

# Update 2024

---

## Axiale Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis

---

### **Upadacitinib bei aktiver non-radiographischer axialer Spondyloarthritis: 1-Jahres-Daten einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie**

Im Rahmen der SELECT-AXIS-2-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht (1). Die Patienten erhielten randomisiert über einen 52-wöchigen Doppelblindzeitraum Upadacitinib 15 mg einmal täglich oder Placebo. Die Wirksamkeit wurde anhand von Non-Responder-Imputation mit multipler Imputation (NRI-MI) und As-Observed-Analysen für binäre Endpunkte sowie anhand von Mixed-Effects-Modellen mit wiederholten Messungen für kontinuierliche Endpunkte bewertet.

Von 314 randomisierten Patienten schlossen 259 (Upadacitinib, n = 129; Placebo, n = 130) die 52-wöchige Behandlung ab. Mehr Patienten, die Upadacitinib im Vergleich zu Placebo erhielten, erreichten in Woche 52 eine  $\geq 40\%$ ige Verbesserung gemäß den Assessments in SpondyloArthritis-international-Society(ASAS)-Kriterien (63 % vs. 43 %, NRI-MI; nominal  $P < 0,001$ ). Ähnliche Effekte wurden für den axSpA Disease Activity Score (ASDAS) inactive disease beobachtet (33 % vs. 11 %, NRI-MI; nominaler  $P < 0,001$ ). Weiterhin zeigten die Patienten, die Upadacitinib erhielten, im Vergleich zu Placebo eine größere Verbesserung der Krankheitsaktivität, Entzündung, Schmerzen, Funktion, Enthesitis und Lebensqualität über den Behandlungszeitraum. Die unerwünschten Ereignisse waren im Allgemeinen zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Bei den mit Upadacitinib behandelten Patienten wurden keine opportunistischen Infektionen, bösartigen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse, venösen thromboembolischen Ereignisse, entzündlichen Darmerkrankungen oder Todesfälle gemeldet. Diese Ergebnisse bestätigen das anhaltend günstige Nutzen-Risiko-Profil der Upadacitinib-Behandlung bei nr-axSpA.

## **Sicherheitsprofil von Upadacitinib bis zu 5 Jahren bei Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans und nichtradiographischer axialer Spondyloarthritis: Eine integrierte Analyse von klinischen Studien**

Erneut wurde das Sicherheitsprofil des Januskinase-Inhibitors Upadacitinib untersucht (2). Diese integrierte Analyse der SELECT-Studien der Phasen II/III und III beschreibt das Sicherheitsprofil von Upadacitinib über eine Expositionszeit von bis zu 5 Jahren bei Psoriasis-Arthritis (PsA), ankylosierender Spondylitis (AS) und nichtradiographischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) (einschließlich gepoolter axialer Spondyloarthritis [axSpA]). Hierbei wurden Sicherheitsdaten aus fünf Studien zu Upadacitinib bei PsA (2 Studien), AS (2 Studien) und nr-axSpA (1 Studie) bis zu einem Stichtag am 15. August 2022 ausgewertet. Eine PsA-Studie umfasste Adalimumab als aktive Vergleichsgruppe. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) wurden für PsA (gepoolte Upadacitinib 15 mg einmal täglich und Adalimumab 40 mg zweiwöchentlich), AS (gepoolte Upadacitinib 15 mg), nr-axSpA (Upadacitinib 15 mg) und gepoolte axSpA (gepoolte Upadacitinib 15 mg aus axSpA-Studien) zusammengefasst. TEAEs wurden als expositionsbereinigte Ereignisraten pro 100 Patiententjahre (E/100 PY) angegeben.

Insgesamt 1789 Patienten (PsA, n = 907; AS, n = 596; nr-axSpA, n = 286) erhielten  $\geq 1$  Dosis Upadacitinib 15 mg für 3689 PY der Exposition oder Adalimumab (n = 429) für 1147 PY der Exposition. Die Gesamtzahl der TEAEs und der schwerwiegenden TEAEs war bei PsA am höchsten und bei Upadacitinib numerisch höher als bei Adalimumab; die Raten waren bei AS und nr-axSpA ähnlich. Bei der PsA wurden unter Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab höhere Raten an schweren Infektionen, Herpes zoster (HZ), Lymphopenie und Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) beobachtet. Die Raten bösartiger Erkrankungen (mit Ausnahme von NMSC), schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse und venöser thromboembolischer Ereignisse waren bei PsA zwischen Upadacitinib und Adalimumab vergleichbar und glichen sich bei allen Erkrankungen. Insgesamt zeigten sich bei PsA unter Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab höhere Raten an schweren Infektionen, HZ, Lymphopenie und NMSC; leicht erhöhte Raten für die meisten dieser TEAEs wurden unter Upadacitinib bei PsA im Vergleich zu axSpA beobachtet. Upadacitinib 15 mg zeigte ein allgemein konsistentes Sicherheitsprofil über die untersuchten Erkrankungen hinweg, wobei keine neuen Sicherheitssignale festgestellt wurden.

