

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Fertigpen enthält 150 mg Secukinumab in 1 ml.

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

Injektionslösung in einem Fertigpen (Senso-Ready-Pen)

Die Lösung ist klar und farblos bis gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaques-Psoriasis

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaques-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).

Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew)

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

Plaques-Psoriasis

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.

Psoriasis-Arthritis

Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaques-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.

Ankylosierende Spondylitis

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.

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 im Alter von unter 18 Jahren 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. Die Lösung/der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

Die Patienten können sich Cosentyx selbst injizieren, sofern sie zuvor in der Technik der subkutanen Injektion ausreichend geschult wurden und der Arzt eine Selbstinjektion für angebracht hält. Der Arzt sollte jedoch eine angemessene Beobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten sollten angewiesen werden, die gesamte Menge an Cosentyx entsprechend den Hinweisen in der Packungsbeilage zu injizieren. Ausführliche Anwendungshinweise finden sich 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, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts 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 Patientennjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientennjahre 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

Es wurden Fälle von Neuauftreten oder Exazerbationen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet. Die Verschreibung von Secukinumab bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sollte mit Vorsicht erfolgen. Diese Patienten sollten engmaschig beobachtet 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.

Personen mit Latexempfindlichkeit

Die abnehmbare Kappe des Cosentyx-Fertigpens enthält ein Naturlatex-Derivat. In der abnehmbaren Kappe wurde bislang kein Naturlatex nachgewiesen. Die Anwendung von Cosentyx-Fertigpens bei latexempfindlichen Personen wurde jedoch nicht untersucht und es besteht daher ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, die nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

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.

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 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 ankylosierender Spondylitis) 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 1) 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mehr als 17.900 Patienten wurden im Rahmen von verblindeten und offenen klinischen Studien zu verschiedenen Anwendungsgebieten (Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis und andere Autoimmunkrankheiten) mit Secukinumab behandelt, was einer Exposition von 29.978 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 1 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 |
| | Gelegentlich | Orale Candidose |
| | | Tinea pedis |
| | | Otitis externa |
| Nicht bekannt | Infektionen der unteren Atemwege | |
| Mukokutane Candidose (einschließlich ösophageale Candidose) | | |
| | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Gelegentlich | Neutropenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Selten | Anaphylaktische Reaktionen |
| Augenerkrankungen | Gelegentlich | Konjunktivitis |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Rhinorrhö |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Diarrhö |
| | Gelegentlich | Entzündliche Darmerkrankungen |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Gelegentlich | Urtikaria |
| | Selten | Exfoliative Dermatitis ²⁾ |

¹⁾ Placebokontrollierte klinische Studien (Phase III) bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, PsA und AS, die bis zu 12 Wochen lang (Psoriasis) oder 16 Wochen lang (PsA und AS) 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 ankylosierenden Spondylitis 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 × 10⁹/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 ankylosierender Spondylitis ist vergleichbar mit der bei Psoriasis.

In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer Neutropenie < 0,5 × 10⁹/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 ankylosierenden Spondylitis

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.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 770, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

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 ankylosierenden Spondylitis eine Schlüsselrolle und ist bei Patienten mit Plaque-Psoriasis in von Läsionen betroffenen Hautarealen im Gegen-

satz 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 Facetengelenke von Patienten mit ankylosierender Spondylitis ebenfalls signifikant erhöht.

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

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 Fertigpen verwendeten, nach 12-wöchiger Behandlung im Vergleich zu Placebo ausgewertet, um Sicherheit, Verträglichkeit und Benutzerfreundlichkeit einer Secukinumab-Selbstverabreichung mit Hilfe des Fertigpens 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 Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 5). Die Dosis von 300 mg führte in allen Studien über die Wirksamkeitseindpunkte 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.

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.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

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.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 6

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.

