

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cosentyx 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera 150 mg sekukinumabu. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 150 mg sekukinumabu.

Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek jest białym, zbitym liofilizatem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczycyca plackowata

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Cosentyx, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania.

Dawkowanie

Łuszczycyca plackowata

Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF α , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Brak konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. W miarę możliwości, do wstrzyknięcia leku nie należy wybierać miejsc z widocznymi zmianami łuszczycowymi. Przed użyciem proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wymaga rekonstrukcji (ponownego odtworzenia roztworu). Instrukcja dotycząca rekonstrukcji (ponownego odtworzenia roztworu) produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 oraz Instrukcja stosowania w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zarejestrować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie sekukinumabu należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano zakażenia (patrz punkt 4.8). Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

W związku z mechanizmem działania sekukinumabu, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczyca zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjento-lat w grupie placebo) (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak sekukinumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.

Nieswoiste zapalenia jelit

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Należy zachować ostrożność przepisując sekukinumab pacjentom z nieswoistym zapaleniem jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących sekukinumab obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie sekukinumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem.

Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że sekukinumab nie hamuje humoralnej

odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sekukinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią. Sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną i / lub kortykosteroidami w badaniach zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem (patrz także punkt 4.4).

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z łuszczycą plackowatą nie obserwowano interakcji pomiędzy sekukinumabem a midazolamem (substrat CYP3A4).

W badaniach klinicznych dotyczących zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa) nie obserwowano interakcji, gdy sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) glikokortykosteroidami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 20 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sekukinumabu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w zakresie toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cosentyx w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sekukinumab przenika do mleka ludzkiego. Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego i nie wiadomo, czy sekukinumab jest wchłaniany układowo po spożyciu przez dziecko. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych sekukinumabu u dzieci karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią podczas leczenia i na okres do 20 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cosentyx, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym dla matki.

Płodność

Wpływ sekukinumabu na płodność ludzi nie był oceniany. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cosentyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reaction, ADR) są zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 1) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Sekukinumab podawano ponad 17 900 pacjentom uczestniczącym w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszcycowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 29 978 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Tabela 1 Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych¹⁾ oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Opryszczka jamy ustnej
	Niezbyt często	Kandydoza jamy ustnej
		Grzybica stóp
		Zapalenie ucha zewnętrznego
		Zakażenia dolnych dróg oddechowych
Nieznana	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Nieswoiste zapalenia jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	złuszczające zapalenie skóry ²⁾

¹⁾ Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA i AS, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczyca plackowata) lub 16 tygodni (PsA i AS)

²⁾ Zgłoszono przypadki u pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych z łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo (łącznie 1 382 pacjentów było leczonych sekukinumabem i 694 pacjentów otrzymywało placebo przez okres do 12 tygodni) zakażenia zgłaszano u 28,7% pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu do 18,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zakażeń stanowiły lekkie zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takie jak zapalenia nosa i gardła, które nie wymagały przerwania leczenia. Obserwowano wzrost częstości występowania kandydozy błon śluzowych i skóry, wynikający z mechanizmu działania leku, jednak przypadki te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, nie były ciężkie, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 0,14% pacjentów leczonych sekukinumabem oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Przez cały okres leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych sekukinumabem w większości przez okres do 52 tygodni) zakażenia zgłaszano u 47,5% pacjentów leczonych sekukinumabem (0,9 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji). Ciężkie zakażenia zgłaszano u 1,2% pacjentów otrzymujących sekukinumab (0,015 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji).

Częstość występowania zakażeń obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy we wskazaniu łuszczycy plackowata neutropenia była częściej obserwowana po zastosowaniu sekukinumabu niż placebo, ale w większości przypadków była ona łagodna, przejściowa i odwracalna. Neutropenię $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 3 wg CTCAE) zgłaszano u 18 z 3 430 (0,5%) pacjentów leczonych sekukinumabem, bez zależności od dawki i bez związku czasowego z zakażeniami w 15 z 18 przypadków. Nie zgłaszano przypadków cięższej neutropenii. W pozostałych 3 przypadkach zgłaszano zakażenia niezdefiniowane jako ciężkie, wykazujące zwykłą odpowiedź na standardowe postępowanie i niewymagające przerwania stosowania sekukinumabu.

Częstość występowania neutropenii w łuszczycowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa jest podobna jak w łuszczycy.

Zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii $<0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 4 wg CTCAE).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych opisano przypadki pokrzywki i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na sekukinumab (patrz także punkt 4.4).

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa mniej niż 1% pacjentów leczonych sekukinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinumabowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dożylnie podawano dawki w wysokości do 30 mg/kg mc. (około 2000 do 3000 mg) bez działań toksycznych ograniczających wielkość dawek. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10

Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmienionych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Działanie farmakodynamiczne

Stężenia całkowitej IL-17A w surowicy (wolnej IL-17A i związanej z sekukinumabem) początkowo wzrastają u pacjentów leczonych sekukinumabem. Następnie obserwuje się powolny spadek ze względu na zmniejszony klirens IL-17A związanej z sekukinumabem, świadczący o wybiórczym wychwycie przez sekukinumab wolnej frakcji IL-17A, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej.

W badaniu z sekukinumabem, po jednym do dwóch tygodni leczenia, liczba neutrofilów naciekających naskórek i różnych markerów zależnych od neutrofilów, które są obecne w zwiększonych stężeniach w zmianach skórnych łuszczycy plackowatej, była istotnie zmniejszona.

Wykazano, że sekukinumab obniża (w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia) stężenie białka C-reaktywnego (CRP) będącego markerem zapalenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łuszczycyca plackowata

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano w czterech, randomizowanych,

podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia układowego [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu w dawce 150 mg i 300 mg w porównaniu z placebo lub etanerceptem. Ponadto, w jednym badaniu oceniano schemat leczenia przewlekłego w porównaniu z leczeniem stosowanym „w razie potrzeby” [SCULPTURE].

Z 2 403 pacjentów włączonych do badań kontrolowanych placebo 79% nie otrzymywało wcześniej leków biologicznych, u 45% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami niebiologicznymi, a u 8% - niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi (u 6% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami anty-TNF, a u 2% niepowodzenie leczenia lekami anty-p40). Około 15 do 25% pacjentów uczestniczących w badaniach III fazy w chwili rozpoczęcia badania cierpiało na łuszczycowe zapalenie stawów (PsA).

W 1. badaniu łuszczycowym (ERASURE) ocenie poddano 738 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. W 2. badaniu łuszczycowym (FIXTURE) ocenie poddano 1 306 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia etanerceptem otrzymywali dawkę 50 mg podawaną dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie dawkę 50 mg podawaną raz na tydzień. Zarówno w badaniu 1., jak i w badaniu 2. pacjenci zrandomizowani do grupy placebo, u których w 12. tygodniu badania nie stwierdzano odpowiedzi na leczenie, byli przenoszeni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg) w tygodniu 12., 13., 14., i 15., a następnie otrzymywali taką samą dawkę raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 16. Obserwacja wszystkich pacjentów trwała przez okres do 52 tygodni od pierwszego podania leku badanego.

W 3. badaniu łuszczycowym (FEATURE) ocenie poddano 177 pacjentów stosujących ampułko-strzykawkę w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania sekukinumabu za pomocą ampułko-strzykawkę. W 4. badaniu łuszczycowym (JUNCTURE) ocenie poddano 182 pacjentów stosujących wstrzykiwacz w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania sekukinumabu za pomocą wstrzykiwacza. Zarówno w badaniu 3., jak i w badaniu 4. pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjentów również losowo przydzielano do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie placebo podawane co miesiąc.

W 5. badaniu łuszczycowym (SCULPTURE) ocenie poddano 966 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab w dawce 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., 8. i 12., a następnie zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące taką samą dawką podawaną co miesiąc, począwszy od tygodnia 12. lub stosowali lek „w razie potrzeby” w takiej samej dawce. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia podawanego „w razie potrzeby” nie utrzymali wystarczającej odpowiedzi na leczenie i dlatego zaleca się stosowanie schematu leczenia podtrzymującego stałą dawką podawaną raz na miesiąc.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi w badaniach kontrolowanych placebo i tych kontrolowanych substancją czynną był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci wskaźnika PASI 75 oraz w skali IGA mod 2011 ocenianą jako „skóra czysta” lub „prawie czysta” w porównaniu z placebo po 12 tygodniach (patrz Tabele 2 i 3). Dawka 300 mg zapewniała lepsze oczyszczenie skóry, zwłaszcza w odniesieniu do skóry „czystej” lub „prawie czystej” we wszystkich punktach końcowych dotyczących skuteczności wyrażonych wskaźnikami PASI 90, PASI 100 oraz odpowiedzią w skali IGA mod 2011 wynoszącą 0 lub 1 we wszystkich badaniach, a maksymalny efekt był obserwowany w tygodniu 16 i dlatego zaleca się stosowanie tej dawki.

Tabela 2 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych wyrażonych wskaźnikiem PASI 50/75/90/100 oraz oceną w skali IGA* mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” w 1., 3. i 4. badaniu łuszczycowym (ERASURE, FEATURE i JUNCTURE)

	Tydzień 12			Tydzień 16		Tydzień 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Badanie 1							
Liczba pacjentów	246	244	245	244	245	244	245
Odpowiedź PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Odpowiedź PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)*	200 (81,6%)*	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)*	145 (59,2%)*	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)*	160 (65,3%)*	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
Badanie 3							
Liczba pacjentów	59	59	58	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)*	44 (75,9%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)*	40 (69,0%)*	-	-	-	-
Badanie 4							
Liczba pacjentów	61	60	60	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)*	52 (86,7%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)*	44 (73,3%)*	-	-	-	-
* IGA mod 2011 to 5-stopniowa skala o następujących stopniach: „0 = skóra czysta”, „1 = skóra prawie czysta”, „2 = zmiany łagodne”, „3 = zmiany umiarkowane” lub „4 = zmiany o nasileniu ciężkim”, wyrażająca całościową ocenę nasilenia łuszczycy dokonaną przez lekarza, skupiającą się na takich aspektach jak stwardnienie, zaczerwienienie i złuszczenie się skóry. Powodzenie leczenia polegające na uzyskaniu oceny „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” wymagało braku objawów łuszczycy bądź prawidłowego lub różowego zabarwienia zmian, braku zgrubienia blaszki łuszczycowej oraz braku lub minimalnego złuszczenia się skóry.							
** wartości p w porównaniu z placebo i po korekcie uwzględniającej liczebność: p<0,0001.							

Tabela 3 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych w 2. badaniu łuszczykowym (FIXTURE)

	Tydzień 12				Tydzień 16				Tydzień 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	
Liczba pacjentów	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323	
Odpowiedź PASI 50 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%)	
Odpowiedź PASI 75 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%)	
Odpowiedź PASI 90 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%)	
Odpowiedź PASI 100 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%)	
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” 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%)	

** wartości p w porównaniu z etanerceptem: p=0,0250

W dodatkowym badaniu we wskazaniu łuszczyca plackowata (CLEAR) ocenie poddano 676 pacjentów. Sekukinumab w dawce 300 mg osiągnął pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy wykazując przewagę nad ustekinumabem w zakresie odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 16. (pierwszorzędowy punkt końcowy), szybkości wystąpienia odpowiedzi na leczenie mierzonej PASI 75 w tygodniu 4 i długoterminowej odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 52. Większa skuteczność sekukinumabu w porównaniu z ustekinumabem w odniesieniu do punktów końcowych PASI 75/90/100 oraz odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) była obserwowana na wczesnym etapie leczenia i utrzymywała się do tygodnia 52. włącznie.

Tabela 4 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej w badaniu CLEAR

	Tydzień 4.		Tydzień 16.		Tydzień 52.	
	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Liczba pacjentów	334	335	334	335	334	335
Odpowiedź PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Pacjenci leczeni sekukinumabem otrzymywali dawki 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co 4 tygodnie do tygodnia 52. Pacjenci leczeni ustekinumabem otrzymywali dawkę 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0. i 4., następnie co 12 tygodni do tygodnia 52. (dawka ustalana według masy ciała, zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem)

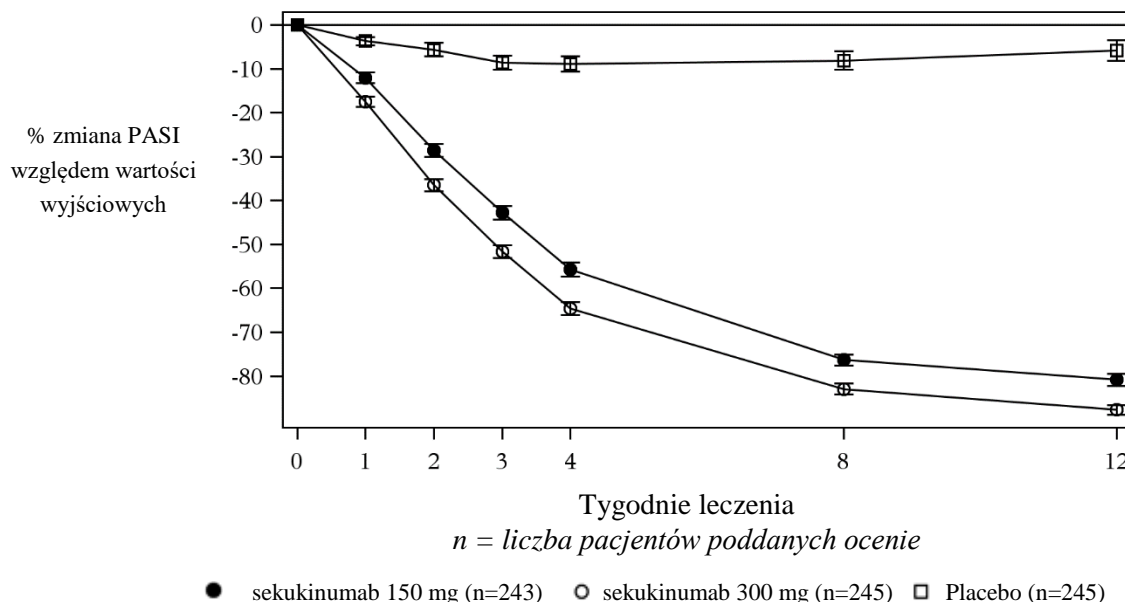
** wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p<0,0001 dla pierwszorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 16. i drugorzędnego punktu końcowego PASI 75 w tygodniu 4.

*** wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p=0,0001 dla drugorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 52.

Sekukinumab był skuteczny w grupie pacjentów, u których nie zostało wcześniej zastosowane leczenie ogólne, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne/anty-TNF oraz u pacjentów z niepowodzeniem leczenia lekami biologicznymi/anty-TNF. Poprawa wskaźnika PASI 75 u pacjentów ze współwystępującym na początku badania łuszczykowym zapaleniem stawów była podobna do poprawy tych wskaźników w ogólnej populacji pacjentów z łuszczyką plackowatą.

Stosowanie sekukinumabu wiązało się z szybkim początkiem skuteczności i uzyskaniem 50% redukcji średniego wskaźnika PASI po 3 tygodniach leczenia dawką 300 mg.

Rycina 1 Procentowe zmiany średniego wskaźnika PASI w badaniu 1. (ERASURE), względem wartości wyjściowych



Szczególne umiejscowienie zmian/postacie łuszczycy

W dwóch dodatkowych badaniach kontrolowanych placebo obserwowano poprawę zarówno w odniesieniu do łuszczycy paznokci (badanie TRANSFIGURE, 198 pacjentów), jak i łuszczycy plackowatej dłoni i stóp (badanie GESTURE, 205 pacjentów). W badaniu TRANSFIGURE, sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (46,1% dla dawki 300 mg, 38,4% dla dawki 150 mg i 11,7% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI %) względem stanu początkowego, u pacjentów z łuszczycą plackowatą z zajęciem paznokci, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu GESTURE sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (33,3% dla dawki 300 mg, 22,1% dla dawki 150 mg i 1,5% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy odpowiedzi ppIGA 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) u pacjentów z łuszczycą plackowatą dłoni i stóp o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W badaniu kontrolowanym placebo ocenie poddano 102 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy definiowaną jako postać o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy wskaźnik nasilenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (PSSI) wynosił ≥ 12 , wynik odpowiedzi IGA mod 2011 dotyczący tylko owłosionej skóry głowy wyniósł 3 lub więcej i przynajmniej 30% powierzchni owłosionej skóry głowy było dotknięte chorobą. Sekukinumab w dawce 300 mg miał przewagę nad placebo w tygodniu 12. stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy zarówno w odpowiedzi PSSI 90 (52,9% w porównaniu z 2,0%), jak i w odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 dotyczącej tylko owłosionej skóry głowy (56,9% w porównaniu z 5,9%) względem wartości początkowych. Poprawa w obu punktach końcowych utrzymywała się u pacjentów otrzymujących sekukinumab, którzy kontynuowali leczenie do tygodnia 24. włącznie.

