

## Biologika bei Psoriasis

# Oraler IL-23-Hemmer in der Pipeline

Biologika gehören heutzutage zum Standard-Repertoire bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Psoriasis. Doch fast alle Biologika müssen subkutan injiziert werden. Das könnte bald der Vergangenheit angehören: Für den IL-23-Rezeptor-Antagonist JNJ-77242113 konnte erstmals eine orale Darreichungsform entwickelt werden. Und diese funktioniert auch, wie erste klinische Studien ergeben haben.

In den letzten Jahrzehnten haben monoklonale Antikörper die Therapie bei Psoriasis revolutioniert. Vor allem mit den Interleukin-23- und IL-17-Antagonisten lassen sich die zugrundeliegenden Entzündungsprozesse effektiv hemmen. Als IL-23-Inhibitoren haben sich bisher Guselkumab (Tremfya®) und Tildrakizumab (Ilumetri®) bewährt. Die Antikörper sind allerdings grosse Protein-Moleküle, die subkutan injiziert werden müssen. Das ist unangenehm für die Patienten, zumal Reaktionen an der Einstichstelle häufig sind, und für Spritzen-Phobiker kommen diese Therapeutika oft gar nicht infrage.

### JNJ-77242113 wirkt im Tiermodell

Doch es geht offenbar auch per Tablette: JNJ-77242113 ist ein neues, oral verabreichtes Interleukin-23-Rezeptor-Antagonisten-Peptid, das selektiv die IL-23-Signalgebung und die nachgeschaltete Zytokinproduktion blockiert. Das Team der Entwicklungsabteilung des Unternehmens Janssen in La Jolla (USA) erforschte präklinisch die Wirkung von oralem JNJ-77242113 sowohl im Tiermodell als auch am Menschen. (1). Ergebnis: JNJ-77242113 ist ein Peptid, das auf den IL-23-Rezeptor mit hoher Affinität (KD: 7,1 pM) abzielt. In humanen Zellen hemmte JNJ-77242113 potent und selektiv die proximale IL-23-Signaltransduktion ohne Beeinträchtigung der IL-12-Signalgebung. Im Blut von gesunden Spendern und Psoriasis-Patienten verminderte JNJ-77242113 die IL-23-induzierte Interferon-Produktion (IFN- $\gamma$  in NK-Zellen). Und in einem Hautentzündungsmodell an Ratten hemmte orales JNJ-77242113 die IL-23-induzierte Hautverdickung und die Induktion der IL-17A-, -17F- und -22-Gene.

### Dosis-Findungs-Studie

Aufgrund dieser präklinischen Daten wollte ein kanadisch-deutsches Forscherteam unter der Leitung von Dr. Robert Bissonette (Montreal/Kanada) herausfin-

den, wie gut JNJ-77242113 bei Patienten mit Psoriasis wirkt (2). In ihrer Phase-II-Dosisfindungsstudie FRONTIER behandelten sie 255 Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Schuppenflechte, deren Ausgangs-PASI (Psoriasis Area and Severity Index) im Mittel bei 19,1 lag. Die Teilnehmer erhielten über 16 Wochen unterschiedliche Dosierungen der Prüfsubstanz: entweder 25 mg JNJ-77242113 1- oder 2-mal täglich oder 50 mg bzw. 100 mg 1  $\times$ /d, oder 100 mg 2  $\times$  /d oder Plazebo.

### Stärkste Wirksamkeit bei höchster Dosierung ...

Ergebnis: zum Studienende nach vier Monaten hatte sich in allen Verumgruppen das Hautbild im Vergleich zu Plazebo deutlich verbessert, wobei sich eine signifikante Dosisabhängigkeit zeigte.

Einen PASI-75-Wert (75-prozentige Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert) erreichten unter Plazebo 9 Prozent der Teilnehmer, unter der jeweiligen JNJ-77242113-Dosierung waren es bei

- ▲ 25 mg: 37 Prozent
- ▲ 2  $\times$  25 mg: 51 Prozent
- ▲ 50 mg: 58 Prozent
- ▲ 100 mg 65 Prozent
- ▲ 2  $\times$  100 mg: 79 Prozent der Patienten.

### ... aber keine Zunahme der Nebenwirkungen

Als Nebenwirkung wurde in den Verumgruppen sowie in der Plazebogruppe etwa gleich häufig COVID-19 und Nasopharyngitis registriert. Die Rate an unerwünschten Ereignissen nahm mit steigender Dosis nicht zu.

### Viel hilft viel

Anders ausgedrückt: Es zeigte sich eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung, aber keine Zunahme der Nebenwirkungen – auch nicht unter der höchsten Dosierung von 2  $\times$  100 mg/d JNJ-77242113. Hier war die Wirkung am stärksten: Fast 80 Prozent erreichten

eine Clearance der betroffenen Hautareale um mindestens 75 Prozent.

Fazit der Autoren: Wenn sich die guten Ergebnisse dieser Phase-II-Studie in weiteren klinischen Studien mit längerer Laufzeit und höherer Teilnehmerzahl bestätigen – wovon auszugehen sei – würde sich mit dem oralen IL-23-Rezeptor-Antagonisten JNJ-77242113 das Therapiespektrum für Patienten

mit mittelschwerer oder schwerer Schuppenflechte noch einmal erweitern. ▲

**Angelika Ramm-Fischer**

Referenzen:

1. Fourie AM et al.. JNJ-77242113, a highly potent, selective peptide targeting the IL-23 receptor, provides robust IL-23 pathway inhibition upon oral dosing in rats and humans. *Sci Rep.* 2024;14(1):17515. doi:10.1038/s41598-024-67371-5
2. Bissonnette R et al.. An Oral Interleukin-23-Receptor Antagonist Peptide for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):510-521. doi:10.1056/NEJMoa2308713