



Arzneimittel im Blickpunkt 46

Stand: 20. Juni 2018

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns · Verordnungsberatung@kvb.de · www.kvb.de/verordnungen

■ Überblick zu systemischen Immuntherapeutika zur Behandlung der Plaque-Psoriasis

Seit der letzten Aktualisierung der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis im Jahr 2011 hat sich auf dem Pharmamarkt einiges getan und das Behandlungsspektrum deutlich erweitert. Auf die neueren Wirkstoffe wird in der Leitlinie aktuell noch kein Bezug genommen. Aus diesem Grund möchten wir Ihnen einen Überblick über die Behandlungsalternativen zur systemischen Immuntherapie bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis geben, wobei auf die Behandlung der Psoriasis-Arthritis an dieser Stelle nicht eingegangen werden soll.

Zunächst grundsätzliche Empfehlungen zur **wirtschaftlichen Verordnungsweise**:

- Eine systemische Therapie ist ab einem PASI (Psoriasis Area and Severity Index) und/oder DLQI (Dermatology Life Quality Index) > 10 bzw. bei einem Befall von > 10% der Körperoberfläche indiziert.
- Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis sollte die Wahl des Immuntherapeutikums in Abstimmung mit einem Rheumatologen erfolgen.
- Als Firstline-Therapeutika sollten zunächst konventionelle systemische Immuntherapeutika ausgewählt werden, wie z. B. der Immunmodulator Acitretin sowie die Immunsuppressiva Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat.
- Retinoide sollten in der Monotherapie nicht eingesetzt werden. Auch eine Langzeittherapie mit oralen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen.
- Ein nicht ausreichender Therapieerfolg, Unverträglichkeiten oder das Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine konventionelle Therapie indizieren den Einsatz von Biologika. Bei der Beurteilung des Therapieansprechens gilt es, die unterschiedliche Dauer der Induktionsphase zu beachten (Fachinformation). Wird nach der Induktionsphase kein PASI von mindestens 50% erreicht, ist eine individuelle Therapieumstellung auf ein anderes Biologikum in Erwägung zu ziehen.
- Die größte Erfahrung gibt es mit den TN- α -Blockern, wobei die Wirkstoffe Infliximab und Etanercept als Biosimilars verfügbar sind und bevorzugt eingesetzt werden sollten.
- Alternativ steht die neuere Wirkstoffklasse der Interleukin-Inhibitoren zur Verfügung.

- Biologische Immunsuppressiva bergen häufig ein erhöhtes Infektions- und ggf. auch Tumorrisiko. Diese Risiken sind mit den Patienten zu besprechen.
- Vor Beginn der Therapie sollte der Impfstatus überprüft und latente chronische Infektionen ausgeschlossen werden (vgl. auch Angaben in den Fachinformationen). Um das mögliche Risiko für schwere anhaltende Lymphopenien unter der Therapie mit Fumarsäureestern zu überwachen, sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich.
- Alle Biologika sollten nur unter Aufsicht eines in der Psoriasis-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.

Nachfolgende Tabelle (ab Seite 3) soll einen Überblick zu den systemischen Therapeutika geben:

Unsere Pharmakotherapieberater stehen Ihnen – **als Mitglied der KVB** - als Ansprechpartner zur Verfügung. Sie finden unsere Berater unter <http://www.kvb.de/service/kontakt-und-Beratung/praesenzberatung/verordnungen/>. Oder Sie hinterlassen uns über das Kontaktformular unter www.kvb.de/Beratung einen Rückrufwunsch.

	Acitretin (Neotigason®)	Fumarsäureester (Fumaderm®)	Ciclosporin (Sandimmun®, Generika)	Methotrexat (Metex®, Generika)
Zulassung/ Indikation	Firstline Therapie	Firstline Therapie	Firstline Therapie	Firstline-Therapie
Wirkungsweise	Das Retinoid Acitretin normalisiert analog zu Vitamin A Wachstum und Differenzierung von Haut- und Schleimhautzellen und senkt eine erhöhte Proliferationsrate. Durch Eingriff in die Keratinbildung wird zudem die Hornschicht aufglockert und oberflächliche Zellen können leichter abgeschilfert werden. Zudem wirken Retinoide immunmodulierend und entzündungshemmend.	Fumarsäureester hemmen durch Beeinflussung im Zitronensäurezyklus die Proliferation von Keratinozyten. Die intraepidermale Infiltration der Haut mit Granulozyten und T-Helferzellen wird verringert, begleitet von einer Reduktion der Acanthose und Hyperkeratose. Durch Wirkung auf das Zytokinsekretionsmuster von T-Helferzellen erfolgt eine gesteigerte Sekretion der antiinflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10.	Das Immunsuppressivum Ciclosporin hemmt durch Eingriff in die Genregulation die Produktion von Interleukin 2 und anderer Zytokine in aktivierten T-Helfer-Zellen. Durch den Mangel an Interleukin 2 werden die Aktivierung und Proliferation weiterer T-Zellen und die Ausreifung von T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen (Killerzellen) verhindert.	Der Antimetabolit hemmt als Folsäureantagonist das Enzym Dihydrofolatreduktase (DHFR) kompetitiv und reversibel. Zudem wird durch MTX-Gabe das Enzym AICAR-Transformylase blockiert, was schließlich die Freisetzung von Adenosin, einer stark antiinflammatorisch wirksamen Substanz, fördert.
Wirkeintritt	4-8 Wochen	6 Wochen	4-8 Wochen	4-8 Wochen
Effektivität (PASI 75-Ansprechen)	nach 12 Wochen: 25–41 % (als Monotherapie nicht empfohlen)	nach 16 Wochen: 50–75 %	nach 12–16 Wochen: 50–70 %	nach 16 Wochen: 25–75 %