Jakość życia/wyniki leczenia w ocenie pacjentów

W tygodniu 12. wykazano statystycznie znamiennej poprawę (badania 1-4) względem stanu początkowego w porównaniu z placebo w odniesieniu do DLQI (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych). W tygodniu 12. średnie zmniejszenie (poprawa) DLQI względem wartości wyjściowych wahało się od -10,4 do -11,6 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 300 mg, od -7,7 do -10,1 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg, w porównaniu z zakresem od -1,1 do -1,9 u pacjentów otrzymujących placebo. Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie

(badania 1. i 2.).

Czterdzieści procent uczestników badania 1. i 2. wypełniło Dzienniczek Objawów Łuszczycy[®]. U pacjentów wypełniających dzienniczek w każdym z tych badań wykazano statystycznie znamienne poprawę w tygodniu 12. względem stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się skóry zgłaszanych przez pacjentów.

Wykazano statystycznie istotną poprawę w tygodniu 4. względem wartości początkowych u pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem (CLEAR), w odniesieniu do DLQI i poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Wykazano statystycznie istotną poprawę zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, w tygodniu 16. i w tygodniu 52. (CLEAR) w Dzienniczku Objawów Łuszczycy[®] u pacjentów leczonych sekukinumabem, w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem.

W badaniu nad łuszczycą owłosionej skóry głowy w tygodniu 12. wykazano statystycznie istotną poprawę (zmniejszenie) zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, względem wartości początkowych w porównaniu z placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano u 1 999 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (≥ 3 obrzęknięte i ≥ 3 tkliwe stawy) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kortykosteroidów lub leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Do tych badań klinicznych włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym wielostawowym zapaleniem stawów bez stwierdzonych guzków reumatoidalnych, zapaleniem stawów kręgosłupa przebiegającym z zapaleniem stawów obwodowych, asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych, zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk oraz okaleczającą postacią zapalenia stawów. Pacjenci uczestniczący w tych badaniach mieli ustalone rozpoznanie PsA od co najmniej pięciu lat. U większości pacjentów występowały także aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub mieli oni udokumentowaną łuszczycę plackowatą w wywiadzie. W chwili rozpoczęcia badania odpowiednio ponad 61% i 42% pacjentów z PsA miało zapalenie przyczepów ścięgniastych i zapalenie palców. We wszystkich badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na poziomie 20 wg kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologii (ACR20). W 1. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (1. badanie z PsA) i w 2. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (2. badanie z PsA), pierwszorzędowny punkt końcowy oceniano w tygodniu 24. W 3. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (3. badanie z PsA) pierwszorzędowny punkt końcowy oceniano w tygodniu 16., a najważniejszy drugorzędowny punkt końcowy, zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa (ang. modified Total Sharp Score, mTSS) był oceniany w tygodniu 24.

W 1. badaniu z PsA, w 2. badaniu z PsA i w 3. badaniu z PsA odpowiednio 29%, 35% i 30% pacjentów było wcześniej leczonych lekiem anti-TNF α , a następnie przerwało leczenie lekiem anti-TNF α z powodu braku skuteczności lub z powodu nietolerancji (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF α).

W 1. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 1) oceniano 606 pacjentów, z których 60,7% jednocześnie stosowało MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy sekukinumab, otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnice raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz inni pacjenci otrzymujący placebo zostali przeniesieni w tygodniu 24. do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 75 mg lub 150 mg podskórnice) podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) oceniano 397 pacjentów, z których 46,6% stosowało

jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy sekukinumab, otrzymywali lek podskórnice w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnice) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnice) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 3. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 5) oceniano 996 pacjentów, z których 50,1% stosowało jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych otrzymywali podskórnice sekukinumab w dawce 150 mg, 300 mg lub placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc lub otrzymywali wstrzyknięcia sekukinumabu w dawce 150 mg raz na miesiąc (bez dawki wysycającej). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali następnie przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnice) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnice) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Leczenie sekukinumabem spowodowało istotną poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. i 24. (patrz Tabela 5).

Tabela 5 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA w tygodniu 16. i 24.

	2. badanie z PsA			3. badanie z PsA		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Liczba zrandomizowanych pacjentów	98	100	100	332	220	222
Odpowiedź ACR20 n (%)						
Tydzień 16.	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 [◊] (27,4%)	122 [◊] (55,5%***)	139 [◊] (62,6%***)
Tydzień 24.	15 [◊] (15,3%)	51 [◊] (51,0%***)	54 [◊] (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
Odpowiedź ACR50 n (%)						
Tydzień 16.	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
Tydzień 24.	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
Odpowiedź ACR70 n (%)						
Tydzień 16.	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
Tydzień 24.	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)

DAS28-CRP						
Tydzień 16.	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Tydzień 24.	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Liczba pacjentów z BSA ≥3% skórnych zmian łuszczycowych na początku badania	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
Odpowiedź PASI 75 n (%)						
Tydzień 16.	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
Tydzień 24.	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
Odpowiedź PASI 90 n (%)						
Tydzień 16.	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
Tydzień 24.	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
Ustąpienie zapalenia palców (dactylitis) n (%) †						
Tydzień 16.	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
Tydzień 24.	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)

Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis) n (%) ‡						
Tydzień 16.	17 (26,2%)	32 (50,0% **)	32 (57,1% ***)	68 (35,4%)	77 (54,6% *)	78 (55,7% *)
Tydzień 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; w porównaniu z placebo

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 24. w 2. badaniu z PsA, z wyjątkiem ACR70, zapalenia palców (dactylitis) i zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis), które były eksploracyjnymi punktami końcowymi i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 16.

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 16. w 3. badaniu z PsA, z wyjątkiem odpowiedzi ACR70, która była eksploracyjnym punktem końcowym i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 24.

Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi.

ACR: Amerykańskie Kolegium Reumatologii; PASI: wskaźnik nasilenia i rozległości zmian chorobowych w łuszczycy; DAS: wskaźnik aktywności choroby; BSA.: powierzchnia ciała

◊ Pierwszorzędowy punkt końcowy

¹ Sekukinumab 150 mg lub 300 mg podskórnie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taka sama dawka co miesiąc

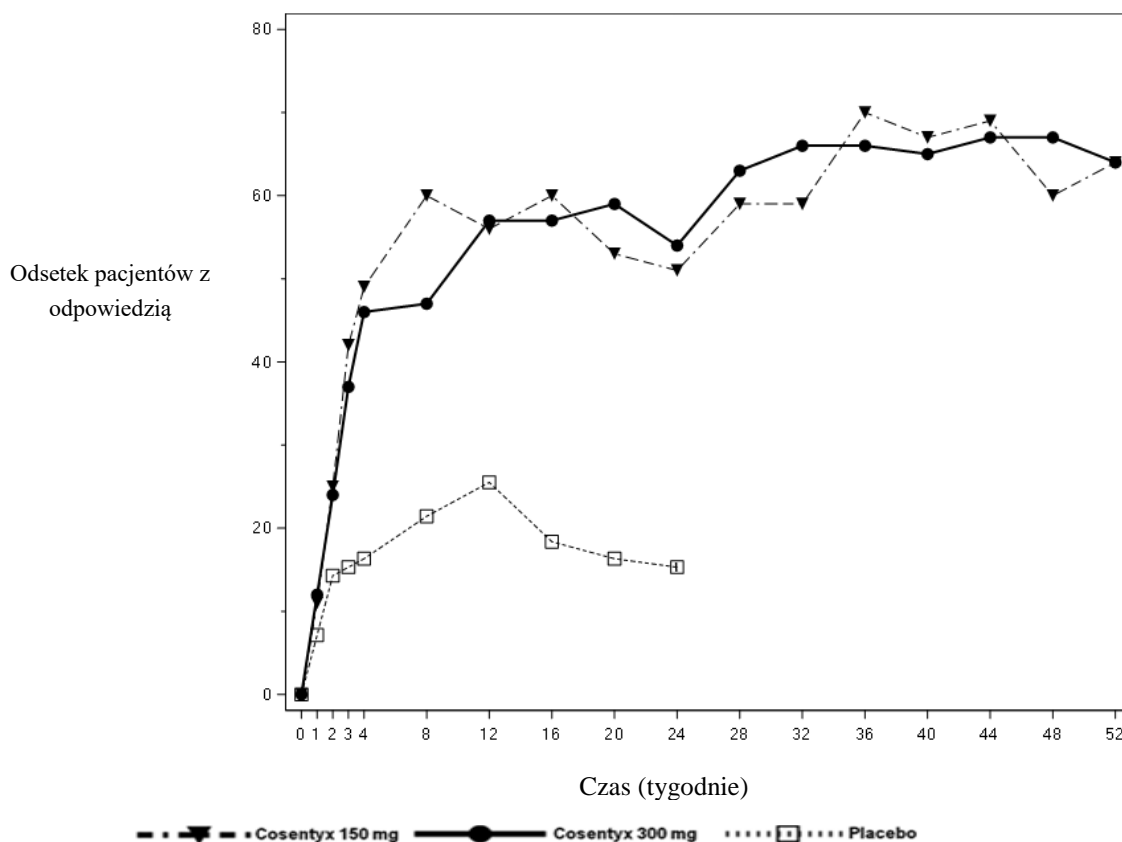
† U pacjentów z zapaleniem palców (dactylitis) na początku badania (odpowiednio n=27, 32, 46 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=124, 80, 82 w 3. badaniu z PsA)

‡ U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (enthesitis) na początku badania (odpowiednio n=65, 64, 56 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=192, 141, 140 w 3. badaniu z PsA)

Początek działania sekukinumabu występował już w tygodniu 2. Statystycznie istotną różnicę w ACR 20 w porównaniu do placebo osiągnęto w tygodniu 3.

Rycina 2 przedstawia odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 podczas poszczególnych wizyt.

Rycina 2 Odpowiedź ACR20 w 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) do tygodnia 52.



U pacjentów z PsA obserwowano podobne odpowiedzi dotyczące pierwszorzędných i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, niezależnie od tego, czy przyjmowali oni jednocześnie MTX, czy nie. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. u pacjentów leczonych sekukinumabem i jednocześnie stosujących MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (47,7% i 54,4% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 20,0% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (31,8% i 38,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 8,0% w grupie placebo). U pacjentów leczonych sekukinumabem i niestosujących jednocześnie MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (53,6% i 53,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 10,4% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (37,5% i 32,1% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 6,3% w grupie placebo).

W 2. badaniu z PsA u pacjentów leczonych sekukinumabem, zarówno tych, którzy wcześniej nie otrzymywali leków anti-TNF α , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF α stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w tygodniu 24. w porównaniu z placebo, przy czym odpowiedź ta była nieco większa wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków anti-TNF α (pacjenci niestosujący wcześniej leków anti-TNF α : 64% i 58% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 15,9% w grupie placebo; pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF α : 30% i 46% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 14,3% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anti-TNF α , jedynie w dawce 300 mg stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w porównaniu z placebo ($p < 0,05$), a pacjenci leczeni tą dawką odnieśli klinicznie istotne korzyści w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych porównaniu z dawką 150 mg. Poprawę w odpowiedzi mierzonej wskaźnikiem PASI 75 obserwowano w obu grupach, a po podaniu dawki 300 mg odnotowano statystycznie znamienne korzyści u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF α .

Liczba pacjentów z osiową postacią PsA była zbyt mała, by dokonać znaczącej oceny.

Wykazano poprawę we wszystkich składnikach oceny ACR, w tym w ocenie bólu dokonywanej przez pacjenta. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź wg zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi PsA (PsARC) był większy wśród pacjentów leczonych sekukinumabem (59,0% i 61,0% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg) w porównaniu z placebo (26,5%).

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu PsA skuteczność utrzymywała się do tygodnia 104. W 2. badaniu we wskazaniu PsA spośród 200 pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia sekukinumabem w dawce 150 mg i 300 mg, 178 (89%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia sekukinumabem w dawce 150 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 39 i 20 pacjentów. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia sekukinumabem w dawce 300 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 44 i 24 pacjentów.

Odpowiedź radiologiczna

W 3. badaniu we wskazaniu PsA zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano badaniem radiologicznym i wyrażano za pomocą całkowitego wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde (ang. modified total Sharp score, mTSS) i jej składowych, wyniku w skali oceny nadzerek (ang. Erosion Score, ES) i wyniku w skali zwężenia szpary stawowej (ang. Joint Space Narrowing, JSN). Badania radiologiczne dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w tygodniu 16. i (lub) w tygodniu 24., a wyniki były oceniane niezależnie przez co najmniej dwie osoby oceniające, które nie znały przydziału pacjenta do grupy terapeutycznej, ani numeru wizyty. Leczenie sekukinumabem w dawce 150 mg i 300 mg istotnie zahamowało szybkość progresji uszkodzeń stawów obwodowych w porównaniu z placebo, co mierzono za pomocą zmiany w wyniku mTSS od wartości wyjściowych do tygodnia 24 (Tabela 6).

Zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano również w 1. badaniu z PsA w tygodniu 24. i 52. w porównaniu ze stanem wyjściowym. Dane uzyskane w tygodniu 24. przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6 Zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde w łuszcycowym zapaleniu stawów

	3. badanie z PsA			1. badanie z PsA	
	Placebo n=296	sekukinumab 150 mg ¹ n=213	sekukinumab 300 mg ¹ n=217	Placebo n=179	sekukinumab 150 mg ² n=185
Wynik całkowity					
Wartość początkowa (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Średnia zmiana w tygodniu 24.	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 na podstawie nominalnej, nieskorygowanej wartości p ¹ sekukinumab 150 mg lub 300 mg podskórnie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie leczenie taką samą dawką co miesiąc ² 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie leczenie dawkami 75 mg lub 150 mg podawanymi podskórnie					

W 1. badaniu z PsA zahamowanie uszkodzeń strukturalnych utrzymywało się podczas leczenia sekukinumabem do tygodnia 52.

W 3. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o

$\leq 0,5$ względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 80,3%, 88,5% i 73,6% odpowiednio dla sekukinumabu w dawce 150 mg, 300 mg i placebo. Zahamowanie uszkodzenia strukturalnego obserwowano u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leków anty-TNF α i u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF α , a także u pacjentów leczonych z jednoczesnym podawaniem MTX lub bez.

W 1. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS $\leq 0,5$ względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 82,3% w grupie otrzymującej sekukinumab dożylnie w dawce wysycającej 10 mg/kg mc. – 150 mg w dawce podtrzymującej podawanej podskórnie oraz 75,7% w grupie placebo. Odsetek pacjentów bez progresji choroby od tygodnia 24. do tygodnia 52. dla sekukinumabu podawanego w dożylniej dawce wysycającej 10 mg/kg mc., po której podskórnie podawano dawkę podtrzymującą w wysokości 150 mg oraz dla pacjentów z grupy placebo, którzy w tygodniu 16. lub w tygodniu 24. przeszli na leczenie sekukinumabem podawanym podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg co 4 tygodnie wyniósł odpowiednio 85,7% i 86,8%.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

W 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg ($p=0,0555$ i $p<0,0001$) i 300 mg ($p=0,0040$ i $p<0,0001$) wykazywali odpowiednio w tygodniu 24. i w tygodniu 16. poprawę sprawności fizycznej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnik niesprawności (HAQ-DI). Poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na leki anty-TNF α . Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu we wskazaniu PsA.

Pacjenci leczeni sekukinumabem zgłaszali znamienne poprawę w jakości życia związanej ze stanem zdrowia, mierzoną za pomocą skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36 PCS, ang. Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) ($p<0,001$). Obserwowano także statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do badanych punktów końcowych ocenianych na podstawie wyniku oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenia (FACIT-F) dla dawki 150 mg oraz 300 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 7,97; 5,97 w porównaniu do 1,63), a poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 104. w 2. badaniu we wskazaniu PsA.

Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu z PsA, a skuteczność utrzymywała się do tygodnia 52.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano u 816 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS), u których wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) wynosił ≥ 4 pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), kortykosteroidami lub lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci uczestniczący w badaniu 1 zesztywniające zapalenie stawów (1. badanie AS) i badaniu 2 zesztywniające zapalenie stawów (2. badanie AS) mieli ustalone rozpoznanie AS z medianą 2,7 do 5,8 lat. W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była przynajmniej 20% poprawa wg kryteriów oceny spondyloartropatii ASAS 20 (Assessment of Spondyloarthritis International Society) w tygodniu 16.

W 1. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (1. badanie z AS), 2. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (2. badanie z AS) i w 3. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (3. badanie z AS) odpowiednio 27,0%, 38,8% i 23,5% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie lekiem anty-TNF α , a następnie przerwało je z powodu braku skuteczności lub nietolerancji (pacjenci bez wystarczającej odpowiedzi na anty-TNF α).

W 1. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 1) ocenie poddano 371 pacjentów, z których

odpowiednio 14,8% i 33,4% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy przyjmującej sekukinumab otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie otrzymywali podskórnie dawkę 75 mg lub 150 mg co miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz wszyscy inni pacjenci z grupy placebo w tygodniu 24. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie), a następnie byli leczeni tą samą dawką podawaną raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) ocenie poddano 219 pacjentów, z których odpowiednio 11,9% i 14,2% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy przyjmującej sekukinumab otrzymywali lek podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce co miesiąc. W tygodniu 16. pacjenci losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania przeszli ponowną randomizację do grupy leczonej sekukinumabem (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie) raz na miesiąc.

