



## Plaque-Psoriasis: Langzeitdaten bestätigen positives Sicherheitsprofil von Deucravacitinib

Wiebke Sondermann

Universitätsklinikum Essen (AÖR), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Essen, Deutschland

**Kommentar zu** Strober B, Blauvelt A, Warren RB, Papp KA, Armstrong AW, Gordon KB, Morita A, Alexis AF, Lebwohl M, Foley P, Kisa RM, Colston E, Wang T, Banerjee S, Thaçi D. Deucravacitinib in moderate-to-severe plaque psoriasis: Pooled safety and tolerability over 52 weeks from two phase 3 trials (POETYK PSO-1 and PSO-2). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024 Aug;38(8):1543-1554.

### Abstract

**Background:** Two phase 3 trials, POETYK PSO-1 and PSO-2, previously established the efficacy and overall safety of deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in plaque psoriasis.

**Objectives:** To further assess the safety of deucravacitinib over 52 weeks in the pooled population from these two trials.

**Methods:** Pooled safety data were evaluated from PSO-1 and PSO-2 in which patients with moderate-to-severe plaque psoriasis were randomized 1:2:1 to receive oral placebo, deucravacitinib or apremilast.

**Results:** A total of 1683 patients were included in the pooled analysis. Adverse event (AE) incidence rates were similar in each treatment group, serious AEs were low and balanced across groups, and discontinuation rates were lower with deucravacitinib versus placebo or apremilast. No new safety signals emerged

with longer deucravacitinib treatment. Exposure-adjusted incidence rates of AEs of interest with placebo, deucravacitinib and apremilast, respectively, were as follows: serious infections (0.8/100 person-years [PY], 1.7/100 PY, and 1.8/100 PY), major adverse cardiovascular events (1.2/100 PY, 0.3/100 PY, and 0.9/100 PY), venous thromboembolic events (0, 0.2/100 PY, and 0), malignancies (0, 1.0/100 PY and 0.9/100 PY), herpes zoster (0.4/100 PY, 0.8/100 PY, and 0), acne (0.4/100 PY, 2.9/100 PY, and 0) and folliculitis (0, 2.8/100 PY, and 0.9/100 PY). No clinically meaningful changes from baseline in mean levels, or shifts from baseline to CTCAE grade  $\geq 3$  abnormalities, were reported in laboratory parameters with deucravacitinib.

© 2024 The Authors. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Dermatology and Venereology.

# Transfer in die Praxis

## Hintergrund

Deucravacitinib steht in Deutschland seit Anfang April 2023 als weitere Therapieoption für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zur Verfügung [1]. Es handelt sich bei Deucravacitinib um ein orales Small Molecule, das die Tyrosinkinase 2 (TYK2) inhibiert. Durch eine selektive Bindung an die regulatorische Domäne der Tyrosinkinase 2 wird die Wechselwirkung zwischen der regulatorischen und der katalytischen Domäne des Enzyms so beeinflusst, dass eine allosterische Hemmung von TYK2 eintritt. Somit wird der nachgeschaltete JAK-STAT-Signalweg inhibiert und mit ihm die Synthese von IL (Interleukin)-23, IL-12 und Typ-1-Interferonen (IFN) sowie deren nachgeschaltete Funktionen. In einer therapeutischen Dosierung werden JAK (Januskinase) 1, JAK2 und JAK3 nicht beeinflusst [2].

Die Zulassung von Deucravacitinib beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studien POETYK PSO-1 und POETYK PSO-2. In den Studien zeigte die einmal tägliche Gabe von Deucravacitinib nach 16 und 24 Wochen eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo und der zweimal täglichen Gabe von Apremilast, mit einem anhaltenden Ansprechen über 52 Wochen. Die Zulassung wurde auch durch weitere Daten aus der POETYK PSO-LTE (Long-Term Extension, LTE) untermauert [3]. Das Sicherheitsprofil von Deucravacitinib hat sich in den bisherigen POETYK-Studiendaten als gut erwiesen [4, 5].