	Acitretin (Neotigason®)	Fumarsäureester (Fumaderm®)	Ciclosporin (Sandimmun®, Generika)	Methotrexat (Metex®, Generika)
Anmerkungen zu Kontraindikationen	<p>Absolut: Anwendung in Schwangerschaft/Stillzeit. Relativ: Diabetes mellitus, Hepato- und Nephropathien, Dyslipidämien, Spinalkanalstenose, Depressionen Cave: Teratogenität (v. a. mit Alkohol) Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vom behandelnden Arzt alle 4 Wochen ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Alkohol ist bei dieser Patientenpopulation nicht erlaubt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere gastrointestinale Erkrankungen wie Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni. ▪ Schwere Leber- und Nierenerkrankungen. ▪ Wegen des Behandlungsrisikos (Nutzen-Risiko-Relation) soll Fumarsäureester nicht bei leichten Formen der Psoriasis vulgaris, wie z. B. die umschriebene Plaque-Psoriasis oder die chronisch stationäre Plaque-Psoriasis bei einer Ausdehnung von weniger als 10 % der Körperoberfläche eingesetzt werden. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nephropathien, chron. Hepatitis B, unkontrollierte Hypertonie, Infekte, Photokarzinogenese, Stillzeit ▪ Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate des Multidrug-Efflux-Transporter P-Glycoproteins oder der Organo-Anion-Transporter-Proteine (OATP) sind und für die erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen verbunden sind, z. B. Bosentan, Dabigatran-Etexilat und Aliskiren. 	<p>Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min), Leberschaden, Erkrankungen des blutbildenden Systems, erhöhter Alkoholkonsum, schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose und HIV. Empfohlene engmaschige Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen (regelmäßig Leberfunktionsstest; Aufklärung der Patienten) <i>Vor Therapiebeginn:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild und Thrombozyten ▪ Leberenzyme (ALT [GPT], AST [GOT], AP), Bilirubin ▪ Serumalbumin ▪ Nierenretentionsparameter (ggf. mit Kreatinin-Clearance) ▪ Hepatitis-Serologie (A, B, C) ▪ ggf. Tuberkulose-Ausschluss ▪ ggf. Thorax-Röntgen

	Acitretin (Neotigason®)	Fumarsäureester (Fumaderm®)	Ciclosporin (Sandimmun®, Generika)	Methotrexat (Metex®, Generika)
Anmerkungen zu Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Stark teratogen, Xerodermie, Cheilitis, Konjunktivitis sicca, Hyperlipidämie, Veränderung der Glucosetoleranz, Effluvium, erhöhte Photosensitivität, vermindertes Dämmerungssehen, Myoarthralgien, Hyperostosen	Flush-Symptomatik, Leukozytopenie, Anstieg der Leberenzyme, Infektionen. Laborkontrollen! Methotrexat, Retinoide, Psoralene, Cyclosporine, Immunsuppressiva, Zytostatika und Medikamente mit bekanntem schädlichen Einfluss auf die Nieren dürfen nicht gleichzeitig mit Fumaderm initial/Fumaderm angewendet werden.	Die primären Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden und mit der Anwendung von Ciclosporin in Zusammenhang stehen, umfassen Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hirsutismus, Hypertonie, Diarrhö, Anorexie, Nausea und Erbrechen. Ciclosporin ist Substrat und selber Inhibitor von CYP3A4, das Multidrug-Efflux-Transporter P-Glycoproteins und organische Anionen transportierende Polypeptide (OATP). Häufige Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen. Erhöhtes Risiko Malignome und Infektionen.	<i>Häufig:</i> Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie <i>Gelegentlich:</i> Panzytopenie, Störungen der Hämatopoese <i>Selten:</i> Megaloblastare Anämien <i>Sehr selten:</i> Agranulozytose, schwere Verläufe von Knochenmarksdepression, aplastische Anämie, interstitiellen Alveolitis/ Pneumonitis