Tabelle 2 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%)** | – | – | – | – |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

| | Woche 12 | | | Woche 16 | | Woche 52 | |
|--|--------------|------------------|------------------|----------|--------|----------|--------|
| | Placebo | 150 mg | 300 mg | 150 mg | 300 mg | 150 mg | 300 mg |
| 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 3 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

achtet. 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 pPGA-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 Studien-

beginn 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 si-

Tabelle 4 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in der CLEAR-Studie

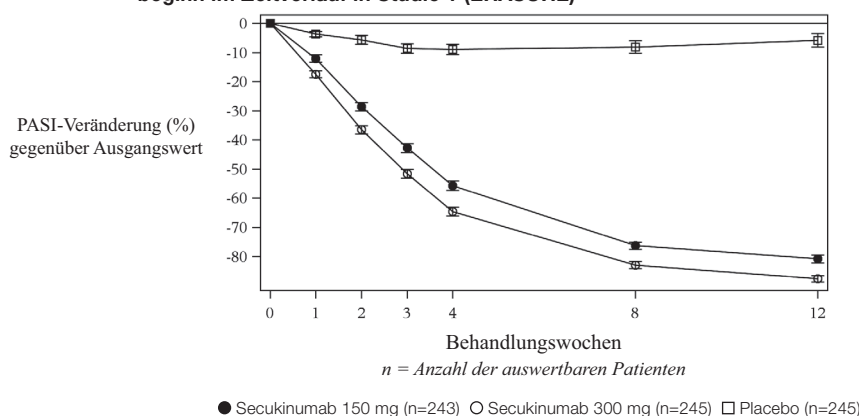
| | Woche 4 | | Woche 16 | | Woche 52 | |
|--|--------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
| | Secukinumab 300 mg | Ustekinumab* | Secukinumab 300 mg | Ustekinumab* | Secukinumab 300 mg | Ustekinumab* |
| Anzahl Patienten | 334 | 335 | 334 | 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

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



gnifikante 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 (NSAR), 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 TNFα-Inhibitor behandelt worden, der entweder aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder aufgrund von Unverträglichkeit abgesetzt wurde (anti-TNFα-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-zugeteilten

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).

Tabelle 5 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 ≥ 3% 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)

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 5).

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 auf Seite 8 zeigt den Prozentanteil an Patienten, die ein ACR-20-Ansprechen erreichten, im zeitlichen Verlauf der Studienvisiten.

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-TNFα-naive als auch anti-TNFα-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-TNFα-naiven Gruppe etwas höher ausfiel (anti-TNFα-naiv: 64 % und 58 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 15,9 % für Placebo; anti-TNFα-IR: 30 % und 46 % für 150 mg bzw. 300 mg gegenüber 14,3 % für Placebo). In der Subgruppe der anti-TNFα-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-TNFα-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, war in der mit Secukinumab behandelten Gruppe höher (59,0 % und 61,0 % für 150 mg bzw. 300 mg) als in der Placebogruppe (26,5 %).

