

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cosentyx[®], 150 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: sekukinumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 150 mg sekukinumaba u 1 ml rastvora za injekciju.

Sekukinumab je rekombinantno potpuno humano monoklonsko antitelo proizvedeno u ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. *cinese hamster ovary*, CHO).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Rastvor je bistar i bezbojan do svetložut.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Plak psorijaza kod odraslih osoba

Lek Cosentyx je indikovano za lečenje umerene do teške plak psorijaze kod odraslih osoba koje su kandidati za sistemsku terapiju.

Pedijatrijska plak psorijaza

Lek Cosentyx je indikovano za lečenje umerene do teške plak psorijaze kod dece i adolescenata uzrasta od 6 godina koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (engl. *Hidradenitis suppurativa*, HS)

Lek Cosentyx je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog zapaljenja znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa /acne inversa*) kod odraslih osoba kod kojih odgovor na konvencionalno sistemsko lečenje nije bio odgovarajući (videti odeljak 5.1).

Psorijazni artritis

Lek Cosentyx, sam ili u kombinaciji sa metotreksatom (MTX), je indikovano za lečenje aktivnog psorijaznog artritisa kod odraslih pacijenata kada odgovor na prethodnu terapiju antireumatskim lekom koji modifikuje bolest (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije bio odgovarajući (videti odeljak 5.1).

Aksijalni spondiloartritis (axSpA)

Ankilozirajući spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)

Lek Cosentyx je indikovano za lečenje aktivnog ankilozirajućeg spondilitisa kod odraslih koji nisu imali adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

Lek Cosentyx je indikovano za lečenje aktivnog neradiografskog aksijalnog spondiloaritisa sa jasnim znacima inflamacije što se potvrđuje povećanim vrednostima *C-reaktivnog proteina (CRP)* i/ili pomoću snimka magnetnom rezonancom (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) prisutnog kod odraslih koji nisu imali adekvatan odgovor na nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL).

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Artritis povezan sa entezitisom (engl. enthesitis-related arthritis, ERA)

Lek Cosentyx, sam ili u kombinaciji sa metotreksatom (MTX) je indikovano za lečenje aktivnog artritisa povezanog sa entezitisom kod pacijenata uzrasta od 6 i više godina koji nemaju odgovarajući odgovor na konvencionalno lečenje ili ga ne podnose (videti odeljak 5.1).

Juvenilni psorijazni artritis (JPsA)

Lek Cosentyx, sam ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX) je indikovano za lečenje aktivnog juvenilnog psorijaznog artritisa kod pacijenata uzrasta od 6 i više godina, koji nemaju odgovarajući odgovor na konvencionalno lečenje ili ga ne podnose (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Cosentyx je namenjen za upotrebu koju vodi i nadgleda lekar sa iskustvom u postavljanju dijagnoze i lečenju bolesti za koje je lek Cosentyx indikovano.

Doziranje

Plak psorijaza kod odraslih

Preporučena doza je 300 mg sekukinumaba primenom supkutane injekcije sa početnim doziranjem u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja. Na osnovu kliničkog odgovora, doza održavanja od 300 mg svake 2 nedelje bi mogla da obezbedi dodatnu korist za pacijente telesne mase 90 kg ili više. Jedna doza od 300 mg se primenjuje kao jedna supkutana injekcija od 300 mg ili kao dve supkutane injekcije od 150 mg.

Pedijatrijska plak psorijaza (adolescenti i deca uzrasta od 6 godina)

Preporučena doza se određuje na osnovu telesne mase (Tabela 1) i primenjuje se supkutanom injekcijom sa početnim doziranjem u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja. Jedna doza od 75 mg se daje kao jedna supkutana injekcija od 75 mg. Jedna doza od 150 mg se daje kao jedna supkutana injekcija od 150 mg. Jedna doza od 300 mg se daje kao jedna supkutana injekcija od 300 mg ili kao dve supkutane injekcije od 150 mg.

Tabela 1 Preporučena doza za pedijatrijsku plak psorijazu

Telesna masa u vreme doziranja	Preporučena doza
< 25 kg	75 mg
25 do < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*može se povećati do 300 mg)

*Neki pacijenti bi mogli imati dodatne koristi od veće doze.

Doze od 150 mg i 300 mg rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu i napunjenom injekcionom penu nisu indicirane za primenu kod pedijatrijskih pacijenata mase < 50 kg. Lek Cosentyx može biti dostupan u drugim jačinama i/ili farmaceutskim oblicima shodno individualnim potrebama terapije.

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (HS)

Preporučena doza je 300 mg sekukinumaba supkutanom injekcijom sa početnim doziranjem u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja. Na osnovu kliničkog odgovora, doza održavanja se može povećati na 300 mg svake 2 nedelje. Jedna doza od 300 mg se daje kao jedna supkutana injekcija od 300 mg ili kao dve supkutane injekcije od 150 mg.

Psorijazni artritis

Za pacijente sa istovremenom umerenom do teškom plak psorijazom, molimo pogledajte preporuke za plak psorijazu kod odraslih.

Za pacijente koji nemaju adekvatan terapijski odgovor na anti-TNFalfa (engl. *inadequate responders*, IR), preporučena doza je 300 mg primenom supkutane injekcije, sa početnim doziranjem u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja. Jedna doza od 300 mg se primenjuje kao jedna supkutana injekcija od 300 mg ili kao dve supkutane injekcije od 150 mg.

Za ostale pacijente preporučena doza je 150 mg primenom supkutane injekcije sa početnim doziranjem u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja. U zavisnosti od kliničkog odgovora, doza se može povećati do 300 mg.

Aksijalni spondiloartritis (axSpA)

Ankilozirajući spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)

Preporučena doza je 150 mg primenom supkutane injekcije sa početnim doziranjem u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja. U zavisnosti od kliničkog odgovora, doza se može povećati do 300 mg.

Jedna doza od 300 mg se primenjuje kao jedna supkutana injekcija od 300 mg ili kao dve supkutane injekcije od 150 mg.

Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

Preporučena doza je 150 mg primenom supkutane injekcije sa početnim doziranjem u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Artritis povezan sa entezitisom (ERA) i juvenilni psorijazni artritis (JPsA)

Preporučena doza se zasniva na telesnoj masi (Tabela 2) i primenjuje se supkutanom injekcijom u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega sledi mesečna doza održavanja. Jedna doza od 75 mg se daje kao jedna supkutana injekcija od 75 mg. Jedna doza od 150 mg daje se kao jedna supkutana injekcija od 150 mg.

Tabela 2 Preporučena doza za juvenilni idiopatski artritis

Telesna masa u vreme doziranja	Preporučena doza
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Doze od 150 mg i 300 mg rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu i u napunjenom injekcionom penu nisu indicirane za primenu kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase < 50 kg.

Lek Cosentyx može biti dostupan u drugim jačinama i/ili farmaceutskim oblicima shodno individualnim potrebama terapije.

Za sve prethodno navedene indikacije, dostupni podaci ukazuju da se klinički odgovor obično postiže u toku 16 nedelja lečenja. Potrebno je razmotriti prekid lečenja kod pacijenata kod kojih nije postignut terapijski odgovor do 16. nedelje lečenja. Kod nekih pacijenata sa delimičnim početnim odgovorom može doći do naknadnog poboljšanja sa nastavkom terapije nakon 16. nedelje.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (starosti 65 godina i više godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Lek Cosentyx nije ispitivan u ovim grupama pacijenata. Nije moguće dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Cosentyx kod dece s plak psorijazom, ERA i JPsA oblicima juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), mlađe od 6 godina još uvek nisu utvrđene.

Bezbednost i efikasnost primene leka Cosentyx kod dece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama još uvek nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Cosentyx se primenjuje supkutanom injekcijom. Ukoliko je moguće, kao mesto primene injekcije treba izbegavati delove kože zahvaćene psorijaznim promenama. Pen se ne sme tresti.

Nakon odgovarajuće obuke o tehnici primene supkutanih injekcija, pacijenti mogu sami sebi da primenjuju lek Cosentyx ili im ga može primenjivati negovatelj ukoliko lekar proceni da je to prikladno. Ipak, lekar treba da obezbedi odgovarajuće praćenje pacijenta. Pacijente ili negovatelje treba uputiti da ubrizgaju celokupnu količinu leka Cosentyx u skladu sa uputstvima priloženim u uputstvu za pacijenta. Detaljna uputstva o primeni su data u uputstvu za pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Klinički značajna, aktivna infekcija, npr. aktivna tuberkuloza (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog leka.

Infekcije

Sekukinumab može da poveća rizik od infekcija. Nakon stavljanja leka u promet, uočene su ozbiljne infekcije kod pacijenata koji su primali sekukinumab. Potreban je oprez kada se razmatra primena sekukinumaba kod pacijenata sa hroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi.

Pacijente treba uputiti da potraže savet lekara u slučaju pojave znakova ili simptoma koji ukazuju na pojavu infekcije. Ukoliko se kod pacijenta razvije ozbiljna infekcija, potrebno je pacijenta pažljivo pratiti i sekukinumab ne bi trebalo primenjivati dok se infekcija ne izleči.

