OEADF 2019

PHARMABULLETIN >>>

4 AS EASY AS SKYRIZI ™* (RISANKIZUMAB): DER NEUE INTERLEUKIN 23-INHIBITOR BEI PLAQUE PSORIASIS – DIE WICHTIGSTEN FAKTEN ZUM PRODUKT UND ZUR ANWENDUNG
OA Priv.-Doz. Dr. Hans Skvara, Veltlinerstraße 2 – 6, 2353 Guntramsdorf
AbbVie GmbH, Lemböckgasse 61 / 3. OG, 1230 Wien

8 ERFÜLLT APREMILAST DIE ERWARTUNGEN VON ARZT UND PATIENT? ERGEBNISSE EINER ÖSTERREICHISCHEN UNTERSUCHUNG
Mag. Andreas Punz, Celgene
Celgene GmbH, Technologiestraße 10, 1120 Wien

11 IL-23 BLOCKADE IN DER PSORIASIS: GUSELKUMAB IN 400 SEKUNDEN
Priv.-Doz. DDr. Ahmad Jalili, Medical Center Bürgenstock, CH-6363 Obbürgen
Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, 1020 Wien

14 LANGZEITWIRKSAMKEIT VON BRODALUMAB IM VERGLEICH – ERGEBNISSE EINER REZENTEN NETZWERK-METAANALYSE
Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew, Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18 – 20, 1090 Wien
LEO Pharma Gesellschaft m.b.H., Modecenterstraße 17-19, 1110 Wien

17 NEUE BEHANDLUNGSOPTIONEN DES KUTANEN PLATTENEPITHELKARZINOMS
Dr. Peter Mikl, Medical Manager, Sanofi-Aventis
Sanofi-Aventis GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien

AS EASY AS SKYRIZI™ (RISANKIZUMAB) – DER NEUE IL-23 INHIBITOR BEI PLAQUE-PSORIASIS

SKYRIZI™ (Risankizumab) hat am 30. 4. 2019 die EMA Zulassung für die Behandlung von moderater bis schwerer Plaque Psoriasis bei Erwachsenen, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind, erhalten.

Wirkmechanismus von Risankizumab

Risankizumab ist ein IL-23 spezifischer Antikörper, der die Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor blockiert.[1] IL-23 reguliert die Entwicklung, Aktivierung und das Überleben von Th17 Zellen, die wiederum IL-17A, IL-17F, IL-22 und andere pro-inflammatorische Zytokine bilden. Entsprechend spielt IL-23 eine Schlüsselrolle in der Psoriasis-Pathogenese, indem es die der Psoriasis unterliegende Entzündung antreibt.[2,3]

Dosierung von Risankizumab[1]

Eine IL-23 Inhibierung führt zu einer länger anhaltenden Wirkung im Vergleich zu einer IL-17 Inhibierung, was ein längeres Dosisintervall erlaubt: Risankizumab wird nach einer Initialdosierung von 150 mg (2 x 75 mg) in Woche 0 und 4, nur mehr alle 12 Wochen in der Erhaltung verabreicht.

Klinisches Studienprogramm von Risankizumab[1]

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab wurde an insgesamt 2109 Patienten in vier für die Zulassung relevanten Phase 3 Studien untersucht:

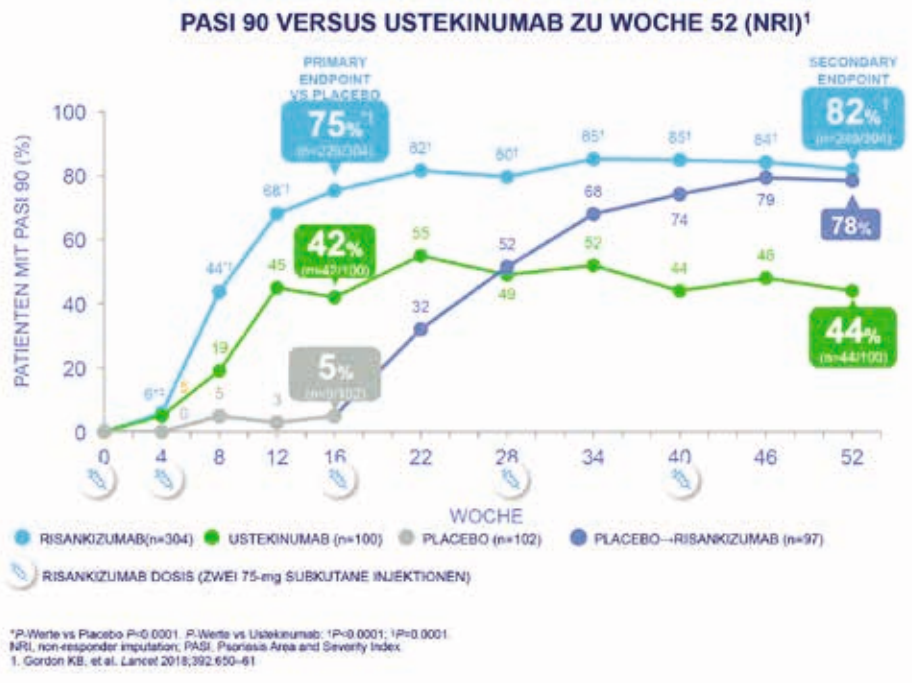
> **UltIMMa-1 und UltIMMa-2:** Risankizumab über 52 Wochen im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab
> **IMMvent:** Risankizumab versus Adalimumab; Wirksamkeit von Risankizumab über 44 Wochen in jenen Patienten, die nach 16 Wochen nur unzureichend auf eine Adalimumab Therapie angesprochen hatten
> **IMMhance:** 104-Wochen - Aufrechterhaltung des Ansprechens nach Absetzen von Risankizumab sowie das Ansprechen nach Wieder-Aufnahme der Behandlung

