



DFP-Literaturstudium

# IL-23-Blockade: Meilenstein in der Psoriasis-Therapie

Mit den selektiven IL-23p19-Blockern ist eine neue Medikamentengruppe in der Therapie der Psoriasis zugelassen worden. Der folgende Artikel soll die Rolle von IL-23 in der Pathogenese der Psoriasis vermitteln. Die einzelnen Vertreter der IL-23p19-Blocker werden vorgestellt. Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten dieser neuen Medikamente sollen durch diesen Artikel verständlich gemacht werden.

**Skyrizi 75 mg** Injektionslösung in einer Fertigspritze. **ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Fertigspritze enthält 75 mg Risankizumab in 0,83 ml Lösung. Risankizumab ist ein selektiver humanisierter monoklonaler Immunglobulin- G1(IgG1)-Antikörper gegen das Interleukin(IL)-23-Protein, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Natriumsuccinat 6 H<sub>2</sub>O, Bernsteinsäure, Sorbitol, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Immunsuppressiva, Interleukin(IL)-23- Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AC18. Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **STAND DER INFORMATION:** 04/2019.

**Impressum:** Verleger, Eigentümer & Herausgeber: Medizin Medien Austria GmbH **Geschäftsführung:** Mag. Jean-Lou Cloos **Chefredaktion:** DI Monika Tenze-Kunit, MAS **Verlagsanschrift:** 1120 Wien, Forum Schönbrunn, Grünbergstraße 15/Stg. 1. Herausgegeben mit freundlicher Unterstützung von Abbvie GmbH. Offenlegung gemäß §25 Mediengesetz siehe <https://medizin-medien.at/impressum>

# Ein weiterer Meilenstein in der Psoriasis-Therapie

Mit den selektiven IL-23p19-Blockern ist eine neue Medikamentengruppe in der Therapie der Psoriasis zugelassen worden. Der folgende Artikel soll die Rolle von IL-23 in der Pathogenese der Psoriasis vermitteln. Die einzelnen Vertreter der IL-23p19-Blocker werden vorgestellt. Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten dieser neuen Medikamente sollen durch diesen Artikel verständlich gemacht werden.

Von OA Dr. Knut Prillinger



■ Fortschritte im immunologischen Verständnis der Psoriasis in Zusammenhang mit neuen Technologien in der Medikamentenherstellung haben zu einem goldenen Zeitalter in der Psoriasis-Therapie geführt. Standen vor 15 Jahren mit Methotrexat, Acitretin, Fumarsäureestern und Cyclosporin-A vier unterschiedliche Systemtherapien zur Verfügung, hat sich seither das Armamentarium an Therapiemöglichkeiten deutlich vergrößert. Mit den TNF-alpha-Inhibitoren, IL-12/23-Blockern, Phosphodiesterase-4-Hemmern und IL-17A-Blockern sind viele neue Therapiemodalitäten in den letzten Jahren zugelassen worden. Selektive IL-23-Blocker stellen die neueste Medikamentengruppe in der Therapie der Psoriasis dar und machen das Therapieziel „erscheinungsfreie Haut“ zunehmend realistischer. Der folgende Artikel soll zum besseren Verständnis dieser neuen Biologikumgruppe beitragen. Insbesondere wird auf die Punkte Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten näher eingegangen.

## Pathophysiologie der Psoriasis und IL-23

Die Psoriasis zählt derzeit zu den am intensivsten untersuchten dermatologischen Erkrankungen. Die genaue Pathogenese ist jedoch unklar. Ein komplexes Zusammenspiel zwischen Keratinozyten, antigenpräsentierenden Zellen, T-Zellen, neutrophilen Granulozyten und Mastzellen führt zum klinischen Erscheinungsbild eines scharf begrenzten, erythematösen Plaques mit silbriger Schuppung und wird als Psoriasis vulgaris (Synonym: Plaque-Psoriasis) diagnostiziert. Ging man früher von einer primär epidermalen Störung aus, so rückt durch die Erkenntnisse der letzten Jahre das Immunsystem in den pathogenetischen Vordergrund.

IL-23 wurde bald nach seiner Erstbeschreibung im Jahr 2000 in Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Erkrankungen gebracht.<sup>1</sup> Es ist ein heterodimeres Zytokin, das sich aus einer ihm eigenen IL-23p19-Untereinheit und einer IL-12/23p40-Untereinheit zusammensetzt, die mit IL-12 geteilt wird. IL-23 wird hauptsächlich von gewebeständigen Monozyten/Makrophagen und antigenpräsentierenden Zellen, wie den dendritischen Zellen, produ-

ziert.<sup>2</sup> Initial sah man in der geteilten IL-12/23p40-Untereinheit eine mögliche Schlüsselrolle in der Pathogenese der Psoriasis. Diese Hypothese führte zur Entwicklung des Biologikums Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper, der IL-12/23p40 blockiert.