## **Bimekizumab-Behandlung bei Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis: Wirksamkeit und Sicherheit nach 52 Wochen in den randomisierten parallelen Phase-III-Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2**

Im Juni 2023 wurde ein IL-17A- und IL-17F-Inhibitor, Bimekizumab (BKZ), zugelassen. Dies erfolgte auf der Basis positiver Ergebnisse zweier Phase-III-Studien, deren 16-Wochen-Daten vor Kurzem veröffentlicht wurden (3). Inzwischen wurden auch die Daten dieser Studien über ein Jahr publiziert (4). BE MOBILE 1 umfasste Patienten mit nr-axSpA und BE MOBILE 2 Patienten mit r-axSpA. Die Studien setzten sich zusammen aus einem 16-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Zeitraum und anschließend einem 36-wöchigen Erhaltungszeitraum. Ab Woche 16 erhielten alle Patienten alle 4 Wochen 160 mg BKZ subkutan.

Die Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bei der Bewertung des Ansprechens auf die Assessments of SpondyloArthritis-International-Society-Kriterien  $\geq 40$  % (ASAS40) (primärer Endpunkt), beim Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), bei den Werten des hochsensitiven C-reaktiven Proteins und bei einer im MRT sichtbaren Entzündung der Iliosakralgelenke/Wirbelsäule in Woche 16 blieben bei den mit BKZ randomisierten Patienten bis Woche 52 erhalten. In Woche 52 war das Ansprechen der Patienten, die in Woche 16 von Placebo auf BKZ umgestellt wurden, mit dem der BKZ-randomisierten Patienten vergleichbar. In Woche 52 wurden  $\geq 1$  behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) bei 183 (75,0 %) bzw. 249 (75,5 %) Patienten mit nr-axSpA bzw. r-axSpA gemeldet. Schwerwiegende TEAEs traten bei 9 (3,7 %) Patienten mit nr-axSpA und 20 (6,1 %) Patienten mit r-axSpA auf. Die häufigste Pilzinfektion war die orale Candidose (nr-axSpA: 18 (7,4 %); r-axSpA: 20 (6,1 %)). Eine Uveitis trat bei 3(1,2 %) und 7(2,1 %) Patienten mit nr-axSpA und r-axSpA auf, eine entzündliche Darmerkrankung bei 2(0,8 %) und 3(0,9 %). Insgesamt führte die duale Hemmung von IL-17A und IL-17F mit BKZ zu einer anhaltenden Wirksamkeit bis Woche 52 im gesamten Spektrum der axSpA; das Sicherheitsprofil entsprach der bekannten Sicherheit von BKZ.

## Head-to-head Studie zur Wirkung von Secukinumab gegenüber Adalimumab-Biosimilar auf die radiologische Progression bei Patienten mit röntgenologischer axialer Spondyloarthritis: Ergebnisse einer randomisierten Phase-IIIb-Studie

Das Fortschreiten der im Röntgenbild sichtbaren Progression der röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (r-axSpA) in der Wirbelsäule ist ein wichtiger Endpunkt klinischer Studien. Ziel der Phase-IIIb-Studie SURPASS war der Vergleich der röntgenologischen Progression der Wirbelsäule bei Patienten, die entweder Secukinumab (Interleukin-17A-Inhibitor) oder Adalimumab-Biosimilar (Sandoz Adalimumab [SDZ-ADL]; Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitor) erhielten (5). Hierzu wurden Biologika-naive Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer SpA und hohem Risiko für eine röntgenologische Progression (hochsensibles C-reaktives Protein [hsCRP]  $\geq 5$  mg/L und/oder  $\geq 1$  Syndesmophyt[en] auf Röntgenbildern der Wirbelsäule) auf Secukinumab (150/300 mg) oder SDZ-ADL (40 mg) 1:1:1 randomisiert. Ausgewertet wurden der Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score [mSASSS]  $\leq 0,5$  gegenüber dem Ausgangswert [CFB]) unter Secukinumab bzw. SDZ-ADL in Woche 104 (primärer Endpunkt), der mittlere CFB-mSASSS, der Anteil der Patienten mit  $\geq 1$  Syndesmophyt(en) zu Studienbeginn ohne neue(n) Syndesmophyt(en) und die Sicherheit.