Die primären Endpunkte waren jeweils der Anteil an Patienten mit PASI 90 und sPGA 0/1 in Woche 16.

Wirksamkeit von Risankizumab[1]

Risankizumab war in allen primären und sekundären Endpunkten gegenüber Ustekinumab und Adalimumab überlegen. Mit Risankizumab konnte eine hohe Wirksamkeit unabhängig vom Patientenprofil, inklusive Biologika-Vorbehandlung, gezeigt werden.

Risankizumab zeigte hohe, dauerhafte Wirksamkeit über 52 Wochen[4]



PASI 90 Ansprechen über 52 Wochen (UltIMMa-1)[4]

Nach 16 Wochen erreichten in den UltIMMa Studien bis zu 51 % der Patienten ein **PASI 100** Ansprechen, nach 52 Wochen waren es sogar bis zu 60 % der Patienten. Das Ansprechen zeigte sich rasch: nach nur einer Dosierung wurde in Woche 4 der mittlere PASI um 58 % reduziert, in Woche 16 (nach zwei Dosierungen) um 91 %.

Sicherheit von Risankizumab[1]

Das Sicherheitsprofil war über alle vier Studien konsistent und vergleichbar mit dem von Ustekinumab und Adalimumab.

SKYRIZI™-Steckbrief[1]

Wirkmechanismus	Monoklonaler Antikörper gegen IL-23p19
Dosierung	Fertigspritze; Subkutan Initialdosierung: 150 mg (2 x 75 mg) in Woche 0 und 4 Erhaltungsdosis: 150 mg (2 x 75 mg) alle 12 Wochen
Indikation	SKYRIZI™ wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.
Kontraindikationen	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose).
Kurzzeit-Wirksamkeit	PASI 90, Woche 16: 72–75% PASI 100, Woche 16: 36–51%
Langzeit-Wirksamkeit	PASI 90, Woche 52: 81–82% PASI 100, Woche 52: 56–60%

1. Fachinformation SKYRIZI™ Stand der Information April 2019
2. Gaffen SL, et al. *Nat Rev Immunol* 2014;14(9):585-600
3. Hawkes JE, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:645-53
4. Gordon KB et al, Lancet. 2018;392(10148):650-661

AT-RISN-190026-02052019

Fachkurzinformation auf Seite 40

ERFÜLLT APREMILAST DIE ERWARTUNGEN VON ARZT UND PATIENT? ERGEBNISSE EINER ÖSTERREICHISCHEN UNTERSUCHUNG

Die Psoriasis vulgaris zählt zu den häufigsten chronisch entzündlichen immunologischen Systemerkrankungen, allein in Österreich leiden ca. 250.000 Menschen an Psoriasis[1]. Aktuelle Real-World-Daten einer österreichische Subgruppenanalyse aus der APPRECIATE-Studie zeigen, dass nach sechs Monaten Therapie mit dem oralen Phosphodieseterase-4-Inhibitor Apremilast (Otezla®) individuell bedeutsame und belastende Symptome, Manifestationen und Auswirkungen einer Plaque-Psoriasis verbessert werden.[2]

Bei APPRECIATE handelt es sich um eine europäische, nicht-interventionelle, retrospektive, multizentrische Studie mit insgesamt 480 eingeschlossenen Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die 6 (± 1) Monate vor Studieneinschluss mit Apremilast starteten. Endpunkte waren die Charakterisierung der Patientenbedürfnisse sowie Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Otezla® nach 6 +/- 1 Monaten im klinischen Alltag aus Arzt- und Patientensicht. Die aktuelle Auswertung umfasst Daten von 72 Patienten aus 13 österreichischen Zentren.[2]