In den darauffolgenden Jahren rückte jedoch zunehmend die IL-23p19-Untereinheit in den Mittelpunkt des Interesses. Studien konnten zeigen, dass in Psoriasis-Plaques die messenger-RNA (mRNA) von IL-12/23p40 und IL-23p19 deutlich erhöht war. Dies war jedoch nicht der Fall für die mRNA von IL-12p35, die ausschließlich von IL-12 exprimiert wird.<sup>3</sup> Nur die Gen Loci für IL-23p19 und IL-12/23p40, nicht aber für IL-12p35, waren mit Psoriasis in Genstudien assoziiert.<sup>4</sup> Die intradermale Injektion von IL-23 im Mausmodell führte zum Neuauftreten von Psoriasis-Läsionen, wohingegen die Injektion von IL-12 keinen Effekt hatte. Zusätzlich konnte im Psoriasis-Mausmodell gezeigt werden, dass die selektive Blockade von IL-23p19 eine bessere therapeutische Effizienz haben könnte als die Inhibition von IL-12/23p40.<sup>5</sup> Die pathogenetische Rolle von IL-23 ist eng verbunden mit der proinflammatorischen Wirkung der Th-17-Zellen. Die initiale Differenzierung von naiven T-Lymphozyten zu Th17-Zellen benötigt die Anwesenheit von TGF-beta, IL-6 und IL-1beta. IL-23 ist jedoch essenziell zur Aktivierung und Aufrechterhaltung der Th-17-Entzündungsantwort. Diese führt in weiterer Folge nicht nur zur gesteigerten Produktion von IL-17A, sondern auch von IL-1, IL-21, IL-22, sowie TNF-alpha und nimmt eine zentrale Stellung in der Pathogenese der Psoriasis ein.<sup>6</sup>

## IL-23-Blockade

Ustekinumab, ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an die geteilte IL-12/23p40-Untereinheit bindet, wurde im Jahr 2009 zur Psoriasis-Therapie zugelassen und war das erste Biologikum, das IL-23 blockierte. Im Gegensatz zu Ustekinumab, das nach wie vor eine große Rolle in der Therapie der Psoriasis spielt, gelang Briakinumab, ein weiterer IL-12/23p40-Blocker aufgrund des gehäuft auftretens von schweren kardiovaskulären Ereignissen nicht zur Zulassung.<sup>7</sup>

## Selektive IL-23p19-Blocker

Mit Guselkumab, Tildrakizumab und Risankizumab stehen derzeit drei selektive IL-23p19-Blocker zur Therapie der Psoriasis zur Verfügung. Ein vierter IL-23p19-Inhibitor, Mirikizumab, befindet sich derzeit in den klinischen Phase-III-Studien.

**Guselkumab.** Guselkumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1.<sup>8</sup> Er wurde von der European Medicines Agency (EMA) im November 2017 zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Guselkumab wird seit April 2019 von den österreichischen Krankenkassen erstattet und befindet sich im gelben Bereich des Erstattungskodex (Stand 9/19). Der Antikörper kann als Fertigspritze oder Fertigtropfen verabreicht werden. Die empfohlene Dosis sind 100mg (entspricht einer Fertigspritze/-pen) als subkutane Injektion. Nach der Erstgabe erfolgt die zweite Applikation in vier Wochen (Wo), danach wird der Antikörper alle acht Wo verabreicht. Die klinische Effizienz und das Sicherheitsprofil wurde in drei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien gegenüber Placebo und einem aktiven Comparator (TNF-alpha-Blocker bzw. IL-12/23p40-Blocker) untersucht. Die Studien tragen den Namen VOYAGE 1, VOYAGE 2 und NAVIGATE.

In VOYAGE 1 und VOYAGE 2 wurde Guselkumab gegen Adalimumab und Placebo verglichen. Insgesamt wurden 837 Patienten in VOYAGE 1 eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:2:1 auf drei Studienarme randomisiert.<sup>9</sup> 329 Patienten erhielten Guselkumab (100mg subkutan in Wo 0 und 4 gefolgt von einer achtwöchigen Erhaltungstherapie), 334 Probanden erhielten Adalimumab in der, für die Plaque-Psoriasis, zugelassenen Dosierung (80mg in Wo 0 und 40mg in Wo 1, gefolgt von einer zweiwöchigen Erhaltungstherapie mit 40mg). 174 Studienteilnehmer wurden der Placebogruppe zugeteilt mit einem Cross-over zur Guselkumab-Therapie ab Wo 16. Der primäre Studienendpunkt in VOYAGE 1 war das Erreichen eines PASI 90 (90% Reduktion des AusgangsPASIs) bzw. ein IGA von 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (minimale Krankheitsaktivität) in Wo 16 verglichen mit Placebo. Wichtige sekundäre Endpunkte waren ein PASI 90 bzw. ein IGA 0/1 in Wo 48. Signifikant mehr Patienten in der Guselkumab-Gruppe erreichten in Wo 16 einen PASI 90 als im Adalimumab- oder Placeboarm (241/73,3% Guselkumab; 166/49,7% Adalimumab; 5/2,9% Placebo). Signifikant mehr Patienten unter Guselkumab zeigten einen IGA 0/1 in Wo 16 (280/85,1% Guselkumab; 220/65,9% Adalimumab; 12/6,9% Placebo). Guselkumab zeigte eine lang anhaltend hohe Wirkung. In Wo 48 erreichten signifikant mehr Patienten im Guselkumab-Therapiearm einen PASI 90 (251/76,3% Guselkumab; 160/47,9% Adalimumab) bzw. einen IGA 0/1 (265/80,5% Guselkumab; 185/55,4% Adalimumab). Die Häufigkeit an Adverse-Events, Infektionen und schweren Ereignissen war in den drei Studienarmen vergleichbar. Nasopharyngitis, respiratorische Infekte und Kopfschmerzen waren die häufigsten Adverse Events. Schwere Ereignisse waren selten. Injektionsreaktionen traten unter Guselkumab (2,2%) seltener auf als unter Adalimumab (9%).

