

Neuer JAK1-Hemmer Upadacitinib wirkt auch bei Versagen anderer DMARDs

Anders als bei den bislang zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügbaren Inhibitoren der Januskinasen (JAK) Baricitinib und Tofacitinib, die zwei beziehungsweise drei der Tyrosin-Kinasen blockieren, beschränkt sich die Wirkung von Upadacitinib auf JAK1.

Für den selektiven JAK1-Inhibitor wurden unlängst die Zwölf-Wochen-Ergebnisse aus zwei randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-3-Studien veröffentlicht, SELECT-NEXT [1] und SELECT-BEYOND [2]. Beide Studien sind prinzipiell gleich angelegt: In drei gleich starken Therapiearmen wurden Upadacitinib (einmal täglich 15 oder 30 mg) und Placebo miteinander verglichen, jeweils zusätzlich zu einer Behandlung mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs). Nach zwölf Wochen wurden die Patienten der Placebogruppe randomisiert der Weiterbehandlung mit Upadacitinib (15 oder 30 mg) zugeteilt. Beide Studien laufen weiter. Primäre Endpunkte sind der Anteil der Patienten mit mindestens 20%iger Besserung gemäß der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR20) sowie der Anteil mit einem Disease Activity Score 28 mit dem CRP-Wert statt der Blutsenkung als Teilkomponente (DAS28(CRP)) von 3,2 oder weniger.

Der Unterschied zwischen den beiden Studien liegt in den Patientenkollektiven: Bei allen Teilnehmern bestand trotz Behandlung mit csDMARD eine aktive rheumatoide Arthritis (RA), die 661 Teilnehmer von SELECT-NEXT hatten aber zum größten Teil noch keine Erfahrung mit biologischen DMARD (bDMARD), während bei den 499 SELECT-BEYOND-Probanden schon mindestens eine Behandlung mit bDMARD fehlgeschlagen war. Die Ergebnisse im Überblick:

SELECT-NEXT: Zu Studienbeginn lag der mittlere DAS28(CRP) bei 5,6 unter einer wöchentlichen Methotrexat-Dosis von durchschnittlich 16,7 mg. Eine ACR20-Antwort hatten nach zwölf Wochen 64 % der Patienten mit Upadacitinib 15 mg, 66 % mit 30 mg Upadacitinib und 36 %

unter Placebo erreicht. Einen DAS28(CRP) $\leq 3,2$ wiesen 48, 48 und 17 % der Patienten auf. Die Differenzen zur Placebogruppe bezüglich ACR20 und DAS20(CRP) waren jeweils hochsignifikant ($p < 0,0001$). Auch in allen sekundären Endpunkten – ACR50, ACR70, DAS28(CRP) $< 2,6$, Lebensqualität oder Morgensteifigkeit – waren beide Dosierungen des JAK1-Hemmers der Placebo-Behandlung überlegen. Die Wirkung trat rasch ein: Schon nach einer Woche hatten signifikant mehr Patienten eine ACR20-Antwort. Nebenwirkungen wurden mit Upadacitinib von 57 % (15 mg) und 54 % (30 mg), mit Placebo von 49 % der Patienten berichtet. Unter dem JAK1-Hemmer gab es signifikant mehr Infektionen (29 % und 32 % vs. 21 %). Schwere Infektionen wurden bei fünf Patienten festgestellt, darunter einer mit 15 mg und drei mit 30 mg Upadacitinib.

SELECT-BEYOND: Von den Patienten hatten 47 % erst einen vergeblichen Therapieversuch mit bDMARDs hinter sich, bei 28 % beziehungsweise 25 % waren es sogar schon zwei respektive mindestens drei. Der Ausgangs-DAS28(CRP) betrug durchschnittlich 5,8. Auch in dieser Patientengruppe wurden beide primären Endpunkte erreicht ($p < 0,0001$): Der ACR20-Anteil nach zwölf Wochen betrug 65 % unter 15 mg und 56 % unter 30 mg Upadacitinib gegenüber 28 % unter Placebo. Einen DAS28(CRP) $\leq 3,2$ hatten 43, 42 und 14 % der Patienten erreicht. Nebenwirkungen traten nur mit 30 mg Upadacitinib häufiger auf als mit Placebo (67 % vs. 56 %; 15 mg: 55 %). Patienten mit der höheren Dosis zeigten auch mehr schwere Nebenwirkungen als solche mit der niedrigeren Dosis (7 % vs. 5 %, Placebo 0 %), außerdem wurden mehr schwere Infektionen und mehr nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche verzeichnet.



© dalaprod/Fotolia

Die Überprüfung der Fingergelenke ist Teil der DAS28-Kontrolle

Fazit: Die zusätzliche Behandlung mit Upadacitinib führte in beiden getesteten Dosierungen (15 und 30 mg einmal täglich) zu schnellen und signifikanten Verbesserungen der RA-Symptomatik. Von dem JAK1-Hemmer profitierten während der zwölfwöchigen placebokontrollierten Behandlungsphase nicht nur Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs, sondern auch die Gruppe schwer zu behandelnder Patienten nach Therapieversagen von bDMARDs. (Schwere) Infektionen und nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche waren vor allem unter der höheren Dosierung Upadacitinib etwas häufiger als unter Placebo.

Dr. Beate Schumacher

1. Burmester GR et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018, online 13. Juni; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31115-2)
2. Genovese MC et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018, online 13. Juni; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31116-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31116-4)