

# Secukinumab – Umfassende Wirksamkeit bei Plaque-Psoriasis

Secukinumab (Cosentyx®) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der selektiv das proinflammatorische Interleukin (IL)-17A blockiert. Anfang 2015 erfolgte in Europa die Zulassung von Secukinumab als Erstlinientherapie für erwachsene Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.<sup>1</sup> Seit Februar 2021 steht der IL-17A-Inhibitor auch als 300 mg Fertigen bzw. 300 mg Fertigspritze zur Verfügung.<sup>1</sup> Damit kann die 300 mg Dosis von Secukinumab in einer einzigen Injektion verabreicht werden, was die Handhabung für Patient\*innen deutlich erleichtern könnte.<sup>2</sup> Seit Januar 2022 ist für das Biologikum ein aktualisiertes Dosierungsschema zugelassen, das es ermöglicht bei Betroffenen mit einem Körpergewicht  $\geq 90$  kg die Dosis von monatlich 300 mg auf 300 mg im zweiwöchentlichen Rhythmus in der Erhaltungsphase flexibel zu erhöhen.<sup>1</sup>

Die Zulassung von Secukinumab basierte auf den beiden Phase-III-Studien ERASURE und FIXTURE.<sup>3</sup> Studiendaten belegen eine über 5 Jahre langanhaltende Wirksamkeit bei einem gleichzeitig günstigen Sicherheitsprofil.<sup>4</sup> Secukinumab kann zugleich zur Behandlung der besonders schwierig zu therapeutierenden Manifestationen der Psoriasis etwa an den Handflächen, Fußsohlen, an der Kopfhaut und an den Nägeln eingesetzt werden. Die Wirksamkeit auf die Sonderlokalisationen wurde in eigens dafür konzipierten Studien untersucht.<sup>5-8</sup> Darüber hinaus belegen Real-World-Daten die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab auch im Praxisalltag.<sup>9-11</sup> Seit Juli 2020 ist der Interleukin-17A-Inhibitor auch als Erstlinientherapie für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, wenn diese für eine Systemtherapie in Frage kommen.<sup>1</sup>

## CLEAR: Secukinumab vs. Ustekinumab

Die 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie CLEAR untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab gegenüber dem IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab.<sup>12,13</sup> Nach 16 Wochen war Secukinumab Ustekinumab sowohl hinsichtlich des PASI 90- als auch des PASI 100-Ansprechens überlegen:

- 79,0% der Patient\*innen erreichten unter Secukinumab ein PASI 90-Ansprechen versus 57,6% unter Ustekinumab ( $p < 0,0001$ ).<sup>13</sup>
- Nach 16 Wochen erzielten 44,3% der Patient\*innen eine symptomfreie Haut (PASI 100), unter Ustekinumab waren es nur 28,4% ( $p < 0,0001$ ).<sup>13</sup>
- Auch nach 52 Wochen blieb die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des PASI 90- und 100-Ansprechens erhalten (76,2% versus 60,6%;  $p < 0,0001$  und 45,9% versus 35,8%;  $p = 0,0103$ ).<sup>12</sup>

## PRIME-Studie: Secukinumab vs. Fumarsäureester

In der 24-wöchigen randomisierten, multizentrischen, offenen Parallelgruppenstudie PRIME wurde die Wirksamkeit des IL-17A-Inhibitors gegenüber der gängigen Erstlinientherapie mit Fumarsäureestern bei Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne vorherige, konventionelle Systemtherapie untersucht.<sup>14</sup>

- Unter Secukinumab erreichten 75,2% der Patient\*innen eine fast symptomfreie Haut (PASI 90).
- Unter Fumarsäureester erzielten nur 18,9% der Patient\*innen ein PASI 90-Ansprechen ( $p < 0,001$ ).<sup>14</sup>

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen am DLQI war Secukinumab den Fumarsäureestern signifikant überlegen:

- 71,4% der mit Secukinumab behandelten Patient\*innen gaben an, dass ihre Lebensqualität durch ihre Hauterkrankung nicht mehr beeinträchtigt wird (DLQI 0/1).

- Lediglich 25,3% der Patient\*innen unter Fumarsäureestern berichteten von einer vergleichbaren Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität ( $p < 0,001$ ).<sup>14</sup>

### **SCULPTURE: Langzeitstudien Daten bis zu 5 Jahren**

A2304E1 ist eine multizentrische, doppelblinde, über 5 Jahre laufende Studie mit offener Anschlussstudie ab dem 4. Jahr zur zulassungsrelevanten Phase-III-Studie SCULPTURE.<sup>4</sup> Primäres Ziel war die Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Secukinumab bei Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

- In Jahr 1 erzielten 68,5% der Studienteilnehmenden unter 300 mg Secukinumab ein PASI 90-Ansprechen (data as observed). Im 5. Jahr betrug die PASI 90-Ansprechraten 66,4%.
- Ein PASI 100-Ansprechen wurde im 1. Jahr von 43,8% der Patient\*innen erreicht. Dieses Ansprechen wiesen noch 41,0% von ihnen nach dem 5. Jahr auf.<sup>4</sup>
- Die gute Kontrolle der Krankheitssymptome wirkte sich zudem langanhaltend auf die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen aus. Im 1. Jahr erreichten 72,7% der Patient\*innen ein DLQI 0/1-Ansprechen. Im 5. Jahr waren die DLQI 0/1-Ansprechraten mit 65,5% weiterhin gut.<sup>4</sup>
- Secukinumab zeigte ein über 5 Jahre günstiges und konsistentes Sicherheitsprofil. Es kam zu keinen neuen Sicherheitssignalen.<sup>4</sup>

Diese Langzeitdaten zeigen, dass Secukinumab bei Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren zu einer langanhaltenden und stabilen Symptombefreiheit der Haut führen kann.<sup>4</sup>

### **A2324: Studie zum flexiblen Dosierungsschema**

Die 52-wöchige randomisierte, verblindete, parallele Phase-III-Studie A2324 untersuchte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Secukinumab in zwei verschiedenen Dosierungen bei Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und einem Körpergewicht von  $\geq 90$  kg. In die Studie wurden 331 Patient\*innen in insgesamt 67 Zentren eingeschlossen und 2:1:1 auf Secukinumab 300 mg zweiwöchentlich (Studienarm 1) bzw. vierwöchentlich (Studienarm 2 und 3) randomisiert und bis Woche 52 mit Secukinumab behandelt. Nach 16 Wochen wurden die Teilnehmenden in Studienarm 2 und 3 in Responder (PASI  $> 90$ ) und Non-Responder (PASI  $< 90$ ) unterteilt. In Studienarm 2 wurden die Non-Responder auch weiterhin mit 300 mg Secukinumab vierwöchentlich therapiert, in Studienarm 3 erhielten diese 300 mg Secukinumab zweiwöchentlich. Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das PASI 90-Ansprechen in Woche 16.<sup>15</sup>

- 73,2% der Patient\*innen in Studienarm 1 erreichten in Woche 16 ein PASI 90-Ansprechen.
- Nach 52 Wochen erreichten 42,4% der in Woche 16 definierten Non-Responder in Studienarm 3 ein PASI 90-Ansprechen. Von den Non-Respondern im 2. Studienarm, die Secukinumab vierwöchentlich erhalten hatten, erreichten nur 27,9% dieses Therapieziel.
- Auch der Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen war bei Nichtansprechen und einer anschließenden flexiblen Dosierung besser. 41,9% vs. 30% der Patient\*innen erreichten einen DLQI 0/1.

In allen Studienarmen zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil und auch bei der zweiwöchentlichen Dosierung konnten keine zusätzlichen Sicherheitssignale festgestellt werden.<sup>15</sup>

### **Studien zu weiteren Manifestationen der Plaque-Psoriasis**

Betroffene mit Manifestationen an Kopfhaut, Nägeln, Handflächen und Fußsohlen stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Aufgrund des Befalls an oftmals gut sichtbarer und belastungsexponierter Stelle ist der Leidensdruck der Patient\*innen hoch. Secukinumab bietet für diese Lokalisationen eine zielgerichtete Systemtherapie. In den Studien SCALP,

GESTURE und TRANSFIGURE konnte der IL-17A-Inhibitor seine Wirksamkeit bei der Therapie dieser Manifestationen der Plaque-Psoriasis belegen.

### **SCALP-Studie: Kopfhaut-Psoriasis**

Die 24-wöchige, doppelblinde Phase-IIIb-Studie SCALP untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab versus Placebo bei Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Kopfhaut-Psoriasis (Psoriasis capitis):<sup>5</sup>

- Bereits in Woche 12 erreichten 52,9% der Teilnehmenden mit 300 mg Secukinumab eine fast symptomfreie Kopfhaut gemessen anhand des Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) gegenüber 2,0% unter Placebo ( $p < 0,001$ ).
- 56,9% der Patient\*innen erzielten mit dem IL-17A-Inhibitor einen IGA 0/1 gemäß Investigator's Global Assessment (versus Placebo 5,9%;  $p < 0,001$ ).
- In Woche 24 erhöhte sich die PSSI 90-Ansprechrage mit Secukinumab auf 58,8%, einen IGA 0/1 erreichten zudem 62,7% der Studienteilnehmenden.<sup>5</sup>

### **GESTURE-Studie: Palmoplantare Plaque-Psoriasis**

In der randomisierten und placebokontrollierten Phase-III-Studie GESTURE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab bei Psoriasis-Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer palmoplantarer Symptomatik untersucht.<sup>6</sup> Primärer Endpunkt war ein Palmoplantar Investigator's Global Assessment (ppIGA) 0/1 in Woche 16, d. h. symptomfreie bzw. fast symptomfreie Handflächen und Fußsohlen sowie eine Reduktion von mindestens 2 Punkten gegenüber des Ausgangswertes.<sup>6</sup>

- Mit Secukinumab (300 mg) erreichten 39% der Patient\*innen bereits nach 16 Wochen eine Abheilung der palmoplantaren Symptomatik gemäß ppIGA 0/1 (versus Placebo 1,5%;  $p < 0,001$ ).<sup>6</sup>
- Nach 80 Wochen lag die mittlere Verbesserung des ppPASI bei 57%.<sup>6</sup>

Die Studiendaten bestätigen, dass Secukinumab eine langanhaltende Verbesserung der palmoplantaren Symptomatik ermöglicht.

- Bei 59% der Patient\*innen konnte auch nach zweieinhalbjähriger Therapie mit Secukinumab (300 mg) ein ppIGA 0/1-Ansprechen beobachtet werden.<sup>6</sup>
- Im gesamten Studienzeitraum wies der IL-17A-Inhibitor ein günstiges und konsistentes Sicherheitsprofil auf.

### **TRANSFIGURE-Studie: Nagel-Psoriasis**

Innerhalb der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-IIIb-Studie TRANSFIGURE wurde die Behandlung mit Secukinumab bei der schwierig zu therapierenden Nagel-Psoriasis untersucht.<sup>7,8</sup> Der IL-17A-Inhibitor führte bei Patient\*innen mit mittelschwerem bis schwerem Nagelbefall zu einer signifikanten Symptomreduktion:

- Secukinumab 300 mg verbesserte bereits in Woche 16 die Nagelsymptomatik signifikant um 45,3% gemessen anhand der Veränderung des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) gegenüber Placebo (10,8%;  $p < 0,0001$ ).<sup>7</sup>
- Die Verbesserung der Nagelsymptomatik setzte sich bis in Woche 32 fort. Unter Secukinumab 300 mg verbesserten sich die Symptome signifikant.<sup>7</sup>
- Die Daten zeigen, dass Secukinumab eine langanhaltende Wirksamkeit bei der Behandlung der Nagel-Psoriasis ermöglicht. Nach zweieinhalb Jahren ließ sich unter Secukinumab 300 mg eine Symptomreduktion um 73,3% erzielen.<sup>8</sup>

### **Behandlungsalltag: Real-World-Daten belegen Wirksamkeit im Praxisalltag**

Real-World-Daten der nicht-interventionellen Studien PROSPECT und SERENA sowie der prospektiven multinationalen PROSE-Studie bestätigen die Wirksamkeit von Secukinumab auch im Praxisalltag.

PROSPECT ist die bislang größte prospektive Datenanalyse mit 1.988 Patient\*innen, die in deutschen ärztlichen Praxen Secukinumab erhielten.<sup>9</sup>

- In Woche 24 wurden unter Secukinumab PASI 90- und PASI 100-Ansprechraten von 68,5% und 39,7% erreicht (Abb. 1).
- Bei Studienteilnehmenden, die mit Biologika vorththerapiert waren, lagen die Ansprechraten niedriger als bei den Biologika-naiven Teilnehmenden. Das PASI 90- bzw. 100-Ansprechen lag bei 54,8% und 29,0% (Abb. 1).
- Nach 24 Wochen verspürten in PROSPECT 59,3% der Patient\*innen keine oder eine nur geringe Auswirkung ihrer Hauterkrankung auf ihre Lebensqualität (DLQI 0/1).

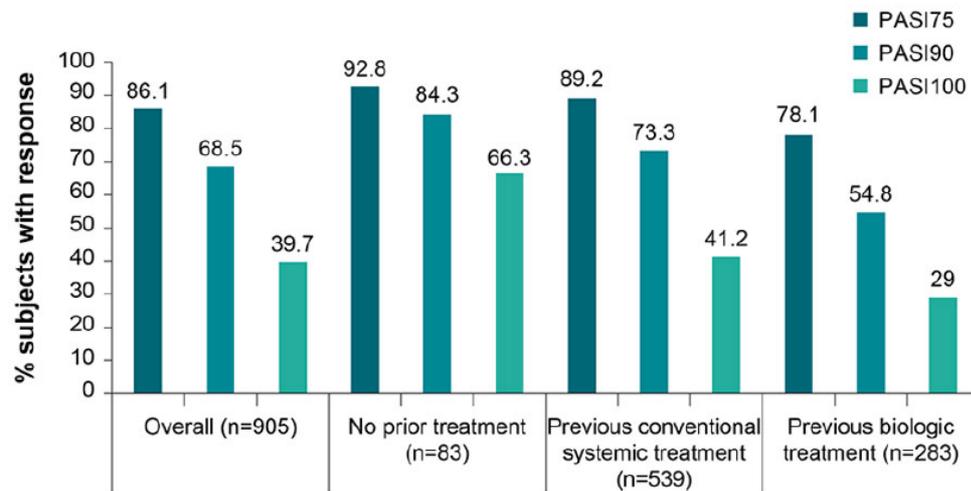


Abbildung 1: Wirksamkeit von Secukinumab in Woche 24, modifiziert nach Thaçi et al.<sup>9</sup>

Die prospektive multinationale Studie PROSE mit 1.659 Teilnehmenden bestätigt diese Ergebnisse:<sup>10</sup>

- Nach 16 Wochen erreichten 78,3% der Patient\*innen ein PASI 90-Ansprechen und damit eine fast symptomfreie Haut, 41,1% erreichten sogar eine völlig symptomfreie Haut (PASI 100-Ansprechen).
- 70,8% der Patient\*innen erzielten in Woche 16 einen DLQI 0/1 und waren damit nicht mehr durch die Krankheit in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt.
- Die Verbesserung der Lebensqualität und der Haut wurden bis in Woche 52 aufrechterhalten.

Auch eine Analyse der multinationalen nicht-interventionellen SERENA-Studie mit 1.756 Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in Europa bestätigt die in PROSE und PROSPECT beobachtete gute Wirksamkeit und Sicherheit im Behandlungsalltag. Primäres Ziel der Studie war die Bewertung der langfristigen Therapietreue (Drug Survival) von Secukinumab in der klinischen Routinepraxis zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis sowie die Identifizierung von Faktoren, die die Therapietreue beeinflussen. Zudem wurde die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab in der klinischen Routinepraxis untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigten ein vergleichbares klinisches Ansprechen sowie eine ähnliche Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen:<sup>11</sup>

- Das Drug Survival der Secukinumab-Behandlung nach 1, 2 und 3 Jahren lag in der Studie bei 88,0%, 76,4% und 60,5%.
- Bei 36,9% der Studienteilnehmenden kam es zu einem Therapieabbruch. Gründe hierfür (Werte bezogen auf die Gesamtpopulation von n=1756) waren u.a. eine mangelnde Wirkung (15,7%), Nebenwirkungen (6,4%) oder die Entscheidung des Behandelnden (4,5%).

- Der mittlere absolute PASI betrug zu Beginn der Behandlung  $21,0 \pm 13,0$ . Zu Beginn der Behandlung sank der mittlere PASI-Wert auf  $2,6 \pm 4,8$  und blieb im Jahr 1 ( $2,3 \pm 4,3$ ), im Jahr 2 ( $1,9 \pm 3,6$ ) und Jahr 3 ( $1,9 \pm 3,5$ ) konstant niedrig.
- Zu Therapiebeginn verspürten 61,0% der Patient\*innen keine oder eine nur geringe Auswirkung ihrer Hauterkrankung auf ihre Lebensqualität (DLQI 0/1). Nach 1, 2 und 3 Jahren lag das DLQI 0/1-Ansprechen bei 63,6%, 66,3% und 64,5%.

Diese Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag bestätigen die hohe, bereits aus dem klinischen Studienprogramm bekannte Wirksamkeit von Secukinumab.