In der zweiten großen randomisierten Doppelblindstudie, VOYAGE 2, wurden insgesamt 992 erwachsene Patienten

mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in einem Verhältnis von 2:1:1 auf drei Studienarme verteilt. 496 Probanden erhielten Guselkumab in Wo 0, 4, 12 und 20. 248 Patienten erhielten Placebo in Wo 0, 4 und 12 mit einem Wechsel zu Guselkumab ab Wo 16. 248 Studienteilnehmern wurde Adalimumab 80mg in Wo 0, 40mg in Wo 1 und folglich 40mg alle zwei Wochen verabreicht.<sup>10</sup> In Wo 28 wurden Patienten aus der Guselkumabgruppe, die ein PASI-90-Ansprechen hatten, nochmals randomisiert. In einer Gruppe wurde die Therapie fortgesetzt, in der anderen wurde die Therapie abgesetzt und auf Placebo gewechselt. Patienten im Adalimumab-Therapiearm wechselten in Wo 28 auf eine Guselkumab-Therapie, wenn kein PASI 90 unter Adalimumab erreicht wurde. Die Nachbeobachtungsphase verlief bis zur 48. Wo. Der primäre Studienendpunkt in VOYAGE 2 war das Erreichen eines PASI 90 bzw. ein IGA von 0/1 in Wo 16 verglichen mit Adalimumab. Wichtige sekundäre Endpunkte waren das Erreichen eines PASI 90 bzw. PASI 100 (100% Reduktion des AusgangsPASIs) in Wo 24. Signifikant mehr Patienten in der Guselkumab-Gruppe erzielten einen PASI 90 in Wo 16 (347/70,0% Guselkumab; 116/46,8% Adalimumab, 6/2,4% Placebo). Signifikant mehr Patienten unter Guselkumab erreichten einen IGA 0/1 in Wo 16 (417/84,1% Guselkumab; 168/67,7% Adalimumab; 21/8,5% Placebo). Probanden unter Guselkumab zeigten in Wo 24 höhere PASI 90 (75,2%) und PASI 100 (44,2%) An- ...

<b>Guselkumab</b>	
Zulassung	Mittelschwere-schwere Plaque-Psoriasis
Weitere Zulassungen	dzt. keine
Dosis	100mg Fertigspritze oder -pen
Dosierungsschema	100mg s.c. Wo 0, 4, danach alle 8 Wo
PASI 90/PASI 100 in Wo 16	73%/37%
PASI 90/PASI 100 in Wo 48	76%/47%
<b>Tildrakizumab</b>	
Zulassung	Mittelschwere-schwere Plaque-Psoriasis
Weitere Zulassungen	dzt. keine
Dosis	100mg Fertigspritze
Dosierungsschema	100mg s.c. Wo 0, 4, danach alle 12Wo optional 200mg: bei hoher Krankheitslast, unzureichendem Ansprechen bzw. >90kg
PASI 90/PASI 100 in Wo 12	35%/14% (100mg Tildrakizumab) 35%/14% (200mg Tildrakizumab)
PASI 90/PASI 100 in Wo 28*	52%/24% (100mg Tildrakizumab) 59%/32% (200mg Tildrakizumab)
<b>Risankizumab</b>	
Zulassung	Mittelschwere-schwere Plaque-Psoriasis
Weitere Zulassungen	dzt. keine
Dosis	2x75mg (150mg) Fertigspritze
Dosierungsschema	150mg s.c. Wo 0, 4, danach alle 12 Wo
PASI 90/PASI 100 in Wo 16	75%/51%
PASI 90/PASI 100 in Wo 52	82%/60%

\* Daten für die gesamte Studienpopulation nur bis Wo 28 erhoben.

... sprechraten als in Wo 16. In Wo 48 zeigte sich bei 88,6 Prozent der Guselkumab-Patienten, in denen die Therapie fortgesetzt wurde ein PASI 90, verglichen mit 36,8 Prozent, in denen die Therapie in Wo 28 abgesetzt wurde. Die mediane Zeitdauer bis zum Verlust des PASI 90 war 23 Wo nach der letzten Guselkumab-Gabe. 66,1 Prozent der Patienten, die kein PASI 90-Ansprechen unter Adalimumab in Wo 24 erzielten und auf Guselkumab wechselten, erreichten nach Wo 48 einen PASI 90 und 26,8 Prozent einen PASI 100. Verglichen mit der VOYAGE 1-Studie zeigten sich ähnliche Sicherheitsdaten.