In der aktuellen Arbeit von Strober et al. wurde die Sicherheit von Deucravacitinib durch einen Vergleich der unerwünschten Ereignisse (Adverse Events, AEs) mit Placebo und Apremilast über 52 Wochen in einer gepoolten Analyse der Daten der POETYK PSO-1 und POETYK PSO-2 untersucht [6]. Die Zusammenführung der Daten erhöht die Wahrscheinlichkeit, seltene Ereignisse zu erkennen.

## Methoden

Die Sicherheitsanalyse wurde anhand der gepoolten Daten der POETYK PSO-1 [4] und PSO-2 Studie [5] in den Wochen 0–16 (Placebo-kontrollierter Zeitraum) und Wochen 0–52 (Deucravacitinib-Expositionszeitraum) durchgeführt. Die Zusammenfassungen der Sicherheit für die Wochen 0–16 basierten auf der Behandlungsgruppe (Placebo, Deucravacitinib oder Apremilast), in die die Patienten ursprünglich randomisiert worden waren. Für die Wochen 0–52 bezogen sich die Angaben auf die unerwünschten Ereignisse, die der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, der die Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses angehörten.

Die Sicherheitsbewertung umfasste unerwünschte Ereignisse (AEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs), Todesfälle und unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten. Alle AEs wurden ab dem Datum der schriftlichen Einwilligung bis Woche 52 oder Woche 56 (4 Wochen nach der letzten Dosis) bei Patienten erhoben, die nicht an der Langzeit-Verlängerungsstudie (POETYK PSO-LTE) teilnahmen. Unerwünschte Ereignisse von substanzspezifischem Interesse wurden basierend auf dem Wirkmechanismus von Deucravacitinib und anderen anti-psoriatischen Therapien, Verträglichkeitsbeobachtungen aus früheren Phase-II-Studien mit Deucravacitinib bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis [7,

8], Daten von weniger selektiven JAK1,2,3-Inhibitoren sowie anhand von mit Psoriasis assoziierten Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Depression und Suizidalität [9] identifiziert.

Die Sicherheitsanalysen wurden anhand der Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten hatte. AEs wurden als Häufigkeiten und expositionsbereinigte Inzidenzraten (exposure-adjusted incidence rates, EAIRs) pro 100 Personenjahre (person-years, PY) dargestellt, um die unterschiedlichen Zeiträume der Behandlungsexposition in jeder Gruppe zu berücksichtigen, die sich aus dem Wechsel der Therapie in den Wochen 16 und 24 ergaben.

## Ergebnisse

Es wurden insgesamt N = 1 683 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Insgesamt erhielten N = 1 364 Patienten mindestens eine Dosis Deucravacitinib, N = 422 mindestens eine Dosis Apremilast und N = 666 mindestens eine Dosis Placebo. Die Gesamtexposition, ausgedrückt als PY, war in der Deucravacitinib-Gruppe (969,0 PY) im Vergleich zu den Placebo- (240,9 PY) und Apremilast-Gruppen (221,1 PY) bis Woche 52 mehr als viermal so hoch, was auf den Switch der Therapie innerhalb der Behandlungsgruppen zurückzuführen ist.

### Kurzfristige Sicherheit und Verträglichkeit (Wochen 0–16)

Die Gesamthäufigkeit und EAIRs pro 100 PY der AEs und SAEs waren über alle Behandlungsgruppen hinweg ähnlich. Nasopharyngitiden und Infektionen der oberen Atemwege traten bei den mit Deucravacitinib behandelten Patienten numerisch häufiger auf als bei den Patienten, die Placebo oder Apremilast erhielten. Gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit und Durchfall sowie Kopfschmerzen waren, passend zu dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Apremilast, numerisch häufiger bei mit Apremilast behandelten Patienten.

### Längerfristige Sicherheit und Verträglichkeit (Wochen 0–52)

Die AE- und SAE-Profile der unerwünschten Ereignisse waren in den drei Gruppen auch über ein Jahr vergleichbar, ohne dass die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen in den Wochen 0–52 zunahm. Die meisten SAEs hatten einen leichten bis mittleren Schweregrad. Die Häufigkeit von AEs, die zum Abbruch der Behandlung führten, war für Deucravacitinib im Vergleich zu Placebo oder Apremilast geringer.

### Schwerwiegende Infektionen

Die EAIR von schweren Infektionen war in allen Gruppen in den Wochen 0–52 gering (Placebo: 0,8/100 PY; Deucravacitinib: 1,7/100 PY; Apremilast: 1,8/100 PY). In der Deucravacitinib-Gruppe trat bei drei Patienten eine ambulant erworbene Pneumonie und bei drei Patienten eine COVID-19-Infektion auf.

### Herpes zoster

Die EAIR von Herpes-Zoster-Infektionen war bei den mit Deucravacitinib behandelten Patienten zahlenmäßig am höchsten (Placebo: 0,4/100 PY; Deucravacitinib: 0,9/100 PY; Apremilast: 0,0/100 PY). Keine der Infektionen führte zum Abbruch der Behandlung.

## MACE und thromboembolische Ereignisse

Die EAIR von MACEs war in allen Gruppen gering (Placebo: 1,2/100 PY; Deucravacitinib: 0,3/100 PY; Apremilast: 0,9/100 PY). Venöse Thromboembolien wurden bei zwei Patienten in der Deucravacitinib-Gruppe gemeldet (EAIR 0,2/100 PY). Bei beiden Patienten bestanden gleichzeitig weitere begünstigende Faktoren. Keines der Ereignisse wurde als behandlungsbedingt angesehen. Ein Patient nahm die Behandlung mit Deucravacitinib im Verlauf wieder auf und erlitt keine weiteren venösen Thromboembolien.

## Bösartige Erkrankungen

Die EAIR von bösartigen Erkrankungen war in allen Gruppen gering (Placebo: 0,0/100 PY; Deucravacitinib: 1,0/100 PY; Apremilast: 0,9/100 PY). Die häufigste Tumorart unter der Behandlung mit Deucravacitinib war ein nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC) bei N = 7 Patienten.

## Akne und Follikulitis

Akne (EAIR: Placebo: 0,4/100 PY; Deucravacitinib: 2,9/100 PY; Apremilast: 0,0/100 PY) und Follikulitis (EAIR: Placebo: 0,0/100 PY; Deucravacitinib: 2,8/100 PY; Apremilast: 0,9/100 PY) traten häufiger unter Deucravacitinib im Vergleich zu Placebo und Apremilast auf. Die meisten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und klangen spontan oder mit einer topischen oder oralen antimikrobiellen Therapie wieder ab.

## Laborparameter in den Wochen 0–16 und 0–52

Bei den meisten Laborparametern wurden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen bei den Durchschnittswerten gegenüber dem Ausgangswert über die Wochen 0–16 und die Wochen 0–52 festgestellt. Deucravacitinib war im Vergleich zu Placebo und Apremilast mit einer zahlenmäßig höheren Inzidenz von CK-(Creatinkinase)-Erhöhungen des Grades  $\geq 3$  verbunden. Keine der CK-Erhöhungen des Grades  $\geq 3$  war schwerwiegend, und fast alle wurden in Verbindung mit erhöhter körperlicher Aktivität berichtet. Die mittleren Triglyceridwerte der mit Deucravacitinib behandelten Patienten stiegen im Vergleich zum Ausgangswert geringfügig an.

## Zusammenfassung

Diese gepoolte Analyse der POETYK PSO-1- und POETYK PSO-2-Studie bestätigte die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Deucravacitinib über 52 Wochen bei Patienten mit Plaque-Psoriasis.

Die Rate an AEs war in den drei Behandlungsgruppen ähnlich, und die Anzahl der SAEs war gering und ausgeglichen zwischen den Gruppen. Die Abbruchraten waren unter Deucravacitinib niedriger als unter Placebo oder Apremilast. Nasopharyngitiden und Infektionen der oberen Atemwege waren die häufigsten AEs unter Deucravacitinib, während gastrointestinale Ereignisse wie Durchfall und Übelkeit häufiger unter Apremilast auftraten.

Die Inzidenzraten von AEs nahmen im Laufe der Zeit nicht zu, und auch bei längerer Exposition gegenüber Deucravacitinib traten keine neuen AEs auf. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse von substanzspezifischem Interesse war unter der Behandlung mit Deucravacitinib gering und im Allgemeinen vergleichbar mit Placebo und Apremilast. Unter Deucravacitinib kam es zwar zu einem leichten Anstieg der Inzidenz von Herpes zoster, Akne und Follikulitis, diese

Ereignisse waren jedoch überwiegend leicht bis mittelschwer und führten nur selten zum Abbruch der Behandlung. Das Risiko für eines dieser Ereignisse war bei langfristiger Anwendung von Deucravacitinib im Allgemeinen gleichbleibend oder nahm mit der Zeit ab. Die Behandlung mit Deucravacitinib führte über 52 Wochen nicht zu klinisch bedeutsamen Laborwertabweichungen, und es fanden sich keine für JAK1-, 2-, 3-Inhibitoren charakteristischen Laborwertveränderungen (z. B. verringerte Lymphozyten- und Neutrophilenzahlen oder Veränderungen der Thrombozytenzahl).

## Kritik und Fazit für die Praxis

Zusammenfassend zeigte Deucravacitinib in dieser gepoolten Analyse der globalen Phase-III-Studien POETYK PSO-1 und POETYK PSO-2 ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil über 52 Wochen im Vergleich zu Placebo und Apremilast.

Die Daten der vorliegenden Analyse über ein Jahr unterstreichen, dass sich das Sicherheitsprofil von Deucravacitinib im Einklang mit seinem Wirkmechanismus als selektiver TYK2-Inhibitor von dem der JAK1-, 2-, 3-Inhibitoren unterscheidet. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass der Rote-Hand-Brief aus März 2023 zu den aktualisierten Empfehlungen zur Minimierung der Risiken bei JAK-Inhibitoren Deucravacitinib nicht umfasst [10].

Im klinischen Alltag sind unter Deucravacitinib vor allem eine erhöhte Infektrate inklusive Herpes zoster sowie Follikulitiden/Akne zu erwarten. Im Vergleich zu Apremilast muss vor Einleitung von Deucravacitinib ein Tuberkulose-Ausschluss erfolgen. Vor Einleitung der Therapie mit Deucravacitinib sollten zudem alle altersangemessenen Impfungen gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen vervollständigt werden [11].

Weitere Langzeitdaten sind erforderlich, um die Sicherheit und Verträglichkeit von Deucravacitinib noch besser beurteilen zu können. Aktuelle 4-Jahres-Daten aus der Langzeit-Extensionsstudie POETYK PSO-LTE, die im Rahmen des diesjährigen Frühjahrssymposiums der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) präsentiert wurden, ergaben zumindest bislang keine neuen Sicherheitssignale [3].

## Disclosure Statement

Wiebke Sondermann erhielt Honorare für verschiedene Tätigkeiten (u. a. Advisory Boards, Vorträge, Kongressteilnahmen) von den Firmen AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Janssen, GSK, Novartis, Lilly, UCB, Almirall, LEO Pharma und Sanofi Genzyme. Sie erhielt finanzielle Forschungsunterstützung von Novartis, Almirall und der medi GmbH Bayreuth und nahm an klinischen Studien teil, die von der Pharmaindustrie (u. a. Lilly, Novartis, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Janssen, LEO Pharma) finanziert wurden.

## Literatur

Die Literatur ist unter [www.karger.com/doi/10.1159/000542195](http://www.karger.com/doi/10.1159/000542195) abrufbar.

Korrespondenz an:

Dr. Wiebke Sondermann, [wiebke.sondermann@uk-essen.de](mailto:wiebke.sondermann@uk-essen.de)