W 3. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 3) ocenie poddano 226 pacjentów, z których 13,3% i 23,5% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy przyjmującej sekukinumab otrzymywali 10 mg/kg dożylnie w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie 150 mg lub 300 mg podskórnie co miesiąc. W 16 tygodniu pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania przeszli ponowną randomizację do grupy leczonej sekukinumabem (w dawce 150 mg lub 300 mg podawanej podskórnie) co miesiąc. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ASAS 20 w 16. tygodniu. Pacjentów poddano zaślepieniu co do schematu leczenia do 52. tygodnia, badanie kontynuowano do 156. tygodnia.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W 2. badaniu we wskazaniu AS leczenie sekukinumabem w dawce 150 mg spowodowało większą poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. (patrz Tabela 7).

Tabela 7 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu AS w tygodniu 16.

Wynik (wartość p w porównaniu z placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Odpowiedź ASAS 20, %	28,4,	41,1	61,1***
Odpowiedź ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (stosunek wartości post BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Częściowa remisja ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Duża poprawa ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; w porównaniu z placebo
Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii, z wyjątkiem BASDAI 50 i ASDAS-CRP
Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi

ASAS: kryteria oceny wg Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii;
BASDAI: wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; hsCRP: wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego; ASDAS: wynik oceny aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; BSL: wartości początkowe

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) początek działania sekukinumabu podawanego w

dawce 150 mg występował już w tygodniu 1. w odniesieniu do ASAS 20 oraz w tygodniu 2. w odniesieniu do ASAS 40 (przewaga nad placebo).

W grupie otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg, w porównaniu z placebo odpowiedzi ASAS 20 poprawiły się w tygodniu 16., zarówno u pacjentów bez wcześniejszego leczenia lekiem anti-TNF α (68,2% w porównaniu z 31,1%; $p < 0,05$), jak i u pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie lekiem anti-TNF α (50,0% w porównaniu z 24,1%; $p < 0,05$).

W 1. badaniu i 2. badaniu we wskazaniu AS pacjenci leczeni sekukinumabem (w dawce 150 mg w 2. badaniu dotyczącym AS oraz w obu schematach dawkowania w 1. badaniu dotyczącym AS) wykazywali znamienne poprawę w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby w tygodniu 16., przy porównywalnej sile odpowiedzi i skuteczności utrzymującej się do tygodnia 52., zarówno wśród pacjentów niestosujących wcześniej leczenia anti-TNF α , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF α . W 2. badaniu dotyczącym AS wśród 72 pacjentów, którzy początkowo zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg, 61 (84,7%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. Spośród 72 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg, odpowiednio u 45 i 35 uzyskano odpowiedź ASAS 20/40.

W 3. badaniu we wskazaniu AS u pacjentów leczonych sekukinumabem (150 mg i 300 mg) wykazano poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych i wykazano porównywalną odpowiedź w zakresie skuteczności, niezależnie od dawki. Skuteczność była lepsza niż placebo w tygodniu 16 dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ASAS 20). Ogólnie, wskaźniki odpowiedzi w zakresie skuteczności dla grupy 300 mg były konsekwentnie wyższe w porównaniu z grupą 150 mg dla drugorzędowych punktów końcowych. W okresie zaślepienia odpowiedzi ASAS 20 i ASAS 40 wyniosły odpowiednio 69,7% i 47,6% dla 150 mg oraz 74,3% i 57,4% dla 300 mg w 52 tygodniu. Odpowiedzi ASAS 20 i ASAS 40 utrzymywały się do tygodnia 156 (69,5% i 47,6% dla 150 mg w porównaniu z 74,8% i 55,6% dla 300 mg). Wyższy odsetek odpowiedzi na korzyść 300 mg zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS (ASAS PR) w tygodniu 16 i utrzymywał się on do tygodnia 156. Większe różnice w odsetkach odpowiedzi, na korzyść 300 mg względem 150 mg, zaobserwowano u pacjentów z IR anti-TNF α ($n=36$) w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych anti-TNF α ($n=114$).

Ruchomość kręgosłupa

Pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg wykazywali poprawę ruchomości kręgosłupa mierzonej zmianą wskaźnika BASMI w tygodniu 16. względem wartości początkowych zarówno w 1. badaniu z AS (-0,40 w por. z -0,12 dla placebo; $p=0,0114$), jak i w 2. badaniu z AS (-0,51 w por. z -0,22 dla placebo; $p=0,0533$). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu AS u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg nastąpiła poprawa jakości życia związana ze stanem zdrowia, mierzona za pomocą kwestionariusza jakości życia w AS (ASQoL) ($p=0,001$) i skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36PCS) ($p < 0,001$). Pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg wykazywali również statystycznie znamienne poprawę w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących czynności fizycznych ocenianych za pomocą wskaźnika BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) w porównaniu z placebo (-2,15 w porównaniu z -0,68) i zmęczenia ocenianego w skali oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenia (FACIT-Fatigue) w porównaniu z placebo (8,10 w porównaniu z 3,30). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczyce plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 6 lat oraz przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat oraz w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Większość właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa była podobna.

Wchłanianie

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki podskórnej sekukinumabu w wysokości 300 mg w postaci płynnej sekukinumab osiągał maksymalne stężenie w surowicy wynoszące $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ po upływie od 2 do 14 dni.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po podaniu pojedynczej dawki podskórnej w wysokości 150 mg lub 300 mg pacjentom z łuszczycą plackowatą sekukinumab osiąga maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ i $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$ po 5 – 6 dniach od podania.

Po początkowym cotygodniowym podawaniu dawki leku w pierwszym miesiącu leczenia czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego wahał się od 31 do 34 dni w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej.

Na podstawie danych symulacyjnych maksymalne stężenia w stanie stacjonarnym ($C_{\text{max,ss}}$) po podskórnym podaniu dawki 150 mg lub 300 mg wyniosły odpowiednio $27,6$ $\mu\text{g/ml}$ i $55,2$ $\mu\text{g/ml}$. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągniany jest po 20 tygodniach przy schemacie dawkowania raz na miesiąc.

W porównaniu z ekspozycją na pojedynczą dawkę leku, analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów następował 2-krotny wzrost maksymalnego stężenia w surowicy i pola pod krzywą (AUC) po wielokrotnym, comiesięcznym podawaniu dawek podczas leczenia podtrzymującego.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z łuszczycą plackowatą sekukinumab był wchłaniany ze średnią biodostępnością bezwzględną wynoszącą 73%. W przeprowadzonych badaniach obliczono, że bezwzględna biodostępność mieściła się w zakresie od 60 do 77%.

Biodostępność sekukinumabu u pacjentów z ŁZS wynosiła 85% na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej mieściła się w zakresie od 7,10 do 8,60 litrów u pacjentów z łuszczycą plackowatą, sugerując, że sekukinumab podlega ograniczonej dystrybucji do kompartmentów obwodowych.

Metabolizm

IgG jest w większości eliminowana w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego jako następstwo poprzedzającej endocytozy w fazie płynnej lub receptorowej.

Eliminacja

Średni klirens ogólnoustrojowy (CL) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej pacjentom z łuszczycą

plackowatą wahał się od 0,13 do 0,36 l/dobę. W analizie farmakokinetyki populacyjnej średni klirens ogólnoustrojowy (CL) wyniósł 0,19 l/dobę u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Płeć pacjentów nie miała wpływu na wielkość CL. Klirens nie zależał od dawki leku, ani od czasu.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji, szacowany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 27 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wahając się od 18 do 46 dni we wszystkich badaniach z łuszczycą i dożylnym podaniem leku.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetykę po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych sekukinumabu pacjentom z łuszczycą plackowatą określano w kilku badaniach z podaniem dożylnych dawek leku mieszczących się w zakresie od 1 x 0,3 mg/kg mc. do 3 x 10 mg/kg mc. oraz z podaniem dawek podskórnych wahających się od 1 x 25 mg do wielokrotnych dawek w wysokości 300 mg. Ekspozycja była proporcjonalna we wszystkich schematach dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na ograniczonej liczbie osób w podeszłym wieku (n=71 w wieku ≥ 65 lat i n=7 w wieku ≥ 75 lat) wykazała podobny klirens u pacjentów w podeszłym wieku, jak u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy spodziewać się, że wydalanie sekukinumabu w postaci niezmienionej, jako przeciwciała monoklonalnego IgG z moczem będzie małe i pozbawione istotnego znaczenia. Immunoglobuliny IgG są wydalane głównie na drodze katabolizmu i należy oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby nie będą miały wpływu na klirens sekukinumabu.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę

Klirens i objętość dystrybucji sekukinumabu zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań reaktywności krzyżowej w tkankach, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczego działania sekukinumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Histrydyna
Histrydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji

Wykazano, że roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda rekonstytucji (ponownego odtworzenia roztworu) nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy natychmiast zużyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w bezbarwnej, szklanej fiolce z szarą gumową zatyczką i kapsłem aluminiowym z białym zdejmowanym elementem, zawierającej 150 mg sekukinumabu.

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jednorazowa fiolka zawiera 150 mg sekukinumabu przeznaczonego do rekonstytucji (ponownego odtworzenia roztworu) sterylną wodą do wstrzykiwań. Otrzymany roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do lekko żółtego. Nie używać, jeśli liofilizowany proszek nie uległ całkowitemu rozpuszczeniu lub jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki, jest mętny lub wyraźnie brązowy.

Rekonstytucja

Cosentyx 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań powinien być przygotowany przez fachowy personel medyczny. Przygotowanie roztworu do wstrzyknięć podskórnych musi odbywać się bez przerywania i z zastosowaniem technik aseptycznych. Czas przygotowania roztworu od przekucia zatyczki do zakończenia rekonstytucji zajmuje przeciętnie 20 minut i nie powinien przekroczyć 90 minut.

1. Fiolkę z proszkiem należy doprowadzić do temperatury pokojowej i upewnić się, że sterylna woda do wstrzykiwań ma temperaturę pokojową.
2. Pobrać nieco ponad 1,0 ml sterylnej wody do wstrzykiwań do jednorazowej strzykawki z podziałką o pojemności 1 ml i wyrównać objętość do 1,0 ml.
3. Zdjąć plastikową nakładkę z fiolki.
4. Igłę dołączoną do strzykawki wprowadzić do fiolki zawierającej proszek, przekłuwając środek gumowej zatyczki i dokonać rekonstytucji proszku przez powolne wstrzyknięcie do fiolki 1,0 ml sterylnej wody do wstrzykiwań. Strumień sterylnej wody do wstrzykiwań należy skierować na proszek.
5. Przechylić fiolkę pod kątem ok. 45° i delikatnie obracać nią palcami przez ok. 1 minutę. Nie wstrząsać fiolką, ani nie obracać jej dnem do góry.
6. Odstawić fiolkę w temperaturze pokojowej na minimum 10 minut, aby proszek się rozpuścił. Roztwór może się pnieć.
7. Przechylić fiolkę pod kątem ok. 45° i delikatnie obracać nią palcami przez ok. 1 minutę. Nie wstrząsać fiolką, ani nie obracać jej dnem do góry.
8. Odstawić fiolkę w temperaturze pokojowej nie poruszając nią przez około 5 minut. Otrzymany roztwór powinien być przejrzysty. Jego kolor może wahać się od bezbarwnego do lekko żółtego. Nie używać, jeśli liofilizowany proszek nie uległ całkowitemu rozpuszczeniu lub jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki, jest mętny lub wyraźnie brązowy.

9. Przygotować wymaganą liczbę fiolek (2 fiołki do podania dawki 300 mg).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/980/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 września 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg sekukinumabu w 1 ml.

Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczycyca plackowata

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Cosentyx, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania.

Dawkowanie

Łuszczycyca plackowata

Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące,. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF α , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Brak konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. O ile jest to możliwe, leku nie należy wstrzykiwać w miejsca skóry pokryte zmianami łuszczycowymi. Roztworu/strzykawki nie należy wstrząsać.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania. Dokładną instrukcję podawania leku zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zarejestrować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących sekukinumab zaobserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie sekukinumabu należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano zakażenia (patrz punkt 4.8). Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

W związku z mechanizmem działania sekukinumabu, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczyca zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjento-lat w grupie placebo) (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak sekukinumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.

Nieswoiste zapalenia jelit

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Należy zachować ostrożność przepisując sekukinumab pacjentom z nieswoistym zapaleniem jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących sekukinumab obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie sekukinumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Osoby z wrażliwością na lateks

Zdejmowany kapturek igły ampułko-strzykawki z produktem leczniczym Cosentyx zawiera pochodną lateksu naturalnego. W kapturku igły nie wykryto dotychczas lateksu naturalnego. Jednak, stosowanie ampułko-strzykawek z produktem leczniczym Cosentyx przez pacjentów z wrażliwością na lateks nie było badane i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, których nie można całkowicie wykluczyć.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem.

Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że sekukinumab nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sekukinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią. Sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną i / lub kortykosteroidami w badaniach zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem (patrz także punkt 4.4).

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z łuszczycą plackowatą nie obserwowano interakcji pomiędzy sekukinumabem a midazolamem (substrat CYP3A4).

W badaniach klinicznych dotyczących zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa) nie obserwowano interakcji, gdy sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) glikokortykosteroidami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 20 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sekukinumabu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w zakresie toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cosentyx w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sekukinumab przenika do mleka ludzkiego. Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego i nie wiadomo, czy sekukinumab jest wchłaniany układowo po spożyciu przez dziecko. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych sekukinumabu u dzieci karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią podczas leczenia i na okres do 20 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cosentyx, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym dla matki.

Płodność

Wpływ sekukinumabu na płodność ludzi nie był oceniany. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cosentyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reaction, ADR) są zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 1) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Sekukinumab podawano ponad 17 900 pacjentom uczestniczącym w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczykowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 29 978 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Tabela 1 Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych¹⁾ oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Opryszczka jamy ustnej
	Niezbyst często	Kandydoza jamy ustnej
		Grzybica stóp
		Zapalenie ucha zewnętrznego
Nieznana	Zakażenia dolnych dróg oddechowych	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyst często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia oka	Niezbyst często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyst często	Nieswoiste zapalenia jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyst często	Pokrzywka
	Rzadko	złuszczające zapalenie skóry ²⁾
¹⁾ Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA i AS, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycą plackowatą) lub 16 tygodni (PsA i AS)		
²⁾ Zgłoszono przypadki u pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych z łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo (łącznie 1 382 pacjentów było leczonych sekukinumabem i 694 pacjentów otrzymywało placebo przez okres do 12 tygodni) zakażenia zgłaszano u 28,7% pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu do 18,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zakażeń stanowiły lekkie zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takie jak zapalenia nosa i gardła, które nie wymagały przerwania leczenia. Obserwowano wzrost częstości występowania kandydozy błon śluzowych i skóry, wynikający z mechanizmu działania leku, jednak przypadki te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, nie były ciężkie, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 0,14% pacjentów leczonych sekukinumabem oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Przez cały okres leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych sekukinumabem w większości przez okres do 52 tygodni) zakażenia zgłaszano u 47,5% pacjentów leczonych sekukinumabem (0,9 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji). Ciężkie zakażenia zgłaszano u 1,2% pacjentów otrzymujących sekukinumab (0,015 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji).

Częstość występowania zakażeń obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy we wskazaniu łuszczycą plackowatą neutropenia była częściej

obserwowana po zastosowaniu sekukinumabu niż placebo, ale w większości przypadków była ona łagodna, przejściowa i odwracalna. Neutropenię $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 3 wg CTCAE) zgłaszano u 18 z 3 430 (0,5%) pacjentów leczonych sekukinumabem, bez zależności od dawki i bez związku czasowego z zakażeniami w 15 z 18 przypadków. Nie zgłaszano przypadków cięższej neutropenii. W pozostałych 3 przypadkach zgłaszano zakażenia niezdefiniowane jako ciężkie, wykazujące zwykłą odpowiedź na standardowe postępowanie i niewymagające przerwania stosowania sekukinumabu.

Częstość występowania neutropenii w łuszczycowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa jest podobna jak w łuszczycy.

Zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii $<0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 4 wg CTCAE).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych opisano przypadki pokrzywki i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na sekukinumab (patrz także punkt 4.4).

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa mniej niż 1% pacjentów leczonych sekukinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinumabowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dożylnie podawano dawki w wysokości do 30 mg/kg mc. (około 2000 do 3000 mg) bez działań toksycznych ograniczających wielkość dawek. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10

Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ , które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w

wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmienionych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamiennej większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Działanie farmakodynamiczne

Stężenia całkowitej IL-17A w surowicy (wolnej IL-17A i związanej z sekukinumabem) początkowo wzrastają u pacjentów leczonych sekukinumabem. Następnie obserwuje się powolny spadek ze względu na zmniejszony klirens IL-17A związanej z sekukinumabem, świadczący o wybiórczym wychwycie przez sekukinumab wolnej frakcji IL-17A, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej.

W badaniu z sekukinumabem, po jednym do dwóch tygodni leczenia, liczba neutrofilów naciekających naskórek i różnych markerów zależnych od neutrofilów, które są obecne w zwiększonych stężeniach w zmianach skórnych łuszczycy plackowatej, była istotnie zmniejszona.