Die NAVIGATE-Studie hatte das Ziel, die Effizienz und das Sicherheitsprofil von Guselkumab in erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu ermitteln, die inadäquat auf eine Ustekinumab-Therapie ansprachen.<sup>11</sup> Insgesamt erhielten 871 Patienten Ustekinumab (45mg <100kg Körpergewicht und 90mg >100kg) in Wo 0 und 4. In Wo 16 zeigte sich bei 261 Probanden kein ausreichendes Therapieansprechen (IGA $\geq$ 2). Diese Gruppe wurde doppelblind auf zwei Studienarme randomisiert. Eine Studiengruppe erhielt Guselkumab 100mg, die andere setzte die Therapie mit Ustekinumab fort. Der primäre Endpunkt war die Anzahl an Studienvisiten zwischen Wo 12–52, an denen die Patienten einen IGA von 0/1 sowie eine  $\geq$ 2-gradige Verbesserung aufwiesen. In Wo 52 erreichten signifikant mehr Patienten unter Guselkumab einen IGA Wert von 0/1 mit einer  $\geq$ 2-gradigen Verbesserung (31,1% Guselkumab vs. 14,3% Ustekinumab). Mehr Patienten im Guselkumab-Studienarm erzielten in Wo 52 einen PASI 90 (51% Guselkumab vs. 24,1% Ustekinumab). Unterschiede im therapeutischen Ansprechen zeigten sich frühestens nach vier Wo und erreichten ein Maximum 24 Wo nach Randomisierung. Die Rate an Nebenwirkungen und schweren Nebenwirkungen war mit denen von Ustekinumab vergleichbar.

Vorläufige Antworten auf die Frage nach Langzeitsicherheit und -effektivität von Guselkumab können die 3-Jahres-Nachbeobachtungsdaten aus den Zulassungsstudien VOYAGE 1 und 2 liefern. 87,3 Prozent der PASI-90-Responder in Wo 28 hatten nach drei Jahren noch immer einen PASI 90, bei 56,9 Prozent zeigte sich ein PASI 100. Patienten, die zuvor eine Adalimumab-Therapie hatten und zu Guselkumab wechselten, erreichten ähnlich hohe Ansprechraten (PASI 90: 87,7%; PASI 100: 56,8%). Über drei Jahre zeigte sich kein Hinweis für ein erhöhtes Infektions-, Malignom- oder Major Cardiac Events (MACE)-Risiko.

**Tildrakizumab.** Tildrakizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1. Er wurde von der EMA im September 2018 zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Systemtherapie infrage kommen.<sup>12</sup> Tildrakizumab wird seit Juni 2019 von den österreichischen Krankenkassen erstattet und befindet sich im gelben Bereich des Erstattungskodex (Stand 9/19). Der Antikörper ist als Fertigspritze erhältlich. Die empfohlene Dosis ist 100mg (entspricht einer Fertigspritze) subkutan injiziert in Wo 0 und 4, danach verlängert sich das Therapieintervall auf alle 12 Wo. Bei Patienten mit hoher Krankheitslast, unzureichendem Ansprechen bzw. >90kg Körpergewicht kann die Dosis auf 200mg erhöht werden. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tildrakizumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien gegenüber Placebo und einem aktiven Comparator (TNF-alpha Blo-

cker) untersucht.<sup>13</sup> Die beiden Studien tragen den Namen reSURFACE 1 und reSURFACE 2. In reSURFACE 1 wurden 772 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in einem Verhältnis von 2:2:1 auf drei Studienarme (Tildrakizumab 200mg, 100mg und Placebo) aufgeteilt. Die Studienmedikation wurde in Wo 0, 4 und danach alle 12 Wo bis zur Wo 64 verabreicht. In Wo 12 wechselten die Probanden aus dem Placeboarm zu Tildrakizumab (randomisiert 100mg oder 200mg). Der primäre Studienendpunkt war das Erreichen eines PASI 75 in Wo 12 bzw. ein PGA von 0/1 mit zumindest zwei Punkten Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert. Sekundäre Endpunkte waren das Erreichen eines PASI 90 und PASI 100 sowie ein DLQI <2 in Wo 12. Signifikant mehr Patienten in einem der beiden Tildrakizumabarme erreichten in Wo 12 einen PASI 75 (192/62% Tildrakizumab 200mg; 197/64% Tildrakizumab 100mg; 9/6% Placebo). Signifikant mehr Patienten unter Tildrakizumab erreichten in Wo 12 einen PGA 0/1 (182/59% Tildrakizumab 200mg; 179/58% Tildrakizumab 100mg; 11/7% Placebo). Ein PASI 90 zeigte sich bei 109 (35%) Patienten unter Tildrakizumab 200mg, 107 (35%) unter Tildrakizumab 100mg und 4 (3%) unter Placebo. Einen PASI 100 erzielten 43 (14%) Probanden unter Tildrakizumab 200mg, 43 (14%) unter Tildrakizumab 100mg und 2 (1%) in der Placebogruppe. Das höchste PASI-75- und PGA-0/1-Ansprechen wurde in Wo 22 erreicht.

Patienten im Placeboarm mit anschließender Randomisierung auf Tildrakizumab zeigten ab Wo 28 ähnliche Wirksamkeitsdaten wie die Baseline-Tildrakizumabgruppe. Die Häufigkeit an Adverse Events, Infektionen und schweren Ereignissen war in den drei Studienarmen vergleichbar. Nasopharyngitis und respiratorische Infekte waren die häufigsten Adverse Events. Schwere Ereignisse waren selten.