	Acitretin (Neotigason®)	Fumarsäureester (Fumaderm®)	Ciclosporin (Sandimmun®, Generika)	Methotrexat (Metex®, Generika)
Impfungen	Keine Angaben in der Fachinformation.	Keine Angaben in der Fachinformation.	Während der Behandlung mit Ciclosporin können Impfungen weniger wirksam sein. Eine Anwendung von lebend-tatuierten Impfstoffen sollte vermieden werden.	Während einer Therapie mit Methotrexat sollen keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen durchgeführt werden.
Dosierung	Maximal 12 Wochen, 25-50 mg täglich p. o	Fumaderm initial: 6 x 120/87/5/3 mg täglich p. o. Fumaderm max. 3 x 2 Tabletten täglich p. o.	2,5 mg / kg / d p.o.	Max. 25 mg / Woche s.c., i.m., i.v.
Kosten pro Jahr¹	529,92 € (12 Wochen, 50 mg täglich, Apothekenverkaufspreis (AVK))	6835 € Erhaltungsdosis (AVK)	70 kg 2420 € (365 Tage, generisch)	Erhaltungsdosis von 15 mg /Woche: 910 € (52 Wochen, generisch)

¹ Lauer-Taxe Stand: September 2017

Auf das seit 1. Oktober 2017 verfügbare Dimethyl fumarat-haltige Arzneimittel Skilarence® soll an dieser Stelle nun nicht gesondert eingegangen werden. In der nur 16 Wochen andauernden Studie war die Ansprechrate im PASI 75 von 37,5 % numerisch unter dem von Fumaderm (40,3%; Nicht-Unterlegenheit wurde somit gezeigt). Die Kosten in der Erhaltungstherapie (max. 720 mg / d) liegen aktuell (Lauer Taxe 1. Oktober 2017) bei 6.225 €.

	Adalimumab (Humira®)	Etanercept (Enbrel®, Biosimilars (Benepali®, Erelzi®))	Infliximab (Remicade®, Biosimilars (Flixabi®, Remsima®, Inflectra®))	Apremilast (Otezla®)
Zulassung/ Indikation	Firstline, Secondline, PA	Secondline, PA	Secondline, PA	Secondline
Wirkungsweise	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erster vollständig humaner Antikörper. ▪ Bindet spezifisch an TNF-α und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es sowohl lösliches als auch membranständiges TNF-α blockiert. ▪ Beeinflusst dadurch biologische Reaktionen, die durch TNF-α ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen. 	Fusionsprotein, bei dem zwei rekombinante TNF-Rezeptormoleküle mit dem Fc-Anteil von humanem IgG1 gekoppelt sind. Es bindet und neutralisiert als kompetitiver Inhibitor sowohl TNF- α als auch TNF- β /Lymphotoxin- β (LT- β), so dass die beiden Zytokine nicht mehr an die zellständigen TNF- und LT-Rezeptoren binden können. Hierdurch werden Entzündungsprozesse und Krankheitsprogression blockiert	Der chimäre (Maus/Mensch) gegen TNF- α gerichtete monoklonale IgG1-Antikörper bindet sowohl lösliches als auch membranständiges TNF- α . Neben der nachweisbaren Reduktion von TNF- α kommt es auch zu einer Verminderung der erhöhten Akut-Phase-Proteine im Serum (CRP, Fibrinogen u. a.). Gegen die murinen Anteile des Moleküls besteht die Gefahr der Antikörperbildung und eine abnehmende Wirkung bei Monotherapie. Daher ist die Behandlung nur in Kombination mit MTX zugelassen).	Als oraler niedermolekularer Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor, wirkt Apremilast intrazellulär durch Modulation von pro- und antiinflammatorischer Mediatoren. Von diesen wird angenommen, dass sie am Krankheitsgeschehen der Psoriasis (und Psoriasis-Arthritis) beteiligt sind.
Wirkeintritt	4-8 Wochen	6-8 Wochen	1-2 Wochen	2-4 Wochen
Effektivität (PASI 75-Ansprechen)	60 %	50 %	80 %	Nach 16 Wochen ca. 30 %