U kliničkim studijama, primećene su infekcije kod pacijenata koji su primali sekukinumab (videti odeljak 4.8). Većina njih su bile blage do umerene infekcije gornjih delova respiratornog trakta kao što je nazofaringitis i nisu zahtevale prekid lečenja.

Povezano sa mehanizmom dejstva sekukinumaba, u kliničkim studijama za psorijazu, mukokutane infekcije izazvane kandidom koje nisu bile ozbiljne su bile prijavljivane češće za sekukinumab nego za placebo (3,55 na 100 pacijent-godina za sekukinumab u dozi od 300 mg u odnosu na 1 na 100 pacijent-godina za placebo) (videti odeljak 4.8).

Tuberkuloza

Tuberkuloza (aktivna i/ili reaktivacija latentne tuberkuloze) je prijavljena kod pacijenata lečenih sekukinumabom. Pre početka terapije sekukinumabom pacijente treba ispitati u pogledu postojanja infekcije tuberkulozom. Sekukinumab se ne sme primenjivati kod pacijenata sa aktivnom tuberkulozom (vidite odeljak 4.3). Kod pacijenata sa latentnom tuberkulozom, treba razmotriti primenu anti-tuberkulozne terapije pre početka primene sekukinumaba u skladu sa kliničkim smernicama. Pacijente koji primaju sekukinumab treba pratiti zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze.

Inflamatorna bolest creva (uključujući Kronovu bolest i ulcerozni kolitis)

Prijavljeni su novi slučajevi ili pogoršanja inflamatorne bolesti creva kod pacijenata na terapiji sekukinumabom (videti odeljak 4.8). Ne preporučuje se primena sekukinumaba pacijentima sa inflamatornom bolešću creva. Ukoliko se kod pacijenta razviju znaci i simptomi inflamatorne bolesti creva ili dođe do pogoršanja prethodno postojeće inflamatorne bolesti creva, treba prekinuti upotrebu sekukinumaba i započeti odgovarajuću terapiju.

Reakcije preosetljivosti

Uočeni su retki slučajevi anafilaktičkih reakcija i angioedema kod pacijenata koji su primali sekukinumab. U slučaju pojave anafilaktičke reakcije, angioedema ili drugih ozbiljnih alergijskih reakcija, primenu sekukinumaba treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

Osobe osetljive na lateks

Poklopac igle leka Cosentyx, 150 mg, rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom penu, sadrži derivate prirodnog gumenog lateksa. Do danas nije pronađen prirodni gumeni lateks u poklopcu igle. Ipak, primena leka Cosentyx 150 mg rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom penu nije ispitivana kod osoba osetljivih na lateks, pa stoga postoji potencijalni rizik od reakcija preosetljivosti koji ne može u potpunosti da se isključi.

Vakcinacije

Žive vakcine ne treba davati istovremeno sa sekukinumabom.

Pacijenti koji primaju sekukinumab mogu istovremeno da prime inaktivisane ili nežive vakcine. U studiji, nakon primene vakcine protiv *meningokoka* ili inaktivisane vakcine protiv *gripa*, sličan udeo zdravih dobrovoljaca koji su primili 150 mg sekukinumaba i onih koji su primili placebo uspeo je da postigne odgovarajući imuni odgovor od najmanje četverostrukog povećanja titra antitela na *meningokoknu* vakcinu i vakcinu protiv *gripa*. Ovi podaci ukazuju da sekukinumab ne suprimira humoralni imuni odgovor na vakcine protiv *meningokoka* i *gripa*.

Pre započinjanja terapije lekom Cosentyx, preporuka je da se prvo završi imunizacija pedijatrijskih pacijenata svim potrebnim vakcinama prema važećim smernicama, u skladu sa njihovim uzrastom.

Istovremeno lečenje imunosupresivima

U studijama sprovedenim kod pacijenata sa psorijazom nije procenjivana efikasnost i bezbednost

sekukinumaba u kombinaciji sa imunosupresivima, uključujući biološku terapiju ili fototerapiju. Sekukinumab je primenjen istovremeno sa metotreksatom (MTX), sulfasalazinom i/ili kortikosteroidima u studijama sprovedenim kod pacijenata sa artritisom (uključujući pacijente sa psorijaznim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom). Potrebno je obratiti pažnju prilikom razmatranja istovremene primene drugih imunosupresiva i sekukinumaba (videti takođe odeljak 4.5).

Reaktivacija hepatitisa B

Kod pacijenata lečenih sekukinumabom može doći do reaktivacije virusa hepatitisa B. U skladu sa kliničkim smernicama za imunosupresive, treba razmotriti testiranje pacijenata na HBV infekciju pre početka lečenja sekukinumabom. Pacijenti sa utvrđenom pozitivnom serologijom na HBV treba pratiti zbog moguće pojave kliničke i laboratorijske znakove reaktivacije HBV tokom lečenja sekukinumabom. Ako dođe do reaktivacije HBV tokom lečenja sekukinumabom, treba razmotriti prekid terapije, a pacijente treba lečiti prema kliničkim smernicama.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive vakcine ne treba primenjivati istovremeno sa sekukinumabom (videti odeljak 4.4).

U studiji sprovedenoj kod odraslih ispitanika koji imaju plak psorijazu, nisu uočene interakcije između sekukinumaba i midazolama (CYP3A4 supstrata).

Nisu uočene interakcije prilikom istovremene primene sekukinumaba i metotreksata (MTX) i/ili kortikosteroida u studijama sprovedenim kod pacijenata sa artritisom (koja su uključivala pacijente sa psorijaznim artritisom i aksijalnim spondiloartritisom).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasne mere kontracepcije tokom lečenja i najmanje 20 nedelja nakon lečenja.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi sekukinumaba kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan uticaj u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje upotrebe leka Cosentyx tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se sekukinumab izlučuje u majčino mleko. Imunoglobulini se izlučuju u majčino mleko i nije poznato da li se sekukinumab sistemski resorbuje nakon gutanja. Zbog mogućih neželjenih reakcija sekukinumaba kod odojčadi, odluku o prekidu dojenja tokom lečenja i do 20 nedelja nakon lečenja ili o prekidu terapije lekom Cosentyx treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Uticaj sekukinumaba na plodnost kod ljudi nije procenjivan. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Cosentyx nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile infekcije gornjeg dela respiratornog trakta (17,1 %) (najčešće nazofaringitis, rinitis).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim studijama kao prijavljene nakon stavljanja leka u promet (Tabela 3) navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Unutar svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće reakcije navedene prve. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene prema opadajućoj ozbiljnosti. Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju definisana je na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Više od 20 000 pacijenata je bilo lečeno sekukinumabom u slepim i otvorenim kliničkim studijama za razne indikacije (plak psorijaza, psorijazni artritis, aksijalni spondiloartritis, gnojno zapaljenje znojnih žlezda i druga autoimunska stanja), što predstavlja izloženost 34 908 pacijent-godina. Od toga, više od 14 000 pacijenata je bilo izloženo sekukinumabu najmanje godinu dana. Bezbednosni profil sekukinumaba je konzistentan kod svih indikacija.

Tabela 3 Prikaz neželjenih reakcija zabeleženih u kliničkim studijama¹⁾ i iz iskustva nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	veoma često	infekcije gornjih delova respiratornog trakta
	često	oralni herpes
	povremeno	oralna kandidijaza
		zapaljenje spoljašnjeg uva
		infekcije donjeg dela respiratornog trakta
		tinea pedis
	nepoznato	mukokutana kandidijaza (uključujući ezofagealnu kandidijazu)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	povremeno	neutropenija
Poremećaji imunskog sistema	retko	anafilaktičke reakcije
		angioedem
Poremećaji nervnog sistema	često	glavobolja
Poremećaji oka	povremeno	konjunktivitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	rinoreja
Gastrointestinalni poremećaji	često	dijareja
		mučnina
	povremeno	zapaljenska bolest creva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	ekcem
		urtikarija
	povremeno	dishidrotični ekcem
	retko	eksfolijativni dermatitis ²⁾
		hipersenzitivni vaskulitis
	nepoznato	<i>pyoderma gangrenosum</i>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	umor

¹⁾ Placebom kontrolisane kliničke studije (faza III) kod pacijenata sa plak psorijazom, PsA, AS, nr-AxSpA i HS izloženih dozama od 300 mg, 150 mg, 75 mg ili placebo tokom 12 nedelja (psorijaza) ili 16 nedelja (PsA, AS, nr-axSpA i HS) lečenja
²⁾ Zabeleženi su slučajevi kod pacijenata sa dijagnozom psorijaze

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije

U placebom kontrolisanom periodu kliničkih studija sprovedenim kod pacijenata sa plak psorijazom (ukupno 1382 pacijenta na terapiji sekukinumabom i 694 pacijenta na placebo do 12 nedelja), infekcije su prijavljene kod 28,7% pacijenata na terapiji sekukinumabom u poređenju sa 18,9% pacijenata koji su primali placebo. Većina infekcija su bile blage do umerene infekcije gornjih delova respiratornog trakta koje nisu bile ozbiljne, kao što je nazofaringitis, zbog kojih nije bilo neophodno prekinuti lečenje. Zabeležen je povećan broj slučajeva mukozne ili kutane kandidijaze, u skladu sa mehanizmom dejstva, ali su ovi slučajevi bili blage ili umerene težine, nisu bili ozbiljni, odgovarali su na standardno lečenje i nije bilo potrebno prekidati lečenje. Ozbiljne infekcije su se pojavile kod 0,14% pacijenata na terapiji sekukinumabom i kod 0,3% pacijenata na placebo (videti odeljak 4.4).