In reSURFACE 2 wurden 1.090 Probanden auf vier Studienarme (Tildrakizumab 200mg, 100mg, Placebo, Etanercept) in einem Verhältnis von 2:2:1:2 aufgeteilt. Die Studienmedikation im Placebo- und den beiden Tildrakizumabgruppen wurde in Wo 0, 4 und anschließend alle 12 Wo bis zur Wo 52 verabreicht. Etanercept 50mg wurde zweimal wöchentlich bis zur Wo 12 appliziert. Anschließend wurde das Therapieintervall bis zur Wo 28 auf einmal wöchentlich verkürzt. Der primäre Studienendpunkt war der gleiche wie in reSURFACE 1 (PASI 75 bzw. ein PGA0/1 in Wo 12). Sekundäre Endpunkte waren PASI 90 und PASI 100 in Wo 12 und 28. Signifikant mehr Patienten unter Tildrakizumab erreichten einen PASI 75 in Wo 12 als unter Etanercept (206/66% Tildrakizumab 200mg; 188/61% Tildrakizumab 100mg; 9/6% Placebo; 151/48% Etanercept). Ein signifikanter Unterschied im Erreichen eines PGA 0/1 in Wo 12 zeigte sich nur unter Tildrakizumab 200mg (186/59% Tildrakizumab 200mg; 168/55% Tildrakizumab 100mg; 149/48% Etanercept). Einen PASI 90 in Wo 12 erreichten 115 (37%) unter Tildrakizumab 200mg, 119 (39%) unter Tildrakizumab 100mg, 2 (1%) Placebo und 67 (21%) in der Etanercept-Gruppe. Ein PASI 100 zeigte sich bei 37 Patienten (12%) mit Tildrakizumab 200mg, 38 (12%) Tildrakizumab 100mg, 0 Placebo und 15 (5%) Etanercept. Sowohl in reSURFACE 1 als auch in reSURFACE 2 zeigten sich in Wo 28 höhere PASI-90-Ergebnisse (170/59% Tildrakizumab 200mg; 147/52% Tildrakizumab 100mg) und PASI-100-Werte (91/31% Tildrakizumab 200mg; 67/22% Tildrakizumab 100mg) als in Wo 12. Das Sicherheitsprofil von Tildrakizumab in reSURFACE 2 war vergleichbar mit dem aus reSURFACE 1.



Reich et al. publizierten im Juni 2019 die 148 Wo Nachbeobachtungsdaten aus reSURFACE 1 und 2.<sup>14</sup> Kam es in Wo 28 zu einem Teilansprechen (PASI 50–75) bzw. Ansprechen (PASI  $\geq$ 75) unter Tildrakizumab so blieb diese Wirkung über 148 Wo aufrecht. Acht von zehn Patienten, die nur ein Teilansprechen oder kein Therapieansprechen auf Etanercept in Wo 28 hatten und anschließend auf Tildrakizumab wechselten, erreichten nach wenigen Wochen einen PASI 75. Vier von zehn Patienten erzielten einen PASI 90. Über 148 Wo zeigte sich kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen, Malignome, Hypersensitivitätsreaktionen und MACE. Die Anzahl an lokalen Injektionsreaktionen war deutlich geringer als unter Etanercept (1,94% vs. 40%).

**Risankizumab.** Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1. Er wurde im April 2019 von der EMA zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.<sup>15</sup> Der Antikörper befindet sich derzeit im roten Bereich des österreichischen Erstattungskodex (Stand 9/19). Risankizumab ist als Fertigspritze (à 75mg) erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 150mg (entspricht 2x75mg Fertigspritze) als subkutane Injektion in Wo 0, 4 und danach alle 12 Wo. Die klinische Effizienz und das Sicherheitsprofil wurden in drei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien gegenüber Placebo und einem aktiven Comparator (IL-12/23p40 Blocker bzw. TNF-alpha Blocker) untersucht. Die Studien tragen den Namen UltIMMa-1, UltIMMa-2 und IMMvent. In UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurde Risankizumab gegen Ustekinumab und Placebo verglichen. Beide Studien hatten das gleiche Studiendesign. 506 Probanden in UltIMMa-1 bzw. 491 Teilnehmer in UltIMMa-2 wurden in einem Verhältnis von 3:1:1 in die Studienarme Risankizumab (150mg), Ustekinumab (45mg bei Körpergewicht  $<$ 45kg oder 90mg bei  $>$ 100kg) und Placebo aufgeteilt. Die Studienmedikation wurde in Wo 0, 4 und danach alle 12 Wo bis zur Wo 52 gegeben. Patienten aus dem Placeboarm wechselten ab Wo 16 zur Risankizumab-Therapie. Der primäre Endpunkt war das Erreichen eines PASI 90 bzw. PGA von 0/1 in Wo 16. Sekundäre Endpunkte waren ein PASI 100, PGA 0 und DLQI  $<$ 2 in Wo 12, 16 und 52. Die Ergebnisse zeigten, dass der primäre Endpunkt und alle sekundären Endpunkte erreicht wurden. Signifikant mehr Patienten unter Risankizumab erreichten einen PASI 90 in Wo 16 (UltIMMa-1: 229/75,3% Risankizumab; 42/42% Ustekinumab; 5/4,9% Placebo; UltIMMa-2: 220/74,8% Risankizumab; 47/47,5% Ustekinumab; 2/2% Placebo;). Signifikant mehr Patienten in der Risankizumabgruppe zeigten einen PGA von 0/1 in Wo 16 (UltIMMa-1: 267/87,8% Risankizumab; 63/63% Ustekinumab; 8/7,8% Placebo; UltIMMa-2: 246/83,7% Risankizumab; 61/61,6% Ustekinumab; 5/5,1% Placebo). Unter Risankizumab erreichten in UltIMMa-1 109 Probanden (35,9%) und in UltIMMa-2 149 (50,7%) einen PASI 100 in Wo 16. In Wo 52 erzielten mehr Patienten unter Risankizumab einen PASI 90 (249/81,9% UltIMMa-1; 237/80,6% in UltIMMa-2) und PASI 100 (71/56,3% UltIMMa-1; 175/59,5% UltIMMa-2) als in Wo 16.