Erreichung individueller Therapieziele aus Patientenperspektive

Acht von 10 Patienten profitierten von der Apremilast-Behandlung im Sinne einer Verbesserung der für sie persönlich belastenden, Psoriasis-bezogenen Krankheitsaspekte, gemessen anhand des Patient Benefit Index (PBI), der von 0 (kein Nutzen) bis 4 (maximaler Nutzen) reichen kann. Dieser errechnet sich aus der Beurteilung der Patienten, inwieweit ihre individuell gesetzten Therapieziele (Patient Needs Questionnaire (PNQ)) mit der Behandlung erreicht wurden (Patient Benefit Questionnaire (PBQ)). 62 % der Patienten erfuhren dabei einen sehr starken Nutzen (PBI-Wert 3 bis ≤ 4) und profitierten bei den von ihnen definierten Schlüsselbedürfnissen (Abb.1). Patienten, die auf die Therapie ansprachen, bemerkten eine rasche Besserung der Symptome: bei 25,9 % setzte der Wirkeintritt innerhalb von 2 Wochen ein; 60,4 % berichteten nach 1 Monat von einer Symptomreduktion.

Deutliche Wirksamkeit auf belastende Manifestationen der Psoriasis auch aus Arztsicht

Auch die Behandlungserwartungen der Dermatologen wurden bei 71 Prozent ihrer Patienten erfüllt oder übertroffen. Jeweils 81 und 75 Prozent der Ärzte stimmten voll zu oder stimmten zu, dass die Patienten schnell bzw. nachhaltig auf die Apremilast-Therapie ansprachen.

70 % der Patienten mit einem gemittelten Anfangs-PASI-Wert von 10,3 erreichten eine 75-prozentige Verbesserung nach 6 (± 1) Monaten Apremilast-Therapie. Gleichzeitig sprachen besonders belastende Psoriasis-Manifestationen -- Kopfhaut- und Nagelpsoriasis, genitale Psoriasis inversa und palmoplantare Beteiligung -- deutlich auf Apremilast an: Sie verbesserten sich jeweils bei mindestens 80 % der Patienten (Einstufung durch den Arzt als „viel besser", „mäßig besser" oder „etwas besser"). Die Einschätzung „viel besser" wurde jeweils bei mindestens 46 % der Patienten getroffen. 74 % der Patienten setzte die Therapie mit Otezla® nach 6 (± 1) Monaten fort.

Sicherheitsprofil erneut bestätigt

Die Sicherheitsaspekte von Apremilast waren in der österreichischen Analyse von APPRECIATE vergleichbar mit dem bekannten Profil aus den klinischen Studien[3]. Nebenwirkungen, die bei mehr als fünf Prozent der Patienten auftraten, umfassten Diarrhoe (20,8 %), Übelkeit (15,3 %) und Gewichtsabnahme (5,6 %).

Autorin: *Dr. rer.nat. Katrin Friedbichler (Celgene GmbH)*

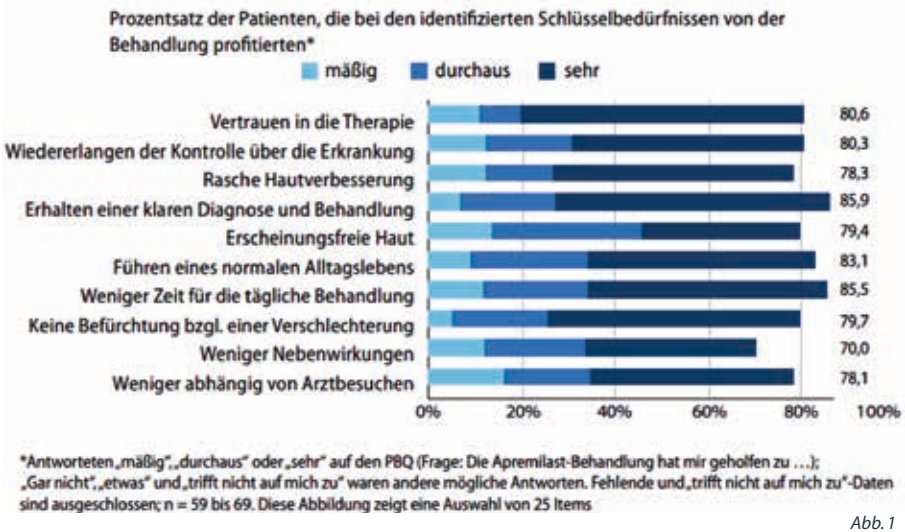


Abb. 1

Quellen

1. https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/haut-haare-naegel/psoriasis/inhalt, letzter Zugriff 30. 4. 2019
2. Sator P, Göttfried I, Perl-Convalexius S, Gruber B, et al. Österreichische Praxiserfahrung bei Psoriasis-Patienten: Erfüllt Apremilast die Erwartungen der Ärzte und die Behandlungsziele der Patienten? Analyse der Studie „APPRECIATE". P65 präsentiert auf der Jahrestagung der ÖGDV; Nov. 29. - Dez. 1. 2018; Innsbruck, Österreich.
3. Fachinformation Otezla®, Stand Februar 2019

