



**Fortbildungsveranstaltung der AKdÄ**  
im Kooperation mit der  
**Kassenärztlichen Vereinigung und**  
**der Ärztekammer Hamburg**

Hamburg, 28. April 2018

# **Neue Arzneimittel 2017/18**

---

Hans Wille

Institut für Klinische Pharmakologie  
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Bremen  
[www.pharmakologie-bremen.de](http://www.pharmakologie-bremen.de)

# potentielle Interessenskonflikte

---

- **Kooperationsverträge mit KV-Bremen (institutionell)**
- **Kooperationsverträge mit gesetzlichen Krankenkassen in Bremen (institutionell)**
- **externer Sachverständiger und Reviewer beim IQWiG für verschiedene Arzneimittel-Bewertungen (institutionell)**
- **Reisekosten und persönliche Honorare für Vorträge bei Ärztekammern, Ärztevereinen, Facharzt-Verbänden, Fortbildungsakademien**
- **Redaktionsmitglied beim „arznei-telegramm“**
- **ordentliches Mitglied der AKdÄ**

# Zahl der Neueinführungen seit 2001

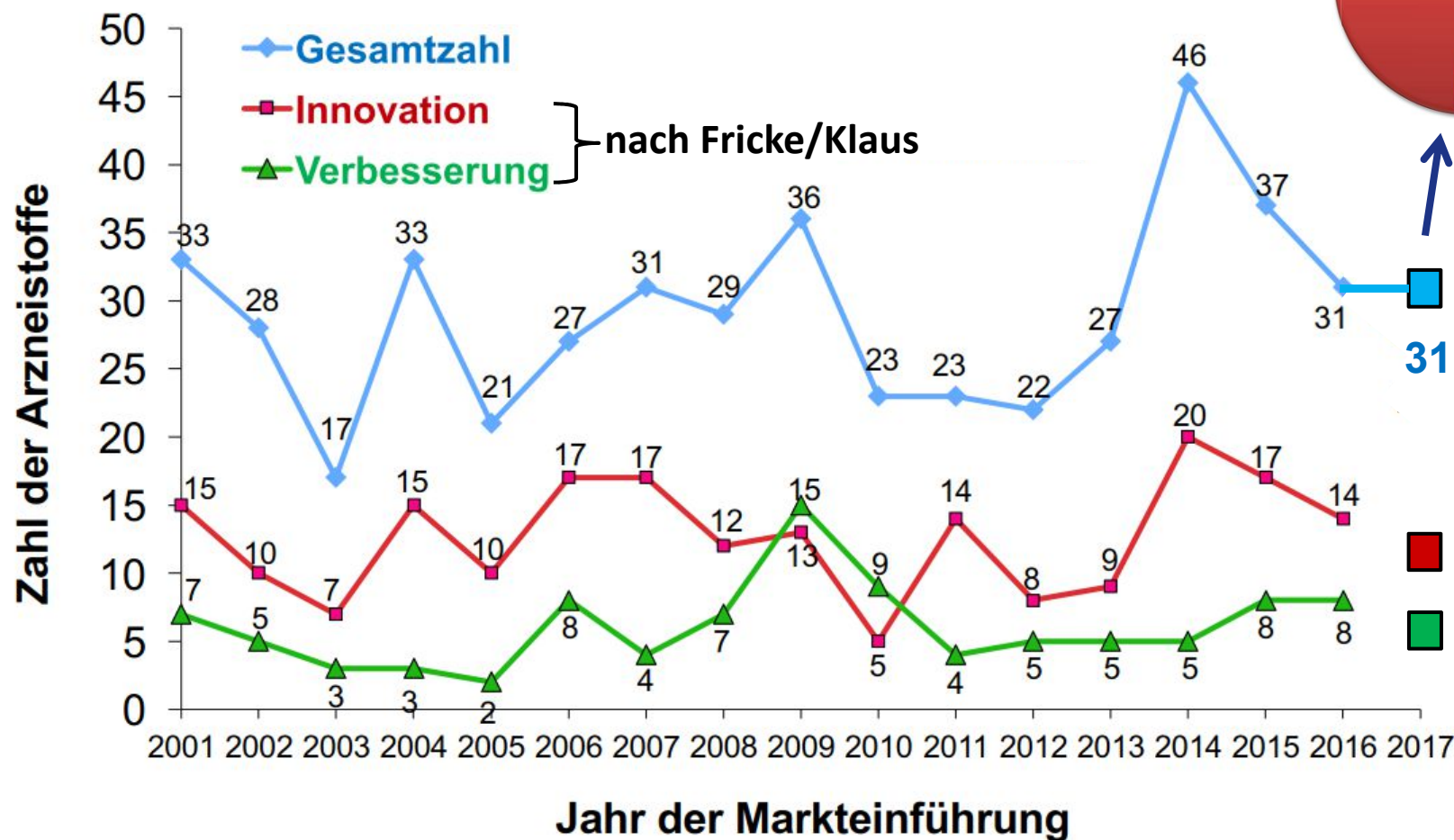
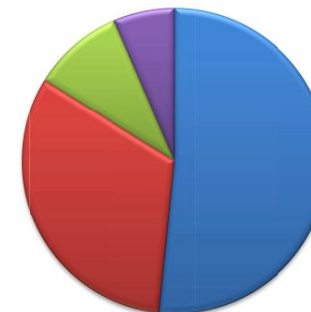
## – 31 im Jahr 2017

**AMNOG**

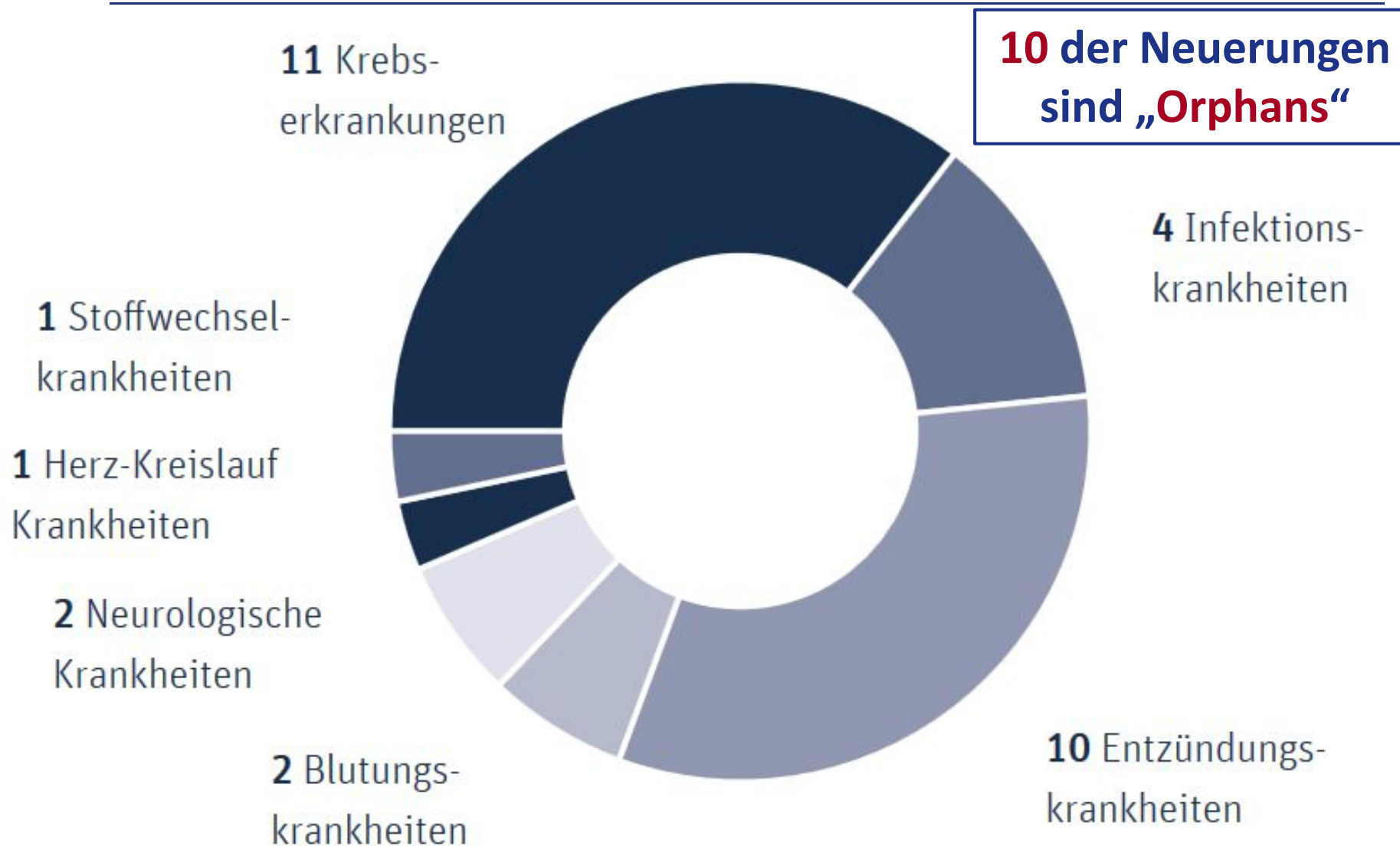
16 mit Zusatznutzen

10 ohne Zusatznutzen

3 nicht / 2 noch nicht bewertet



## Verteilung der 31 Neuerungen aus 2017 auf Indikationsbereiche



# neu zugelassene Wirkstoffe 2017

(O = „Orphan“ Drug im ff.)

Wirkstoff	Produkt	Hersteller	Indikation	Zulassung
Alectinib	Alecensa	Roche	NSCLC, fortg.	5/2017
Atezolizumab	Tecentriq	Roche	Urothel-Ca, NSCLC	10/2017
Avelumab; O	Bavencio	Merck, Serono	Merkelzell-Ca	10/2017
Avibactam / Ceftazidim	Zavicefta	Pfizer	Bauch-, Harnwegs-Infekt., nosokom. Pneumonie	2/2017
Baricitinib	Olumiant	Lilly	Rheumatoide Arthritis	4/2017
Brodalumab	Kyntheum	Leo Pharma	Plaque-Psoriasis	9/2017
Cenegermin; O	Oxervate	Dompé far- maceutici	Neurotrophe Keratitis	11/2017
Cerliponase $\alpha$ ; O	Brineura	BioMarin	Neuronale Ceroid- Lipofuszinose Typ 2	7/2017
Dupilumab	Dupixent	Sanofi	atopische Dermatitis	12/2017
Etelcalcetid	Parsabiv	Amgen	Hyperthyroidismus, sek.	6/2017

## neu zugelassene Wirkstoffe 2017

Wirkstoff	Produkt	Hersteller	Indikation	Zulassung
Glecaprevir/ Pibrentasvir	Maviret	AbbVie	Hepatitis C	9/2017
Guselkumab	Tremfya	Janssen	Plaque-Psoriasis	12/2017
Inotuzumab Ozogamicin; ○	Bespona	Pfizer	ALL	8/2017
Ixazomib; ○	Ninlaro	Takeda	Multiple Myelom	1/2017
<b>Ixekizumab</b>	Taltz	Lilly	Plaque-Psoriasis	3/2017
Landiolol	Rapibloc	Anomed Pharma	HF-Kontrolle peri-OP	6/2017
Lonococog $\alpha$	Afstyla	CSL Behring	Hämophilie A	2/2017
Meningokokken B-Impfstoff	Trumenba	Pfizer	aktive Immunis. Meningokok. Typ B	8/2017
Midostaurin; ○	Rydapt	Novartis	AML u.a.	10/2017
Niraparib; ○	Zejula	Tesaro	Ovarial-/Tuben-Ca	12/2017

## neu zugelassene Wirkstoffe 2017

Wirkstoff	Produkt	Hersteller	Indikation	Zulassung
Nonacog $\beta$ pegol	Refixia	Novo Nordisk	Hämophilie B	10/2017
Nusinersen; <b>O</b>	Spinraza	Biogen	spin. Muskelatrophie	7/2017
Obeticholsäure; <b>O</b>	Ocaliva	Intercept	prim. bil. Cholangitis	1/2017
<b>Reslizumab</b>	Cinqaero	Teva	eosinophiles Asthma	1/2017
Ribociclib	Kisqali	Novartis	Mamma-Ca, HER2-	9/2017
Rolapitant	Varuby	Tesaro	Chemoth.-Erbrechen	6/2017
Sarilumab	Kevzara	Sanofi	rheumat. Arthritis	8/2017
Telotristat; <b>O</b>	Xermelo	Ipsen	Karzinoid-Diarrhoe	10/2017
Tivozanib	Fotivda	Eusa Pharma	Nierenzell-Ca	11/2017
<b>Tofacitinib</b>	Xeljanz	Pfizer	rheumat. Arthritis	11/2017
Voxilaprevir/ Sofosb./Velpatasv.	Vosevi	Gilead	Hepatitis C	9/2017

## 8 neu zugelassene Wirkstoffe 2018 (bis März)

Wirkstoff	Produkt	Hersteller	Indikation	Zulassung
Ocrelizumab	Ocrevus	Roche	MS	1/2018
Rurioctocog alpha pegol	Adynovi	Baxalta Innov.	Hämophilie A	2/2018
Sonidegib	Odomzo	Sun Pharmaceutical	Basalzellkarzinom	2/2018
Benralizumab	Fasenra	AstraZenaca	eosinophiles Asthma	2/2018
Letermovir; ○	Prevymis	MSD	Prophylaxe CMV-Infektionen bei SCT	2/2018
Emicizumab; ○			Hemmkörper Hämophilie B	3/2018
Burosumab; ○	Crysvita	Kyowa Hakko Kirin & Ultragenyx	X-chromosomale Hypophosphatämie	3/2018
Semaglutid	Ozempic	Novo Nordisk	Diabetes Typ 2	3/2018



## eine Auswahl ...

---

<b>Wirkstoff</b>	<b>Indikation</b>
<b>Dupilumab</b>	atopische Dermatitis (AD)
<b>Ocrelizumab</b>	Multiple Sklerose (MS)
<b>Reslizumab</b>	eosinophiles Asthma
<b>Benralizumab</b>	
<b>Baricitinib</b>	rheumatoide Arthritis
<b>Tofacitinib</b>	
<b>Ixekizumab</b>	Plaque Psoriasis

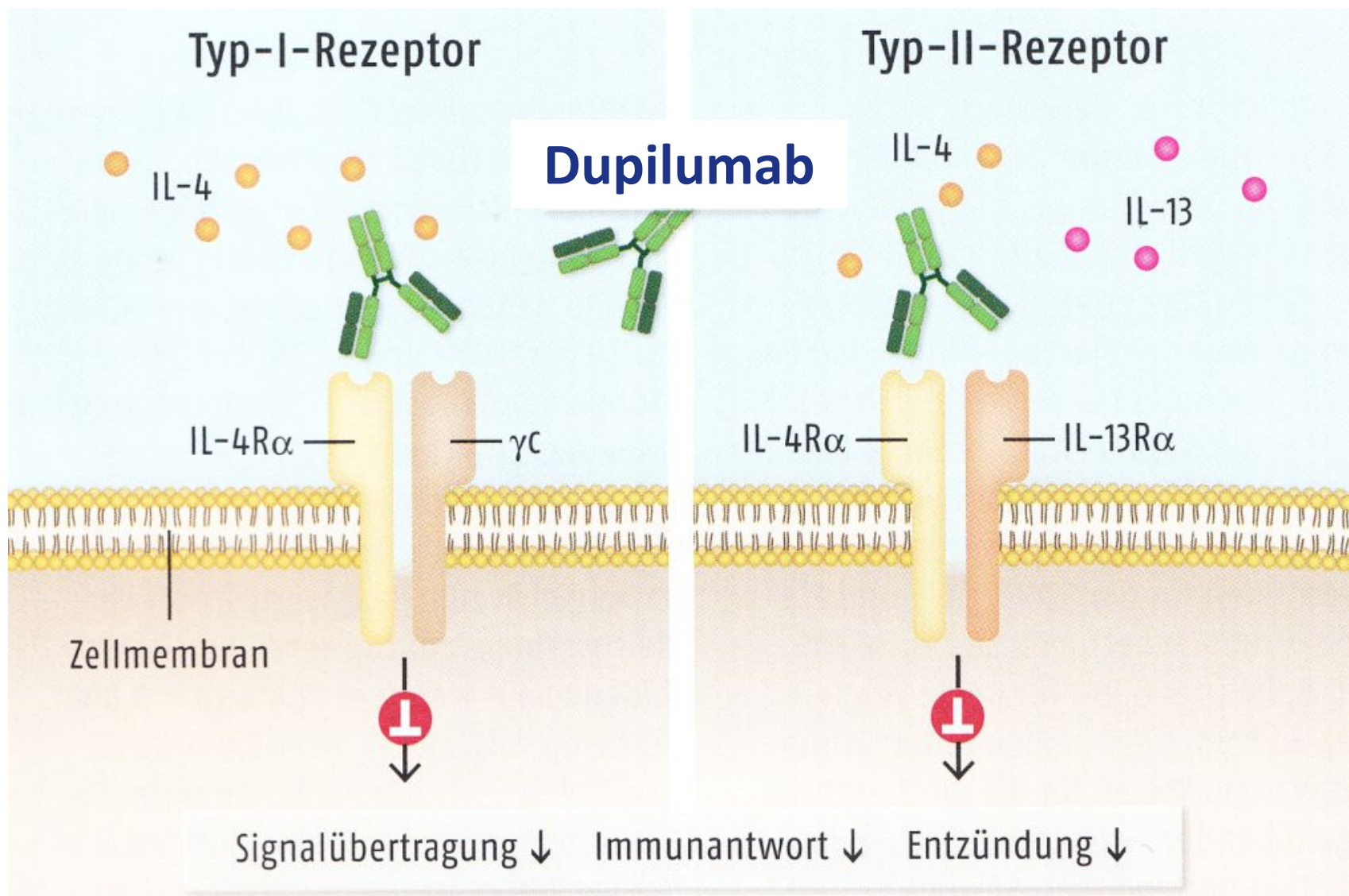
# Dupilumab

## 4.1 Anwendungsgebiete

- „... wird angewendet zur Behandlung von **mittel-schwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD)** bei erwachsenen Patienten, die für eine **systemische Therapie in Betracht kommen.**“
- humanisierter monoklonaler Antikörper, gerichtet gegen die  **$\alpha$ -Untereinheit des Interleukin-4-Rezeptors**
  - **hemmt** sowohl die IL-4- als auch die IL-13-Wirkung – und damit **die bei AD „hyperaktive“ IL4/13-Signalübertragung**

Bioverfügbarkeit	64% bei <b>s.c.</b> Gabe
Elimination	Abbau zu Peptiden, in ca. 10-12 Wo
Dosierung	initial 600 mg s.c., dann 300mg alle 2 Wo
Therapiekosten	1.744€ pro Monat

# Wirkprinzip von Dupilumab bei AD

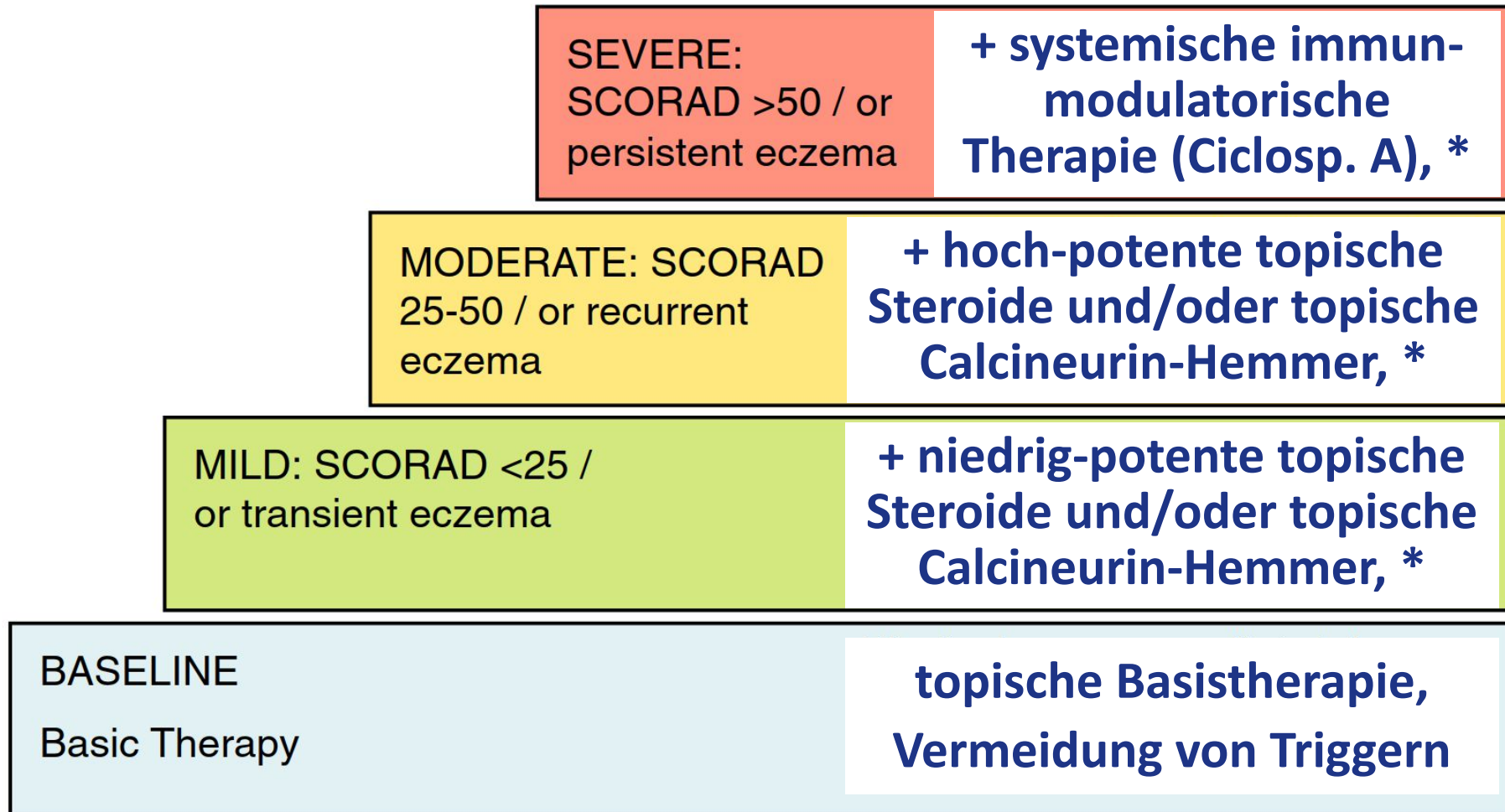


# Therapie der atopischen Dermatitis

<p><b>SEVERE:</b>  <b>SCORAD &gt;50 / or</b>  <b>persistent eczema</b></p>	<p>Hospitalization, systemic immunosuppression: short course of oral glucocorticosteroids, cyclosporin A, methotrexate, azathioprin, mycophenolate mofetil, PUVA*, Alitretinoin*</p>
<p><b>MODERATE: SCORAD</b>  <b>25-50 / or recurrent</b>  <b>eczema</b></p>	<p>Proactive therapy with topical tacrolimus or class II or class III topical glucocorticosteroids, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy</p>
<p><b>MILD: SCORAD &lt;25 /</b>  <b>or transient eczema</b></p>	<p>Reactive therapy with topical glucocorticosteroids or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors, antiseptics incl. silver / AEGIS underwear*</p>
<p><b>BASELINE</b>  <b>Basic Therapy</b></p>	<p>Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)</p>

**SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis Index**  
**(Index bewertet Ausmaß, Intensität und Symptome)**

# Therapie der atopischen Dermatitis



**SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis Index**  
**(Index bewertet Ausmaß, Intensität und Symptome)**

**\* + ev. UV-Therapie**  
 (AWMF S2k-Leitlinie 2016)

# weitere Leitlinienempfehlungen zur Therapie bei AD

- **systemische Therapien** lt. Leitlinien v.a. bei schwerer AD und **erst nach Ausschöpfung lokaler Therapien**
- die **lokalen Therapien** sollen bei Einsatz systemischer Mittel **weiter** geführt und ggfs. der Krankheitsaktivität individuell angepasst werden
- ein **proaktiver Therapieansatz** betroffener Hautareale sollte verfolgt werden
  - nach Abklingen der Hautveränderungen weiterhin topische Therapie
- für **Therapiebeurteilung** ist **Zeitdauer von 6 Monaten nötig**
- **empfohlene Messinstrumente für Therapiekontrolle**

<b>IGA 0-1</b>	Investigator's Global Assessment; von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (schwer)
<b>EASI-75</b>	Eczema Area & Severity Index (0-72 Pkt.; Erythem, Hautdicke, Exkorationen, Lichenifikation)
<b>Juckreiz</b>	stärkster Juckreiz in den letzten 24 Std. auf Skala von 0 bis 10

# Studienergebnisse für Dupilumab

(nach 16 Wo bzw. **52 Wo**; alle Ergebnisse  $p < 0,001$ )

	IGA 0-1		EASI-75		Juckreiz	
	Dupilu	Placebo	Dupilu	Placebo	Dupilu	Placebo
<b>ohne standardisierte Begleittherapie mit Externa (TCS oder TCI)</b>						
<b>SOLO 1</b> 448 Pat.	<b>38%</b>	<b>10%</b>	<b>51%</b>	<b>15%</b>	<b>41%</b>	<b>12%</b>
<b>SOLO 2</b> 469 Pat.	<b>36%</b>	<b>8%</b>	<b>44%</b>	<b>12%</b>	<b>41%</b>	<b>12%</b>
<b>mit standardisierter Begleittherapie mit Externa (TCS oder TCI)</b>						
<b>CHRONOS</b> 421 Pat.	<b>39%</b> <b>36%</b>	<b>12%</b> <b>13%</b>	<b>69%</b> <b>65%</b>	<b>23%</b> <b>22%</b>	<b>59%</b> <b>51%</b>	<b>20%</b> <b>13%</b>
<b>Ciclosporin A nicht ausreichend / nicht vertragen</b> <b>mit standardisierter Begleittherapie mit Externa (TCS oder TCI)</b>						
<b>CAFE</b> 215 Pat.	<b>40%</b>	<b>14%</b>	<b>63%</b>	<b>30%</b>	<b>46%</b>	<b>14%</b>

# Kritiken an bisherigen Studien mit Dupilumab

---

- **nur etwa die Hälfte der Patienten war schwer erkrankt**
  - lt. Sekundäranalysen profitieren schwer Erkrankte aber ähnlich
- ***vor Studienbeginn* keine optimierte lokale Therapie**
- **und auch *nach Studienbeginn* keine patientenindividuell optimierte lokale Therapie**
  - bspw. kein proaktiver Therapieansatz betroffener Hautareale
- **zu kurze Studiendauer (einzige Ausnahme: CHRONOS)**
- **bisher keine Vergleiche mit anderen systemischen Therapien**
  - de facto nur Ciclosporin A relevant (weil für AD zugelassen)
    - nach einer älteren Metaanalyse\* erreicht Ciclosporin A deutliche Besserungen bei etwa 50% der Patienten
- **... dennoch: bei AD offenbar gut wirksame Neuerung**



# G-BA-Bewertung von Dupilumab

---

- **steht derzeit noch aus ...**
  - Verfahren läuft aktuell, Beschlussfassung Mitte Mai 2018
  - als **Vergleichstherapie durch G-BA** festgelegt:  
**patientenindividuell optimierte Therapie** unter Berücksichtigung
    - topischer Steroide Klasse 2-4, ggfs. Tacrolimus topisch
    - UV-Therapie (UVA<sub>b</sub> / NB-UVB)
    - systemischer Steroide (kurzfristig bei Schüben)
    - Ciclosporin A
- **IQWiG-Bewertung\***
  - Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
- **Stellungnahme der AKdÄ**
  - Anhalt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**

# Reslizumab & Benralizumab

---

## Zulassungen

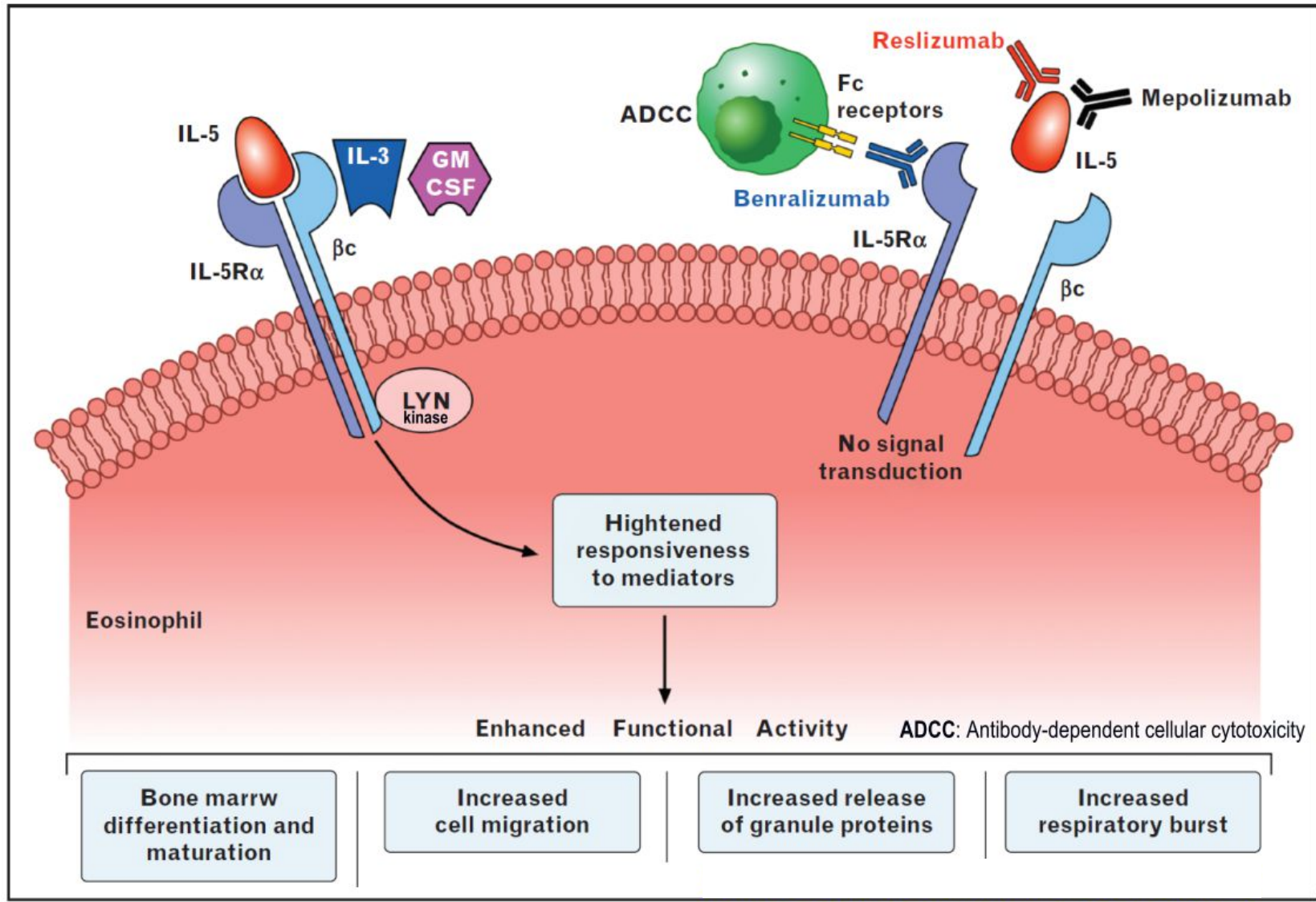
- **Reslizumab**

„... wird angewendet als **Zusatztherapie** bei erwachsenen Patienten mit **schwerem eosinophilem Asthma, das** trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur **unzureichend zu kontrollieren** ist.“

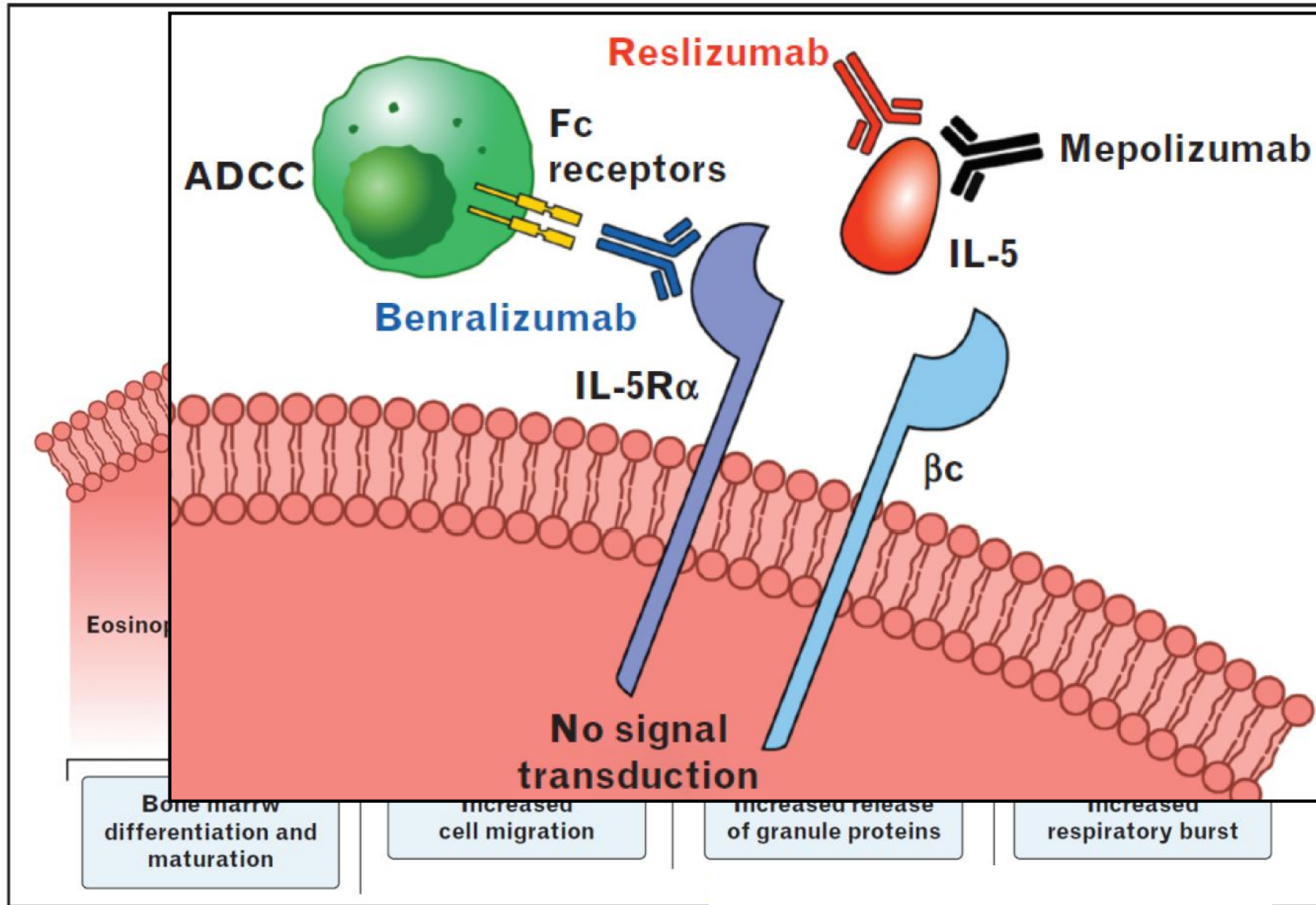
- **Benralizumab**

... ist angezeigt als **Add-on-Erhaltungstherapie** bei erwachsenen Patienten mit **schwerem eosinophilem Asthma, das** trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten **unzureichend kontrolliert** ist

# Wirkprinzip von Reslizumab & Benralizumab



# Wirkprinzip von Reslizumab & Benralizumab



# Reslizumab – Benralizumab

## Kenndaten

	Reslizumab	Benralizumab
Prinzip	humanisierter <b>AK</b> gegen <b>Interleukin-5</b>	humanisierter <b>AK</b> gegen $\alpha$ -Untereinheit des <b>IL-5-Rezeptors</b>
Effekt	hemmt IL-5-vermittelte Signaltransduktion	hemmt IL-5-vermittelte Signaltransduktion
sonstige Effekte	–	durch <b>ADCC*</b> : Apoptose von Eosinophilen & Basophilen
Eosinophile im Blut	Reduktion um ca. 90% innerhalb eines Jahres	<b>nahezu vollständige Elimination innerhalb 24 Std.</b>
Dosis	3 mg/kgKG <b>i. v.</b> über 20-50min alle 4 Wo	30mg <b>s. c.</b> , 3 x alle 4 Wo, dann alle 8 Wo
sonst	Infusionsfilter mit 0,2 $\mu$ m + geringer Proteinbindung	Bioverfügbarkeit ca. 60%
HWZ	ca. 24 Tage (Proteolyse)	ca. 16 Tage (Proteolyse)
Kosten / Tag	ca. 45€	ca. 61€

## Reslizumab – relevant sind 2 gemeinsam publizierte RCTs

---

- **zus. 935 Pat. mit „unkontrolliertem“ eosinophilen Asthma**
  - trotz Standardtherapie mittelschweres bis schweres Asthma (ACQ-7-Score\* im Mittel 2,7)
  - in den **12 Monaten vor Studienbeginn**  $\geq 1$  Exazerbation mit Bedarf systemischer Steroide
  - während Screening über 2-4 Wo **Bluteosinophilie**  $\geq 400/\mu\text{l}$
- **3 mg/kg KG i.v. alle 4 Wo vs. Plazebo**
- **primärer Endpunkt: Exazerbationsrate nach 1 Jahr**
  - $\geq 3$  Tage system. Steroide, Dosisverdoppelung inhalativer oder systemischer Steroide, Notfallambulanz oder KKH-Aufnahme
- **sekundäre Endpunkte: Lungenfunktion, Asthmakontrolle, Lebensqualität u.a.**

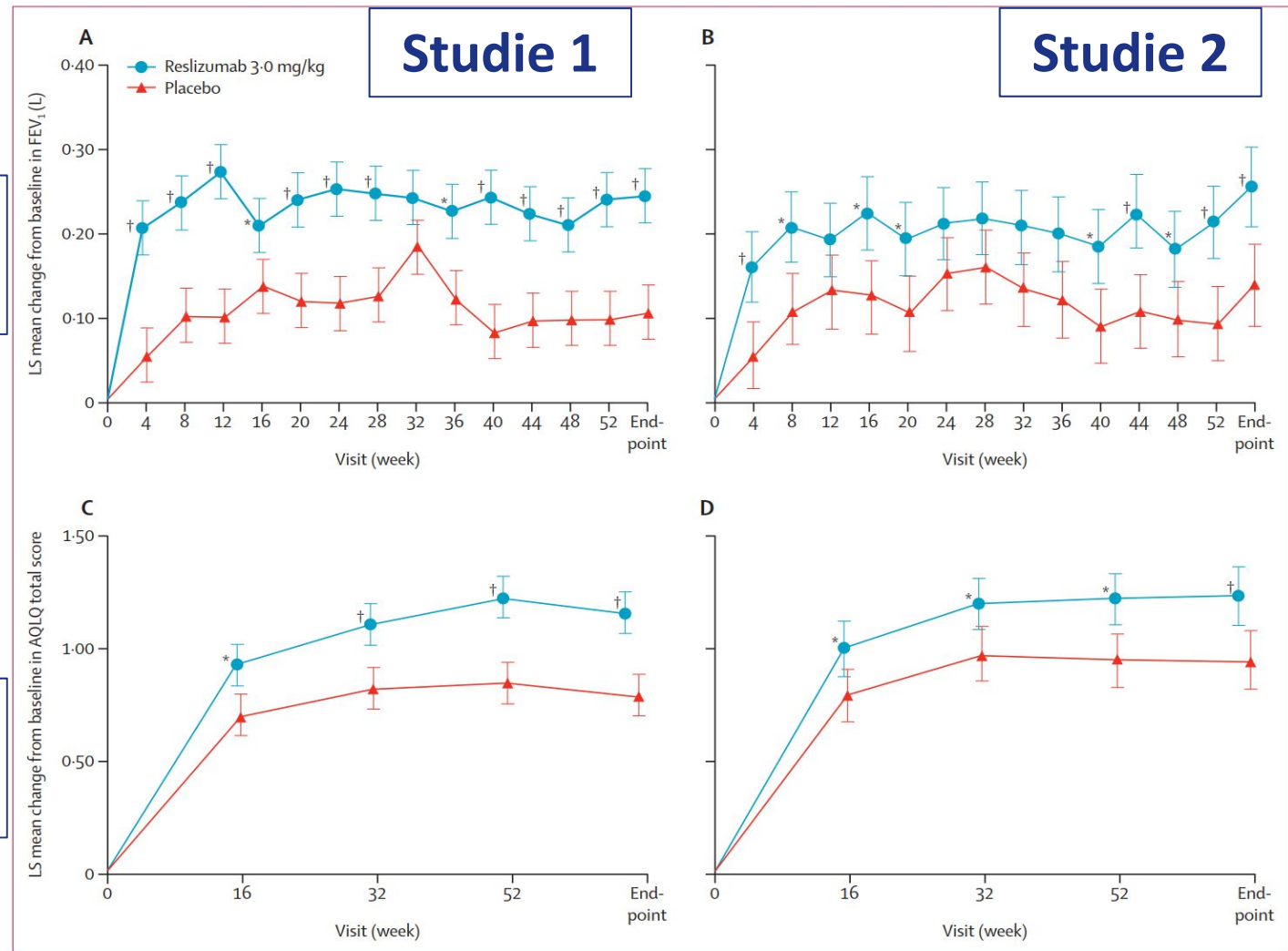
\* ACQ = Asthma Control Questionnaire; ab  $\geq 1,5$  Kontrolle unzureichend

---

# Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) und Lebensqualität

**FEV<sub>1</sub> Änderung vs. Baseline**

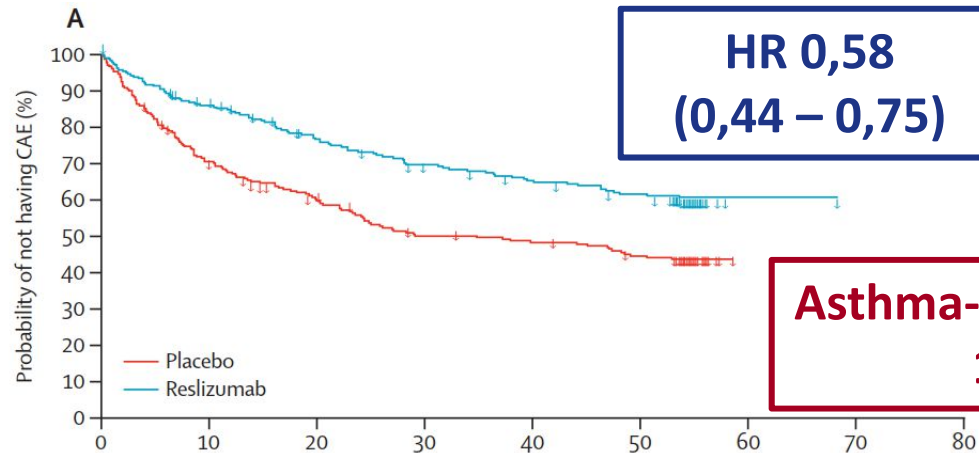
**AQLQ\* Änderung vs. Baseline**



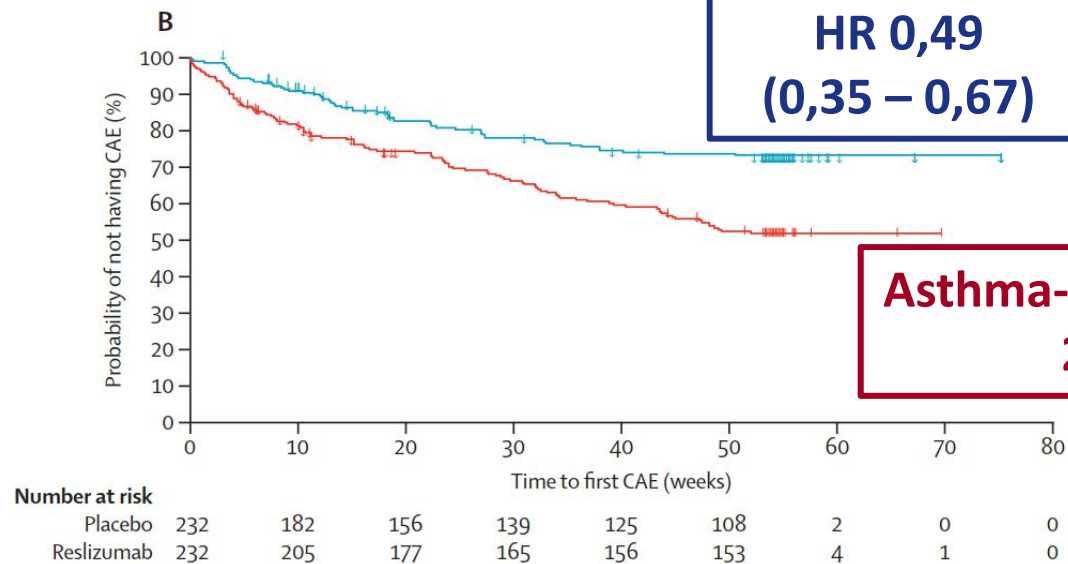
\* AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire

# Asthma-Exazerbationen (in Grafiken frei von ...)

## Studie 1



## Studie 2





## aber ...

---

- **83-89% der Exazerbationen waren lediglich durch Bedarf an systemischen Steroiden über  $\geq 3$  Tage definiert**
    - keine Reduktion von Vorstellungen in der Notfallambulanz
    - keine Reduktion stationärer Aufnahmen
  - **problematische Störwirkungen**
    - **schwere anaphylaktische Reaktionen** in 0,3%
      - Haut- & Schleimhautreaktionen, Magen-Darm-Beschwerden, Dyspnoe, Schüttelfrost, die zum Abbruch führen etc.
    - **Krebserkrankungen** im Studienprogramm häufiger (0,6 vs. 0,3%)
    - **Muskelbeschwerden/Myopathien** mit / ohne CK-Anstieg
      - CK > 10-fach ON in 0,8% vs. 0,4%
    - bei Kombination mit Steroiden: Häufung von **Infektionen, psychiatrischen, vaskulären** und **metabolischen Erkrankungen**
-

# Reslizumab – Fazit und G-BA-Bewertung

---

- **nur begrenzter klinischer Nutzen**
    - in Relation dazu **hohe Therapiekosten** (ca. 45€ pro Tag)
      - ca. 18.000€ für Reduktion um 1 „leichte“ Exazerbation / Jahr
  - **Risikosignale** für schwerere anaphylaktische Reaktionen, Infektionen, Krebserkrankungen und Muskelschäden
    - **Mepolizumab** vom Nutzen/Risiko-Profil **günstiger?**
- 
- **Nutzenbewertung durch den G-BA\*** (wie Mepolizumab ...)
    - **Anhalt** für einen **geringen Zusatznutzen** bei schwerem eosinophilem Asthma, **nur wenn** über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus **regelmäßig orale Steroide** nötig sind
    - **kein Zusatznutzen** bei Patienten, die **nur im Rahmen von akuten Exazerbationen orale Steroide** benötigen

