

11. Dezember 2019

## Psoriasis-Arthritis: Wirksamkeit von Guselkumab in Phase-III-Studie belegt

Die Ergebnisse der Studien DISCOVER-1 und DISCOVER-2, die auf der Jahrestagung 2019 der American College of Rheumatology und der Association of Rheumatology Professionals vorgestellt wurden, bescheinigen Guselkumab (Tremfya<sup>®</sup>), einem gegen die p19-Untereinheit von IL-23 gerichteten humanen monoklonalen Antikörper, ein großes Potential bei der Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA).

### Interleukine als Treiber der Psoriasis-Arthritis und Enthesitis

Aktuelle Erkenntnisse zeigen, wie Interleukine (u. a. IL-12 und -23) die Entzündung in den Gelenken antreiben und erhalten (1). In entzündeten Gelenken von PsA-Patienten infiltrieren aktivierte T-Zellen und Makrophagen das Synovium und sekretieren proinflammatorische Zytokine (2). Das Zytokin IL-12 löst u.a. die Differenzierung von naiven Helferzellen zu INF- $\gamma$ -produzierenden Th1-Zellen aus. IL-23 ist für das Überleben von Th17-Zellen essenziell (3). Sowohl Th1 als auch Th17-Zellen sekretieren weitere proinflammatorische Zytokine wie IL-12, IL-17, IL-22 und TNF $\alpha$ . Am Ende der Signalkette rufen diese Zytokine chronische Entzündungen sowie schmerzhafte und funktionseinschränkende Veränderungen in Gelenken und Entesen von PsA-Patienten hervor (2, 3). IL-23, IL-12 und andere proinflammatorische Zytokine können als regulatorische Schlüsselmoleküle bezeichnet werden, die früh in der Entzündungskaskade die Weichen stellen. IL-23 wird insbesondere mit der PsA-Begleitmanifestation Enthesitis in Verbindung gebracht (1, 2). Daher hat eine Blockade von IL-23 das Potential, sowohl die chronische Entzündung inklusive der schmerzhaften und einschränkenden Enthesitis als auch die pathologisch gestörte Knochenneubildung in PsA-Patienten zielgerichtet zu lindern (1, 4).

### Selektive Hemmung von Interleukin-23 mit Guselkumab

2017 hat Guselkumab auf Grundlage der Zulassungsstudien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 bereits eine Erstzulassung zur Therapie von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis erhalten. Neue vielversprechende Daten aus dem DISCOVER-Programm bildeten nun die Grundlage für den jüngsten ergänzenden Antrag zur Zulassung von Guselkumab für erwachsene Patienten mit aktiver PsA (5). Phase-III-Daten zur Woche 24 zeigten, dass ein signifikant höherer Anteil der Patienten mit aktiver PsA, die mit Guselkumab behandelt wurden, eine mindestens 20-%ige Verbesserung der Krankheitsanzeichen und -symptome (American College of Rheumatology, ACR20-Ansprechen) gegenüber Placebo erreicht hat (6, 7). Im Rahmen der DISCOVER-Studien wurden zudem mehrere sekundäre Endpunkte, darunter das ACR50/70-Ansprechen, die Beseitigung von Enthesitis und Daktylitis, die Krankheitsaktivität (DAS-28 CRP), die Verbesserung der Körperfunktion (HAQ-DI) und die allgemeine Verbesserung der Gesundheit (SF-36 PCS und MCS), beurteilt (6, 7).

Gode Chlond

Quelle: Pipeline-Presseworkshop „Aktuelles vom ACR zur Therapielandschaft von heute und morgen von Janssen in der Rheumatologie“, 19. November 2019, Hamburg; Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH

#### Literatur:

(1) Ritchlin C et al., *N Engl J Med*. 2017; 376(21): 2095-2096.

(2) Coates LC et al., *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2016; 46: 291-304.

(3) Nograles KE et al., *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5(2): 83-91.

(4) Sherlock JP et al., *Nat Med* 2012; 18(7): 1069-1077.

(5) BusinessWire. Janssen Seeks to Expand Use of TREMFYA<sup>®</sup> (guselkumab) in the Treatment of Adults With Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar unter:

<https://www.businesswire.com/news/home/20191022006172/en/Janssen-Seeks-Expand-TREMFYA%C2%AE%E2%96%BC-guselkumab-Treatment-Adults/>.

Zuletzt abgerufen im November 2019.

(6) Deodhar A, et al. (2019) Guselkumab, an Anti-interleukin-23p19 Monoclonal Antibody, in Patients with Active Psoriatic Arthritis Who Were Biologic-Naïve or Prior TNF? Inhibitor-Treated: Week 24 Results of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Verfügbar unter: <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-an-anti-interleukin-23p19-mono-clonal-antibody-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-who-were-biologic-naive-or-prior-tnf%ce%b1-inhibitor-treated-week-24-results-of-a-phase-3-rando/>. Zuletzt abgerufen im November 2019.

(7) Mease PJ, et al. (2019) Guselkumab, an Anti-interleukin-23p19 Monoclonal Antibody, in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis: Week 24 Results of the Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Verfügbar unter: <https://acrabstracts.org/abstract/guselkumab-an-anti-interleukin-23p19-mono-clonal-antibody-in-biologic-naive-patients-with-active-psoriatic-arthritis-week-24-results-of-the-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-stud/>. Zuletzt abgerufen im November 2019.