

Neuer PDE4-Hemmer Orismilast gegen Psoriasis

Datum: 10.05.2023

Original Titel:

Oral orismilast: Efficacy and safety in moderate-to-severe psoriasis and development of modified release tablets

Kurz & fundiert

- Hemmung der Phosphodiesterase-4 (PDE4-Inhibition) als orale Psoriasis-Therapie
- Neuer PDE4-Inhibitor Orismilast in Phase 1- und 2a-Studien
- Randomisiert-kontrollierte Phase-2a-Studie: Orismilast IR vs. Placebo für 17 Tage
- Neu-Formulierung (Orismilast MR) für bessere gastrointestinale Verträglichkeit
- Orismilast IR effektiver als Placebo, Orismilast MR besser verträglich
- Weitere Studien auf Basis von Orismilast MR geplant

MedWiss - Phosphodiesterase-4 (PDE4) kommt besonders in Immun- und Nervenzellen vor. Die Hemmung von PDE4 reduziert indirekt die Freisetzung des entzündungsfördernden TNF-alpha und spielt so eine Rolle für die Psoriasis-Therapie. Der neue PDE4-Hemmer Orismilast zeigte sich im Placebo-Vergleich wirksam und wies in einer neuen Formulierung eine verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit auf.

Orismilast ist ein Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE4-Inhibitor) mit verstärkter Selektivität für die Subtypen PDE4B und PDE4D. PDE4 kommt besonders in Immun- und Nervenzellen vor. Die Hemmung von PDE4 reduziert indirekt die Freisetzung des entzündungsfördernden TNF-alpha. Immunmodulierende Effekte von PDE4-Inhibitoren wurden entsprechend bereits in einer Reihe entzündlicher Erkrankungen gezeigt. Der PDE4-Inhibitor Apremilast ist seither zur Behandlung von Psoriasis zugelassen.

Hemmung der Phosphodiesterase-4 (PDE4-Inhibition) als Psoriasis-Therapie

Das Ziel einer Studie der Phase 2a war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Orismilast in einer Formulierung zur sofortigen Freisetzung der ersten Generation (Orismilast IR, immediate release) bei Psoriasis zu untersuchen. Ziel einer folgenden Studie der Phase 1 war es, eine neue Formulierung zu testen (Orismilast MR, modified release), die dazu entwickelt wurde, unerwünschte gastrointestinale Ereignisse zu minimieren, die mit der Formulierung der ersten Generation vermehrt auftraten. In der Phase-1-Studie wurde pharmakokinetische Eigenschaften der zwei Wirkstoff-Formulierungen und Effekte von Nahrung auf diese Eigenschaften sowie die Sicherheit von Orismilast in der zweiten, modifizierten Formulierung im Placebo-Vergleich untersucht.

Neu-Formulierung von Orismilast für bessere gastrointestinale Verträglichkeit

Die Studie der Phase 2a wurde prospektiv, randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert mit Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis durchgeführt. Die Patienten wurden zufällig einer Behandlung mit 30 mg oralem Orismilast (IR) oder dem Placebo über jeweils 16 Wochen zugewiesen. In der Phase 1-Studie erhielten Teilnehmer eine Einzeldosis (30 mg) von Orismilast MR und IR (open-label), sowie dieselbe Dosis nüchtern gefolgt von entweder einer fettreichen oder fettarmen Mahlzeit (open-label). Im dritten Teil der Studie erhielten Teilnehmer bis zu 60 mg Orismilast MR zweimal täglich oder ein Placebo für 17 Tage (doppelblind).

Randomisiert-kontrollierte Phase-2a-Studie: Orismilast vs. Placebo für 17 Tage

In der Phase 2a-Studie verbesserte die Behandlung mit Orismilast IR den durchschnittliche PASI-Score (Psoriasis Area Severity Index) in Woche 16 signifikant im Vergleich zum Placebo. In der Phase 1-Studie zeigten sich vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften von Orismilast MR und IR. Teilnehmer der Orismilast MR-Gruppe berichteten weniger gastrointestinale unerwünschte Ereignisse als die Teilnehmer der Orismilast IR-Gruppe (16,7 % vs. 33,3 %).

Orismilast IR effektiver als Placebo, Orismilast MR besser verträglich

Orismilast IR zeigte in dieser Studie zur Woche 16 eine höhere Wirksamkeit im Placebo-Vergleich bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Orismilast MR wies vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften auf, führte jedoch bei gesunden Teilnehmern zu weniger gastrointestinalen Beschwerden im Vergleich zur IR-Formulierung von Orismilast. Die weitere Entwicklung und Studien zu Orismilast bei Psoriasis wird daher mit der MR-Form des Wirkstoffs fortgeführt werden, um eine weitere orale Behandlungsoption für Psoriasis zu ermöglichen.

Referenzen:

Warren RB, Strober B, Silverberg JI, Guttman E, Andres P, Felding J, Tutkunkardas D, Kjølner K, Sommer MOA, French LE. Oral orismilast: Efficacy and safety in moderate-to-severe psoriasis and development of modified release tablets. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Apr;37(4):711-720. doi: 10.1111/jdv.18812. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36478476.