Tokom celog perioda lečenja (ukupno 3430 pacijenata na terapiji sekukinumabom do 52 nedelje za većinu pacijenata), infekcije su prijavljene kod 47,5% pacijenata na terapiji sekukinumabom (0,9 po pacijent-godini praćenja). Ozbiljne infekcije su prijavljene kod 1,2% pacijenata na terapiji sekukinumabom (0,015 po pacijent-godini praćenja).

Stopa infekcija uočenih u kliničkim studijama sprovedenim kod pacijenata sa psorijaznim artritisom i aksijalnim spondiloartritisom (ankilozirajući spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) je bila slična onoj koja je uočena u studijama sprovedenim kod pacijenata sa psorijazom.

Pacijenti sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*) su podložniji infekcijama. U placebom kontrolisanom periodu kliničkih ispitivanja gnojnog zapaljenja znojnih žlezda (ukupno 721 pacijent lečen sekukinumabom i 363 pacijenta je primalo placebo do 16 nedelja), infekcije su bile brojnije u odnosu na one primećene u ispitivanjima pacijenata sa psorijazom (30,7% pacijenata lečenih sekukinumabom u poređenju sa 31,7% pacijenata koji su primali placebo). Većina njih nije bila ozbiljna, bila je blage ili umerene težine i nije zahtevala trajni ili privremeni prekid lečenja.

Neutropenija

U kliničkim studijama faze III sprovedenim kod pacijenata sa psorijazom, neutropenija je češće uočena tokom primene sekukinumaba nego kod placeba, ali je većina slučajeva bila blaga, prolazna i reverzibilna. Neutropenija $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE stepena 3) prijavljena je kod 18 od 3430 (0,5%) pacijenata na terapiji sekukinumabom, nezavisno od doze i bez vremenske povezanosti sa infekcijama u 15 od 18 slučajeva. Nije bilo prijavljenih slučajeva teže neutropenije. Infekcije koje nisu bile ozbiljne sa uobičajenim odgovorom na standardnu terapiju i koje nisu zahtevale prekid terapije sekukinumabom su prijavljene u preostala 3 slučaja.

Učestalost neutropenije kod pacijenata sa psorijaznim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom (ankilozirajući spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) i gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda je slična kao kod pacijenata sa psorijazom.

Prijavljeni su retki slučajevi neutropenije $< 0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE stepena 4).

Imunogenost

U kliničkim studijama sprovedenim kod pacijenata sa psorijazom, psorijaznim artritisom i aksijalnim spondiloartritisom (ankilozirajući spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) i gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, manje od 1% pacijenata na terapiji sekukinumabom je razvilo antitela na sekukinumab do 52. nedelje lečenja. Oko polovine antitela koja su se javila tokom terapije su bila neutrališuća, ali to nije bilo povezano sa gubitkom efikasnosti ili farmakokinetičkim nepravilnostima.

Pedijatrijska populacija

Neželjene reakcije kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 godina sa plak psorijazom

Bezbednost sekukinumaba procenjivana je u dve studije faze III kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom. Prva studija (pedijatrijska studija 1) je bila dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija sprovedena kod 162 pacijenta uzrasta od 6 do manje od 18 godina sa teškom plak psorijazom. Druga studija (pedijatrijska studija 2) je otvorena studija sprovedena kod 84 pacijenata uzrasta od 6 do manje od 18 godina s umerenom do teškom plak psorijazom. Bezbednosni profil prijavljen u te dve studije je bio u skladu sa bezbednosnim profilom prijavljenim kod odraslih pacijenata s plak psorijazom.

Neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata sa JIA

Bezbednost sekukinumaba je takođe procenjivana i u ispitivanju faze III na 86 pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom sa ERA i JPsA uzrasta od 2 do manje od 18 godina. Bezbednosni profil prijavljen u tom ispitivanju je bio u skladu sa bezbednosnim profilom prijavljenim kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Doze do 30 mg/kg (oko 2000 do 3000 mg) su bile primenjivane intravenski u kliničkim studijama bez dozno-zavisne toksičnosti. U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje pojave bilo kojih znakova ili simptoma neželjenih reakcija kod pacijenta i momentalno započinjanje odgovarajućeg simptomatskog lečenja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva; Inhibitori interleukina

ATC šifra: L04AC10

Mehanizam dejstva

Sekukinumab je potpuno humano IgG1/ κ monoklonsko antitelo koje se selektivno vezuje i neutrališe proinflammatory citokin interleukin 17A (IL-17A). Sekukinumab deluje tako što se usmerava na IL-17A i inhibira interakciju između njega i receptora za IL-17, koji je prisutan na različitim tipovima ćelija, uključujući keratinocyte. Kao rezultat, sekukinumab inhibira oslobađanje proinflammatory citokina, hemokina i medijatora oštećenja tkiva i smanjuje uticaj IL-17A na razvoj autoimunih i zapaljenskih bolesti. Klinički značajne količine sekukinumaba dolaze do kože i smanjuju lokalne indikatore zapaljenja. Direktna posledica lečenja sekukinumabom je smanjenje eritema, zadebljanja i ljuštenja prisutnih kod lezija plak psorijaze.

IL-17A je citokin koji se prirodno javlja i uključen je u normalne zapaljenske i imunske odgovore. IL-17A ima ključnu ulogu u patogenezi plak psorijaze, gnojnog zapaljenja znojnih žlezda, psorijaznog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa (ankilozirajući spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloarthritis) i koncentracija mu je povećana u koži sa lezijama za razliku od kože bez lezija kod pacijenata sa plak psorijazom i u sinovijalnom tkivu pacijenata sa psorijaznim artritisom. Koncentracija IL-17A je takođe povećana u lezijama uzrokovanim gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, a primećene su i povišene koncentracije IL-17A u serumu ovih pacijenata.

Učestalost ćelija koje proizvode IL-17 je takođe značajno veća u subhondrijalnoj koštanoj srži fasetnih zglobova pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom. Povećani broj limfocita koji proizvode IL-17A je takođe pronađen kod pacijenata sa neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom. Inhibicija IL-17A se pokazala efektivnom u terapiji ankilozirajućeg spondilitisa, čime je uspostavljena ključna uloga ovog citokina u aksijalnom spondiloartritisu.

Farmakodinamska dejstva

Koncentracije ukupnog IL-17A u serumu (slobodan i IL-17A vezan za sekukinumab) su u početku povećane kod pacijenata koji primaju sekukinumab. Nakon toga dolazi do sporog snižavanja usled smanjenog klirensa IL-17A koji je vezan za sekukinumab, što ukazuje da sekukinumab selektivno vezuje slobodan IL-17A, koji igra ključnu ulogu u patogenezi plak psorijaze.

U ispitivanju primene sekukinumaba, infiltrirani epidermalni neutrofili i različiti markeri povezani sa neutrofilima koji su povećani u kožnim lezijama kod pacijenata sa plak psorijazom su značajno smanjeni nakon jedne do dve nedelje lečenja.

Pokazano je da sekukinumab smanjuje (u toku 1 do 2 nedelje lečenja) vrednosti C-reaktivnog proteina, koji je marker zapaljenja.

Klinička efikasnost i bezbednost

Plak psorijaza kod odraslih

Efikasnost i bezbednost sekukinumaba su procenjivane u četiri randomizovane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije faze III kod pacijenata sa umerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Efikasnost i bezbednost primene sekukinumaba u dozama od 150 mg i 300 mg procenjivane su u odnosu ili na placebo ili na etanercept. Dodatno, jedna studija je procenjivala režim hroničnog lečenja u odnosu na režim „ponovnog lečenja po potrebi“ [SCULPTURE].

Od 2403 pacijenta koji su bili uključeni u placebom kontrolisane studije, 79% nije prethodno primalo biološku terapiju, kod 45% je lečenje nebiološkim lekovima bilo neuspešno, a kod 8% je lečenje biološkim lekovima bilo neuspešno (kod 6% je lečenje anti-TNF-om bilo neuspešno, a kod 2% je lečenje anti-p40 bilo neuspešno). Približno 15 do 25% pacijenata u III fazi studije je na početku studije imalo psorijazni artritis (PsA).