	Adalimumab (Humira®)	Etanercept (Enbrel®, Biosimilars (Benepali®, Erelzi®))	Infliximab (Remicade®, Biosimilars (Flixabi®, Remsima®, Inflectra®))	Apremilast (Otezla®)
<p>Anmerkungen zu Kontraindikationen und Nebenwirkungen</p>	<p>Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektionskrankheit/Pneumonie Keine Verordnung bei aktiven bakteriellen Infektionen, aktiver Tuberkulose, aktivem Herpes Zoster sowie aktiven lebensbedrohlichen Pilzinfektionen, schweren bakteriellen oder viralen Infekten der oberen Atemwege und nicht abgeheilten Hautulcera. ▪ Hämatologisch/onkologisch Vorsicht bei Vorliegen von Lymphomen, lymphoproliferativen Erkrankungen und anderen Tumoren (fünf Jahre Karenz). Kein Einsatz bei mehr als fünf Jahre lang behandelten lymphoproliferativen Syndromen. ▪ Kardiopulmonal Kein Einsatz bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion < 50 %. Größte Vorsicht bei interstitiellen Lungenerkrankungen. <ul style="list-style-type: none"> - Hepatologisch: Kein Einsatz bei akuter viraler Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion. - Neurologisch: Kein Einsatz bei multipler Sklerose oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen. - Schwangerschaft und Stillzeit: Kein Einsatz von biologischen systemischen Immuntherapeutika während einer geplanten oder laufenden Schwangerschaft und während der Stillzeit. <p>UAW: Infusionsreaktionen, schwere Infektionen, Autoimmunphänomene</p>			<p>Kontraindikation bei bestehender Schwangerschaft. Apremilast ist mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen, wie Schlaflosigkeit und Depression, assoziiert (incl. Fällen von Suizidgedanken & suizidalem Verhalten). Die Anwendung starker CYP3A4-Enzyminduktoren (z.B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) zusammen mit Apremilast wird nicht empfohlen.</p> <p>UAW: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (GIT) einschließlich Diarrhoe (15,7 %) und Übelkeit (13,9 %), Infektionen der oberen Atemwege (8,4 %), Kopfschmerz</p>

	Adalimumab (Humira®)	Etanercept (Enbrel®, Biosimilars (Benepali®, Erelzi®))	Infliximab (Remicade®, Biosimilars (Flixabi®, Remsima®))	Apremilast (Otezla®)
Impfungen	Die gleichzeitige Gabe von Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen. In Abhängigkeit der HWZ sollen die TNF- α -Blocker 8 Wochen vor der Impfung abgesetzt und 2 Wochen danach wieder eingesetzt werden.			Keine Angaben in der Fachinformation.
Dosierung	40 mg alle 2 Wochen s. c. Bei Nichtansprechen Woche 16 Therapie sorgfältig überprüfen; bei unzureichendem Ansprechen wird ggf. eine Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich empfohlen	Erhaltungstherapie 1-mal wöchentlich 50 mg. Maximale Behandlungsdauer mit Etanercept bis zum Erreichen der Remission für bis zu 24 Wochen Für einige erwachsene Patienten kann eine Fortführung der Therapie über 24 Wochen hinaus angebracht sein. Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden.	In Kombination mit MTX; 5 mg / kg i.v.; Initialdosis und in Wochen 2 und 6, danach alle 8 Wochen.	30 mg zweimal täglich p. o.
Kosten pro Jahr²	AVK: 52 Wochen Erhaltungstherapie: 22.669 €	AVK: 24 Wochen 50 mg /w s. c. Original: 10.463 € Biosimilar: 8.463 €	AVK Kosten/ mg (Original): 9,35 € AVK Kosten/ mg (Biosimilar, Inflectra (günstigstes)): 7,01 € Bsp.: 70 kg Patient, 52 Wochen Erhaltungstherapie (ohne MTX), milligramm-genaue Kosten Original (FAM): 23.405 € Biosimilar: 17.175 €	Erstattungsbetrag: 12.080 € pro Jahr (365d) (Frühe Nutzenbewertung: Kein Zusatznutzen im Vergleich zu TNF- α)

² Lauer-Taxe Stand: September 2017

	Ustekinumab (Stelara®)	Secukinumab (Cosentyx®)	Ixekizumab (Taltz®)
Zulassung/ Indikation	Secondline, PA	Firstline, Secondline, PA	Firstline, Secondline, PA
Wirkungsweise	Bei Ustekinumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG1κ-Antikörper, der die Aktivität von Interleukin(IL)-12 und IL-23 hemmt. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an der p40-Proteinuntereinheit beider Interleukine, welche daran gehindert werden, sich an ihr IL-12Rβ1-Rezeptorprotein (exprimiert auf der Oberfläche von T-Zellen) zu heften. Diese sind bei der Psoriasis überexprimiert und führen über eine vermehrte T-Zell-Aktivierung zu gesteigerter Sekretion inflammatorischer Zytokine (TNF-α, IFN-γ, IL-17, IL-22). Die Immunzellaktivierung wird blockiert und Entzündungsreaktion unterbrochen.	Als Interleukin-Inhibitor (IL 17) ist Secukinumab ein vollständig humaner monoklonaler IgG1/κ-Antikörper, der selektiv an das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert. Daraus resultiert die Hemmung der Ausschüttung von u. a. proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen. IL-17A ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das an normalen Entzündungs- und Immunantworten beteiligt ist und spielt u. a. bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis, und zwar aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten, eine Rolle.	Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG 4-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an Interleukin 17A (sowohl IL-17A als auch IL-17 A/F) bindet. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen wurden mit der Pathogenese von Psoriasis in Verbindung gebracht und zwar aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten. Die Neutralisierung von IL-17A durch Ixekizumab hemmt diese Prozesse. Ixekizumab bindet nicht an die Liganden IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E oder IL-17F.
Wirkeintritt	6-12 Wochen	3 - 8 Wochen	2 - 8 Wochen
Effektivität (PASI 75-Ansprechen)	70 %	67-81 %	76-89 %
Anmerkungen zu Kontraindikationen	Als Kontraindikation werden klinisch relevante Infektionen (z. B. Tuberkulose) angegeben.	Kontraindiziert ist die Gabe von Secukinumab bei Vorliegen von klinisch relevanten Infektionen (z. B. Tuberkulose).	Kontraindiziert ist die Gabe von Ixekizumab bei Vorliegen von klinisch relevanten Infektionen (z. B. Tuberkulose).

