

Parallelgruppen mit Doppeldummy: Abrocitinib vs. Dupilumab bei Neurodermitis

MedWiss – In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-, Doppeldummy-Studie der Phase 3 wurden der selektive Januskinase-1-Inhibitor Abrocitinib und der monoklonale Antikörper Dupilumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis bei 837 Patienten in Parallelgruppen mit Placebo verglichen. In Woche 12 hatten 48,4 % der mit 200 mg Abrocitinib behandelten Patienten sowie 36,6 % der mit 100 mg Abrocitinib und 36,5 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 14 % der Placebo-Gruppe erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut (IGA 0/1). Abrocitinib (200 mg) war Dupilumab im Juckreiz-Ansprechen (PP-NRS4) in Woche 2 überlegen.

Januskinase-Inhibitoren, kurz JAKi, kommen seit wenigen Jahren in der EU und den USA als Medikamente zur oralen Behandlung mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis zum Einsatz. Der orale JAKi Abrocitinib hemmt selektiv Januskinase 1 und greift über eine Reihe von Zytokinen (Interleukine IL-4, IL-13, IL-31 sowie TSLP, kurz vom engl. thymic stromal lymphopoietin) in das Krankheitsgeschehen bei Neurodermitis ein (Ständer et al., Am J Clin Dermatol. 2022). Bislang liegen nur begrenzt Daten vor, die einen Vergleich von JAKi und IL-4-Rezeptor-Antikörpern wie Dupilumab ermöglichen. Die vorliegende klinische Studie der Phase 3 verglich nun die Wirksamkeit von Abrocitinib und Dupilumab jeweils mit einer Placebo-Kontrolle und ermittelte im direkten Vergleich der beiden Wirkstoffe die frühe Juckreizlinderung bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis.

JAKi Abrocitinib und Antikörper Dupilumab vs. Placebo bei Neurodermitis

Die Studie wurde randomisiert mit Placebo-Kontrolle im Doppelblind-, Doppeldummy-Verfahren in Behandlungszentren in 18 Ländern durchgeführt. Patienten (> 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis, die nicht auf topische Behandlungen allein ansprachen oder zur Krankheitskontrolle eine systemische Behandlung benötigten, erhielten im 4-armigen Studiendesign (2:2:2:1 Verhältnis) entweder orales Abrocitinib in Dosierung von 200 mg oder 100 mg (je einmal täglich), 300 mg Dupilumab (alle 2 Wochen subkutan, mit initialer Loading-Dosis von 600 mg) oder Placebo für 16 Wochen. Alle Patienten konnten zusätzlich eine topische Neurodermitis-Therapie anwenden.

Primäre Endpunkte waren IGA-Ansprechen (investigator's global assessment, IGA 0: erscheinungsfreie Haut, IGA 1: fast erscheinungsfreie Haut) mit einer Verbesserung um mindestens 2 Punkte ab Baseline und EASI-75-Ansprechen (Verbesserung des eczema area and severity index-scores um 75 %) in Woche 12. Zentrale sekundäre Endpunkte waren eine Verbesserung des Pruritus (peak pruritus numerical rating scale, PP-NRS) um mindestens 4 Punkte in Woche 2 sowie IGA- und EASI-75-Ansprechen in Woche 16. Unerwünschte Ereignisse wurden ab Behandlungsbeginn bis 28 Tage nach Behandlungsende ermittelt.

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblind- und Doppeldummy-Studie der Phase 3

Insgesamt 838 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und randomisiert. 837 Personen im durchschnittlichen Alter von 37,7 Jahren erhielten die jeweilige Studienbehandlung (Abrocitinib 200 mg: n = 226; 100 mg: n = 238; Dupilumab: n = 242; Placebo: n = 131). Die meisten (91,4 %) der Patienten schlossen die 16-wöchige Studienbehandlung vollständig ab. Ein IGA-Ansprechen (IGA 0/1) wurde in Woche 12 bei 48,4 % der Patienten mit 200 mg Abrocitinib festgestellt. Mit 100 mg Abrocitinib erreichten dies 36,6 % der Patienten, mit Dupilumab 36,5 %. In der Placebogruppe zeigten 14,0 % der Patienten IGA 0/1 in Woche 12 ($p < 0,001$ für beide Abrocitinib-Dosierungen vs. Placebo). Das EASI-75-Ansprechen in Woche 12 wurde bei 70,3 % der Patienten mit Abrocitinib (200 mg) dokumentiert. Mit 100 mg Abrocitinib erreichten dies 58,7 %, mit Dupilumab 58,1 % und mit dem Placebo 27,1 % der Patienten ($p < 0,001$ für beide Abrocitinib-Dosierungen vs. Placebo).

Im sekundären Endpunkt des Juckreiz-Ansprechens (PP-NRS4) in Woche 2 war die 200 mg-Dosierung von Abrocitinib (aber nicht 100 mg) Dupilumab überlegen (Abrocitinib 200 mg: 49,1 %; Dupilumab: 26,4 %; $p < 0,001$).

Fazit: Signifikant bessere Juckreizlinderung in Woche 2 mit 200 mg Abrocitinib als mit Dupilumab

Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % in einer der Behandlungsgruppen und häufiger als in der Placebo-Gruppe auftraten, waren Übelkeit (Abrocitinib 200 mg: 11,1 %; 100 mg: 4,2 %; Dupilumab: 2,9 %; Placebo: 1,5 %), Akne (Abrocitinib 200 mg: 6,6 %; 100 mg: 2,9 %; Dupilumab: 1,2 %; Placebo: 0 %) und Konjunktivitis (Dupilumab: 6,2 %; Abrocitinib 200 mg: 1,3 %; 100 mg: 0,8 %; Placebo: 2,3 %). Darüber hinaus traten Kopfschmerz (4,2 – 6,6 %), Nasopharyngitis (6,6 – 9,5 %) und Infektionen der oberen Atemwege (3,7 – 5,0 %) vergleichbar häufig in den vier Behandlungsgruppen auf. In den JAKi-Gruppen wurden 4 Fälle (1,8 %; 200 mg Abrocitinib) bzw. 2 Fälle (0,8 %; 100 mg Abrocitinib) mit Herpes zoster sowie 2 Fälle (0,9 %) von Thrombozytopenie (200 mg Abrocitinib) dokumentiert. Die Zahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war über die Behandlungsgruppen hinweg ähnlich (Abrocitinib 200 mg: 4,4 %; Abrocitinib 100 mg: 2,5 %; Dupilumab: 3,3 %; Placebo: 3,8 %).

Fazit: Behandlungsabbrüche vergleichbar zu Placebo, gutes Sicherheitsprofil

In dieser Studie bewirkte Abrocitinib in Dosierungen von 200 mg oder 100 mg (einmal täglich oral) nach 12 und 16 Wochen signifikant größere Verbesserungen der Symptome mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis als ein Placebo. In der Juckreiz-Linderung in Woche 2 war Abrocitinib in der 200-mg-Dosierung auch dem IL-4-Rezeptor- α -Antikörper Dupilumab überlegen.

Weitere Informationen

[Fachinformation Cibinco®](#), Stand September 2022

// Link zum Pflichttext von Cibinco: <https://bit.ly/3JbWq0r> //

Mit freundlicher Unterstützung von Pfizer

Referenz

Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761207/>