Insgesamt erhielten 859 Patienten (78,5 % männlich, mSASSS 16,6, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 7,1, hsCRP 20,4 mg/L und 73,0 % mit  $\geq 1$  Syndesmophyt[en]) Secukinumab 150 mg (n = 287), Secukinumab 300 mg (n = 286) oder SDZ-ADL (n = 286). In Woche 104 lag der Anteil der Patienten ohne radiologische Progression bei 66,1 %, 66,9 % bzw. 65,6 % (P = nicht signifikant, beide Secukinumab-Dosierungen) und der mittlere CFB-mSASSS-Wert bei 0,54, 0,55 bzw. 0,72 im Secukinumab-150-mg-, Secukinumab-300-mg- und SDZ-ADL-Arm. Insgesamt entwickelten 56,9 %, 53,8 % bzw. 53,3 % der Patienten unter Secukinumab 150 mg, Secukinumab 300 mg bzw. SDZ-ADL mit  $\geq 1$  Syndesmophyt(en) zu Studienbeginn bis Woche 104 keine neuen Syndesmophyt(en). Es gab keine unerwarteten Sicherheitsbefunde. Es lässt sich schlussfolgern, dass die röntgenologische Progression der Wirbelsäule über zwei Jahre gering war, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen der Secukinumab- und der SDZ-ADL-Gruppe bestand. Die Sicherheit beider Behandlungen stimmte mit früheren Berichten überein.

### **EULAR-Empfehlungen für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis mit pharmakologischen Therapien: Update 2023**

Nachdem 2022 die GRAPPA-Gruppe neue Empfehlungen für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis (PsA) publiziert hatte, hat 2023 auch die EULAR neue Behandlungsempfehlungen herausgegeben. Neue Wirkprinzipien und mehr Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit bestehender Medikamente bei PsA machten eine Aktualisierung der EULAR-Empfehlungen 2019 für die Behandlung der PsA erforderlich. Gemäß den standardisierten Arbeitsverfahren der EULAR umfasste der Prozess eine systematische Literaturlauswertung und eine Konsens-sitzung von 36 internationalen Experten im April 2023. Es wurden Evidenzstufen und Empfeh-lungsgrade festgelegt.

Die aktualisierten Empfehlungen umfassen 7 übergreifende Prinzipien und 11 Empfehlungen und bieten eine Behandlungsstrategie für medikamentöse Therapien. Nichtsteroidale Antirheumatika sollten als Monotherapie nur bei leichter PsA und kurzfristig eingesetzt werden; orale Glukokortikoide werden nicht empfohlen. Bei Patienten mit peripherer Arthritis wird ein rascher Beginn der Behandlung mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika empfohlen, wobei Methotrexat bevorzugt wird. Wird das Behandlungsziel mit dieser Strategie nicht erreicht, sollte ein biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (bDMARD) eingeleitet werden, ohne dass eine der Wirkungsweisen bevorzugt wird. Bei relevanter Hautpsoriasis sollten bDMARDs eingesetzt werden, die auf Interleukin(IL)-23p40-, IL-23p19-, IL-17A- und IL-17A/F-Inhibitoren abzielen. Im Falle einer vorherrschenden axialen Beteiligung oder Enthesitis wird ebenfalls ein Algorithmus vorgeschlagen. Der Einsatz von Januskinase-Inhibitoren wird in erster Linie nach Versagen von bDMARDs vorgeschlagen, wobei relevante Risikofaktoren zu berücksichtigen sind, oder wenn bDMARDs nicht die geeignete Wahl sind. Entzündliche Darmerkrankungen und Uveitis, sofern vorhanden, sollten die Wahl des Medikaments beeinflussen, wobei dann monoklonale Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren vorgeschlagen werden. Auch die Umstellung auf andere Medikamente und das Absetzen bei anhaltender Remission werden angesprochen.

## Neue Studiendaten zu den IL-17-Inhibitoren

Zum dualen IL-17A- und IL-17F-Inhibitor Bimekizumab wurden inzwischen zwei Studien bei PsA (bei TNFi-naiven und TNFi-vorbehandelten Patienten) bereits Daten über die verblindete Phase über 16 Wochen veröffentlicht (6, 7). Jetzt wurden auch hier Daten über 52 Wochen für beide Studien publiziert (8, 9).

BE OPTIMAL (6) umfasste einen 16-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Zeitraum und anschließend 36 Wochen verblindete Behandlung von Biologika-naiven Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2:1 randomisiert und erhielten entweder subkutanes BKZ 160 mg alle 4 Wochen, PBO mit Umstellung auf BKZ in Woche 16 oder den Referenzarm (Adalimumab (ADA) 40 mg alle 2 Wochen). Zu den Wirksamkeitsergebnissen gehörten die Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70, der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75/90/100 bei Patienten mit einer Psoriasis, die zu Beginn der Studie  $\geq 3$  % der Körperoberfläche betraf, und minimaler Krankheitsaktivität (MDA).