PsOpinion

Otezla® (Apremilast) 30 mg Filmtabletten

JETZT MIT BEWILLIGUNG FÜR 6 MONATE

ERGEBNISSE
die sich
PATIENTEN WÜNSCHEN

PLAQUE PSORIASIS [1*]

OTEZLA® – DIE OPTION DIREKT NACH EINER KONVENTIONELLEN SYSTEMTHERAPIE

+ Umfassende und anhaltende Wirksamkeit [1-5]
+ Überzeugendes Langzeit-Sicherheitsprofil [1,6,7,**]
+ Alltagstauglichkeit [1]

AT-2018-OTZ-0046a(1)a

Aktuelle Beiträge zur Plaque Psoriasis finden Sie auf ***psaundo.at/info***

1. Fachinformation Otezla® (Stand Februar 2019), 2. Papp K et al., J Am Acad Dermatol. 2015; 73(1):37–49, 3. Kavanaugh A et al., J Rheumatol 2015; 42(3):479–484, 4. Kavanaugh A et al., Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1020–6, 5. Bissonnette et al., J Am Acad Dermatol. 2016; (75(1):99–105; 6. Papp K et al.; Poster 2347 präsentiert am 74. Annual Meeting of the American Academy of Dermatology AAD; 4.–8. März 2016; Washington D.C., 7. Crowley J, Wollenhaupt J, Reich K, et al. Abstract #4927. Presented at: the 75th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 3–7, 2017; Orlando FL. *Referenzen zur Aussage „Ergebnisse, die sich Patienten wünschen":* Fachinformation Otezla® (Stand Februar 2019); Lebwohl MG et al., J Am Acad Dermatol. 2014; 70(5):871-881; Augustin M et al., First Patient-Reported Insights From a Multinational, Retrospective, Cross-Sectional Study of Real-World Experience of Psoriasis Patients Treated With Apremilast in Clinical Dermatology Practice (APPRECIATE), presented at: the 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; September 13–17, 2017; Geneva, Switzerland. *Indikation laut FKI

** Zusammenfassung des Sicherheitsprofils laut Fachinformation: Die in klinischen Phase-III-Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (GIT) einschließlich Diarrhoe (15,7 %) und Übelkeit (13,9 %). Diese GIT-Nebenwirkungen waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt, wobei 0,3 % der Patienten mit Diarrhoe und 0,3 % der Patienten mit Übelkeit über starke Beschwerden berichteten. Diese Nebenwirkungen traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 2 Wochen der Behandlung auf und bildeten sich in der Regel innerhalb von 4 Wochen wieder zurück. Zu den weiteren am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gehörten Infektionen der oberen Atemwege (8,4 %), Kopfschmerz (7,9 %) und Spannungskopfschmerz (7,2 %). Insgesamt wurden die meisten Nebenwirkungen als leicht oder mäßig eingestuft. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in den ersten 16 Wochen der Behandlung zum Therapieabbruch führten, waren Diarrhoe (1,7 %) und Übelkeit (1,5 %). Die Gesamtinzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war gering und ließ nicht erkennen, dass ein bestimmtes Organsystem besonders betroffen gewesen wäre. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in klinischen Studien mit Apremilast gelegentlich beobachtet. Bitte beachten Sie zusätzlich die jeweils gültige Version der Fachinformation.

Celgene

IL-23 BLOCKADE IN DER PSORIASIS: GUSELKUMAB IN 400 SEKUNDEN

Plaque-Psoriasis ist eine chronische, immunvermittelte Hautkrankheit, die oft mit Schmerz und/oder Juckreiz einhergeht, teils erhebliche kosmetische Beeinträchtigungen mit sich bringt und sich negativ auf die Lebensqualität auswirkt.[1]

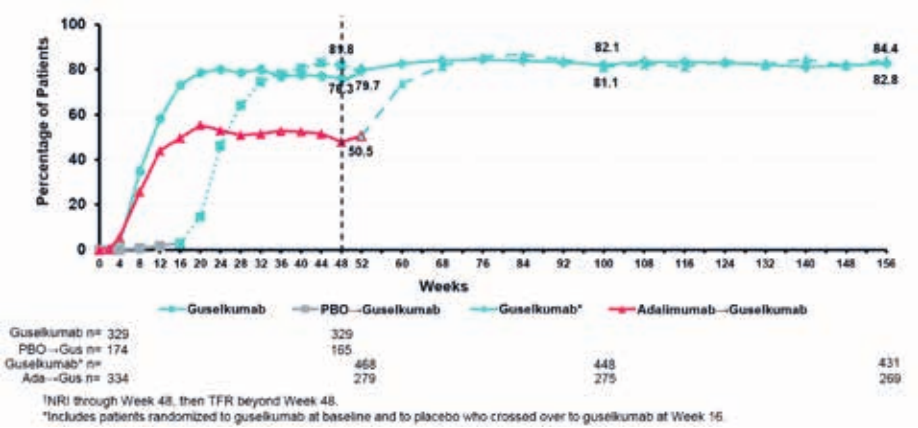
In den letzten zwei Jahrzehnten haben bedeutende Fortschritte dazu beigetragen, dass die Erwartungen an die Therapien gestiegen sind und die Patienten sich oft eine vollständige Heilung der Haut und verbesserte Langzeitwirkung wünschen.[2,3]
Zu den neuesten Entwicklungen zählt die zielgerichtete Blockade von Interleukinen (IL), wobei IL-17 und IL-23 eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung einnehmen. Guselkumab (Tremfya®) ist der erste zugelassene vollständig humane monoklonale Antikörper bei moderater bis schwerer Psoriasis, der sich gegen IL-23 richtet.[4] Das Zielmolekül IL-23 ist ein entzündungsförderndes Zytokin, das als wichtiger Botenstoff für die Entstehung von Psoriasis identifiziert wurde. Es spielt vor allem bei der Entstehung der Plaque-Psoriasis eine entscheidende Rolle.[5]

In den beiden Zulassungsstudien **VOYAGE** 1[6] und 2[7] wurde eine signifikante Überlegenheit von Guselkumab versus dem TNF-a Blocker Adalimumab nachgewiesen. In der Studie **NAVIGATE**[8] profitierten Patienten mit insuffizientem Ansprechen auf Ustekinumab maßgeblich vom Therapiewechsel auf Guselkumab. Die Ergebnisse im DLQI (Dermatology Life Quality Index)- und PSSD (Psoriasis Signs and Symptoms Diary)-Score zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) spiegeln die hohe Wirksamkeit von Guselkumab wider: Bereits in Woche 16 war die Verbesserung im DLQI-Score in der Guselkumab- vs. der Placebo-Gruppe signfikant grösser (mittlere Veränderung: –11,2 vs. –0,6) und mehr Patienten hatten einen Score von 0/1 (kein Einfluss der Psoriasis auf die Lebensqualität) erreicht.[6]

Mit den Daten der **ECLIPSE**[9] Studie liegen nun erstmals Resultate eines direkten Vergleichs von Guselkumab mit dem IL-17-Inhibitor Secukinumab vor. In dieser ersten direkten Vergleichsstudie zur Langzeitwirksamkeit und –sicherheit eines IL-23- und eines IL-17-Inhibitors bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis erwiesen sich beide Antikörper als

hochwirksam und verträglich. Guselkumab zeichnete sich dabei gegenüber Secukinumab unter anderem durch eine überlegene Langzeitwirksamkeit aus (signifikant höherer Anteil an Patienten mit PASI-90-Ansprechen in der Guselkumab-Gruppe als in der Vergleichgruppe in Woche 48).
Aus den Studien VOYAGE 1 und 2 wurden mittlerweile **3-Jahres-Daten**[10,11] hinsichtlich des PASI-und IGA-Ansprechens sowie der Sicherheit präsentiert. Aus diesen geht hervor, dass die Effektivität von Guselkumab auch 3 Jahre nach Therapiestart kontinuierlich anhält und mit einem günstigen Sicherheitsprofil einhergeht.

Proportion of Patiens Who Achieved PASI90 Repsonse Through Week 156, Primary Analysis†



Referenzen

1. World Health Organization. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf. Accessed May 31, 2016.
2. Strober B, Papp KA, Lebwohl M, et al. J Am Acad Dermatol. 2016;75:77-82.e7.
3. Bartos S, Hill D, Feldman SR. J Dermatolog Treat. 2016; 27:293-297.
4. Tremfya® Fachinformation, Stand 07/2018.
5. Bachelez H. The Lancet. 2017;390:208–10.
6. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 76: 405-17.
7. Reich K et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 76: 418-31.
8. Langley RG et al. Br J Dermatol. 2017; doi: 10.1111/bjd.15750.
9. Langley R et al. 3rd Inflammatory Skin Disease Summit 2018. LB4.
10. Griffiths CEM, Papp KA, Song M, et al. Poster presented at: Fall Clinical Dermatology; Octo-ber 18-21, 2018; Las Vegas, NV.
11. Reich K, Song M, Randazzo B, et al. Poster presented at: American Academy of Dermatol-ogy; March 1-5, 2019; Washington, DC.

