

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 u dorosłych

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

Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, spełniających kryteria do wdrożenia 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).

Spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis, axSpA)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. ankylosing spondylitis, AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS)

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

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA)

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu

magnetycznego (MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

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 u dorosłych

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.

Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży (młodzież i dzieci w wieku od 6 lat)

Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała (Tabela 1) i podawana we wstrzyknięciu podskórnym; początkowo produkt leczniczy Cosentyx jest podawany w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

Tabela 1 Dawka zalecana u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą

Masa ciała w chwili podania leku	Zalecana dawka
<25 kg	75 mg
25 do <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*może być zwiększona do 300 mg)

*Niektórzy pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści z przyjmowania większej dawki.

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.

Spondyloartropatia osiowa (axSpA)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS)

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.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpaA)

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.

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 bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci z łuszczycą plackowatą w wieku poniżej 6 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat w innych wskazaniach. 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 łuszcycowymi. Przed użyciem proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wymaga rekonstytucji (ponownego odtworzenia roztworu).

Rekonstytucja, przygotowanie dawki i podanie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań musi być wykonywane przez osobę z fachowego personelu medycznego. Instrukcja dotycząca rekonstytucji (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 poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać 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 (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu (patrz punkt 4.8). Sekukinumab nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zapalnej jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącej choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

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.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx zaleca się, by dzieci i młodzież otrzymali wszystkie szczepienia właściwe dla wieku, zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

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 dorośli 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 spondyloartropatią osiową) 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 2) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstotności

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 18 000 pacjentów uczestniczących w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszcycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 30 565 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 2 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
		Grzybica stóp
	Niezbyt często	Kandydoza jamy ustnej
		Zapalenie ucha zewnętrznego
Nieznana	Zakażenia dolnych dróg oddechowych	
	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Często	Nudności
	Niezbyt często	Nieswoiste zapalenia jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	złuszczające zapalenie skóry ²⁾
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
¹⁾ Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczyką plackowatą, PsA, AS i nr-axSpA, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczyca plackowata) lub 16 tygodni (PsA, AS i nr-axSpA)		
²⁾ Zgłoszono przypadki u pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczyką		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych z łuszczyką 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 spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy we wskazaniu łuszczycy plackowatej 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 spondyloartropatii osiowej (zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) była 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 spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) 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.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z łuszczycą plackowatą

Bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu oceniano w dwóch badaniach III fazy u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie (badanie 1. z udziałem dzieci i młodzieży) było podwójnie zaślepieniem badaniem kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 162 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, z ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Drugie badanie (badanie 2. z udziałem dzieci i młodzieży) jest otwartym badaniem, w którym uczestniczy 84 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Profil bezpieczeństwa zgłaszany w tych dwóch badaniach był spójny z profilem bezpieczeństwa zgłaszanym u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą.

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
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS), a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmiennych 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. Zwiększoną liczbę limfocytów wytwarzających IL-17A stwierdzono także u pacjentów z postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS. Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej.

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 u dorosłych

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 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 3 i 4). 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 3 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 4 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 5 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)

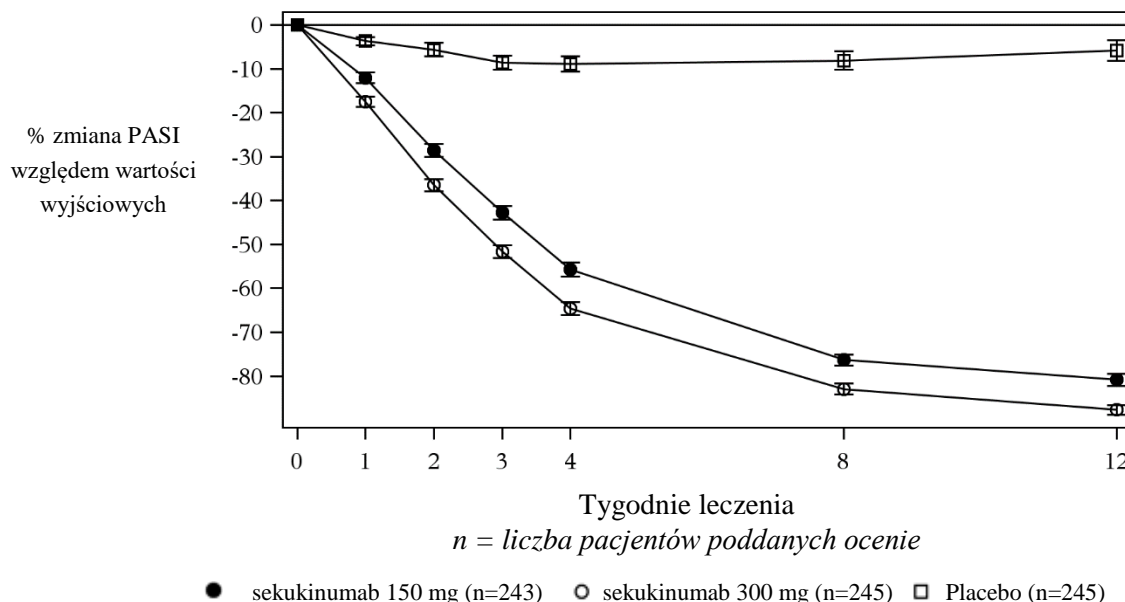
** wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p<0,0001 dla pierwszorzędnego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 16. i drugorzędnego punktu końcowego PASI 75 w tygodniu 4.

*** 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 łuszcycą 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 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 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 6).

Tabela 6 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

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

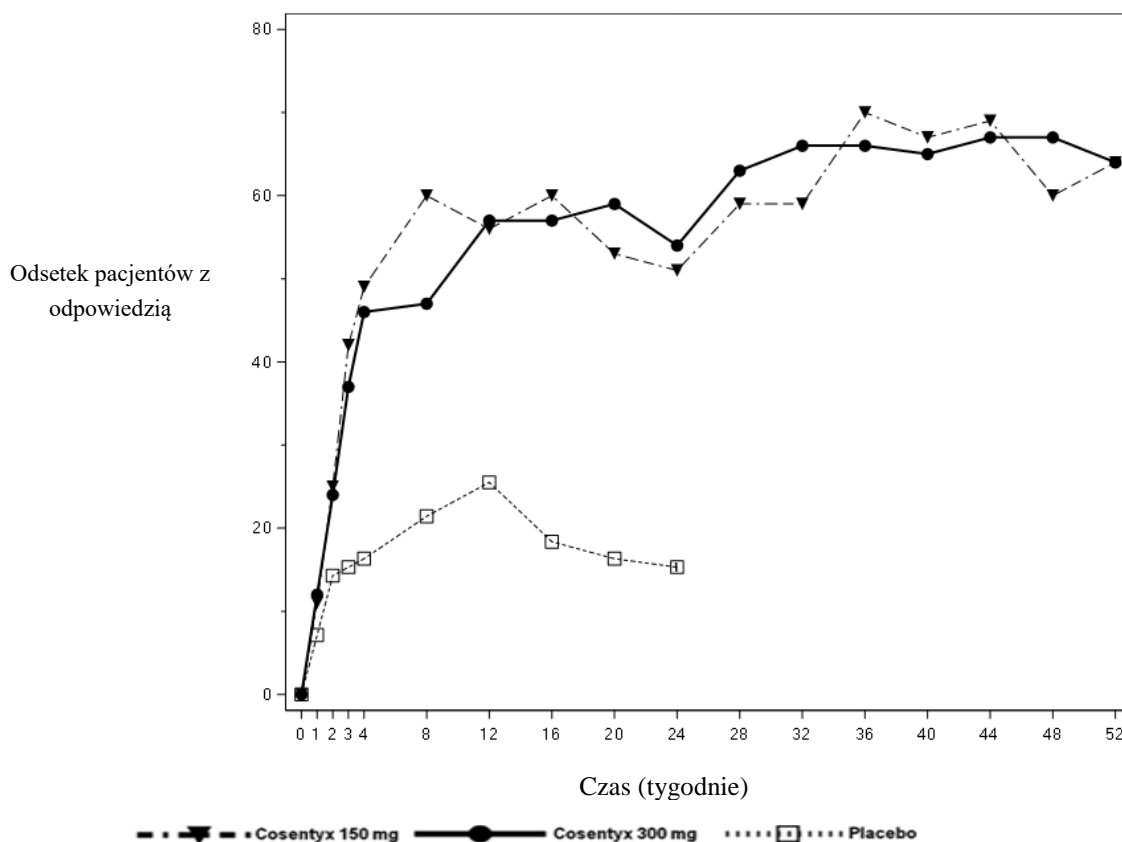
† U pacjentów z zapaleniem palców (dactylitis) na początku badania (odpowiednio n=27, 32, 46 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=124, 80, 82 w 3. badaniu z PsA)

‡ 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 pierwszorzędowych 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 nadżerek (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 7).

