

## 6 Deucravacitinib

### Steckbrief

**ATC-Code:** L04AF07

**Name:** Deucravacitinib (Sotyktu®)

**Indikation:** Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

**Wirkmechanismus:** Non-Receptor-Tyrosine-Proteine-Kinase-2(TYK2)- bzw. Januskinasen(JAK)-Inhibitor

**Stoffklasse:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva

**Zulassungsinhaber:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland

**Hersteller/Endfreigabe:** Swords Laboratories Unlimited Company, T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland

**Kontaktadresse in Deutschland:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Arnulfstraße 29, 80636 München

**Darreichungsformen:** Filmtabletten

**Packungsgrößen, Preis und PZN:** 28 Filmtabletten, 1143,86 Euro, PZN 18073809; 84 Filmtabletten, 3351,60 Euro, PZN 18073815

**Zusammensetzung:** 6 mg Deucravacitinib

**Sonstige Bestandteile:** Hypromelloseacetatsuccinat, Lactose, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid-Hydrat, Magnesiumstearat, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid · H<sub>2</sub>O (E172)

**Zulassungsnummer:** EU/1/23/1718/001, EU/1/23/1718/002, EU/1/23/1718/003, EU/1/23/1718/004, EU/1/23/1718/005, EU/1/23/1718/006, EU/1/23/1718/007, EU/1/23/1718/008

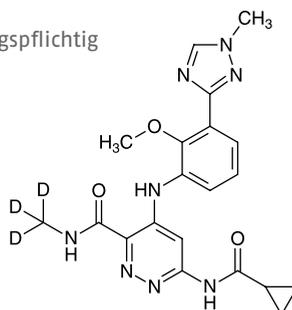
**Datum der Markteinführung:** 15. April 2023

**Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise:** keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen

**Dauer der Haltbarkeit:** zwei Jahre

**Verschreibungsstatus:** verschreibungspflichtig

**Chemische Struktur:**

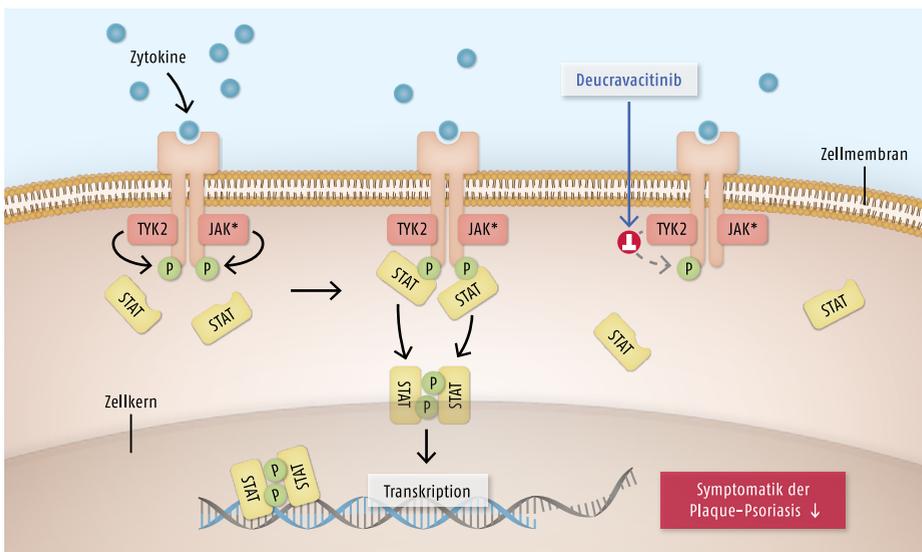


## Indikationen

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

## Wirkungen und Wirkungsmechanismus

Januskinasen (JAK) sind zyttoplasmatische Tyrosinkinasen. Sie leiten Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die unter anderem eine wichtige Rolle bei immunologischen und inflammatorischen Prozessen sowie bei der Hämatopoese spielen. Die JAK-Enzymfamilie umfasst die vier Mitglieder JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 mit sich überschneidenden Funktionen. Nach dem Andocken eines Signalmoleküls an Zytokinrezeptoren phosphorylieren sie sogenannte STAT-Proteine (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) und bewirken so eine Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs (Abb. 6.1). TYK2 vermittelt die Signaltransduktion der körpereigenen Zytokine Interleukin 23 und 12 sowie von Typ-1-Interferonen, die maßgeblich an der Auslösung von Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt sind. Der Wirkstoff Deucravacitinib bindet an die regulatorische Domäne der Januskinase TYK2 und hemmt allosterisch die Aktivierung dieser Januskinase und damit der nachgelagerten Signalkaskade. Als Folge wird die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen unterbunden. In psoriatischen Hautregionen wird durch Deucravacitinib die erkrankungsassoziierte Genexpression von durch IL-23- und Typ-1-Interferon-regulierten Signalwegen reduziert.



• **Abb. 6.1** Die Zytokine Interleukin 23 und 12 sowie Typ-1-Interferone (IFN) bewirken durch Andocken an den entsprechenden Rezeptor die Phosphorylierung von STAT-Proteinen (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) durch Januskinasen (JAK). Die phosphorylierten dimere STAT-Proteine stimulieren nun ihrerseits die Replikation spezifischer Zielgene im Zellkern. Der Inhibitor der Januskinase TYK2 (Non-receptor Tyrosine-Protein Kinase 2) Deucravacitinib führt zu einer reduzierten Phosphorylierung von STAT-Proteinen und unterbindet die Aktivierung des nachgeschalteten Signalwegs mit Beteiligung von TYK2. Als Folge wird bei Patienten mit Plaque-Psoriasis eine Verbesserung der Erkrankungssymptomatik erreicht. JAK\* steht für die Januskinasen JAK1 oder JAK2.

## Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Deucravacitinib wird normalerweise einmal täglich in einer Dosis von 6 mg peroral eingenommen. Die Applikation kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen, wobei die Tabletten im Ganzen geschluckt und nicht zerstoßen, zerschnitten oder gekaut werden dürfen. Das individuelle Ansprechen auf die Behandlung sollte regelmäßig beurteilt werden. Falls nach 24 Wochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen vorliegen, ist ein Abbruch der Behandlung zu erwägen.

**Erwachsene:** einmal täglich 6 mg Deucravacitinib

**Kinder und Jugendliche:** Sicherheit und Wirksamkeit des TYK2-Inhibitors für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen.

**Ältere Patienten:** Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich, allerdings ist die klinische Erfahrung für die Behandlung von Personen ab 75 Jahren sehr begrenzt, sodass Vorsicht geboten ist.

**Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz:** Bei Patienten mit allen Graden einer Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflicht sowie bei Patienten mit leichter oder mäßiggradiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisreduktion notwendig. Jedoch wird die Anwendung von Deucravacitinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung derzeit nicht empfohlen.

**DDD:** 6 mg peroral

## Gegenanzeigen, Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen Deucravacitinib und klinisch bedeutsamen aktiven Infektionen wie beispielsweise einer aktiven Tuberkulose besteht eine Kontraindikation.

## Nebenwirkungen

Während der Anwendung von Deucravacitinib kommt es sehr häufig zu Infektionen der oberen Atemwege. Häufig wird über Herpes-simplex-Infektionen, orale Ulzerationen, akneiforme Hautausschläge, Follikulitis und erhöhte Creatinphosphokinase-Spiegel berichtet. Gelegentlich ist mit Herpes-zoster-Infektionen zu rechnen.

## Wechselwirkungen

Das Interaktionspotenzial von Deucravacitinib ist offenbar sehr gering. Bei der kombinierten Anwendung mit Substraten der Transporter Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und Organic Anion Transporter Protein (OATP) kam es zu keinen nennenswerten Wechselwirkungen. Auch unter der gleichzeitigen Applikation mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP450-Isoenzymen, Glucuronyl-Transferasen oder Transportern wie P-Glykoprotein (P-gp) sowie BCRP wurden keine Abweichungen hinsichtlich der Pharmakokinetik oder -dynamik von Deucravacitinib beobachtet.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Deucravacitinib-Therapie ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert. Bei Vorliegen von klinisch bedeutsamen aktiven bakteriellen, viralen oder mykotischen Infekten sollte die Behandlung mit dem TYK2-Inhibitor erst nach Abklingen der Erkrankung oder dem Durchführen einer angemessenen antiinfektiösen Therapie eingeleitet werden. Bei

Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen ist besondere Vorsicht geboten. Latente Tuberkulose-Infektionen sollten vor Beginn der Deucravacitinib-Therapie effektiv behandelt werden. Bei Vorliegen einer aktiven Tuberkulose-Erkrankung besteht, wie erwähnt, eine Kontraindikation. Unter der Anwendung von Deucravacitinib ist das Risiko von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphomen und nichtmelanozytärem Hautkrebs, möglicherweise erhöht. Ein kausaler Zusammenhang mit der TYK2-Hemmung wurde allerdings noch nicht eindeutig nachgewiesen. Im Verlauf der Anwendung anderer JAK-Inhibitoren kam es verstärkt zu schweren kardiovaskulären Ereignissen wie nicht tödlichen Myokardinfarkten oder Schlaganfällen, tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien. Derzeit kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch die Inhibition der Januskinase TYK2 durch Deucravacitinib mit diesen Nebenwirkungen assoziiert ist. Bei entsprechend prädisponierten Patienten muss daher vor dem Einsatz des Antipsoriatikums eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Vor Beginn einer Deucravacitinib-Therapie sollten in Übereinstimmung mit den geltenden Impfeempfehlungen alle Immunisierungen auf den aktuellen Stand gebracht werden, da keine Studien zum Ansprechen auf Impfungen während der Behandlung durchgeführt wurden. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen ist während oder unmittelbar vor Therapiebeginn zu vermeiden.

### Schwangerschaft und Stillzeit

**Schwangerschaft:** Aufgrund bislang nur begrenzter Erfahrungen sollte der Einsatz von Deucravacitinib während der Schwangerschaft vorsichtshalber vermieden werden. Tierexperimentelle Studien ergaben allerdings keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität.

**Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Deucravacitinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Im Tierversuch war dies der Fall. Da ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, muss eine Entscheidung getroffen werden, ob auf das Stillen oder die Behandlung mit Deucravacitinib verzichtet werden soll.

**Fertilität:** Tierexperimentelle Studien mit Deucravacitinib deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität hin. Die Auswirkung auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht.

### Pharmakokinetik

**Resorption:** Nach peroraler Gabe wird Deucravacitinib rasch und fast vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von etwa zwei bis drei Stunden gemessen. Die Bioverfügbarkeit beträgt unabhängig von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme 99 %.

**Proteinbindung, Verteilung:** Die Plasmaproteinbindung liegt bei 82 %, sie erfolgt überwiegend an Albumin. Das Verteilungsvolumen wird mit 140 Litern angegeben, was auf eine gute Verteilung in die Gewebe hindeutet. Deucravacitinib ist ein Substrat der Efflux-Transporter P-gp und BCRP sowie des Aufnahmetransporters Organic Cation Transporter 1 (OCT1).

**Metabolismus:** Der TYK2-Inhibitor unterliegt einer ausgeprägten Biotransformation. In erster Linie kommt es zur *N*-Demethylierung an der Triazol-Gruppe durch CYP1A2, zur Cyclopropylcarboxamid-Hydrolyse durch die Carboxylesterase 2, zur *N*-Glucuronidierung sowie zur Monooxidation durch CYP2B6 und CYP2D6. Das *N*-Demethylderivat ist

pharmakologisch aktiv, dennoch macht die Muttersubstanz im Steady State mit 49 % den größten zirkulierenden Anteil aus und trägt maßgeblich zur Gesamtwirkung bei.

**Exkretion:** Etwa 37 % der Dosis werden überwiegend in Form von Metaboliten im Urin wiedergefunden, 22 % in den Fäzes. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zehn Stunden.

### Zulassungsrelevante Studien

Die Zulassung von Deucravacitinib beruht auf den beiden randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktiv kontrollierten Phase-III-Studien POETYK PSO-1 und POETYK PSO-2 mit insgesamt 1686 Teilnehmern. Das Studiendesign der beiden Untersuchungen war praktisch identisch. Die erwachsenen Patienten litten unter mäßiggradiger bis schwerer Plaque-Psoriasis und wurden alternativ mit Deucravacitinib, dem Phosphodiesterase-4-Hemmer Apremilast oder Placebo behandelt. Der TYK2-Inhibitor zeigte einen schnellen Wirkungseintritt, wobei das maximale Ansprechen bis Woche 24 erreicht wurde. Nach 16-wöchiger Therapie wurde bei 55 % der Teilnehmer aus den beiden Verum-Gruppen eine mindestens 75%ige Reduktion des Psoriasis-Area-Severity-Index-Scores ermittelt. Die Werte unter Apremilast- bzw. Placebo-Gabe betragen 38 und 11 %, entsprechend einer signifikanten Überlegenheit von Deucravacitinib. Der Anteil an Patienten mit völligem Verschwinden der Psoriasis-Symptomatik (PASI 100) lag unter dem TYK2-Inhibitor bei etwa 12 %, im Vergleich zu etwa 4 bzw. 1 % nach Gabe von Apremilast und Placebo. Nach Anwendung von Deucravacitinib konnte bei 51 % der Patienten ein Statistic-Physician's-Global-Assessment(sPGA)-Score von 0 oder 1, entsprechend einem erscheinungsfreien oder nahezu erscheinungsfreien Hautbild, erzielt werden, wobei die Verbesserung zum Erreichen des Endpunkts auf der sechsstufigen Skala mindestens zwei Punkte betragen musste. In den Apremilast- und Placebo-Therapiearmen war dies bei 33 bzw. 8 % der Teilnehmer der Fall, was wiederum auf eine signifikante Überlegenheit des TYK2-Inhibitors hinwies. Zudem wurde bei den mit Deucravacitinib behandelten Patienten im Vergleich zur Apremilast- oder Placebo-Gabe eine signifikant größere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt. Der durch Deucravacitinib erreichte Nutzen konnte in beiden Studien über einen Zeitraum von 52 Wochen aufrechterhalten werden. Die Inzidenz von Nebenwirkungen in den Verum-Gruppen lag auf Placebo-Niveau. Unter Deucravacitinib kam es am häufigsten zu einer Nasopharyngitis.

### Wirtschaftliche Aspekte

Die Therapiekosten für das täglich einzunehmende Sotyktu® liegen pro Jahr bei etwa 15 000 Euro, die für eine alle acht Wochen subkutan zu verabreichende Fertigspritze mit Bimzelx® (Bimekizumab) bei etwa 19 000 Euro. Eine tragfähige Kosten-Nutzen-Rechnung ist erst bei Vorliegen direkter Wirksamkeitsvergleiche möglich.

---

### Therapeutische Relevanz

In Deutschland leiden etwa zwei Millionen Menschen an Plaque-Psoriasis, die sich in entzündeten und mit schuppenartigen Plaques überzogenen Hautstellen manifestiert. Als hauptsächliche Erkrankungsursache wird eine Autoimmunreaktion, vermutlich

gepaart mit einer genetischen Disposition, angenommen. Die Erkrankung ist für die Betroffenen physisch und psychisch sehr belastend und führt häufig zu entstehenden Narben. Insbesondere bei schweren Krankheitsbildern mit einem Befall von mehr als

10 % der Hautfläche ist eine topische Behandlung nicht mehr ausreichend. Die Reihe der auf dem Markt verfügbaren Präparate für eine systemische Therapie, die bei vielen Patienten zu einer relevanten Verbesserung oder sogar zum vollständigen Verschwinden der Psoriasis-Symptome führen, wächst erfreulicherweise stetig an. Der neue Wirkstoff Deucravacitinib kann nach derzeitigem Kenntnisstand allerdings nur bedingt als therapeutischer Fortschritt eingestuft werden. Über die Blockade des Enzyms TYK2 aus der Familie der Januskinasen wird eine Ausschaltung von Signalkaskaden bewirkt, die durch die Interleukine 23 und 12 (IL-23 und IL-12) sowie Typ-1-Interferone ausgelöst werden und maßgeblich an der Psoriasis-Pathogenese beteiligt sind. In den zulassungsrelevanten Studien hat sich Deucravacitinib dem Standardtherapeutikum Apremilast signifikant überlegen gezeigt. Bei 55 % der Teilnehmer konnte durch den TYK2-Inhibitor eine mindestens 75%ige Reduktion des Psoriasis-Area-Severity-Index(PASI)-Scores erreicht werden, bei etwa 12 % der Patienten wurde ein PASI-100-Score mit völligem Verschwin-

den der Psoriasis-Symptomatik erzielt. Mit anderen modernen Antipsoriatika wie dem Interleukin-17A-Antikörper Secukinumab und dem Interleukin-17A- und -17F-Inhibitor Bimekizumab sind jedoch deutlich bessere Resultate mit PASI-100-Scores von 50 bis 60 % erreichbar. Direkt vergleichende Untersuchungen mit diesen Substanzen und Deucravacitinib bleiben somit abzuwarten, ebenso Langzeitstudien zur Aufrechterhaltung der Wirkung des TYK2-Inhibitors über mehr als zwei Jahre. Ein gewisser Vorteil von Deucravacitinib liegt in der Tatsache begründet, dass er peroral verfügbar ist. Vor allem Patienten mit Spritzenangst bleibt somit die bei vielen anderen Antipsoriatika erforderliche subkutane Injektion erspart. Allerdings muss beispielsweise Bimekizumab während der Erhaltungstherapie in Abständen von acht Wochen mithilfe eines Fertigtgens injiziert werden, was von den meisten Patienten durchaus akzeptiert wird. Deucravacitinib wird aktuell bei weiteren entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Lupus erythematodes geprüft.

## Literatur

- [1] Fachinformation zu Sotyktu<sup>®</sup>, Stand März 2023
- [2] Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol* 88(1): 29–39, 2023
- [3] Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program for Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol* 88(1): 40–51, 2023
- [4] EPAR summary for the public. Sotyktu<sup>®</sup> Deucravacitinib. EMA/109564/2023; European Medicines Agency; <https://www.ema.europa.eu>