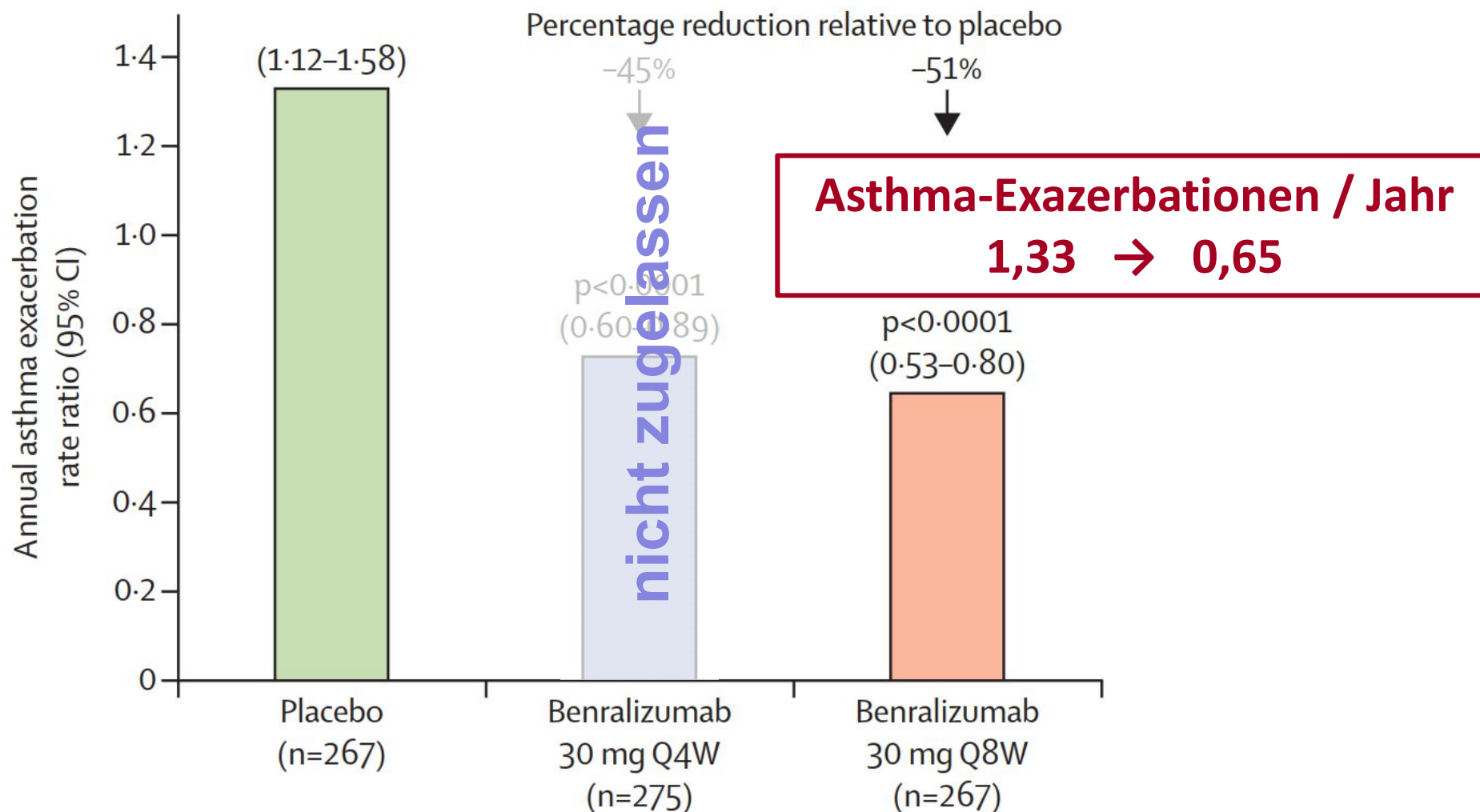
## Benralizumab – zwei relevante RCTs (SIROCCO<sup>1</sup> und CALIMA<sup>2</sup>)

---

- beide sind ähnlich konzipiert, prüfen 2 Dosierungen über 48 bzw. 56 Wochen
- **dreiarmig** – für die Zulassung jedoch nur **1 Arm relevant**
  - 30 mg alle 4 Wo; **30 mg 3x alle 4, dann alle 8 Wo; Placebo**
- **insges. 2.511 Pat. mit schwerem Asthma (ACQ-6  $\geq$  1,5)**
  - trotz inhalativer Steroide in mittlerer oder hoher Dosierung + langwirkender Betamimetika (LABA) unzureichend kontrolliert
  - **$\geq$  2 Exazerbationen im Vorjahr** mit systemischen Steroidbedarf
- **primärer Endpunkt: jährliche Exazerbationsrate in den Subgruppen mit  $\geq$  300/ $\mu$ l Eosinophilen unter ICS-Hochdosis**
  - Exazerbationen definiert wie bei Reslizumab (s.o.)
- **sekundäre EP: Lebensqualität, Asthmakontrolle, FEV<sub>1</sub> u.a.**

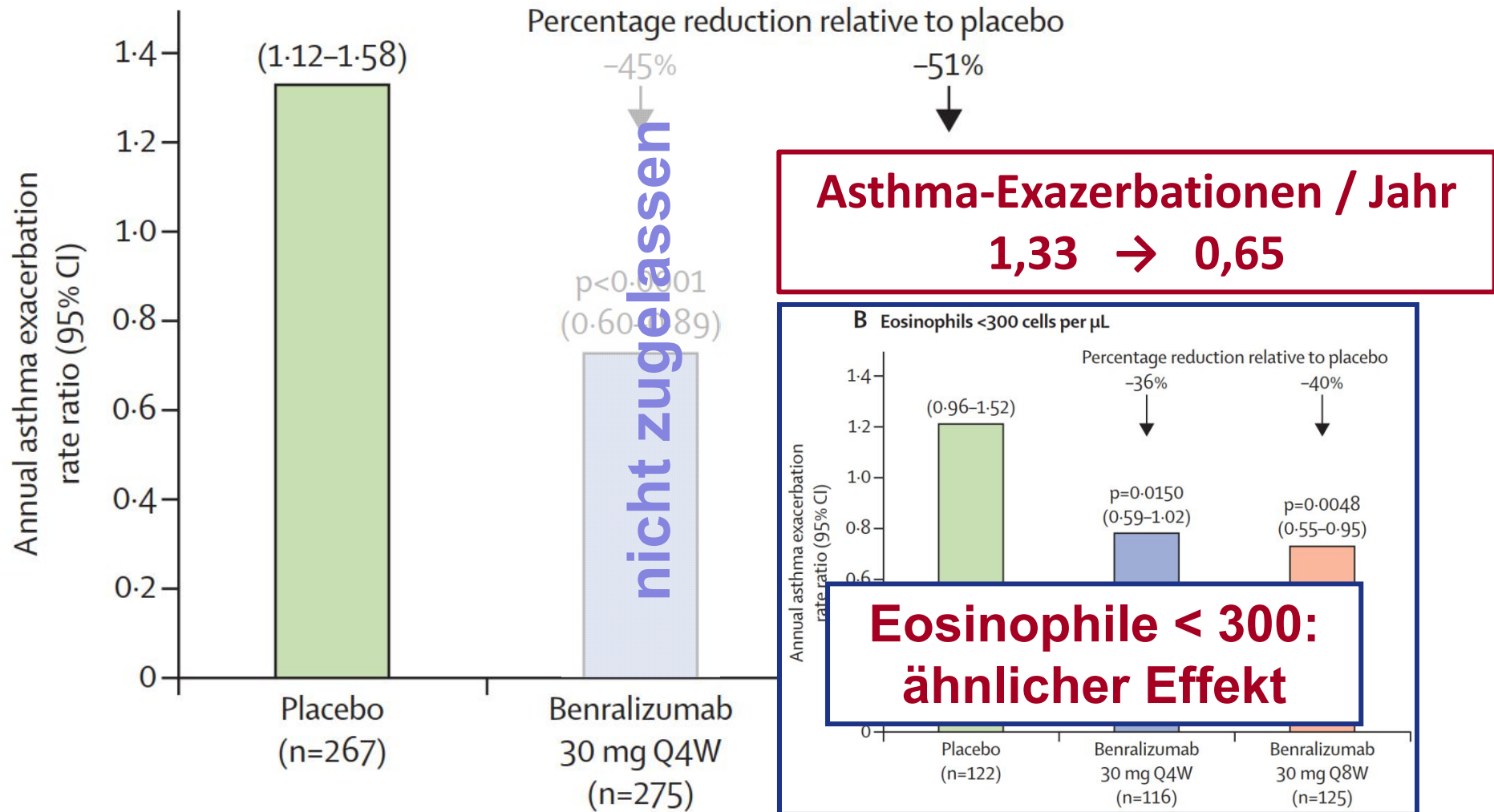
# Exazerbationen / Jahr in SIROCCO

## A Eosinophils $\geq 300$ cells per $\mu\text{L}$

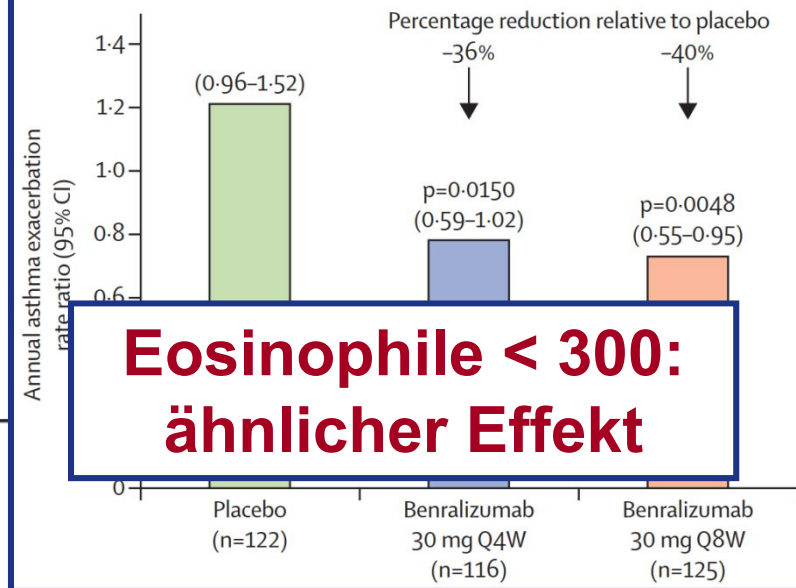


# Exazerbationen / Jahr in SIROCCO

## A Eosinophils $\geq 300$ cells per $\mu\text{L}$

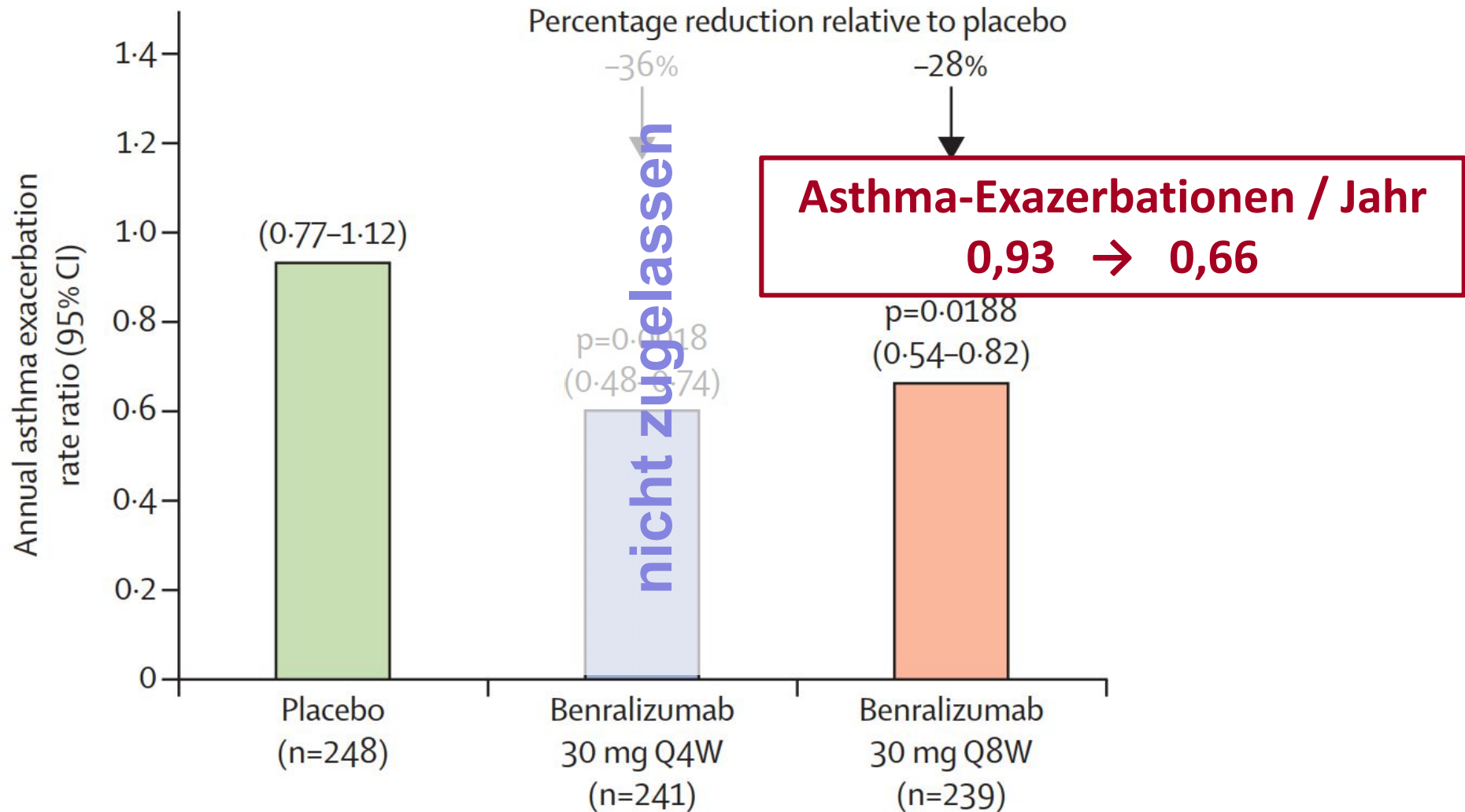


## B Eosinophils $< 300$ cells per $\mu\text{L}$



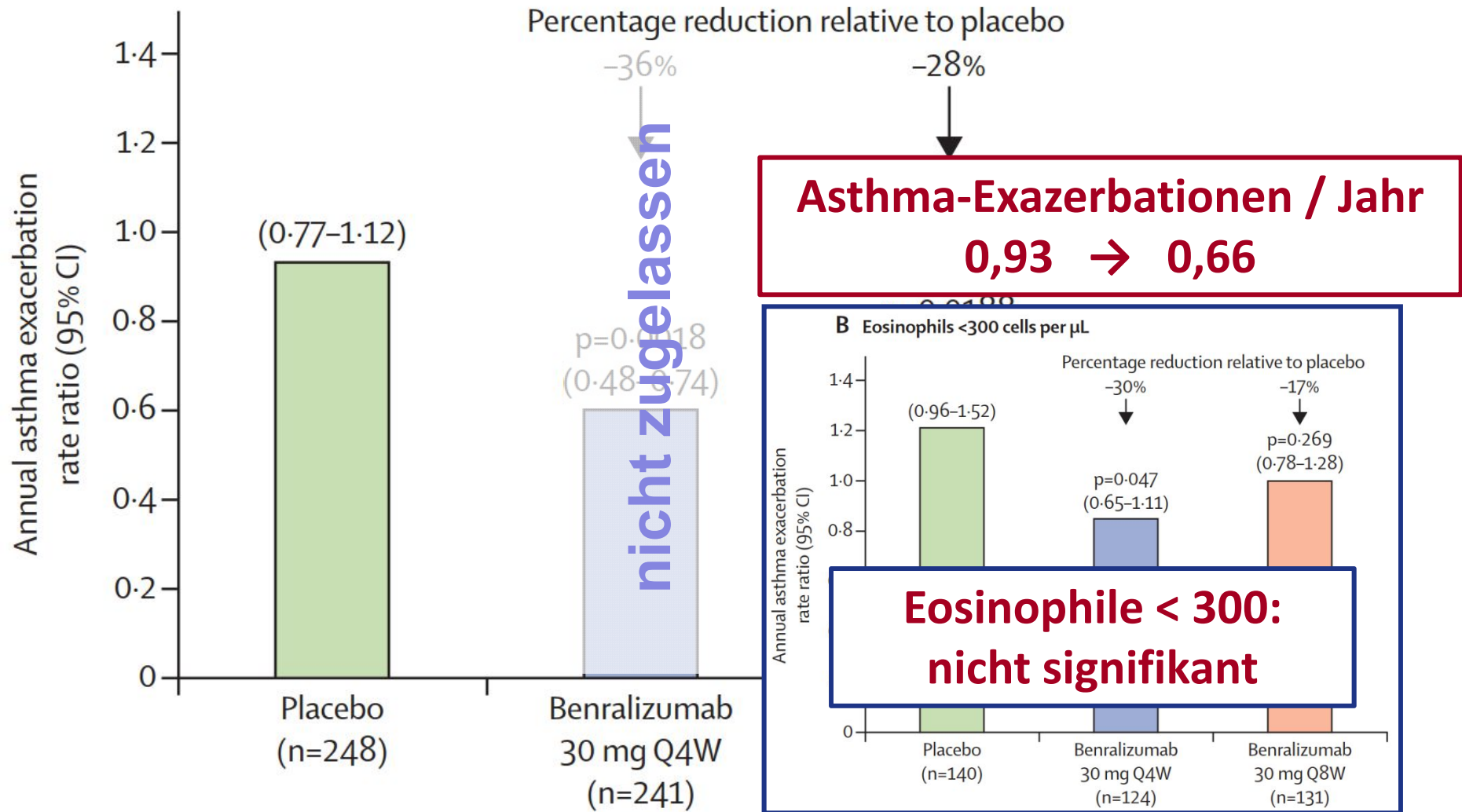
# Exazerbationen / Jahr in CALIMA

## A Eosinophils $\geq 300$ cells per $\mu\text{L}$



# Exazerbationen / Jahr in CALIMA

## A Eosinophils $\geq 300$ cells per $\mu\text{L}$



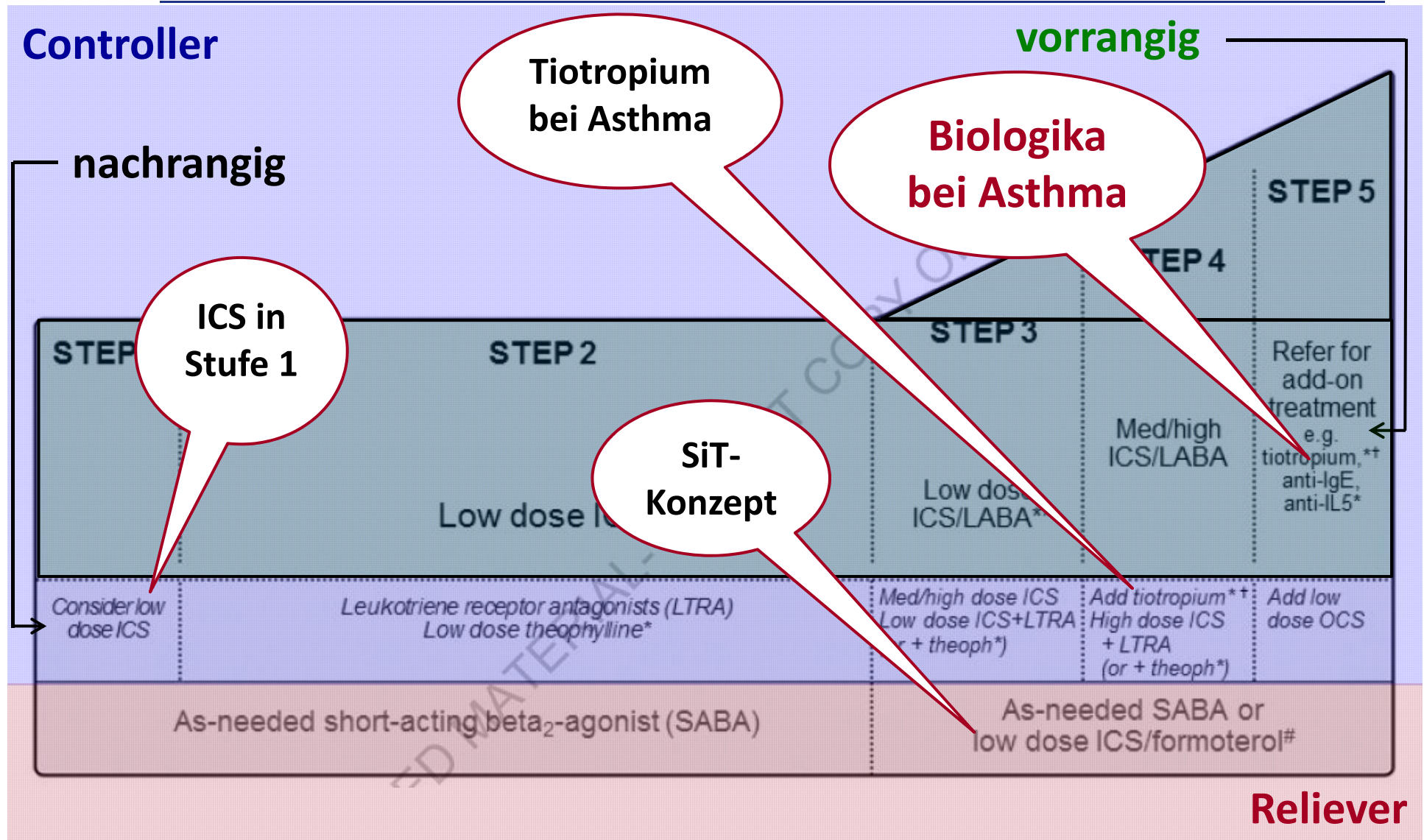
## Fazit für Benralizumab

---

- **G-BA-Bewertungsverfahren hat 2/2018 begonnen ...**
- **begrenzte Wirksamkeit** bzgl. Reduktion der Exazerbationen
  - ca. **1 leichte Exazerbation in 2 Jahren** weniger (0,27-0,68/a)
  - sicher wirksam nur bei Eosinophilie  $\geq 300 / \mu\text{l}$
- **in Relation noch höhere Therapiekosten (ca. 60€ pro Tag)**
  - ca. 44.000€ für Verhinderung 1 Exazerbation (2 Jahre á 22.000€)
- **Asthmakontrolle** und gesundheitsbezogene **Lebensqualität** zwar unter Benralizumab signifikant besser – **Effekte** aber **unterhalb** der klinischen **Relevanzgrenze**
  - Änderungen um 0,24 -0,30 Punkte im ACQ-6- und AQLQ-Score
- **aktuell empfohlene Therapieoptionen für schweres Asthma waren in den Zulassungsstudien nicht ausgeschöpft!**



# Einordnung der Neuerungen – Empfehlungen der GINA-Leitlinie 2017



# Baricitinib und Tofacitinib – Zulassungen bei RA

---

- **Baricitinib<sup>1</sup>**

- „... ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. ... kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.“

- **Tofacitinib<sup>2</sup>**

- „... ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheits-modifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. ... kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.“

# Baricitinib und Tofacitinib – Zulassungen bei RA

- **Baricitinib<sup>1</sup>**

- „... ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf

**kurz gefasst für beide:**

- 1. ein oder mehrere DMARDs\* unzureichend effektiv oder nicht vertragen dann**
- 2. in Kombination mit MTX oder als Monotherapie, wenn MTX nicht möglich**

\* DMARD = „Disease Modifying Antirheumatic Drug“  
„Basistherapeutika oder -medikamente“  
unterteilt in cs-DMARD, **ts-DMARD**, b-DMARD

kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.“



## Kenndaten

- **Baricitinib** und **Tofacitinib** sind selektive, reversible Hemmstoffe von JAK 1 und 2, Tofacitinib auch von JAK 3
- Phosphorylierung + Aktivierung der STAT-Proteine wird gehemmt
- dadurch werden bei RA **entzündungsaktivierende Signalwege** über Interleukine, Interferone und andere Zytokine **gehemmt**

	Baricitinib	Tofacitinib
Dosis	1 x 4 mg/d <b>p. o.</b>	2 x 5 mg/d <b>p. o.</b>
Bioverfügbarkeit	79%	74%
Metabolisierung	< 10% CYP 3A4	ca. 70% CYP 3A4
HWZ (h) / PB(%)	12,5 / 50%	3 / 40%
Ausscheidung	unverändert Urin (75%) Stuhl (20%)	30% unverändert Urin
Interaktion mit	OAT3-Hemmer	CYP 3A4-Hemmer
Tageskosten	51€	51€

# Therapie der RA

## – nach S1-Leitlinie der DGRh aus 2012

Beginn der Therapie

**Methotrexat + Prednisolon**

2-3 Monate

DMARD-Kombination

**Methotrexat + Leflunomid**

oder Methotrexat + Sulfasalazin  
+ Hydroxychloroquin

3 Monate

bei hoher  
Krankheits-  
aktivität

1. Biologikum

Abatacept, Adalimumab, Cetuximab, Etanercept,  
Golimumab, Infliximab, Tocilizumab + **Methotrexat**

2. Biologikum

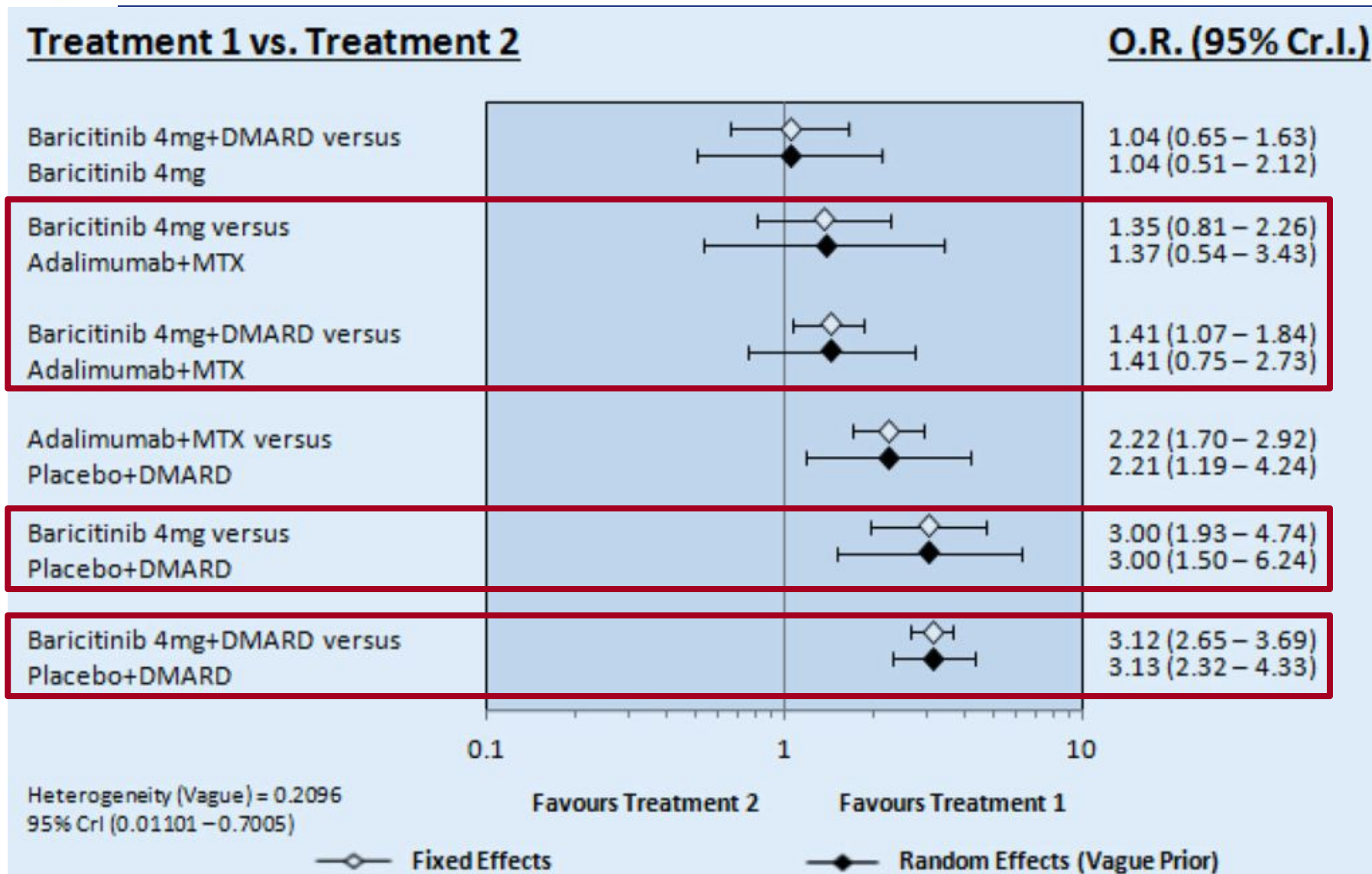
Abatacept, Rituximab, TNF-Hemmer + **Methotrexat**

## Studienlage – Baricitinib

---

- **systematisches Review mit Netzwerk-Metaanalyse findet 7 RCTs mit zusammen 3.461 Patienten**
  - Baricitinib in Dosierungen von 2 mg/d und 4 mg/d
  - Baricitinib allein vs. DMARDs
  - Baricitinib + DMARDs vs. DMARDs
  - Baricitinib vs. Adalimumab + MTX
- **nicht alle Studien der Netzwerkanalyse sind mit Zulassung kompatibel**
  - nicht in allen Studien waren Patienten refraktär auf DMARDs
  - 2 mg/d nur bei Niereninsuffizienz / Alter > 75a zugelassen
  - verschiedene DMARDs geprüft, teils nicht weiter spezifiziert
- **dennoch ... als Überblick Ergebnisse bzgl. ACR20 Response**

# Ergebnisse einer Netzwerk-MA zu Baricitinib (Ausschnitt)





## 3 zulassungsrelevante RCTs für Baricitinib

- 1 x bei inadäquater Response auf  $\geq 1$  cs-DMARDs (684 Pat.)
- 1 x bei inadäquater Response auf MTX (1.307 Pat., RA-BEAM)
- 1 x bei inadäquater Response auf 1 Biologikum (527 Pat.)

wobei inadäquat: zumindest mäßige Aktivität trotz Therapie über  $\geq 3$  Mo

<b>MTX +</b>	<b>ACR20-Response</b>	<b>ACR70-Response</b>
<b>Placebo</b>	<b>27-40%</b>	<b>2-5%</b>
<b>Adalimumab</b>	<b>61%</b>	<b>13%</b>
<b>Baricitinib</b>	<b>55-70%</b>	<b>11-19%</b>

- auch positive Effekte auf HAQ-DI, DAS28 und SDAI

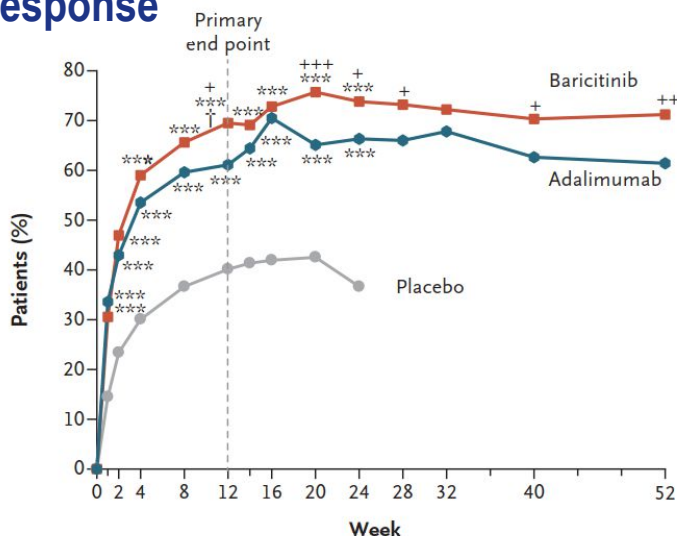
HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disease Index, DAS28=Disease Activity Score, SDAI=Simplified Disease Activity Index

- ❖ in **RA-BEAM** Überlegenheit vs. Adalimumab im ACR20 ??

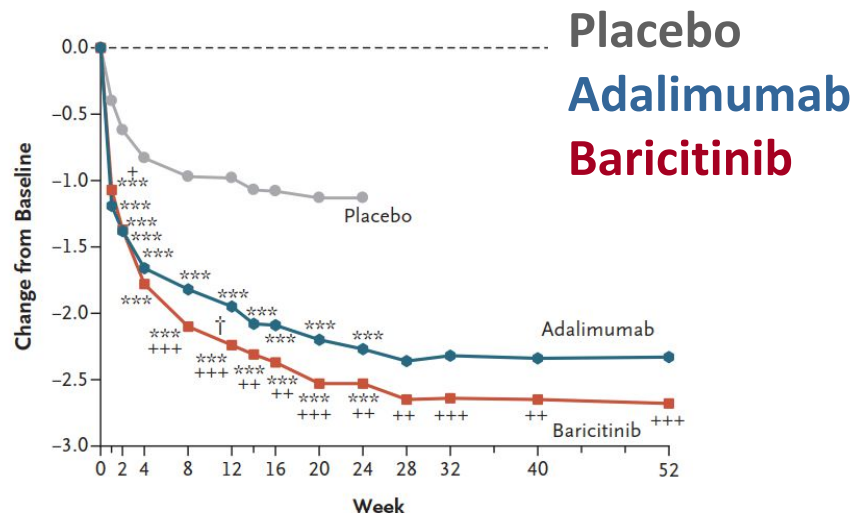
– 70% vs. 61% ( $p=0,01$ ), aber unter definierter Relevanzgrenze (12%)

# Baricitinib vs. Placebo oder Adalimumab, je zusätzlich zu MTX bei MTX-refraktärer RA (RA-BEAM)

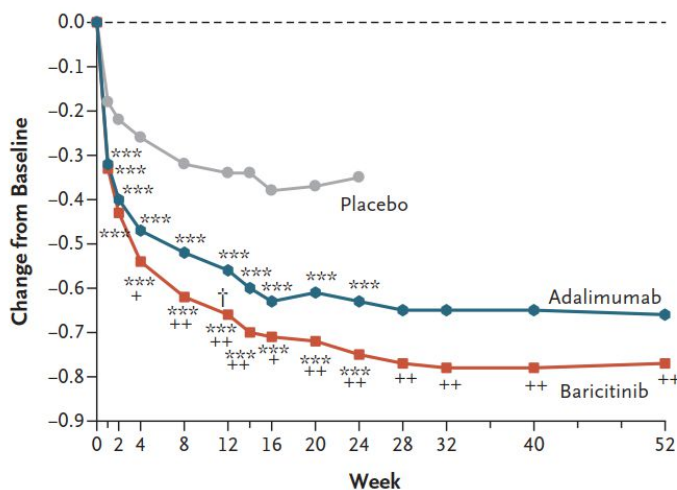
## ACR-20-Response



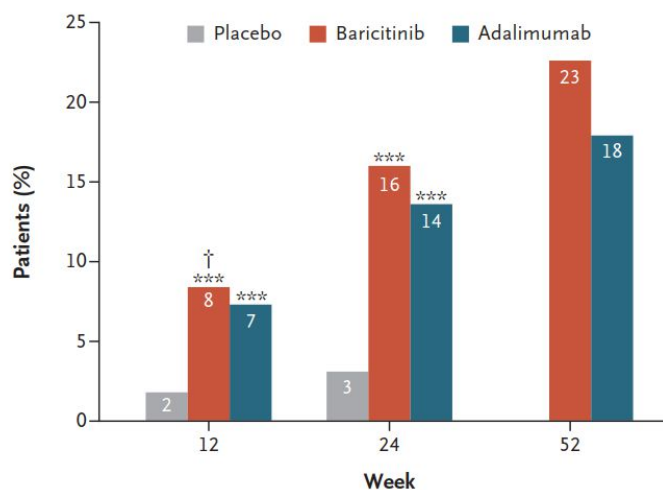
## DAS28-CRP



## HAQ-DI

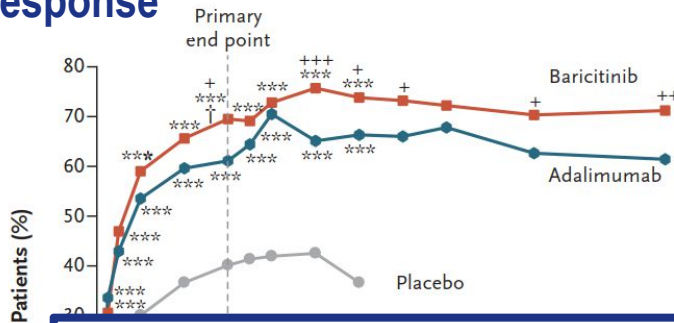


## SDAI ≤ 3,3

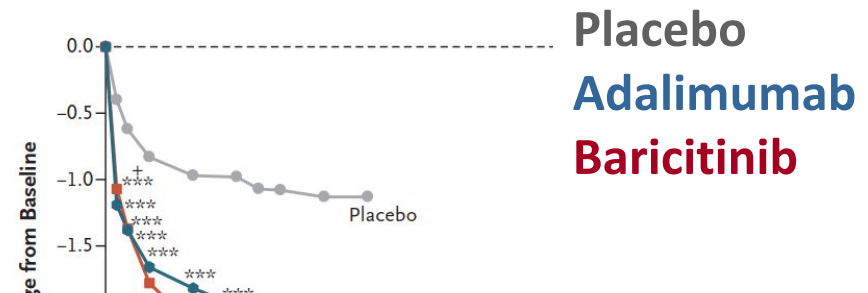


# Baricitinib vs. Placebo oder Adalimumab, je zusätzlich zu MTX bei MTX-refraktärer RA (RA-BEAM)

ACR-20-Response

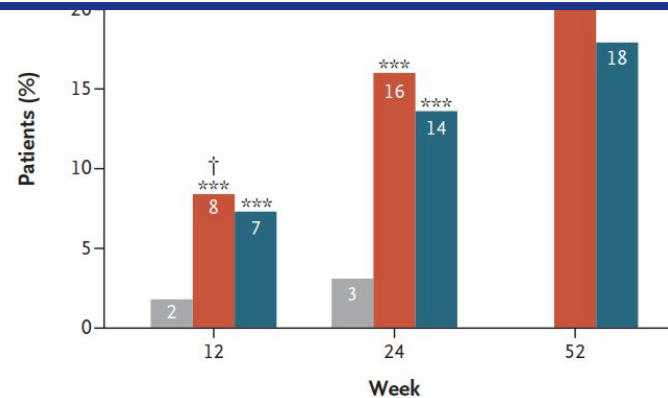
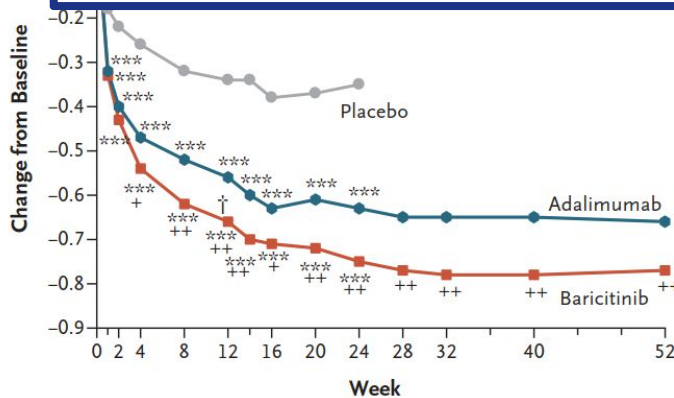


DAS28-CRP



**Unterschiede Baricitinib vs. Adalimumab für ACR20, DAS28-CRP und HAQ-DI signifikant, aber jeweils unterhalb prädefinierter Relevanzgrenzen**

HAQ-DI



## Studienlage – Tofacitinib bei RA

---

- **deutlich umfangreichere Studienlage als bei Baricitinib**
  - auch in anderen Indikationen wie Psoriasis, Dermatitis, Colitis ...
- **in unterschiedlichen Stadien der RA geprüft**
  - MTX-naiv, MTX-refraktär, DMARDs-refraktär, Biologika-refraktär
- **allein bei RA 24 (!!)** systematische Reviews + Metaanalysen
  - beispielhaft:

*Review Article*

Int. J. Rheumatol. 2017; Article ID 8417249

**Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis**

Evelien Bergrath,<sup>1</sup> Robert A. Gerber,<sup>2</sup> David Gruben,<sup>2</sup> Tatjana Lukic,<sup>3</sup>  
Charles Makin,<sup>1</sup> and Gene Wallenstein<sup>2</sup>

# Tofacitinib + MTX vs. „X“ + MTX bei inadäquatem Ansprechen auf DMARDs

nach 24 Wo	ACR20	ACR70	Withdrawals due to AEs
Treatment (+ MTX)	OR (95% CI)*	OR (95% CI)*	OR (95% CI)**
<b>X</b> ↓	TOF 5 mg BID + MTX versus other treatments		
TOF 5 mg BID	NA	NA	NA
TOF 10 mg BID	0.76 (0.33, 1.76) <sup>##</sup>	0.76 (0.45, 1.36) <sup>##</sup>	1.26 (0.59, 2.46) <sup>##</sup>
GLB 50 mg Q4W	0.81 (0.15, 4.42) <sup>##</sup>	1.32 (0.32, 4.98) <sup>##</sup>	2.84 (0.63, 13.21) <sup>##</sup>
TCZ 8 mg/kg Q4W	0.86 (0.24, 3.07) <sup>##</sup>	0.71 (0.24, 1.91) <sup>##</sup>	0.86 (0.30, 2.47) <sup>##</sup>
CZP 400 mg Q4W	1.08 (0.20, 5.73) <sup>##</sup>	53.28 (2.66, +infty) <sup>###</sup>	1.68 (0.31, 8.22) <sup>##</sup>
IFX 3 mg/kg Q8W	1.48 (0.41, 5.22) <sup>##</sup>	1.46 (0.47, 4.31) <sup>##</sup>	0.94 (0.27, 3.14) <sup>##</sup>
ABT 125 mg QW	1.04 (0.27, 3.94) <sup>##</sup>	1.43 (0.52, 3.31) <sup>##</sup>	2.62 (0.83, 8.59) <sup>##</sup>
ABT 10 mg/kg Q4W	1.50 (0.50, 4.44) <sup>##</sup>	1.59 (0.64, 3.50) <sup>##</sup>	1.83 (0.65, 5.15) <sup>##</sup>
ETN 50 mg QW	1.49 (0.40, 5.39) <sup>##</sup>	1.53 (0.56, 3.99) <sup>##</sup>	2.99 (0.45, 17.55) <sup>##</sup>
ETN 25 mg BIW	1.08 (0.27, 1.95) <sup>##</sup>	1.75 (0.54, 4.50) <sup>##</sup>	2.37 (0.59, 7.31) <sup>##</sup>
ADA 40 mg Q2W	0.74 (0.27, 1.95) <sup>##</sup>	1.46 (0.66, 2.76) <sup>##</sup>	1.31 (0.56, 3.23) <sup>##</sup>
PLBO	3.15 (1.39, 7.05) <sup>###</sup>	6.19 (3.15, 12.04) <sup>###</sup>	1.89 (0.86, 3.87) <sup>##</sup>

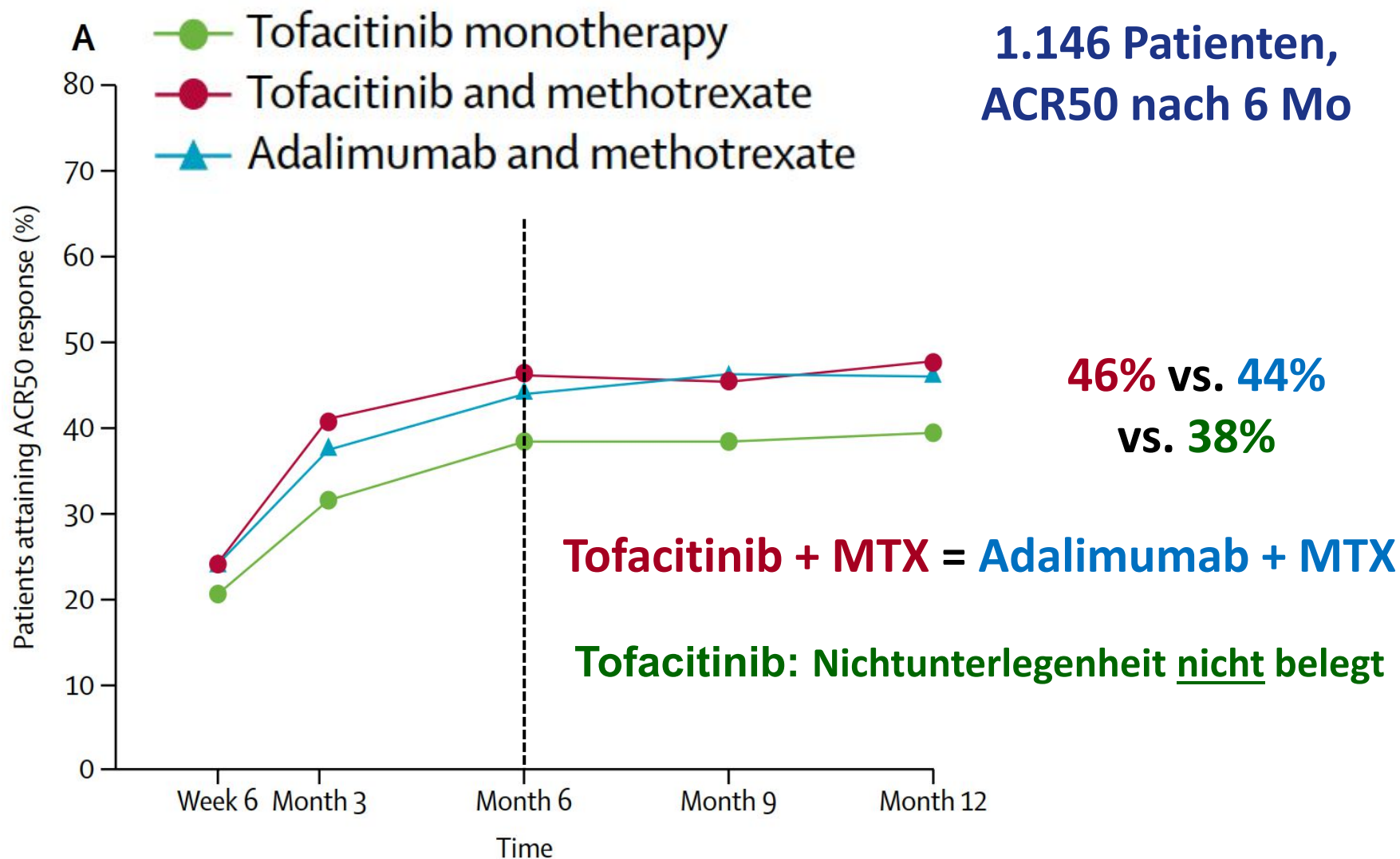
<sup>##</sup> Comparable; <sup>###</sup> more effective. \* OR > 1 favors TOF 5 mg; \*\* OR < 1 favors TOF 5 mg

# Tofacitinib + MTX vs. „X“ + MTX bei inadäquatem Ansprechen auf DMARDs

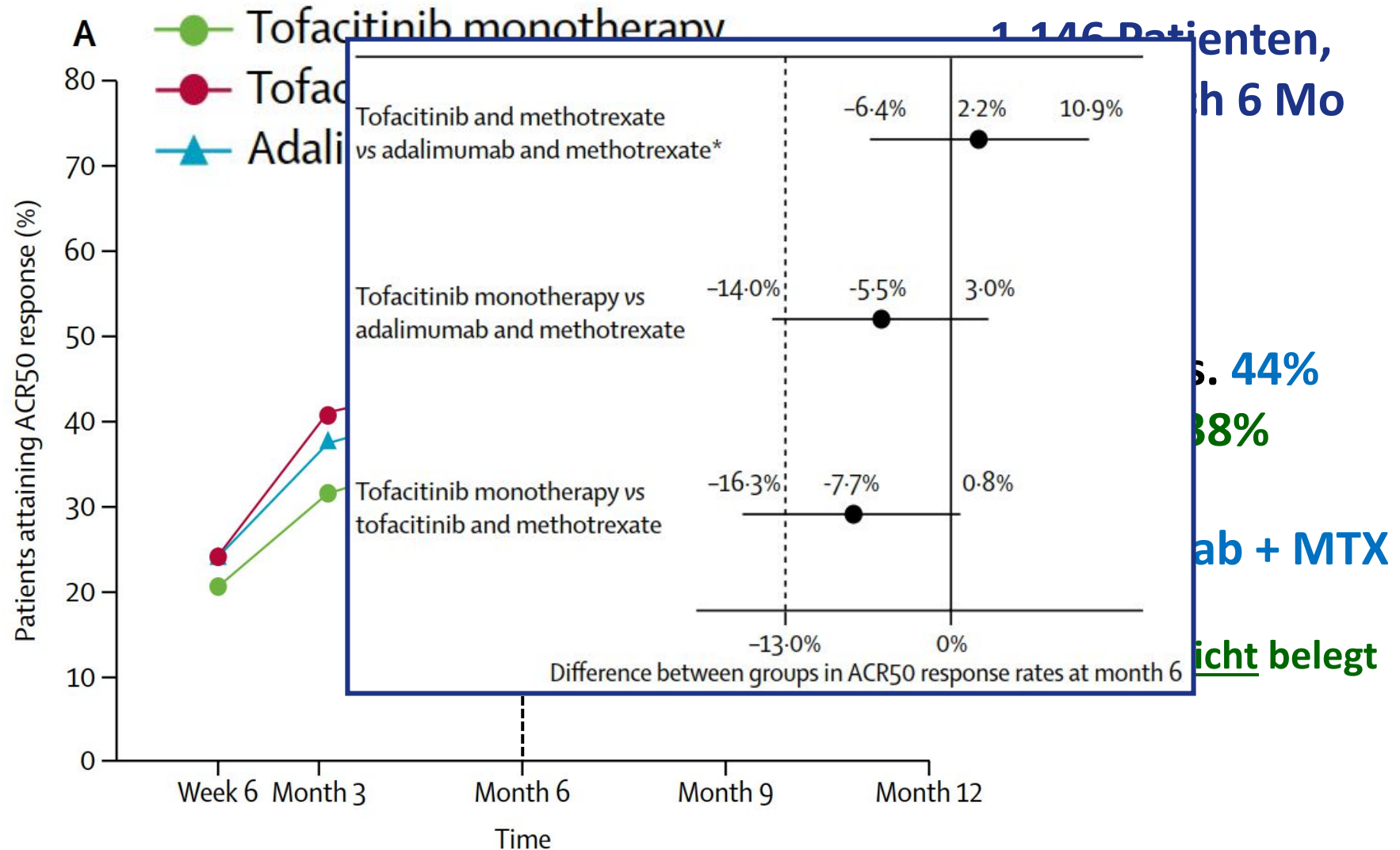
nach 24 Wo	ACR20	ACR70	Withdrawals due to AEs
Treatment (+ MTX)	OR (95% CI)*	OR (95% CI)*	
<p><b>Tofacitinib + MTX effektiver, aber schlechter verträglich als Placebo + MTX</b></p> <p><b>Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tofacitinib ähnlich: Golimumab, Tocilizumab, Certolizumab, Infliximab, Abatacept, Etanercept und <u>Adalimumab</u></b></p> <p><b>– aber weite Konfidenzintervalle !!! (v.a. wegen überwiegend indirekter Vergleiche)</b></p>			
ADA 40 mg Q2W	0.74 (0.27, 1.95) <sup>##</sup>	1.46 (0.66, 2.76) <sup>##</sup>	1.31 (0.56, 3.23) <sup>##</sup>
PLBO	3.15 (1.39, 7.05) <sup>###</sup>	6.19 (3.15, 12.04) <sup>###</sup>	1.89 (0.86, 3.87) <sup>##</sup>

## Comparable; ### more effective. \* OR > 1 favors TOF 5 mg; \*\* OR < 1 favors TOF 5 mg

# Tofacitinib bei MTX-refraktärer RA (Studie ORAL Strategy)



# Tofacitinib bei MTX-refraktärer RA (Studie ORAL Strategy)

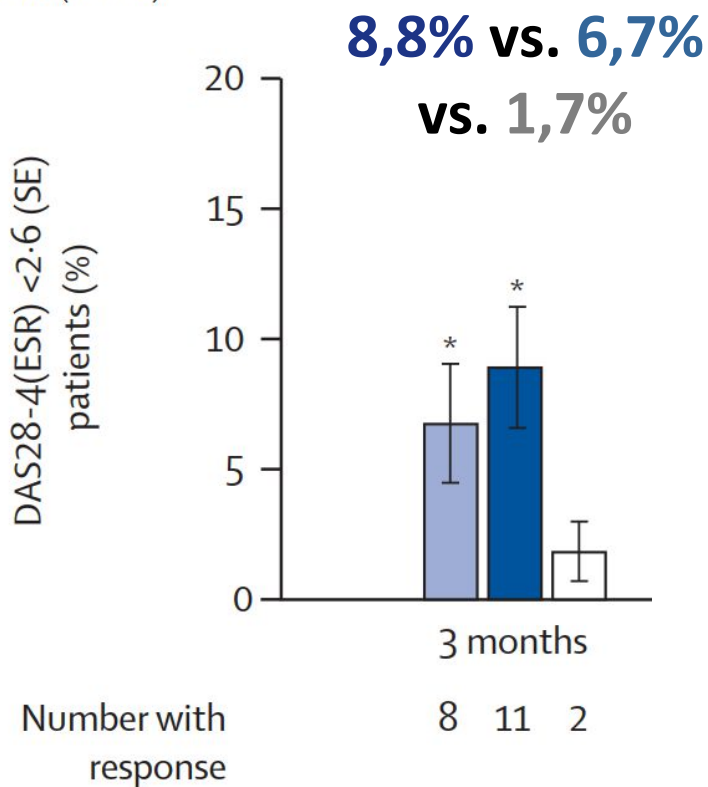




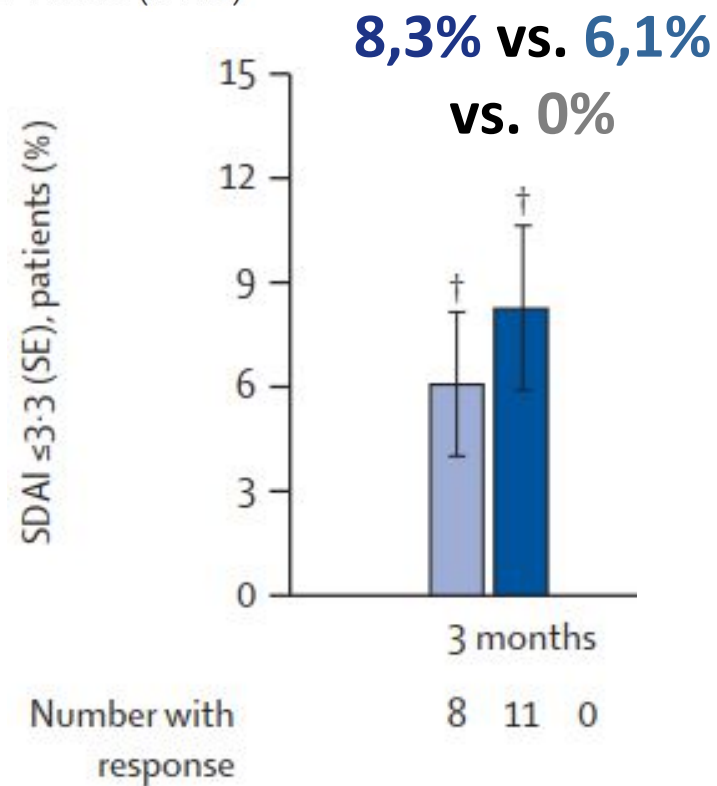
# Tofacitinib bei TNF $\alpha$ -Blocker-refraktärer RA (Studie ORAL Step)

## Remissionsraten nach Kriterien von DAS28 SDAI

- Tofacitinib 5 mg (n=119)
- Tofacitinib 10 mg (n=125)
- Placebo (n=120)

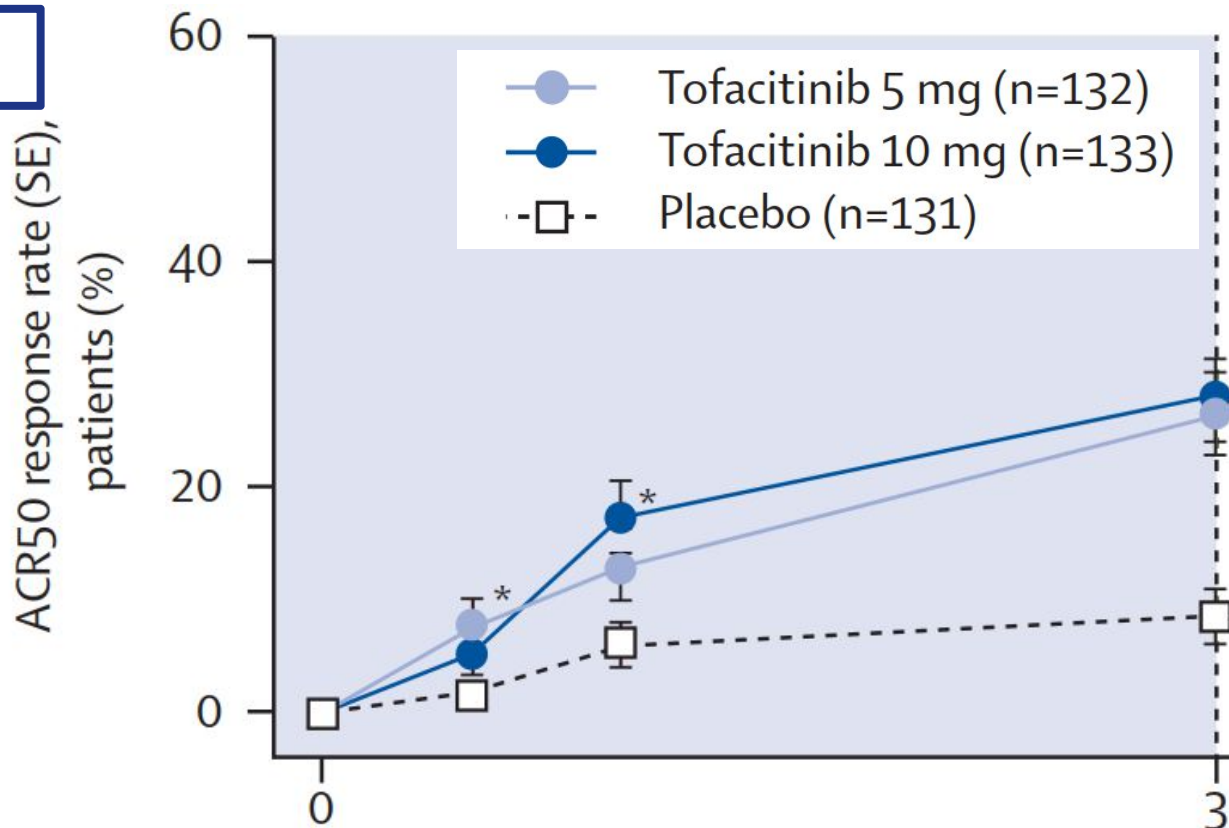


- Tofacitinib 5 mg (n=119)
- Tofacitinib 10 mg (n=125)
- Placebo (n=120)



# Tofacitinib bei TNF $\alpha$ -Blocker-refraktärer RA (Studie ORAL Step)

**ACR50**



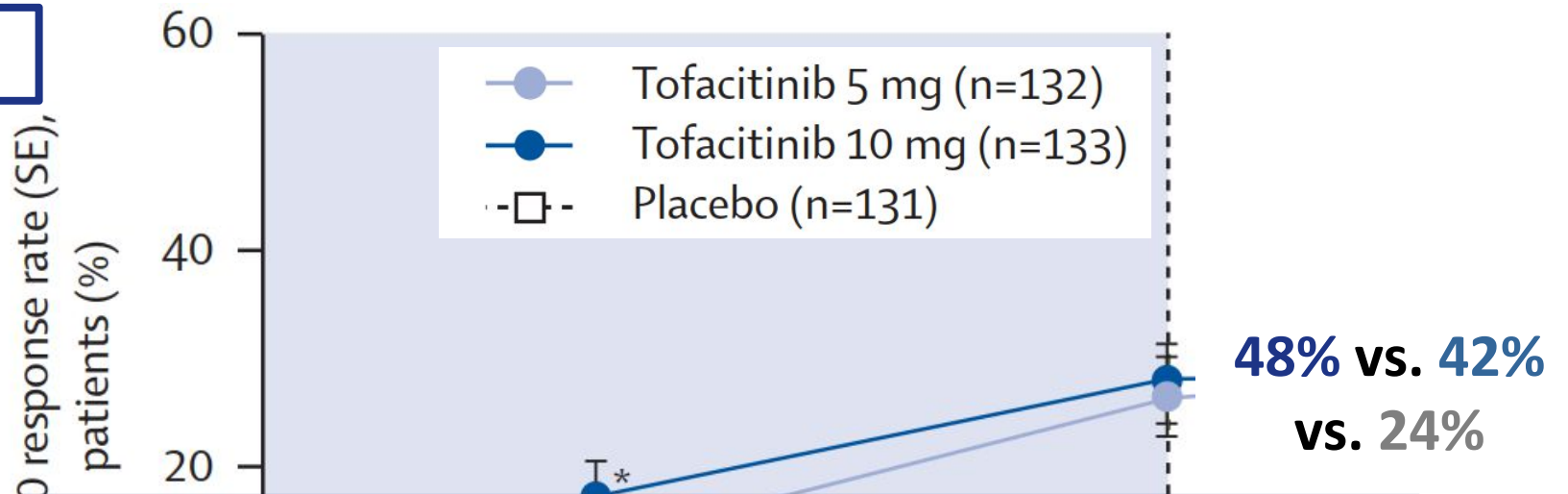
**48% vs. 42%  
vs. 24%**

## Number with response

Tofacitinib 5 mg	10	17	35
Tofacitinib 10 mg	7	23	37
Placebo	2	8	11

# Tofacitinib bei TNF $\alpha$ -Blocker-refraktärer RA (Studie ORAL Step)

**ACR50**



**ABER:**  
keine Vergleiche mit einem anderen TNF $\alpha$ -Blocker  
oder einem nicht-TNF $\alpha$  Biologikum  
(was von Leitlinien empfohlen wird ...)

**Number with response**

Tofacitinib 5 mg	10	17	35
Tofacitinib 10 mg	7	23	37
Placebo	2	8	11

# Verträglichkeit von Baricitinib + Tofacitinib – schlechter als die von Adalimumab

Störwirkung <sup>a</sup>	Baricitinib	vs. Adalim.	Tofacitinib	vs. Adalim. <sup>b</sup>
<b>schwerwiegende mit Therapieabbruch</b>	8%	4%	7% (16%)	6% (9%)
<b>Infektionen</b>	48%	44%	(18%) <sup>c</sup>	(16%) <sup>c</sup>
schwerwiegende	2,1%	1,5%	2,7%	1,6%
Herpes zoster	2,3%	1,5%	2,1%	1,6%
<b>Neutropenie<sup>d</sup></b>	0,6%	0%	(1,1%) <sup>c</sup>	(0%) <sup>c</sup>
<b>Lymphopenie<sup>e</sup></b>	1,2%	0,3%	k.A. <sup>f</sup>	k.A. <sup>f</sup>
<b>Hämoglobinabfall<sup>g</sup></b>	7%	5%	(8%) <sup>c</sup>	(5%) <sup>c</sup>
<b>LDL-Anstieg (Mittel)</b>	18 mg/dl	8 mg/dl	(12%) <sup>c</sup>	(4%) <sup>c</sup>

a Häufigkeitsangaben – sofern nicht anders angegeben – innerhalb von 12 Monaten

b Daten in Klammern aus der ORAL-Standard-Studie<sup>6,11</sup>

c innerhalb von 3 Monaten

d < 1.000/μl bzw. < 1.500/μl

e < 500/μl

f k.A. = keine Angabe

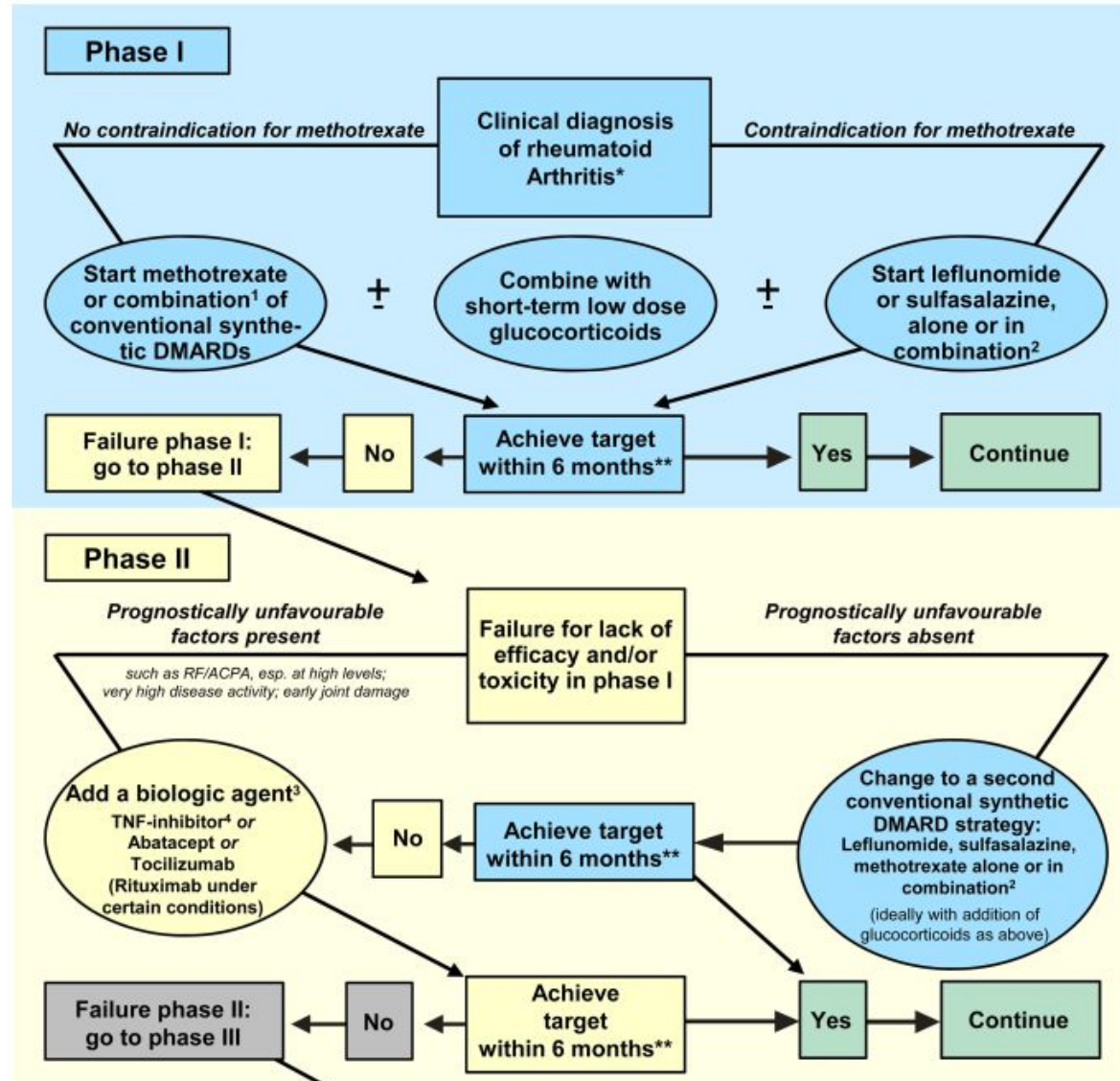
g < 10 g/dl bzw. Abnahme um 1-3 g/dl

## notwendige Kontrollen

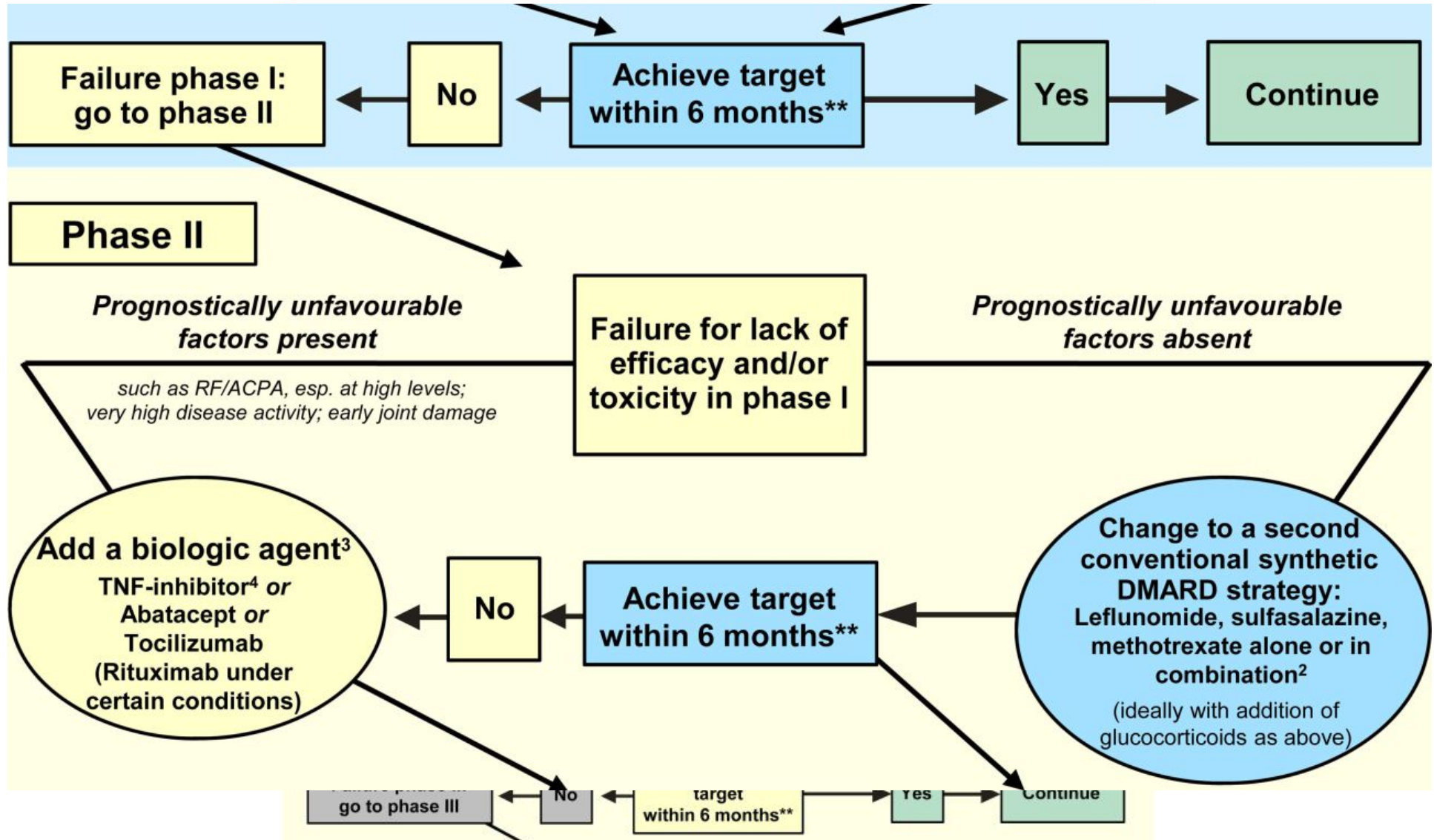
---

- **vor Therapiebeginn auf Tuberkulose und Virushepatitiden untersuchen**
  - **nicht bei aktiven Infektionen geben**
  - **LDL-Kontrollen – ggfs. Therapie mit Statinen**
  - **keine Impfung mit Lebendvakzinen**
  - **regelmäßige Kontrollen Blutbild & Leberwerte (ca. alle 3 Mo)**
- 
- **die EMA hatte 2013 die Zulassung von Tofacitinib zunächst wegen Sicherheitsbedenken verweigert**
    - v.a. schwerwiegende Infektionen; Zunahme von Malignomen?
  - **die FDA hat bisher die Zulassung von Baricitinib verweigert**
    - allerdings wegen Unklarheiten zur optimalen Dosis
-

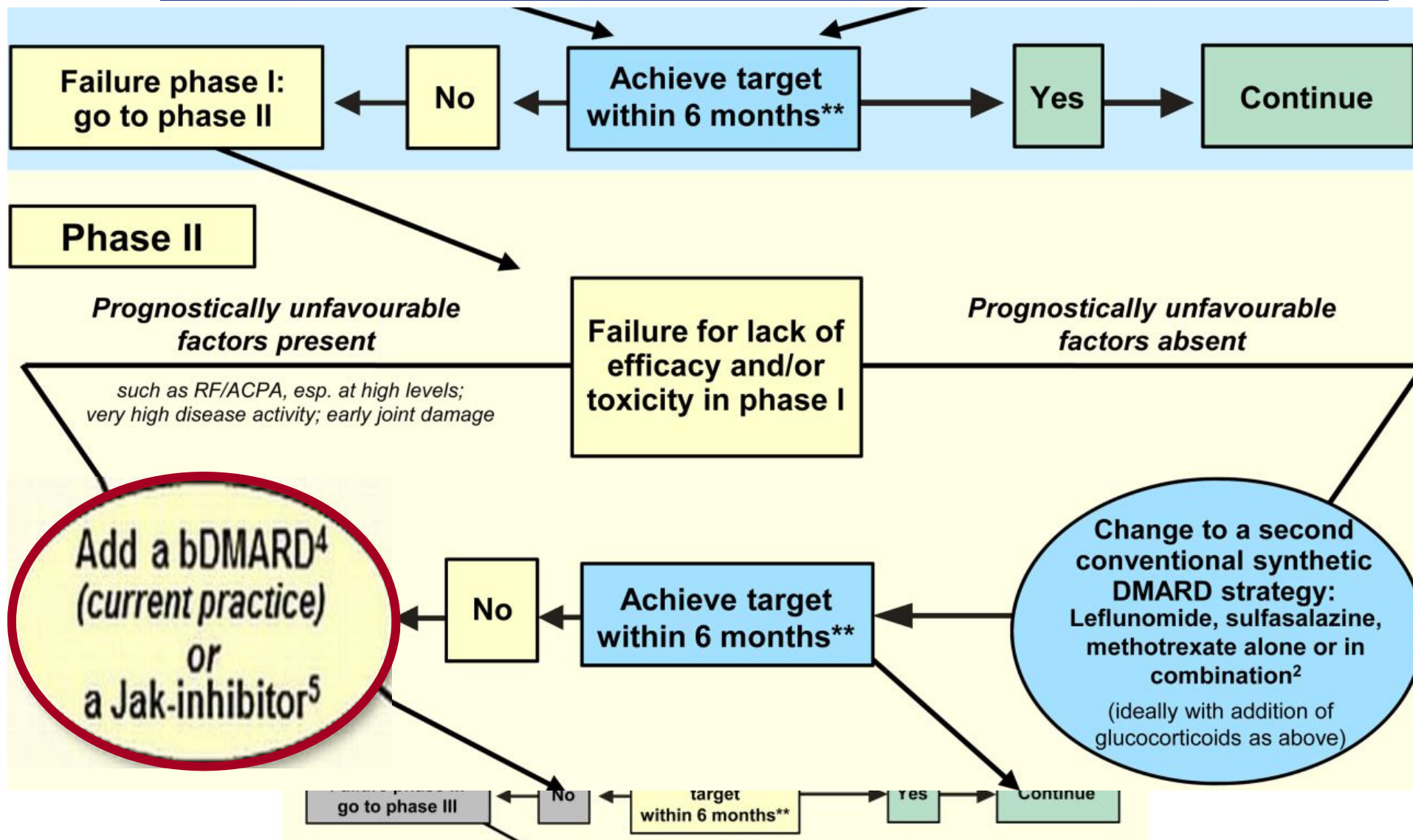
# die EULAR-Empfehlungen 2014



# die EULAR-Empfehlungen 2014

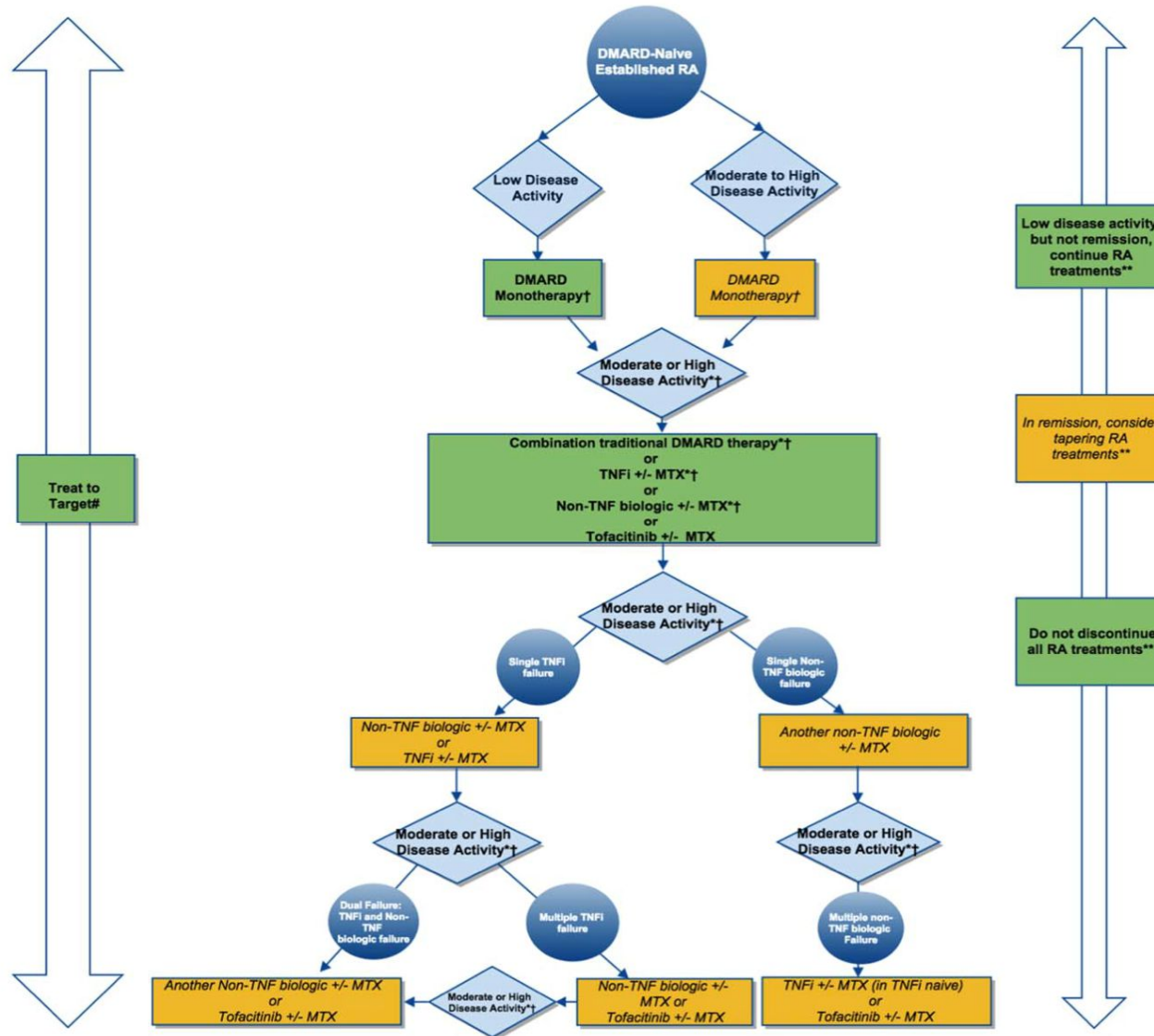


# die EULAR-Empfehlungen – Update 2016



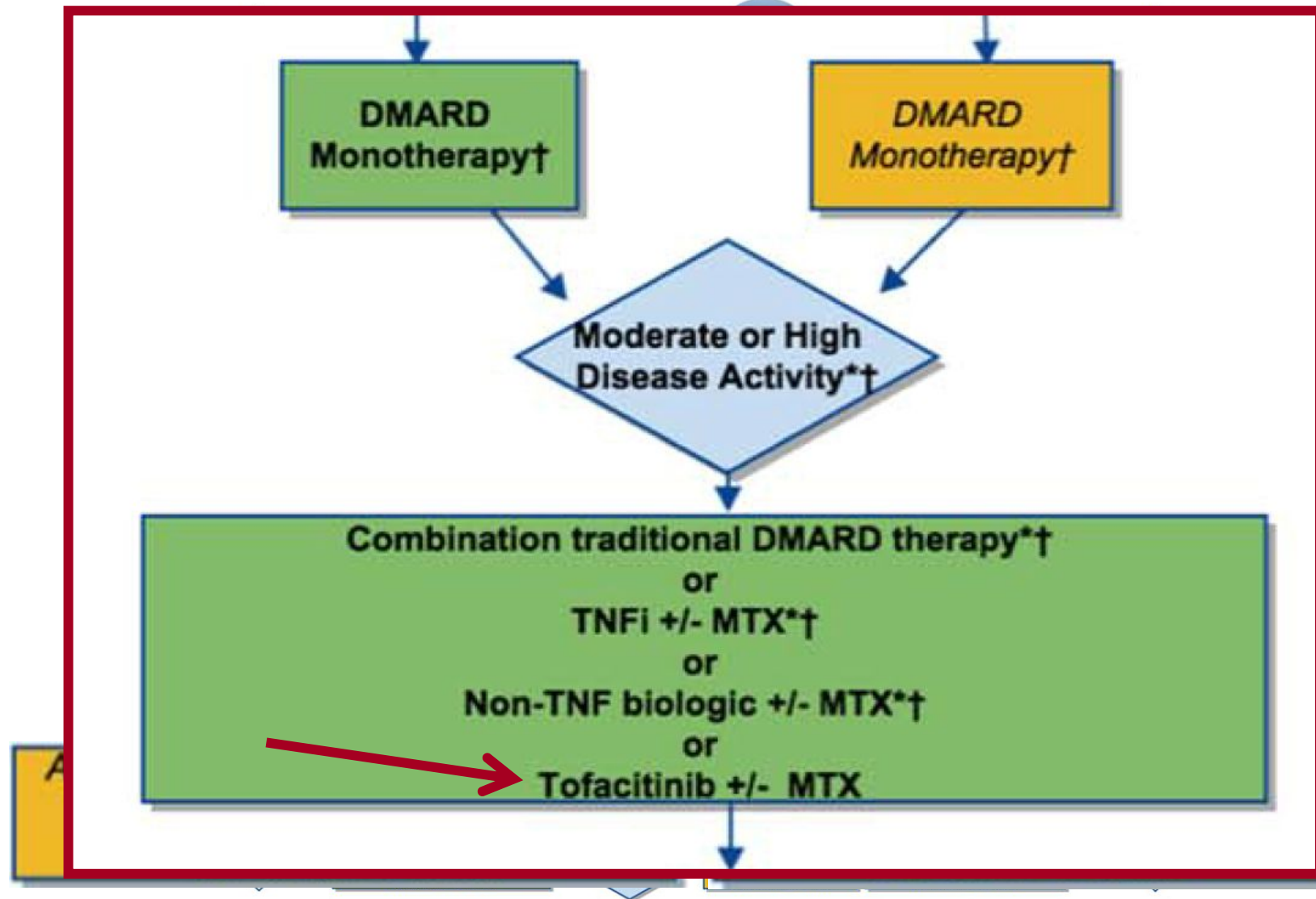


# die aktuellen ACR-Empfehlungen (2016)





## die aktuellen ACR-Empfehlungen (2016)



# G-BA-Beschlüsse zu Baricitinib & Tofacitinib

---

**für alle Indikationsgebiete:**

ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie ist **nicht belegt**

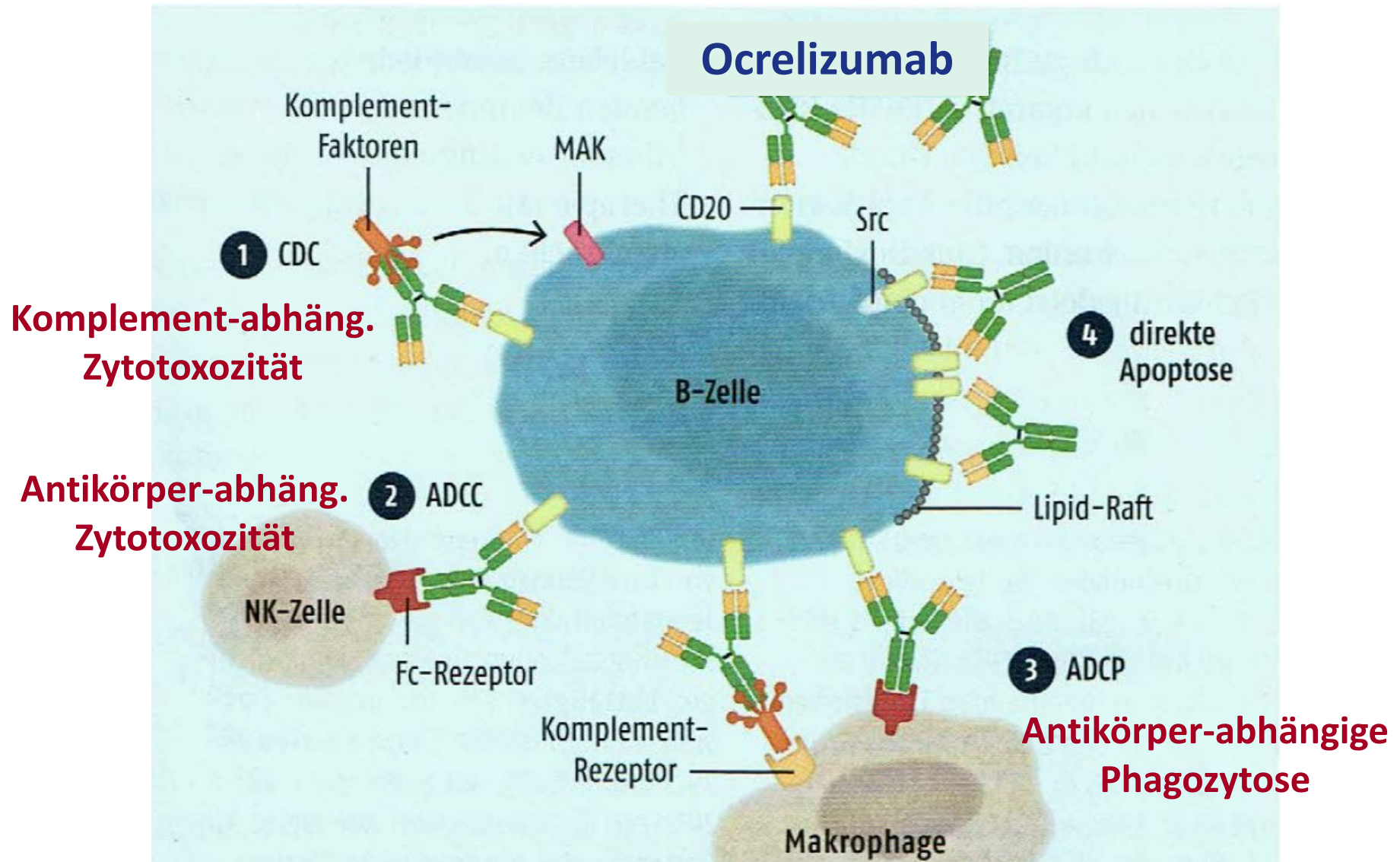
gegenüber der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** (lt. G-BA):

1. bei unzureichendem Ansprechen auf ein klassisches DMARD, sofern keine ungünstigen Prognosefaktoren  
**anderes klassisches DMARD oder Kombinationen**
2. erstmalige Therapie mit Biologikum indiziert  
**Biologikum ohne/mit MTX** (für Monotherapien)  
**Biologikum mit MTX** (für Kombitherapien)
3. unzureichendes Ansprechen auf ein / mehrere Biologika  
**anderes Biologikum ohne/mit MTX**

## 4.1 Anwendungsgebiete

- „... ist angezeigt zur **Behandlung** erwachsener Patienten mit **schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)** mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.“
- „... ist angezeigt zur **Behandlung** erwachsener Patienten mit **früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS)**, charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine **Entzündungsaktivität** sind.“

# Wirkprinzip Ocrelizumab – CD-20-Antikörper



# Wirkprinzip Ocrelizumab

- humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen das CD20-Oberflächenantigen von B-Lymphozyten
  - **Depletion von B-Lymphozyten und Prä-B-Lymphozyten**
    - Regeneration auf das Ausgangsniveau erst in ca. 72 Wochen
    - T-Lymphozyten werden nicht beeinträchtigt

Dosierung	initial 300mg <b>i. v.</b> an Tag 1 und Tag 2 dann 600 mg <b>i. v.</b> alle 6 Monate
Bioverfügbarkeit	100% (intravenöse Gabe)
Halbwertszeit	ca. 26 Tage (terminale)
Elimination	Abbau zu Peptiden
Interaktionen	keine Kombination mit anderen Immunsuppressiva
Therapiekosten	91 pro Tag (umgerechnet)

# Therapieoptionen bei remittierender MS

Wirkstoff	Administrationsweg/-häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Interferon <math>\beta</math>-1b</b>	subkutan, jeden 2. Tag	grippeartige Symptome, Transaminasenerhöhung, Injektionsstellenreaktionen, neutralisierende Antikörper, Auftreten oder Verschlechterung depressiver Symptome
<b>Interferon <math>\beta</math>-1a</b>	intramuskulär, 1 $\times$ wöchentlich	grippeartige Symptome, Transaminasenerhöhung, Injektionsstellenreaktionen, neutralisierende Antikörper, Auftreten oder Verschlechterung depressiver Symptome
<b>Interferon <math>\beta</math>-1a</b>	subkutan, 3 $\times$ wöchentlich	grippeartige Symptome, Transaminasenerhöhung, Injektionsstellenreaktionen, neutralisierende Antikörper, Auftreten oder Verschlechterung depressiver Symptome
<b>pegyliertes Interferon <math>\beta</math>-1a</b>	subkutan, 14-tägig	grippeartige Symptome, Transaminasenerhöhung, Injektionsstellenreaktionen, neutralisierende Antikörper, Auftreten oder Verschlechterung depressiver Symptome
<b>Glatiramerazetat</b>	subkutan, täglich bzw. 3 $\times$ wöchentlich	Injektionsstellenreaktionen, post Injektion systemische Reaktion
<b>Dimethylfumarat</b>	oral, 2 $\times$ täglich	Flushing, Diarrhö, Oberbauchschmerzen, Lympho-/Leukopenien, sehr selten PML
<b>Fingolimod</b>	oral, täglich	Transaminasenerhöhung, Bradyarrhythmie, Makulaödem, PRES, selten opportunistische Infektionen (Kryptokokkose, PML)
<b>Teriflunomid</b>	oral, täglich	Transaminasenerhöhung, Teratogenität, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
<b>Natalizumab</b>	intravenös, monatlich	PML, HSV-Enzephalitis, Hepatotoxizität
<b>Alemtuzumab</b>	intravenös, jährlich	sekundäre Autoimmunerkrankungen (Schilddrüse, ITP, Glomerulonephritis), Herpesreaktivierung, Listerienmeningitis
<b>Daclizumab</b>	subkutan, monatlich	Transaminasenerhöhungen, Hautreaktionen, Infektionen, gastrointestinale Probleme und Auftreten oder Verschlechterung depressiver Symptome
<b>Mitoxantron</b>	intravenös, alle 3 Monate	Transaminasenerhöhung, kumulative Kardiotoxizität, (promyelozytische) Leukämie



# Therapieoptionen bei remittierender MS

Wirkstoff	Administrationsweg/-häufigkeit	Nebenwirkungen
Interferon $\beta$ -1b	subkutan, jeden 2. Tag	grippeartige Symptome, Transaminasenerhöhung, Injektionsstellenreaktionen, neutralisierende Antikörper, Auftreten oder Verschlechterung depressiver Symptome
Interferon $\beta$ -1a		enreaktionen, depressiver Symp-
Interferon $\beta$ -1a		enreaktionen, depressiver Symp-
pegyliertes Interferon $\beta$ -1a		enreaktionen, depressiver Symp-
Glatirameracetat		
Dimethylfumarat		sehr selten
Fingolimod		selten
Teriflunomid		erikolyse (TEN)
Natalizumab		
Alemtuzumab		onephritis),
Daclizumab		ntestinale Symptome
Mitoxantron	intravenös, alle 3 Monate	Transaminasenerhöhung, kumulative Kardiotoxizität, (promyelozytische) Leukämie

**Derzeit keine klaren Leitlinienempfehlungen bzgl. Erstwahlmittel und Algorithmen zur Eskalation.**

**Am ehesten: je schwerer MS, desto potentere Mittel schon zu Beginn ...**

- **INF beta-1a** der **INF beta-1b** oder **Glatiramer**
- **Teriflunomid**
- **Dimethylfumarat**
- **Fingolimod**
- **Alemtuzumab**
- **Mitoxantron**
- **Natalizumab**

# Therapieoptionen bei remittierender MS

Wirkstoff	Relapses over 24 months	Administrationsweg/-häufigkeit	Nebenwirkungen		
Interferon $\beta$ -	Alemtuzumab	Moderate	97	0.46 (0.38 to 0.55)	ktionen, ver Symp-
	Mitoxantrone	Very low	92	0.47 (0.27 to 0.81)	
	Natalizumab	High	88	0.56 (0.47 to 0.66)	
Interferon $\beta$ -	Fingolimod	Moderate	71	0.72 (0.64 to 0.81)	ktionen, ver Symp-
	Immunoglobulins	Moderate	66	0.74 (0.60 to 0.91)	
	Azathioprine	Very low	57	0.77 (0.55 to 1.07)	
Interferon $\beta$ -	Glatiramer acetate	Moderate	48	0.83 (0.75 to 0.91)	ktionen, ver Symp-
	Interferon beta-1b	Very low	42	0.85 (0.77 to 0.94)	
	Interferon beta-1a (Rebif)	Low	39	0.86 (0.77 to 0.95)	
	Interferon beta	Very low	33	0.89 (0.56 to 1.42)	
pegyliertes I	Teriflunomide	Very low	32	0.88 (0.75 to 1.03)	ktionen, ver Symp-
	Laquinimod	Very low	31	0.88 (0.79 to 0.99)	
	Dimethyl fumarate	Moderate	30	0.89 (0.81 to 0.98)	
	Interferon beta-1a (Avonex)	Low	22	0.91 (0.82 to 1.02)	
<b>Glatirameraz</b>	<b>Disability progression over 24 months</b>				
Dimethylfum	Mitoxantrone	Low	96	0.20 (0.05 to 0.84)	selten
	Alemtuzumab	Low	94	0.35 (0.26 to 0.48)	
Fingolimod	Natalizumab	Moderate	74	0.64 (0.49 to 0.85)	n
	Azathioprine	Very low	64	0.64 (0.30 to 1.37)	
	Glatiramer acetate	Very low	58	0.77 (0.64 to 0.92)	
Teriflunomid	Immunoglobulins	Very low	56	0.70 (0.39 to 1.27)	e (TEN)
	Interferon beta-1b	Very low	51	0.79 (0.65 to 0.97)	
	Dimethyl fumarate	Low	50	0.80 (0.67 to 0.94)	
Natalizumab	Interferon beta	Very low	40	0.83 (0.34 to 2.07)	ritis),
	Alemtuzuma	Very low	36	0.86 (0.69 to 1.06)	
Daclizumab	Fingolimod	Very low	34	0.86 (0.73 to 1.03)	nale e
	Laquinimod	Low	34	0.87 (0.72 to 1.04)	
	Teriflunomide	Low	34	0.87 (0.69 to 1.10)	
Mitoxantron	Interferon beta-1a (Avonex)	Very low	21	0.93 (0.77 to 1.13)	e)

0.1 1.0 2.0

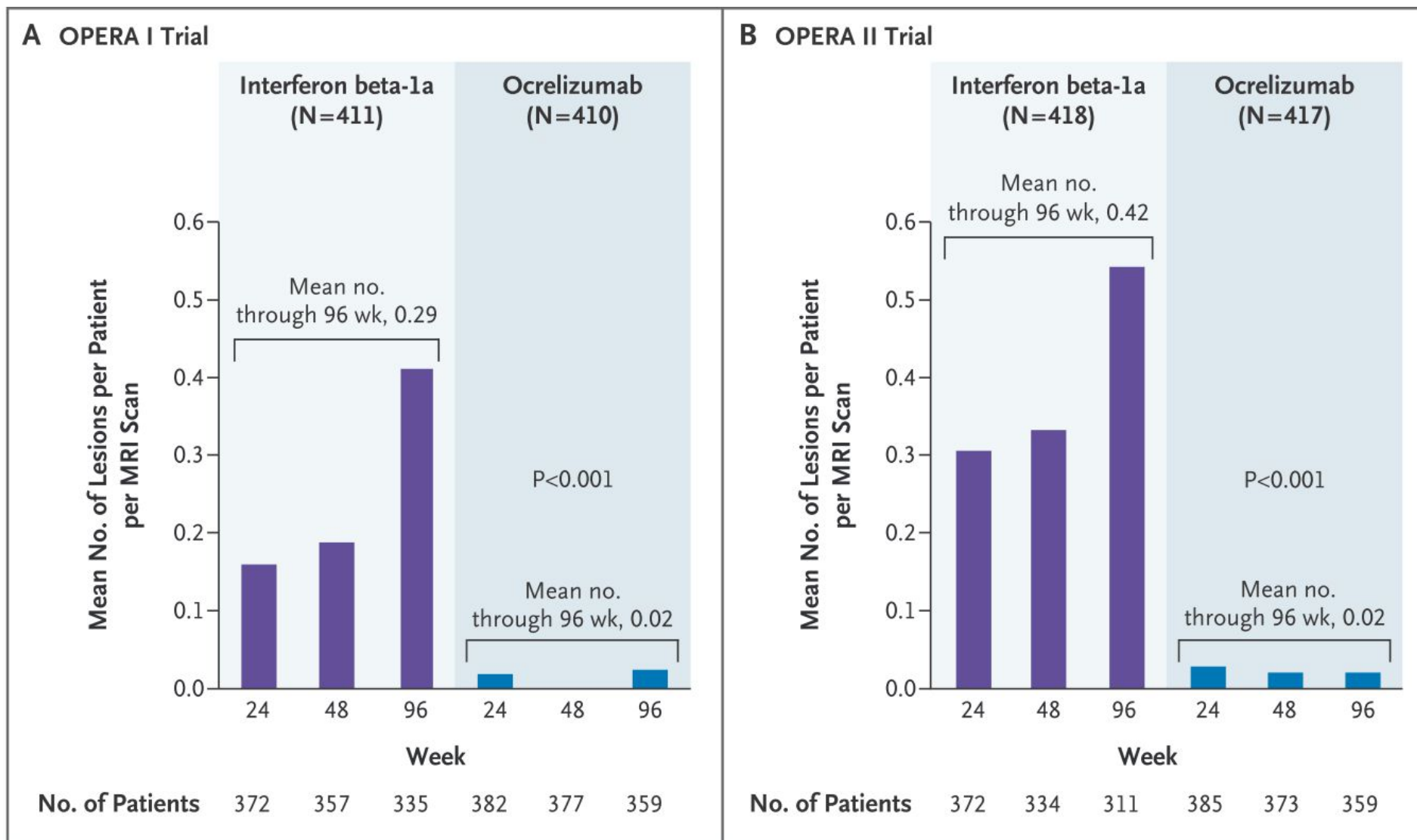
# Ocrelizumab bei schubförmiger MS

## – identisch konzipierte OPERA I & II-Studien

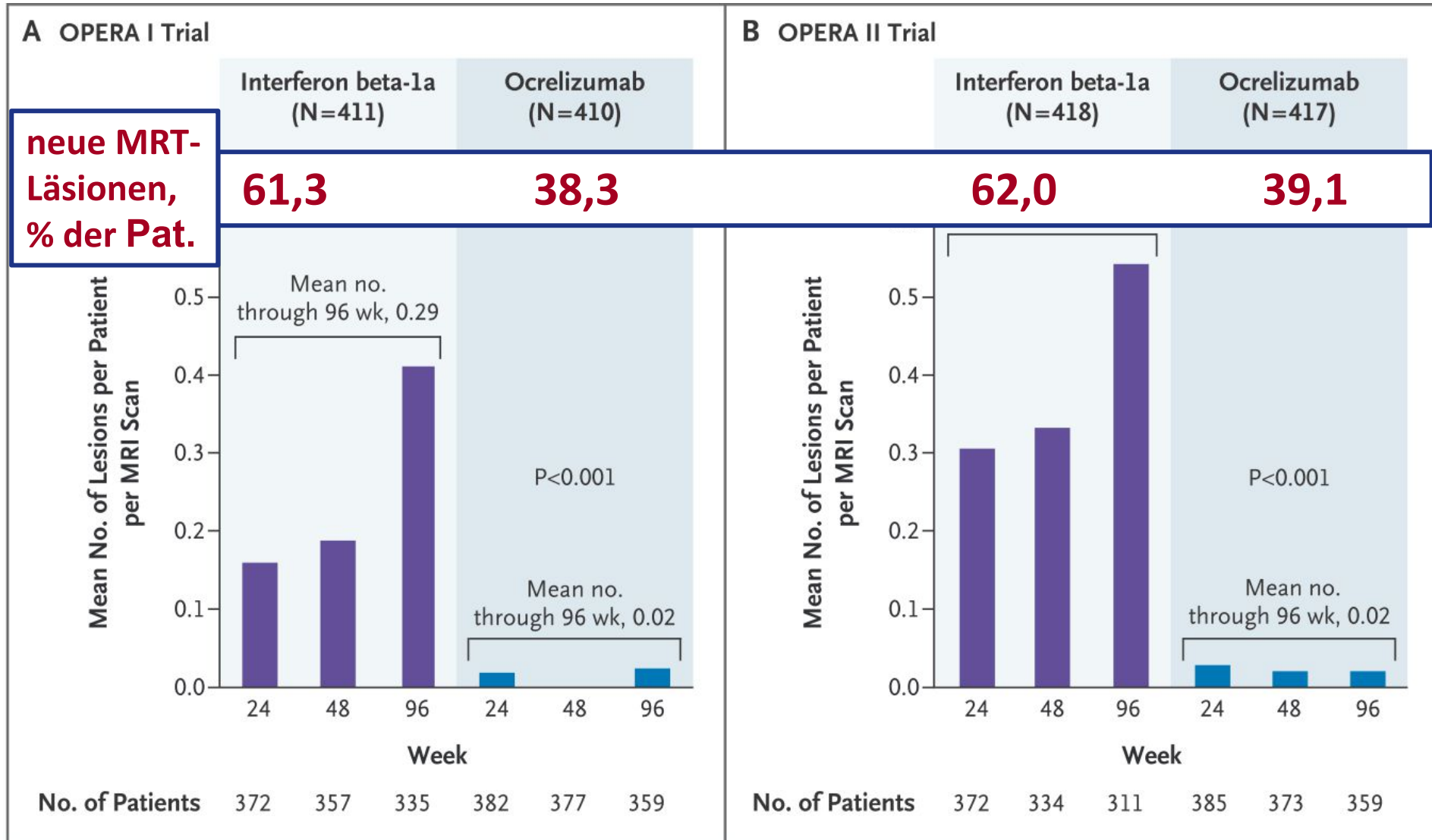
Erkrankung	Remittierende schubförmige multiple Sklerose
Studienziel	Vergleich von Ocrelizumab gegenüber Interferon beta-1a
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, international
Eingeschlossene Patienten	1656 (OPERA I: 821 Patienten, OPERA II: 835 Patienten) <b>im Mittel: EDSS* 2,8; KH-Dauer 6,5a; Vortherapie 29%</b>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wochen i. v. (n = 410 bzw. n = 417)</li> <li>■ Interferon beta-1a 44 µg dreimal wöchentlich s. c. (n = 411 bzw. n = 418)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Jährliche Rezidivquote nach 96 Wochen
Sekundäre Endpunkte	■ Fortschreiten der körperlichen Behinderung nach EDSS

**\* EDSS: Grad der Behinderung durch MS, 0 = normal, 10 = Tod durch MS**

# „mean number gadolinium-enhancing lesions per T1-weighted MRI scan“



# „mean number gadolinium-enhancing lesions per T1-weighted MRI scan“



# patientenrelevante Ergebnisse OPERA I & II

	OPERA I		OPERA II		
	Ocrelizumab	INF Beta 1a	Ocrelizumab	INF Beta 1a	p
Relapse-Rate / Jahr	<b>0,16</b>	<b>0,29</b>	<b>0,16</b>	<b>0,29</b>	jeweils <0,001
	HR 0,54 (0,40 – 0,72)		0,53 (0,40 – 0,71)		
Progress, % nach 24 Wo	<b>5,9</b>	<b>9,5</b>	<b>7,9</b>	<b>11,5</b>	=0,03 =0,04
	HR 0,57 (0,34 – 0,95)		HR 0,63 (0,40 – 0,98)		
Δ SF-36 nach 96 Wo	<b>0,04</b>	<b>-0,66</b>	<b>0,33</b>	<b>-0,83</b>	=0,22 =0,04
	Δ 0,69 (-0,41 – 1,80)		Δ 1,16 (0,05 – 2,27)		
Δ MSFC adj. nach 96 Wo	<b>0,21</b>	<b>0,17</b>	<b>0,28</b>	<b>0,17</b>	=0,33 <0,004
	Δ 0,04 (-0,04 – +0,12)		Δ 0,11 (0,03 – 0,18)		
keine MS-Aktivität, %	<b>48%</b>	<b>29%</b>	<b>48%</b>	<b>25%</b>	jeweils <0,001

MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite (-4 bis +4)

# Ocrelizumab bei progressiver MS

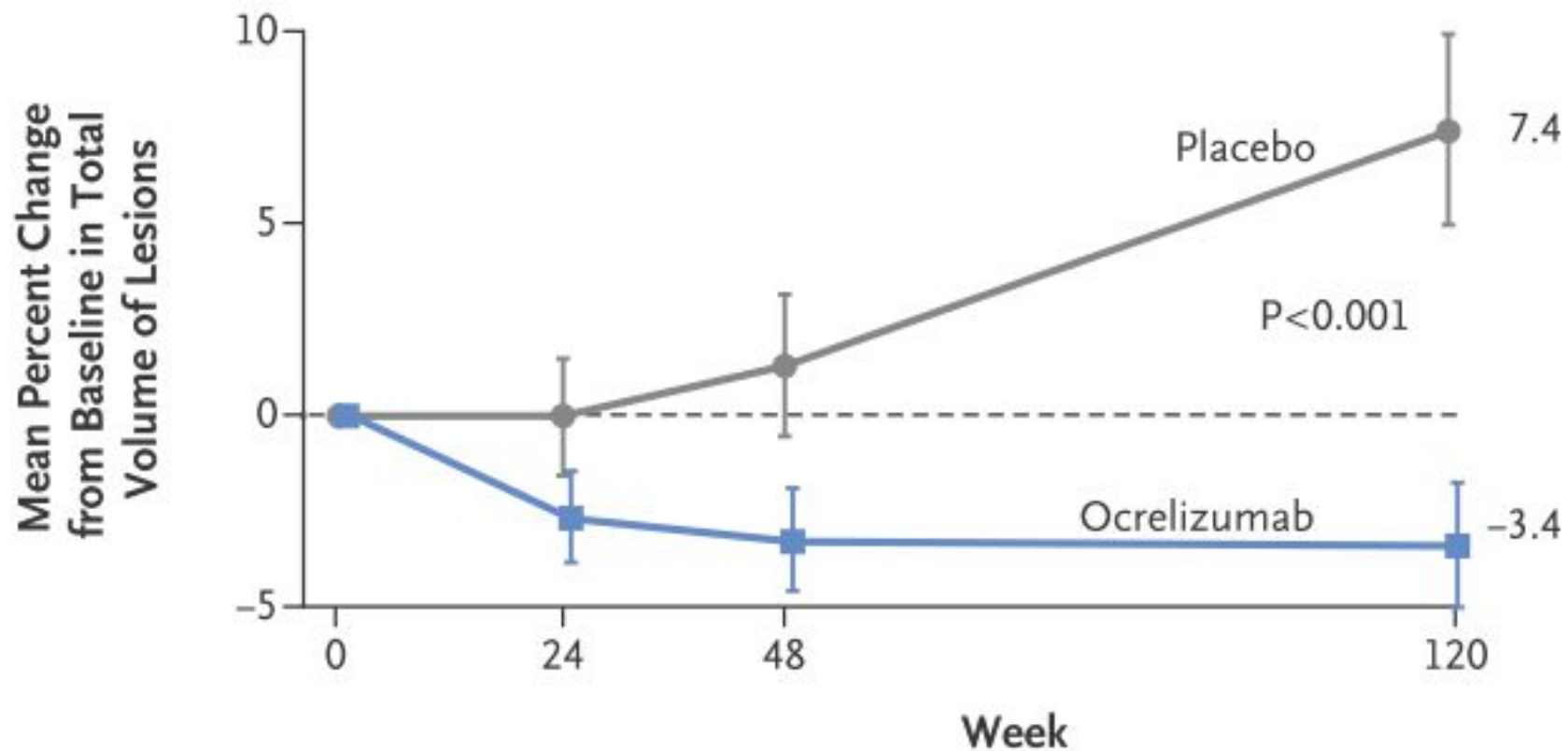
## – ORATORIO-Studie

Erkrankung	Primär progrediente multiple Sklerose
Studienziel	Vergleich von Ocrelizumab gegenüber Placebo
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	732 <b>im Mittel: EDSS* 4,7; KH-Dauer 6; Vortherapie 14%</b>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wochen i. v. (n = 488)</li> <li>■ Placebo (n = 244)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Prozentualer Anteil der Patienten mit anhaltender (nach 12 Wochen bestätigter) Behinderungsprogression
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prozentualer Anteil der Patienten mit anhaltender (nach 24 Wochen bestätigter) Behinderungsprogression</li> </ul>

**Progress = Zunahme im EDSS um 1 Punkt** (um 0,5 bei Ausgangs-EDSS >5,5)

# Volumen der MRT-Läsionen

**A Total Volume of Brain Lesions on T<sub>2</sub>-Weighted MRI**



**No. at Risk**

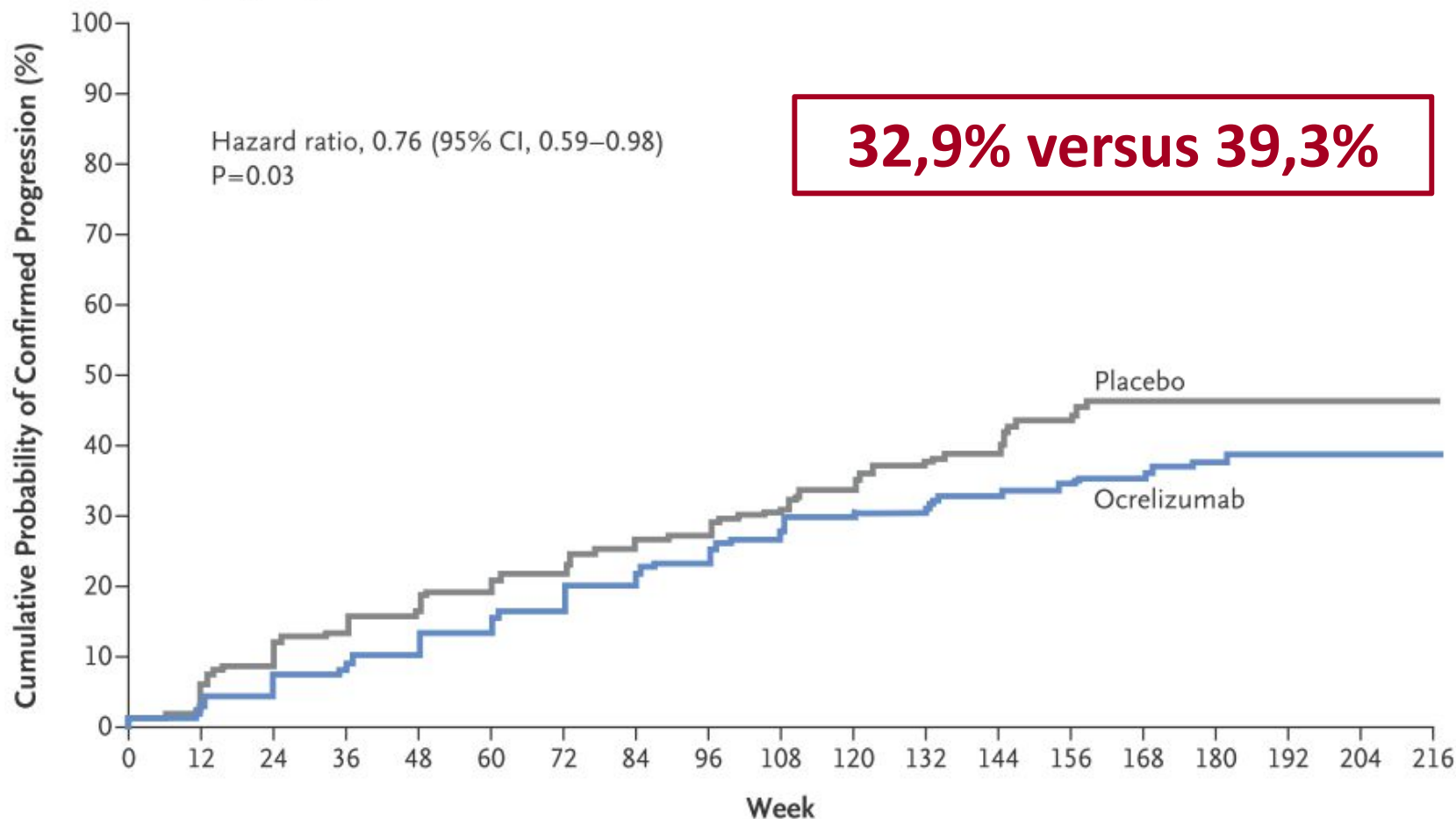
Placebo	234	233	220	183
Ocrelizumab	464	459	454	400



# objektivierter Progress

(mindestens 12 Wo bzw. 24 Wo anhaltend)

## A 12-Wk Confirmed Disability Progression



### No. at Risk

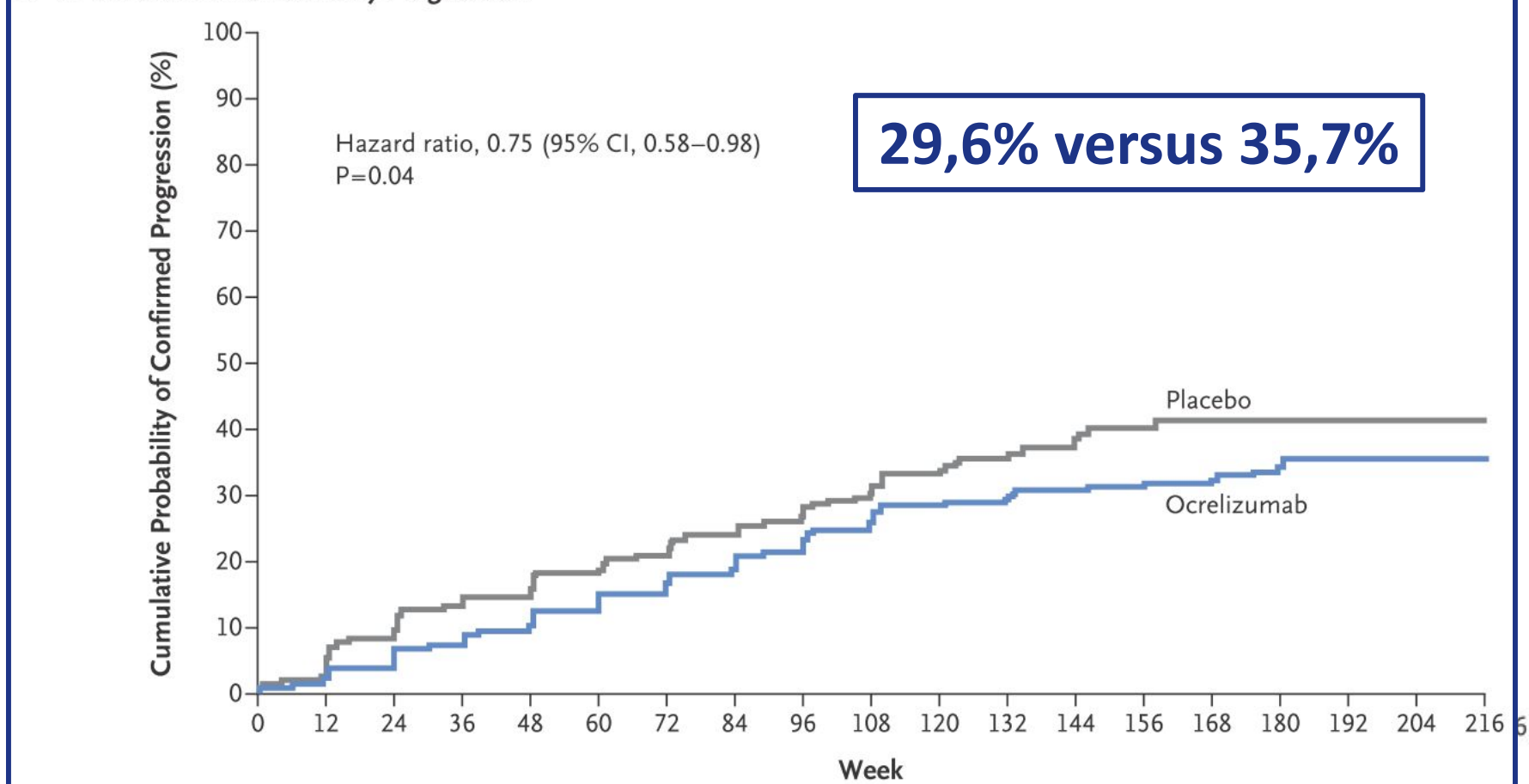
Placebo	244	232	212	199	189	180	172	162	153	145	136	120	85	66	46	30	20	7	2
Ocrelizumab	487	462	450	431	414	391	376	355	338	319	304	281	207	166	136	80	47	20	7

# objektivierter Progress

(mindestens 12 Wo bzw. 24 Wo anhaltend)

A 12-Wk Confirmed Disability Progression

B 24-Wk Confirmed Disability Progression



No. at Risk

Placebo	244	232	212	199	189	180	172	162	153	145	136	120	85	66	46	30	20	7	2
Ocrelizumab	487	462	450	431	414	391	376	355	338	319	304	281	207	166	136	80	47	20	7

# Sicherheit & Verträglichkeit

---

- **Infusionsreaktionen in bis zu 40% (in 0,3% schwer)**
  - trotz obligater Steroid-Vortherapie (optional PCM + H1-Blocker)
- **Infektionen**
  - v.a. der Atemwege, bis zu 49% (vs. Kontrollen bis zu 7% mehr)
  - Herpesinfektionen um 2% häufiger als unter Placebo
  - in anderen Indikationen Studienabbruch wg. CMV u. ä.
  - Reaktivierungen von HBV-Infektionen
- **möglicherweise PML** (progressive multifokale Leukenzephalopathie)
- **möglicherweise Tumorerkrankungen (Brustkrebs)**
- **lt. FDA Risikosignale für Depressionen und Suizidalität**
- **Langzeitsicherheit** v.a. bzgl. Tumorerkrankungen, PML und opportunistischer Infektionen **noch weitgehend unklar**

## abschließende Bewertung kaum möglich ...

- **Voten bei EMA und FDA bzgl. Zulassung nicht einstimmig**
  - mehrere Mitglieder des CHMP der EMA stimmten dagegen
    - Kritiken: Nutzen gering, Risiken unklar, Einzelstudie u. ä.
- **EMA argumentiert mit fehlenden anderen Therapeutika bei PPMS, so dass „jeder positive Effekt ein Fortschritt sei“**
- **Nutzenbewertung durch G-BA hat am 1.2.2018 begonnen, auch Dossierbewertung durch IQWiG liegt noch nicht vor**

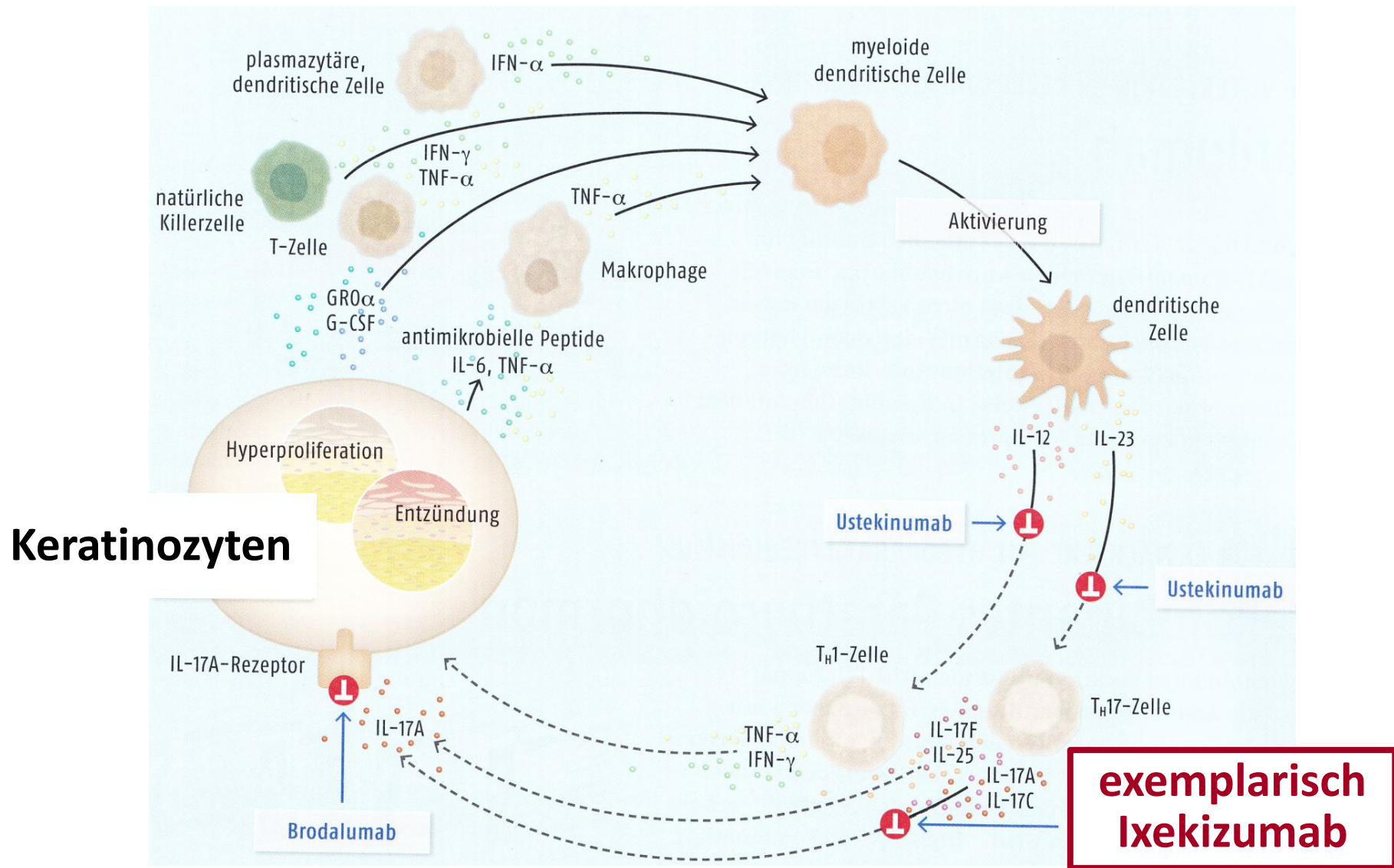
### **und besonders pikant!**

- **Ocrelizumab ist strukturverwandt mit CD-20-AK Rituximab**
  - 500-1.000mg / 6 Mo sollen bei PPMS effektiv sein\*
  - und vom gleichen Hersteller wie Rituximab (Roche)**
  - aber 4- bis 8fach teurer als Biosimilars von Rituximab**

\* Granqvist: JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4011; online January 8, 2018

Hawker: Ann. Neurol. 2009; 66: 460-71 (OLYMPUS)

# Interleukin-Hemmer bei Psoriasis – Wirkmechanismen



# Zulassung für Ixekizumab

---

## 4.1 Anwendungsgebiete

- **Plaque-Psoriasis**

- „..... ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit **mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis**, die für eine **systemische Therapie** in Frage kommen.“

- **Psoriasis-Arthritis**

- „... allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“

**Zulassungserweiterung,  
hier nicht Thema.**

## Wirkprinzip Ixekizumab

- **hochselektiver humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper gegen das Interleukin IL-17A**
  - dämmt Aktivierung und Proliferation von Keratinozyten ein
  - hemmt die kaskadenartige Zytokinaktivierung & circulus vitiosus
  - Reduktion proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und anderer Mediatoren

<b>Dosierung</b>	<b>160 mg s. c. Woche 0 dann 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12, dann Erhaltungsdosis von 80 mg alle 4 Wochen</b>
<b>Bioverfügbarkeit</b>	<b>54-90%</b>
<b>Halbwertszeit</b>	<b>ca. 13 Tage</b>
<b>Elimination</b>	<b>Entglykolysierung, dann Abbau zu Peptiden</b>
<b>Therapiekosten</b>	<b>50€ pro Tag (umgerechnet)</b>

## (herkömmliche) Therapie der Psoriasis

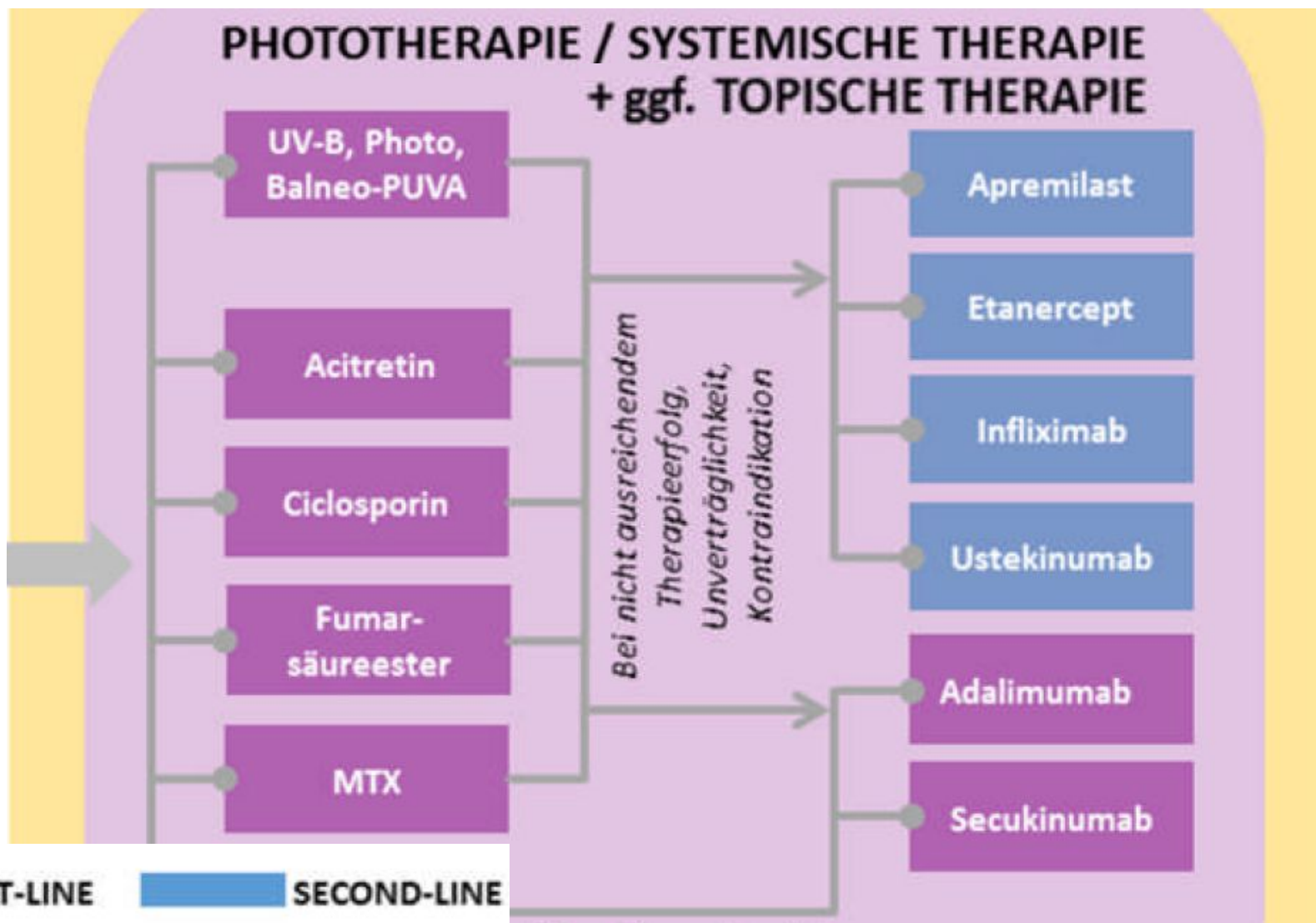
Schweregrad der Psoriasis	Therapie		Wirksamkeit*1	Evidenz- niveau*1
	Wirkstoff	Anwendung		
mittelschwer bis schwer	UVB	lokal	+++	2
	PUVA	lokal	+++ bis +++++	2
	Acitretin	oral	+	3
	Ciclosporin	oral	++ bis +++	1
	Fumarate	oral	++	2
	Methotrexat	bevorzugt subkutan	++	3
	Efalizumab	subkutan	+	1
	Etanercept	subkutan	+ bis ++	1
	Infliximab	intravenös	+++ bis +++++	1
	Adalimumab	subkutan	+++ bis +++++	(1)*3



# Eskalation bei mäßiger/schwerer Psoriasis

(BSA > 10%; PASI > 10)

BSA > 10%  
PASI > 10



# Ixekizumab bei mäßiger/schwerer Psoriasis

## – Zulassungsstudien UNCOVER 1-3

Endpunkte	Anzahl der Patienten [%] insgesamt 3.866 Patienten			
	Ixekizumab 80 mg Q2W	Ixekizumab 80 mg Q4W	Etanercept 50 mg 2 × pro Wo	Placebo
PASI-75	UC-1: 89,1	UC-1: 82,6	UC-1: –	UC-1: 3,9
	UC-2: 89,7	UC-2: 77,5	UC-2: 41,6	UC-2: 2,4
	UC-3: 87,3	UC-3: 84,2	UC-3: 53,4	UC-3: 7,3
PASI-90	UC-1: 70,9	UC-1: 64,6	UC-1: –	UC-1: 0,5
	UC-2: 70,7	UC-2: 59,7	UC-2: 18,7	UC-2: 0,6
	UC-3: 68,1	UC-3: 65,3	UC-3: 25,7	UC-3: 3,1
PASI-100	UC-1: 35,3	UC-1: 33,6	UC-1: –	UC-1: 0,0
	UC-2: 40,5	UC-2: 30,8	UC-2: 5,3	UC-2: 0,6
	UC-3: 37,7	UC-3: 35,0	UC-3: 7,3	UC-3: 0,0
DLQI 0/1	UC-1: –	UC-1: –	UC-1: –	UC-1: –
	UC-2: 64,1	UC-2: 59,9	UC-2: 33,8	UC-2: 6,0
	UC-3: 64,7	UC-3: 63,7	UC-3: 43,7	UC-3: 7,8

# Ixekizumab bei mäßiger/schwerer Psoriasis

## – Zulassungsstudien UNCOVER 1-3

Endpunkte nach 12 Wochen	Anzahl der Patienten [%] insgesamt 3.866 Patienten			
	Ixekizumab 80 mg Q2W	Ixekizumab 80 mg Q4W	Etanercept 50 mg 2 × pro Wo	Placebo
PASI-75	UC-1: 89,1 UC-2: 89,7 UC-3: 87,3	UC-1: 82,6 UC-2: 77,5 UC-3: 84,2	UC-1: – UC-2: 41,6 UC-3: 53,4	UC-1: 3,9 UC-2: 2,4 UC-3: 7,3
PASI-90	<b>69,9%</b>	<b>63,2%</b>	<b>22,2%</b>	<b>1,4%</b>
PASI-100	UC-1: 35,3 UC-2: 40,5 UC-3: 37,7	UC-1: 33,6 UC-2: 30,8 UC-3: 35,0	UC-1: – UC-2: 5,3 UC-3: 7,3	UC-1: 0,0 UC-2: 0,6 UC-3: 0,0
DLQI 0/1	UC-1: – UC-2: 64,1 UC-3: 64,7	UC-1: – UC-2: 59,9 UC-3: 63,7	UC-1: – UC-2: 33,8 UC-3: 43,7	UC-1: – UC-2: 6,0 UC-3: 7,8

# Ixekizumab vs. Ustekinumab – IXORA-S

---

- **302 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis**
    - mehr als 90% der Patienten hatten systemische Vortherapie
      - 80% ausschließlich mit Nicht-Biologika
      - 60% Phototherapie
      - 14% auch Biologika
    - überwiegend schwerer Befall
      - PASI im Mittel 20
      - bei 90% Befall auch der Kopfhaut
      - bei 49% mit Befall Hals und Gesicht
      - DLQI im Mittel 12
      - BSA im Mittel 27%
  - **Studie noch nicht abgeschlossen, Interimsdaten liegen vor**
-

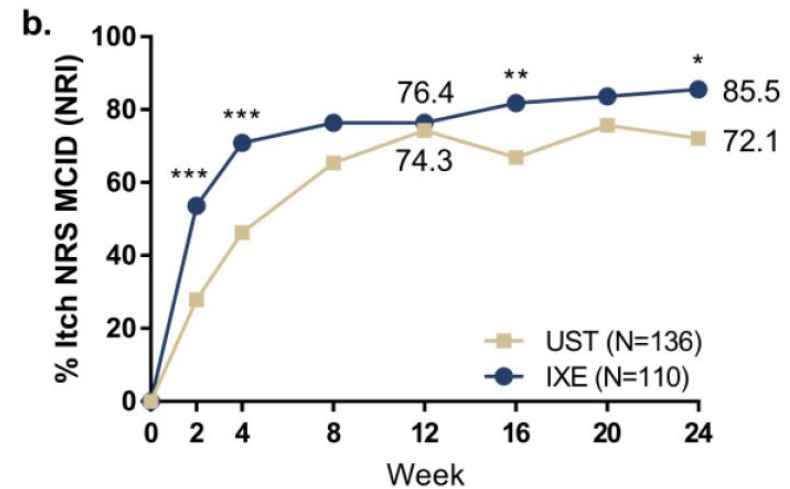
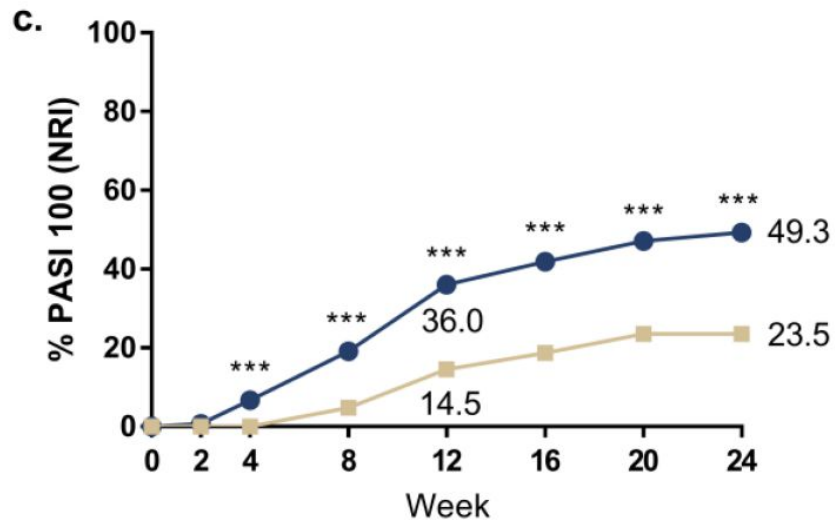
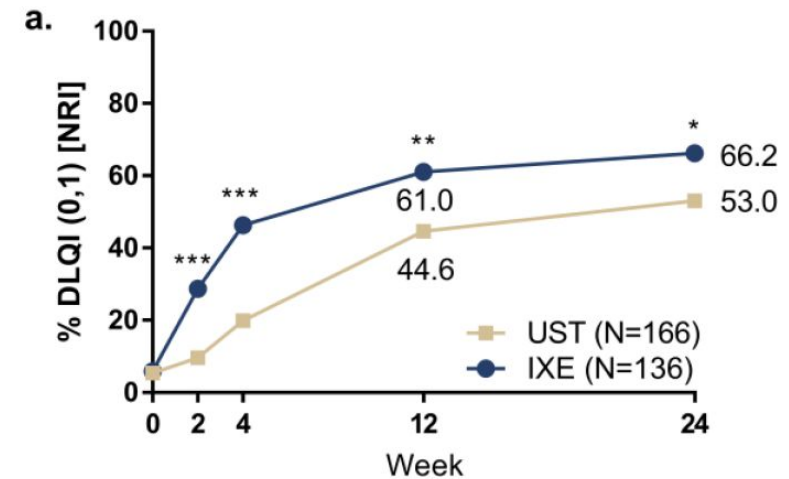
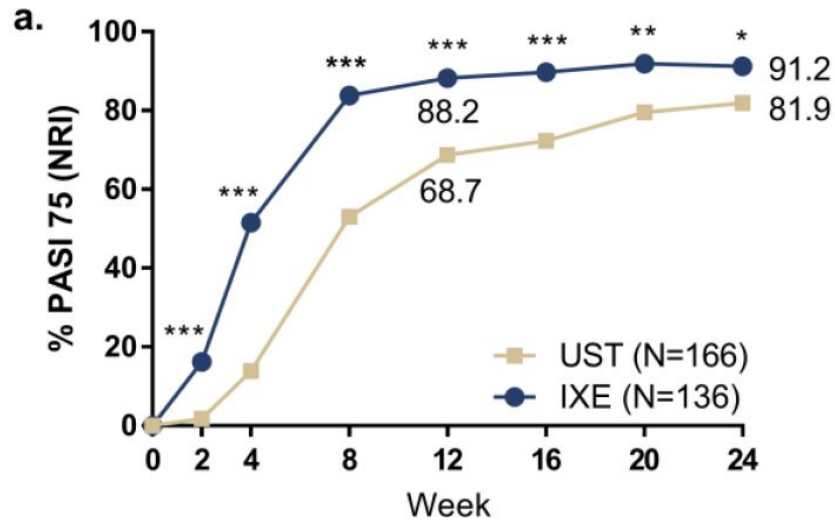
# Ixekizumab vs. Ustekinumab

## (Interimsergebnisse IXORA-S, 12 & 24 Wo)

		Week 24		
		Ustekinumab (N=166)	Ixekizumab (N=136)	p-value*
<b>PASI = Psoriasis Area and Severity Index</b>	PASI Response, n (%)			
	PASI 100	39 (23.5)	67 (49.3)	<b>.001</b>
	PASI 90	98 (59.0)	113 (83.1)	<b>&lt;.001</b>
	PASI 75	136 (81.9)	124 (91.2)	<b>.015</b>
<b>sPGA = static Physician's Global Assessment</b>	sPGA response			
	sPGA (0), n (%)	40 (24.1)	73 (53.7)	<b>&lt;.001</b>
	sPGA (0,1) <sup>†</sup> , n (%)	115 (69.3)	116 (86.6)	<b>&lt;.001</b>
<b>DLQI = Dermatology Life Quality Index,</b>	DLQI (0,1), n (%)	88 (53.0)	90 (66.2)	<b>.030</b>
	Itch NRS			
	≥4 point improvement from baseline, <sup>‡</sup> n (%)	98 (72.1)	94 (85.5)	<b>.018</b>
	Change from baseline, mean (SD)	-4.6 (2.8)	-5.0 (2.9)	.214
	Skin Pain VAS change from baseline, mean (SD)	-31.4 (29.9)	-36.4 (32.7)	.340

# Ixekizumab vs. Ustekinumab

## (Interimsergebnisse IXORA-S, 12 & 24 Wo)



# Ixekizumab vs. Ustekinumab

## – Verträglichkeit

	Ustekinumab (N=166) n (%)	Ixekizumab (N=135) n (%)
Any TEAE	125 (75.3)	94 (69.6)
Severe TEAE	10 (6.0)	6 (4.4)
Death	0	0
Nonfatal serious AE	5 (3.0)	3 (2.2)
Discontinuation due to AE	1 (0.6)	2 (1.5)
Infections	87 (52.4)	57 (42.2)
Selected common TEAEs <sup>†</sup>		
Nasopharyngitis	45 (21.7)	33 (24.4)
Headache	13 (7.8)	10 (7.4)
Arthralgia	10 (6.0)	6 (4.4)
Hypertension	8 (4.8)	4 (3.0)
Rhinitis	7 (4.2)	3 (2.2)
Back pain	7 (4.2)	1 (0.7)

# Ixekizumab vs. Ustekinumab

## – Verträglichkeit

	Ustekinumab (N=166) n (%)	Ixekizumab (N=135) n (%)
Any TEAE	125 (75.3)	94 (69.6)
Severe TEAE	10 (6.0)	6 (4.4)
Death		
Nonfatal		
Discontinuation		
Infections		
Selected		
Headache	13 (7.8)	10 (7.4)
Arthralgia	10 (6.0)	6 (4.4)
Hypertension	8 (4.8)	4 (3.0)
Rhinitis	7 (4.2)	3 (2.2)
Back pain	7 (4.2)	1 (0.7)

**aber Berichte über:**

- **schwere Neutropenien**
- **Candida-Infektionen**
- **Reaktivierungen von IBD**
- **bei bis zu 20% Antikörper**
- **...**



## G-BA-Bewertung

---

- **Patienten, bei denen Fumarsäureester der Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UV-B) infrage kommt:**
  - **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen\***
    - vs. Fumarsäureester
- **Pat., die auf andere systemische Therapien (s.o.) nicht oder nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit vorliegt:**
  - **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**
    - vs. Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

---

\* unter (nachträglicher) Berücksichtigung der RHBZ-Studie

**Vielen Dank für  
Aufmerksamkeit und Geduld !**