Ein Ansprechen auf ACR20/50/70, PASI75/90/100 und MDA wurde mit BKZ bis Woche 52 aufrechterhalten, entsprechend den in Woche 16 beobachteten Ergebnissen. Patienten, die in Woche 16 auf BKZ umgestellt wurden, zeigten bis Woche 52 eine Verbesserung der Wirksamkeit mit ähnlichen Ergebnissen wie die BKZ-randomisierten Patienten. 555/702 (79,1 %) Patienten hatten bis Woche 52  $\geq 1$  behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) während der BKZ-Behandlung; 113/140 (80,7 %) unter ADA. Unter BKZ traten bei 46 (6,6 %) Patienten schwerwiegende TEAEs auf. 54 (7,7 %) Candida-Infektionen traten während der BKZ-Behandlung und 1 (0,7 %) während der ADA-Behandlung auf; alle Fälle waren lokal begrenzt und nicht schwerwiegend. Ein Todesfall trat bei einem mit BKZ behandelten Patienten auf, der nicht mit der Behandlung zusammenhing. Die Wirksamkeit von BKZ bei bDMARD-naiven Patienten mit PsA war von Woche 16 bis Woche 52 anhaltend. BKZ war gut verträglich und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Die Patienten, die die 16-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie BE COMPLETE (9) abgeschlossen hatten, nahmen an der offenen Erweiterung BE VITAL teil. Alle Patienten in BE VITAL erhielten 160 mg Bimekizumab alle 4 Wochen. Über die Sicherheit und Wirksamkeit wird bis Woche 52 berichtet.

Insgesamt 347/400 (86,8 %) Patienten schlossen Woche 52 ab. Bis Woche 52 betrug die expositionsbereinigte Inzidenzrate/100 Patientenjahre für  $\geq 1$  behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) 126,0 und für schwerwiegende TEAEs 7,0. Die häufigsten TEAEs waren SARS-CoV-2 (COVID-19), orale Candidiasis, Nasopharyngitis und Harnwegsinfektionen. Alle Pilzinfektionen waren leicht oder mittelschwer und lokal begrenzt; zwei Patienten brachen die Studie aufgrund einer oralen Candidose ab. Es wurden keine Fälle von aktiver Tuberkulose, Uveitis oder entzündlichen Darmerkrankungen gemeldet. Ein plötzlicher Todesfall trat auf. Eine anhaltende Wirksamkeit von Bimekizumab wurde von Woche 16 bis 52 in Bezug auf klinische und von Patienten berichtete Ergebnisse beobachtet. In Woche 52 wiesen 51,7 % der randomisierten Bimekizumab-Patienten und 40,6 % der Placebo-/Bimekizumab-Patienten (die Bimekizumab von Woche 16 bis 52 erhielten) eine  $\geq 50\%$ ige Verbesserung der Kriterien des American College of Rheumatology auf. Eine vollständige Abheilung der Haut (Psoriasis Area and Severity Index 100) wurde in Woche 52 von 65,9 % der Bimekizumab- und 60,2 % der Placebo-/Bimekizumab-Patienten erreicht. Eine minimale Krankheitsaktivität wurde in Woche 52 von 47,2 % der Bimekizumab- und 33,1 % der Placebo-/Bimekizumab-Patienten erreicht. Bimekizumab wies ein Sicherheitsprofil auf, das mit früheren Berichten übereinstimmte; es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Eine anhaltende Wirksamkeit wurde von Woche 16 bis 52 beobachtet.



## Literatur

1. Van den Bosch F, Deodhar A, Poddubnyy D, Maksymowych WP, van der Heijde D, Kim TH, et al. Upadacitinib in Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: 1-Year Data From a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *ACR Open Rheumatol*. 2024.
2. Burmester GR, Stigler J, Rubbert-Roth A, Tanaka Y, Azevedo VF, Coombs D, et al. Safety Profile of Upadacitinib up to 5 Years in Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: An Integrated Analysis of Clinical Trials. *Rheumatol Ther*. 2024.
3. van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, Brown MA, Dobashi H, Dougados M, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(4): 515–26.
4. Baraliakos X, Deodhar A, van der Heijde D, Magrey M, Maksymowych WP, Tomita T, et al. Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83(2): 199–213.
5. Baraliakos X, Østergaard M, Poddubnyy D, van der Heijde D, Deodhar A, Machado PM, et al. Effect of Secukinumab Versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From a Head-to-Head Randomized Phase IIIb Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2024.
6. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*. 2023; 401(10370): 25–37.
7. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet*. 2023; 401(10370): 38–48.
8. Ritchlin CT, Coates LC, McInnes IB, Mease PJ, Merola JF, Tanaka Y, et al. Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from the phase III, randomised, placebo-controlled, active reference BE OPTIMAL study. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(11): 1404–14.
9. Coates LC, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab treatment in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: 52-week safety and efficacy from the phase III BE COMPLETE study and its open-label extension BE VITAL. *RMD open*. 2024; 10(1).