

Secukinumab – IL-17A-Inhibitor zur Therapie des kompletten Spektrums der axialen Spondyloarthritis

Das Biologikum Secukinumab nutzt die Interleukin-(IL-)17A-Inhibition als Wirkansatz. Seit November 2015 ist der IL-17A-Inhibitor zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient*innen mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS; Morbus Bechterew), die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. 2020 erfolgte die Zulassung für die aktive nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA).¹

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung, die durch entzündlichen Rückenschmerz und verschiedene andere Krankheitsmanifestationen sowie Komorbiditäten gekennzeichnet ist.² Dabei unterscheiden die Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) 2009 Klassifikationskriterien zwischen der röntgenologischen sowie nicht-röntgenologischen Form.³ Die Zulassung von Secukinumab bei AS basiert auf zwei klinischen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Phase-III-Studien, der MEASURE 1 und 2.⁴ In der randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Phase-III-Studie PREVENT wurden die Wirksamkeit, Verträglichkeit und die Sicherheit von Secukinumab bei Betroffenen mit aktiver nr-axSpA untersucht.⁵ Mit 555 Teilnehmenden in weltweit 24 Ländern ist PREVENT die größte bislang durchgeführte Studie mit einem Biologikum in der Indikation nr-axSpA.⁵

Übersicht: Zulassungsstudien mit Secukinumab im axSpA-Spektrum

	MEASURE 1 (Baeten et al. 2015) ⁴	MEASURE 2 (Baeten et al. 2015) ⁴	MEASURE 3 (Pavelka et al. 2017) ⁶	PREVENT (Deodhar et al. 2019) ⁵
Indikation	Ankylosierende Spondylitis (AS)			nr-axSpA
Anzahl Studienteilnehmende	371	219	226	555
Studienziel	Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Secukinumab			
Studiendesign	randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie			
Studiendauer	2 Jahre + 3 Jahre Verlängerung	5 Jahre	3 Jahre	2 Jahre + 2 Jahre Verlängerung
prim. Endpunkt	ASAS20 zu Woche 16	ASAS20 zu Woche 16	ASAS20 zu Woche 16	ASAS40 zu Woche 16 EU/52 US

ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society

Secukinumab bei ankylosierender Spondylitis (AS)

Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patient*innen mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Die empfohlene Dosis bei AS beträgt 150 mg als subkutane Injektion (s. c.) mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen.¹ Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann hier die Dosis individuell auf 300 mg s.c. erhöht werden.¹ Studiendaten belegen, dass die Dosiserhöhung auf 300 mg in bestimmten Fällen mit einer relevanten Steigerung der Wirksamkeit assoziiert ist.⁷

MEASURE 1

In der auf 2 Jahre angelegten, dreiarmigen MEASURE 1-Studie, mit anschließender Extensionsstudie über weitere 3 Jahre, erhielten Teilnehmende (n=371) während einer vierwöchigen Aufdosierungsphase alle 14 Tage 10 mg/kg Secukinumab bzw. Placebo intravenös (i. v.), anschließend Secukinumab oder Placebo im vierwöchigen Rhythmus. Mit

Beginn der Erhaltungsphase wurden Secukinumab 75 mg oder 150 mg oder Placebo s. c. verabreicht.⁴ Studienteilnehmende aus dem Placebo-Arm wurden zudem je nach Ansprechen in Woche 16 oder in Woche 24 auf Secukinumab 75 mg oder 150 mg umgestellt:

- Der primäre Endpunkt, eine 20 %ige Verbesserung der Symptome gemäß den Klassifikationskriterien der ASAS (ASAS20-Ansprechen) in Woche 16, wurde von 61 % der mit Secukinumab 150 mg Behandelten erreicht (Placebo 29 %, $p < 0,001$).⁴

Für alle Wirksamkeitsendpunkte konnte eine über insgesamt 5-Jahre anhaltende Verbesserung der Symptome sowie der körperlichen Funktion erzielt werden:⁸

- In der Studie wiesen rund 8 von 10 AS-Betroffenen unter 150 mg Secukinumab ein ASAS20-Ansprechen auf.⁸
- Ein klinisch wünschenswertes ASAS40-Ansprechen konnte bei 64,5 % beobachtet werden.⁸
- Zudem zeigten nach einer Behandlungszeit von 208 Wochen 78,9 % der mit Secukinumab 150 mg Behandelten keine röntgenologische Progression in der Wirbelsäule. Dies war als eine Abweichung von Baseline um < 2 Punkte gemäß modifizierten Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS) definiert.⁹