### **STEPIn-Studie: Secukinumab vs. Schmalband-UVB-Phototherapie**

In der randomisierten, multizentrischen Studie STEPIn wurde die Frühintervention mit Secukinumab 300 mg, das subkutan über 52 Wochen verabreicht wurde, mit der Standardbehandlung mit Schmalband-UVB-Phototherapie bei Patient\*innen mit neu aufgetretener ( $\leq 12$  Monate) mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen.<sup>16</sup> Die primären und zusätzlichen sekundären Endpunkte waren das PASI 90-Ansprechen in Woche 52 bzw. IGA 0/1 in Woche 52. Nach Woche 52 wurden die Patient\*innen, die ein Ansprechen  $\geq$  PASI 50 erreicht hatten, weiter beobachtet und auf Krankheitsaktivität bis zu Woche 208 überwacht.

Eine Behandlung mit Secukinumab bei Patient\*innen mit mittelschwerer bis schwerer PsO war der Schmalband-UVB-Phototherapie überlegen.

- Im Secukinumab-Arm erreichten 91,1% der Patient\*innen in Woche 52 ein PASI 90-Ansprechen gegenüber 42,3% im Schmalband-UVB-Phototherapie-Arm.<sup>16</sup>
- Ein IGA 0/1 erreichten 85,7% der Studienteilnehmenden in der Secukinumab-Gruppe in Woche 52, gegenüber 36,8% in der Schmalband-UVB-Phototherapie-Gruppe.<sup>16</sup>

In einer Unterstudie der STEPIn-Studie werden Hautbiopsien durchgeführt, um die Auswirkungen von Secukinumab und Schmalband-UVB auf Biomarker der Haut mechanistisch zu verstehen.<sup>16</sup>

### **Secukinumab: Wirksam und verträglich auch bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis**

Die Zulassung beruht auf zwei internationalen Phase-III-Studien mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis  $< 18$  Jahren. Die Dosierung von Secukinumab in beiden Studien erfolgte abhängig vom Gewicht, wobei die niedrige Dosierung bei 75 mg bei einem Körpergewicht  $< 50$  kg und 150 mg bei einem Körpergewicht  $\geq 50$  kg lag.<sup>1</sup>

An der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Placebo- und Etanercept-kontrollierten Studie (CAIN457A2310) nahmen Patient\*innen mit schwerer Plaque-Psoriasis teil:<sup>17</sup>

- In Woche 52 erreichten 87,5% der Teilnehmenden, die mit der niedrigeren Dosierung von Secukinumab behandelt wurden, ein PASI 75-Ansprechen, 75% erzielten ein PASI 90-Ansprechen und 40% sogar eine völlig symptomfreie Haut (PASI 100-Ansprechen).
- Die Verbesserung der Hautsymptomatik wirkte sich auch auf die Lebensqualität, gemessen anhand des Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), aus. Bei 60,6% der Kinder und Jugendlichen hatte die Erkrankung auch nach 52 Wochen keinen Einfluss mehr auf ihre Lebensqualität (CDLQI 0/1).

Bei der zweiten Studie handelte es sich um eine offene, zweiarmige, multizentrische Studie (CAIN457A2311) mit Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis:<sup>18</sup>

- 95,2% der Kinder und Jugendlichen, die mit der niedrigen Dosierung von Secukinumab behandelt wurden, erreichten nach 24 Wochen ein PASI 75-

Ansprechen, 88,1% erreichten ein PASI 90-Ansprechen und 66,7% sogar eine völlig symptomfreie Haut.

- Bei 70,7% der Betroffenen hatte die Erkrankung nach 24 Wochen keinen Einfluss mehr auf ihre Lebensqualität (CDLQI 0/1).

Das Sicherheitsprofil von Secukinumab war in beiden Studien vergleichbar und stimmte mit dem bei erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patient\*innen berichteten Sicherheitsprofil überein. Bei diesen Studien wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.<sup>17,18</sup>

## Referenzen

1. Fachinformation Cosentyx®.
2. Novartis Data on file.
3. Langley RG et al. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-338.
4. Bissonnette R et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1507-1514.
5. Bagel J et al. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):667-674.
6. Gottlieb A et al. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):889-899.
7. Reich K et al. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):954-966.
8. Reich K et al. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):425-436.
9. Thaçi D et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):310-318.
10. Augustin M et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):431-440.
11. Augustin M et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):1796-1804.
12. Blauvelt A et al. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-69.e9.
13. Thaçi D et al. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):400-409.
14. Sticherling M et al. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):1024-1032.
15. Augustin M et al. *Br J Dermatol*. 2022;186(6):942-954.
16. Iversen L et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;Online ahead of print.
17. Bodemer C et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):938-947.
18. Magnolo N et al. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):122-130.