Wykazano, że sekukinumab obniża (w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia) stężenie białka C-reaktywnego (CRP) będącego markerem zapalenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łuszczycy plackowata

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano w czterech, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia układowego [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu w dawce 150 mg i 300 mg w porównaniu z placebo lub etanerceptem. Ponadto, w jednym badaniu oceniano schemat leczenia przewlekłego w porównaniu z leczeniem stosowanym „w razie potrzeby” [SCULPTURE].

Z 2 403 pacjentów włączonych do badań kontrolowanych placebo 79% nie otrzymywało wcześniej leków biologicznych, u 45% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami niebiologicznymi, a u 8% - niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi (u 6% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami anty-TNF, a u 2% niepowodzenie leczenia lekami anty-p40). Około 15 do 25% pacjentów uczestniczących w badaniach III fazy w chwili rozpoczęcia badania cierpiało na łuszczycowe zapalenie stawów (PsA).

W 1. badaniu łuszczycowym (ERASURE) ocenie poddano 738 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. W 2. badaniu łuszczycowym (FIXTURE) ocenie poddano 1 306 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia etanerceptem otrzymywali dawkę 50 mg podawaną dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie dawkę 50 mg podawaną raz na tydzień. Zarówno w badaniu 1., jak i w badaniu 2. pacjenci zrandomizowani do grupy placebo, u których w 12. tygodniu badania nie stwierdzano odpowiedzi na leczenie, byli przenoszani do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg) w tygodniu 12., 13., 14., i 15., a następnie otrzymywali

taką samą dawkę raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 16. Obserwacja wszystkich pacjentów trwała przez okres do 52 tygodni od pierwszego podania leku badanego.

W 3. badaniu łuszczykowym (FEATURE) ocenie poddano 177 pacjentów stosujących ampułko-strzykawkę w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania sekukinumabu za pomocą ampułko-strzykawkę. W 4. badaniu łuszczykowym (JUNCTURE) ocenie poddano 182 pacjentów stosujących wstrzykiwacz w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania sekukinumabu za pomocą wstrzykiwacza. Zarówno w badaniu 3., jak i w badaniu 4. pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjentów również losowo przydzielano do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie placebo podawane co miesiąc.

W 5. badaniu łuszczykowym (SCULPTURE) ocenie poddano 966 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab w dawce 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., 8. i 12., a następnie zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące taką samą dawkę podawaną co miesiąc, począwszy od tygodnia 12. lub stosowali lek „w razie potrzeby” w takiej samej dawce. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia podawanego „w razie potrzeby” nie utrzymali wystarczającej odpowiedzi na leczenie i dlatego zaleca się stosowanie schematu leczenia podtrzymującego stałą dawkę podawaną raz na miesiąc.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi w badaniach kontrolowanych placebo i tych kontrolowanych substancją czynną był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci wskaźnika PASI 75 oraz w skali IGA mod 2011 ocenianą jako „skóra czysta” lub „prawie czysta” w porównaniu z placebo po 12 tygodniach (patrz Tabele 2 i 3). Dawka 300 mg zapewniała lepsze oczyszczenie skóry, zwłaszcza w odniesieniu do skóry „czystej” lub „prawie czystej” we wszystkich punktach końcowych dotyczących skuteczności wyrażonych wskaźnikami PASI 90, PASI 100 oraz odpowiedzią w skali IGA mod 2011 wynoszącą 0 lub 1 we wszystkich badaniach, a maksymalny efekt był obserwowany w tygodniu 16 i dlatego zaleca się stosowanie tej dawki.

Tabela 2 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych wyrażonych wskaźnikiem PASI 50/75/90/100 oraz oceną w skali IGA* mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” w 1., 3. i 4. badaniu łuszczycowym (ERASURE, FEATURE i JUNCTURE)

	Tydzień 12			Tydzień 16		Tydzień 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Badanie 1							
Liczba pacjentów	246	244	245	244	245	244	245
Odpowiedź PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Odpowiedź PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)*	200 (81,6%)*	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)*	145 (59,2%)*	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)*	160 (65,3%)*	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
Badanie 3							
Liczba pacjentów	59	59	58	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)*	44 (75,9%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)*	40 (69,0%)*	-	-	-	-
Badanie 4							
Liczba pacjentów	61	60	60	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)*	52 (86,7%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)*	44 (73,3%)*	-	-	-	-
* IGA mod 2011 to 5-stopniowa skala o następujących stopniach: „0 = skóra czysta”, „1 = skóra prawie czysta”, „2 = zmiany łagodne”, „3 = zmiany umiarkowane” lub „4 = zmiany o nasileniu ciężkim”, wyrażająca całościową ocenę nasilenia łuszczycy dokonaną przez lekarza, skupiającą się na takich aspektach jak stwardnienie, zaczerwienienie i złuszczenie się skóry. Powodzenie leczenia polegające na uzyskaniu oceny „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” wymagało braku objawów łuszczycy bądź prawidłowego lub różowego zabarwienia zmian, braku zgrubienia blaszki łuszczycowej oraz braku lub minimalnego złuszczenia się skóry.							
** wartości p w porównaniu z placebo i po korekcie uwzględniającej liczebność: p<0,0001.							

Tabela 3 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych w 2. badaniu łuszczykowym (FIXTURE)

	Tydzień 12				Tydzień 16				Tydzień 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	
Liczba pacjentów	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323	
Odpowiedź PASI 50 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%)	
Odpowiedź PASI 75 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%)	
Odpowiedź PASI 90 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%)	
Odpowiedź PASI 100 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%)	
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” 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%)	

** wartości p w porównaniu z etanerceptem: p=0,0250

W dodatkowym badaniu we wskazaniu łuszczyca plackowata (CLEAR) ocenie poddano 676 pacjentów. Sekukinumab w dawce 300 mg osiągnął pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy wykazując przewagę nad ustekinumabem w zakresie odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 16. (pierwszorzędowy punkt końcowy), szybkości wystąpienia odpowiedzi na leczenie mierzonej PASI 75 w tygodniu 4. i długoterminowej odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 52. Większa skuteczność sekukinumabu w porównaniu z ustekinumabem w odniesieniu do punktów końcowych PASI 75/90/100 oraz odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) była obserwowana na wczesnym etapie leczenia i utrzymywała się do tygodnia 52. włącznie.

Tabela 4 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej w badaniu CLEAR

	Tydzień 4.		Tydzień 16.		Tydzień 52.	
	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Liczba pacjentów	334	335	334	335	334	335
Odpowiedź PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Pacjenci leczeni sekukinumabem otrzymywali dawki 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co 4 tygodnie do tygodnia 52. Pacjenci leczeni ustekinumabem otrzymywali dawkę 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0. i 4., następnie co 12 tygodni do tygodnia 52. (dawka ustalana według masy ciała, zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem)

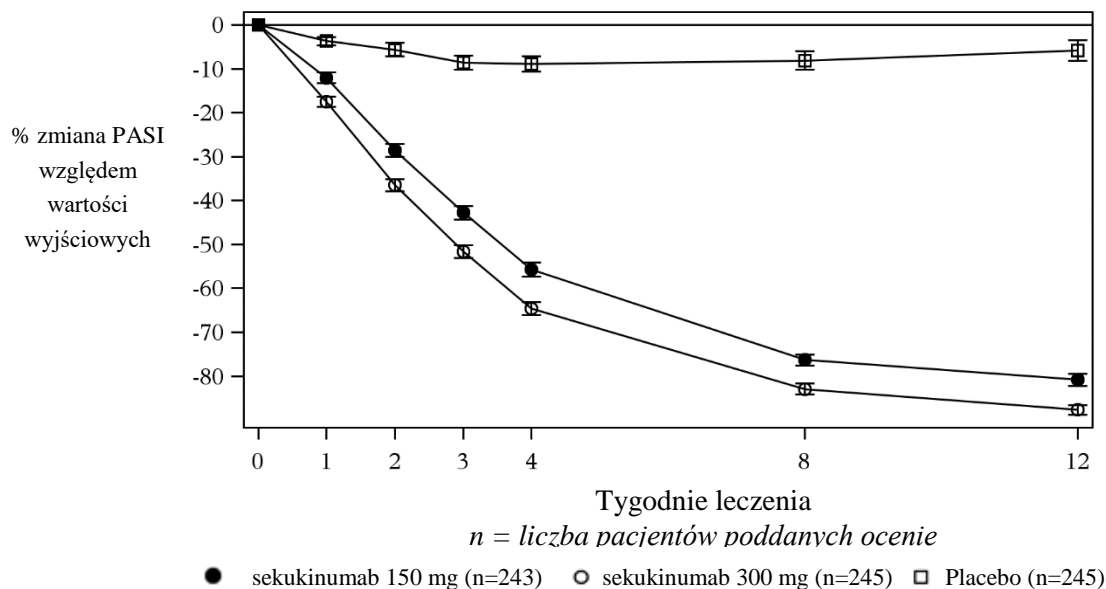
** wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p<0,0001 dla pierwszorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 16. i drugorzędnego punktu końcowego PASI 75 w tygodniu 4.

*** wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p=0,0001 dla drugorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 52.

Sekukinumab był skuteczny w grupie pacjentów, u których nie zostało wcześniej zastosowane leczenie ogólne, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne/anty-TNF oraz u pacjentów z niepowodzeniem leczenia lekami biologicznymi/anty-TNF. Poprawa wskaźnika PASI 75 u pacjentów ze współwystępującym na początku badania łuszczykowym zapaleniem stawów była podobna do poprawy tych wskaźników w ogólnej populacji pacjentów z łuszczyką plackowatą.

Stosowanie sekukinumabu wiązało się z szybkim początkiem skuteczności i uzyskaniem 50% redukcji średniego wskaźnika PASI po 3 tygodniach leczenia dawką 300 mg.

Rycina 1 Procentowe zmiany średniego wskaźnika PASI w badaniu 1. (ERASURE), względem wartości wyjściowych



Szczególne umiejscowienie zmian/postacie łuszczycy

W dwóch dodatkowych badaniach kontrolowanych placebo obserwowano poprawę zarówno w odniesieniu do łuszczycy paznokci (badanie TRANSFIGURE, 198 pacjentów), jak i łuszczycy plackowatej dłoni i stóp (badanie GESTURE, 205 pacjentów). W badaniu TRANSFIGURE, sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (46,1% dla dawki 300 mg, 38,4% dla dawki 150 mg i 11,7% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI %) względem stanu początkowego, u pacjentów z łuszczycą plackowatą z zajęciem paznokci, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu GESTURE sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (33,3% dla dawki 300 mg, 22,1% dla dawki 150 mg i 1,5% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy odpowiedzi ppIGA 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) u pacjentów z łuszczycą plackowatą dłoni i stóp o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W badaniu kontrolowanym placebo ocenie poddano 102 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy definiowaną jako postać o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy wskaźnik nasilenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (PSSI) wynosił ≥ 12 , wynik odpowiedzi IGA mod 2011 dotyczący tylko owłosionej skóry głowy wyniósł 3 lub więcej i przynajmniej 30% powierzchni owłosionej skóry głowy było dotknięte chorobą. Sekukinumab w dawce 300 mg miał przewagę nad placebo w tygodniu 12. stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy zarówno w odpowiedzi PSSI 90 (52,9% w porównaniu z 2,0%), jak i w odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 dotyczącej tylko owłosionej skóry głowy (56,9% w porównaniu z 5,9%) względem wartości początkowych. Poprawa w obu punktach końcowych utrzymywała się u pacjentów otrzymujących sekukinumab, którzy kontynuowali leczenie do tygodnia 24. włącznie.

Jakość życia/wyniki leczenia w ocenie pacjentów

W tygodniu 12. wykazano statystycznie znamiennej poprawę (badania 1-4) względem stanu początkowego w porównaniu z placebo w odniesieniu do DLQI (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych). W tygodniu 12. średnie zmniejszenie (poprawa) DLQI względem wartości wyjściowych wahało się od -10,4 do -11,6 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 300 mg, od -7,7 do -10,1 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg, w porównaniu z zakresem od -1,1 do -1,9 u pacjentów otrzymujących placebo. Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie (badania 1. i 2.).

Czterdzieści procent uczestników badania 1. i 2. wypełniło Dzienniczek Objawów Łuszczycy[®]. U pacjentów wypełniających dzienniczek w każdym z tych badań wykazano statystycznie znamienne poprawę w tygodniu 12. względem stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się skóry zgłaszanych przez pacjentów.

Wykazano statystycznie istotną poprawę w tygodniu 4. względem wartości początkowych u pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem (CLEAR), w odniesieniu do DLQI i poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Wykazano statystycznie istotną poprawę zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, w tygodniu 16. i w tygodniu 52. (CLEAR) w Dzienniczku Objawów Łuszczycy[®] u pacjentów leczonych sekukinumabem, w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem.

W badaniu nad łuszczycą owłosionej skóry głowy w tygodniu 12. wykazano statystycznie istotną poprawę (zmniejszenie) zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, względem wartości początkowych w porównaniu z placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano u 1 999 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (≥ 3 obrzęknięte i ≥ 3 tkliwe stawy) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kortykosteroidów lub leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Do tych badań klinicznych włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym wielostawowym zapaleniem stawów bez stwierdzonych guzków reumatoidalnych, zapaleniem stawów kręgosłupa przebiegającym z zapaleniem stawów obwodowych, asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych, zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk oraz okaleczającą postacią zapalenia stawów. Pacjenci uczestniczący w tych badaniach mieli ustalone rozpoznanie PsA od co najmniej pięciu lat. U większości pacjentów występowały także aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub mieli oni udokumentowaną łuszczycę plackowatą w wywiadzie. W chwili rozpoczęcia badania odpowiednio ponad 61% i 42% pacjentów z PsA miało zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców. We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na poziomie 20 wg kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologii (ACR20). W 1. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (1. badanie z PsA) i w 2. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (2. badanie z PsA), pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 24. W 3. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (3. badanie z PsA) pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 16., a najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa (ang. modified Total Sharp Score, mTSS) był oceniany w tygodniu 24.

W 1. badaniu z PsA w 2. badaniu z PsA i w 3. badaniu z PsA odpowiednio 29%, 35% i 30% pacjentów było wcześniej leczonych lekiem anti-TNF α , a następnie przerwało leczenie lekiem anti-TNF α z powodu braku skuteczności lub z powodu nietolerancji (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF α).

W 1. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 1) oceniano 606 pacjentów, z których 60,7% jednocześnie stosowało MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy sekukinumab, otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz inni pacjenci otrzymujący placebo zostali przeniesieni w tygodniu 24. do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 75 mg lub 150 mg podskórnie) podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) oceniano 397 pacjentów, z których 46,6% stosowało jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy sekukinumab, otrzymywali lek podskórnie

w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 3. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 5) oceniano 996 pacjentów, z których 50,1% stosowało jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych otrzymywali podskórnie sekukinumab w dawce 150 mg, 300 mg lub placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc lub otrzymywali wstrzyknięcia sekukinumabu w dawce 150 mg raz na miesiąc (bez dawki wysycającej). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali następnie przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Leczenie sekukinumabem spowodowało istotną poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. i 24. (patrz Tabela 5).

Tabela 5 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA w tygodniu 16 i 24.

	2. badanie z PsA			3. badanie z PsA		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Liczba zrandomizowanych pacjentów	98	100	100	332	220	222
Odpowiedź ACR20 n (%)						
Tydzień 16.	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 [◊] (27,4%)	122 [◊] (55,5%***)	139 [◊] (62,6%***)
Tydzień 24.	15 [◊] (15,3%)	51 [◊] (51,0%***)	54 [◊] (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
Odpowiedź ACR50 n (%)						
Tydzień 16.	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
Tydzień 24.	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
Odpowiedź ACR70 n (%)						
Tydzień 16.	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
Tydzień 24.	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)

DAS28-CRP						
Tydzień 16.	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Tydzień 24.	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Liczba pacjentów z BSA ≥3% skórnych zmian łuszczycowych na początku badania	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
Odpowiedź PASI 75 n (%)						
Tydzień 16.	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
Tydzień 24.	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
Odpowiedź PASI 90 n (%)						
Tydzień 16.	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
Tydzień 24.	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
Ustąpienie zapalenia palców (dactylitis) n (%) †						
Tydzień 16.	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
Tydzień 24.	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)

Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis) n (%) ‡						
Tydzień 16.	17 (26,2%)	32 (50,0% **)	32 (57,1% ***)	68 (35,4%)	77 (54,6% *)	78 (55,7% *)
Tydzień 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; w porównaniu z placebo

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 24. w 2. badaniu z PsA, z wyjątkiem ACR70, zapalenia palców (dactylitis) i zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis), które były eksploracyjnymi punktami końcowymi i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 16.

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 16. w 3. badaniu z PsA, z wyjątkiem odpowiedzi ACR70, która była eksploracyjnym punktem końcowym i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 24.

Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi.

ACR: Amerykańskie Kolegium Reumatologii; PASI: wskaźnik nasilenia i rozległości zmian chorobowych w łuszczycy; DAS: wskaźnik aktywności choroby; BSA.: powierzchnia ciała

◊ Pierwszorzędowy punkt końcowy

¹ Sekukinumab 150 mg lub 300 mg podskórnie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taka sama dawka co miesiąc

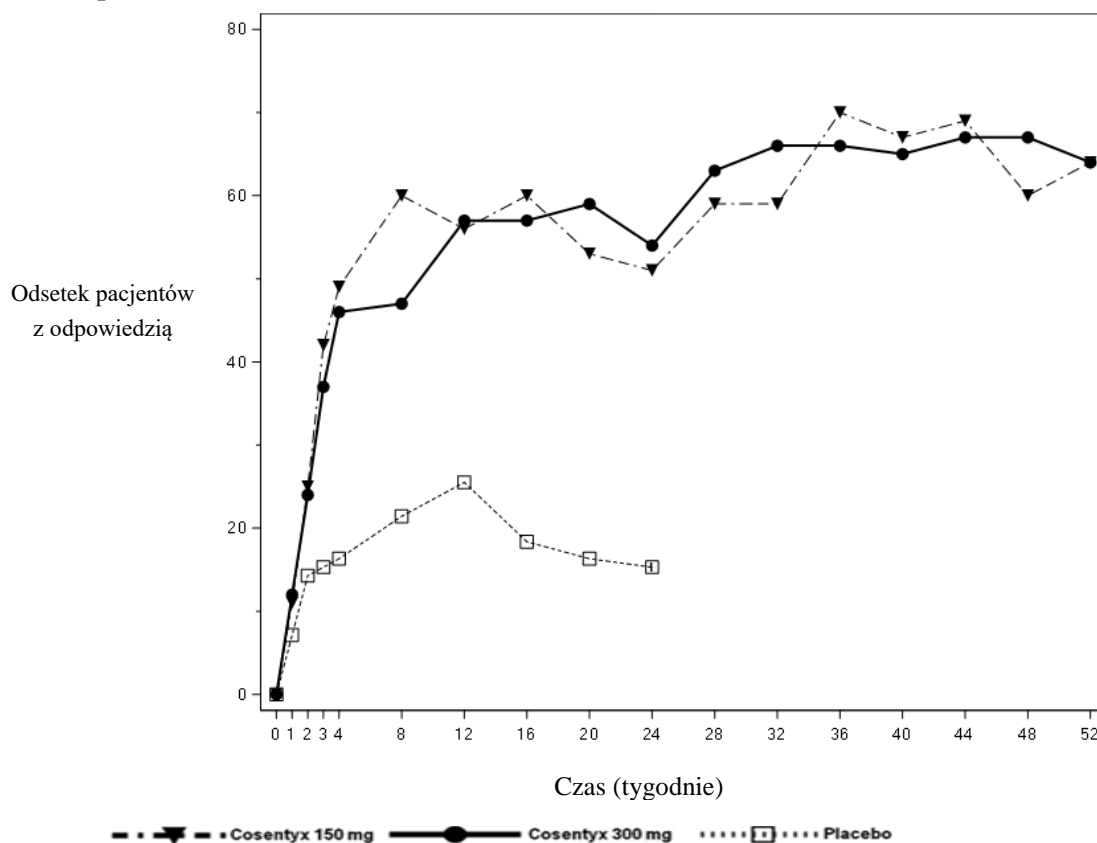
† U pacjentów z zapaleniem palców (dactylitis) na początku badania (odpowiednio n=27, 32, 46 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=124, 80, 82 w 3. badaniu z PsA)

‡ U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (enthesitis) na początku badania (odpowiednio n=65, 64, 56 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=192, 141, 140 w 3. badaniu z PsA)

Początek działania sekukinumabu występował już w tygodniu 2. Statystycznie istotną różnicę w ACR 20 w porównaniu do placebo osiągnęto w tygodniu 3.

Rycina 2 przedstawia odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 podczas poszczególnych wizyt.

Rycina 2 Odpowiedź ACR20 w 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) do tygodnia 52.



U pacjentów z PsA obserwowano podobne odpowiedzi dotyczące pierwszorzędkowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, niezależnie od tego, czy przyjmowali oni jednocześnie MTX, czy nie. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. u pacjentów leczonych sekukinumabem i jednocześnie stosujących MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (47,7% i 54,4% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 20,0% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (31,8% i 38,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 8,0% w grupie placebo). U pacjentów leczonych sekukinumabem i niestosujących jednocześnie MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (53,6% i 53,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 10,4% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (37,5% i 32,1% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 6,3% w grupie placebo).

W 2. badaniu z PsA u pacjentów leczonych sekukinumabem, zarówno tych, którzy wcześniej nie otrzymywali leków anti-TNF α , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF α stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w tygodniu 24. w porównaniu z placebo, przy czym odpowiedź ta była nieco większa wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków anti-TNF α (pacjenci niestosujący wcześniej leków anti-TNF α : 64% i 58% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 15,9% w grupie placebo; pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF α : 30% i 46% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 14,3% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anti-TNF α , jedynie w dawce 300 mg stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w porównaniu z placebo ($p < 0,05$), a pacjenci leczeni tą dawką odnieśli klinicznie istotne korzyści w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych porównaniu z dawką 150 mg. Poprawę w odpowiedzi mierzonej wskaźnikiem PASI 75 obserwowano w obu grupach, a po podaniu dawki 300 mg odnotowano statystycznie zmienną korzyść u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF α .

Liczba pacjentów z osiową postacią PsA była zbyt mała, by dokonać znaczącej oceny.

Wykazano poprawę we wszystkich składnikach oceny ACR, w tym w ocenie bólu dokonywanej przez pacjenta. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź wg zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi PsA (PsARC) był większy wśród pacjentów leczonych sekukinumabem (59,0% i 61,0% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg) w porównaniu z placebo (26,5%).

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu PsA skuteczność utrzymywała się do tygodnia 104. W 2. badaniu we wskazaniu PsA spośród 200 pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia sekukinumabem w dawce 150 mg i 300 mg, 178 (89%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia sekukinumabem w dawce 150 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 39 i 20 pacjentów. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia sekukinumabem w dawce 300 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 44 i 24 pacjentów.

Odpowiedź radiologiczna

W 3. badaniu we wskazaniu PsA zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano badaniem radiologicznym i wyrażano za pomocą całkowitego wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde (ang. modified total Sharp score, mTSS) i jej składowych, wyniku w skali oceny nadzerek (ang. Erosion Score, ES) i wyniku w skali zwężenia szpary stawowej (ang. Joint Space Narrowing, JSN). Badania radiologiczne dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w tygodniu 16. i (lub) w tygodniu 24., a wyniki były oceniane niezależnie przez co najmniej dwie osoby oceniające, które nie znały przydziału pacjenta do grupy terapeutycznej, ani numeru wizyty. Leczenie sekukinumabem w dawce 150 mg i 300 mg istotnie zahamowało szybkość progresji uszkodzeń stawów obwodowych w porównaniu z placebo, co mierzono za pomocą zmiany w wyniku mTSS od wartości wyjściowych do tygodnia 24 (Tabela 6).

Zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano również w 1. badaniu z PsA w tygodniu 24. i 52. w porównaniu ze stanem wyjściowym. Dane uzyskane w tygodniu 24. przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6 Zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde w luszczycowym zapaleniu stawów

	3. badanie z PsA			1. badanie z PsA	
	Placebo n=296	sekukinumab 150 mg ¹ n=213	sekukinumab 300 mg ¹ n=217	Placebo n=179	sekukinumab 150 mg ² n=185
Wynik całkowity					
Wartość początkowa (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Średnia zmiana w tygodniu 24.	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 na podstawie nominalnej, nieskorygowanej wartości p ¹ sekukinumab 150 mg lub 300 mg podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie leczenie taką samą dawką co miesiąc ² 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie leczenie dawkami 75 mg lub 150 mg podawanymi podskórnym					

W 1. badaniu z PsA zahamowanie uszkodzeń strukturalnych utrzymywało się podczas leczenia sekukinumabem do tygodnia 52.

W 3. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o ≤0,5 względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 80,3%, 88,5% i

73,6% odpowiednio dla sekukinumabu w dawce 150 mg, 300 mg i placebo. Zahamowanie uszkodzenia strukturalnego obserwowano u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leków anti-TNF α i u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anti-TNF α , a także u pacjentów leczonych z jednoczesnym podawaniem MTX lub bez.

W 1. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o $\leq 0,5$ względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 82,3% w grupie otrzymującej sekukinumab dożylnie w dawce wysycającej 10 mg/kg mc. – 150 mg w dawce podtrzymującej podawanej podskórnie oraz 75,7% w grupie placebo. Odsetek pacjentów bez progresji choroby od tygodnia 24. do tygodnia 52. dla sekukinumabu podawanego w dożylniej dawce wysycającej 10 mg/kg mc., po której podskórnie podawano dawkę podtrzymującą w wysokości 150 mg oraz dla pacjentów z grupy placebo, którzy w tygodniu 16. lub w tygodniu 24. przeszli na leczenie sekukinumabem podawanym podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg co 4 tygodnie wyniósł odpowiednio 85,7% i 86,8%.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

W 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg ($p=0,0555$ i $p<0,0001$) i 300 mg ($p=0,0040$ i $p<0,0001$) wykazywali odpowiednio w tygodniu 24. I w tygodniu 16. poprawę sprawności fizycznej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnik niesprawności (HAQ-DI). Poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na leki anti-TNF α . Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu we wskazaniu PsA.

Pacjenci leczeni sekukinumabem zgłaszali znamienne poprawę w jakości życia związanej ze stanem zdrowia, mierzoną za pomocą skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36 PCS, ang. Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) ($p<0,001$). Obserwowano także statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do badanych punktów końcowych ocenianych na podstawie wyniku oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenia (FACIT-F) dla dawki 150 mg oraz 300 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 7,97; 5,97 w porównaniu do 1,63), a poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 104. w 2. badaniu we wskazaniu PsA.

Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu z PsA, a skuteczność utrzymywała się do tygodnia 52.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumab oceniano u 816 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS), u których wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) wynosił ≥ 4 pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), kortykosteroidami lub lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci uczestniczący w badaniu 1 zesztywniające zapalenie stawów (1. badanie AS) i badaniu 2 zesztywniające zapalenie stawów (2. badanie AS) mieli ustalone rozpoznanie AS z medianą 2,7 do 5,8 lat. W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była przynajmniej 20% poprawa wg kryteriów oceny spondyloartropatii ASAS 20 (Assessment of Spondyloarthritis International Society) w tygodniu 16.

W 1. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (1. badanie z AS), 2. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (2. badanie z AS) i w 3. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (3. badanie z AS) odpowiednio 27,0%, 38,8% i 23,5% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie lekiem anti-TNF α , a następnie przerwało je z powodu braku skuteczności lub nietolerancji (pacjenci bez wystarczającej odpowiedzi na anti-TNF α).

W 1. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 1) ocenie poddano 371 pacjentów, z których odpowiednio 14,8% i 33,4% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci przydzieleni

losowo do grupy przyjmującej sekukinumab otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie otrzymywali podskórnie dawkę 75 mg lub 150 mg co miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz wszyscy inni pacjenci z grupy placebo w tygodniu 24. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie), a następnie byli leczeni tą samą dawką podawaną raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) ocenie poddano 219 pacjentów, z których odpowiednio 11,9% i 14,2% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy przyjmującej sekukinumab otrzymywali lek podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce co miesiąc. W tygodniu 16. pacjenci losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania przeszli ponowną randomizację do grupy leczonej sekukinumabem (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie) raz na miesiąc.

W 3. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 3) ocenie poddano 226 pacjentów, z których 13,3% i 23,5% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy przyjmującej sekukinumab otrzymywali 10 mg/kg dożylnie w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie 150 mg lub 300 mg podskórnie co miesiąc. W 16 tygodniu pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania przeszli ponowną randomizację do grupy leczonej sekukinumabem (w dawce 150 mg lub 300 mg podawanej podskórnie) co miesiąc. Pierwszorzędownym punktem końcowym był ASAS 20 w 16. tygodniu. Pacjentów poddano zaślepieniu co do schematu leczenia do 52. tygodnia, badanie kontynuowano do 156. tygodnia.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W 2. badaniu we wskazaniu AS leczenie sekukinumabem w dawce 150 mg spowodowało większą poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. (patrz Tabela 7).

Tabela 7 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu AS w tygodniu 16.

Wynik (wartość p w porównaniu z placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Odpowiedź ASAS 20, %	28,4,	41,1	61,1***
Odpowiedź ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (stosunek wartości post BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Częściowa remisja ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Duża poprawa ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; w porównaniu z placebo

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii, z wyjątkiem BASDAI 50 i ASDAS-CRP

Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi

ASAS: kryteria oceny wg Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii; BASDAI: wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; hsCRP: wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego; ASDAS: wynik oceny aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; BSL: wartości początkowe

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) początek działania sekukinumabu podawanego w dawce 150 mg występował już w tygodniu 1. w odniesieniu do ASAS 20 oraz w tygodniu 2. w

odniesieniu do ASAS 40 (przewaga nad placebo).

W grupie otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg, w porównaniu z placebo odpowiedzi ASAS 20 poprawiły się w tygodniu 16., zarówno u pacjentów bez wcześniejszego leczenia lekiem anti-TNF α (68,2% w porównaniu z 31,1%; $p < 0,05$), jak i u pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie lekiem anti-TNF α (50,0% w porównaniu z 24,1%; $p < 0,05$).

W 1. badaniu i 2. badaniu we wskazaniu AS pacjenci leczeni sekukinumabem (w dawce 150 mg w 2. badaniu dotyczącym AS oraz w obu schematach dawkowania w 1. badaniu dotyczącym AS) wykazywali znamienne poprawę w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby w tygodniu 16., przy porównywalnej sile odpowiedzi i skuteczności utrzymującej się do tygodnia 52., zarówno wśród pacjentów niestosujących wcześniej leczenia anti-TNF α , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF α . W 2. badaniu dotyczącym AS wśród 72 pacjentów, którzy początkowo zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg, 61 (84,7%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. Spośród 72 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg, odpowiednio u 45 i 35 uzyskano odpowiedź ASAS 20/40.

W 3. badaniu we wskazaniu AS u pacjentów leczonych sekukinumabem (150 mg i 300 mg) wykazano poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych i wykazano porównywalną odpowiedź w zakresie skuteczności, niezależnie od dawki. Skuteczność była lepsza niż placebo w tygodniu 16 dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ASAS 20). Ogólnie, wskaźniki odpowiedzi w zakresie skuteczności dla grupy 300 mg były konsekwentnie wyższe w porównaniu z grupą 150 mg dla drugorzędowych punktów końcowych. W okresie zaślepienia odpowiedzi ASAS 20 i ASAS 40 wyniosły odpowiednio 69,7% i 47,6% dla 150 mg oraz 74,3% i 57,4% dla 300 mg w 52 tygodniu. Odpowiedzi ASAS 20 i ASAS 40 utrzymywały się do tygodnia 156 (69,5% i 47,6% dla 150 mg w porównaniu z 74,8% i 55,6% dla 300 mg). Wyższy odsetek odpowiedzi na korzyść 300 mg zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS (ASAS PR) w tygodniu 16 i utrzymywał się on do tygodnia 156. Większe różnice w odsetkach odpowiedzi, na korzyść 300 mg względem 150 mg, zaobserwowano u pacjentów z IR anti-TNF α ($n=36$) w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych anti-TNF α ($n=114$).

Ruchomość kręgosłupa

Pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg wykazywali poprawę ruchomości kręgosłupa mierzonej zmianą wskaźnika BASMI w tygodniu 16. względem wartości początkowych zarówno w 1. badaniu z AS (-0,40 w por. z -0,12 dla placebo; $p=0,0114$), jak i w 2. badaniu z AS (-0,51 w por. z -0,22 dla placebo; $p=0,0533$). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu AS u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg nastąpiła poprawa jakości życia związana ze stanem zdrowia, mierzona za pomocą kwestionariusza jakości życia w AS (ASQoL) ($p=0,001$) i skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36PCS) ($p < 0,001$). Pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg wykazywali również statystycznie znamienne poprawę w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących czynności fizycznych ocenianych za pomocą wskaźnika BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) w porównaniu z placebo (-2,15 w porównaniu z -0,68) i zmęczenia ocenianego w skali oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenie (FACIT-Fatigue) w porównaniu z placebo (8,10 w porównaniu z 3,30). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 6 lat oraz przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat oraz w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Większość właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa była podobna.

Wchłanianie

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki podskórnej sekukinumabu w wysokości 300 mg w postaci płynnej sekukinumab osiągał maksymalne stężenie w surowicy wynoszące $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ po upływie od 2 do 14 dni.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po podaniu pojedynczej dawki podskórnej w wysokości 150 mg lub 300 mg pacjentom z łuszczycą plackowatą sekukinumab osiąga maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ i $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$ po 5 – 6 dniach od podania.

Po początkowym cotygodniowym podawaniu dawki leku w pierwszym miesiącu leczenia czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego wahał się od 31 do 34 dni w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej.