REFERENZEN: 1. Fachinformation Tremfya, 7/2018. **2.** Blauvelt A et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 405-17. **3.** Reich K et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial: J Am Acad Dermatol 2017; 76: 418-31. **4.** Langley R et al. Poster presented at: ISDS 3rd Annual Congress; 12–15 December 2018; Vienna, Austria

FACHKURZINFORMATION TREMFYA®: Bezeichnung des Arzneimittels: Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Fertigspritze enthält 100 mg Guselkumab in 1 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 100 mg Guselkumab in 1 ml Lösung. Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin G1-Lambda(IgG1λ)-Antikörper (mAk) gegen das Interleukin(IL) 23-Protein, hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie (Chinese-Hamster-Ovary). **Sonstige Bestandteile:** Histidin, Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Tremfya® wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. **Gegenanzeigen:** Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose). **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Vertrieb für Österreich:** Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** L04AC16. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** PHAT/MDMK/0818/0004 ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf „TREMFYA" zu melden.

janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

LANGZEITWIRKSAMKEIT VON BRODALUMAB IM VERGLEICH - ERGEBNISSE EINER REZENTEN NETZWERK-METAANALYSE

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis benötigen eine Langzeitbehandlung. Um verschiedene Biologikatherapien vergleichen zu können, wurden von unterschiedlichen Autoren Netzwerk-Metaanalysen durchgeführt, wobei in diesen Auswertungen meist nur die Induktionsphase betrachtet wurde. Im Journal der EADV erschien nun kürzlich die erste Netzwerk-Metaanalyse, welche die Wirksamkeit von Brodalumab mit anderen Biologika über den Zeitraum von einem vollen Jahr verglich.[1] Es wurde von Sawyer et al. ein systematischer Review mit anschließender Netzwerk-MetaAnalyse (NMA) des PASI-Ansprechens nach rund einjähriger Behandlung mit Biologika und Apremilast durchgeführt.

Insgesamt wurden 24 Studien mit Ergebnissen nach 40 bis 64 Wochen identifiziert, die Heterogenität des Studiendesigns ermöglichte die Synthese von 17 Studien.
Die Primäranalyse umfasste vier randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu Brodalumab, Ustekinumab (Gewichts-basierte Dosierung), Secukinumab und Etanercept (50mg 2x/Woche), die 52 Wochen dauerten.

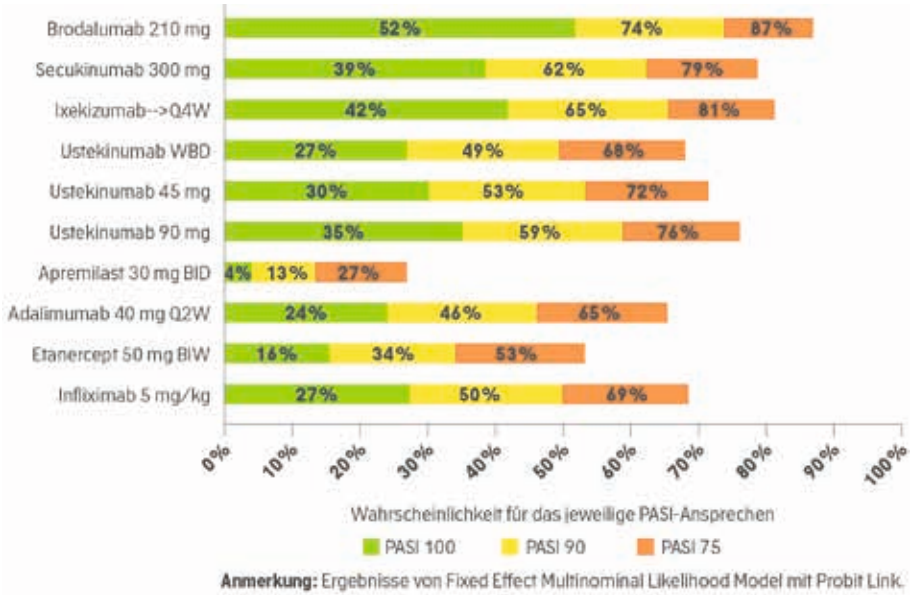
Die PASI-Ergebnisse dieser Analyse zeigten, dass Brodalumab 210mg mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von PASI 75, PASI 90 und PASI 100 assoziiert war als Secukinumab, Ustekinumab und Etanercept. Secukinumab war auch wirksamer als Ustekinumab und beide übertrafen Etanercept.