MEASURE 2

Die auf 5 Jahre angelegte MEASURE 2-Studie verglich eine Behandlung mit Secukinumab 75 mg oder 150 mg s.c. in Aufdosierungs- und Erhaltungsdosis mit einer Placebo-Behandlung bei 219 Betroffenen mit aktiver AS.⁴ In der Initialphase (Woche 0, 1, 2 und 3) erhielten die Studienteilnehmenden einmal wöchentlich Secukinumab bzw. Placebo. Ab der vierten Woche erfolgte die einmal monatliche Gabe in der Erhaltungsphase. Teilnehmende aus dem Placebo-Arm wurden in der 16. Woche 1:1 auf Secukinumab s.c. 75 mg bzw. 150 mg randomisiert.⁴

Auch die MEASURE 2-Studie erreichte ihren primären Endpunkt, das ASAS20-Ansprechen:

- Secukinumab 150 mg s.c. zeigte sich in Woche 16 gegenüber Placebo signifikant überlegen.⁴

Die Langzeitdaten der MEASURE 2 bestätigen die Wirksamkeit von Secukinumab bei Betroffenen mit aktiver AS:

- Nach 260 Wochen wiesen 66,7 % der Studienteilnehmenden, die mit 150 mg s.c. Secukinumab behandelt wurden, ein ASAS20- und 50 % ein ASAS40-Ansprechen auf.¹⁰
- In der Auswertung nach Tumornekrosefaktor (TNF)-Status fand sich ein stärkeres ASAS20- (73 % vs. 52,9 %) bzw. ASAS40-Ansprechen (59,5 % vs. 29,4 %) für TNF-Inhibitor (TNFi)-naive Teilnehmende im Vergleich zu TNFi-erfahrenen Personen.¹⁰
- Der Fragebogen Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), in dem u. a. die Krankheitsaktivität mit den für Betroffenen wesentlichen Symptomen, Schmerz und Morgensteifigkeit zu einem Messwert zusammengefasst sind, veränderte sich gegenüber dem Ausgangswert im Mittel um $-3,1$.¹⁰
- 77,4 % der Studienteilnehmenden waren nach 5 Jahren noch auf Secukinumab eingestellt. In der Subgruppe der TNFi-naiven Teilnehmenden waren es sogar 84 %.¹⁰

In den Studien MEASURE 1 und MEASURE 2 zeigte sich ein günstiges Sicherheitsprofil.^{8,11} Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Infektionen der oberen Atemwege und Erkältungen.^{4,10}

MEASURE 3

Bei Patient*innen mit AS kann seit November 2019 – abhängig vom klinischen Ansprechen – die Secukinumab-Dosis auf 300 mg erhöht werden.¹ Diese Zulassungsanpassung beruht auf den umfangreichen Daten der MEASURE 3-Studie.⁶

In dieser randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden 226 AS-Betroffene nach einer Aufdosierungsphase entweder mit 300 mg s.c. oder 150 mg s.c. Secukinumab im 4-wöchigen Rhythmus oder einem entsprechenden Placebo behandelt. Die

Studienteilnehmenden in der Placebogruppe wurden in Woche 16 erneut randomisiert und mit Secukinumab in einer Dosis von 300 mg s.c. oder 150 mg s.c. behandelt.⁶ Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, ein ASAS20-Ansprechen in Woche 16 vs. Placebo, wurde erreicht:

- Während 58,1 % ($p < 0,05$) und 60,5 % ($p < 0,01$) der mit 150 mg s.c. bzw. 300 mg s.c. Secukinumab Behandelten nach 16 Wochen noch vergleichbare Ergebnisse beim ASAS20-Ansprechen erzielten (vs. 36,8 % mit Placebo), zeigte die höhere Dosierung im weiteren Verlauf bessere Ansprechraten.⁶
- Nach 52 Wochen erzielten unter 150 mg s.c. Secukinumab weiterhin 58,1 % der Teilnehmenden ein ASAS20-Ansprechen, unter 300 mg s.c. waren es dagegen 68,4 %.⁶
- Diese Tendenz hielt über die Dauer von 3 Jahren an: Auch nach 156 Wochen zeigten drei Viertel (75 %) der mit 300 mg s.c. Behandelten ein ASAS20-Ansprechen, unter 150 mg s.c. waren es 68,2 %.⁷
- Ein ASAS40-Ansprechen erzielten unter 300 mg s.c. 56,5 % der Behandelten, mit 150 mg s.c. waren es 47,7 %.⁷

Die Langzeitdaten der MEASURE 3-Studie bestätigen ein gesteigertes Ansprechen nach Behandlung mit der höheren Dosierung von 300 mg Secukinumab:⁷