Die Häufigkeit an Adverse Events, Infektionen und schweren Ereignissen war in den drei Studienarmen vergleichbar. Respiratorische Infekte und Kopfschmerzen waren die häufigsten Adverse Events. Es kam zu keinen Hypersensitivitätsreaktionen.

In der IMMvent-Studie wurde die Effizienz und das Sicherheitsprofil von Risankizumab in einem Head-to-Head-Design mit Adalimumab über 44 Wo verglichen. 605 Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf zwei Studienarme randomisiert. 301 Patienten erhielten Risankizumab (150mg in Wo 0, 4, danach alle 12 Wo). 304 Probanden wurde Adalimumab (80mg in Wo 0 und 40mg alle zwei Wo ab Wo 1) verabreicht. Zeigte sich in Wo 16 kein PASI 50 unter Adalimumab wechselten die Patienten zur Risankizumab-Therapie. Probanden mit Teilansprechen unter Adalimumab in Wo 16 (PASI  $>$ 50, aber  $<$ PASI 90) wurden 1:1 randomisiert in eine Gruppe, die Adalimumab weiterführte, und in eine Gruppe, die zu Risankizumab wechselte. Kam es unter der Adalimumab-Gabe zu einem PASI-90- oder PASI-100-Ansprechen in Wo 16 wurde die Therapie fortgeführt. Die primären Studienendpunkte waren das Erreichen eines PASI 90 in Wo 16 und Wo 44 bzw. ein sPGA 0/1 in Wo 16. Sekundäre Studienendpunkte waren ein PASI 75 in Wo 16 sowie PASI 100 in Wo 16 und Wo 44. Risankizumab konnte eine signifikante Überlegenheit gegenüber Adalimumab in allen primären und sekundären Endpunkten zeigen. In Wo 16 erreichten 218 (72%) Patienten mit Risankizumab vs. 144 (47%) Probanden mit Adalimumab einen PASI 90. Ein sPGA von 0/1 in Wo 16 zeigte sich in 252 (84%) Patienten mit Risankizumab vs. 183 (60%) Probanden mit Adalimumab. Ein PASI 100 in Wo 16 erreichten 120 (40%) im Risankizumab-Studienarm vs. 70 (23%) im Adalimumab-Studienarm. In Wo 44 erreichten 35 (66%) der Adalimumab-Patienten, die in Wo 16 zu Risankizumab wechselten, einen PASI 90 und 44 (40%), einen PASI 100 vs. 12 (21%) bzw. 4 (7%) Probanden, die eine Adalimumab-Therapie fortführten. Das Sicherheitsprofil von Risankizumab war vergleichbar mit dem von Adalimumab.

In einer weiteren klinischen Phase-III-Studie, IMMhance-Studie, wurde die kontinuierliche Risankizumab-Gabe mit dem Absetzen der Therapie verglichen.<sup>16</sup> 507 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wurde Risankizumab 150mg in Wo 0, 4 und 16 verabreicht. Anschließend wurden die Therapie-Responder (PGA 0/1 in Wo 16) in einem Verhältnis von 1:2 in eine Fortsetzungsgruppe (Risankizumab 150mg alle 12 Wo weiter) und in eine Placebogruppe randomisiert. Der primäre Studienendpunkt war das Erreichen eines PGA 0/1 in Wo 52. Der sekundäre Endpunkt war das Erreichen eines PGA 0/1 in Wo 104. In der Fortsetzungsgruppe hatten signifikant mehr Patienten einen PGA 0/1 nach Wo 52 (87,4% Risankizumab; 61,3% Placebo) und Wo 104 (81,1% Risankizumab; 7,1% Placebo). Patienten aus der Placebogruppe mit einem Risankizumab-Wirkverlust (PGA  $>$ 2) wechselten wieder zur aktiven Behandlungsgruppe. Nach 16 Wo Risankizumab-Wiederaufnahme erreichten 83,7% (Zwischenanalyse) einen PGA 0/1. Über zwei Jahre fiel kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen oder Malignome auf. Das unauffällige Sicherheitsprofil zeigte sich in beiden Studienarmen.

### Ausblick

Selektive IL-23p19-Blocker zeigen eine Überlegenheit gegenüber älteren Biologikum-Therapien (TNF-alpha- und IL-12/23p40-Inhibitoren) in direkten Vergleichsstudien. Erste Aussagen zum direkten Vergleich zwischen IL-23p19-Blockern und neueren Therapieoptionen, wie den IL-17A-Inhibitoren, liefert die kürzlich im Lancet publizierte ...