Studija 1 sprovedena kod pacijenata sa psorijazom (ERASURE) procenjivala je 738 pacijenata. Pacijenti randomizovani da primaju sekukinumab primali su doze od 150 mg ili 300 mg u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svakog meseca. Studija 2 sprovedena kod pacijenata sa psorijazom (FIXTURE) je procenjivala 1306 pacijenata. Pacijenti randomizovani da primaju sekukinumab primali su doze od 150 mg ili 300 mg u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svakog meseca. Pacijenti randomizovani da primaju etanercept su primali dozu od 50 mg dva puta nedeljno tokom 12 nedelja, nakon čega su primali 50 mg svake nedelje. I u studiji 1 i u studiji 2, pacijenti randomizovani na placebo kod kojih nije postignut terapijski odgovor u 12. nedelji su prevođeni na sekukinumab (ili 150 mg ili 300 mg) u 12, 13, 14. i 15. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svakog meseca počevši od 16. nedelje. Svi pacijenti su praćeni do 52. nedelje nakon prve primene ispitivane terapije.

Studija 3 sprovedena kod pacijenata sa psorijazom (FEATURE) je procenjivala 177 pacijenata uz korišćenje napunjenog injekcionog šprica u poređenju sa placebom nakon 12 nedelja lečenja radi procene efikasnosti, podnošljivosti i mogućnosti samostalne primene sekukinumaba pomoću napunjenog injekcionog šprica. Studija 4 sprovedena kod pacijenata sa psorijazom (JUNCTURE) je procenjivala 182 pacijenata uz korišćenje napunjenog injekcionog pena u poređenju sa placebom nakon 12 nedelja lečenja radi procene bezbednosti, podnošljivosti i mogućnosti samostalne primene sekukinumaba pomoću napunjenog injekcionog pena. I u studiji 3 i u studiji 4, pacijenti randomizovani da primaju sekukinumab primali su doze od 150 mg ili 300 mg u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svakog meseca. Pacijenti su takođe randomizovani da primaju placebo u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji nakon čega je sledila ista doza svakog meseca.

Studija 5 sprovedena kod pacijenata sa psorijazom (SCULPTURE) je procenjivala 966 pacijenata. Svi pacijenti

su primali sekukinumab u dozi 150 mg ili 300 mg u 0, 1, 2, 3, 4, 8. i 12. nedelji i zatim su bili randomizovani ili na režim održavanja u istoj dozi svakog meseca počevši od 12. nedelje ili na režim „ponovnog lečenja po potrebi“ istom dozom. Pacijenti randomizovani na „ponovno lečenje po potrebi“ nisu postigli odgovarajuće održavanje odgovora i zbog toga se preporučuje fiksni mesečni režim održavanja.

Ko-primarni parametar praćenja efikasnosti u placebo i aktivno kontrolisanim studijama su bili procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor i IGA mod 2011 odgovor „čista“ ili „gotovo čista“ u poređenju sa placebom u 12. nedelji (videti tabele 4 i 5). Doza od 300 mg je omogućila poboljšano čišćenje kože, posebno za „čistu“ ili „gotovo čistu“ kožu kao parametar praćenja efikasnosti, tj. odgovore PASI 90, PASI 100 i IGA mod 2011 0 ili 1 u svim studijama, pri čemu su najbolji efekti uočeni u 16. nedelji, pa se zbog toga preporučuje ova doza.

Tabela 4 Sažetak kliničkih odgovora PASI 50/75/90/100 i IGA* mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ u Studijama 1, 2, 3 i 4 sprovedenim kod pacijenata sa psorijazom (ERASURE, FEATURE i JUNCTURE)

	12. nedelja			16. nedelja		52. nedelja	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Studija 1							
Broj pacijenata	246	244	245	244	245	244	245
Odgovor PASI 50 n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
Odgovor PASI 75 n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
Odgovor PASI 90 n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
Odgovor PASI 100 n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)**	160 (65,3%)**	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
Studija 3							
Broj pacijenata	59	59	58	-	-	-	-
Odgovor PASI 50 n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
Odgovor PASI 75 n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
Odgovor PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
Odgovor PASI 100 n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-
Studija 4							
Broj pacijenata	61	60	60	-	-	-	-
Odgovor PASI 50 n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
Odgovor PASI 75 n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
Odgovor PASI 90 n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
Odgovor PASI 100 n(%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

* IGA mod 2011 je skala od 5 kategorija koja uključuje ocene „0 = čista“, „1 = gotovo čista“, „2 = blaga“, „3 = umerena“ ili „4 = teška“ i označava ukupnu procenu težine psorijaze od strane lekara sa fokusom na zadebljanja, eritem i ljuštenje. Uspeh lečenja „čista“ ili „gotovo čista“ značio je da nema znakova psorijaze ili normalnu do ružičastu boju lezija, bez zadebljanja plaka i bez ili sa minimalnim fokalnim ljuštenjem.

** p vrednosti u odnosu na placebo i prilagođeno za mnogostrukost: $p < 0,0001$.

Tabela 5 Sažetak kliničkih odgovora u Studiji 2 sa psorijazom (FIXTURE)

		12. nedelja				16. nedelja			52. nedelja		
		Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Broj pacijenata		324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Odgovor PASI 50 n (%)	50	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%)
Odgovor PASI 75 n (%)	75	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%)
Odgovor PASI 90 n (%)	90	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%)
Odgovor PASI 100 n (%)	100	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%)
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ 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%)

** p vrednosti u odnosu na etanercept: p=0,0250

U dodatnoj studiji sa psorijazom (CLEAR) procenjavano je 676 pacijenata. Primena sekukinumaba u dozi od 300 mg je postigla primarne i sekundarne parametre praćenja pokazujući superiornost u odnosu na ustekinumab na osnovu odgovora PASI 90 u 16. nedelji (primarni parametar praćenja), brzine pojave odgovora PASI 75 u 4. nedelji i dugoročni odgovor PASI 90 u 52. nedelji. Veća efikasnost za sekukinumab u poređenju sa ustekinumabom za parametre PASI 75/90/100 i IGA mod 2011 odgovor 0 ili 1 („čista“ ili „skoro čista“) je rano uočena i trajala je do 52. nedelje. (Tabela 6).

Tabela 6 Sažetak kliničkog odgovora u CLEAR studiji

		4. nedelja		16. nedelja		52. nedelja	
		sekukinumab 300 mg	ustekinumab*	sekukinumab 300 mg	ustekinumab*	sekukinumab 300 mg	ustekinumab*
Broj pacijenata		334	335	334	335	334	335
Odgovor PASI 75 n (%)		166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Odgovor PASI 90 n (%)		70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Odgovor PASI 100 n (%)		14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „skoro čista“ n (%)		128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* pacijenti na terapiji sekukinumabom primili su doze od 300 mg u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega su primili iste doze na svake 4 nedelje do 52. nedelje. Pacijenti na terapiji ustekinumabom primili su 45 mg ili 90 mg u 0. i 4. nedelji, zatim na svakih 12 nedelja do 52. nedelje (doziranje po telesnoj masi prema odobrenom doziranju)

** p vrednosti u odnosu na ustekinumab: p<0,0001 za primarni parametar praćenja PASI 90 u 16. nedelji i sekundarni parametar praćenja PASI 75 u 4. nedelji

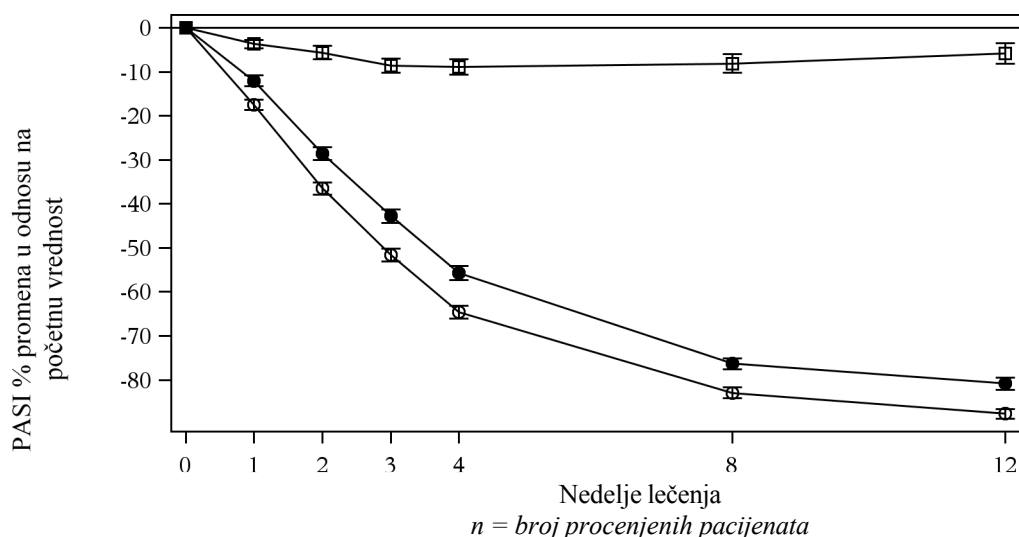
*** p vrednosti u odnosu na ustekinumab: p=0,0001 za sekundarni parametar praćenja PASI 90 u 52. nedelji

Sekukinumab je bio efikasan kod pacijenata koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju, koji nisu primali biološku terapiju, kao i kod pacijenata koji su bili izloženi biološkoj/anti-TNF terapiji i kod kojih je biološka/anti-TNF terapija bila neuspešna. Poboljšanja odgovora PASI 75 kod pacijenata sa istovremenim psorijaznim artritisom na početku su bila slična onima u ukupnoj populaciji sa plak psorijazom.

