

Psoriasis-Arthritis

Neuer JAK-Inhibitor am Start

Der diesjährige virtuelle e-EULAR-Kongress wartete mit neuen interessanten Head-to-Head-Studien zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis auf. Dabei wurde deutlich, dass die JAK-Inhibitoren ihren Platz neben den mittlerweile etablierten TNF- und IL-17-Hemmern gefunden haben.



Foto: KD

Josef Smolen

In Phase-III-Studien werden in den meisten Fällen neue Substanzen gegen Placebo verglichen, um – möglichst ohne grössere Überraschungen – die letzte Hürde vor der Zulassung zu nehmen. Am e-EULAR 2020 wurde jedoch mit SELECT-PsA-1 eine sehr umfangreiche Studie präsentiert, in der schon in Phase III bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) ein Head-to-Head-Vergleich durchgeführt worden war (1).

Upadacitinib vor Zulassung

In dieser Studie wurde der orale Januskinase-(JAK-)Hemmer Upadacitinib (UPA) in zwei Dosierungen (15 und 30 mg/Tag) gegen Placebo getestet und gleichzeitig eine Nichtunterlegenheit respektive eine Überlegenheit gegenüber dem TNF-Inhibitor Adalimumab (ADA) geprüft, ein laut Prof. Frank Behrens aus Frankfurt am Main bei einer Studienbesprechung am e-EULAR «mutiger» Ansatz. Die rund 1700 Patienten hatten zuvor ein nur unzureichendes Ansprechen auf konventionelle DMARD (csDMARD) gezeigt und noch keine Biologika erhalten. Rund 30 Prozent der Patienten litten zusätzlich an einer Daktylitis, zwei Drittel an einer Enthesitis und die Hälfte unter einer Hautbeteiligung.

Ergebnis nach 12 Wochen: Beide UPA-Dosierungen waren hinsichtlich der Besserung von Symptomen wie Gelenkschmerz, Gelenkschwellung oder Funktionsbeeinträchtigung (ACR20, -50 und -70) Placebo signifikant überlegen und mindestens so wirksam wie ADA. In der höheren UPA-Dosierung (30 mg) zeigte sich bei Arthritis sogar erstmals eine Überlegenheit gegenüber ADA (z. B. ACR50: UPA 52 % vs. ADA 38 %). Das seien durchaus eindrucksvolle Ergebnisse, so Behrens. Auch für die Verminderung der radiologischen Progression, der Daktylitis, der Enthesitis und der Psoriasis auf der Haut war ein mindestens gleich gutes Ansprechen zu verzeichnen. Allerdings beobachteten die Wissenschaftler um Studienleiter Prof. Ian McInnes aus Glasgow bei der höheren UPA-Dosierung gegenüber den anderen Studienarmen einen leichten Trend zu mehr Infektionen und ernstesten Nebenwirkungen, weshalb es möglich sein könnte, dass nur die niedrigere Dosierung zur Zulassung kommt.

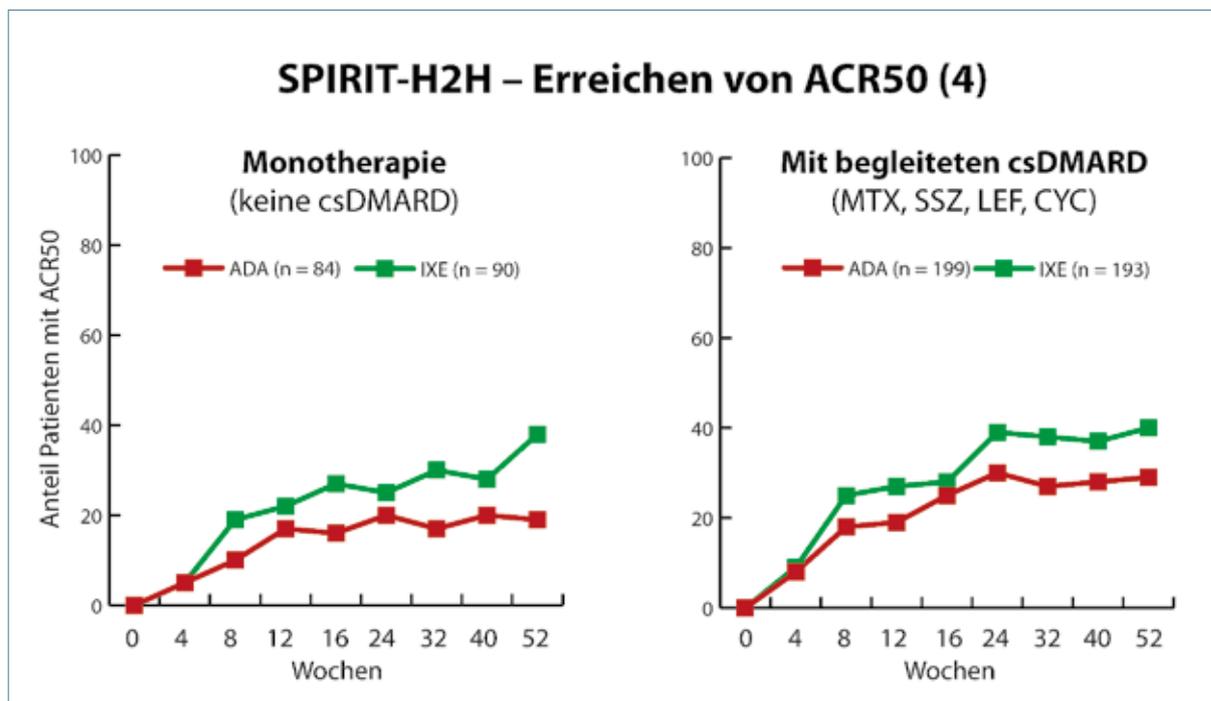
MTX-Rückzug möglich

Kann auf Methotrexat (MTX) verzichtet werden, wenn die Behandlung mit einem JAK-Inhibitor fortgeführt wird? Zur Beantwortung dieser Frage wurde am EULAR eine neue

doppelblinde Studie mit dem in der Schweiz zur Behandlung der PsA bereits zugelassenen JAK-Inhibitor Tofacitinib vorgestellt (2). Dabei hatten die Forscher um Prof. Peter Nash aus Brisbane (Australien) zwei Patientengruppen im Fokus: PsA-Patienten, die nach einer mindestens 24-monatigen erfolgreichen Kombinationstherapie aus Tofacitinib (Tofa) plus MTX auf MTX verzichten und lediglich mit einer Tofa-Monotherapie (5 mg BID) weitermachen sollten (n=90) und PsA-Patienten, die weiterhin mit einer Kombination aus Tofa und MTX versorgt wurden (n = 89). Nach 6 Monaten zeigten sich in beiden Studienarmen keine klinischen Unterschiede hinsichtlich PsA-Krankheitsaktivität und Gelenkfunktion (PASDAS, HAQ-Di). Auch die Fortschritte bezüglich Enthesitis, Daktylitis und weiterer Parameter waren ebenso wie die Therapiebeurteilungen aus Patientensicht in beiden Gruppen nach 12 Monaten vergleichbar. Die Raten der ernstesten Nebenwirkungen zeigten sich zwischen der Tofa-Monotherapie (4,4 %) und der Tofa-MTX-Kombinationstherapie (3,4 %) ebenfalls ähnlich. Allerdings waren im Tofa-MTX-Arm bestimmte Leberfunktionswerte erhöht. Für manche Patienten, die bislang mit einer Kombination aus Methotrexat und Tofacitinib behandelt worden seien, könne ein MTX-Verzicht möglich sein – und zwar ohne dass eine Verschlechterung der Krankheitsaktivität oder der Lebensqualität zu erwarten sei, berichtete Nash.

IL-17-Hemmer vs. TNF-Inhibitor

Head-to-Head-Studien haben gezeigt, dass gegen Interleukin (IL) 17 gerichtete, humanisierte, monoklonale Antikörper nicht nur die Hautläsionen bei Psoriatikern, sondern auch die Hautmanifestationen bei Patienten mit PsA spürbar reduzieren. In einer weiteren Head-to-Head-Studie (EXCEED) wollte man nun die seltener untersuchten muskuloskeletalen Symptome bei PsA-Betroffenen unter die Lupe nehmen (3). Dazu wurden 853 biologikanaive PsA-Patienten über 52 Wochen in Monotherapie randomisiert und mit dem IL-17A-Hemmer Secukinumab (n = 426) oder mit dem TNF-Inhibitor Adalimumab (n = 427) behandelt. Der primäre Endpunkt, nämlich eine Überlegenheit des IL-17-Inhibitors hinsichtlich der ACR20-Response, wurde nicht erreicht (67,4 % vs. 61,5 %). Auch bei ACR50, HAQ-Di und bei der Enthesitis waren ähnlich gute Fortschritte zu verzeichnen. Allerdings zeigten die Hautmanifestationen unter Secukinumab mit 65,4 Prozent wesentlich stärkere Verbesserungen (PASI90: 65,4 %) als unter Adalimumab (43,2 %). Gleichzeitig waren signifikant weniger Therapieabbrüche unter Secukinumab



festzustellen (14% vs. 24%). Die Sicherheitsprofile des IL-17-Inhibitors und des TNF-Hemmers waren vergleichbar und konsistent mit den bisherigen Erfahrungen. Es traten während des 52-wöchigen Studienzeitraums 7 (Secukinumab) resp. 6 (ADA) ernsthafte Infektionen auf.

IL-17A-Hemmer – mit oder ohne csDMARD?

Schliesslich wurde auch ein Head-to-Head-Vergleich zum zweiten IL-17-Inhibitor Ixekizumab vorgelegt (4). Man wollte wissen, wie sich eine begleitende Behandlung mit csDMARD auf die Effektivität von IXE und ADA bei 566 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer PsA auswirkt. Jeweils 283 Patienten erhielten IXE oder ADA, wobei rund zwei Drittel von ihnen jeweils zusätzlich mit csDMARD (MTX, Leflunomid, Ciclosporin, Sulfasalazin) versorgt wurden.

Nach 52 Wochen erreichten signifikant mehr Teilnehmer unter der IXE-Monotherapie (38%) und unter der Kombinationstherapie (40%) eine simultane ACR50/PASI100-Response als primären Endpunkt, als unter Adalimumab (19% resp. 29%). Bei den Hautmanifestationen (PASI100-Response) erwiesen sich die IXE-Monotherapie (66%) und die IXE-Kombinationstherapie (64%) als ebenbürtig, das heisst eine zusätzliche Gabe von csDMARD brachte beim IL-17-Inhibitor nichts. Hingegen zeigte die Kombination aus ADA und konventionellen DMARD einen deutlichen Benefit bei der Haut gegenüber der ADA-Monotherapie (44% vs. 35%). Die gelenkrelevante ACR50-Response erbrachte ebenso wie die meisten Subgruppenanalysen bei Enthesitis und Daktylitis-Manifestationen sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie keine grösseren Unterschiede zwischen IXE und ADA. Mit anderen Worten: Während die Effektivität der IL-17A- und der TNF-Hemmung im Gelenkbereich von PsA-Patienten vergleichbar ist, gibt es bei den Hautmanifestationen für IL-17-Hemmer klare Vorteile. Diese Vorteile können bei IL-17-Hemmern durch eine zusätzliche Gabe mit konventionellen Medikamenten nicht gesteigert werden. Die Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit

stimmten mit den bislang bekannten Daten beider Substanzen überein, berichtete Studienleiter Prof. Josef Smolen bei der Präsentation der Ergebnisse. ▲

Klaus Duffner

Quelle: Wissenschaftliche Session «Update on new treatment options for psoriatic arthritis» und Rheumatology TODAY Satellite Symposium «EULAR Highlights 2020 – in GERMAN», am 5. Juni 2020 beim e-EULAR-Kongress 2020.

Referenzen:

- McInnes I et al.: Efficacy and Safety of Upadacitinib Versus Placebo and Adalimumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Non-Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (SELECT-PsA-1): a Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (1). EULAR Abstract LB0001.
- Nash P et al.: Tofacitinib as monotherapy following methotrexate withdrawal in patients with psoriatic arthritis previously treated with open-label tofacitinib + methotrexate: a randomised, placebo-controlled substudy of OPAL Balance. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (1). EULAR OP0225.
- Gottlieb AB et al.: Comparison of secukinumab versus adalimumab efficacy on skin outcomes in psoriatic arthritis: 52-week results from the EXCEED study. EULAR Abstract 0340.
- Smolen J et al.: Efficacy and Safety of Ixekizumab versus Adalimumab (SPIRIT-H2H) With and Without Concomitant Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) in Biologic DMARD-Naïve Patients with Psoriatic Arthritis: 52-Week Results. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (1). EULAR Abstract OP0228.