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

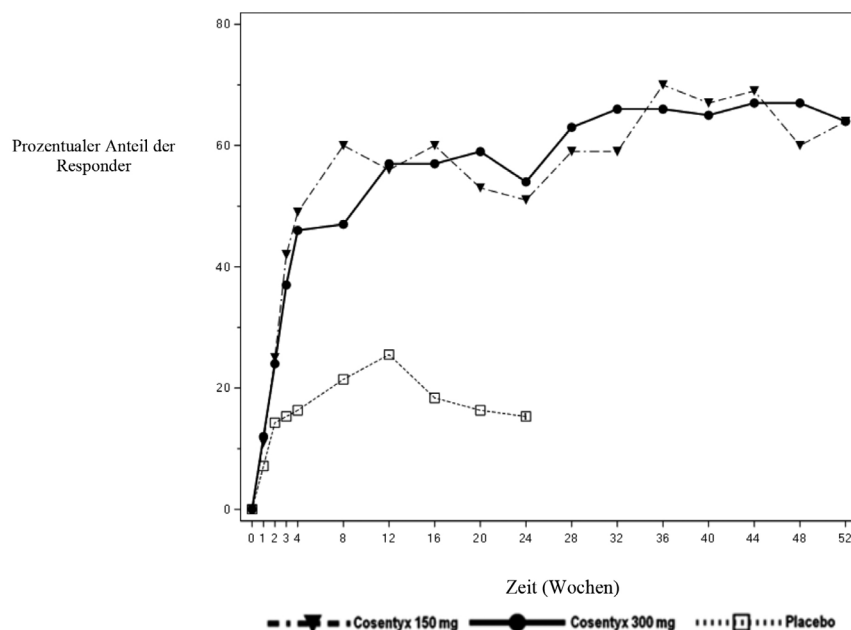


Tabelle 6 Veränderung des modifizierten Sharp-Gesamtscores bei Psoriasis-Arthritis

| | 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 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, Handge-

lenken 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 verminderte signifikant die Progressionsrate von peripheren Gelenkschäden im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung gegenüber Baseline des mTSS in Woche 24 (Tabelle 6).

Die Hemmung der Progression struktureller Schäden wurde auch in der PsA-Studie 1 in den Wochen 24 und 52 gegenüber Studienbeginn untersucht. Tabelle 6 zeigt die Daten nach 24 Wochen.

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 ≤ 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-TNFα-naiven und anti-TNFα 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 ≤ 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 TNFα-Inhibitoren. In der PsA-Studie 1 wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet.

Patienten unter Secukinumab berichteten über eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand des Summscores 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.

Ankylosierende Spondylitis (AS)

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 dia-

Tabelle 7 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 < 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.
 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

gnostiziert. 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, erhiel-

ten 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 7).

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 Sympto-

me 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.

Kinder und Jugendliche

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 6 Jahren bis unter 18 Jahren in der Indikation Plaque-Psoriasis und in der pädiatrischen Altersklasse von 2 Jahren bis unter 18 Jahre 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 Einzeldosis 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 Einzeldosis 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 $1 \times 0,3 \text{ mg/kg}$ bis $3 \times 10 \text{ mg/kg}$ und subkutane Dosen von $1 \times 25 \text{ mg}$ 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.

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 erkennen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trehalose-Dihydrat
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate
Falls nötig, kann Cosentyx ungekühlt für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Tagen bei Raumtemperatur nicht über 30 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
Die Fertigpens in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cosentyx steht in einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch zur Verfügung, die in einem im Querschnitt dreieckigen Pen mit durchsichtigem Sichtfenster und Etikett montiert ist. Die Fertigspritze innerhalb des Pens enthält eine 1-ml-Glasspritze mit einem Silikon-beschichteten Brombutylkautschuk-Kolbenstopfen, einer eingesetzten Nadel (27G \times 1/2) und einer starren Nadelschutzkappe aus Styrol-Butadien-Kautschuk.

Cosentyx ist in Einzelpackungen mit 1 oder 2 Fertigpens und in Bündelpackungen, die 6 (3 Packungen à 2) Fertigpens enthalten, erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Cosentyx 150 mg Injektionslösung steht in einem Fertigpen zum Einmalgebrauch für die individuelle Anwendung zur Verfügung. Der Fertigpen sollte 20 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit er Raumtemperatur annimmt.

Vor der Anwendung wird empfohlen, den Fertigpen visuell zu prüfen. Die Flüssigkeit sollte klar sein. Ihre Farbe kann farblos bis gelblich sein. Es könnte ein Luftbläschen zu sehen sein, was normal ist. Nicht verwenden, wenn die Flüssigkeit deutlich sichtbare Partikel enthält, trübe erscheint oder eine eindeutig braune Färbung aufweist. Ausführliche Anwendungshinweise finden sich in der Packungsbeilage.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/14/980/004
EU/1/14/980/005
EU/1/14/980/007

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

Oktober 2019

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt