

## Zulassung von Secukinumab für Kinder und Jugendliche mit juveniler Psoriasisarthritis und Enthesitis-assoziiierter JIA

Brunner HJ, Foeldvari I, Alexeeva E et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 154–160. doi: 10.1136/ard-2022-222849. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35961761

Für die Enthesitis-assoziierte JIA und die juvenile Psoriasisarthritis sind derzeit noch nicht viele Biologika zugelassen. In dem hier erwähnten Artikel handelt es sich um die Zulassungsstudie für Secukinumab für diese Indikation im Kindes- und Jugendalter. Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der IL-17A direkt hemmt und bisher zur Therapie bei erwachsenen Patienten mit Psoriasis, Psoriasisarthritis, ankylosierender Spondylitis und nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis zugelassen ist. In der vorliegenden Phase-3-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab bei Patienten mit aktiver Enthesitis-assoziiierter JIA und juveniler Psoriasisarthritis untersucht.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, ereignisgesteuerte Phase-3-Studie über 2 Jahre, die aus 3 Behandlungsphasen besteht: In der ersten Phase erhielten alle Patienten open-label Secukinumab für 12 Wochen; in der zweiten Phase wurden alle Patienten, die auf Secukinumab mit einem ACR30 angesprochen hatten, 1:1 doppelblind randomisiert für eine Secukinumab- oder Placebo-Gabe. Sofern kein akuter Schub der JIA auftrat, wurde diese Gabe bis zur Woche 104 fortgesetzt. Trat in der zweiten Phase ein Schub auf, wurde in der dritten Behandlungsphase open-label Secukinumab angesetzt und bis zur Woche 104 gegeben.

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver Enthesitis-assoziiierter JIA und juveniler Psoriasisarthritis mit einer Krankheitsdauer von  $\geq 6$  Monaten, die auf eine Behandlung mit NSAR und  $\geq 1$  csDMARDs unzureichend angesprochen hatten. Eine vorherige Gabe von anderen Biologika war nicht erlaubt. Zu den wichtigsten Ausschlusskriterien gehörten eine aktive, chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder eine Uveitis.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines akuten Schubs der JIA in der zweiten Behandlungsphase. Sekundäre Endpunkte waren die Beurteilung der Wirksamkeit entsprechend dem Ansprechen der JIA mit JIA ACR30/50/70/90/100, das Erreichen einer inaktiven JIA, Verbesserung im „Juvenile Arthritis Disease Activity Score“ (JADAS)-27 CRP und die Anzahl der Enthesitiden und Daktylitiden.

In die erste Behandlungsphase wurden 86 Patienten eingeschlossen, davon 52 mit Enthesitis-assoziiierter JIA und 34 mit juveniler Psoriasisarthritis. Nach Beendigung der ersten Behandlungsphase mit open-label Secukinumab hatten 75 Patienten mit einem JIA ACR30 angesprochen und wurden für die zweite Behandlungsphase 1:1 randomisiert. Von 67 Patienten wurde die zweite Behandlungsphase abgeschlossen, 26 Patienten traten wegen Auftreten eines Schubs der JIA in die dritte Open-Label-Behandlungsphase ein und beendeten diese. 8 Patienten beendeten die Studie vorzeitig, v. a. wegen fehlenden Ansprechens auf die Therapie.

Die Auswertung der Studie zeigt, dass die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Krankheitsschubs in der Placebogruppe 453 Tage betrug. Hingegen konnte für die Secukinumab-Gruppe dies formell nicht berechnet werden, da weniger als 50% der Patienten in dieser Gruppe zum Zeitpunkt des Studienabschlusses einen Krankheitsschub erlitten hatten. Auf Grundlage einer Kaplan-Meier-Schätzung betrug die Wahrscheinlichkeit eines inaktiven Erkrankungsstadiums nach einem Jahr 76,7% (95% CI 58,7 bis 87,6) in der Secukinumab-Gruppe gegenüber 54,3% (95% CI 37,1 bis 68,7) in der Placebo-Gruppe.

Sicherheitsdaten waren für insgesamt 141,5 Patientenjahre (PJ) über den gesamten Behandlungszeitraum verfügbar (Secukinumab, 71,3 PJ; Placebo in TP2, 70,2 PJ). Während der Studie meldeten

79 Patienten (91,1%) mindestens eine unerwünschte Nebenwirkung im Beobachtungszeitraum. 8 Patienten (9,3%) brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab (Secukinumab, 3 [6,3%]; Placebo, 5 [13,2%]). 11 (12,8%) Patienten berichteten über schwere unerwünschte Nebenwirkungen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nasopharyngitis (27 [31,4%]), Übelkeit (19 [22,1%]), Infektionen der oberen Atemwege (19 [22,1%]) und Diarrhö (17 [19,8%]). 2 Patienten mit Enthesitis-assoziiierter JIA berichten von einer anterioren Uveitis, die aber von den Prüfern als nicht im Zusammenhang stehend mit dem Studienmedikament gesehen wurde und unter topischer Therapie abheilte. Das Studienmedikament blieb daher unverändert und beide Patienten schlossen die Studie ab. Bei einem Patienten mit juveniler Psoriasisarthritis (2,7%) in der Secukinumab-Gruppe trat während der Studie ein Morbus Crohn auf und die Gabe des Studienmedikamentes wurde am Tag 127 abgebrochen. Der Patient trat in die Nachbeobachtungsphase ein und schloss diese ab. Hier wurde von den Prüfern ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet.

Zusammenfassend hat die Studie gezeigt, dass Secukinumab im Vergleich zu Placebo bei Kindern mit Enthesitis-assoziiierter JIA und juveniler Psoriasisarthritis eine signifikant längere Zeitspanne bis zu einem Krankheitsschub bewirkt und zudem ein Sicherheitsprofil aufweist, das mit dem der Erwachsenenindikationen Psoriasisarthritis und axiale Spondyloarthritis übereinstimmt. Somit wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab zur Behandlung der Enthesitis-assoziierten JIA und juvenilen Psoriasisarthritis erwiesen. Aufgrund der Studie wurde Secukinumab inzwischen von der EMA für diese Indikation bei Kindern und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren zugelassen.

Prof. Dr. Almut Meyer-Bahlburg, Greifswald