... ECLIPSE-Studie. Sie ist eine randomisiert kontrollierte Doppelblindstudie, die Guselkumab versus Secukinumab (IL-17A-Blocker) in einem Head-to-Head-Design über 48 Wo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen hat.<sup>17</sup> Das Studienziel war eine mögliche Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Secukinumab im Langzeitansprechen (Wo 48) zu zeigen. 1.048 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 zu einem der beiden Therapiearme randomisiert. Beide Präparate wurden in den zugelassenen Dosierungen (Guselkumab 100mg in Wo 0, 4 und danach alle 8 Wo; Secukinumab 2x 150mg in Wo 0, 1, 2, 3, 4 und danach alle 4 Wo) über einen Zeitraum von 44 Wo appliziert, mit einer anschließenden Follow-up-Periode bis zur Wo 56. Das primäre Studienziel war das Erreichen eines PASI 90 in Wo 48. Sekundäre Endpunkte waren ein PASI 75 in Wo 12 und Wo 48, PASI 90 in Wo 12, sowie ein PASI 100, IGA 0 und IGA 0/1 in Wo 48. Die Studienergebnisse zeigten, dass signifikant mehr Patienten unter Guselkumab einen PASI 90 in Wo 48 erreichten (451/84% Guselkumab; 360/70% Secukinumab) und somit der primäre Studienendpunkt erreicht wurde. Allerdings konnte keine signifikante Überlegenheit in allen sekundären Endpunkten gezeigt werden. Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zeigten sich bei der Entwicklung eines Morbus Crohn (drei Patienten unter Secukinumab vs. 0 unter Guselkumab). Eine direkte Vergleichsstudie zwischen Risankizumab und Secukinumab bei Plaque-Psoriasis wird derzeit durchgeführt. Erste Ergebnisse werden Anfang 2020 erwartet.<sup>18</sup> Ebenso befindet sich eine Studie mit dem Ziel, die Wirkung von Risankizumab bei unzureichendem Ansprechen auf Secukinumab oder Ixekizumab zu evaluieren, in der Anfangsphase.<sup>19</sup> Derzeit ist die Therapie mit selektiven IL-23p19-Blockern nur bei der Plaque-Psoriasis zugelassen. Die Therapie der Psoriasis Arthritis mit dieser neuen Biologikumgruppe stellt derzeit eine Off-Label-Anwendung dar. Allerdings gibt es bereits vielversprechende Daten aus klinischen Phase-II-Studien – sowohl für Risankizumab als auch für Guselkumab.<sup>20,21</sup>

### Conclusio

Die Erkenntnis über die Schlüsselrolle von IL-23 in der Pathogenese der Psoriasis war die Basis für die Entwicklung einer neuen Biologikumgruppe, den sogenannten selektiven IL-23p19-Blockern und hat eine neue Ära in der Therapiewahl eingeleitet. Mit Risankizumab, Guselkumab und Tildrakizumab sind drei Vertreter aus dieser neuen Medikamentengruppe zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. In mehreren randomisierten, kontrollierten klinischen Doppelblindstudien konnte gezeigt werden, dass diese neuen Medikamente sehr wirkungsvoll sind und ein langanhaltend hohes Therapieansprechen aufweisen. In den kommenden Jahren wird sich die Frage klären, welchen Platz diese neuen Psoriasismedikamente unter „Real-World“-Bedingungen im klinischen Alltag einnehmen werden. Hierfür sind insbesondere Daten aus Psoriasis-Registern notwendig. Derzeit ist diese neue Medikamentengruppe noch unterrepräsentiert in Psoriasis-Registern, um profunde Aussagen treffen zu können. Die Nebenwirkungsrate der IL-23-Blocker ist vergleichbar mit denen von herkömmlichen Psoriasis-Biologikumtherapien bei jedoch deutlich kürzerer Nachbeobachtungs-

zeit. Das gehäufte Auftreten von Morbus Crohn, wie unter der Therapie mit IL-17A-Inhibitoren bekannt, wird unter IL-23-Blockade nicht berichtet. Alle drei verfügbaren IL-23p19-Blocker sind derzeit nicht zugelassen zur Therapie der Psoriasis Arthritis.

- 1 Duvallet E1 et al., *Ann Med* 2011; 43(7):503–11
- 2 Teng MW et al., *Nat Med* 2015 Jul;21(7):719–29
- 3 Fitch E et al., *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9(6):461–7
- 4 Elder JT et al., *J Invest Dermatol* 2010; 130(5):1213–26
- 5 Levin AA, Gottlieb AB, *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(3):555–61
- 6 McGeachy MJ et al., *Nat Immunol* 2009; 10(3):314–24
- 7 Gordon KB et al., *J Invest Dermatol* 2012; 132(2):304–14
- 8 Fachinformation Tremfya®:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_de.pdf)
- 9 Blauvelt A et al., *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3):405–417
- 10 Reich K et al., *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3):418–431
- 11 Langley RG et al., *Br J Dermatol* 2018; 178(1):114–123
- 12 Ilumetri®-Fachinformation:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_en.pdf)
- 13 Reich K et al., *Lancet* 2017; 390(10091):276–288
- 14 Reich K et al., *Br J Dermatol* 2019; doi:10.1111/bjd.18232
- 15 Fachinformation-Skyrizi  
[www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_en.pdf)
- 16 Blauvelt A et al., Abstract at the 24<sup>th</sup> World Congress of Dermatology, Milan 2019
- 17 Reich K et al., *Lancet* 2019; doi:10.1016/S0140-6736(19)31773-8
- 18 Risankizumab versus Secukinumab for subjects with moderate to severe plaque psoriasis [www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)
- 19 A study of the safety and efficacy of Risankizumab in adult participants with plaque psoriasis who have had a suboptimal response to Secukinumab or Ixekizumab. [www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov)
- 20 Deodhar A et al., *Lancet* 2018; 391:2213–24
- 21 Papp KA et al., Abstract (number 8625) at the AAD annual meeting in Washington 2019



**OA Dr. Knut Prillinger**  
Klinische Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Universitätsklinikum St. Pölten  
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Offenlegung: AbbVie, Almirall, Celgene, Eli Lilly and Company, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis  
Das Autorenhonorar wurde von der Firma AbbVie übernommen.