- Es kam zur schnellen und starken Reduktion des BASDAI in beiden Gruppen, die bis Woche 156 erhalten blieb: Die mittlere Veränderung im BASDAI gegenüber dem Ausgangswert lag mit 150 mg nach einem und nach zwei Jahren bei rund -3 (-3,05 und -3,04). Mit einer höheren Dosierung von 300 mg wurde ein noch stärkerer Effekt beobachtet: Der BASDAI zeigte nach einem Jahr eine Reduktion um -3,42 und nach 2 Jahren verstärkte sich der Effekt auf -3,88.⁷
- Mit der 300 mg-Dosierung erreichten zudem mehr Behandelte eine partielle Remission – und das bereits in Woche 16. 16 % der mit 150 mg und 26 % der mit 300 mg Behandelten erreichten eine partielle Remission nach ASAS (ASAS-PR) nach 1 Jahr. Der Anteil der Behandelten mit einer ASAS-PR steigerte sich nach 2 Jahren noch weiter: 19 % (150 mg) und 29 % (300 mg) erreichten dieses Therapieziel.⁷ Betroffene, die zuvor nur unzureichend auf einen TNFi angesprochen bzw. diesen nicht vertragen hatten, profitierten besonders von der höheren Dosis mit einem ASAS-PR von 29,5 % nach einer Behandlung mit 300 mg Secukinumab.⁷

Secukinumab wurde im Allgemeinen gut vertragen, was auch die hohen Retentionsraten von über 80 % nach 3 Jahren für beide Dosierungen untermauern.⁷ Das Sicherheitsprofil von Secukinumab stimmte mit früheren Berichten überein; es gab keine neuen oder unerwarteten Befunde.⁷

SURPASS

Die randomisierte, kontrollierte, teilweise verblindete, zweijährige Head-to-Head-Studie (H2H) SURPASS verglich Secukinumab mit einem Adalimumab-Biosimilar* bei Patient*innen (n=859) mit aktiver AS und einem hohen Risiko einer röntgenologischen Progression. Der primäre Endpunkt war die Überlegenheit von Secukinumab (150 mg oder 300 mg[†]) gegenüber Adalimumab*, gemessen an der Anzahl der Patient*innen ohne röntgenologische Progression (mSASSS-Veränderung $\leq 0,5$) an Woche 104. Da die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde, sind alle präsentierten Daten rein deskriptiv zu sehen und es können keine statistischen Schlussfolgerungen gezogen werden.¹² Der IL-17A-Inhibitor wies in Woche 104, ähnlich wie das Adalimumab-Biosimilar*, niedrige Raten einer röntgenologischen Progression der Wirbelsäule auf.

Der Anteil der AS-Patient*innen ohne röntgenologische Progression (mSASSS $\leq 0,5$) betrug 66,1% und 66,9% in den Secukinumab-Armen 150 mg und 300 mg[†] bzw. 65,6% unter Adalimumab-Biosimilar-Behandlung*. Dieser Unterschied war nicht signifikant.¹³

* Adalimumab-Biosimilar (Sandoz).

† AS-Patient*innen im Cosentyx-300-mg Arm erhielten von Beginn an eine Dosis von 300 mg. Dieses Vorgehen ist außerhalb der Zulassung. Die empfohlene Dosierung beträgt 150 mg. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann sie auf 300 mg erhöht werden.

Secukinumab bei nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA)

Secukinumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patient*innen mit aktiver nicht-röntgenologischer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. Die Anwendung erfolgt als subkutane Injektion mit vierwöchiger Startphase und monatlicher Erhaltungstherapie. Die zugelassene Dosierung bei nr-axSpA beträgt 150 mg.¹

PREVENT

Die Zulassung in der Indikation nr-axSpA basiert auf den Daten der randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Phase-III-Studie PREVENT, die aus einer 2-jährigen Kernphase und einer 2-jährigen Verlängerungsphase bestand.⁵ Untersucht wurden 555 erwachsene Patient*innen mit aktiver nr-axSpA gemäß den ASAS-Klassifikationskriterien und mit erhöhtem hsCRP und/oder Sakroiliitis im MRT (aber ohne röntgenologische Veränderung der Sakroiliakalgenke). Von den randomisierten Studienteilnehmenden waren etwa 90 % TNFi-naiv. Die Teilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert auf Secukinumab s.c. 150 mg mit oder ohne Aufsättigung[‡] oder Placebo.⁵ Die Gruppe mit initialer Aufsättigung erhielt Secukinumab in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 und anschließend im monatlichen Rhythmus bis Woche 52. Primärer Endpunkt war das ASAS40-Ansprechen unter Secukinumab 150 mg s.c. bei TNFi-naiven Teilnehmenden in Woche 16 (EU, mit Aufsättigung) und in Woche 52 (US, ohne Aufsättigung[‡]) – gemäß regulatorischer Anforderung.⁵ Ab Woche 20 konnten Teilnehmende aus jedem Studienarm in Absprache mit ihrem Behandlungsteam in einen Open-Label-Secukinumab-Escape-Arm wechseln. Diese wurden für den primären Endpunkt an Woche 52 unabhängig vom bisherigen ASAS40-Ansprechen als Non-Responder gezählt.⁵

