

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cosentyx® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 150 mg Secukinumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 150 mg Secukinumab.

Secukinumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Das Pulver ist ein weißes, festes Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen

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

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Psoriasis-Arthritis (PsA)

Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (siehe Abschnitt 5.1).

Axiale Spondyloarthritis (axSpA)

Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew, röntgenologische axiale Spondyloarthritis)

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis

mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cosentyx ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen, für die Cosentyx zugelassen ist, erfahren ist.

Dosierung

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Secukinumab als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren)

Die empfohlene Dosis ist abhängig vom Körpergewicht (Tabelle 1) und wird als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 verabreicht, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 75-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 75 mg verabreicht. Jede 150-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 150 mg verabreicht. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht.

Tabelle 1 Empfohlene Dosierung für Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis
<25 kg	75 mg
25 bis <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*kann auf 300 mg erhöht werden)

* Manche Patienten können einen zusätzlichen Nutzen aus der höheren Dosis ziehen.

Psoriasis-Arthritis

Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder Patienten, die auf TNF α -Inhibitoren unzureichend ansprechen (inadequate responders; anti-TNF α -IR), beträgt die empfohlene Dosis 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht.

Bei anderen Patienten beträgt die empfohlene Dosis 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden.

Axiale Spondyloarthritis (axSpA)

Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew, röntgenologische axiale Spondyloarthritis)

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen.

Die vorliegenden Daten zu allen oben genannten Anwendungsgebieten deuten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen in der Regel innerhalb von 16 Behandlungswochen erzielt wird. Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Cosentyx wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx bei Kindern mit Plaque-Psoriasis im Alter von unter 6 Jahren ist nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren in anderen Indikationen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Cosentyx ist als subkutane Injektion anzuwenden. Eine Injektion in Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, sollte wenn möglich vermieden werden. Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss vor der Anwendung rekonstituiert werden.

Die Rekonstitution, Dosisvorbereitung und Verabreichung des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung ist von medizinischem Fachpersonal durchzuführen. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und Anwendungshinweise in der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante, aktive Infektion, z. B. aktive Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Secukinumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Es wurden nach Markteinführung schwere Infektionen bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab beobachtet. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Secukinumab mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome einer möglichen Infektion auftreten. Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten, und die Behandlung mit Secukinumab sollte bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden.

In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.

Bedingt durch den Wirkmechanismus von Secukinumab wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo) (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien wurde keine erhöhte Anfälligkeit für Tuberkulose festgestellt. Secukinumab sollte bei Patienten mit aktiver Tuberkulose jedoch nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Secukinumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Es wurden Fälle von Neuauftreten oder Exazerbationen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Secukinumab ist für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Zeichen und Symptome einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine Exazerbation einer bestehenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auftritt, sollte die Behandlung mit Secukinumab beendet und geeignete medizinische Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Secukinumab sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden.

Patienten unter Behandlung mit Secukinumab können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden. In einer Studie war nach Meningokokken-Impfung und Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff ein ähnlicher Anteil von mit 150 mg Secukinumab bzw. mit Placebo behandelten gesunden Probanden in der Lage, eine angemessene Immunantwort in Form eines mindestens vierfachen Anstiegs der Antikörpertiter gegen die Meningokokken- und Influenza-Impfstoffe aufzubauen. Die Daten deuten darauf hin, dass Secukinumab die humorale Immunantwort auf die Meningokokken-

bzw. Influenza-Impfstoffe nicht unterdrückt.

Vor Beginn der Therapie mit Cosentyx wird empfohlen, dass pädiatrische Patienten alle altersgemäßen Impfungen gemäß der aktuellen Impfrichtlinien erhalten.

Gleichzeitige immunsuppressive Therapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab in Kombination mit Immunsuppressiva (einschließlich Biologika) oder einer Phototherapie wurden in Psoriasis-Studien nicht untersucht. Secukinumab wurde in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis) gleichzeitig mit Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und/oder Kortikosteroiden verabreicht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Immunsuppressiva und Secukinumab ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

In einer Studie mit erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten wurden keine Wechselwirkungen zwischen Secukinumab und Midazolam (CYP3A4-Substrat) beobachtet.

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Secukinumab gleichzeitig mit Methotrexat (MTX) und/oder Kortikosteroiden in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis) angewendet wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 20 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Secukinumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx in der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Secukinumab in die Muttermilch übergeht. Immunglobuline gehen in die Muttermilch über, und es ist nicht bekannt, ob Secukinumab nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern, muss die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung eingestellt wird oder die Cosentyx-Therapie abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

Fertilität

Die Wirkung von Secukinumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte nachteilige Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cosentyx hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis, Rhinitis).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachteten UAW (Tabelle 2) werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die UAW nach abnehmender Häufigkeit geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die entsprechenden Häufigkeitskategorien der jeweiligen unerwünschten Arzneimittelwirkungen beruhen zudem auf der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mehr als 18.000 Patienten wurden im Rahmen von verblindeten und offenen klinischen Studien zu verschiedenen Anwendungsgebieten (Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis und andere Autoimmunkrankheiten) mit Secukinumab behandelt, was einer Exposition von 30.565 Patientenjahren entspricht. Davon erhielten mehr als 11.700 Patienten mindestens ein Jahr lang Secukinumab. Das Sicherheitsprofil von Secukinumab ist über alle Indikationen hinweg konsistent.

Tabelle 2 Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien¹⁾ und nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege
	Häufig	Oraler Herpes
		Tinea pedis
	Gelegentlich	Orale Candidose
		Otitis externa
Nicht bekannt	Infektionen der unteren Atemwege	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Mukokutane Candidose (einschließlich ösophageale Candidose)
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Anaphylaktische Reaktionen
Augenerkrankungen	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Konjunktivitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Rhinorrhö
	Häufig	Diarrhö
	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Entzündliche Darmerkrankungen
	Selten	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Exfoliative Dermatitis ²⁾
	Häufig	Ermüdung

¹⁾ Placebokontrollierte klinische Studien (Phase III) bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, PsA, AS und nr-axSpA, die bis zu 12 Wochen lang (Psoriasis) oder 16 Wochen lang (PsA, AS und nr-axSpA) 300 mg, 150 mg, 75 mg oder Placebo erhalten haben

²⁾ Fälle wurden bei Patienten mit diagnostizierter Psoriasis berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis (Behandlung von insgesamt 1.382 Patienten mit Secukinumab und 694 Patienten mit Placebo über bis zu 12 Wochen) wurde bei 28,7 % der Patienten unter Secukinumab gegenüber 18,9 % der Patienten unter Placebo über Infektionen berichtet. Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht-schwerwiegende und leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, die kein Absetzen der Behandlung erforderten. Es wurde eine Zunahme von mukosalen oder kutanen Candidosen verzeichnet, was in Einklang mit dem Wirkmechanismus steht, doch handelte es sich um leichte bis mittelschwere, nicht-schwerwiegende Fälle, die auf eine Standardbehandlung ansprachen und kein Absetzen der Behandlung erforderten. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,14 % der Patienten unter Secukinumab und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.4).

Über die gesamte Behandlungsphase hinweg (insgesamt 3.430 mit Secukinumab behandelte Patienten, die meisten von ihnen über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen) wurde bei 47,5 % der Patienten unter Secukinumab über Infektionen berichtet (0,9 pro Patientenbeobachtungsjahr). Schwerwiegende Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten unter Secukinumab auf (0,015 pro Patientenbeobachtungsjahr).

Die in klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis und axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) beobachteten Infektionsraten waren vergleichbar mit denen, die in den Studien zur Psoriasis beobachtet wurden.

Neutropenie

Neutropenie wurde in klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis mit Secukinumab häufiger beobachtet als mit Placebo, aber die meisten Fälle waren mild, vorübergehend und reversibel. Eine Neutropenie $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Grad 3) wurde bei 18 von 3.430 (0,5 %) Patienten unter Secukinumab berichtet, in 15 von 18 Fällen ohne Dosis-Abhängigkeit und zeitlichen Zusammenhang zu Infektionen. Es gab keine Berichte von schwereren Neutropenie-Fällen. In den übrigen 3 Fällen wurden nicht-schwerwiegende Infektionen berichtet, die erwartungsgemäß auf Standardversorgung ansprachen und kein Absetzen von Secukinumab erforderten.

Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenie bei Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) ist vergleichbar mit der bei Psoriasis.

In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer Neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE-Grad 4) berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurden Urtikaria sowie seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen gegen Secukinumab beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Immunogenität

In klinischen Studien zur Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) ist es bei weniger als 1 % der mit Secukinumab behandelten Patienten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen zur Entwicklung von Antikörpern gegen Secukinumab gekommen. Bei etwa der Hälfte der unter Behandlung aufgetretenen Antikörper gegen den Wirkstoff handelte es sich um neutralisierende Antikörper. Dies ging jedoch nicht mit einem Wirkungsverlust oder pharmakokinetischen Anomalien einher.

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis

Die Sicherheit von Secukinumab wurde in zwei Phase-III-Studien bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis untersucht. Bei der ersten Studie (pädiatrische Studie 1) handelte es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 162 Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis. Bei der zweiten Studie (pädiatrische Studie 2) handelt es sich um eine offene Studie mit 84 Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Das in diesen beiden Studien berichtete Sicherheitsprofil stimmte mit dem bei erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten berichteten Sicherheitsprofil überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 30 mg/kg (etwa 2.000 bis 3.000 mg) intravenös angewendet. Dabei trat keine dosislimitierende Toxizität auf. Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC10

Wirkmechanismus

Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1/ κ -Antikörper, der selektiv an das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert. Secukinumab wirkt gezielt auf IL-17A und hemmt dessen Interaktion mit dem IL-17-Rezeptor, der auf verschiedenen Zelltypen einschließlich Keratinozyten exprimiert wird. Dadurch hemmt Secukinumab die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren der Gewebsschädigung und reduziert den IL-17A-vermittelten Beitrag bei Autoimmunkrankheiten und entzündlichen Erkrankungen. Klinisch relevante Secukinumab-Spiegel erreichen die Haut und reduzieren lokale Entzündungsmarker. Als unmittelbare Folge führt die Behandlung mit Secukinumab zu einer Verminderung der bei Plaque-Psoriasis-Herden vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen.

IL-17A ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das an normalen Entzündungs- und Immunantworten beteiligt ist. IL-17A spielt bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) eine Schlüsselrolle und ist bei Patienten mit Plaque-Psoriasis in von Läsionen betroffenen Hautarealen im Gegensatz zu Hautarealen ohne Läsionen sowie im synovialen Gewebe von Patienten mit Psoriasis-Arthritis hochreguliert. Die Anzahl von IL-17-produzierenden Zellen war im subchondralen Knochenmark der Facettengelenke von Patienten mit ankylosierender Spondylitis ebenfalls signifikant erhöht. Eine erhöhte Anzahl IL-17A produzierender Lymphozyten wurde auch bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis festgestellt. Die Inhibition von IL-17A hat sich in der Behandlung der ankylosierenden Spondylitis als wirksam erwiesen und damit die Schlüsselrolle dieses Zytokins im Krankheitsgeschehen bei axialer Spondyloarthritis etabliert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Serumspiegel von Gesamt-IL-17A (freies und an Secukinumab gebundenes IL-17A) sind bei

Patienten unter Behandlung mit Secukinumab initial erhöht. Darauf folgt eine allmähliche Verminderung aufgrund der reduzierten Clearance des an Secukinumab gebundenen IL-17A, was darauf hinweist, dass Secukinumab freies IL-17A, das bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis eine Schlüsselrolle spielt, selektiv bindet.