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 7.

Tabela 7 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 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

$\leq 0,5$ 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.

Spondyloartropatia osiowa (axSpA)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS) / postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla 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 8).

Tabela 8 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: wysoczone 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 anty-TNF α (n=36) w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych anty-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.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu były oceniane u 555 pacjentów uczestniczących w jednym randomizowanym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (PREVENT), składającym się z 2-letniej fazy głównej i 2-letniej fazy kontynuacji. W badaniu uczestniczyli pacjenci z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS(nr-axSpA) spełniający kryteria oceny Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii (ang. Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) dla spondyloartropatii osiowej (axSpA) bez radiologicznych dowodów na występowanie zmian w stawach krzyżowo-biodrowych, które spełniałyby zmodyfikowane nowojorskie kryteria rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS). Pacjenci włączeni do badania wykazywali aktywną postać choroby, definiowaną jako wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (BASDAI) ≥ 4 , całkowite nasilenie bólu pleców we wzrokowej skali analogowej (VAS) ≥ 40 (w skali od 0 do 100 mm), pomimo trwającego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) dowody na występowanie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Pacjenci uczestniczący w tym badaniu mieli rozpoznanie axSpA od średnio 2,1 do 3,0 lat; 54% uczestników badania stanowiły kobiety.

W badaniu PREVENT 9,7% pacjentów było wcześniej leczonych lekiem anty-TNF α i zakończyło stosowanie leku anty-TNF α z powodu braku skuteczności lub nietolerancji (pacjenci anty-TNF α -IR).

W badaniu PREVENT odpowiednio 9,9% i 14,8% pacjentów stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby pacjenci otrzymywali placebo lub sekukinumab przez 52 tygodnie. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg podskórnie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie tę samą dawkę co miesiąc lub wstrzyknięcie 150 mg sekukinumabu raz na miesiąc. Pierwszorzędownym punktem końcowym była przynajmniej 40% poprawa według kryteriów oceny opracowanych przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Spondyloartropatii (ASAS 40) w tygodniu 16. u pacjentów niestosujących wcześniej anty-TNF α .

Objawy przedmiotowe i podmiotowe:

W badaniu PREVENT leczenie sekukinumabem w dawce 150 mg spowodowało istotną poprawę parametrów aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. Parametry te obejmują ASAS 40, ASAS 5/6, wskaźnik BASDAI, BASDAI 50, wysoce czułe oznaczenie CRP (hsCRP),

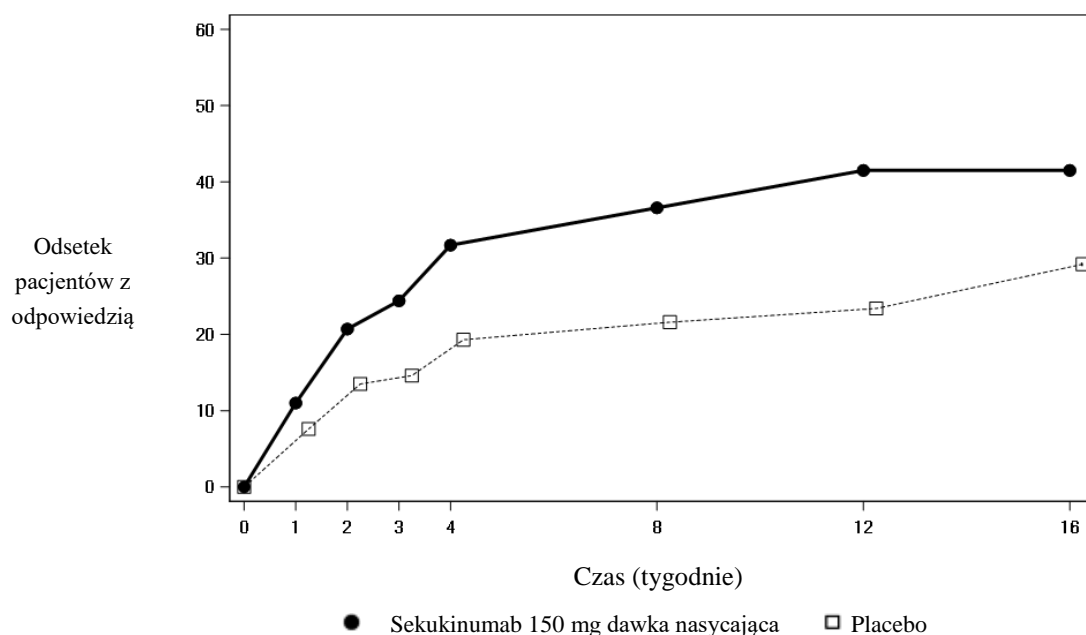
ASAS 20 i częściową remisję ASAS w porównaniu z placebo (Tabela 9). Odpowiedzi utrzymały się do tygodnia 52.

Tabela 9 Odpowiedź kliniczna w badaniu PREVENT w tygodniu 16.

Wynik (wartość p w porównaniu z placebo)	Placebo	150 mg ¹
Liczba pacjentów nieleczonych wcześniej anty-TNFα, poddanych randomizacji	171	164
Odpowiedź ASAS 40, %	29,2	41,5*
Całkowita liczba pacjentów poddanych randomizacji	186	185
Odpowiedź ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, zmiana w średniej LS od wartości początkowej	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP, (stosunek wartości po-BSL do wartości BSL)	0,91	0,64*
Odpowiedź ASAS 20, %	45,7	56,8*
Częściowa remisja ASAS, %	7,0	21,6*
<p>*p<0,05 w porównaniu z placebo Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi ¹sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniach 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taka sama dawka co miesiąc</p> <p>ASAS: kryteria oceny wg Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii; BASDAI: wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; hsCRP: wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego; BSL: wartość początkowa; LS: najmniejsze kwadraty</p>		

W badaniu PREVENT początek działania sekukinumabu podawanego w dawce 150 mg występował już w tygodniu 3. w odniesieniu do ASAS 40 u pacjentów niestosujących wcześniej leku anty-TNF α (przewaga nad placebo). Na Rycinie 3 przedstawiono odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ASAS 40 wśród uczestników nieleczonych wcześniej lekiem anty-TNF α z uwzględnieniem poszczególnych wizyt.

Rycina 3 Odpowiedzi ASAS 40 u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leków anty-TNF α w badaniu PREVENT w miarę upływu czasu do tygodnia 16.