Der primäre Endpunkt wurde in Woche 16 bzw. in Woche 52 erreicht:

- 41,5 % der TNFi-naiven Teilnehmenden erzielten in Woche 16 ein ASAS40-Ansprechen (Placebo 29,2 %; $p < 0,05$).⁵
- Auch in der Gesamtpopulation verbesserte Secukinumab das ASAS40-Ansprechen bis in Woche 16 signifikant (40 % vs. 28 %; $p < 0,05$).⁵
- 39,8 % der TNFi-naiven Patient*innen erreichten auch in Woche 52 ein ASAS40-Ansprechen unter Secukinumab 150 mg s.c. (vs. Placebo 19,9 %; $p < 0,05$).⁵
- Zudem konnten statistisch signifikante Verbesserungen bei allen untersuchten sekundären Endpunkten, wie etwa Beweglichkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität, beobachtet werden.⁵
- Darüber hinaus führte das Biologikum bei TNFi-naiven Teilnehmenden über 52 Wochen zu einer klinischen Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, wie etwa nächtlichen Rückenschmerzen, Morgensteifigkeit und Müdigkeit (Fatigue).¹⁴

Auch die Langzeitdaten der PREVENT-Studie bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit des IL-17A-Inhibitors:¹⁵

- 63 % der durchgängig mit Secukinumab behandelten TNFi-naiven Teilnehmenden erzielten nach 2 Jahren ein ASAS40-Ansprechen. Bei Behandelten, die zunächst für min. 20 Wochen Placebo und anschließend Secukinumab erhielten betrug das ASAS40-Ansprechen 61,9 %.¹⁵
- Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des BASDAI lag nach 2 Jahren bei $-4,1 \pm 2,6$. Patient*innen, die min. bis Woche 20 Placebo erhielten und anschließend mit Secukinumab behandelt wurden zeigten eine mittlere Veränderung von $-3,7 \pm 2,5$.¹⁵
- Die in Woche 52 mit Secukinumab beobachtete Verbesserung aller Wirksamkeitsendpunkte blieb in der Gesamtpopulation bis zur Woche 104 konstant.¹⁵

[‡] In der EU nicht zugelassen.

Eine post-hoc-Analyse der PREVENT-Studie zeigt, dass die Wirksamkeit von Secukinumab 150 mg bei jüngeren nr-axSpA Betroffenen mit kürzerer Symptombdauer in Woche 104 höher war:¹⁶

- Bei den 18-33-jährigen Patient*innen, die mit 150 mg Secukinumab mit loading dose (LD) behandelt wurden, zeigten 69,4 % ein ASAS40-Ansprechen. Bei den \geq 52-jährigen, die mit 150 mg Secukinumab mit LD behandelt wurden, lag das ASAS40-Ansprechen bei 52,4 %.¹⁶
- Bei Betroffenen mit Rückenschmerzen \leq 2 Jahren, behandelt mit 150 mg Secukinumab mit LD, betrug das ASAS40-Ansprechen 75 %. Bei Betroffenen mit Rückenschmerzen $>$ 10 Jahren, behandelt mit 150 mg Secukinumab mit LD, betrug das ASAS40-Ansprechen 51,3 %.¹⁶

Das günstige Sicherheitsprofil von Secukinumab stimmte mit früheren Studien überein; es wurden keine neuen Sicherheitssignale erfasst.⁵

Referenzen

1. Fachinformation Cosentyx®.
2. Sieper J et al. *The Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
3. Rudwaleit M et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783.
4. Baeten D et al. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534-2548.
5. Deodhar A et al. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):110-120.
6. Pavelka K et al. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):285.
7. Pavelka K et al. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(2):119-127.
8. Baraliakos X et al. *RMD Open*. 2019;5(2):e001005.
9. Braun J et al. *Rheumatology*. 2019;58(5):859-868.
10. Marzo-Ortega H et al. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e339-e346.
11. Deodhar A et al. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):111.
12. Effect of Secukinumab on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis as Compared to GP2017 (Adalimumab Biosimilar) (SURPASS). Accessed: 19. April 2023. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03259074>
13. Baraliakos X et al. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(suppl 9).
14. Marzo-Ortega H et al. *ACR Meet Abstr*. 72 (suppl 10). Accessed: 11. April 2023. <https://acrabstracts.org/abstract/subcutaneous-secukinumab-150-mg-provides-sustained-relief-in-total-and-nocturnal-back-pain-morning-stiffness-fatigue-and-low-disease-activity-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-end-of/>
15. Poddubnyy D et al. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):707.
16. Deodhar A et al. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(Suppl 1):1505-1506.