In einer Studie mit Secukinumab waren infiltrierende epidermale Neutrophile und zahlreiche neutrophilenassoziierte Marker, die in von Läsionen betroffenen Hautarealen bei Patienten mit Plaque-Psoriasis erhöht sind, nach einer Behandlung über einen Zeitraum von einer bis zwei Wochen signifikant vermindert.

Für Secukinumab wurde nachgewiesen, dass es (innerhalb von 1 bis 2 Behandlungswochen) die Spiegel des C-reaktiven Proteins, eines Entzündungsmarkers, vermindert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab wurden in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie infrage kamen, beurteilt [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab 150 mg und 300 mg wurden entweder im Vergleich zu Placebo oder im Vergleich zu Etanercept bewertet. Zudem wurde in einer Studie ein kontinuierliches Behandlungsregime im Vergleich zu einem Regime mit „Wiederholungsbehandlung nach Bedarf“ untersucht [SCULPTURE].

In die placebokontrollierten Studien wurden 2.403 Patienten aufgenommen; 79 % der Patienten waren Biologika-naiv, bei 45 % war es unter Nicht-Biologika zu Therapieversagen gekommen und bei 8 % lag ein Therapieversagen unter Biologika vor (6 % davon unter TNF-Antagonisten und 2 % unter p40-Antikörpern). Rund 15 bis 25 % der Patienten in den Phase-III-Studien wiesen zu Studienbeginn eine Psoriasis-Arthritis (PsA) auf.

In der Psoriasis-Studie 1 (ERASURE) wurden 738 Patienten ausgewertet. Patienten, die per Randomisierung Secukinumab zugeteilt wurden, erhielten Dosen von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. In der Psoriasis-Studie 2 (FIXTURE) wurden 1.306 Patienten ausgewertet. Patienten, die per Randomisierung Secukinumab zugeteilt wurden, erhielten Dosen von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. Patienten, die per Randomisierung Etanercept zugewiesen wurden, erhielten 12 Wochen lang zweimal wöchentlich eine Dosis von 50 mg und anschließend wöchentlich 50 mg. In beiden Studien (Studie 1 und Studie 2) wechselten Patienten, die ursprünglich Placebo zugeteilt worden waren und sich in Woche 12 als Non-Responder erwiesen, auf Secukinumab (entweder 150 mg oder 300 mg) in den Wochen 12, 13, 14 und 15 und anschließend, ab Woche 16, in monatlichen Abständen in der gleichen Dosis. Alle Patienten wurden ab der erstmaligen Anwendung der Studienmedikation bis zu 52 Wochen lang nachbeobachtet.

In der Psoriasis-Studie 3 (FEATURE) wurden 177 Patienten, die eine Fertigspritze verwendeten, nach 12-wöchiger Behandlung im Vergleich zu Placebo ausgewertet, um Sicherheit, Verträglichkeit und Benutzerfreundlichkeit einer Secukinumab-Selbstverabreichung mit Hilfe der Fertigspritze zu bewerten. In der Psoriasis-Studie 4 (JUNCTURE) wurden 182 Patienten, die einen Fertigen verwendeten, nach 12-wöchiger Behandlung im Vergleich zu Placebo ausgewertet, um Sicherheit, Verträglichkeit und Benutzerfreundlichkeit einer Secukinumab-Selbstverabreichung mit Hilfe des Fertigen zu bewerten. In beiden Studien (Studie 3 und Studie 4) erhielten Patienten, die per Randomisierung Secukinumab zugeteilt wurden, Dosen von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. Die Patienten wurden zudem per Randomisierung einer Behandlung mit

Placebo in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, danach mit der gleichen Dosis in monatlichen Abständen zugeteilt.

In der Psoriasis-Studie 5 (SCULPTURE) wurden 966 Patienten ausgewertet. Alle Patienten erhielten Secukinumab in einer Dosis von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3, 4, 8 und 12. Anschließend wurden die Patienten per Randomisierung entweder einem kontinuierlichen Erhaltungsregime mit monatlich der gleichen Dosis beginnend ab Woche 12 oder einem „Wiederholungsbehandlung bei Bedarf“-Regime mit der gleichen Dosis zugewiesen. Bei Patienten, die die „Wiederholungsbehandlung bei Bedarf“ erhielten, konnte das Ansprechen nicht in angemessener Weise aufrechterhalten werden, weshalb ein fixes monatliches Erhaltungsregime empfohlen wird.

Gemeinsame primäre Endpunkte der placebo- und aktiv kontrollierten Studien waren der Anteil von Patienten, die in Woche 12 gegenüber Placebo ein PASI-75-Ansprechen und ein Ansprechen in den IGA-mod-2011-Kategorien von „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ erreichten (siehe Tabellen 3 und 4). Die Dosis von 300 mg führte in allen Studien über die Wirksamkeitsendpunkte PASI 90, PASI 100 und IGA-mod-2011-Ansprechen von 0 oder 1 hinweg zu einer Verbesserung der Hauterscheinungen, insbesondere im Hinblick auf eine „symptomfreie“ oder „fast symptomfreie“ Haut, wobei die stärksten Wirkungen in Woche 16 verzeichnet wurden. Diese Dosis wird daher empfohlen.

Tabelle 3 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens entsprechend PASI 50/75/90/100 & IGA-mod-2011-Kategorien* „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ in den Psoriasis-

Studien 1, 3 und 4 (ERASURE, FEATURE und JUNCTURE)

	Woche 12			Woche 16		Woche 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Studie 1							
Anzahl Patienten	246	244	245	244	245	244	245
PASI-50-Ansprechen n (%)	22 (8,9 %)	203 (83,5 %)	222 (90,6 %)	212 (87,2 %)	224 (91,4 %)	187 (77 %)	207 (84,5 %)
PASI-75-Ansprechen n (%)	11 (4,5 %)	174 (71,6 %)**	200 (81,6 %)**	188 (77,4 %)	211 (86,1 %)	146 (60,1 %)	182 (74,3 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	3 (1,2 %)	95 (39,1 %)**	145 (59,2 %)**	130 (53,5 %)	171 (69,8 %)	88 (36,2 %)	147 (60,0 %)
PASI-100-Ansprechen n (%)	2 (0,8 %)	31 (12,8 %)	70 (28,6 %)	51 (21,0 %)	102 (41,6 %)	49 (20,2 %)	96 (39,2 %)
„symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ gemäß IGA mod 2011 n (%)	6 (2,40 %)	125 (51,2 %)**	160 (65,3 %)**	142 (58,2 %)	180 (73,5 %)	101 (41,4 %)	148 (60,4 %)
Studie 3							
Anzahl Patienten	59	59	58	-	-	-	-
PASI-50-Ansprechen n (%)	3 (5,1 %)	51 (86,4 %)	51 (87,9 %)	-	-	-	-
PASI-75-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	41 (69,5 %)**	44 (75,9 %)**	-	-	-	-
PASI-90-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	27 (45,8 %)	35 (60,3 %)	-	-	-	-
PASI-100-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	5 (8,5 %)	25 (43,1 %)	-	-	-	-
„symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ gemäß IGA mod 2011 n (%)	0 (0,0 %)	31 (52,5 %)**	40 (69,0 %)**	-	-	-	-
Studie 4							
Anzahl Patienten	61	60	60	-	-	-	-
PASI-50-Ansprechen n (%)	5 (8,2 %)	48 (80,0 %)	58 (96,7 %)	-	-	-	-
PASI-75-Ansprechen n (%)	2 (3,3 %)	43 (71,7 %)**	52 (86,7 %)**	-	-	-	-
PASI-90-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	24 (40,0 %)	33 (55,0 %)	-	-	-	-
PASI-100-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	10 (16,7 %)	16 (26,7 %)	-	-	-	-
„symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ gemäß IGA mod 2011 n (%)	0 (0,0 %)	32 (53,3 %)**	44 (73,3 %)**	-	-	-	-

* Bei IGA mod 2011 handelt es sich um eine Skala mit folgenden 5 Kategorien: „0 = symptomfrei“, „1 = fast symptomfrei“, „2 = leicht“, „3 = mittelschwer“ bzw. „4 = schwer“. Sie gibt die Gesamteinschätzung des Arztes zum Schweregrad der Psoriasis mit Schwerpunkt auf Verhärtung, Erythem und Schuppung wieder. Ein Behandlungserfolg von „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ lag vor, wenn keine Psoriasiszeichen oder eine normale bis rosa Farbe der Läsionen, keine Verdickung der Plaques und keine bis minimale fokale Schuppungen festgestellt wurden.

** p-Werte versus Placebo und adjustiert für Multiplizität: p<0,0001.

Tabelle 4 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Psoriasis-Studie 2 (FIXTURE)

	Woche 12			Woche 16			Woche 52			
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Anzahl Patienten	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
PASI-50-Ansprechen n (%)	49 (15,1 %)	266 (81,3 %)	296 (91,6 %)	226 (70,0 %)	290 (88,7 %)	302 (93,5 %)	257 (79,6 %)	249 (76,1 %)	274 (84,8 %)	234 (72,4 %)
PASI-75-Ansprechen n (%)	16 (4,9 %)	219 (67,0 %)	249 (77,1 %)	142 (44,0 %)	247 (75,5 %)	280 (86,7 %)	189 (58,5 %)	215 (65,7 %)	254 (78,6 %)	179 (55,4 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	5 (1,5 %)	137 (41,9 %)	175 (54,2 %)	67 (20,7 %)	176 (53,8 %)	234 (72,4 %)	101 (31,3 %)	147 (45,0 %)	210 (65,0 %)	108 (33,4 %)
PASI-100-Ansprechen n (%)	0 (0 %)	47 (14,4 %)	78 (24,1 %)	14 (4,3 %)	84 (25,7 %)	119 (36,8 %)	24 (7,4 %)	65 (19,9 %)	117 (36,2 %)	32 (9,9 %)
„symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ gemäß IGA mod 2011 n (%)	9 (2,8 %)	167 (51,1 %)	202 (62,5 %)	88 (27,2 %)	200 (61,2 %)	244 (75,5 %)	127 (39,3 %)	168 (51,4 %)	219 (67,8 %)	120 (37,2 %)

** p-Werte versus Etanercept: p=0,0250

In einer weiteren Psoriasis-Studie (CLEAR) wurden 676 Patienten ausgewertet. Die primären und sekundären Endpunkte wurden mit 300 mg Secukinumab erreicht, indem Überlegenheit gegenüber Ustekinumab basierend auf PASI-90-Ansprechen in Woche 16 (primärer Endpunkt), Schnelligkeit des Erreichens von PASI 75 in Woche 4 sowie lang anhaltendes PASI-90-Ansprechen in Woche 52 gezeigt wurde. Eine höhere Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab für die Endpunkte PASI 75/90/100 und IGA-mod-2011-Ansprechen von 0 oder 1 („symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“) wurde frühzeitig und dauerhaft bis Woche 52 beobachtet.