Primena sekukinumaba je bila povezana sa brzim nastupanjem dejstva uz sniženje od 50% srednje vrednosti odgovora PASI do 3. nedelje za dozu od 300 mg.

Slika 1 Vremenski tok procentualne promene srednje vrednosti PASI u odnosu na početnu

vrednost u Studiji 1 (ERASURE)



- sekukinumab 150 mg (n=243) ○ sekukinumab 300 mg (n=245) □ Placebo (n=245)

Posebne lokacije/oblici plak psorijaze

U dve dodatne placebo kontrolisane studije, poboljšanje je uočeno i u psorijazi noktiju (TRANSFIGURE, 198 pacijenata) i u palmoplantarnoj plak psorijazi (GESTURE, 205 pacijenata). U TRANSFIGURE studiji, sekukinumab je bio superioran u odnosu na placebo u 16. nedelji (46,1% za dozu od 300 mg, 38,4% za dozu od 150 mg i 11,7% za placebo) što je procenjeno značajnim poboljšanjem u odnosu na početnu vrednost prema indeksu težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPI %). U GESTURE studiji, sekukinumab je bio superioran u odnosu na placebo u 16. nedelji (33,3% za dozu od 300 mg, 22,1% za dozu od 150 mg, i 1,5% za placebo) što je procenjeno značajnim poboljšanjem ppIGA 0 ili 1 odgovora ("čista" ili "skoro čista") za pacijente sa umerenom do teškom palmoplantarnom plak psorijazom.

Placebom kontrolisana studija procenjivala je 102 pacijenta sa umerenom do teškom psorijazom vlasišta glave, definisanom Indeksom ozbiljnosti psorijaze skalpa (engl. *Psoriasis Scalp Severity Index*, PSSI) ≥ 12 , IGA mod 2011 skalp samo skorom 3 ili većim i najmanje 30% površine vlasišta glave da je zahvaćeno. Sekukinumab u dozi od 300 mg bio je superioran u odnosu na placebo u 12. nedelji, prema proceni sa značajnim poboljšanjem u odnosu na početak u oba odgovora PSSI 90 (52,9% u odnosu na 2,0%) i IGA mod 2011 odgovor samo vlasišta glave 0 ili 1 (56,9% u odnosu na 5,9%). Poboljšanje kod oba parametra praćenja je održano za sekukinumab kod pacijenata koji su nastavili terapiju do 24. nedelje.

Kvalitet života/ishodi koje su prijavili pacijenti

Statistički značajna poboljšanja u 12. nedelji (Studije 1-4) u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebo su pokazane DLQI indeksom (Dermatološki indeks kvaliteta života, engl. *Dermatology Life Quality Index*). Srednja smanjenja (poboljšanja) u DLQI u odnosu na početne vrednosti su bila u rasponu između -10,4 i -11,6 sa sekukinumabom u dozi od 300 mg, od -7,7 do -10,1 sa sekukinumabom u dozi od 150 mg u odnosu na -1,1 do -1,9 za placebo u 12. nedelji. Ova poboljšanja su se održala tokom 52 nedelje (Studija 1 i 2).

Četrdeset procenata učesnika u Studiji 1 i 2 su popunili Dnevnik simptoma psorijaze (Psoriasis Symptom Diary®). Za učesnike koji su popunili dnevnik u svakoj od ovih studija, pokazana su statistički značajna

poboljšanja u 12. nedelji u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebo u znakovima i simptomima svraba, bola i ljuštenja koje su prijavili pacijenti.

Statistički značajna poboljšanja u 4. nedelji u odnosu na početne vrednosti kod pacijenata lečenih sekukinumabom u poređenju sa pacijentima lečenim ustekinumabom (CLEAR) pokazana su DLQI indeksom i ova poboljšanja su se održala do 52. nedelje.

Statistički značajna poboljšanja simptoma i znakova svraba, bola i perutanja koje su prijavljivali pacijenti u

16. nedelji i 52. nedelji (CLEAR) pokazana su Dnevnikom Simptoma Psorijaze (engl. *Psoriasis Symptom Diary*[®]) kod pacijenata lečenih sekukinumabom u poređenju sa pacijentima lečenih ustekinumabom.

Statistički značajna poboljšanja (smanjenja) u 12. nedelji u odnosu na početne vrednosti u studijama psorijaze skalpa pokazana su za simptome i znakove svraba skalpa, bola i perutanja koje su prijavljivali pacijenti u poređenju sa placebom.

Fleksibilnost doziranja kod plak psorijaze

Randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična studija je procenjivala dva režima doziranja doze održavanja (300 mg svake 2 nedelje [Q2W] i 300 mg svake 4 nedelje [Q4W]), primenjene pomoću doze od 150 mg napunjenog injekcionog šprica kod 331 pacijenta telesne mase ≥ 90 kg sa umerenom do teškom plak psorijazom. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 kako sledi:

- sekukinumab u dozi od 300 mg u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svake 2 nedelje (Q2W) do 52. nedelje (n=165).
- sekukinumab u dozi od 300 mg u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svake 4 nedelje (Q4W) do 16. nedelje (n=166).
 - Pacijenti randomizovani na primanje sekukinumaba u dozi od 300 mg Q4W koji su imali odgovor PASI 90 u 16. nedelji su nastavili da primaju isti režim doziranja do 52. nedelje. Pacijenti randomizovani na primanje sekukinumaba u dozi od 300 mg Q4W koji nisu imali odgovor PASI 90 u 16. nedelji su ili nastavili da primaju isti režim doziranja, ili su bili preraspodeljeni na primanje sekukinumaba u dozi od 300 mg Q2W do 52. nedelje.

Sveukupno, procenat odgovora u pogledu efikasnosti u grupi lečenoj svake 2 nedelje je bio viši nego u grupi lečenoj svake 4 nedelje (Tabela 7).

Tabela 7 Sažetak kliničkog odgovora u ispitivanju fleksibilnosti doziranja kod plak psorijaze*

	16. nedelja		52. nedelja	
	sekukinumab 300 mg Q2W	sekukinumab 300 mg Q4W	sekukinumab 300 mg Q2W	sekukinumab 300 mg Q4W ¹
Broj pacijenata	165	166	165	83
Odgovor PASI 90 n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ n (%)	122 (74,2%) ²	109 (65,9%) ²	125 (75,9%)	46 (55,6%)
* Višestruka imputacija ¹ 300 mg Q4W: pacijenti kontinuirano lečeni dozom od 300 mg Q4W bez obzira na status odgovora PASI 90 u 16. nedelji; 43 pacijenta su imala odgovor PASI 90 u 16. nedelji i 40 pacijenata nije imalo odgovor PASI 90 u 16. nedelji ** Jednostrana p vrednost = 0,0003 za meru primarnog parametra praćenja PASI 90 u 16. nedelji ² Nije statistički značajno				

Kod pacijenata koji nisu imali odgovor PASI 90 u 16. nedelji, a kojima je povećana doza na sekukinumab 300 mg Q2W, procenat odgovora PASI 90 je bio bolji u odnosu na one koji su ostali na režimu doziranja sekukinumab 300 mg Q4W, dok je procenat odgovora IGA mod 2011 0/1 ostao stabilan tokom vremena u obe terapijske grupe.

Bezbednosni profili dva režima doziranja, lek Cosentyx u dozi 300 mg primenjen svake 4 nedelje i lek Cosentyx u dozi 300 mg primenjen svake 2 nedelje, kod pacijenata telesne mase ≥ 90 kg su bili uporedivi i konzistentni sa bezbednosnim profilom prijavljenim kod pacijenata sa psorijazom.

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa, HS)

Bezbednost i efikasnost sekukinumaba su procenjivani kod 1084 pacijenta u dve randomizovane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije faze III kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim gnojnim

zapaljenjem znojnih žlezda koji su bili kandidati za biološku terapiju. Bilo je potrebno da, pacijenti na početku ispitivanja imaju najmanje pet zapaljenskih lezija koje zahvataju najmanje dva anatomska područja. U HS studiji 1 (SUNSHINE), 4,6% pacijenata je imalo *Hurley*-stadijum I, 61,4% *Hurley*-stadijum II i 34,0% *Hurley*-stadijum III, a u HS studiji 2 (SUNRISE), 2,8% pacijenata je imalo *Hurley*-stadijum I, 56,7% *Hurley*-stadijum II i 40,5% *Hurley*-stadijum III. Procenat pacijenata sa telesnom masom ≥ 90 kg bio je 54,7% SUNSHINE i 50,8% u SUNRISE studiji. Pacijenti u ovim ispitivanjima su imali dijagnozu umerenog do teškog gnojnog zapaljenja znojnih žlezda u proseku 7,3 godine i 56,3% učesnika u ispitivanjima su bile žene.

U HS studiji 1, 23,8% pacijenata je bilo prethodno lečeno biološkom terapijom, a u HS studiji 2, 23,2%. U HS studiji 1, 82,3% pacijenata je prethodno lečeno sistemskim antibiotikom, odnosno 83,6% u HS studiji 2.

HS studija 1 je procenjivala 541 pacijenta, a HS studija 2 543 pacijenta, od kojih je 12,8%, odnosno 10,7% istovremeno primalo stabilnu dozu antibiotika. U oba ispitivanja, pacijenti koji su bili randomizovani na sekukinumab su primali dozu od 300 mg supkutano u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega je usledila doza od 300 mg svake 2 nedelje (Q2W) ili svake 4 nedelje (Q4W). U 16. nedelji, pacijenti koji su bili randomizovani na primanje placeba su prešli na sekukinumab u dozi od 300 mg u 16, 17, 18, 19. i 20. nedelji, nakon čega je usledio ili sekukinumab u dozi od 300 mg Q2W ili sekukinumab u dozi od 300 mg Q4W.

Mera primarnog ishoda u oba ispitivanja je bio procenat pacijenata koji su postigli klinički odgovor na gnojno zapaljenje znojnih žlezda (engl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR), definisan kao smanjenje broja apscesa i inflamatornih nodula za najmanje 50%, bez povećanja broja apscesa i/ili bez povećanja broja drenirajućih fistula u odnosu na početnu vrednost (HiSCR50) u 16. nedelji. Smanjenje bola na koži uzrokovanog gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, procenjivalo se kao mera sekundarnog parametra praćenja na objedinjenim podacima HS studije 1 i HS studije 2, upotrebom brojčane lestvice ocenjivanja (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) kod pacijenata koji su pri uključivanju u studiju imali početni rezultat od 3 ili više.

U HS studiji 1 i HS studiji 2, veći procenat pacijenata lečenih sekukinumabom u dozi od 300 mg Q2W je u 16. nedelji postigao je odgovor HiSCR50 sa smanjenjem broja apscesa i inflamatornih nodula (AN) u poređenju sa placebom. U HS studiji 2, razlika između odgovora HiSCR50 i broja AN-a je uočena i pri režimu doziranja sekukinumaba u dozi od 300 mg Q4W. U grupi koja je primala sekukinumab u dozi od 300 mg Q2W u HS studiji 1 i u grupi koja je primala sekukinumab u dozi od 300 mg Q4W u HS studiji 2, niži procenat pacijenata je imao pogoršanje bolesti u poređenju sa placebom do 16. nedelje. Veći procenat pacijenata lečenih sekukinumabom u dozi od 300 mg Q2W (objedinjeni podaci) je u 16. nedelji doživeo klinički relevantno smanjenje bola kože uzrokovanog gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*) u poređenju sa placebom. (Tabela 8).

Tabela 8 **Klinički odgovor u HS studiji 1 i HS studiji 2 u 16. nedelji¹**

	HS studija 1			HS studija 2		
	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
Broj randomizovanih pacijenata	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, n (%)	61 (33,7)	75 (41,8)	82 (45,0*)	57 (31,2)	83 (46,1*)	76 (42,3*)

Broj AN-a, srednja vrednost % promene od početne vrednosti	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Pogoršanje bolesti, n (%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
	Objedinjeni podaci (HS studija 1 i HS studija 2)					
	Placebo		300 mg Q4W		300 mg Q2W	
Broj pacijenata sa NRS ≥ 3 na početku	251		252		266	
Smanjenje bola kože $\geq 30\%$, odgovor NRS30, n (%)	58 (23,0)		84 (33,5)		97 (36,6*)	
¹ Za rukovanje podacima koji nedostaju koristila se višestruka imputacija n: Zaokruženi prosečni broj ispitanika s odgovorima u 100 imputacija *Statistički značajno naspram placeba na osnovu unapred definisane hijerarhije sa ukupnim alfa=0,05 AN: apsces i zapaljenski noduli; HiSCR: klinički odgovor gnojnog zapaljenja znojnih žlezda <i>Hidradenitis suppurativa</i> ; NRS: brojčana lestvica ocenjivanja						

U oba ispitivanja, delovanje sekukinumaba je nastupilo već u 2. nedelji, delovanje se progresivno povećavalo do 16. nedelje i bilo je održano do 52. nedelje.

Poboljšanja su primećena za meru primarnog ishoda i ključne mere sekundarnog ishoda kod pacijenata sa HS nezvezano za prethodno ili istovremeno lečenje antibioticima.

Odgovori HiSCR50 su se poboljšali u 16. nedelji i u kod pacijenata koji nisu prethodno primali biološku terapiju i kod onih koji su joj bili izloženi.

U poređenju sa placebom, u 16. nedelji su dokazana veća poboljšanja kvaliteta života merena Dermatološkim indeksom kvaliteta života.

Psorijazni artritis

Bezbednost i efikasnost sekukinumaba su procenjivane kod 1999 pacijenata u tri randomizovane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije faze III kod pacijenata sa aktivnim psorijaznim artritisom (≥ 3 otečena i ≥ 3 osetljiva zglobova) uprkos lečenju nesteroidnim antiinflamatorima (NSAIL), kortikosteroidima i anti-reumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD). Pacijenti sa svim podtipovima PsA su bili uključeni u ove studije, uključujući poliartrikularni artritis bez dokaza o reumatoidnim čvorovima, spondilitis sa perifernim artritisom, asimetrični periferni artritis, zahvaćenost distalnih interfalangealnih zglobova i artritis mutilans. Pacijenti u ovim studijama su imali dijagnozu PsA najmanje pet godina. Većina pacijenata je takođe imala aktivne psorijazne kožne lezije ili zabeleženu psorijazu u anamnezi. Preko 61%, odnosno 42% pacijenata sa PsA su na početku imali entezitis odnosno daktilitis. U svim studijama, primarni parametar praćenja efikasnosti je bio ACR 20 (Američki koledž za reumatologiju, engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Za studiju 1 sa psorijaznim artritisom (PsA studija 1) i Studiju 2 sa psorijaznim artritisom (PsA studija 2), primarni parametar praćenja efikasnosti bio je u 24-oj nedelji. Za studiju 3 sa psorijaznim artritisom (PsA studija 3) primarni parametar praćenja efikasnosti bio je u 16-oj nedelji sa sekundarnim parametrom praćenja efikasnosti, promena modifikovanog ukupnog Šarp skora (mTSS) u odnosu na početnu vrednost, u 24-oj nedelji.

U PsA studiji 1, PsA studiji 2 i PsA studiji 3, 29%, 35% odnosno 30% pacijenata su prethodno lečeni anti-TNFalfa lekovima i prekinuli su terapiju anti-TNFalfa lekovima ili zbog nedostatka efikasnosti ili zbog intolerancije (pacijenti sa neadekvatnim terapijskim odgovorom na anti-TNFalfa, odnosno anti-TNFalfa-IR pacijenti).

PsA studija 1 (FUTURE 1) procenjivala je 606 pacijenata, od kojih je 60,7% istovremeno primalo MTX. Pacijenti randomizovani da primaju sekukinumab su primali 10 mg/kg intravenski u 0, 2. i 4. nedelji, nakon čega su dobijali 75 mg ili 150 mg supkutano svakog meseca počevši od 8. nedelje. Pacijenti randomizovani na

placebo kod kojih nije postignut terapijski odgovor u 16. nedelji (ranija primena sekukinumaba) i ostali pacijenti na placebo u 24. nedelji su prevedeni da primaju sekukinumab (bilo 75 mg ili 150 mg supkutano) nakon čega su dobijali istu dozu svakog meseca.

PsA studija 2 (FUTURE 2) je procenjivala 397 pacijenata, od kojih je 46,6% istovremeno primalo MTX. Pacijenti randomizovani da primaju sekukinumab su primali 75 mg, 150 mg ili 300 mg supkutano u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega su dobijali istu dozu svakog meseca. Pacijenti randomizovani da primaju placebo kod kojih nije postignut terapijski odgovor u 16. nedelji (rana primena sekukinumaba radi uklanjanja simptoma) su prevedeni da primaju sekukinumab (150 mg ili 300 mg supkutano) u 16. nedelji, nakon čega su primali istu dozu svakog meseca. Pacijenti randomizovani na placebo kod kojih nije postignut terapijski odgovor u 16. nedelji, u 24. nedelji su prevedeni da primaju sekukinumab (150 mg ili 300 mg supkutano) nakon čega su primali istu dozu svakog meseca.

PsA studija 3 (FUTURE 5) je procenjivala 996 pacijenata, od kojih je 50,1% istovremeno primalo MTX. Pacijenti koji su bili randomizovani da primaju sekukinumab su primali 150 mg, 300 mg ili placebo supkutano u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega su dobijali istu dozu svakoga meseca, ili jednom mesečno injekciju sekukinumaba 150 mg (bez početnog nedeljnog doziranja). Pacijenti randomizovani da primaju placebo kod kojih nije postignut terapijski odgovor u 16. nedelji (rana primena sekukinumaba radi uklanjanja simptoma) su prevedeni da primaju sekukinumab (ili 150 mg ili 300 mg supkutano) u 16. nedelji, nakon čega su primali istu dozu svakog meseca. Pacijenti randomizovani na placebo kod kojih nije postignut terapijski odgovor u 16. nedelji, u 24. nedelji su prevedeni da primaju sekukinumab (ili 150 mg ili 300 mg supkutano) nakon čega su primali istu dozu svakog meseca.