Na podstawie danych symulacyjnych maksymalne stężenia w stanie stacjonarnym ($C_{\text{max,ss}}$) po podskórnym podaniu dawki 150 mg lub 300 mg wyniosły odpowiednio $27,6$ $\mu\text{g/ml}$ i $55,2$ $\mu\text{g/ml}$. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągniany jest po 20 tygodniach przy schemacie dawkowania raz na miesiąc.

W porównaniu z ekspozycją na pojedynczą dawkę leku, analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów następował 2-krotny wzrost maksymalnego stężenia w surowicy i pola pod krzywą (AUC) po wielokrotnym, comiesięcznym podawaniu dawek podczas leczenia podtrzymującego.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z łuszczycą plackowatą sekukinumab był wchłaniany ze średnią biodostępnością bezwzględną wynoszącą 73%. W przeprowadzonych badaniach obliczono, że bezwzględna biodostępność mieściła się w zakresie od 60 do 77%.

Biodostępność sekukinumabu u pacjentów z ŁZS wynosiła 85% na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej mieściła się w zakresie od 7,10 do 8,60 litrów u pacjentów z łuszczycą plackowatą, sugerując, że sekukinumab podlega ograniczonej dystrybucji do kompartmentów obwodowych.

Metabolizm

IgG jest w większości eliminowana w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego jako następstwo poprzedzającej endocytozy w fazie płynnej lub receptorowej.

Eliminacja

Średni klirens ogólnoustrojowy (CL) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej pacjentom z łuszczycą plackowatą wahał się od 0,13 do 0,36 l/dobę. W analizie farmakokinetyki populacyjnej średni klirens

ogólnoustrojowy (CL) wyniósł 0,19 l/dobę u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Płeć pacjentów nie miała wpływu na wielkość CL. Klirens nie zależał od dawki leku, ani od czasu.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji, szacowany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 27 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wahając się od 18 do 46 dni we wszystkich badaniach z łuszczycą i dożylnym podaniem leku.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetykę po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych sekukinumabu pacjentom z łuszczycą plackowatą określano w kilku badaniach z podaniem dożylnych dawek leku mieszczących się w zakresie od 1 x 0,3 mg/kg mc. do 3 x 10 mg/kg mc. oraz z podaniem dawek podskórnych wahałych się od 1 x 25 mg do wielokrotnych dawek w wysokości 300 mg. Ekspozycja była proporcjonalna we wszystkich schematach dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na ograniczonej liczbie osób w podeszłym wieku (n=71 w wieku ≥ 65 lat i n=7 w wieku ≥ 75 lat) wykazała podobny klirens u pacjentów w podeszłym wieku, jak u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy spodziewać się, że wydalanie sekukinumabu w postaci niezmienionej, jako przeciwciała monoklonalnego IgG z moczem będzie małe i pozbawione istotnego znaczenia. Immunoglobuliny IgG są wydalone głównie na drodze katabolizmu i należy oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby nie będą miały wpływu na klirens sekukinumabu.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę

Klirens i objętość dystrybucji sekukinumabu zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań reaktywności krzyżowej w tkankach, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczego działania sekukinumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trehaloza dwuwodna
Histrydina
Histrydiny chlorowoderek jednowodny
Metionina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

W razie konieczności Cosentyx może być jednorazowo przechowywany poza lodówką przez okres do 4 dni w temperaturze pokojowej, nie wyższej niż 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w szklanej strzykawce o pojemności 1 ml, wyposażonej w tłok z gumy bromobutylowej z uszczelką pokrytą powłoką silikonową połączonej z igłą w rozmiarze 27G x ½" i sztywną osłoną igły wykonaną z kauczuku butadienowo-styrenowego w komplecie z pasywnym urządzeniem zabezpieczającym wykonanym z poliwęglanu.

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 ampułko-strzykawki oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 ampułkostrzykawk (3 opakowania po 2 sztuki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w jednorazowej ampułko-strzykawce przeznaczonej do indywidualnego wykorzystania. Strzykawkę należy wyjąć z lodówki 20 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt osiągnął temperaturę pokojową.

Przed użyciem zaleca się dokładne obejrzenie ampułko-strzykawki. Płyn powinien być przejrzysty. Jego kolor może wahać się od bezbarwnego do lekko żółtego. Może być widoczny mały pęcherzyk powietrza i jest to zjawisko normalne. Nie używać, jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki, jest mętny lub wyraźnie brązowy.

Szczegółowa instrukcja stosowania znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/980/002
EU/1/14/980/003
EU/1/14/980/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 września 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg sekukinumabu w 1 ml.

Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz SensoReady)

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczycyca plackowata

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Cosentyx, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania.

Dawkowanie

Łuszczycyca plackowata

Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anti-TNF α , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Brak konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. O ile jest to możliwe, leku nie należy wstrzykiwać w miejsca skóry pokryte zmianami łuszczycowymi. Roztworu/ strzykawki nie należy wstrząsać.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania. Dokładną instrukcję podania leku zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zarejestrować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących sekukinumab zaobserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie sekukinumabu należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano zakażenia (patrz punkt 4.8). Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

W związku z mechanizmem działania sekukinumabu, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczyca zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjento-lat w grupie placebo) (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak sekukinumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.

Nieswoiste zapalenia jelit

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Należy zachować ostrożność przepisując sekukinumab pacjentom z nieswoistym zapaleniem jelit, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących sekukinumab obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie sekukinumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Osoby z wrażliwością na lateks

Zdejmowany kapturek wstrzykiwacza z produktem leczniczym Cosentyx zawiera pochodną lateksu naturalnego. W zdejmowanym kapturku nie wykryto lateksu naturalnego. Jednak stosowanie wstrzykiwacza z produktem leczniczym Cosentyx przez pacjentów z wrażliwością na lateks nie było badane i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, których nie można całkowicie wykluczyć.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem.

Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że sekukinumab nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sekukinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią. Sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną i / lub kortykosteroidami w badaniach zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem (patrz także punkt 4.4).

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z łuszczycą plackowatą nie obserwowano interakcji pomiędzy sekukinumabem a midazolamem (substrat CYP3A4).

W badaniach klinicznych dotyczących zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa) nie obserwowano interakcji, gdy sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) glikokortykosteroidami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 20 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sekukinumabu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w zakresie toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cosentyx w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sekukinumab przenika do mleka ludzkiego. Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego i nie wiadomo, czy sekukinumab jest wchłaniany układowo po spożyciu przez dziecko. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych sekukinumabu u dzieci karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią podczas leczenia i na okres do 20 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cosentyx, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym dla matki.

Płodność

Wpływ sekukinumabu na płodność ludzi nie był oceniany. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cosentyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reaction, ADR) są zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 1) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Sekukinumab podawano ponad 17 900 pacjentom uczestniczącym w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczykowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 29 978 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Tabela 1 Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych¹⁾ oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
	Często	Opryszczka jamy ustnej
	Niezbyst często	Kandydoza jamy ustnej
		Grzybica stóp
		Zapalenie ucha zewnętrznego
Nieznana	Zakażenia dolnych dróg oddechowych	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyst często	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)
		Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia oka	Niezbyst często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyst często	Nieswoiste zapalenia jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyst często	Pokrzywka
	Rzadko	złuszczające zapalenie skóry ²⁾
¹⁾ Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA i AS, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycą plackowatą) lub 16 tygodni (PsA i AS)		
²⁾ Zgłoszono przypadki u pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych z łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo (łącznie 1 382 pacjentów było leczonych sekukinumabem i 694 pacjentów otrzymywało placebo przez okres do 12 tygodni) zakażenia zgłaszano u 28,7% pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu do 18,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zakażeń stanowiły lekkie zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takie jak zapalenia nosa i gardła, które nie wymagały przerwania leczenia. Obserwowano wzrost częstości występowania kandydozy błon śluzowych i skóry, wynikający z mechanizmu działania leku, jednak przypadki te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, nie były ciężkie, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 0,14% pacjentów leczonych sekukinumabem oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Przez cały okres leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych sekukinumabem w większości przez okres do 52 tygodni) zakażenia zgłaszano u 47,5% pacjentów leczonych sekukinumabem (0,9 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji). Ciężkie zakażenia zgłaszano u 1,2% pacjentów otrzymujących sekukinumab (0,015 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji).

Częstość występowania zakażeń obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy we wskazaniu łuszczycą plackowatą neutropenia była częściej

obserwowana po zastosowaniu sekukinumabu niż placebo, ale w większości przypadków była ona łagodna, przejściowa i odwracalna. Neutropenię $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 3 wg CTCAE) zgłaszano u 18 z 3 430 (0,5%) pacjentów leczonych sekukinumabem, bez zależności od dawki i bez związku czasowego z zakażeniami w 15 z 18 przypadków. Nie zgłaszano przypadków cięższej neutropenii. W pozostałych 3 przypadkach zgłaszano zakażenia niezdefiniowane jako ciężkie, wykazujące zwykłą odpowiedź na standardowe postępowanie i niewymagające przerwania stosowania sekukinumabu.

Częstość występowania neutropenii w łuszczykowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa jest podobna jak w łuszczycy.

Zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii $<0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 4 wg CTCAE).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych opisano przypadki pokrzywki i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na sekukinumab (patrz także punkt 4.4).

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczykowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa mniej niż 1% pacjentów leczonych sekukinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinumabowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dożylnie podawano dawki w wysokości do 30 mg/kg mc. (około 2000 do 3000 mg) bez działań toksycznych ograniczających wielkość dawek. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10

Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ , które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w

wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmienionych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamiennej większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Działanie farmakodynamiczne

Stężenia całkowitej IL-17A w surowicy (wolnej IL-17A i związanej z sekukinumabem) początkowo wzrastają u pacjentów leczonych sekukinumabem. Następnie obserwuje się powolny spadek ze względu na zmniejszony klirens IL-17A związanej z sekukinumabem, świadczący o wybiórczym wychwycie przez sekukinumab wolnej frakcji IL-17A, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej.

W badaniu z sekukinumabem, po jednym do dwóch tygodni leczenia, liczba neutrofilów naciekających naskórek i różnych markerów zależnych od neutrofilów, które są obecne w zwiększonych stężeniach w zmianach skórnych łuszczycy plackowatej, była istotnie zmniejszona.

Wykazano, że sekukinumab obniża (w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia) stężenie białka C-reaktywnego (CRP) będącego markerem zapalenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łuszczycy plackowata

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano w czterech, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy kwalifikowali się do fototerapii lub leczenia układowego [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu w dawce 150 mg i 300 mg w porównaniu z placebo lub etanerceptem. Ponadto, w jednym badaniu oceniano schemat leczenia przewlekłego w porównaniu z leczeniem stosowanym „w razie potrzeby” [SCULPTURE].

Z 2 403 pacjentów włączonych do badań kontrolowanych placebo 79% nie otrzymywało wcześniej leków biologicznych, u 45% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami niebiologicznymi, a u 8% - niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi (u 6% stwierdzono niepowodzenie leczenia lekami anty-TNF, a u 2% niepowodzenie leczenia lekami anty-p40). Około 15 do 25% pacjentów uczestniczących w badaniach III fazy w chwili rozpoczęcia badania cierpiało na łuszczycowe zapalenie stawów (PsA).

W 1. badaniu łuszczycowym (ERASURE) ocenie poddano 738 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. W 2. badaniu łuszczycowym (FIXTURE) ocenie poddano 1 306 pacjentów. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia etanerceptem otrzymywali dawkę 50 mg podawaną dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie dawkę 50 mg podawaną raz na tydzień. Zarówno w badaniu 1., jak i w badaniu 2. pacjenci zrandomizowani do grupy placebo, u których w 12. tygodniu badania nie stwierdzano odpowiedzi na leczenie, byli przenoszani do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg) w tygodniu 12., 13., 14., i 15., a następnie otrzymywali

taką samą dawkę raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 16. Obserwacja wszystkich pacjentów trwała przez okres do 52 tygodni od pierwszego podania leku badanego.

W 3. badaniu łuszczycowym (FEATURE) ocenie poddano 177 pacjentów stosujących ampułko-strzykawkę w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania sekukinumabu za pomocą ampułko-strzykawkę. W 4. badaniu łuszczycowym (JUNCTURE) ocenie poddano 182 pacjentów stosujących wstrzykiwacz w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i funkcjonalności samodzielnego podawania sekukinumabu za pomocą wstrzykiwacza. Zarówno w badaniu 3., jak i w badaniu 4. pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co miesiąc. Pacjentów również losowo przydzielano do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie placebo podawane co miesiąc.

W 5. badaniu łuszczycowym (SCULPTURE) ocenie poddano 966 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab w dawce 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3., 4., 8. i 12., a następnie zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące taką samą dawkę podawaną co miesiąc, począwszy od tygodnia 12. lub stosowali lek „w razie potrzeby” w takiej samej dawce. Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia podawanego „w razie potrzeby” nie utrzymali wystarczającej odpowiedzi na leczenie i dlatego zaleca się stosowanie schematu leczenia podtrzymującego stałą dawkę podawaną raz na miesiąc.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi w badaniach kontrolowanych placebo i tych kontrolowanych substancją czynną był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci wskaźnika PASI 75 oraz w skali IGA mod 2011 ocenianą jako „skóra czysta” lub „prawie czysta” w porównaniu z placebo po 12 tygodniach (patrz Tabele 2 i 3). Dawka 300 mg zapewniała lepsze oczyszczenie skóry, zwłaszcza w odniesieniu do skóry „czystej” lub „prawie czystej” we wszystkich punktach końcowych dotyczących skuteczności wyrażonych wskaźnikami PASI 90, PASI 100 oraz odpowiedzią w skali IGA mod 2011 wynoszącą 0 lub 1 we wszystkich badaniach, a maksymalny efekt był obserwowany w tygodniu 16 i dlatego zaleca się stosowanie tej dawki.

Tabela 2 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych wyrażonych wskaźnikiem PASI 50/75/90/100 oraz oceną w skali IGA* mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” w 1., 3. i 4. badaniu łuszczycowym (ERASURE, FEATURE i JUNCTURE)

	Tydzień 12			Tydzień 16		Tydzień 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Badanie 1							
Liczba pacjentów	246	244	245	244	245	244	245
Odpowiedź PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Odpowiedź PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)*	200 (81,6%)*	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)*	145 (59,2%)*	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)*	160 (65,3%)*	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
Badanie 3							
Liczba pacjentów	59	59	58	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)*	44 (75,9%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)*	40 (69,0%)*	-	-	-	-
Badanie 4							
Liczba pacjentów	61	60	60	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)*	52 (86,7%)*	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Odpowiedź PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)*	44 (73,3%)*	-	-	-	-
* IGA mod 2011 to 5-stopniowa skala o następujących stopniach: „0 = skóra czysta”, „1 = skóra prawie czysta”, „2 = zmiany łagodne”, „3 = zmiany umiarkowane” lub „4 = zmiany o nasileniu ciężkim”, wyrażająca całościową ocenę nasilenia łuszczycy dokonaną przez lekarza, skupiającą się na takich aspektach jak stwardnienie, zaczerwienienie i złuszczenie się skóry. Powodzenie leczenia polegające na uzyskaniu oceny „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” wymagało braku objawów łuszczycy bądź prawidłowego lub różowego zabarwienia zmian, braku zgrubienia blaszki łuszczycowej oraz braku lub minimalnego złuszczenia się skóry.							
** wartości p w porównaniu z placebo i po korekcie uwzględniającej liczebność: p<0,0001.							

Tabela 3 Podsumowanie odpowiedzi klinicznych w 2. badaniu łuszczykowym (FIXTURE)

	Tydzień 12				Tydzień 16				Tydzień 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	
Liczba pacjentów	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323	
Odpowiedź PASI 50 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%)	
Odpowiedź PASI 75 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%)	
Odpowiedź PASI 90 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%)	
Odpowiedź PASI 100 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%)	
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” 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%)	

** wartości p w porównaniu z etanerceptem: p=0,0250

W dodatkowym badaniu we wskazaniu łuszczyca plackowata (CLEAR) ocenie poddano 676 pacjentów. Sekukinumab w dawce 300 mg osiągnął pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy wykazując przewagę nad ustekinumabem w zakresie odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 16. (pierwszorzędowy punkt końcowy), szybkości wystąpienia odpowiedzi na leczenie mierzonej PASI 75 w tygodniu 4 i długoterminowej odpowiedzi PASI 90 w tygodniu 52. Większa skuteczność sekukinumabu w porównaniu z ustekinumabem w odniesieniu do punktów końcowych PASI 75/90/100 oraz odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) była obserwowana na wczesnym etapie leczenia i utrzymywała się do tygodnia 52. włącznie.