Tabelle 5 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in der CLEAR-Studie

	Woche 4		Woche 16		Woche 52	
	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Anzahl Patienten	334	335	334	335	334	335
PASI-75-Ansprechen n (%)	166 (49,70 %)**	69 (20,6 %)	311 (93,1 %)	276 (82,4 %)	306 (91,6 %)	262 (78,2 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	70 (21,0 %)	18 (5,4 %)	264 (79,0 %)**	192 (57,3 %)	250 (74,9 %)**	203 (60,6 %)
PASI-100-Ansprechen n (%)	14 (4,2 %)	3 (0,9 %)	148 (44,3 %)	95 (28,4 %)	150 (44,9 %)	123 (36,7 %)
„symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ gemäß IGA mod 2011 n (%)	128 (38,3 %)	41 (12,2 %)	278 (83,2 %)	226 (67,5 %)	261 (78,1 %)	213 (63,6 %)

* Mit Secukinumab behandelte Patienten erhielten 300-mg-Dosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis alle 4 Wochen bis Woche 52. Mit Ustekinumab behandelte Patienten erhielten 45 mg oder 90 mg in den Wochen 0 und 4, anschließend alle 12 Wochen bis Woche 52 (gewichtabhängige Dosierung gemäß der Zulassung)

** p-Werte versus Ustekinumab: p<0,0001 für primären Endpunkt PASI 90 in Woche 16 und sekundären Endpunkt PASI 75 in Woche 4

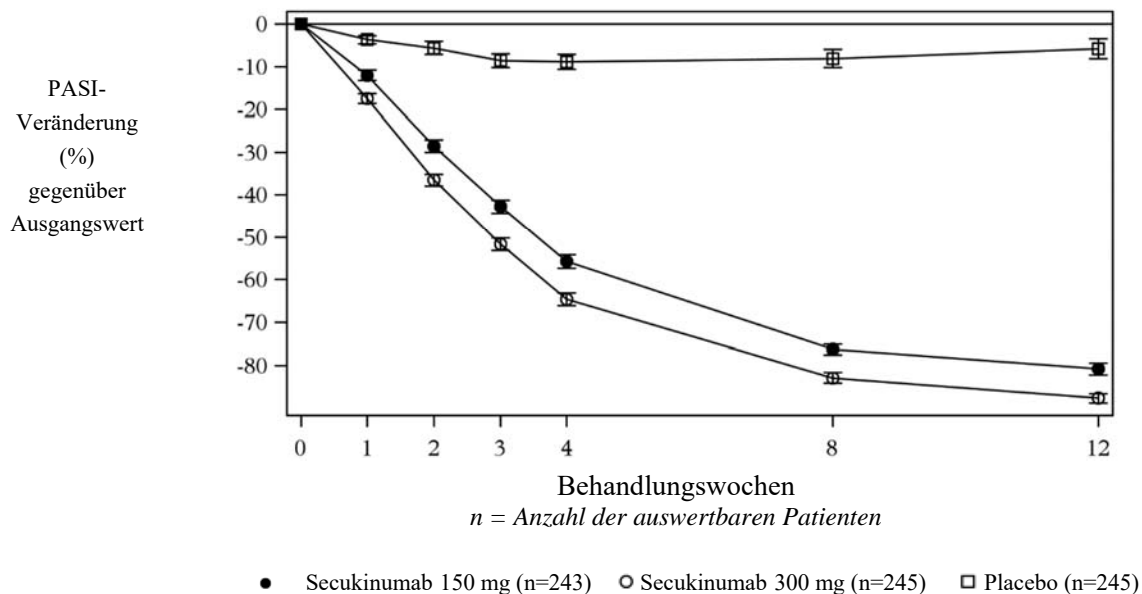
*** p-Werte versus Ustekinumab: p=0,0001 für sekundären Endpunkt PASI 90 in Woche 52

Secukinumab war wirksam bei Patienten ohne vorhergehende systemische Therapie, bei Biologika-naiven Patienten, bei mit Biologika/TNF-Antagonisten vorbehandelten Patienten sowie bei Patienten mit Therapieversagen unter Biologika/TNF-Antagonisten. Verbesserungen des PASI 75 bei Patienten mit begleitender Psoriasis-Arthritis bei Studienbeginn waren vergleichbar mit denen in der gesamten Plaque-

Psoriasis-Population.

Secukinumab zeigte in der Dosis von 300 mg ein rasches Einsetzen der Wirksamkeit mit einer Reduktion des mittleren PASI um 50 % in Woche 3.

Abbildung 1 Prozentuale Veränderung des mittleren PASI-Scores gegenüber Studienbeginn im Zeitverlauf in Studie 1 (ERASURE)



Besondere Lokalisationen/Formen der Plaque-Psoriasis

In zwei weiteren Placebo-kontrollierten Studien wurden Verbesserungen sowohl bei Nagel-Psoriasis (TRANSFIGURE; 198 Patienten) als auch bei palmoplantarer Plaque-Psoriasis (GESTURE, 205 Patienten) beobachtet. Gemessen an der signifikanten Verbesserung des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI %) gegenüber Baseline war Secukinumab in der TRANSFIGURE-Studie in Woche 16 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit Nagelbeteiligung Placebo überlegen (46,1 % für 300 mg, 38,4 % für 150 mg gegenüber 11,7 % für Placebo). Gemessen an der signifikanten Verbesserung des ppIGA-Ansprechens von 0 oder 1 („symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“) war Secukinumab in der GESTURE-Studie in Woche 16 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer palmoplantarer Plaque-Psoriasis Placebo überlegen (33,3 % für 300 mg, 22,1 % für 150 mg gegenüber 1,5 % für Placebo).

Eine placebokontrollierte Studie untersuchte 102 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Kopfhaut-Psoriasis, definiert als Vorliegen eines „Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)“-Scores von ≥ 12 , eines „IGA mod 2011 scalp only“-Scores von 3 oder mehr sowie einer Ausdehnung über mindestens 30 % der Kopfhautoberfläche. Gemessen an der signifikanten Verbesserung im Vergleich zur Baseline sowohl des PSSI-90-Ansprechens (52,9 % gegenüber 2,0 %) als auch des „IGA mod 2011 scalp only“-Ansprechens (56,9 % versus 5,9 %) waren 300 mg Secukinumab in Woche 12 gegenüber Placebo überlegen. Die Verbesserung in beiden Endpunkten war bei Secukinumab-Patienten, die die Behandlung bis zur Woche 24 fortsetzten, dauerhaft.

Lebensqualität/Von Patienten berichtete Ergebnisse

Im Vergleich zu Placebo zeigten sich im DLQI (Dermatology Life Quality Index) statistisch signifikante Verbesserungen in Woche 12 (Studien 1-4) gegenüber Studienbeginn. Die mittlere Reduktion (Verbesserung) des DLQI in Woche 12 gegenüber Studienbeginn lag im Bereich von -10,4 bis -11,6 unter

Secukinumab 300 mg und -7,7 bis -10,1 unter Secukinumab 150 mg, verglichen mit -1,1 bis -1,9 unter Placebo. Diese Verbesserungen wurden über einen Zeitraum von 52 Wochen aufrechterhalten (Studien 1 und 2).

Vierzig Prozent der Teilnehmer der Studien 1 und 2 bearbeiteten das Psoriasis Symptom Diary[®]. Bei den Teilnehmern, die dieses Tagebuch innerhalb der beiden Studien führten, wurden in Woche 12 gegenüber Studienbeginn im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen der von Patienten berichteten Zeichen und Symptome Juckreiz, Schmerzen und Schuppung verzeichnet.

Bezüglich des DLQI wurden in der CLEAR-Studie in Woche 4, verglichen mit Ustekinumab-behandelten Patienten, bei mit Secukinumab behandelten Patienten statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber Baseline gezeigt. Diese Verbesserungen wurden bis zu 52 Wochen aufrechterhalten.

Bezüglich der von Patienten berichteten Zeichen und Symptome Juckreiz, Schmerz und Schuppung wurden in der CLEAR-Studie in Woche 16 und Woche 52, verglichen mit Ustekinumab-behandelten Patienten, bei mit Secukinumab behandelten Patienten statistisch signifikante Verbesserungen im Psoriasis Symptom Diary[®] gezeigt.

Bezüglich der von Patienten berichteten Zeichen und Symptome Juckreiz, Schmerz und Schuppung der Kopfhaut wurden in der Kopfhaut-Psoriasis-Studie in Woche 12, verglichen mit Placebo, bei mit Secukinumab behandelten Patienten statistisch signifikante Verbesserungen (Verminderungen) gegenüber Baseline gezeigt.

Psoriasis-Arthritis (PsA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit 1.999 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke), trotz Therapie mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum, Kortikosteroid oder einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (DMARD), untersucht. Patienten mit allen PsA-Subtypen wurden in diese Studien aufgenommen, darunter Patienten mit polyartikulärer Arthritis ohne Hinweis auf Rheumaknoten, Spondylitis mit peripherer Arthritis, asymmetrischer peripherer Arthritis, Beteiligung der distalen Interphalangealgelenke und Arthritis mutilans. Bei den Patienten in diesen Studien war die PsA seit mindestens fünf Jahren diagnostiziert. Die meisten dieser Patienten wiesen zudem aktive psoriatische Hautläsionen oder eine dokumentierte Psoriasis-Anamnese auf. Mehr als 61 % bzw. 42 % der PsA-Patienten litten zu Studienbeginn an Enthesitis bzw. Daktylitis. In allen Studien war der primäre Endpunkt das ACR-20-Ansprechen gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR). In der Psoriasis-Arthritis-Studie 1 (PsA-Studie 1) und der Psoriasis-Arthritis-Studie 2 (PsA-Studie 2) wurde der primäre Endpunkt in Woche 24 erhoben. In der Psoriasis-Arthritis-Studie 3 (PsA-Studie 3) wurde der primäre Endpunkt in Woche 16 erhoben und der sekundäre Hauptendpunkt „Veränderung gegenüber Baseline des modifizierten Sharp-Gesamtscores (mTSS)“ in Woche 24.

In der PsA-Studie 1, der PsA-Studie 2 und der PsA-Studie 3 waren 29 %, 35 % bzw. 30 % der Patienten zuvor mit einem TNF α -Inhibitor behandelt worden, der entweder aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder aufgrund von Unverträglichkeit abgesetzt wurde (anti-TNF α -IR-Patienten).

In der PsA-Studie 1 (FUTURE 1) wurden 606 Patienten ausgewertet. 60,7 % dieser Patienten wurden gleichzeitig mit MTX behandelt. Patienten, die per Randomisierung Secukinumab zugeteilt wurden, erhielten 10 mg/kg intravenös in den Wochen 0, 2 und 4 und anschließend entweder 75 mg oder 150 mg subkutan monatlich beginnend ab Woche 8. Die Placebo-Patienten, die bis zu Woche 16 kein Ansprechen zeigten (frühe Bedarfstherapie), wurden in Woche 16, die anderen Placebo-zugewiesenen Patienten in Woche 24 auf Secukinumab umgestellt (entweder 75 mg oder 150 mg subkutan und anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen).

In der PsA-Studie 2 (FUTURE 2) wurden 397 Patienten ausgewertet. 46,6 % dieser Patienten wurden gleichzeitig mit MTX behandelt. Patienten, die zu Secukinumab randomisiert wurden, erhielten 75 mg, 150 mg oder 300 mg subkutan in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. Bei Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden und bis zu Woche 16 kein Ansprechen zeigten (frühe Bedarfstherapie), erfolgte in Woche 16 eine Umstellung auf Secukinumab (entweder 150 mg oder 300 mg subkutan und anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen). Bei zu Placebo randomisierten Patienten, die in Woche 16 ein Therapieansprechen zeigten, erfolgte in Woche 24 eine Umstellung auf Secukinumab (entweder 150 mg oder 300 mg subkutan und anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen).

In der PsA-Studie 3 (FUTURE 5) wurden 996 Patienten ausgewertet. 50,1 % dieser Patienten wurden gleichzeitig mit MTX behandelt. Patienten wurden entweder zu Secukinumab 150 mg oder 300 mg oder zu Placebo subkutan in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 mit anschließend der jeweils gleichen Dosis in monatlichen Abständen oder zu einer einmal monatlichen Injektion von Secukinumab 150 mg (ohne wöchentliche Startdosen) randomisiert. Bei Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden und bis zu Woche 16 kein Ansprechen zeigten (frühe Bedarfstherapie), erfolgte in Woche 16 eine Umstellung auf Secukinumab (entweder 150 mg oder 300 mg subkutan und anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen). Bei zu Placebo randomisierten Patienten, die in Woche 16 ein Therapieansprechen zeigten, erfolgte in Woche 24 eine Umstellung auf Secukinumab (entweder 150 mg oder 300 mg subkutan und anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen).

Zeichen und Symptome

Die Behandlung mit Secukinumab führte in den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Krankheitsaktivitäts-Parameter (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Klinisches Ansprechen in der PsA-Studie 2 und der PsA-Studie 3 in Woche 16 und Woche 24

	PsA-Studie 2			PsA-Studie 3		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Anzahl der randomisierten Patienten	98	100	100	332	220	222
ACR-20- Ansprechen n (%)						
Woche 16	18 (18,4 %)	60 (60,0 %***)	57 (57,0 %***)	91 [◇] (27,4 %)	122 [◇] (55,5 %***)	139 [◇] (62,6 %***)
Woche 24	15 [◇] (15,3 %)	51 [◇] (51,0 %***)	54 [◇] (54,0 %***)	78 (23,5 %)	117 (53,2 %***)	141 (63,5 %***)
ACR-50- Ansprechen n (%)						
Woche 16	6 (6,1 %)	37 (37,0 %***)	35 (35,0 %***)	27 (8,1 %)	79 (35,9 %*)	88 (39,6 %*)
Woche 24	7 (7,1 %)	35 (35,0 %)	35 (35,0 %**)	29 (8,7 %)	86 (39,1 %***)	97 (43,7 %***)
ACR-70- Ansprechen n (%)						
Woche 16	2 (2,0 %)	17 (17,0 %**)	15 (15,0 %**)	14 (4,2 %)	40 (18,2 %***)	45 (20,3 %***)
Woche 24	1 (1,0 %)	21 (21,0 %**)	20 (20,0 %**)	13 (3,9 %)	53 (24,1 %***)	57 (25,7 %***)

DAS28-CRP						
Woche 16	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Woche 24	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Anzahl der Patienten mit psoriatischem Hautbefall \geq3% BSA zu Studienbeginn	43 (43,9 %)	58 (58,0 %)	41 (41,0 %)	162 (48,8 %)	125 (56,8 %)	110 (49,5 %)
PASI-75-Ansprechen n (%)						
Woche 16	3 (7,0 %)	33 (56,9 %***)	27 (65,9 %***)	20 (12,3 %)	75 (60,0 %*)	77 (70,0 %*)
Woche 24	7 (16,3 %)	28 (48,3 %**)	26 (63,4 %***)	29 (17,9 %)	80 (64,0 %***)	78 (70,9 %***)
PASI-90-Ansprechen n (%)						
Woche 16	3 (7,0 %)	22 (37,9 %***)	18 (43,9 %***)	15 (9,3 %)	46 (36,8 %*)	59 (53,6 %*)
Woche 24	4 (9,3 %)	19 (32,8 %**)	20 (48,8 %***)	19 (11,7 %)	51 (40,8 %***)	60 (54,5 %***)
Abheilung der Daktylitis n (%) †						
Woche 16	10 (37 %)	21 (65,6 %*)	26 (56,5 %)	40 (32,3 %)	46 (57,5 %*)	54 (65,9 %*)
Woche 24	4 (14,8 %)	16 (50,0 %**)	26 (56,5 %**)	42 (33,9 %)	51 (63,8 %***)	52 (63,4 %***)
Abheilung der Enthesitis n (%) ‡						
Woche 16	17 (26,2 %)	32 (50,0 %**)	32 (57,1 %***)	68 (35,4 %)	77 (54,6 %*)	78 (55,7 %*)
Woche 24	14 (21,5 %)	27 (42,2 %*)	27 (48,2 %**)	66 (34,4 %)	77 (54,6 %***)	86 (61,4 %***)

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; versus Placebo

Alle p-Werte der PsA-Studie 2 wurden in Woche 24 einer Adjustierung für multiples Testen auf Grundlage einer vordefinierten Hierarchie unterzogen, mit Ausnahme der explorativen Endpunkte ACR-70, Daktylitis und Enthesitis und der Endpunkte in Woche 16.

Alle p-Werte der PsA-Studie 3 wurden in Woche 16 einer Adjustierung für multiples Testen auf Grundlage einer vordefinierten Hierarchie unterzogen, mit Ausnahme des explorativen Endpunkts ACR-70 und der Endpunkte in Woche 24.

Bei fehlenden Daten für einen binären Endpunkt erfolgte eine Imputation als Non-Responder.

ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DAS: Disease Activity Score; BSA: Body Surface Area (Körperoberfläche)

◊ Primärer Endpunkt

¹ Secukinumab 150 mg oder 300 mg s.c. in Woche 0, 1, 2, 3 und 4 gefolgt von der gleichen Dosis in monatlichen Abständen

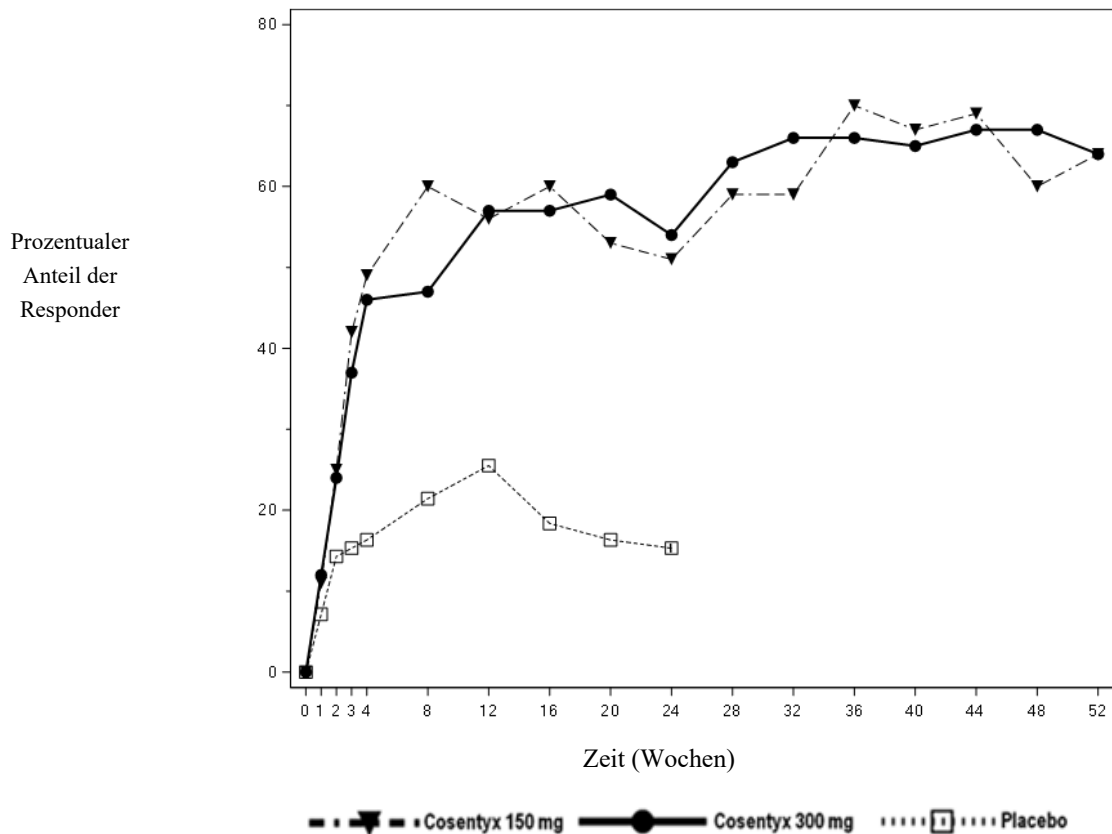
† Bei Patienten mit Daktylitis zu Studienbeginn (n=27, 32 bzw. 46 in der PsA-Studie 2 und n=124, 80 bzw. 82 in der PsA-Studie 3)

‡ Bei Patienten mit Enthesitis zu Studienbeginn (n=65, 64 bzw. 56 in der PsA-Studie 2 und n=192, 141 bzw. 140 in der PsA-Studie 3)

Die Wirkung von Secukinumab setzte bereits in Woche 2 ein. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des ACR-20-Ansprechens gegenüber Placebo wurde in Woche 3 erreicht.

Abbildung 2 zeigt den Prozentanteil an Patienten, die ein ACR-20-Ansprechen erreichten, im zeitlichen Verlauf der Studienvisiten.

Abbildung 2 ACR-20-Ansprechen in PsA-Studie 2 im Zeitverlauf bis Woche 52



Das Ansprechen hinsichtlich des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte fiel bei PsA-Patienten ähnlich aus, unabhängig davon, ob sie gleichzeitig mit MTX behandelt wurden oder nicht. In der PsA-Studie 2 zeigten mit Secukinumab behandelte Patienten, die gleichzeitig MTX erhielten, in Woche 24 ein höheres ACR-20-Ansprechen (47,7 % und 54,4 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 20,0 % für Placebo) und ein höheres ACR-50-Ansprechen (31,8 % und 38,6 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 8,0 % für Placebo). Patienten unter Secukinumab, die keine gleichzeitige MTX-Therapie erhielten, wiesen ein höheres ACR-20-Ansprechen (53,6 % und 53,6 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 10,4 % für Placebo) und ein höheres ACR-50-Ansprechen (37,5 % und 32,1 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 6,3 % für Placebo) auf.

In der PsA-Studie 2 zeigten sowohl anti-TNF α -naive als auch anti-TNF α -IR-Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, in Woche 24 ein signifikant höheres ACR-20-Ansprechen als Patienten unter Placebo, wobei das Ansprechen in der anti-TNF α -naiven Gruppe etwas höher ausfiel (anti-TNF α -naiv: 64 % und 58 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 15,9 % für Placebo; anti-TNF α -IR: 30 % und 46 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 14,3 % für Placebo). In der Subgruppe der anti-TNF α -IR-Patienten führte nur die Dosis von 300 mg zu einer signifikant höheren ACR-20-Ansprechrates gegenüber Placebo ($p < 0,05$), und sie war in Bezug auf mehrere sekundäre Endpunkte mit einem klinisch

bedeutsamen Nutzen gegenüber der Dosis von 150 mg verbunden. Verbesserungen des PASI-75-Ansprechens wurden in beiden Subgruppen beobachtet und die 300-mg-Dosis zeigte statistisch signifikanten Nutzen bei anti-TNF α -IR-Patienten.

Die Anzahl von PsA-Patienten mit axialer Beteiligung war zu gering, um eine aussagekräftige Beurteilung zu ermöglichen.

Verbesserungen zeigten sich bei allen Komponenten des ACR-Scores, so auch bei der Beurteilung von Schmerzen durch die Patienten. In der PsA-Studie 2 war der Anteil von Patienten, die in Woche 24 ein Ansprechen gemäß den modifizierten PsA-Response-Kriterien (PsARC) erreichten, in der mit Secukinumab behandelten Gruppe höher (59,0 % und 61,0 % für 150 mg bzw. 300 mg) als in der Placebogruppe (26,5 %).

In der PsA-Studie 1 und der PsA-Studie 2 wurde die Wirksamkeit bis zu Woche 104 aufrechterhalten. In der PsA-Studie 2 befanden sich 178 (89 %) von den insgesamt 200 Patienten, die initial per Randomisierung einer Behandlung mit Secukinumab 150 mg und 300 mg zugeteilt wurden, in Woche 52 noch unter Behandlung. Unter den 100 Patienten, die eine Behandlung mit Secukinumab 150 mg erhielten, wiesen 64 Patienten ein ACR-20-Ansprechen, 39 Patienten ein ACR-50-Ansprechen und 20 Patienten ein ACR-70-Ansprechen auf. Von den 100 Patienten, die mit Secukinumab 300 mg behandelt wurden, zeigten 64, 44 und 24 Patienten ein ACR-20-, ACR-50- bzw. ACR-70-Ansprechen.

Radiologisches Ansprechen

In der PsA-Studie 3 wurde die Hemmung der Progression struktureller Schäden radiologisch beurteilt und als Veränderung des modifizierten Sharp-Gesamtscores (mTSS) und seiner Komponenten Erosion Score (ES) und Joint Space Narrowing Score (JSN) erfasst. Zu Studienbeginn, in Woche 16 und/oder Woche 24 wurden Röntgenaufnahmen von Händen, Handgelenken und Füßen erstellt und unabhängig von mindestens zwei Bewertern, die hinsichtlich Behandlungsgruppe und Visitennummer verblindet waren, ausgewertet. Die Behandlung mit Secukinumab 150 mg und 300 mg verhinderte signifikant die Progressionsrate von peripheren Gelenkschäden im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung gegenüber Baseline des mTSS in Woche 24 (Tabelle 7).

Die Hemmung der Progression struktureller Schäden wurde auch in der PsA-Studie 1 in den Wochen 24 und 52 gegenüber Studienbeginn untersucht. Tabelle 7 zeigt die Daten nach 24 Wochen.

Tabelle 7 Veränderung des modifizierten Sharp-Gesamtscores bei Psoriasis-Arthritis

	PsA-Studie 3			PsA-Studie 1	
	Placebo n=296	Secukinumab 150 mg ¹ n=213	Secukinumab 300 mg ¹ n=217	Placebo n=179	Secukinumab 150 mg ² n=185
Gesamtscore					
Studienbeginn (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Mittlere Veränderung in Woche 24	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*

*p<0,05 auf Grundlage des nominalen, aber nicht adjustierten p-Werts

¹ Secukinumab 150 mg oder 300 mg s.c. in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von der gleichen Dosis in monatlichen Abständen

² 10 mg/kg in den Wochen 0, 2 und 4, gefolgt von subkutanen Dosen von 75 mg oder 150 mg

In der PsA-Studie 1 wurde die Hemmung struktureller Schäden unter der Secukinumab-Behandlung bis zu Woche 52 aufrechterhalten.

In der PsA-Studie 3 betrug der Prozentanteil von Patienten ohne Krankheitsprogression (definiert als Veränderung des mTSS um $\leq 0,5$ gegenüber Studienbeginn) zwischen Randomisierung und Woche 24 80,3 %, 88,5 % bzw. 73,6 % für Secukinumab 150 mg, 300 mg bzw. Placebo. Ein Effekt auf die Hemmung struktureller Schäden wurde sowohl in anti-TNF α -naiven und anti-TNF α IR-Patienten als auch in Patienten mit und ohne gleichzeitiger MTX-Behandlung beobachtet.

In der PsA-Studie 1 lag der Prozentanteil von Patienten ohne Krankheitsprogression (definiert als Veränderung des mTSS um $\leq 0,5$ gegenüber Studienbeginn) zwischen Randomisierung und Woche 24 bei 82,3 % unter Secukinumab mit intravenöser 10-mg/kg-Load-Dosis und subkutaner 150-mg-Erhaltungsdosis und 75,7 % unter Placebo. Der Prozentanteil von Patienten ohne Krankheitsprogression zwischen Woche 24 und Woche 52 lag unter Secukinumab mit intravenöser 10-mg/kg-Load-Dosis und anschließender subkutaner 150-mg-Erhaltungsdosis bzw. unter Placebo (Patienten, die in Woche 16 oder 24 auf 75 mg oder 150 mg subkutan alle 4 Wochen umgestellt worden waren) bei 85,7 % bzw. 86,8 %.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der PsA-Studie 2 und der PsA-Studie 3 zeigten Patienten, die mit Secukinumab 150 mg ($p=0,0555$ und $p<0,0001$) und 300 mg ($p=0,0040$ und $p<0,0001$) behandelt wurden, eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten, bestimmt anhand des Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) in Woche 24 bzw. Woche 16. Die Verbesserungen des HAQ-DI-Scores waren unabhängig von einer vorherigen Exposition gegenüber TNF α -Inhibitoren. In der PsA-Studie 1 wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet.

Patienten unter Secukinumab berichteten über eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand des Summenscores des Fragebogens Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary (SF-36 PCS) erfasst wurde ($p<0,001$). Es wurden darüber hinaus statistisch signifikante Verbesserungen nachgewiesen hinsichtlich explorativer Endpunkte (ermittelt anhand der Scores des Fragebogens Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-F]) für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber Placebo (7,97 bzw. 5,97 gegenüber 1,63), die in der PsA-Studie 2 bis zu Woche 104 aufrechterhalten wurden.

Ähnliche Ergebnisse wurden in PsA-Studie 1 beobachtet und die Wirksamkeit wurde bis zu Woche 52 aufrechterhalten.

Axiale Spondyloarthritis (axSpA)

Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew) / röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit 816 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS) und einem BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 , trotz Therapie mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR), Kortikosteroid oder einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (DMARD), untersucht. Bei den Patienten in der Studie 1 zur ankylosierenden Spondylitis (AS-Studie 1) und in der Studie 2 zur ankylosierenden Spondylitis (AS-Studie 2) war die AS im Median seit 2,7 bis 5,8 Jahren diagnostiziert. Der primäre Endpunkt bestand in beiden Studien in einer Verbesserung der Kriterien der Assessment of Spondyloarthritis International Society um mindestens 20 % (ASAS 20) in Woche 16.

In der Studie 1 zur ankylosierenden Spondylitis (AS-Studie 1), in der Studie 2 zur ankylosierenden Spondylitis (AS-Studie 2) und in der Studie 3 zur ankylosierenden Spondylitis (AS-Studie 3) waren 27,0 %, 38,8 % bzw. 23,5 % der Patienten zuvor bereits mit einem TNF α -Inhibitor behandelt worden, der

entweder aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder aufgrund Unverträglichkeit abgesetzt wurde (anti-TNF α -IR-Patienten).

In der AS-Studie 1 (MEASURE 1) wurden 371 Patienten ausgewertet, von denen 14,8 % bzw. 33,4 % gleichzeitig MTX bzw. Sulfasalazin erhielten. Patienten, die zu Secukinumab randomisiert wurden, erhielten 10 mg/kg intravenös in den Wochen 0, 2 und 4 und anschließend entweder 75 mg oder 150 mg subkutan monatlich beginnend ab Woche 8. Die Placebo-Patienten, die bis zu Woche 16 kein Ansprechen zeigten (frühe Bedarfstherapie), wurden in Woche 16, alle anderen Placebo-zugewiesenen Patienten in Woche 24 auf Secukinumab umgestellt (entweder 75 mg oder 150 mg subkutan und anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen).

In der AS-Studie 2 (MEASURE 2) wurden 219 Patienten ausgewertet, von denen 11,9 % bzw. 14,2 % gleichzeitig MTX bzw. Sulfasalazin erhielten. Patienten, die zu Secukinumab randomisiert wurden, erhielten 75 mg oder 150 mg subkutan in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. In Woche 16 wurden Patienten, die zu Studienbeginn Placebo zugewiesen wurden, einer erneuten Randomisierung unterzogen und erhielten monatlich entweder 75 mg oder 150 mg Secukinumab subkutan.

In der AS-Studie 3 (MEASURE 3) wurden 226 Patienten ausgewertet, von denen 13,3 % bzw. 23,5 % gleichzeitig MTX bzw. Sulfasalazin erhielten. Patienten, die zu Secukinumab randomisiert wurden, erhielten 10 mg/kg intravenös in den Wochen 0, 2 und 4, anschließend 150 mg oder 300 mg subkutan in monatlichen Abständen. In Woche 16 wurden Patienten, die zu Studienbeginn Placebo zugewiesen wurden, einer erneuten Randomisierung unterzogen und erhielten monatlich Secukinumab subkutan (entweder 150 mg oder 300 mg). Der primäre Endpunkt war ASAS 20 in Woche 16. Die Patienten waren hinsichtlich der Behandlungsgruppe verblindet bis Woche 52 und die Studie wurde bis Woche 156 fortgesetzt.

Zeichen und Symptome:

In der AS-Studie 2 führte die Behandlung mit Secukinumab 150 mg in Woche 16 zu einer stärkeren Verbesserung der Parameter der Krankheitsaktivität im Vergleich mit Placebo (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Klinisches Ansprechen in der AS-Studie 2 in Woche 16

Ergebnis (p-Wert versus Placebo)	Placebo (n=74)	75 mg (n=73)	150 mg (n=72)
ASAS-20-Ansprechen, %	28,4	41,1	61,1***
ASAS-40-Ansprechen, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (Verhältnis post-BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS partielle Remission, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP Major Improvement	4,1	15,1*	25,0***
<p>* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; versus Placebo Alle p-Werte wurden einer Adjustierung für multiples Testen auf Grundlage einer vordefinierten Hierarchie unterzogen, mit Ausnahme von BASDAI 50 und ASDAS-CRP. Bei fehlenden Daten für einen binären Endpunkt erfolgte eine Imputation als Non-Responder.</p> <p>ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BSL: Baseline</p>			

Die Wirkung von Secukinumab 150 mg setzte gemäß ASAS 20 und ASAS 40 (Überlegenheit gegenüber Placebo) in der AS-Studie 2 bereits in Woche 1 bzw. Woche 2 ein.

Im Vergleich zu Placebo fiel das ASAS-20-Ansprechen unter Secukinumab 150 mg in Woche 16 sowohl bei anti-TNF α -naiven (68,2 % gegenüber 31,1 %; p<0,05) als auch bei anti-TNF α -IR-Patienten (50,0 % gegenüber 24,1 %; p<0,05) höher aus.

In der AS-Studie 1 und der AS-Studie 2 zeigte sich in Woche 16 bei den mit Secukinumab behandelten Patienten (150 mg in AS-Studie 2 und beide Regime in AS-Studie 1) eine signifikante Besserung der Zeichen und Symptome, wobei sowohl bei anti-TNF α -naiven als auch bei anti-TNF α -IR-Patienten eine vergleichbare Größenordnung des Ansprechens vorlag und die Wirksamkeit bis zu Woche 52 aufrechterhalten wurde. In der AS-Studie 2 waren 61 von 72 Patienten (84,7 %), die anfänglich zu Secukinumab 150 mg randomisiert wurden, in Woche 52 noch in Behandlung. Von den 72 zu Secukinumab 150 mg randomisierten Patienten zeigten 45 Patienten ein ASAS-20- und 35 Patienten ein ASAS-40-Ansprechen.

In der AS-Studie 3 zeigte sich in Woche 16 bei den mit Secukinumab behandelten Patienten (150 mg und 300 mg) eine signifikante Besserung der Zeichen und Symptome und ein unabhängig von der jeweiligen Dosis vergleichbares Ansprechen hinsichtlich der Wirksamkeit, das in Woche 16 für den primären Endpunkt (ASAS 20) im Vergleich zu Placebo überlegen war. Für die sekundären Endpunkte waren die Ansprechraten hinsichtlich der Wirksamkeit für die mit 300 mg behandelten Patienten insgesamt konsistent höher im Vergleich zu den mit 150 mg behandelten Patienten. Während der verblindeten Behandlungsphase lag das ASAS-20- und ASAS-40-Ansprechen bei 69,7 % und 47,6 % für 150 mg bzw. 74,3 % und 57,4 % für 300 mg in Woche 52. Das ASAS-20- und ASAS-40-Ansprechen wurde bis Woche 156 aufrechterhalten (69,5 % und 47,6 % für 150 mg versus 74,8 % und 55,6 % für 300 mg). Höhere Ansprechraten zugunsten der 300-mg-Dosierung wurden auch für die ASAS partielle Remission (ASAS PR) in Woche 16 beobachtet und bis Woche 156 aufrechterhalten. Größere Unterschiede in den

Ansprechraten, die 300 mg im Vergleich zu 150 mg begünstigen, wurden bei anti-TNF α -IR-Patienten (n=36) im Vergleich zu anti-TNF α -naiven Patienten (n=114) beobachtet.

Spinale Mobilität:

Patienten, die mit Secukinumab 150 mg behandelt wurden, zeigten in Woche 16 Verbesserungen bezüglich der spinalen Mobilität gemessen an der Änderung des BASMI gegenüber Studienbeginn sowohl in der AS-Studie 1 (-0,40 gegenüber -0,12 für Placebo; p=0,0114) als auch in der AS-Studie 2 (-0,51 gegenüber -0,22 für Placebo; p=0,0533). Diese Verbesserungen wurden bis zu Woche 52 aufrechterhalten.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität:

In den AS-Studien 1 und 2 zeigten sich bei Patienten unter Secukinumab 150 mg Verbesserungen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit den Fragebögen ASQoL (p=0,001) und SF 36 Physical Component Summary (SF 36 PCS) (p<0,001) erfasst wurden. Bei Patienten unter Secukinumab 150 mg wurden zudem statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo nachgewiesen hinsichtlich explorativer Endpunkte für körperliche Funktionsfähigkeit (ermittelt anhand des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]; -2,15 gegenüber -0,68) und Fatigue (ermittelt anhand der Skala Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-Fatigue]; 8,10 gegenüber 3,30). Diese Verbesserungen wurden bis zu Woche 52 aufrechterhalten.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (PREVENT), bestehend aus einer 2-jährigen Kernphase und einer 2-jährigen Verlängerungsphase, untersucht. In die Studie wurden 555 Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) eingeschlossen, die die Klassifikationskriterien der Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) für axiale Spondyloarthritis (axSpA) erfüllten, ohne dass in der röntgenologischen Bildgebung Hinweise auf Veränderungen des Iliosakralgelenks vorlagen, die die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis (AS) erfüllen würden. Aufgenommen wurden Patienten, die trotz aktueller oder vorheriger Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) eine aktive Erkrankung aufwiesen, definiert als Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) \geq 4, einer visuellen Analogskala (VAS) für Rückenschmerz von \geq 40 (auf einer Skala von 0-100 mm) sowie einem erhöhten C-reaktiven Protein (CRP) und/oder Anzeichen von Sakroiliitis bei einer Magnetresonanztomographie(MRT)-Untersuchung. Bei den Patienten in der Studie war die axSpA im Mittel seit 2,1 bis 3,0 Jahren diagnostiziert und 54 % von ihnen waren Frauen.

In der PREVENT-Studie wurden 9,7 % der Patienten zuvor mit einem TNF α -Inhibitor behandelt, der entweder aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder aufgrund von Unverträglichkeit abgesetzt wurde (anti-TNF α -IR-Patienten).

In der PREVENT-Studie wurden 9,9 % bzw. 14,8 % der Patienten begleitend mit MTX bzw. Sulfasalazin behandelt. In der doppelblinden Phase erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 52 Wochen entweder Placebo oder Secukinumab. Patienten, die auf Secukinumab randomisiert wurden, erhielten entweder 150 mg subkutan in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 und anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen oder einmal monatlich eine Injektion mit 150 mg Secukinumab. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung der Kriterien der Assessment of Spondyloarthritis International Society um mindestens 40 % (ASAS 40) in Woche 16 bei den anti-TNF α -naiven Patienten.

Zeichen und Symptome:

Die Behandlung mit Secukinumab 150 mg führte in der PREVENT-Studie zu signifikanten Verbesserungen der Krankheitsaktivitäts-Parameter in Woche 16 im Vergleich zu Placebo. Zu diesen Parametern zählen ASAS 40, ASAS 5/6, BASDAI-Score, BASDAI 50, hochsensitives CRP (hsCRP),

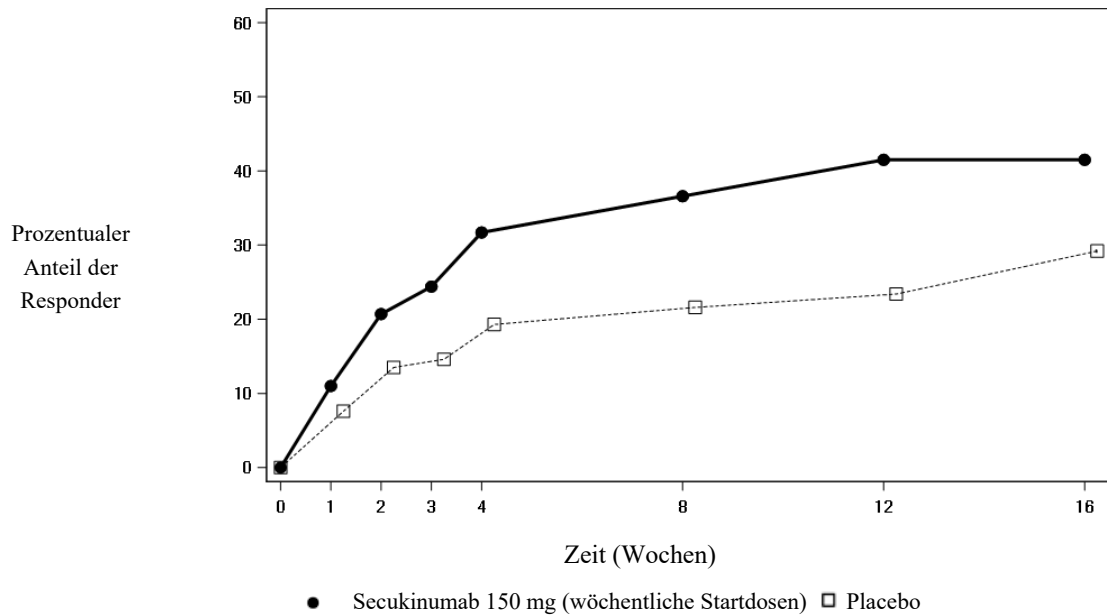
ASAS 20 und ASAS partielle Remission im Vergleich zu Placebo (Tabelle 9). Das Ansprechen wurde bis Woche 52 aufrechterhalten.

Tabelle 9 Klinisches Ansprechen in der PREVENT-Studie in Woche 16

Ergebnis (p-Wert versus Placebo)	Placebo	150 mg ¹
Anzahl der randomisierten anti-TNFα-naiven Patienten	171	164
ASAS-40-Ansprechen, %	29,2	41,5*
Anzahl der randomisierten Patienten insgesamt	186	185
ASAS-40-Ansprechen, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI in Woche 16, LS mittlere Veränderung ggü. Studienbeginn	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP, (Verhältnis post-BSL/BSL)	0,91	0,64*
ASAS-20-Ansprechen, %	45,7	56,8*
ASAS partielle Remission, %	7,0	21,6*
<p>*p<0,05 versus Placebo Alle p-Werte wurden einer Adjustierung für multiples Testen auf Grundlage einer vordefinierten Hierarchie unterzogen. Bei fehlenden Daten für einen binären Endpunkt erfolgte eine Imputation als Non-Responder. ¹Secukinumab 150 mg subkutan in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 und anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen.</p> <p>ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; BSL: Baseline; LS: Least square</p>		

Die Wirkung von Secukinumab 150 mg, erhoben anhand des ASAS 40, setzte in der PREVENT-Studie bei den anti-TNF α -naiven Patienten (Überlegenheit gegenüber Placebo) bereits in Woche 3 ein. Abbildung 3 zeigt den Prozentanteil der anti-TNF α -naiven Patienten mit ASAS-40-Ansprechen im zeitlichen Verlauf der Studienvisiten.

Abbildung 3 ASAS-40-Ansprechen bei anti-TNF α -naiven Patienten in der PREVENT-Studie im Zeitverlauf bis Woche 16



Auch bei anti-TNF α -IR-Patienten waren die ASAS 40-Ansprechraten unter Secukinumab 150 mg in Woche 16 höher als unter Placebo.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Die mit Secukinumab 150 mg behandelten Patienten zeigten in Woche 16 im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, die anhand des BASFI erhoben wurde (Woche 16: -1,75 vs. -1,01; $p < 0,05$). Die mit Secukinumab behandelten Patienten berichteten in Woche 16 im Vergleich zu Placebo außerdem über signifikante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Fragebögen ASQoL (LS mittlere Veränderung in Woche 16: -3,45 vs. -1,84; $p < 0,05$) und SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (LS mittlere Veränderung in Woche 16: 5,71 vs. 2,93; $p < 0,05$). Diese Verbesserungen wurden bis Woche 52 aufrechterhalten.

Spinale Mobilität:

Die Beurteilung der spinalen Mobilität erfolgte anhand des BASMI bis Woche 16. Bei den mit Secukinumab behandelten Patienten zeigten sich in den Wochen 4, 8, 12 und 16 numerisch größere Verbesserungen als unter Placebo.

Entzündungshemmung laut Magnetresonanztomographie (MRT):

Die Entzündungszeichen wurden zu Baseline und in Woche 16 anhand einer MRT-Untersuchung erhoben; ermittelt wurde hierbei die Veränderung gegenüber Baseline im Berlin SI-Joint Oedema Score für Iliosakralgelenke sowie im ASSpiMRI-a-Score und Berlin Spine Score für die Wirbelsäule. Bei den mit Secukinumab behandelten Patienten war eine Hemmung der Entzündungszeichen sowohl im Iliosakralgelenk als auch in der Wirbelsäule zu beobachten. Die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn beim Berlin SI-Joint Oedema Score betrug -1,68 bei den mit Secukinumab 150 mg behandelten Patienten ($n=180$) versus -0,39 bei den Patienten, die Placebo erhielten ($n=174$) ($p < 0,05$).

Kinder und Jugendliche

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Es hat sich gezeigt, dass Secukinumab die Zeichen und Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis verbessert (siehe Tabellen 11 und 13).

Schwere Plaque-Psoriasis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und Etanercept-kontrollierten Phase-III-Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis <18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis, definiert anhand eines PASI-Scores ≥ 20 , eines IGA-mod-2011-Scores von 4 und einer BSA-Beteiligung von $\geq 10\%$, die für eine systemische Therapie in Frage kamen, untersucht. Etwa 43 % der Patienten wurden zuvor mit Phototherapie behandelt, 53 % mit konventionellen systemischen Therapien und 3 % mit Biologika. 9 % der Patienten hatten eine begleitende Psoriasis-Arthritis-Erkrankung.

In der pädiatrischen Psoriasis-Studie 1 wurden 162 Patienten untersucht, die randomisiert wurden, um entweder eine niedrige Dosis Secukinumab (75 mg bei Körpergewicht <50 kg oder 150 mg bei Körpergewicht ≥ 50 kg), eine hohe Dosis Secukinumab (75 mg bei Körpergewicht <25 kg, 150 mg bei Körpergewicht zwischen ≥ 25 kg und <50 kg oder 300 mg bei Körpergewicht ≥ 50 kg) oder Placebo in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von der gleichen Dosis alle 4 Wochen oder Etanercept zu erhalten. Patienten, die zu Etanercept randomisiert wurden, erhielten wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu einem Maximum von 50 mg). Die Verteilung der Patienten nach Körpergewicht und Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung ist in Tabelle 10 beschrieben.

Tabelle 10 Verteilung der Patienten nach Körpergewicht in der pädiatrischen Psoriasis-Studie 1

Randomisierungsstrata	Beschreibung	Secukinumab niedrige Dosis n=40	Secukinumab hohe Dosis n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Gesamt n=162
Alter	6 bis <12 Jahre	8	9	10	10	37
	≥ 12 bis <18 Jahre	32	31	31	31	125
Körpergewicht	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥ 25 bis <50 kg	17	15	17	16	65
	≥ 50 kg	21	22	21	21	85

Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden und die in Woche 12 Non-Responder waren, wurden entweder in die Secukinumab-Gruppe mit niedriger oder mit hoher Dosis (Dosis basierend auf der Körpergewichtsgruppe) eingeteilt und erhielten das Studienmedikament in den Wochen 12, 13, 14 und 15, gefolgt von der gleichen Dosis alle 4 Wochen, beginnend in Woche 16. Die co-primären Endpunkte waren der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein PASI-75-Ansprechen und ein IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ (0 oder 1) erreichten.

Während des placebokontrollierten Zeitraums von 12 Wochen war die Wirksamkeit sowohl bei der niedrigen als auch der hohen Dosis von Secukinumab für die co-primären Endpunkte vergleichbar. Die Schätzungen des Odds Ratio zugunsten beider Secukinumab-Dosen waren sowohl für das PASI-75-Ansprechen als auch für das IGA-mod-2011-Ansprechen von 0 oder 1 statistisch signifikant.

Alle Patienten wurden nach der ersten Dosis 52 Wochen lang hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Der Anteil der Patienten, die einen PASI 75 und ein IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ (0 oder 1) erreichten, zeigte einen Unterschied zwischen den Secukinumab-Behandlungsgruppen und Placebo beim ersten Besuch nach der Erstbehandlung in Woche 4, wobei der Unterschied in Woche 12 deutlicher wurde. Das Ansprechen blieb über den gesamten Zeitraum von 52 Wochen erhalten (siehe Tabelle 11). Die Verbesserungen der PASI-50, -90, -100-Ansprechraten und der Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)-Werte 0 oder 1 wurden ebenfalls über den gesamten Zeitraum von 52 Wochen aufrechterhalten.

Darüber hinaus waren die Ansprechraten von PASI 75, IGA 0 oder 1 und PASI 90 in den Wochen 12 und 52 sowohl für die Niedrig- als auch für die Hochdosisgruppen von Secukinumab höher als die Ansprechraten der mit Etanercept behandelten Patienten (siehe Tabelle 11).

Nach Woche 12 war die Wirksamkeit sowohl der niedrigen als auch der hohen Dosis von Secukinumab vergleichbar, obwohl die Wirksamkeit der hohen Dosis bei Patienten mit ≥ 50 kg höher war. Die Sicherheitsprofile der niedrigen Dosis und der hohen Dosis waren vergleichbar und stimmten mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen überein.

Tabelle 11 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Psoriasis in den Wochen 12 und 52 (pädiatrische Psoriasis-Studie 1)*

Ansprech- kriterium	Behandlungsvergleich 'Test' vs. 'Kontrolle'	'Test'	'Kontrolle'	Odds-Ratio- Schätzer (95 %-KI)	p-Wert
		n**/m (%)	n**/m (%)		
in Woche 12***					
PASI 75	Secukinumab niedrige Dosis vs. Placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	Secukinumab hohe Dosis vs. Placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	Secukinumab niedrige Dosis vs. Placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	Secukinumab hohe Dosis vs. Placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	Secukinumab niedrige Dosis vs. Placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	Secukinumab hohe Dosis vs. Placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	

in Woche 52					
PASI 75	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	
* Bei fehlenden Daten erfolgte eine Imputation als Non-Responder ** n = Anzahl der Responder, m = Anzahl der auswertbaren Patienten *** verlängertes Zeitfenster für Visiten in Woche 12 Odds Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert stammen aus einem exakten Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Körpergewichtskategorie bei Baseline und Alterskategorie als Faktoren					

Ein höherer Anteil der mit Secukinumab behandelten pädiatrischen Patienten berichtete über eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen an einem CDLQI-Score von 0 oder 1 im Vergleich zu Placebo in Woche 12 (niedrige Dosis 44,7 %, hohe Dosis 50 %, Placebo 15 %). Im weiteren Verlauf bis einschließlich Woche 52 zeigten beide Secukinumab-Dosisgruppen eine numerisch höhere Verbesserung als die Etanercept-Gruppe (niedrige Dosis 60,6 %, hohe Dosis 66,7 %, Etanercept 44,4 %).

Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis

Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit und des Zusammenhangs zwischen Exposition und Ansprechen bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und aufgrund der Ähnlichkeit des Krankheitsverlaufs, der Pathophysiologie und der Arzneimittelwirkung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten bei gleichem Expositionslevel, wurde die Wirksamkeit von Secukinumab auch für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis prognostiziert.

Darüber hinaus wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab in einer offenen, zweiarmigen, parallelen, multizentrischen Phase-III-Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis <18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, definiert anhand eines PASI-Scores ≥ 12 , eines IGA-mod-2011-Scores von ≥ 3 und einer BSA-Beteiligung von ≥ 10 %, die für eine systemische Therapie in Frage kamen, untersucht.

In der pädiatrischen Psoriasis-Studie 2 wurden 84 Patienten untersucht, die in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 auf eine niedrige Dosis Secukinumab (75 mg bei Körpergewicht <50 kg oder 150 mg bei Körpergewicht ≥ 50 kg) oder eine hohe Dosis Secukinumab (75 mg bei Körpergewicht <25 kg, 150 mg bei Körpergewicht zwischen ≥ 25 kg und <50 kg oder 300 mg bei Körpergewicht ≥ 50 kg), gefolgt von der gleichen Dosis alle 4 Wochen, randomisiert wurden. Die Verteilung der Patienten nach Körpergewicht und Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung ist in Tabelle 12 beschrieben.

Tabelle 12 Verteilung der Patienten nach Körpergewicht in der pädiatrischen Psoriasis-Studie 2

Subgruppen	Beschreibung	Secukinumab niedrige Dosis n=42	Secukinumab hohe Dosis n=42	Gesamt N=84
Alter	6 bis <12 Jahre	17	16	33
	≥12 bis <18 Jahre	25	26	51
Körpergewicht	<25 kg	4	4	8
	≥25 bis <50 kg	13	12	25
	≥50 kg	25	26	51

Die co-primären Endpunkte waren der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein PASI-75-Ansprechen und ein IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ (0 oder 1) erreichten.

Die Wirksamkeit sowohl der niedrigen als auch der hohen Dosis von Secukinumab war vergleichbar und zeigte für die co-primären Endpunkte eine statistisch signifikante Verbesserung im historischen Vergleich gegenüber Placebo. Die geschätzte A-posteriori-Wahrscheinlichkeit eines positiven Behandlungseffekts betrug 100 %.

Alle Patienten wurden nach der ersten Verabreichung mindestens 24 Wochen lang bezüglich der Wirksamkeit untersucht (siehe Tabelle 13). Die Wirksamkeit (definiert als PASI-75-Ansprechen und IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ [0 oder 1]) wurde bereits bei der ersten Visite nach Baseline in Woche 2 beobachtet. Der Anteil der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen und ein IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ (0 oder 1) erreichten, stieg während des gesamten Zeitraums von 24 Wochen an. Verbesserungen des PASI 90 und PASI 100 wurden ebenfalls in Woche 12 beobachtet und stiegen über den gesamten 24-Wochen-Zeitraum an.

Nach Woche 12 war die Wirksamkeit sowohl der niedrigen als auch der hohen Dosis von Secukinumab vergleichbar. Die Sicherheitsprofile der niedrigen Dosis und der hohen Dosis waren ebenfalls vergleichbar und stimmten mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen überein.

Tabelle 13 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in den Wochen 12 und 24 (pädiatrische Psoriasis-Studie 2)*

	Woche 12		Woche 24	
	Secukinumab niedrige Dosis	Secukinumab hohe Dosis	Secukinumab niedrige Dosis	Secukinumab hohe Dosis
Anzahl an Patienten	42	42	42	42
PASI-75-Ansprechen n (%)	39 (92,9 %)	39 (92,9 %)	40 (95,2 %)	40 (95,2 %)
IGA-mod-2011-Ansprechen „symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ n (%)	33 (78,6 %)	35 (83,3 %)	37 (88,1 %)	39 (92,9 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	29 (69 %)	32 (76,2 %)	37 (88,1 %)	37 (88,1 %)
PASI-100-Ansprechen n (%)	25 (59,5 %)	23 (54,8 %)	28 (66,7 %)	28 (66,7 %)

* Bei fehlenden Daten erfolgte eine Imputation als Non-Responder

Diese Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bestätigten die oben erwähnten prädiktiven Annahmen, basierend auf der Wirksamkeit und des Zusammenhangs zwischen Exposition und Ansprechen bei erwachsenen Patienten.

In der Gruppe mit niedriger Dosis erreichten 50 % bzw. 70,7 % der Patienten in den Wochen 12 bzw. 24 einen CDLQI-Wert von 0 oder 1. In der Gruppe mit hoher Dosis erreichten 61,9 % und 60,5 % der Patienten in den Wochen 12 bzw. 24 einen CDLQI-Wert von 0 oder 1.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cosentyx eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 0 Jahren bis unter 6 Jahren in der Indikation Plaque-Psoriasis und in der pädiatrischen Altersklasse von 0 Jahren bis unter 2 Jahre in der Indikation chronische idiopathische Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cosentyx eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 2 Jahren bis unter 18 Jahren in der Indikation chronische idiopathische Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die meisten pharmakokinetischen Eigenschaften, die bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis beobachtet wurden, waren ähnlich.

Resorption

Bei gesunden Probanden wurden zwischen 2 und 14 Tagen nach einer subkutanen Einzeldosis von 300 mg in flüssiger Formulierung Spitzenkonzentrationen von Secukinumab im Serum von $43,2 \pm 10,4 \mu\text{g/ml}$ erreicht.

Nach einer subkutanen Einzeldosis von entweder 150 mg oder 300 mg bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurden gemäß einer Analyse der Populationspharmakokinetik 5 bis 6 Tage nach Gabe Spitzenkonzentrationen von Secukinumab im Serum von $13,7 \pm 4,8 \mu\text{g/ml}$ bzw. $27,3 \pm 9,5 \mu\text{g/ml}$ erreicht.

Bei anfänglich wöchentlicher Anwendung im ersten Monat betrug gemäß einer Analyse der Populationspharmakokinetik die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration 31 bis 34 Tage.

In Datensimulationen betrugen die Spitzenkonzentrationen im Steady-State ($C_{\text{max,ss}}$) nach subkutaner Anwendung von 150 mg oder 300 mg $27,6 \mu\text{g/ml}$ bzw. $55,2 \mu\text{g/ml}$. Die populationspharmakokinetische Analyse legt nahe, dass unter monatlichen Dosierungsregimes der Steady-State nach 20 Wochen erreicht wird.

Verglichen mit der Exposition nach einer Einzeldosis zeigte die populationspharmakokinetische Analyse, dass Patienten nach wiederholten monatlichen Erhaltungsdosen einen 2-fachen Anstieg der Spitzenkonzentrationen im Serum und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) aufwiesen.

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Secukinumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis mit einer mittleren absoluten Bioverfügbarkeit von 73 % resorbiert wurde. Über alle Studien hinweg wurden für die absolute Bioverfügbarkeit Werte im Bereich von 60 bis 77 % berechnet.

Die Bioverfügbarkeit von Secukinumab bei PsA-Patienten belief sich auf Grundlage des populationspharmakokinetischen Modells auf 85 %.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen während der terminalen Phase (V_z) nach Gabe einer intravenösen

Einzelndosis bei Patienten mit Plaque-Psoriasis lag im Bereich von 7,10 bis 8,60 Liter, was auf eine begrenzte Verteilung von Secukinumab in periphere Kompartimente hindeutet.

Biotransformation

Der Großteil der IgG-Elimination erfolgt über intrazellulären Katabolismus nach einer Flüssigphasen- oder rezeptorvermittelten Endozytose.

Elimination

Die mittlere systemische Clearance (CL) nach Gabe einer intravenösen Einzelndosis bei Patienten mit Plaque-Psoriasis lag im Bereich von 0,13 bis 0,36 l/Tag. In einer Analyse der Populationspharmakokinetik betrug die mittlere systemische Clearance (CL) bei Patienten mit Plaque-Psoriasis 0,19 l/Tag. Das Geschlecht hatte keine Auswirkungen auf die CL. Die Clearance war dosis- und zeitunabhängig.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse auf 27 Tage geschätzt und lag über alle Psoriasis-Studien mit intravenöser Gabe hinweg in einem Bereich von 18 bis 46 Tagen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Secukinumab nach Einzel- und Mehrfachgabe bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde in mehreren Studien ermittelt, in denen intravenöse Dosen von 1 x 0,3 mg/kg bis 3 x 10 mg/kg und subkutane Dosen von 1 x 25 mg bis zu mehrfachen Dosen von 300 mg angewendet wurden. Die Exposition verhielt sich über alle Dosierungsregimes hinweg dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse mit einer begrenzten Anzahl älterer Patienten (n=71 für Alter ≥ 65 Jahre und n=7 für Alter ≥ 75 Jahre) war die Clearance bei älteren Patienten mit der Clearance bei Patienten unter 65 Jahren vergleichbar.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Die renale Elimination von intaktem Secukinumab, einem monoklonalen IgG-Antikörper, dürfte gering und von untergeordneter Bedeutung sein. IgGs werden hauptsächlich über den katabolen Stoffwechsel eliminiert, und es ist nicht zu erwarten, dass eine eingeschränkte Leberfunktion Einfluss auf die Clearance von Secukinumab hat.

Auswirkung des Gewichts auf die Pharmakokinetik

Clearance und Verteilungsvolumen von Secukinumab nehmen mit steigendem Körpergewicht zu.

Kinder und Jugendliche

In einem Pool der beiden pädiatrischen Studien wurde den Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (im Alter von 6 bis <18 Jahren) Secukinumab im empfohlenen pädiatrischen Dosierungsschema verabreicht. In Woche 24 wiesen Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 25 und <50 kg eine mittlere \pm SD Steady-State-Talkonzentration von $19,8 \pm 6,96 \mu\text{g/ml}$ (n=24) nach 75 mg Secukinumab auf. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg wiesen eine mittlere Steady-State-Talkonzentration von $27,3 \pm 10,1 \mu\text{g/ml}$ (n=36) nach 150 mg Secukinumab auf. Die mittlere \pm SD Steady-State-Talkonzentration bei Patienten mit einem Körpergewicht von <25 kg (n=8) betrug $32,6 \pm 10,8 \mu\text{g/ml}$ in Woche 24 nach der 75-mg-Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktionstoxizität oder zur Gewebe-Kreuzreaktivität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen (Erwachsene oder Kinder und Jugendliche) erkennen.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials von Secukinumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, das Risiko einer mikrobiellen Kontamination kann durch die Methode der Rekonstitution ausgeschlossen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cosentyx steht in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas mit einem grauen beschichteten Gummistopfen und einer Aluminiumkappe mit einem weißen Schnapdeckel, die 150 mg Secukinumab enthält, zur Verfügung.

Cosentyx ist in Packungen mit einer Durchstechflasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die für den Einmalgebrauch bestimmte Durchstechflasche enthält 150 mg Secukinumab zur

Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke. Die resultierende Lösung sollte klar und farblos bis gelblich sein. Nicht verwenden, wenn sich das lyophilisierte Pulver nicht vollständig aufgelöst hat oder wenn die Flüssigkeit deutlich sichtbare Partikel enthält, trübe erscheint oder eine eindeutig braune Färbung aufweist.

Rekonstitution

Cosentyx 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss durch medizinisches Fachpersonal zubereitet werden. Die Zubereitung der Lösung zur subkutanen Injektion muss ohne Unterbrechung und mit aseptischer Technik erfolgen. Die Zubereitungszeit ab dem Durchstechen des Stopfens bis zum Ende der Rekonstitution liegt im Durchschnitt bei 20 Minuten und sollte 90 Minuten nicht überschreiten.

1. Lassen Sie die Durchstechflasche mit Pulver Raumtemperatur erreichen und stellen Sie sicher, dass das sterile Wasser für Injektionszwecke ebenfalls Raumtemperatur aufweist.
2. Ziehen Sie etwas mehr als 1,0 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in eine Einwegspritze mit 1 ml Markierung auf und passen Sie den Füllstand auf 1,0 ml an.
3. Entfernen Sie die Plastikkappe von der Durchstechflasche.
4. Führen Sie die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche mit dem Pulver ein und rekonstituieren Sie das Pulver, indem Sie 1,0 ml steriles Wasser für Injektionszwecke langsam in die Durchstechflasche injizieren. Dabei sollte der Strahl des sterilen Wassers für Injektionszwecke auf das Pulver gerichtet werden.
5. Neigen Sie die Durchstechflasche in einem Winkel von etwa 45° und schwenken Sie sie etwa eine Minute lang sanft zwischen Ihren Fingerspitzen mit kreisenden Bewegungen. Die Durchstechflasche nicht schütteln oder umdrehen.
6. Lassen Sie die Durchstechflasche bei Raumtemperatur mindestens 10 Minuten lang stehen, damit sich das Lyophilisat auflösen kann. Dabei kann sich in der Lösung Schaum bilden.
7. Neigen Sie die Durchstechflasche in einem Winkel von etwa 45° und schwenken Sie sie etwa eine Minute lang sanft zwischen Ihren Fingerspitzen mit kreisenden Bewegungen. Die Durchstechflasche nicht schütteln oder umdrehen.
8. Lassen Sie die Durchstechflasche bei Raumtemperatur etwa 5 Minuten lang ruhig stehen. Die resultierende Lösung sollte klar sein. Ihre Farbe kann farblos bis gelblich sein. Nicht verwenden, wenn sich das lyophilisierte Pulver nicht vollständig aufgelöst hat oder wenn die Flüssigkeit deutlich sichtbare Partikel enthält, trübe erscheint oder eine eindeutig braune Färbung aufweist.
9. Bereiten Sie die benötigte Anzahl von Durchstechflaschen zu (2 Durchstechflaschen für die 300-mg-Dosis).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Für pädiatrische Patienten, die die 75-mg-Dosis erhalten, wird derzeit empfohlen, die für den Einmalgebrauch bestimmte Durchstechflasche mit 150 mg Secukinumab zur Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionen zu verwenden. Für die subkutane Injektion müssen etwas mehr als 0,5 ml der rekonstituierten Lösung aufgezogen werden, der Rest der Lösung ist sofort zu verwerfen. Eine detaillierte Anleitung ist in der Gebrauchsinformation enthalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/980/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Januar 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

09/2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.