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:  
Österreichische Akademie für Dermatologische Fortbildung (OEAADF)

Lecture Board:  
Univ.-Prof. Dr. Gudrun Ratzinger, Doz. Dr. Paul-Gunther Sator, MSC

### Abkürzungen

- PASI: Psoriasis Area and Severity Index
- PGA: Physician Global Assessment
- IGA: Investigator Global Assessment
- DLQI: Disease Life Quality Index

DFP-Literaturstudium

Ihre Vorteile auf medonline.at

- Sofort sehen, ob die Antworten korrekt sind:



- Fortbildungspunkte werden automatisch gutgeschrieben:



- Teilnahmebestätigung ausdrucken:



Direkt zum Fragebogen: medonline.at/derma-dfp-sh0119/

- 2 DFP-Punkte bei mind. 4 vollständig richtig beantworteten Fragen
- Dieser Fortbildungsartikel ist gültig bis November 2022.
- Einsenden per Fax (01/546 00-50634) oder Post an CliniCum derma, Forum Schönbrunn, Grünbergstraße 15, 1120 Wien
- Einsendeschluss per Fax oder Post bis 1. März 2020
- Auf **Fortbildungskonten** werden erworbene Punkte automatisch gebucht. Teilnahmebestätigungen sind auf [meindfp.at](http://meindfp.at) downloadbar. Teilnehmern per Post oder Fax wird die Bestätigung per E-Mail zugesendet.
- Mit Ihrer Teilnahme** akzeptieren Sie unsere AGB und erklären sich damit einverstanden, dass die von Ihnen übermittelten personenbezogenen Daten für die Durchführung und Abwicklung verwendet und, wie in der Datenschutzerklärung ersichtlich, verarbeitet werden. Die AGB und Datenschutzerklärung der Medizin Medien Austria GmbH finden Sie auf [medonline.at](http://medonline.at). DVR-Nr.: 4007613

Sie haben ein DFP-Fortbildungskonto?

Ja – dann buchen wir Ihre DFP-Punkte automatisch! ....

Nein – ich möchte meine Teilnahmebestätigung  
 per Post erhalten .....   
 per Mail erhalten .....

Ich möchte mit dem Newsletter von medonline.at regelmäßig informiert werden .....

Bitte gut leserlich ausfüllen und E-Mail-Adresse angeben:

ÖÄK-Arztnummer (Pflichtfeld!)

Form for ÖÄK-Arztnummer with dashes

Name

Anschrift

PLZ/Ort

E-Mail

IL-23-Blocker CliniCum derma 2019

(Die Anzahl der richtigen Antworten ist in Klammer angegeben!)

1. Welche Medikamente aus der Gruppe der selektiven IL-23p19-Inhibitoren sind derzeit zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis? (3 Richtige)
- a) Ixekizumab .....
  - b) Guselkumab .....
  - c) Adalimumab .....
  - d) Risankizumab .....
  - e) Tildrakizumab .....

2. Gegenüber welchen Wirkstoffgruppen haben selektive IL-23p19-Blocker in direkten Vergleichsstudien eine therapeutische Überlegenheit bei der Plaque-Psoriasis gezeigt? (2 Richtige)
- a) Phosphodiesterase-4-Hemmer .....
  - b) TNF-alpha-Blocker .....
  - c) Fumarsäureestern .....
  - d) IL-23/12p40-Blockern .....
  - e) Acitretin .....

3. Zur Therapie welcher Erkrankungen sind selektive IL-23p19-Blocker neben der Systemtherapie bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis noch zugelassen? (1 Richtige)
- a) Morbus Crohn .....
  - b) Uveitis .....
  - c) Morbus Bechterew .....
  - d) Psoriasis Arthritis .....
  - e) keine weitere Zulassung .....

4. Welche Rolle spielt IL-23 in der Pathogenese der Psoriasis? (1 Richtige)
- a) Differenzierung naiver T-Lymphozyten zu Th-17-Zellen .....
  - b) Differenzierung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen .....
  - c) Proliferation und Aktivierung von Th-17-Zellen .....
  - d) Hemmung der Phosphodiesterase-4 .....
  - e) Aktivierung von eosinophilen Granulozyten .....

5. Welche Nebenwirkungen können unter selektiven IL-23p19-Blocker verstärkt auftreten? (1 Richtige)
- a) Morbus Crohn .....
  - b) Depressionen .....
  - c) Candidiasis .....
  - d) Respiratorische Infekte .....
  - e) Leberzirrhose .....

6. Welche Scores können bei der Plaque-Psoriasis erhoben werden? (3 Richtige)
- a) EASI .....
  - b) PASI .....
  - c) CLASI .....
  - d) PGA .....
  - e) DLQI .....

Anzahl der richtig beantworteten Fragen: