

Jahrgang 41

Nummer 7/2019

**Drei Interleukin-23-Antagonisten** (E. Gysling) ..... 25

Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab sind drei selektive Interleukin-23-Antagonisten, die zur Behandlung einer Plaque-Psoriasis verwendet werden können, bei der andere Therapien versagt haben oder kontraindiziert sind. Diese Medikamente sind alle viel wirksamer als Placebo; auch im Vergleich mit anderen Biologika haben sie sich als überlegen erwiesen. Es handelt sich aber um sehr teure Medikamente, die bisher nicht kontrolliert mit älteren Therapien verglichen worden sind.

**Zu viele und zu wenig Medikamente** (E. Gysling) ..... 28

## Synopsis

### Drei Interleukin-23-Antagonisten

#### Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab

E. Gysling

In der Schweiz stehen jetzt drei selektive Interleukin-23-Antagonisten (IL-23-Blocker) zur Verfügung, die alle zur Behandlung einer Plaque-Psoriasis dienen können, die nicht adäquat mit anderen systemischen Therapien oder einer Psoralen-Ultraviolett-A-Therapie (PUVA) behandelbar ist.

Interleukine (IL) sind Zytokine mit verschiedenartigen Funktionen, wobei einige davon eine bedeutsame Rolle bei der Psoriasis spielen. Bisher wurden in erster Linie IL-12, IL-17A und IL-23 untersucht. Zwei Untereinheiten von IL-23 (p19 und p40) sind in psoriatischen Läsionen überexprimiert. Antikörper, die sich an diese Untereinheiten binden, hemmen die Freisetzung von Zytokinen, die zu entzündlichen Veränderungen führen. Daraus resultiert dann eine Abnahme der Epidermisdicke und der Infiltration mit Entzündungszellen. IL-23-Blocker gelten als besonders wirksame Psoriasis-Therapeutika.

#### Gemeinsame Eigenschaften der IL-23-Antagonisten

Guselkumab (Tremfya®), Risankizumab (Skyrizi®) und Tildrakizumab (Ilumetri®) sind humanisierte monoklonale IgG1-Antikörper, die sich an die Untereinheit p19 von IL-23 binden. Sie sind alle zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassen, sofern diese ungenügend auf andere systemische Therapien oder eine PUVA-Therapie angesprochen hat bzw. diese Therapien kontraindiziert oder nicht verträglich sind.

### Guselkumab

#### Pharmakokinetik

Guselkumab wird subkutan injiziert und erreicht so nach etwa 5 Tagen maximale Plasmaspiegel. Es wird zu etwa 50% bioverfügbar. Wie andere Proteine wird es zu kleineren Peptiden und Aminosäuren abgebaut. Seine Halbwertszeit beträgt 15 bis 18 Tage.<sup>1</sup>

#### Klinische Studien

Guselkumab wurde in den Studien meistens zuerst zweimal im Abstand von 4 Wochen und anschliessend alle 8 Wochen in einer Dosis von 100 mg verabreicht; generell wurden Erwachsene behandelt, die eine Psoriasis mittlerer bis starker Ausprägung hatten. Es handelte sich jedoch *nicht* um Personen, bei denen sich eine andere systemische Behandlung oder eine PUVA-Therapie als unwirksam erwiesen hatte. Die Wirksamkeit von Guselkumab ist in vier grossen Phase-III-Studien dokumentiert worden.

In der doppelblinden *VOYAGE-1-Studie* wurde für 16 Wochen bei 837 Personen ein Vergleich mit *Placebo* und für 48 Wochen mit *Adalimumab* (Humira® u.a.), einem Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Hemmer (TNF-alpha-Hemmer), durchgeführt. Eine Abnahme des PASI-Wertes um  $\geq 90\%$  («PASI 90») und der IGA war nach 16 Wochen unter Guselkumab signifikant häufiger als unter *Placebo* (Abkürzungen: siehe Tabelle 1, Seite 26). Auch im Vergleich mit *Adalimumab* wurden mit Guselkumab nach 16, 24 und 48 Wochen weit bessere PASI- und IGA-Werte erreicht.<sup>2</sup> Auch in der *VOYAGE-2-Studie* wurde Guselkumab mit *Adalimumab* (und *Placebo*) verglichen: insgesamt 992 Personen wurden gemäss einem dreiphasigen Schema (16 Wochen *Placebo*-Vergleich der beiden Medikamente – 12 Wochen *Placebo*-Crossover-Phase – 20 Wochen Entzug/erneute Verabreichung) behandelt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Guselkumab mit Vorteil kontinuierlich gegeben wird und auch bei Personen wirkt, die nicht auf *Adalimumab* angesprochen haben.<sup>3</sup>

871 Personen wurden in der *NAVIGATE-Studie* doppelblind mit Guselkumab oder mit dem IL-12/23-Antagonisten *Ustekinumab*