Tabela 4 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej w badaniu CLEAR

	Tydzień 4.		Tydzień 16.		Tydzień 52.	
	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Sekukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Liczba pacjentów	334	335	334	335	334	335
Odpowiedź PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Pacjenci leczeni sekukinumabem otrzymywali dawki 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawkę co 4 tygodnie do tygodnia 52. Pacjenci leczeni ustekinumabem otrzymywali dawkę 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0. i 4., następnie co 12 tygodni do tygodnia 52. (dawka ustalana według masy ciała, zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem)

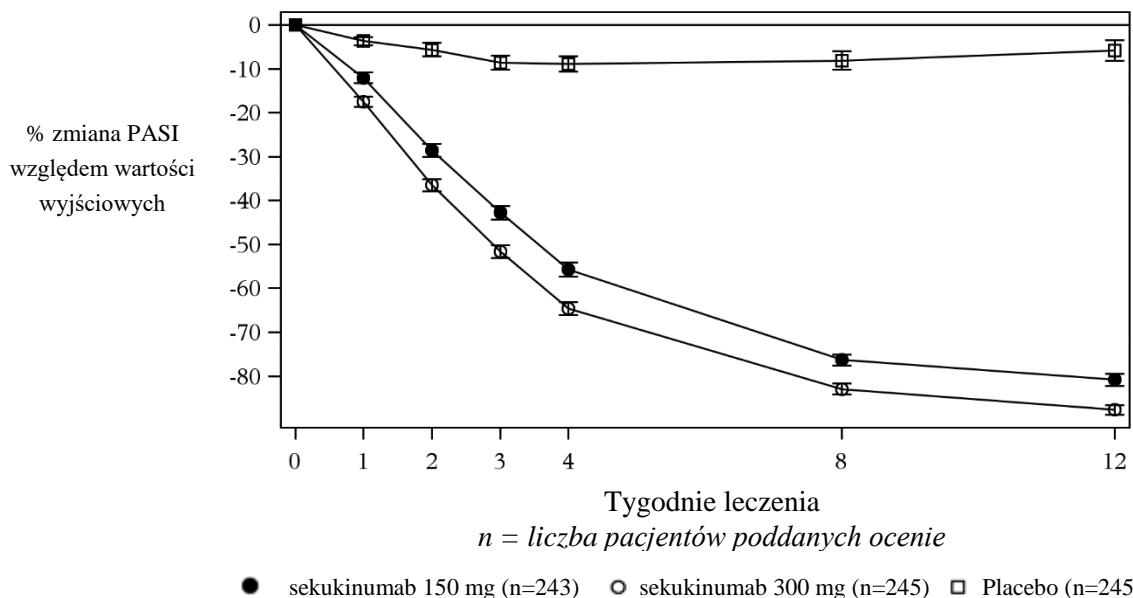
** wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p<0,0001 dla pierwszorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 16. i drugorzędnego punktu końcowego PASI 75 w tygodniu 4.

*** wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p=0,0001 dla drugorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 52.

Sekukinumab był skuteczny w grupie pacjentów, u których nie zostało wcześniej zastosowane leczenie ogólne, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne/anty-TNF oraz u pacjentów z niepowodzeniem leczenia lekami biologicznymi/anty-TNF. Poprawa wskaźnika PASI 75 u pacjentów ze współwystępującym na początku badania łuszczykowym zapaleniem stawów była podobna do poprawy tych wskaźników w ogólnej populacji pacjentów z łuszczyką plackowatą.

Stosowanie sekukinumabu wiązało się z szybkim początkiem skuteczności i uzyskaniem 50% redukcji średniego wskaźnika PASI po 3 tygodniach leczenia dawką 300 mg.

Rycina 1 Procentowe zmiany średniego wskaźnika PASI w badaniu 1. (ERASURE), względem wartości wyjściowych



Szczególne umiejscowienie zmian/postacie łuszczycy

W dwóch dodatkowych badaniach kontrolowanych placebo obserwowano poprawę zarówno w odniesieniu do łuszczycy paznokci (badanie TRANSFIGURE, 198 pacjentów), jak i łuszczycy plackowatej dłoni i stóp (badanie GESTURE, 205 pacjentów). W badaniu TRANSFIGURE, sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (46,1% dla dawki 300 mg, 38,4% dla dawki 150 mg i 11,7% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI %) względem stanu początkowego, u pacjentów z łuszczycą plackowatą z zajęciem paznokci, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu GESTURE sekukinumab miał przewagę nad placebo w tygodniu 16. (33,3% dla dawki 300 mg, 22,1% dla dawki 150 mg i 1,5% dla placebo), stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy odpowiedzi ppIGA 0 lub 1 („skóra czysta” lub „skóra prawie czysta”) u pacjentów z łuszczycą plackowatą dłoni i stóp o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W badaniu kontrolowanym placebo ocenie poddano 102 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy definiowaną jako postać o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy wskaźnik nasilenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (PSSI) wynosił ≥ 12 , wynik odpowiedzi IGA mod 2011 dotyczący tylko owłosionej skóry głowy wyniósł 3 lub więcej i przynajmniej 30% powierzchni owłosionej skóry głowy było dotknięte chorobą. Sekukinumab w dawce 300 mg miał przewagę nad placebo w tygodniu 12. stwierdzoną w ocenie istotnej poprawy zarówno w odpowiedzi PSSI 90 (52,9% w porównaniu z 2,0%), jak i w odpowiedzi IGA mod 2011 0 lub 1 dotyczącej tylko owłosionej skóry głowy (56,9% w porównaniu z 5,9%) względem wartości początkowych. Poprawa w obu punktach końcowych utrzymywała się u pacjentów otrzymujących sekukinumab, którzy kontynuowali leczenie do tygodnia 24. włącznie.

Jakość życia/wyniki leczenia w ocenie pacjentów

W tygodniu 12. wykazano statystycznie znamienne poprawę (badania 1-4) względem stanu początkowego w porównaniu z placebo w odniesieniu do DLQI (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych). W tygodniu 12. średnie zmniejszenie (poprawa) DLQI względem wartości wyjściowych wahało się od -10,4 do -11,6 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 300 mg, od -7,7 do -10,1 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg, w porównaniu z zakresem od -1,1 do -1,9 u pacjentów otrzymujących placebo. Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie (badania 1. i 2.).

Czterdzieści procent uczestników badania 1. i 2. wypełniło Dzienniczek Objawów Łuszczycy[®]. U pacjentów wypełniających dzienniczek w każdym z tych badań wykazano statystycznie znamienne poprawę w tygodniu 12. względem stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się skóry zgłaszanych przez pacjentów.

Wykazano statystycznie istotną poprawę w tygodniu 4. względem wartości początkowych u pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem (CLEAR), w odniesieniu do DLQI i poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Wykazano statystycznie istotną poprawę zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, w tygodniu 16. i w tygodniu 52. (CLEAR) w Dzienniczku Objawów Łuszczycy[®] u pacjentów leczonych sekukinumabem, w porównaniu z pacjentami leczonymi ustekinumabem.

W badaniu nad łuszczycą owłosionej skóry głowy w tygodniu 12. wykazano statystycznie istotną poprawę (zmniejszenie) zgłaszanych przez pacjentów przedmiotowych i podmiotowych objawów świądu, bólu i łuszczenia się, względem wartości początkowych w porównaniu z placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano u 1 999 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (≥ 3 obrzęknięte i ≥ 3 tkliwe stawy) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kortykosteroidów lub leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Do tych badań klinicznych włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym wielostawowym zapaleniem stawów bez stwierdzonych guzków reumatoidalnych, zapaleniem stawów kręgosłupa przebiegającym z zapaleniem stawów obwodowych, asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych, zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk oraz okaleczającą postacią zapalenia stawów. Pacjenci uczestniczący w tych badaniach mieli ustalone rozpoznanie PsA od co najmniej pięciu lat. U większości pacjentów występowały także aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub mieli oni udokumentowaną łuszczycę plackowatą w wywiadzie. W chwili rozpoczęcia badania odpowiednio ponad 61% i 42% pacjentów z PsA miało zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców. We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na poziomie 20 wg kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologii (ACR20). W 1. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (1. badanie z PsA) i w 2. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (2. badanie z PsA), pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 24. W 3. badaniu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów (3. badanie z PsA) pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w tygodniu 16., a najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa (ang. modified Total Sharp Score, mTSS) był oceniany w tygodniu 24.

W 1. badaniu z PsA w 2. badaniu z PsA i w 3. badaniu z PsA odpowiednio 29%, 35% i 30% pacjentów było wcześniej leczonych lekiem anti-TNF α , a następnie przerwało leczenie lekiem anti-TNF α z powodu braku skuteczności lub z powodu nietolerancji (pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF α).

W 1. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 1) oceniano 606 pacjentów, z których 60,7% jednocześnie stosowało MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy sekukinumab, otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie raz na miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz inni pacjenci otrzymujący placebo zostali przeniesieni w tygodniu 24. do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 75 mg lub 150 mg podskórnie) podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) oceniano 397 pacjentów, z których 46,6% stosowało jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy sekukinumab, otrzymywali lek podskórnie

w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

W 3. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 5) oceniano 996 pacjentów, z których 50,1% stosowało jednocześnie MTX. Pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych otrzymywali podskórnie sekukinumab w dawce 150 mg, 300 mg lub placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce podawanej raz na miesiąc lub otrzymywali wstrzyknięcia sekukinumabu w dawce 150 mg raz na miesiąc (bez dawki wysycającej). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) zostali następnie przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 16., podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy wykazywali odpowiedź na leczenie w tygodniu 16. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 150 mg lub 300 mg podskórnie) w tygodniu 24. podawany w tej samej dawce w odstępach raz na miesiąc.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Leczenie sekukinumabem spowodowało istotną poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. i 24. (patrz Tabela 5).

Tabela 5 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA w tygodniu 16. i 24.

	2. badanie z PsA			3. badanie z PsA		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Liczba zrandomizowanych pacjentów	98	100	100	332	220	222
Odpowiedź ACR20 n (%)						
Tydzień 16.	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 [◊] (27,4%)	122 [◊] (55,5%***)	139 [◊] (62,6%***)
Tydzień 24.	15 [◊] (15,3%)	51 [◊] (51,0%***)	54 [◊] (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
Odpowiedź ACR50 n (%)						
Tydzień 16.	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
Tydzień 24.	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
Odpowiedź ACR70 n (%)						
Tydzień 16.	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
Tydzień 24.	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)

DAS28-CRP						
Tydzień 16.	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Tydzień 24.	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Liczba pacjentów z BSA ≥3% skórnych zmian łuszczycowych na początku badania	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
Odpowiedź PASI 75 n (%)						
Tydzień 16.	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
Tydzień 24.	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
Odpowiedź PASI 90 n (%)						
Tydzień 16.	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
Tydzień 24.	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
Ustąpienie zapalenia palców (dactylitis) n (%) †						
Tydzień 16.	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
Tydzień 24.	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)

Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis) n (%) ‡						
Tydzień 16.	17 (26,2%)	32 (50,0%**) (57,1%***)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
Tydzień 24.	14 (21,5%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**) (61,4%***)	66 (34,4%)	77 (54,6%***)	86 (61,4%***)

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; w porównaniu z placebo

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 24. w 2. badaniu z PsA, z wyjątkiem ACR70, zapalenia palców (dactylitis) i zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis), które były eksploracyjnymi punktami końcowymi i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 16.

Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii w tygodniu 16. w 3. badaniu z PsA, z wyjątkiem odpowiedzi ACR70, która była eksploracyjnym punktem końcowym i wszystkich punktów końcowych w tygodniu 24.

Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi.

ACR: Amerykańskie Kolegium Reumatologii; PASI: wskaźnik nasilenia i rozległości zmian chorobowych w łuszczycy; DAS: wskaźnik aktywności choroby; BSA.: powierzchnia ciała

◊Pierwszorzędowy punkt końcowy

¹Sekukinumab 150 mg lub 300 mg podskórnie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taka sama dawka co miesiąc

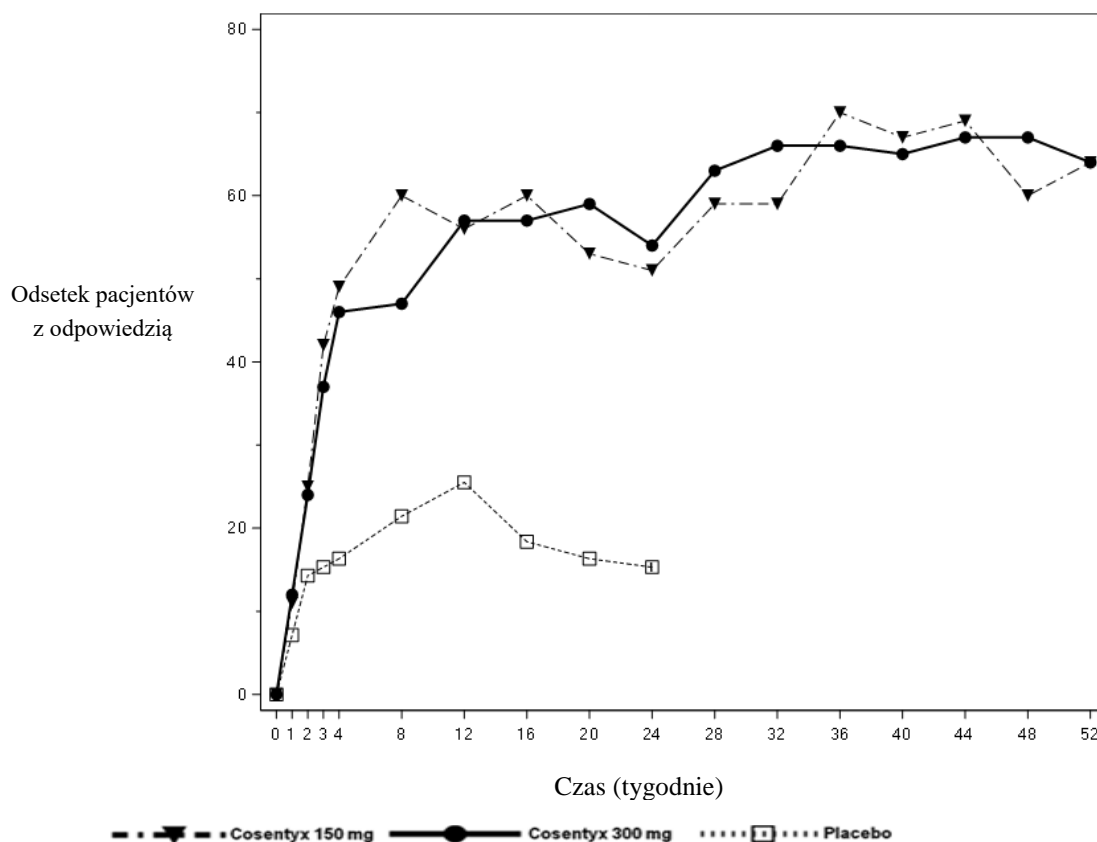
† U pacjentów z zapaleniem palców (dactylitis) na początku badania (odpowiednio n=27, 32, 46 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=124, 80, 82 w 3. badaniu z PsA)

‡ U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (enthesitis) na początku badania (odpowiednio n=65, 64, 56 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=192, 141, 140 w 3. badaniu z PsA)

Początek działania sekukinumabu występował już w tygodniu 2. Statystycznie istotną różnicę w ACR 20 w porównaniu do placebo osiągnęto w tygodniu 3.

Rycina 2 przedstawia odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 podczas poszczególnych wizyt.

Rycina 2 Odpowiedź ACR20 w 2. badaniu we wskazaniu PsA (FUTURE 2) do tygodnia 52.



U pacjentów z PsA obserwowano podobne odpowiedzi dotyczące pierwszorzędkowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, niezależnie od tego, czy przyjmowali oni jednocześnie MTX, czy nie. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. u pacjentów leczonych sekukinumabem i jednocześnie stosujących MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (47,7% i 54,4% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 20,0% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (31,8% i 38,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 8,0% w grupie placebo). U pacjentów leczonych sekukinumabem i niestosujących jednocześnie MTX stwierdzano wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 (53,6% i 53,6% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 10,4% w grupie placebo) i odpowiedzi ACR 50 (37,5% i 32,1% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 6,3% w grupie placebo).

W 2. badaniu z PsA u pacjentów leczonych sekukinumabem, zarówno tych, którzy wcześniej nie otrzymywali leków anti-TNF α , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF α stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w tygodniu 24. w porównaniu z placebo, przy czym odpowiedź ta była nieco większa wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków anti-TNF α (pacjenci niestosujący wcześniej leków anti-TNF α : 64% i 58% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 15,9% w grupie placebo; pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF α : 30% i 46% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg w porównaniu z 14,3% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie anti-TNF α , jedynie w dawce 300 mg stwierdzano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ACR 20 w porównaniu z placebo ($p < 0,05$), a pacjenci leczeni tą dawką odnieśli klinicznie istotne korzyści w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych porównaniu z dawką 150 mg. Poprawę w odpowiedzi mierzonej wskaźnikiem PASI 75 obserwowano w obu grupach, a po podaniu dawki 300 mg odnotowano statystycznie zmienną korzyść u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na anti-TNF α .

Liczba pacjentów z osiową postacią PsA była zbyt mała, by dokonać znaczącej oceny.

Wykazano poprawę we wszystkich składnikach oceny ACR, w tym w ocenie bólu dokonywanej przez pacjenta. W 2. badaniu z PsA w tygodniu 24. odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź wg zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi PsA (PsARC) był większy wśród pacjentów leczonych sekukinumabem (59,0% i 61,0% odpowiednio dla dawki 150 mg i 300 mg) w porównaniu z placebo (26,5%).

