wurde das Auftreten von Lungenembolien und tiefen Beinvenenthrombosen beobachtet. Dies sei, so die Autoren, insofern ungewöhnlich, als bislang in keiner Studie mit Upadacitinib ein ähnlicher Effekt aufgetreten sei. Alle betroffenen Patienten hatten Risikofaktoren für Thrombosen. Ebenfalls keine Signale in diese Richtung zeigt eine Langzeitstudie mit Patienten aus den Phase-II-Studien mit Upadacitinib, die über ein mit den Beobachtungen aus der kontrollierten Phase der Studien konsistentes Sicherheitsprofil berichtete (6). Zwei weitere Arbeiten untersuchten die Wirkung von Upadacitinib in den Studien SELECT-NEXT und SELECT-BEYOND auf die sogenannten «patient reported outcomes» und zeigen gute Wirkung des JAK-Inhibitors auf Fatigue, Morgensteifigkeit, Schmerz, Funktion und so weiter (7, 8). ▲

Reno Barth

Referenzen:

1. Lopez-Olivo MA et al.: Malignancies and serious infections in randomised controlled trials of janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. EULAR 2018; OP0032.
2. Wallace DJ et al.: Baricitinib in systemic lupus erythematosus (SLE): results from a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. EULAR 2018; OP0019.
3. Smolen J et al.: Upadacitinib as monotherapy: a phase 3 randomised controlled double-blind study in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. EULAR 2018; OP0035.
4. Burmester GR et al.: A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of upadacitinib (abt-494), a selective jak-1 inhibitor, in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional synthetic DMARDs. EULAR 2018; OP0036.
5. Genovese M et al.: Upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to biological dmards: a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of a selective JAK1 inhibitor. EULAR 2018; SAT0219.
6. Genovese MC et al.: Long-term safety and efficacy of upadacitinib (abt-494), an oral jak-1 inhibitor in patients with rheumatoid arthritis in an open label extension study. EULAR 2018; SAT0236.
7. Strand V et al.: Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs: Results from SELECT-NEXT. SAT0254.
8. Strand V et al.: Patient reported outcomes of upadacitinib: results from biologic inadequate responders (SELECT-BEYOND Phase III trial). EULAR 2018; SAT0255.