Unter einjähriger Brodalumab-Therapie hatten die Patienten eine 32% (CI 1,06-2,02) höhere Wahrscheinlichkeit auf komplette Symptomfreiheit (PASI 100) als unter Secukinumab und eine fast doppelt so hohe wie unter Ustekinumab.

In der Sekundäranalyse wurden die Ergebnisse aus 13 zusätzlichen Cross-over-Studien und vier weiteren Behandlungsoptionen (Adalimumab, Apremilast, Infliximab und Ixekizumab) eingeschlossen. Dabei wurden die Langzeitergebnisse der Therapien mit den in der Induktionsphase erzielten Placebo-Ergebnissen (extrapoliert auf die Erhaltungsphase) verglichen.

Die Ergebnisse der Sekundäranalyse zeigte, dass auch bei Berücksichtigung von Ixekizumab trotzdem Brodalumab jenes Präparat blieb, das die höchste Wahrscheinlichkeit für Erscheinungsfreiheit bot: Brodalumab wies eine um 21% (CI 0,89-2,23) höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines PASI 100 auf als Ixekizumab.
Brodalumab war somit am effektivsten, gefolgt von Ixekizumab und Secukinumab, Ustekinumab, Infliximab und Adalimumab. Etanercept und Apremilast hatten die niedrigste erwartete Langzeitwirksamkeit (Abbildung). Die Ergebnisse waren ähnlich, wenn Studien mit vorheriger Biologika-Behandlung ausgeschlossen wurden.

Wahrscheinlichkeit PASI 100, -90 und-75 zu erreichen



Abkürzungen: BID, 2x täglich; BIW, 2x wöchentlich; Q2W, alle 2 Wochen; Q4W, alle 4 Wochen; WBD, Gewichts-basierte Dosierung (45 mg bei <100 kg; 90 mg bei >100 kg) *Sawyer et al., 2018*

Die Ergebnisse der NMA zeigen, dass Brodalumab im Vergleich zu anderen modernen Behandlungsoptionen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines anhaltenden PASI Ansprechens in Woche 52 einhergeht, einschließlich vollständiger Clearance.

1 Sawyer LM et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; DOI: 10.1111/jdv.15277

Fachkurzinformation auf Seite 40

RE1 seit 1. Juni 2018

kyntheum®
Brodalumab

Selbstsicherheit beginnt mit abgeheilter Haut

- Erster Blocker der Untereinheit A des IL-17-Rezeptors[1]
- Schneller Wirkeintritt[2,*]
- Effektive Wirkung[1,**]
- Erfolgreiches Langzeitmanagement[3,***]

Kyntheum® (Brodalumab) ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.[1]

LEO®

* Nach 2,1 Wochen erreichen unter Brodalumab 25 % der Patienten einen PASI 75 gegenüber 2,4 Wochen unter Ixekizumab, 3,0 Wochen für Secukinumab und und 4,8 Wochen für Ustekinumab
** Signifikant höhere PASI-Ansprechraten als unter Ustekinumab
*** Signifikant bessere Ansprechraten unter Brodalumab als unter Ustekinumab auch nach 52 Wochen

LEO

1. Fachinformation Kyntheum®, Stand: September 2017. | 2. Blauvelt A, et al. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *J Am Acad Dermatol* 2017; in press.
3. Lebwohl M, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1318–28.
Fachkurzinformation siehe Seite 40

MAT-16955, November 2018

NEUE BEHANDLUNGSOPTIONEN DES KUTANEN PLATTENEPITHELKARZINOMS (cSCC)

Das kutane Plattenepithelkarzinom

Das cSCC ist eine der am häufigsten diagnostizierten Hautkrebsarten weltweit. In Europa tritt das cSCC doppelt so häufig wie das Melanom auf.[i] Schätzungen zufolge steigt die Inzidenz des cSCC zudem in einigen Ländern stark an.[i-iv] Obwohl die Prognose nach Früherkennung bei einem Großteil der cSCC-Patienten gut ist, kann der Krebs besonders in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung schwer zu behandeln sein.i,[v-viii] Als fortgeschritten gilt das cSCC sowohl bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung (Vordringen des Krebses in tiefere Hautschichten oder Ausbreitung in angrenzendes Gewebe), als auch bei Patienten mit einer metastasierten Erkrankung (Ausbreitung des Krebses in andere Teile des Körpers).