	Ustekinumab (Stelara®)	Secukinumab (Cosentyx®)	Ixekizumab (Taltz®)
Anmerkungen zu Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	<p>Immunsuppressiva wie Ustekinumab haben das Potenzial, das Risiko von malignen Tumoren zu erhöhen. Einige Patienten, die Stelara® in klinischen Studien erhielten, entwickelten kutane und nicht kutane maligne Tumoren.</p> <p><u>UAW:</u> Infektionen der oberen Atemwege, Herpes Zoster, Pruritus, Müdigkeit, Kopfschmerzen.</p> <p>Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Gabe von Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie vor.</p>	<p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx® in Kombination mit Immunsuppressiva (einschließlich Biologika) oder einer Phototherapie wurden in Psoriasis-Studien nicht untersucht. Auch auf Wechselwirkungen hin wurde nicht untersucht, was ein enges Monitoring bei Co-medikation mit auf CYP 450 wirkende Arzneimittel erforderlich macht</p> <p><u>UAW:</u> Infektion der oberen Atemwege, oraler Herpes, Candida, Neutropenie, Diarrhö.</p>	<p>Es wurden keine In-vivo-Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Ebenso wurde die Sicherheit von Taltz® in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder mit einer Phototherapie nicht untersucht.</p> <p><u>UAW:</u> Erhöhte Infektionsraten (z. B. Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen), Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen. Es wurden Fälle einer Neuerkrankung oder einer Exazerbation von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet. Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist Vorsicht geboten und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.</p>
Impfungen	Keine gleichzeitige Gabe von Lebendimpfstoffen (Absetzten 15 Wochen vor, Wieder-Einsetzten 2 Wochen nach der Impfung). Tot-Impfstoffe können während der Behandlung gegeben werden	Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Cosentyx® angewendet werden.	Taltz® sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden.
Dosierung	<p>Erhaltungsdosis: < 100 kg 45 mg / 12 Wochen s. c.</p> <p>Bei Patienten, die innerhalb von 28 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, soll erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.</p>	<p>Initialdosis: 300 mg in den Wochen 0, 1, 2 und 3 s. c.; Erhaltungsdosis: 300 mg / Monat ab Woche 4 s. c.</p> <p>Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte das Absetzen der Therapie erwogen werden.</p>	<p>Initialdosis: 160 mg in den Wochen 0, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 s. c.; Erhaltungsdosis: 80 mg alle 4 Wochen s. c.</p> <p>Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden</p>

	Ustekinumab (Stelara®)	Secukinumab (Cosentyx®)	Ixekizumab (Taltz®)
Kosten pro Jahr³	21.759 € (Apothekenverkaufspreis (AVK), Erhaltungsdosis 52 Wochen)	21.946,60 € (Erhaltungsdosis über 52 Wochen, Erstattungsbetrag ⁴)	52 Wochen Erhaltungsdosis: 18.094,57 € (AVK)

Einen Überblick über einige Zulassungsstudien zur Wirksamkeit finden Sie zudem auf Seiten der KBV unter folgendem Link

http://www.kbv.de/html/wirkstoff_aktuell_4534.php#glossar2951

³ Lauer-Taxe Stand: Juni 2018

⁴ G-BA Nutzenbewertung: Zusatznutzen bei den Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Insbesondere zeigt sich der Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei mit Biologika vorbehandelten Patienten. Anerkennung bundesweite Praxisbesonderheit; Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO zum 1. März 2017.

Auf die drei Wirkstoff-Vertreter der Interleukin-Inhibitoren Secukinumab (Cosentyx®), Ixekizumab (Taltz®) und Brodalumab (Kyntheum®) gehen wir an dieser Stelle ein wenig näher ein.

Secukinumab (Cosentyx®)

Sie sehen nachfolgend zusammengefasst die Ergebnisse der beiden zulassungsrelevanten Studien mit einem aktiven Komparator (FIXTURE (Etanercept) und CLEAR- Studie (Ustekinumab)).

Bei der FIXTURE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppen Phase III Studie, welche auf Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Etanercept angelegt war.

Knapp 2/3 der 1306 eingeschlossenen Patienten waren mit einer systemischen Therapie vorbehandelt, knapp 14 % davon mit einem Biologikum. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 52 Wochen.

Ergebnis des primären Endpunktes PASI 75:

FIXTURE		Woche 12				Woche 16			Woche 52		
		Pla- cebo	Secuk. 150mg	Secuk. 300mg	Etan.	Secuk. 150mg	Secuk. 300mg	Etan.	Secuk. 150mg	Secuk. 300mg	Etan.
	N	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
	PASI 75 (%)	4,9	67,0	77,1	44,0	75,5	86,7	58,5	65,7	78,6	55,4

Die CLEAR-Studie war eine doppelblinde, randomisierte, Parallelgruppen Phase IIIb Überlegenheitsstudie zu Ustekinumab über 52 Wochen. Knapp 15 % der 676 randomisierten Teilnehmer hatten zuvor bereits ein Biologikum erhalten, bei gut 10 % hatte die Biologika-Therapie versagt. Insgesamt waren knapp 2/3 mit einer systemischen Therapie vorbehandelt. Im primären Endpunkt PASI-90 zeigte sich nach 16 Wochen die signifikante Überlegenheit zu Ustekinumab, die bis zum Zeitpunkt nach 52 Wochen anhielt.

Im Anschluss sehen Sie das Ergebnis im PASI-75-Ansprechen, einem sekundären Endpunkt:

CLEAR		Woche 4		Woche 16		Woche 24		Woche 52	
		Secuk.	Ustek.	Secuk.	Ustek.	Secuk.	Ustek.	Secuk.	Ustek.
	N	334	335	334	335	334	335	334	335
	PASI 75 (%)	50,0	20,6	93,1	82,7	92,5	83,6	91,6	78,2

Bezüglich der Lebensqualität war ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab ersichtlich. Nach 52 Wochen weisen 71,6 % der Secukinumab und 59 % der Ustekinumab Patienten einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) 0/1 auf.

Zusammenfassend erwies sich Secukinumab sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorhergehende systemische Therapie, bei Biologika/TNF α Antagonisten naiven als auch erfahrenen sowie Therapieversagern auf Biologika/TNF α Blockern als wirksam.

Die Nutzenbewertung 2015 ergab einen *Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen* gegenüber Ustekinumab in der Secondline-Therapie bei mit Biologika vorbehandelten Patienten (Patientengruppe B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.)

In einem neuen Bewertungsverfahren (nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO) für die Erstlinientherapie im Vergleich zu Fumarsäure gesteht das IQWiG in seiner Nutzenbewertung einen *Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen* zu. Der G-BA bestätigt diese Bewertung aktuell in seinem Beschluss.

Hierfür wurde eine 24-wöchige nicht verblindete multizentrische Studie (PRIME) herangezogen, für die 202 Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten, randomisiert wurden. Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte verblindet. 200 Patienten hatten mindestens eine Studienmedikation erhalten. Im primären Endpunkt PASI-75-Ansprechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab: 89,5 % vs. 33,7 % (Odds Ratio 16,61; 95 % Konfidenzintervall (KI) 7, 19; 35, 40).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen traten unter Fumarsäureestern in 33,0 %, bei Secukinumab lediglich in 1,9 % der Fälle auf.

Ixekizumab (Taltz®)

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in drei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten bzw. auch aktiv kontrollierten nicht-Unterlegenheits-Phase-III-Studien bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie in Frage kamen (UNCOVER-1, UNCOVER-2 und UNCOVER-3).

In der Uncover-1 Studie waren ca. 45 % mit Phototherapie, knapp über 50 % mit einer systemischen Therapie, 40 % mit Biologicals vorbehandelt. Ähnliche Vortherapien gab es in der Uncover-2 Studie, jedoch war nur ein Viertel der Patienten mit Biologika vorbehandelt. In der Uncover-3 Studie schließlich gab es insgesamt mehr therapienaive Patienten (40 % Phototherapie, 45 % systemische Therapie, 15 % Biologicals). Ixekizumab erwies sich bereits in Woche 2 als wirksam.

Die anschließende Tabelle zeigt die signifikant besseren Ergebnisse für das PASI-75-Ansprechen im Vergleich zu Placebo bzw. Etanercept.

		Woche 12				Woche 60 (UNCOVER 1 und 2)			
		Placebo	Ixek. 80 mg/ 4 Wo.	Ixek. 80 mg/ 2 Wo.		Pla- cebo/ 4 Wo.	Pla- cebo/ 2 Wo.	Ixek. 80 mg 4 Wo.	Ixek. 80 mg/ 2 Wo.
UNCOVER-1	N	431	432	433		191	211	195	221
	PASI 75 (%)	3,9	82,6	89,1		7,9	9,0	74,4	83,3
UNCOVER-2		Placebo	Ixek. 80mg / 4 Wo.	Ixek. 80mg / 2 Wo.	Etan. 2x/Wo.				
	N	168	347	351	358				
	PASI 75 (%)	2,4	77,5	89,7	41,6				
UNCOVER-3		Placebo	Ixek. 80mg/ 4 Wo.	Ixek. 80mg/ 2 Wo.	Etan. 2x/Wo.				
	N	193	386	395	382				
	PASI 75 (%)	7,3	84,2	87,3	53,4				

Anhand der mittleren Reduktion gegenüber dem Ausgangswert im DQLI konnte eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den mit Ixekizumab (- 9,6 (alle 4 Wochen) - 10,2 (alle 2 Wochen)) im Vergleich zu Etanercept (- 8) behandelten Patienten nachgewiesen werden.

Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Der G-BA stuft diesen Zusatznutzen auf *gering* herab. Im Gegensatz zum IQWiG sieht der G-BA aber auch in der Patientenpopulation, die für eine systemische Therapie in Frage kommt, im Vergleich zu Fumarsäure, Ciclosporin oder MTX einen *Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen*.

In der kürzlich publizierten Interimsanalyse (die Studie läuft noch und ist auf 52 Wochen angelegt) der IXORA-S Studie zeigt Ixekizumab eine statistisch signifikant verbesserte Wirkung im Vergleich zu Ustekinumab. Für die 52 Wochen laufende multizentrische, kontrollierte, doppelblinde, Phase-III-Parallelgruppen-Studie wurden insgesamt 355 Patienten gescreent und schließlich 302 randomisiert. (Ixekizumab N=136, Ustekinumab N=166). 92 % der Patienten waren systemisch, knapp 15 % mit Biologika vorbehandelt. Die Studie war in einem ersten Schritt auf Nicht- Unterlegenheit, im zweiten dann auf Überlegenheit gepowert.

Im primären Endpunkt PASI-90 zeigt sich ein statistisch signifikantes verbessertes Ansprechen für Ixekizumab.

Um die Vergleichbarkeit darzustellen, finden Sie in der nachfolgenden Tabelle der Einheitlichkeit halber das Ergebnis eines sekundären Endpunktes, das PASI-75-Ansprechen:

IXORA-S	Woche 4		Woche 24	
	Ustekinumab	Ixekizumab	Ustekinumab	Ixekizumab
	136	166	136	166
PASI 75 (%)	68,7	88,2	81,9	91,2
DLQI (0, 1)	44,6	61,0	53,0	66,2

„Die kurze Beobachtungsdauer von 24 Wochen für eine Erkrankung mit typischerweise schwankenden, undulierenden Verläufen ist aber unbefriedigend“, so die AkdÄ in ihrer Stellungnahme. „Wegen der bisher begrenzten Beobachtungsdauer und im Hinblick auf den undulierenden Krankheitsverlauf der Plaque-Psoriasis sollten weitere Daten zur Effektivität und Sicherheit von Ixekizumab vorgelegt werden.“

Die von der EMA im Rahmen des Risiko-Management-Plans geforderten Informationen hinsichtlich möglicher Risiken von malignen Erkrankungen, CED, Infektionen und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch von der FDA im Rahmen von post-marketing Studien gefordert. Die Ergebnisse werden Ende der 2020er Jahre erwartet.

Brodalumab (Kyntheum®)

Seit dem 1. September 2017 ist mit Brodalumab ein IL-17-Rezeptor-A-Antikörper auf dem deutschen Markt verfügbar.

Hier lohnt sich zunächst ein kurzer Blick auf die Entwicklungsgeschichte: Während des gesamten Studienprogramms kam es zu sechs Selbsttötungsdelikten und weiteren 13 suizidalen Handlungen. In den USA wurde daher die Zulassung auf die Zweitlinientherapie begrenzt. Der pharmazeutische Hersteller Amgen, welcher den Wirkstoff ursprünglich in Zusammenarbeit mit Astra Zeneca entwickelte, zog sich aus dem Verfahren zurück. Schließlich hat LEO Pharma die Lizenz nun übernommen und vermarktet das Arzneimittel in Deutschland und Europa.

Ein zweiter Blick gilt dem Studienprogramm.

An den drei pivotalen Zulassungsstudien haben insgesamt 4.373 Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis teilgenommen, die nur unzureichend auf eine lokale Therapie angesprochen hatten. Alle Patienten waren deshalb Kandidaten für eine systemische Therapie oder eine Phototherapie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem PASI Ausgangsscore größer 12.

Insgesamt unterscheiden sich die Studien nicht großartig von den drei Konkurrenten.

In der AMAGINE-1-Studie wurde Brodalumab in den zwei Dosierungen (210 mg oder 140 mg alle zwei Wochen subkutan) mit Placebo verglichen. Nach zwölf Wochen war es bei

83 % (210 mg-Dosis) und bei 60 % (140 mg-Dosis) zu einem Rückgang im PASI-Score um 75 % gekommen (PASI-75). In der Placebo-Gruppe wurde dieses Ziel nur von 3 % der Patienten erreicht. Eine nahezu bis vollständige Abheilung („sPGA success“) wurde unter den beiden Dosierungen bei 76 % beziehungsweise 54 % erreicht gegenüber 1 % in der Placebo-Gruppe. Im Vergleich zu Ustekinumab zeigte sich in den Studien AMAGINE 2 und 3 nach 12 Wochen ein signifikanter Vorteil für Brodalumab 210 mg im PASI-75-Ansprechen.

	AMAGINE 2				AMAGINE 3			
	Placebo	Ustek.	Brodal. 140	Brodal. 210	Placebo	Ustek.	Brodal. 140	Brodal. 210
N	300	309	610	612	19	217	435	531
PASI 75	8	70	67	86	6	69	69	85
sPGA* 0 oder 1	4	61	58	79	4	57	60	80

*) standardisierte globale Einschätzung des Arztes) 0 oder 1 (fast reine Haut)

Der anhaltende Effekt nach 52 Wochen wurde lediglich anhand des sPGA Wertes belegt.

	AMAGINE 2				AMAGINE 3			
	Brodal. 140 alle 8 Wo- chen	Brodal. 140 alle 4 Wo- chen	Brodal. 140 alle 2 Wo- chen	Brodal. 210 alle 2 Wo- chen	Brodal 140 alle 8 Wo- chen	Brodal. 140 alle 4 Wo- chen.	Brodal. 140 alle 2 Wo- chen	Brodal. 210 alle 2 Wo- chen
N	168	335	337	334	174	341	343	342
sPGA 0 oder1	8	30	144	209	10	53	154	208

Wie bei allen IL-17-Antikörpern ist die Gabe von Brodalumab mit einer erhöhten Infektionsgefahr verbunden.

Eine ungewöhnliche Nebenwirkung ist ein möglicherweise erhöhtes Risiko von Suiziden. In den drei Studien nahmen sich insgesamt vier Patienten das Leben. Die FDA warnt in einem umrahmten Warnhinweis vor dem Risiko. Das Medikament darf nur im Rahmen einer „Risk Evaluation and Mitigation Strategy“ (REMS) an die Patienten abgegeben werden.

Patienten und Angehörige sind darauf hinzuweisen, auf ein Auftreten oder eine Verschlechterung von Depressionen, Suizidgedanken, Angst oder anderen Stimmungsschwankungen zu achten und ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, falls dies eintritt.

Das weitere Spektrum der Kontraindikationen und UAW ähnelt dem der anderen IL-17-A-Antikörper (detaillierte Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation).

Die empfohlene Dosis beträgt 210 mg und wird initial in Woche 0, 1 und 2 subkutan verabreicht. Danach erfolgt die Gabe alle 2 Wochen.

Aktuell betragen die Behandlungskosten für 52 Wochen Erhaltungstherapie 24.646 € (AVK).

Fazit: Insgesamt kann man feststellen, dass sich die IL-Inhibitoren grundsätzlich nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Bis zum Vorliegen der Nutzenbewertungen empfehlen wir Ihnen bei medizinischer Notwendigkeit nach Abwägung der einzelnen Vorzüge und Nachteile (Beachtung der Fachinformation) ein wirtschaftliches Arzneimittel auszuwählen.

Bald wird es weiteren Zuwachs in dieser Familie geben. Für den IL-23-Antikörper Guselkumab liegt bereits das positive Votum der europäischen Zulassungsbehörde vor und wartet auf die Zustimmung der Kommission.

Referenzangaben:

Blauvelt A et al: Secukinumab is superior to Ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J Am Acad Dermatol 76(1) (2016)

EPAR Secukinumab download unter www.ema.europa.eu/ema/

EPAR Ixekizumab download unter www.ema.europa.eu/ema/

EPAR Kyntheum download unter www.ema.europa.eu/ema/

Fachinformation Taltz® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Cosentyx® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Remsima® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Benepali® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Humira® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Otezla® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Metex® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Sandimmun® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Fumaderm® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Neotigason® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Stelara® download unter www.fachinfo.de

Fachinformation Kyntheum® download unter www.fachinfo.de

Gordon et al.: Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. NEJM 375 (2016)

KBV Wirkstoff aktuell Systemische Immuntherapeutika bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (06/2014) download unter www.kbv.de

KBV Wirkstoff aktuell Apremilast download unter www.kbv.de

Lauer-Taxe: FAM Texte zu den einzelnen Präparaten

Langley et al.: Secukinumab in Plaque Psoriasis - Results of Two Phase 3 Trials. NEJM 371 (2014)

Lebwohl M et al: Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. NEJM 373; 14 (2017)

Nast et al.: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris EDF in cooperation with EADV and IPC. Update 2015

Nutzenbewertung Cosentyx® unter www.g-ba.de

Nutzenbewertung Taltz® unter www.g-ba.de

Reich K. et al: Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a Phase 3 study. Br J Dermatology (2017)