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu PsA skuteczność utrzymywała się do tygodnia 104. W 2. badaniu we wskazaniu PsA spośród 200 pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia sekukinumabem w dawce 150 mg i 300 mg, 178 (89%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia sekukinumabem w dawce 150 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 39 i 20 pacjentów. W grupie 100 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia sekukinumabem w dawce 300 mg, odpowiedź ACR20/50/70 uzyskało odpowiednio 64, 44 i 24 pacjentów.

Odpowiedź radiologiczna

W 3. badaniu we wskazaniu PsA zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano badaniem radiologicznym i wyrażano za pomocą całkowitego wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde (ang. modified total Sharp score, mTSS) i jej składowych, wyniku w skali oceny nadzerek (ang. Erosion Score, ES) i wyniku w skali zwężenia szpary stawowej (ang. Joint Space Narrowing, JSN). Badania radiologiczne dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w tygodniu 16. i (lub) w tygodniu 24., a wyniki były oceniane niezależnie przez co najmniej dwie osoby oceniające, które nie znały przydziału pacjenta do grupy terapeutycznej, ani numeru wizyty. Leczenie sekukinumabem w dawce 150 mg i 300 mg istotnie zahamowało szybkość progresji uszkodzeń stawów obwodowych w porównaniu z placebo, co mierzono za pomocą zmiany w wyniku mTSS od wartości wyjściowych do tygodnia 24 (Tabela 6).

Zahamowanie progresji uszkodzeń strukturalnych oceniano również w 1. badaniu z PsA w tygodniu 24. i 52. w porównaniu ze stanem wyjściowym. Dane uzyskane w tygodniu 24. przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6 Zmiana w całkowitym wyniku zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde w łuszcycowym zapaleniu stawów

	3. badanie z PsA			1. badanie z PsA	
	Placebo n=296	sekukinumab 150 mg ¹ n=213	sekukinumab 300 mg ¹ n=217	Placebo n=179	sekukinumab 150 mg ² n=185
Wynik całkowity					
Wartość początkowa (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Średnia zmiana w tygodniu 24.	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 na podstawie nominalnej, nieskorygowanej wartości p ¹ sekukinumab 150 mg lub 300 mg podskórnie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie leczenie taką samą dawką co miesiąc ² 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie leczenie dawkami 75 mg lub 150 mg podawanymi podskórnie					

W 1. badaniu z PsA zahamowanie uszkodzeń strukturalnych utrzymywało się podczas leczenia sekukinumabem do tygodnia 52.

W 3. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS o

$\leq 0,5$ względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 80,3%, 88,5% i 73,6% odpowiednio dla sekukinumabu w dawce 150 mg, 300 mg i placebo. Zahamowanie uszkodzenia strukturalnego obserwowano u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leków anty-TNF α i u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF α , a także u pacjentów leczonych z jednoczesnym podawaniem MTX lub bez.

W 1. badaniu z PsA odsetek pacjentów bez progresji choroby (definiowanej jako zmiana w mTSS $\leq 0,5$ względem wartości początkowej) od randomizacji do tygodnia 24. wyniósł 82,3% w grupie otrzymującej sekukinumab dożylnie w dawce wysycającej 10 mg/kg mc. – 150 mg w dawce podtrzymującej podawanej podskórnie oraz 75,7% w grupie placebo. Odsetek pacjentów bez progresji choroby od tygodnia 24. do tygodnia 52. dla sekukinumabu podawanego w dożylniej dawce wysycającej 10 mg/kg mc., po której podskórnie podawano dawkę podtrzymującą w wysokości 150 mg oraz dla pacjentów z grupy placebo, którzy w tygodniu 16. lub w tygodniu 24. przeszli na leczenie sekukinumabem podawanym podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg co 4 tygodnie wyniósł odpowiednio 85,7% i 86,8%.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

W 2. badaniu we wskazaniu PsA i w 3. badaniu we wskazaniu PsA pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg ($p=0,0555$ i $p<0,0001$) i 300 mg ($p=0,0040$ i $p<0,0001$) wykazywali odpowiednio w tygodniu 24. i w tygodniu 16. poprawę sprawności fizycznej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnik niesprawności (HAQ-DI). Poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na leki anty-TNF α . Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu we wskazaniu PsA.

Pacjenci leczeni sekukinumabem zgłaszali znamienne poprawę w jakości życia związanej ze stanem zdrowia, mierzoną za pomocą skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36 PCS, ang. Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) ($p<0,001$). Obserwowano także statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do badanych punktów końcowych ocenianych na podstawie wyniku oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenia (FACIT-F) dla dawki 150 mg oraz 300 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 7,97; 5,97 w porównaniu do 1,63), a poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 104. w 2. badaniu we wskazaniu PsA.

Podobne odpowiedzi obserwowano w 1. badaniu z PsA, a skuteczność utrzymywała się do tygodnia 52.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano u 816 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS), u których wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) wynosił ≥ 4 pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), kortykosteroidami lub lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci uczestniczący w badaniu 1 zesztywniające zapalenie stawów (1. badanie AS) i badaniu 2 zesztywniające zapalenie stawów (2. badanie AS) mieli ustalone rozpoznanie AS z medianą 2,7 do 5,8 lat. W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była przynajmniej 20% poprawa wg kryteriów oceny spondyloartropatii ASAS 20 (Assessment of Spondyloarthritis International Society) w tygodniu 16.

W 1. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (1. badanie z AS), 2. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (2. badanie z AS) i w 3. badaniu we wskazaniu zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (3. badanie z AS) odpowiednio 27,0%, 38,8% i 23,5% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie lekiem anty-TNF α , a następnie przerwało je z powodu braku skuteczności lub nietolerancji (pacjenci bez wystarczającej odpowiedzi na anty-TNF α).

W 1. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 1) ocenie poddano 371 pacjentów, z których

odpowiednio 14,8% i 33,4% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy przyjmującej sekukinumab otrzymywali lek dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie otrzymywali podskórnie dawkę 75 mg lub 150 mg co miesiąc, począwszy od tygodnia 8. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy placebo, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16. (wczesna zmiana leczenia) oraz wszyscy inni pacjenci z grupy placebo w tygodniu 24. zostali przeniesieni do grupy otrzymującej sekukinumab (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie), a następnie byli leczeni tą samą dawką podawaną raz na miesiąc.

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) ocenie poddano 219 pacjentów, z których odpowiednio 11,9% i 14,2% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy przyjmującej sekukinumab otrzymywali lek podskórnie w dawce 75 mg lub 150 mg w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w tej samej dawce co miesiąc. W tygodniu 16. pacjenci losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania przeszli ponowną randomizację do grupy leczonej sekukinumabem (w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie) raz na miesiąc.

W 3. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 3) ocenie poddano 226 pacjentów, z których 13,3% i 23,5% stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy przyjmującej sekukinumab otrzymywali 10 mg/kg dożylnie w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie 150 mg lub 300 mg podskórnie co miesiąc. W 16 tygodniu pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku badania przeszli ponowną randomizację do grupy leczonej sekukinumabem (w dawce 150 mg lub 300 mg podawanej podskórnie) co miesiąc. Pierwszorzędownym punktem końcowym był ASAS 20 w 16. tygodniu. Pacjentów poddano zaślepieniu co do schematu leczenia do 52. tygodnia, badanie kontynuowano do 156. tygodnia.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W 2. badaniu we wskazaniu AS leczenie sekukinumabem w dawce 150 mg spowodowało większą poprawę we wskaźnikach aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. (patrz Tabela 7).

Tabela 7 Odpowiedź kliniczna w 2. badaniu we wskazaniu AS w tygodniu 16.

Wynik (wartość p w porównaniu z placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Odpowiedź ASAS 20, %	28,4,	41,1	61,1***
Odpowiedź ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (stosunek wartości post BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Częściowa remisja ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Duża poprawa ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; w porównaniu z placebo
Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii, z wyjątkiem BASDAI 50 i ASDAS-CRP
Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi

ASAS: kryteria oceny wg Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii;
BASDAI: wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; hsCRP: wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego; ASDAS: wynik oceny aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; BSL: wartości początkowe

W 2. badaniu we wskazaniu AS (MEASURE 2) początek działania sekukinumabu podawanego w

dawce 150 mg występował już w tygodniu 1. w odniesieniu do ASAS 20 oraz w tygodniu 2. w odniesieniu do ASAS 40 (przewaga nad placebo).

W grupie otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg, w porównaniu z placebo odpowiedzi ASAS 20 poprawiły się w tygodniu 16., zarówno u pacjentów bez wcześniejszego leczenia lekiem anti-TNF α (68,2% w porównaniu z 31,1%; $p<0,05$), jak i u pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie lekiem anti-TNF α (50,0% w porównaniu z 24,1%; $p<0,05$).

W 1. badaniu i 2. badaniu we wskazaniu AS pacjenci leczeni sekukinumabem (w dawce 150 mg w 2. badaniu dotyczącym AS oraz w obu schematach dawkowania w 1. badaniu dotyczącym AS) wykazywali znamienne poprawę w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby w tygodniu 16., przy porównywalnej sile odpowiedzi i skuteczności utrzymującej się do tygodnia 52., zarówno wśród pacjentów niestosujących wcześniej leczenia anti-TNF α , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie anti-TNF α . W 2. badaniu dotyczącym AS wśród 72 pacjentów, którzy początkowo zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg, 61 (84,7%) pacjentów nadal stosowało leczenie w tygodniu 52. Spośród 72 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej sekukinumab w dawce 150 mg, odpowiednio u 45 i 35 uzyskano odpowiedź ASAS 20/40.

W 3. badaniu we wskazaniu AS u pacjentów leczonych sekukinumabem (150 mg i 300 mg) wykazano poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych i wykazano porównywalną odpowiedź w zakresie skuteczności, niezależnie od dawki. Skuteczność była lepsza niż placebo w tygodniu 16 dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ASAS 20). Ogólnie, wskaźniki odpowiedzi w zakresie skuteczności dla grupy 300 mg były konsekwentnie wyższe w porównaniu z grupą 150 mg dla drugorzędowych punktów końcowych. W okresie zaślepienia odpowiedzi ASAS 20 i ASAS 40 wyniosły odpowiednio 69,7% i 47,6% dla 150 mg oraz 74,3% i 57,4% dla 300 mg w 52 tygodniu. Odpowiedzi ASAS 20 i ASAS 40 utrzymywały się do tygodnia 156 (69,5% i 47,6% dla 150 mg w porównaniu z 74,8% i 55,6% dla 300 mg). Wyższy odsetek odpowiedzi na korzyść 300 mg zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS (ASAS PR) w tygodniu 16 i utrzymywał się on do tygodnia 156. Większe różnice w odsetkach odpowiedzi, na korzyść 300 mg względem 150 mg, zaobserwowano u pacjentów z IR anti-TNF α ($n=36$) w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych anti-TNF α ($n=114$).

Ruchomość kręgosłupa

Pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg wykazywali poprawę ruchomości kręgosłupa mierzonej zmianą wskaźnika BASMI w tygodniu 16. względem wartości początkowych zarówno w 1. badaniu z AS (-0,40 w por. z -0,12 dla placebo; $p=0,0114$), jak i w 2. badaniu z AS (-0,51 w por. z -0,22 dla placebo; $p=0,0533$). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

W 1. i 2. badaniu we wskazaniu AS u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg nastąpiła poprawa jakości życia związana ze stanem zdrowia, mierzona za pomocą kwestionariusza jakości życia w AS (ASQoL) ($p=0,001$) i skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36PCS) ($p<0,001$). Pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg wykazywali również statystycznie znamienne poprawę w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących czynności fizycznych ocenianych za pomocą wskaźnika BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) w porównaniu z placebo (-2,15 w porównaniu z -0,68) i zmęczenia ocenianego w skali oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – aspekt zmęczenie (FACIT-Fatigue) w porównaniu z placebo (8,10 w porównaniu z 3,30). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 6 lat oraz przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cosentyx w łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat oraz w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Większość właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa była podobna.

Wchłanianie

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki podskórnej sekukinumabu w wysokości 300 mg w postaci płynnej sekukinumab osiągał maksymalne stężenie w surowicy wynoszące $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ po upływie od 2 do 14 dni.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po podaniu pojedynczej dawki podskórnej w wysokości 150 mg lub 300 mg pacjentom z łuszczycą plackowatą sekukinumab osiąga maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ i $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$ po 5 – 6 dniach od podania.

Po początkowym cotygodniowym podawaniu dawki leku w pierwszym miesiącu leczenia czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego wahał się od 31 do 34 dni w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej.

Na podstawie danych symulacyjnych maksymalne stężenia w stanie stacjonarnym ($C_{\text{max,ss}}$) po podskórnym podaniu dawki 150 mg lub 300 mg wyniosły odpowiednio $27,6$ $\mu\text{g/ml}$ i $55,2$ $\mu\text{g/ml}$. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągnany jest po 20 tygodniach przy schemacie dawkowania raz na miesiąc.

W porównaniu z ekspozycją na pojedynczą dawkę leku, analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów następował 2-krotny wzrost maksymalnego stężenia w surowicy i pola pod krzywą (AUC) po wielokrotnym, comiesięcznym podawaniu dawek podczas leczenia podtrzymującego.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u pacjentów z łuszczycą plackowatą sekukinumab był wchłaniany ze średnią biodostępnością bezwzględną wynoszącą 73%. W przeprowadzonych badaniach obliczono, że bezwzględna biodostępność mieściła się w zakresie od 60 do 77%.

Biodostępność sekukinumabu u pacjentów z ŁZS wynosiła 85% na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej mieściła się w zakresie od 7,10 do 8,60 litrów u pacjentów z łuszczycą plackowatą, sugerując, że sekukinumab podlega ograniczonej dystrybucji do kompartmentów obwodowych.

Metabolizm

IgG jest w większości eliminowana w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego jako następstwo poprzedzającej endocytozy w fazie płynnej lub receptorowej.

Eliminacja

Średni klirens ogólnoustrojowy (CL) po podaniu pojedynczej dawki dożylniej pacjentom z łuszczycą

plackowatą wahał się od 0,13 do 0,36 l/dobę. W analizie farmakokinetyki populacyjnej średni klirens ogólnoustrojowy (CL) wyniósł 0,19 l/dobę u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Płeć pacjentów nie miała wpływu na wielkość CL. Klirens nie zależał od dawki leku, ani od czasu.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji, szacowany w analizie farmakokinetyki populacyjnej wyniósł 27 dni u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wahając się od 18 do 46 dni we wszystkich badaniach z łuszczycą i dożylnym podaniem leku.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetykę po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych sekukinumabu pacjentom z łuszczycą plackowatą określano w kilku badaniach z podaniem dożylnych dawek leku mieszczących się w zakresie od 1 x 0,3 mg/kg mc. do 3 x 10 mg/kg mc. oraz z podaniem dawek podskórnych wahających się od 1 x 25 mg do wielokrotnych dawek w wysokości 300 mg. Ekspozycja była proporcjonalna we wszystkich schematach dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona na ograniczonej liczbie osób w podeszłym wieku (n=71 w wieku ≥ 65 lat i n=7 w wieku ≥ 75 lat) wykazała podobny klirens u pacjentów w podeszłym wieku, jak u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy spodziewać się, że wydalanie sekukinumabu w postaci niezmienionej, jako przeciwciała monoklonalnego IgG z moczem będzie małe i pozbawione istotnego znaczenia. Immunoglobuliny IgG są wydalane głównie na drodze katabolizmu i należy oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby nie będą miały wpływu na klirens sekukinumabu.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę

Klirens i objętość dystrybucji sekukinumabu zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań reaktywności krzyżowej w tkankach, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczego działania sekukinumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trehaloza dwuwodna
Histrydina
Histrydyny chlorowodorek jednowodny
Metionina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

W razie konieczności Cosentyx może być jednorazowo przechowywany poza lodówką przez okres do 4 dni w temperaturze pokojowej, nie wyższej niż 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacze w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg jest dostępny w jednorazowej ampułko-strzykawce połączonej z trójkątnym wstrzykiwaczem, wyposażonym w przezroczyste okienko i etykietę. Ampułko-strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza to szklana strzykawka o pojemności 1 ml, wyposażona w tłok z gumy bromobutylowej z uszczelką pokrytą powłoką silikonową, połączona z igłą w rozmiarze 27G x ½" i sztywną osłoną igły wykonaną z kauczuku butadienowo-styrenowego.

Produkt leczniczy Cosentyx jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 wstrzykiwacze oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 2 sztuki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w jednorazowym wstrzykiwaczu przeznaczonym do indywidualnego wykorzystania. Wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki 20 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt osiągnął temperaturę pokojową.

Przed użyciem zaleca się dokładne obejrzenie wstrzykiwacza. Płyn powinien być przejrzysty. Jego kolor może wahać się od bezbarwnego do lekko żółtego. Może być widoczny mały pęcherzyk powietrza i jest to zjawisko normalne. Nie używać, jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki, jest mętny lub wyraźnie brązowy.

Szczegółowa instrukcja stosowania znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

EU/1/14/980/007

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 września 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.