Therapeutische Landschaft:

Das primäre cSCC wird vorwiegend durch eine chirurgische Excision und mit Strahlentherapie behandelt.
Das fortgeschrittene cSCC wird derzeit mittels Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie, EGF-R Inhibitoren und nun auch mit PD-1 blockierenden Antikörpern behandelt.
Derzeit sind keine systemischen Therapien für die Behandlung des fortgeschrittenen cSCC zugelassen. Es wird angenommen, dass dieser Tumor auf Immuntherapien anspricht, da die Mutationslast des Tumors hoch und das Erkrankungsrisiko stark mit Immunsuppression assoziiert ist.

Cemiplimab in der Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms:

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat nun die Marktzulassung des PD1-Inhibitors Cemiplimab zustimmend bewertet und empfiehlt die bedingte Zulassung des Medikaments zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanem Plattenepithelkarzinom (cSCC), für die eine kurative Operation oder kurative Bestrahlung nicht in Frage kommt.
Cemiplimab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, der sich gegen den Immun-Checkpoint-Rezeptor PD-1 (programmiertes Zelltod-Protein 1) richtet. Wenn Cemiplimab zugelassen wird, wäre das Medikament die erste und einzige Behandlung, die für bestimmte Patienten mit fortgeschrittenem cSCC in der Europäischen Union (EU) zugelassen ist.
Die Bewertung des CHMP basiert auf Daten der offenen, multizentrischen, nicht-randomisierten Phase-II-Zulassungsstudie EMPOWER-cSCC-1 (Studie 1540), gestützt von zwei Expansionskohorten mit fortgeschrittenem cSCC einer multizentrischen, offenen, nicht-randomisierten Phase-I-Studie. Die beiden Studien repräsentieren den größten prospektiven Datensatz von Patienten mit fortgeschrittenem cSCC.

Methoden:
Ergebnisse der Phase-I-Studie zu Cemiplimab für die Expansionskohorten von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder mit metastasiertem cSCC sowie die Ergebnisse der Phase-II-Zulassungsstudie für die Patientenkohorte mit metastasierter Erkrankung:
In beiden Studien erhielten die Patienten alle 2 Wochen Cemiplimab i. v. (3 mg/kg Körpergewicht) und wurden bzgl. des Ansprechens alle 8 Wochen beurteilt. Der primäre Endpunkt der Phase-II-Studie war die objektive Ansprechrate (ORR, definiert als Summe des Komplettansprechens (CR) plus partielles Ansprechen (PR)) nach unabhängiger zentraler Prüfung.

Ergebnisse:
In den Expansionskohorten der Phase-I-Studie konnte unter Cemiplimab bei 13 von 26 Patienten (50 %; 95 % KI: 30–70) ein Ansprechen beobachtet werden. In der Kohorte der metastasierten Patienten der Phase-II-Studie wurde ein Ansprechen bei 28 von 59 Patienten (47 %; 95 % KI: 34–61) beobachtet.
Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7,9 Monate für die Kohorte der metastasierten Patienten aus der Phase-II-Studie. Unter den 28 Patienten, die ein Ansprechen zeigten, überschritt die Dauer des Ansprechens bei 57 % 6 Monate, während bei 82 % das Ansprechen anhielt und auch nach Data Cut-off die Cemiplimab-Therapie weitergeführt wurde. Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 15 % der Patienten in der Kohorte mit metastasiertem cSCC der Phase-II-Studie auftraten, waren Diarrhö, Fatigue, Übelkeit, Obstipation und Hautausschlag; 7 % der Patienten brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Fazit:
- Cemiplimab zeigte bei ungefähr jedem zweiten Patienten ein anhaltendes Ansprechen.[vi]
- Cemiplimab eröffnet Patienten mit fortgeschrittenem cSCC eine neue Behandlungsoption.1

Referenzen

i Stratigos, Alexander et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of Cancer, Vol 51(14);14, 1989-2007.
ii Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjr SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978–2007: rapid incidence increase among young Danish women. Int J Cancer 2010;127: 2190–8.
iii Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Incidence trends of squamous cell and rare skin cancers in the Swedish national cancer registry point to calendar year and age-dependent increases. J Invest Dermatol 2010;130:1323–8.
iv Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989–2008. Eur J Cancer 2012;48:2046–53.
v Califano JA, Lydiatt WM, Nehal KS, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017:171-181.
vi Migden MR et al. N Engl Med; 379: 341–351.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (cSCC):

Gibt es eine Therapieoption, die das Problem an der Wurzel packt?

SAAT.LIB.18.06.0360

Mit wegweisenden Therapien komplexen Erkrankungen begegnen.

REGENERON | SANOFI GENZYME

OEADF 2020

Wissen > Kompetenz > Qualität

Salzburg Congress > 1. bis 2. Mai