Odpowiedzi ASAS 40 również uległy poprawie w tygodniu 16. u pacjentów z grupy anty-TNF α -IR po zastosowaniu sekukinumabu w dawce 150 mg w porównaniu z placebo.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia:

Do tygodnia 16. pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo wykazywali statystycznie znamiennej poprawę sprawności fizycznej ocenianej za pomocą wskaźnika BASFI (tydzień 16: -1,75 w porównaniu z -1,01, $p < 0,05$). Do tygodnia 16. pacjenci leczeni sekukinumabem zgłaszali znamiennej poprawę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo dotyczącą jakości życia związanej ze stanem zdrowia mierzoną za pomocą kwestionariusza ASQoL (zmiana w średniej LS: tydzień 16.: -3,45 w porównaniu z -1,84, $p < 0,05$) i skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36 PCS, ang. Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) (zmiana w średniej LS: tydzień 16.: 5,71 w porównaniu z 2,93, $p < 0,05$). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Ruchomość kręgosłupa:

Ruchomość kręgosłupa oceniano na podstawie wskaźnika BASMI do tygodnia 16. Liczbowo większą poprawę wykazano u pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w tygodniach 4., 8., 12. i 16.

Zahamowanie stanu zapalnego w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI):

Objawy zapalenia oceniano w badaniu MRI wykonywanym przed rozpoczęciem leczenia oraz w tygodniu 16. i wyrażano jako zmianę w berlińskim wskaźniku obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych (Berlin SI-joint oedema score) dla stawów krzyżowo-biodrowych i wskaźniku ASspiMRI-a oraz berlińskim wskaźniku oceny kręgosłupa (Berlin spine score) względem stanu początkowego. U pacjentów leczonych sekukinumabem obserwowano zahamowanie objawów zapalenia zarówno w stawach krzyżowo-biodrowych, jak i w kręgosłupie. Średnia zmiana we wskaźniku Berlin SI-joint oedema score względem wartości początkowych wyniosła -1,68 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg ($n=180$) w porównaniu z -0,39 u pacjentów otrzymujących placebo ($n=174$) ($p < 0,05$).

Dzieci i młodzież

Luszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży

Wykazano, że sekukinumab powoduje złagodzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat cierpiących

na łuszczycę plackowatą (patrz Tabele 11 i 13).

Ciężka postać łuszczycy plackowatej

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano w randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo i etanerceptem. W badaniu tym uczestniczyły dzieci i młodzież w wieku od 6 do <18 lat z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, definiowanej na podstawie wskaźnika PASI ≥ 20 , wyniku 4 w skali IGA mod 2011 oraz zajęcia $\geq 10\%$ powierzchni ciała, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. Około 43% pacjentów otrzymywało w przeszłości fototerapię, 53% otrzymywało w przeszłości konwencjonalne leczenie ogólne, 3% leki biologiczne, a u 9% pacjentów występowało jednocześnie łuszczycowe zapalenie stawów.

W 1. badaniu z łuszczycą u dzieci i młodzieży oceniano 162 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia małą dawką sekukinumabu (75 mg w przypadku masy ciała <50 kg lub 150 mg w przypadku masy ciała ≥ 50 kg), dużą dawką sekukinumabu (75 mg w przypadku masy ciała <25 kg, 150 mg w przypadku masy ciała ≥ 25 kg i <50 kg lub 300 mg w przypadku masy ciała ≥ 50 kg) lub placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawką podawaną co 4 tygodnie lub etanerceptem. Pacjenci przydzieleni losowo do leczenia etanerceptem otrzymywali dawkę 0,8 mg/kg mc. tygodniowo (maksymalnie do 50 mg). Rozkład pacjentów do poszczególnych grup w zależności od ich masy ciała i wieku w chwili randomizacji przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10 Rozkład pacjentów do poszczególnych grup w zależności od masy ciała i wieku w badaniu 1. z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą

Stratyfikacja randomizacji	Opis	Sekukinumab w małej dawce n=40	Sekukinumab w dużej dawce n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Łącznie N=162
Wiek	6-<12 lat	8	9	10	10	37
	≥ 12 -<18 lat	32	31	31	31	125
Masa ciała	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥ 25 -<50 kg	17	15	17	16	65
	≥ 50 kg	21	22	21	21	85

Pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, u których w tygodniu 12. nie wystąpiła odpowiedź na leczenie zostali przeniesieni do grupy leczonej sekukinumabem w małej dawce lub w dużej dawce (w zależności od masy ciała, grupy) i otrzymywali lek badany w tygodniu 12., 13., 14. i 15., a następnie tę samą dawkę co 4 tygodnie począwszy od tygodnia 16. Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 oraz odpowiedź w skali IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) w tygodniu 12.

W 12-tygodniowym okresie kontrolowanym placebo skuteczność zarówno małej, jak i dużej dawki sekukinumabu była porównywalna w odniesieniu do równorzędnych głównych punktów końcowych. Szacunkowe ilorazy szans na korzyść obu dawek sekukinumabu były statystycznie znamienne zarówno w odniesieniu do odpowiedzi PASI 75, jak i odpowiedzi w skali IGA mod 2011 0 lub 1.

Wszyscy pacjenci byli poddani obserwacji pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa przez 52 tygodnie od przyjęcia pierwszej dawki. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedzi PASI 75 i w skali IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) wykazywał różnicę pomiędzy grupami leczonymi sekukinumabem a grupą otrzymującą placebo na pierwszej wizycie po rozpoczęciu leczenia w tygodniu 4., przy czym różnica ta stawała się bardziej wyraźna w tygodniu 12. Odpowiedź utrzymywała się przez cały 52-tygodniowy okres obserwacji (patrz Tabela 11). Poprawa odsetka pacjentów z odpowiedzią PASI 50, 90 100 oraz wskaźnik jakości życia dzieci (ang. Children’s Dermatology Life Quality Index, (CDLQI)) wyniki 0 lub 1 także utrzymywały się przez cały 52-tygodniowy okres obserwacji.

Ponadto, odsetki odpowiedzi PASI 75, IGA 0 lub 1, PASI 90 w tygodniach 12. i 52. w grupach

stosujących małą i dużą dawkę sekukinumabu były większe niż odsetki w grupie pacjentów leczonych etanerceptem (patrz Tabela 11).

Po upływie tygodnia 12. skuteczność zarówno małej, jak i dużej dawki sekukinumabu była porównywalna, jednak skuteczność dużej dawki była większa wśród pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg. Profile bezpieczeństwa małej dawki i dużej dawki były porównywalne i spójne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów dorosłych.

Tabela 11 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej u dzieci i młodzieży z ciężką postacią łuszczycy w tygodniach 12. i 52. (badanie 1. z łuszczycą u dzieci i młodzieży)*

Kryterium odpowiedzi	Porównanie leczenia	„leczenie badane”	„kontrola”	iloraz szans wartość szacunkowa (95% CI)	wartość p
	„leczenie badane” w por. z „kontrolą”	n**/m (%)	n**/m (%)		
W tygodniu 12.***					
PASI 75	sekukinumab w małej dawce w por. z placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	sekukinumab w dużej dawce w por. z placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	sekukinumab w małej dawce w por. z placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	sekukinumab w dużej dawce w por. z placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	sekukinumab w małej dawce w por. z placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	sekukinumab w dużej dawce w por. z placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
W tygodniu 52.					
PASI 75	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	Sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	

* brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi

** n odpowiada liczbie pacjentów z odpowiedzią, m = liczba pacjentów możliwych do oceny

*** wydłużone okienko wizyty w tygodniu 12.

Iloraz szans, 95% przedział ufności i wartość p obliczono według modelu dokładnej regresji logistycznej, w którym czynnikami były: grupa terapeutyczna, wyjściowa kategoria masy ciała i wyjściowa kategoria wiekowa

Większy odsetek dzieci i młodzieży leczonych sekukinumabem zgłosił poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, mierzonej jako wynik 0 lub 1 w skali CDLQI w porównaniu z placebo

w tygodniu 12. (mała dawka: 44,7%, duża dawka: 50%, placebo: 15%). W miarę upływu czasu do tygodnia 52. łącznie grupy obu dawek sekukinumabu były liczbowo większe niż grupa leczona etanerceptem (mała dawka 60,6%, duża dawka 66,7%, etanercept 44,4%).

Luszczyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Przewidywano skuteczność sekukinumabu w leczeniu umiarkowanej postaci łuszczyca plackowatej u dzieci i młodzieży w oparciu o skuteczność i związek pomiędzy odpowiedzią na leczenie a ekspozycją, jakie wykazano u pacjentów dorosłych z łuszczyca plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz biorąc pod uwagę podobieństwo przebiegu choroby, jej patofizjologię oraz wpływ leku na pacjentów dorosłych, dzieci i młodzież przy tym samym poziomie ekspozycji.

Ponadto, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano w otwartym, wielośrodkowym badaniu III fazy z dwiema grupami terapeutycznymi, prowadzonym w grupach równoległych, w którym uczestniczyły dzieci i młodzież w wieku od 6 do <18 lat z łuszczyca plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, definiowanym na podstawie wyniku PASI ≥ 12 , wyniku w skali IGA mod 2011 ≥ 3 i zajęcia $\geq 10\%$ powierzchni ciała, którzy spełniali kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

W badaniu 2. z łuszczyca u dzieci i młodzieży oceniono 84 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia małą dawką sekukinumabu (75 mg w przypadku masy ciała <50 kg lub 150 mg w przypadku masy ciała ≥ 50 kg) lub dużą dawką sekukinumabu (75 mg w przypadku masy ciała <25 kg, 150 mg w przypadku masy ciała ≥ 25 kg i <50 kg lub 300 mg w przypadku masy ciała ≥ 50 kg) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawką podawaną co 4 tygodnie. Rozkład pacjentów do poszczególnych grup w zależności od ich masy ciała i wieku w chwili randomizacji przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12 Rozkład pacjentów do poszczególnych grup w zależności od masy ciała i wieku w badaniu 2. z łuszczyca u dzieci i młodzieży

Podgrupy	Opis	Sekukinumab w małej dawce n=42	Sekukinumab w dużej dawce n=42	Łącznie N=84
Wiek	6-<12 lat	17	16	33
	≥ 12 -<18 lat	25	26	51
Masa ciała	<25 kg	4	4	8
	≥ 25 -<50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były odsetki pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 oraz odpowiedź w skali IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) w tygodniu 12.

Skuteczność zarówno małej, jak i dużej dawki sekukinumabu była porównywalna, wykazując statystycznie istotną poprawę w porównaniu z historyczną grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do równorzędnych głównych punktów końcowych. Szacunkowe prawdopodobieństwo a posteriori dotyczące pozytywnego efektu leczenia wyniosło 100%.

Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji pod kątem skuteczności przez co najmniej 24 tygodnie po pierwszym podaniu leku (patrz Tabela 13). Skuteczność (definiowana jako odpowiedź PASI 75 i IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” [0 lub 1]) obserwowano już podczas pierwszej wizyty po rozpoczęciu leczenia w tygodniu 2., a odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 i IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) zwiększał się przez cały 24-tygodniowy okres obserwacji. Poprawę w zakresie PASI 90 i PASI 100 obserwowano także w tygodniu 12. i zwiększała się ona przez cały 24-tygodniowy okres obserwacji.

Po upływie tygodnia 12. skuteczność zarówno małej, jak i dużej dawki sekukinumabu była

porównywalna. Profile bezpieczeństwa małej dawki i dużej dawki były porównywalne i spójne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów dorosłych.

Tabela 13 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej w łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w tygodniu 12. i 24. (badanie 2. z łuszczycą u dzieci i młodzieży)*

	Tydzień 12.		Tydzień 24.	
	Sekukinumab w małej dawce	Sekukinumab w dużej dawce	Sekukinumab w małej dawce	Sekukinumab w dużej dawce
Liczba pacjentów	42	42	42	42
Odpowiedź PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	40 (95,2%)	40 (95,2%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	37 (88,1%)	39 (92,9%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	37 (88,1%)	37 (88,1%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	28 (66,7%)	28 (66,7%)
* brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi				

Te wyniki uzyskane w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego potwierdziły wspomniane wyżej założenia dotyczące przewidywanej skuteczności, w oparciu o związek skuteczności i odpowiedzi na ekspozycję u dorosłych pacjentów.

W grupie małej dawki odpowiednio 50% i 70,7% pacjentów osiągnęło wynik 0 lub 1 w skali CDLQI w tygodniu 12. i 24. W grupie dużej dawki odpowiednio 61,9% i 60,5% pacjentów osiągnęło wynik 0 lub 1 w skali CDLQI w tygodniu 12. i 24.

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 w 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 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 ($C_{max,ss}$) 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 lub 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 wahaających 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.

Dzieci i młodzież

Łącznie w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży pacjentom z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w wieku od 6 do mniej niż 18 lat) podawano sekukinumab według schematu dawkowania zalecanego u dzieci i młodzieży. W tygodniu 24. u pacjentów ważących ≥ 25 i < 50 kg \pm SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wyniosło $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ (n=24) po 75 mg sekukinumabu u pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg średnie stężenie minimalne \pm wyniosło $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ (n=36). Średnie \pm SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym u pacjentów ważących < 25 kg (n=8) wyniosło $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ w tygodniu 24 po dawce 75 mg.

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 (osoby dorosłe lub dzieci i młodzież).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Histrydina
Histrydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego 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 przekłucia 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. Iglę 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.

Stosowanie w populacji dzieci i młodzieży

W przypadku dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 75 mg obecnie zaleca się stosowanie jednorazowej fiolki zawierającej 150 mg sekukinumabu do rekonstytucji przy użyciu sterylnej wody do wstrzykiwań. Należy pobrać nieco więcej niż 0,5 ml odtworzonego roztworu do wstrzyknięcia podskórnego, a resztę roztworu należy natychmiast wyrzucić. Szczegółową instrukcję użycia zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

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

11/2020

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
Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg sekukinumabu w 2 ml.

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg sekukinumabu w 1 ml.

Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 mg sekukinumabu w 2 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

Łuszczyca plackowata u dorosłych

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

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, spełniających kryteria do wdrożenia 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).

Spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis, axSpA)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. ankylosing spondylitis, AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS)

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

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA)

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

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 u dorosłych

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 jednego wstrzyknięcia podskórnego dawki 300 mg lub w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży (młodzież i dzieci w wieku od 6 lat)

Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała (Tabela 1) i podawana we wstrzyknięciu podskórnym; początkowo produkt leczniczy Cosentyx jest podawany w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego dawki 300 mg lub w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

Tabela 1 Dawka zalecana u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą

Masa ciała w chwili podania leku	Zalecana dawka
<25 kg	75 mg
25 do <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*może być zwiększona do 300 mg)

*Niektórzy pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści z przyjmowania większej dawki.

Roztwór do wstrzykiwań 150 mg w ampułko-strzykawce nie jest wskazany do podawania dzieciom i młodzieży z masą ciała <50 kg. Postać proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 150 mg jest odpowiednia do podawania tej populacji.

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 jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub 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.

Spondyloartropatia osiowa (axSpA)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS)

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 jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpaA)

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.

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 bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci z łuszczycą plackowatą w wieku poniżej 6 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat w innych wskazaniach. 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 w strzykawce lub wstrzykiwaczu nie należy wstrząsać.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx lub lek może im być podawany przez opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów lub opiekunów, 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 poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać 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 przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.

Nieswoiste zapalenia jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu (patrz punkt 4.8). Sekukinumab nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zapalnej jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącej choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

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 – tylko Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Zdejmowany kapturek igły ampułko-strzykawki z produktem leczniczym Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań i wstrzykiwacza z produktem leczniczym Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera pochodną lateksu naturalnego. W kapturku igły nie wykryto dotychczas lateksu naturalnego. Jednak, stosowanie produktu leczniczego Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i produktu leczniczego Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 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.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx zaleca się, by dzieci i młodzież otrzymali wszystkie szczepienia właściwe dla wieku, zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

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 dorośli 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 spondyloartropatią osiową) 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 2) 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 18 000 pacjentów uczestniczących w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszcycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 30 565 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 2 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
		Grzybica stóp
	Niezbýt często	Kandydoza jamy ustnej
		Zapalenie ucha zewnętrznego
Nieznana	Zakażenia dolnych dróg oddechowych	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbýt często	Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbýt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Często	Nudności
	Niezbýt często	Nieswoiste zapalenia jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbýt często	Pokrzywka
	Rzadko	złuszczające zapalenie skóry ²⁾
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
¹⁾ Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA, AS i nr-axSpA, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycą plackowatą) lub 16 tygodni (PsA, AS i nr-axSpA)		
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 spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) 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 spondyloartropatii osiowej (zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) była 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 spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) 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.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z łuszczycą plackowatą

Bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu oceniano w dwóch badaniach III fazy u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie (badanie 1. z udziałem dzieci i młodzieży) było podwójnie zaślepieniem badaniem kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 162 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, z ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Drugie badanie (badanie 2. z udziałem dzieci i młodzieży) jest otwartym badaniem, w którym uczestniczy 84 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Profil bezpieczeństwa zgłaszany w tych dwóch badaniach był spójny z profilem bezpieczeństwa zgłaszanym u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS), a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmiennych 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. Zwiększoną liczbę limfocytów wytwarzających IL-17A stwierdzono także u pacjentów z postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS. Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej.

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

Łuszczyca plackowata u dorosłych

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 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 3 i 4). Dawka 300 mg zapewniała lepsze oczyszczenie skóry, zwłaszcza w odniesieniu do skóry „czyste” lub „prawie czyste” 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 3 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 4 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 5 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)

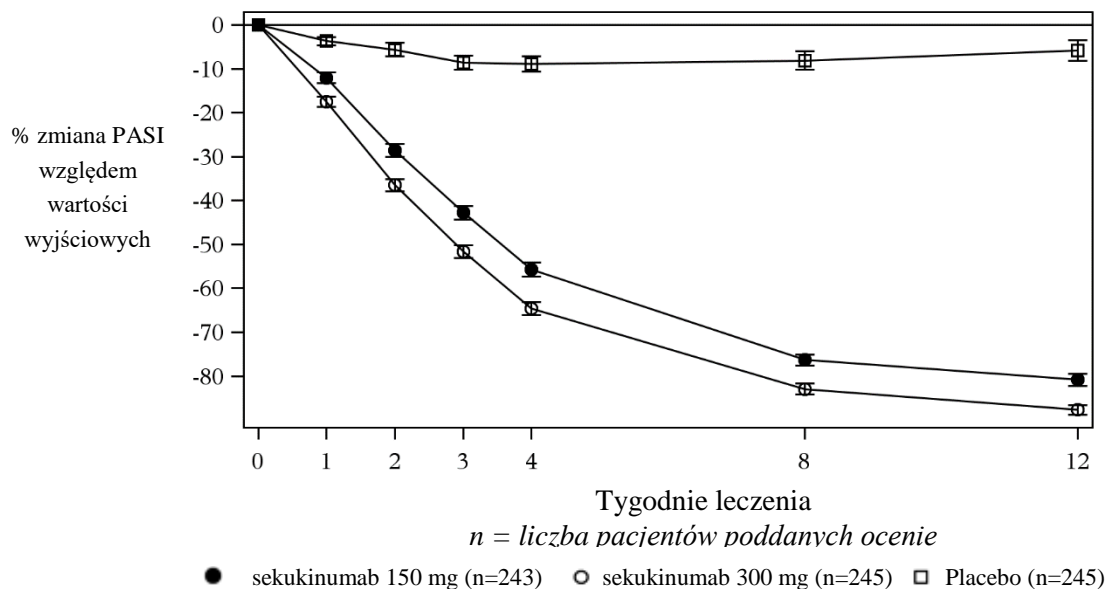
** wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p<0,0001 dla pierwszorzędowego punktu końcowego PASI 90 w tygodniu 16. i drugorzędowego punktu końcowego PASI 75 w tygodniu 4.

*** wartości p w porównaniu z ustekinumabem: p=0,0001 dla drugorzędowego 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 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 6).

Tabela 6 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

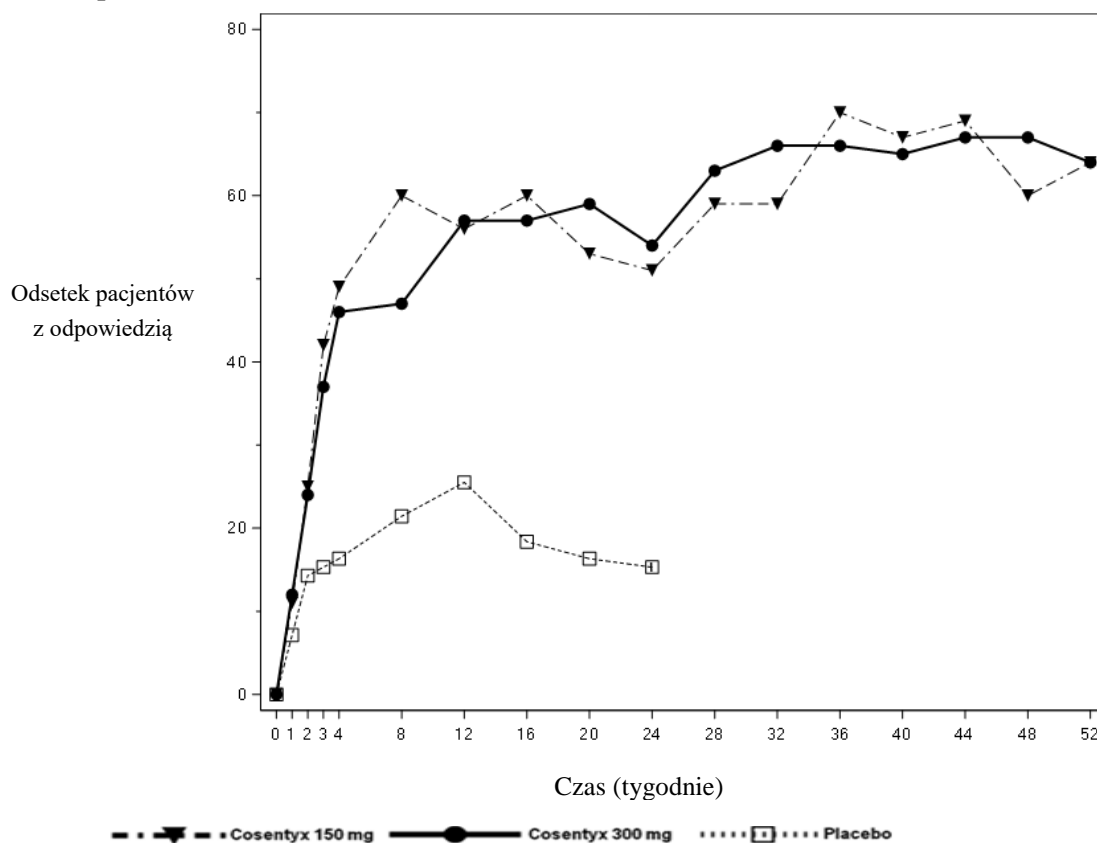
† U pacjentów z zapaleniem palców (dactylitis) na początku badania (odpowiednio n=27, 32, 46 w 2. badaniu z PsA i odpowiednio n=124, 80, 82 w 3. badaniu z PsA)

‡ 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 pierwszorzędowych 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 zwiężenia 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 7).

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 7.

Tabela 7 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 zmienną 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 zmienną 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.

Spondyloartropatia osiowa (axSpA)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS) / postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla 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 8).

Tabela 8 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.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu były oceniane u 555 pacjentów uczestniczących w jednym randomizowanym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (PREVENT), składającym się z 2-letniej fazy głównej i 2-letniej fazy kontynuacji. W badaniu uczestniczyli pacjenci z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez

zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS(nr-axSpA) spełniający kryteria oceny Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii (ang. Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) dla spondyloartropatii osiowej (axSpA) bez radiologicznych dowodów na występowanie zmian w stawach krzyżowo-biodrowych, które spełniałyby zmodyfikowane nowojorskie kryteria rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (AS). Pacjenci włączeni do badania wykazywali aktywną postać choroby, definiowaną jako wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (BASDAI) ≥ 4 , całkowite nasilenie bólu pleców we wzrokowej skali analogowej (VAS) ≥ 40 (w skali od 0 do 100 mm), pomimo trwającego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) dowody na występowanie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Pacjenci uczestniczący w tym badaniu mieli rozpoznanie axSpA od średnio 2,1 do 3,0 lat; 54% uczestników badania stanowiły kobiety.

W badaniu PREVENT 9,7% pacjentów było wcześniej leczonych lekiem anty-TNF α i zakończyło stosowanie leku anty-TNF α z powodu braku skuteczności lub nietolerancji (pacjenci anty-TNF α -IR).

W badaniu PREVENT odpowiednio 9,9% i 14,8% pacjentów stosowało jednocześnie MTX lub sulfasalazynę. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby pacjenci otrzymywali placebo lub sekukinumab przez 52 tygodnie. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej sekukinumabem otrzymywali dawkę 150 mg podskórnie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie tę samą dawkę co miesiąc lub wstrzyknięcie 150 mg sekukinumabu raz na miesiąc. Pierwszorzędownym punktem końcowym była przynajmniej 40% poprawa według kryteriów oceny opracowanych przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Spondyloartropatii (ASAS 40) w tygodniu 16. u pacjentów niestosujących wcześniej anty-TNF α .

Objawy przedmiotowe i podmiotowe:

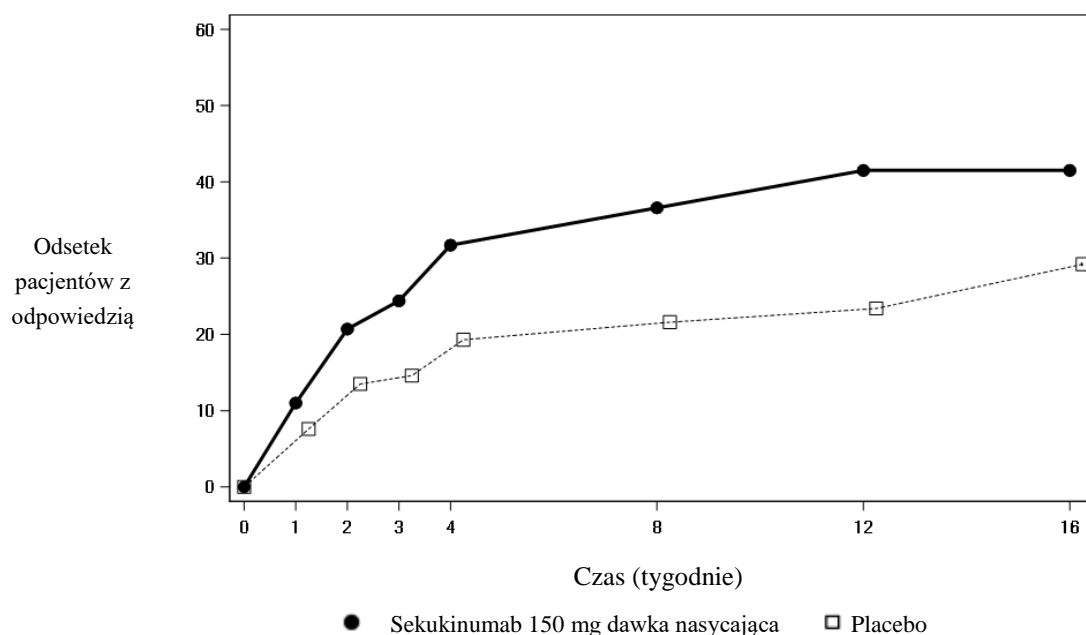
W badaniu PREVENT leczenie sekukinumabem w dawce 150 mg spowodowało istotną poprawę parametrów aktywności choroby w porównaniu z placebo w tygodniu 16. Parametry te obejmują ASAS 40, ASAS 5/6, wskaźnik BASDAI, BASDAI 50, wysoce czułe oznaczenie CRP (hsCRP), ASAS 20 i częściową remisję ASAS w porównaniu z placebo (Tabela 9). Odpowiedzi utrzymały się do tygodnia 52.

Tabela 9 Odpowiedź kliniczna w badaniu PREVENT w tygodniu 16.

Wynik (wartość p w porównaniu z placebo)	Placebo	150 mg ¹
Liczba pacjentów nieleczonych wcześniej anty-TNFα, poddanych randomizacji	171	164
Odpowiedź ASAS 40, %	29,2	41,5*
Całkowita liczba pacjentów poddanych randomizacji	186	185
Odpowiedź ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, zmiana w średniej LS od wartości początkowej	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP, (stosunek wartości po-BSL do wartości BSL)	0,91	0,64*
Odpowiedź ASAS 20, %	45,7	56,8*
Częściowa remisja ASAS, %	7,0	21,6*
<p>*p<0,05 w porównaniu z placebo Wszystkie wartości p zostały skorygowane z uwzględnieniem liczebności testów na podstawie wcześniej określonej hierarchii Brak dychotomicznego punktu końcowego klasyfikowano jako brak odpowiedzi ¹sekukinumab 150 mg s.c. w tygodniach 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taka sama dawka co miesiąc</p> <p>ASAS: kryteria oceny wg Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii; BASDAI: wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; hsCRP: wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego; BSL: wartość początkowa; LS: najmniejsze kwadraty</p>		

W badaniu PREVENT początek działania sekukinumabu podawanego w dawce 150 mg występował już w tygodniu 3. w odniesieniu do ASAS 40 u pacjentów niestosujących wcześniej leku anty-TNF α (przewaga nad placebo). Na Rycinie 3 przedstawiono odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ASAS 40 wśród uczestników nieleczonych wcześniej lekiem anty-TNF α z uwzględnieniem poszczególnych wizyt.

Rycina 3 Odpowiedzi ASAS 40 u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leków anty-TNF α w badaniu PREVENT w miarę upływu czasu do tygodnia 16.



Odpowiedzi ASAS 40 również uległy poprawie w tygodniu 16. u pacjentów z grupy anty-TNF α -IR po zastosowaniu sekukinumabu w dawce 150 mg w porównaniu z placebo.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia:

Do tygodnia 16. pacjenci leczeni sekukinumabem w dawce 150 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo wykazywali statystycznie znamiennej poprawę sprawności fizycznej ocenianej za pomocą wskaźnika BASFI (tydzień 16: -1,75 w porównaniu z -1,01, $p < 0,05$). Do tygodnia 16. pacjenci leczeni sekukinumabem zgłaszali znamiennej poprawę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo dotyczącą jakości życia związanej ze stanem zdrowia mierzoną za pomocą kwestionariusza ASQoL (zmiana w średniej LS: tydzień 16.: -3,45 w porównaniu z -1,84, $p < 0,05$) i skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36 PCS, ang. Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) (zmiana w średniej LS: tydzień 16.: 5,71 w porównaniu z 2,93, $p < 0,05$). Poprawa ta utrzymywała się do tygodnia 52.

Ruchomość kręgosłupa:

Ruchomość kręgosłupa oceniano na podstawie wskaźnika BASMI do tygodnia 16. Liczbowo większą poprawę wykazano u pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w tygodniach 4., 8., 12. i 16.

Zahamowanie stanu zapalnego w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI):

Objawy zapalenia oceniano w badaniu MRI wykonywanym przed rozpoczęciem leczenia oraz w tygodniu 16. i wyrażano jako zmianę w berlińskim wskaźniku obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych (Berlin SI-joint oedema score) dla stawów krzyżowo-biodrowych i wskaźniku ASspiMRI-a oraz berlińskim wskaźniku oceny kręgosłupa (Berlin spine score) względem stanu początkowego. U pacjentów leczonych sekukinumabem obserwowano zahamowanie objawów zapalenia zarówno w stawach krzyżowo-biodrowych, jak i w kręgosłupie. Średnia zmiana we wskaźniku Berlin SI-joint oedema score względem wartości początkowych wyniosła -1,68 u pacjentów leczonych sekukinumabem w dawce 150 mg ($n=180$) w porównaniu z -0,39 u pacjentów otrzymujących placebo ($n=174$) ($p < 0,05$).

Dzieci i młodzież

Luszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży

Wykazano, że sekukinumab powoduje złagodzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat cierpiących

na łuszczycę plackowatą (patrz Tabele 11 i 13).

Ciężka postać łuszczycy plackowatej

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano w randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo i etanerceptem. W badaniu tym uczestniczyły dzieci i młodzież w wieku od 6 do <18 lat z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, definiowanej na podstawie wskaźnika PASI ≥ 20 , wyniku 4 w skali IGA mod 2011 oraz zajęcia $\geq 10\%$ powierzchni ciała, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. Około 43% pacjentów otrzymywało w przeszłości fototerapię, 53% otrzymywało w przeszłości konwencjonalne leczenie ogólne, 3% leki biologiczne, a u 9% pacjentów występowało jednocześnie łuszczycowe zapalenie stawów.

W 1. badaniu z łuszczycą u dzieci i młodzieży oceniano 162 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia małą dawką sekukinumabu (75 mg w przypadku masy ciała <50 kg lub 150 mg w przypadku masy ciała ≥ 50 kg), dużą dawką sekukinumabu (75 mg w przypadku masy ciała <25 kg, 150 mg w przypadku masy ciała ≥ 25 kg i <50 kg lub 300 mg w przypadku masy ciała ≥ 50 kg) lub placebo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawką podawaną co 4 tygodnie lub etanerceptem. Pacjenci przydzieleni losowo do leczenia etanerceptem otrzymywali dawkę 0,8 mg/kg mc. tygodniowo (maksymalnie do 50 mg). Rozkład pacjentów do poszczególnych grup w zależności od ich masy ciała i wieku w chwili randomizacji przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10 Rozkład pacjentów do poszczególnych grup w zależności od masy ciała i wieku w badaniu 1. z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą

Stratyfikacja randomizacji	Opis	Sekukinumab w małej dawce n=40	Sekukinumab w dużej dawce n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Łącznie N=162
Wiek	6-<12 lat	8	9	10	10	37
	≥ 12 -<18 lat	32	31	31	31	125
Masa ciała	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥ 25 -<50 kg	17	15	17	16	65
	≥ 50 kg	21	22	21	21	85

Pacjenci losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, u których w tygodniu 12. nie wystąpiła odpowiedź na leczenie zostali przeniesieni do grupy leczonej sekukinumabem w małej dawce lub w dużej dawce (w zależności od masy ciała, grupy) i otrzymywali lek badany w tygodniu 12., 13., 14. i 15., a następnie tę samą dawkę co 4 tygodnie począwszy od tygodnia 16. Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 oraz odpowiedź w skali IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) w tygodniu 12.

W 12-tygodniowym okresie kontrolowanym placebo skuteczność zarówno małej, jak i dużej dawki sekukinumabu była porównywalna w odniesieniu do równorzędnych głównych punktów końcowych. Szacunkowe ilorazy szans na korzyść obu dawek sekukinumabu były statystycznie znamienne zarówno w odniesieniu do odpowiedzi PASI 75, jak i odpowiedzi w skali IGA mod 2011 0 lub 1.

Wszyscy pacjenci byli poddani obserwacji pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa przez 52 tygodnie od przyjęcia pierwszej dawki. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedzi PASI 75 i w skali IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) wykazywał różnicę pomiędzy grupami leczonymi sekukinumabem a grupą otrzymującą placebo na pierwszej wizycie po rozpoczęciu leczenia w tygodniu 4., przy czym różnica ta stawała się bardziej wyraźna w tygodniu 12. Odpowiedź utrzymywała się przez cały 52-tygodniowy okres obserwacji (patrz Tabela 11). Poprawa odsetka pacjentów z odpowiedzią PASI 50, 90 100 oraz wskaźnik jakości życia dzieci (ang. Children’s Dermatology Life Quality Index, (CDLQI)) wyniki 0 lub 1 także utrzymywały się przez cały 52-tygodniowy okres obserwacji.

Ponadto, odsetki odpowiedzi PASI 75, IGA 0 lub 1, PASI 90 w tygodniach 12. i 52. w grupach

stosujących małą i dużą dawkę sekukinumabu były większe niż odsetki w grupie pacjentów leczonych etanerceptem (patrz Tabela 11).

Po upływie tygodnia 12. skuteczność zarówno małej, jak i dużej dawki sekukinumabu była porównywalna, jednak skuteczność dużej dawki była większa wśród pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg. Profile bezpieczeństwa małej dawki i dużej dawki były porównywalne i spójne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów dorosłych.

Tabela 11 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej u dzieci i młodzieży z ciężką postacią łuszczycy w tygodniach 12. i 52. (badanie 1. z łuszczycą u dzieci i młodzieży)*

Kryterium odpowiedzi	Porównanie leczenia	„leczenie badane”	„kontrola”	iloraz szans wartość szacunkowa (95% CI)	wartość p
	„leczenie badane” w por. z „kontrolą”	n**/m (%)	n**/m (%)		
W tygodniu 12.***					
PASI 75	sekukinumab w małej dawce w por. z placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	sekukinumab w dużej dawce w por. z placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	sekukinumab w małej dawce w por. z placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	sekukinumab w dużej dawce w por. z placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	sekukinumab w małej dawce w por. z placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	sekukinumab w dużej dawce w por. z placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
W tygodniu 52.					
PASI 75	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	sekukinumab w małej dawce w por. z etanerceptem	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	Sekukinumab w dużej dawce w por. z etanerceptem	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	

* brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi

** n odpowiada liczbie pacjentów z odpowiedzią, m = liczba pacjentów możliwych do oceny

*** wydłużone okienko wizyty w tygodniu 12.

Iloraz szans, 95% przedział ufności i wartość p obliczono według modelu dokładnej regresji logistycznej, w którym czynnikami były: grupa terapeutyczna, wyjściowa kategoria masy ciała i wyjściowa kategoria wiekowa

Większy odsetek dzieci i młodzieży leczonych sekukinumabem zgłosił poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, mierzonej jako wynik 0 lub 1 w skali CDLQI w porównaniu z placebo

w tygodniu 12. (mała dawka: 44,7%, duża dawka: 50%, placebo: 15%). W miarę upływu czasu do tygodnia 52. łącznie grupy obu dawek sekukinumabu były liczbowo większe niż grupa leczona etanerceptem (mała dawka 60,6%, duża dawka 66,7%, etanercept 44,4%).

Luszczyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Przewidywano skuteczność sekukinumabu w leczeniu umiarkowanej postaci łuszczyca plackowatej u dzieci i młodzieży w oparciu o skuteczność i związek pomiędzy odpowiedzią na leczenie a ekspozycją, jakie wykazano u pacjentów dorosłych z łuszczyca plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz biorąc pod uwagę podobieństwo przebiegu choroby, jej patofizjologię oraz wpływ leku na pacjentów dorosłych, dzieci i młodzież przy tym samym poziomie ekspozycji.

Ponadto, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano w otwartym, wielośrodkowym badaniu III fazy z dwiema grupami terapeutycznymi, prowadzonym w grupach równoległych, w którym uczestniczyły dzieci i młodzież w wieku od 6 do <18 lat z łuszczyca plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, definiowanym na podstawie wyniku PASI ≥ 12 , wyniku w skali IGA mod 2011 ≥ 3 i zajęcia $\geq 10\%$ powierzchni ciała, którzy spełniali kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

W badaniu 2. z łuszczyca u dzieci i młodzieży oceniono 84 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia małą dawką sekukinumabu (75 mg w przypadku masy ciała <50 kg lub 150 mg w przypadku masy ciała ≥ 50 kg) lub dużą dawką sekukinumabu (75 mg w przypadku masy ciała <25 kg, 150 mg w przypadku masy ciała ≥ 25 kg i <50 kg lub 300 mg w przypadku masy ciała ≥ 50 kg) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie taką samą dawką podawaną co 4 tygodnie. Rozkład pacjentów do poszczególnych grup w zależności od ich masy ciała i wieku w chwili randomizacji przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12 Rozkład pacjentów do poszczególnych grup w zależności od masy ciała i wieku w badaniu 2. z łuszczyca u dzieci i młodzieży

Podgrupy	Opis	Sekukinumab w małej dawce n=42	Sekukinumab w dużej dawce n=42	Łącznie N=84
Wiek	6-<12 lat	17	16	33
	≥ 12 -<18 lat	25	26	51
Masa ciała	<25 kg	4	4	8
	≥ 25 -<50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były odsetki pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 oraz odpowiedź w skali IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) w tygodniu 12.

Skuteczność zarówno małej, jak i dużej dawki sekukinumabu była porównywalna, wykazując statystycznie istotną poprawę w porównaniu z historyczną grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do równorzędnych głównych punktów końcowych. Szacunkowe prawdopodobieństwo a posteriori dotyczące pozytywnego efektu leczenia wyniosło 100%.

Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji pod kątem skuteczności przez co najmniej 24 tygodnie po pierwszym podaniu leku (patrz Tabela 13). Skuteczność (definiowana jako odpowiedź PASI 75 i IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” [0 lub 1]) obserwowano już podczas pierwszej wizyty po rozpoczęciu leczenia w tygodniu 2., a odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 i IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (0 lub 1) zwiększał się przez cały 24-tygodniowy okres obserwacji. Poprawę w zakresie PASI 90 i PASI 100 obserwowano także w tygodniu 12. i zwiększała się ona przez cały 24-tygodniowy okres obserwacji.

Po upływie tygodnia 12. skuteczność zarówno małej, jak i dużej dawki sekukinumabu była

porównywalna. Profile bezpieczeństwa małej dawki i dużej dawki były porównywalne i spójne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów dorosłych.

Tabela 13 Podsumowanie odpowiedzi klinicznej w łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w tygodniu 12. i 24. (badanie 2. z łuszczycą u dzieci i młodzieży)*

	Tydzień 12.		Tydzień 24.	
	Sekukinumab w małej dawce	Sekukinumab w dużej dawce	Sekukinumab w małej dawce	Sekukinumab w dużej dawce
Liczba pacjentów	42	42	42	42
Odpowiedź PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	40 (95,2%)	40 (95,2%)
Odpowiedź IGA mod 2011 „skóra czysta” lub „skóra prawie czysta” (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	37 (88,1%)	39 (92,9%)
Odpowiedź PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	37 (88,1%)	37 (88,1%)
Odpowiedź PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	28 (66,7%)	28 (66,7%)
* brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi				

Te wyniki uzyskane w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego potwierdziły wspomniane wyżej założenia dotyczące przewidywanej skuteczności, w oparciu o związek skuteczności i odpowiedzi na ekspozycję u dorosłych pacjentów.

W grupie małej dawki odpowiednio 50% i 70,7% pacjentów osiągnęło wynik 0 lub 1 w skali CDLQI w tygodniu 12. i 24. W grupie dużej dawki odpowiednio 61,9% i 60,5% pacjentów osiągnęło wynik 0 lub 1 w skali CDLQI w tygodniu 12. i 24.

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 w 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 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 ($C_{max,ss}$) 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.

Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu dawki 300 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce u pacjentów z łuszczycą plackowatą ekspozycja ogólnoustrojowa na sekukinumab była podobna do tej, jaką obserwowano wcześniej po podaniu dwóch wstrzyknięć po 150 mg.

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 lub nielineowość

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 wahaających 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.

Dzieci i młodzież

Łącznie w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży pacjentom z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w wieku od 6 do mniej niż 18 lat) podawano sekukinumab według schematu dawkowania zalecanego u dzieci i młodzieży. W tygodniu 24. u pacjentów ważących ≥ 25 i < 50 kg \pm SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wyniosło $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ (n=24) po 75 mg sekukinumabu u pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg średnie stężenie minimalne \pm wyniosło $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ (n=36). Średnie \pm SD minimalne stężenie w stanie stacjonarnym u pacjentów ważących < 25 kg (n=8) wyniosło $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ w tygodniu 24 po dawce 75 mg.

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 (osoby dorosłe lub dzieci i młodzież).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego 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 w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 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 automatyczną osłoną igły wykonaną z poliwęglanu.

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 ampułko-strzykawki oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 ampułkostrzykawek (3 opakowania po 2 sztuki).

Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Produkt leczniczy Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w szklanej strzykawce o pojemności 2,25 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 syntetycznego kauczuku poliizoprenowego w komplecie z automatyczną osłoną igły wykonaną z poliwęglanu.

Produkt leczniczy Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 ampułko-strzykawkę oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 ampułko-strzykawki (3 opakowania po 1).

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w jednorazowej ampułko-strzykawce stanowiącej część wstrzykiwacza o trójkątnym kształcie, wyposażonego w przezroczyste okienko i etykietę. Ampułko-strzykawka znajdująca się 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 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 wstrzykiwacze oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 wstrzykiwaczy (3 opakowania po 2 sztuki).

Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Produkt leczniczy Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w jednorazowej ampułko-strzykawce stanowiącej część wstrzykiwacza o kwadratowym kształcie, wyposażonego w przezroczyste okienko i etykietę. Ampułko-strzykawka znajdująca się wewnątrz wstrzykiwacza to szklana strzykawka o pojemności 2,25 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 syntetycznego kauczuku poliizoprenowego.

Produkt leczniczy Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 wstrzykiwacz oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 wstrzykiwacze (3 opakowania po 1).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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.

Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Produkt leczniczy Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w jednorazowej ampułko-strzykawce przeznaczonej do indywidualnego wykorzystania. Strzykawkę należy wyjąć z lodówki 30-45 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt osiągnął temperaturę pokojową.

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

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.

Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Produkt leczniczy Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w jednorazowym wstrzykiwaczu przeznaczonym do indywidualnego wykorzystania. Wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki 30-45 minut przed wstrzyknięciem, aby produkt osiągnął temperaturę pokojową.

Przed użyciem zaleca się dokładne obejrzenie ampułko-strzykawki lub 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

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/14/980/008-009

Cosentyx 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/14/980/004

EU/1/14/980/005

EU/1/14/980/007

Cosentyx 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/14/980/010-011

**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**

11/2020

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