Znaci i simptomi

Terapija sekukinumabom ima za rezultat značajno poboljšanje u merama aktivnosti bolesti u poređenju sa placebo u 16. i 24. nedelji (videti Tabelu 9).

Tabela 9 Klinički odgovor u PsA studiji 2 i PsA studiji 3 u 16. nedelji i u 24. nedelji

	PsA studija 2			PsA studija 3		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Broj randomizovanih pacijenata	98	100	100	332	220	222
ACR20 odgovor n (%)						
16. nedelja	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91 [◇] (27,4%)	122 [◇] (55,5%***)	139 [◇] (62,6%***)
24. nedelja	15 [◇] (15,3%)	51 [◇] (51,0%***)	54 [◇] (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
ACR50 odgovor n (%)						
16. nedelja	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
24. nedelja	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
ACR70 odgovor n (%)						
16. nedelja	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
24. nedelja	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)
DAS28-CRP						
16. nedelja	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
24. nedelja	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***

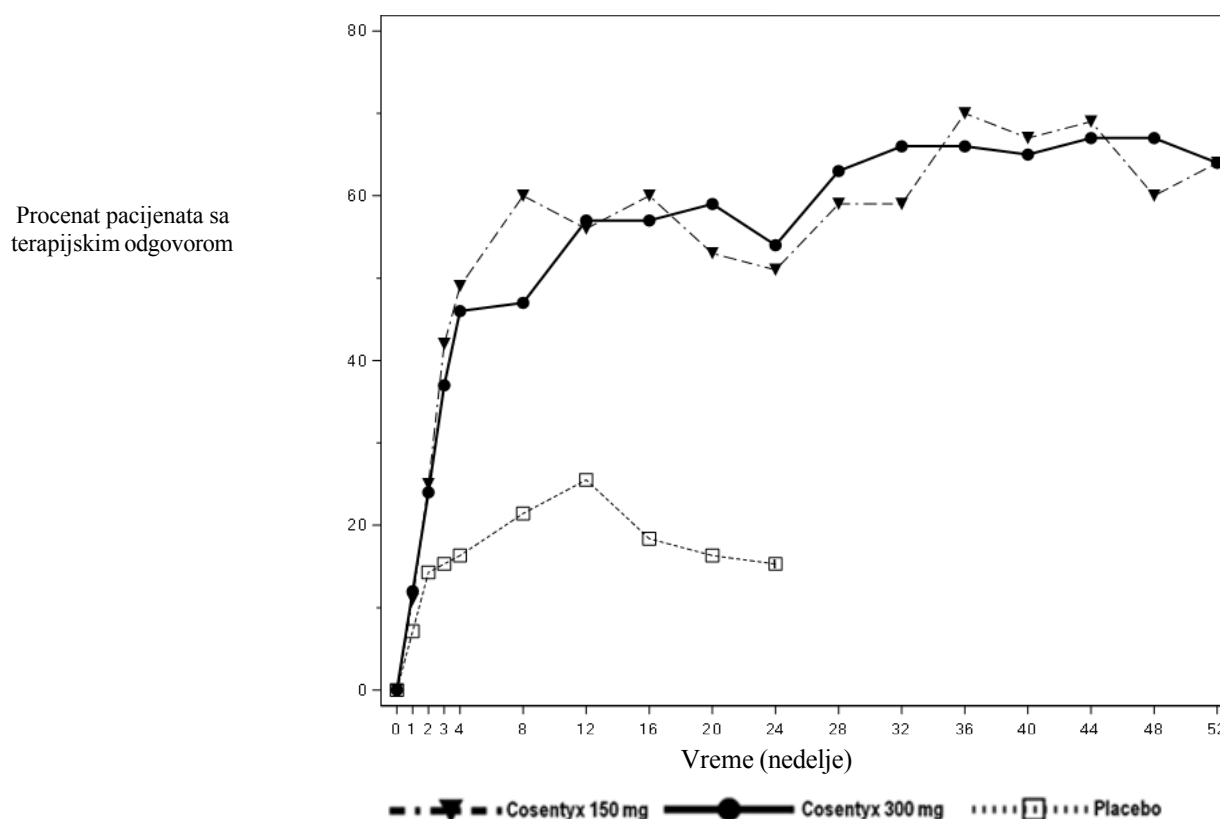
Broj pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA zahvaćenosti kože psorijazom na početku	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
PASI 75 odgovor n (%)						
16. nedelja	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
24. nedelja	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
PASI 90 odgovor n (%)						
16. nedelja	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
24. nedelja	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
Povlačenje daktilisa n (%) †						
16. nedelja	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
24. nedelja	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)
Povlačenje entezitisa n (%) ‡						
16. nedelja	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
24. nedelja	14 (21,5%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**)	66 (34,4%)	77 (54,6%***)	86 (61,4%***)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; u odnosu na placebo
Sve p-vrednosti su prilagođene za višestruka testiranja na osnovu unapred definisane hijerarhije, u 24. nedelji za PsA studiju 2, osim za ACR70, daktilitis i entezitis, koji su bili eksploratorni parametri praćenja, i za sve parametre praćenja u 16. nedelji.
Sve p-vrednosti su prilagođene za višestruka testiranja na osnovu unapred definisane hijerarhije, u 16. nedelji za PsA studiju 3, osim za ACR70 koji je bio eksploratorni parametar praćenja, i za sve parametre praćenja u 24. nedelji.
Imputacija pacijenata bez terapijskog odgovora je upotrebljena za binarni parametar praćenja koji nedostaje.
ACR: Američki koledž za reumatologiju; PASI: Indeks zahvaćenosti kože psorijazom i težine psorijaze, engl. *Psoriasis Area and Severity Index*; DAS: indeks aktivnosti bolesti, engl. *Disease Activity Score*; BSA: područje telesne površine, engl. *Body Surface Area*
◊ Primarni parametar praćenja
¹ Sekukinumab u dozi od 150 mg ili 300 mg s.c. u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega su usledile iste doze svakog meseca
† Kod pacijenata sa daktilitisom na početku (n=27, 32, 46 redom za PsA studiju 2 i n=124, 80, 82, redom za PsA studiju 3)
‡ Kod pacijenata sa entezitisom na početku (n=65, 64, 56, redom za PsA studiju 2 i n=192, 141, 140, redom za PsA studiju 3)

Početak dejstva sekukinumaba je nastupio već u 2. nedelji. Statistički značajna razlika u ACR 20 u poređenju sa placebom je dostignuta u 3. nedelji.

Procenat pacijenata koji su postigli ACR 20 odgovor po poseti prikazan je u Slici 2.

Slika 2 Odgovor ACR 20 u PsA studiji 2 tokom vremena do 52. nedelje



Slični odgovori za primarne i ključne sekundarne parametre praćenja efikasnosti su uočeni kod pacijenata sa PsA bez obzira da li su istovremeno bili na terapiji MTX-om ili ne. U PsA studiji 2, u 24. nedelji, pacijenti na terapiji sekukinumabom uz istovremenu upotrebu MTX su imali veći ACR 20 odgovor (47,7% i 54,4% za 150 mg i 300 mg redom, u poređenju sa placebom 20,0%) i ACR 50 odgovor (31,8% i 38,6% za 150 mg i 300 mg redom u odnosu na placebo 8,0%). Pacijenti na terapiji sekukinumabom koji nisu istovremeno primali MTX su imali veći ACR 20 odgovor (53,6% i 53,6% za 150 mg i 300 mg, redom, u poređenju sa placebom 10,4%) i ACR 50 odgovor (37,5% i 32,1% za 150 mg i 300 mg, redom, u poređenju sa placebom 6,3%).

U PsA studiji 2, i pacijenti koji nisu prethodno primali anti-TNFalfa i anti-TNFalfa IR pacijenti na terapiji sekukinumabom su imali značajno veći ACR 20 odgovor u odnosu na placebo u 24. nedelji, sa nešto većim odgovorom u grupi koja nije prethodno primala anti-TNFalfa terapiju (bez prethodne anti-TNFalfa terapije: 64% i 58% za 150 mg i 300 mg, redom, u poređenju sa placebom 15,9%; anti TNFalfa IR: 30% i 46% za 150 mg i 300 mg, redom, u poređenju sa placebom 14,3%). U podgrupi anti-TNFalfa IR pacijenata, samo je doza od 300 mg pokazala značajno veću stopu ACR 20 odgovora u poređenju sa placebom ($p < 0,05$) i pokazala je klinički značajnu korist u odnosu na 150 mg s obzirom na više sekundarnih parametara efikasnosti. Poboljšanja u PASI 75 odgovoru su uočena u obe podgrupe i doza od 300 mg je pokazala statistički značajnu korist kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na anti-TNFalfa.

Poboljšanja su pokazana u svim komponentama ACR rezultata, uključujući procenu bola od strane pacijenata. U PsA studiji 2, procenat pacijenata koji su postigli odgovor prema modifikovanim kriterijumima odgovora kod PsA (engl. *PsA Response Criteria*, PsARC) bio je veći kod pacijenata na terapiji sekukinumabom (59,0% i 61,0% za 150 mg i 300 mg, redom) u poređenju sa placebom (26,5%) u 24. nedelji.

U PsA Studiji 1 i PsA Studiji 2, efikasnost je održana do 104. nedelje. U PsA studiji 2, među 200 pacijenata inicijalno randomizovanih da primaju sekukinumab u dozi od 150 mg i 300 mg, 178 (89%) pacijenata je bilo i dalje na lečenju u 52. nedelji. Od 100 pacijenata randomizovanih da primaju sekukinumab u dozi od 150 mg, 64, 39 i 20 su imali ACR 20/50/70 odgovor, redom. Od 100 pacijenata randomizovanih da primaju sekukinumab 300 mg, 64, 44 i 24 su imali ACR 20/50/70 odgovor, redom.

Radiografski odgovor

U PsA studiji 3, inhibicija progresije strukturnih oštećenja procenjavana je radiografski i izražena je modifikovanim ukupnim Šarp skorom (mTSS) i njegovim komponentama, Skorom erozije (engl. *Erosion Score*, ES) i Skorom za sužavanje zglobnog prostora (engl. *Joint Space Narrowing Score*, JSN). Radiografije ruku, zglobova i stopala su dobijene na početku, u 16. nedelji i/ili 24. nedelji i ocenjivane su nezavisno od najmanje 2 procenjivača koji nisu znali ni terapijsku grupu niti broj vizite. Terapija sekukinumabom u dozi od 150 mg i 300 mg značajno je inhibirala stopu oštećenja perifernih zglobova u poređenju sa terapijom placebom, mereno kao promena mTSS u odnosu na početne vrednosti u 24. nedelji (Tabela 10).

Inhibicija progresije strukturnih oštećenja je takođe procenjavana u PsA studiji 1 u 24. i 52. nedelji, u odnosu na početne vrednosti. Podaci iz 24. nedelje su prikazani u Tabeli 10.

Tabela 10 Promena u modifikovanom ukupnom Šarp skor u kod psorijaznog artritisa

	PsA studija 3			PsA studija 1	
	Placebo n=296	sekukinumab 150 mg ¹ n=213	sekukinumab 300 mg ¹ n=217	Placebo n=179	sekukinumab 150 mg ² n=185
Ukupan skor					
Početna vrednost (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Srednja vrednost promene u 24. nedelji	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p < 0,05 zasnovano na nominalnoj, ali ne i prilagođenoj p-vrednosti ¹ sekukinumab 150 mg ili 300 mg s.c. u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega su usledile iste doze svakog meseca ² 10 mg/kg u 0, 2. i 4. nedelji, nakon čega su usledile supkutane doze od 75 mg ili 150 mg					

U PsA studiji 1, inhibicija strukturnih oštećenja se održala do 52. nedelje uz terapiju sekukinumabom.

U PsA studiji 3, procenat pacijenata bez progresije bolesti (definisano kao promena u odnosu na početnu vrednost mTSS ≤ 0,5) od randomizacije do 24. nedelje je bio 80,3% uz terapiju sekukinumabom u dozi od 150 mg, 88,5% uz terapiju sekukinumabom u dozi od 300 mg i 73,6% za placebo. Efekat inhibicije strukturnih oštećenja je uočen kod pacijenata koji nisu primali anti-TNFalfa i anti-TNFalfa-IR pacijenata i kod pacijenata lečenih istovremeno sa ili bez MTX.

U PsA studiji 1, procenat pacijenata bez progresije bolesti (definisano kao promena u odnosu na početnu vrednost mTSS ≤ 0,5) od randomizacije do 24. nedelje je bio 82,3% uz opterećenje intravenskom primenom sekukinumaba u dozi od 10 mg/kg – nakon koje sledi održavanje supkutanom primenom doze od 150 mg i 75,7% kod placeba. Procenat pacijenata bez progresije bolesti od 24. nedelje do 52. nedelje uz opterećenje intravenskom primenom sekukinumaba u dozi od 10 mg/kg – nakon koje je sledilo održavanje supkutanom dozom od 150 mg, kao i za pacijente na placebo koji su prevedeni na dozu od 75 mg ili 150 mg supkutanom primenom svake 4 nedelje u 16. nedelji ili 24. nedelji je bio 85,7% odnosno 86,8%.

Aksijalne manifestacije u PsA

Randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisana studija (MAXIMISE) procenjivala je efikasnost sekukinumaba kod 485 PsA pacijenata sa aksijalnim manifestacijama koji prethodno nisu primali biološku terapiju i nisu imali odgovarajući odgovor na NSAIL. Primarni ishod, poboljšanje od najmanje 20% u kriterijima Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS 20) postignut je u 12. nedelji. Lečenje sekukinumabom u dozi od 300 mg i

150 mg u poređenju sa placeboom je takođe rezultiralo većim poboljšanjem znakova i simptoma (uključujući smanjenje spinalnog bola u odnosu na početni nivo) i poboljšanje telesne funkcije (videti Tabelu 11).

Tabela 11 Klinički odgovor u MAXIMISE studiji u 12. nedelji

	Placebo (n=164)	150 mg (n=157)	300 mg (n=164)
ASAS 20 odgovor, % (95% CI)	31,2 (24,6; 38,7)	66,3 (58,4; 73,3)*	62,9 (55,2; 70,0)*
ASAS 40 odgovor, % (95% CI)	12,2 (7,8; 18,4)	39,5 (32,1; 47,4)**	43,6 (36,2; 51,3)**
BASDAI 50, % (95% CI)	9,8 (5,9; 15,6)	32,7 (25,8; 40,5)**	37,4 (30,1; 45,4)**
Spinalna bol, VAS (95% CI)	-13,6 (-17,2; -10,0)	-28,5 (-32,2; -24,8)**	-26,5 (-30,1; -22,9)**
Telesna funkcija, HAQ-DI (95% CI)	-0,155 (-0,224; -0,086)	-0,330 (-0,401; -0,259)**	-0,389 (-0,458; -0,320)**
* p < 0,0001; u odnosu na placebo koristeći višestruku imputaciju. ** Poređenje u odnosu na placebo nije bilo prilagođeno za višestrukost. ASAS: kriterijumi Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa; BASDAI: Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (engl. <i>bath ankylosing spondylitis disease activity index</i>); VAS: vizuelno analogna skala; HAQ-DI: Upitnik za procenu zdravlja – Indeks onesposobljenosti (engl. <i>health assessment questionnaire – disability index</i>).			

Poboljšanja u ASAS 20 i ASAS 40 za obe doze sekukinumaba uočene su do 4. nedelje i održale su se do 52. nedelje.

Fizičke funkcije i kvalitet života povezan sa zdravljem

U PsA studiji 2 i PsA studiji 3, pacijenti na terapiji sekukinumabom u dozi od 150 mg (p=0,0555 i p < 0,0001) i 300 mg (p=0,0040 i p < 0,0001) su pokazali poboljšanje u fizičkim funkcijama u poređenju sa pacijentima na placebo, što je procenjeno Upitnikom za procenu zdravlja – Indeksom onesposobljenosti u 24. nedelji odnosno 16. nedelji. Poboljšanja u HAQ-DI rezultatu su uočena nezavisno od prethodne izloženosti anti-TNFalfa. Slični odgovori su uočeni u PsA studiji 1.

Pacijenti na terapiji sekukinumabom su prijavili značajno poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem mereno skorom zbirne komponente fizičkog zdravlja u kratkom Upitniku-36 za procenu zdravlja (engl. *Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary*, SF-36 PCS) (p < 0,001). Takođe su pokazana statistički značajna poboljšanja eksploratornih parametara praćenja efikasnosti ocenjenih skorom za funkcionalnu procenu umora u hroničnoj terapiji bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-F) za doze od 150 mg i 300 mg u poređenju sa placeboom (7,97 odnosno 5,97 u odnosu na 1,63) i ova poboljšanja su se održala do 104. nedelje u PsA studiji 2.

Slični odgovori su uočeni u PsA studiji 1, a efikasnost se održala do 52. nedelje.

Aksijalni spondiloartritis (axSpA)

Ankilozirajući spondilitis (AS)/ Radiografski aksijalni spondiloartritis

Bezbednost i efikasnost sekukinumaba su procenjivane kod 816 pacijenta u tri randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze III kod pacijenata sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom (AS) koji su imali Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 uprkos lečenju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), kortikosteroidima ili anti-reumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD). Pacijenti sa ankilozirajućim spondilitisom u studiji 1 (AS Studija 1) i sa ankilozirajućim spondilitisom u studiji 2 (AS Studija 2) su imali dijagnozu AS sa medijanom od 2,7 do 5,8 godina. U obe studije, primarni parametar praćenja efikasnosti je bio poboljšanje od bar 20% prema kriterijumima Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASAS 20) u 16. nedelji.

U studiji 1 sprovedenoj kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom (AS Studija 1), studiji 2 sprovedenoj kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom (AS Studija 2) i studiji 3 sprovedenoj kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom (AS Studija 3), 27,0%, 38,8% i 23,5% pacijenata su prethodno bili na terapiji anti-TNFalfa lekovima i prekinuli su primenu anti-TNFalfa zbog nedostatka efikasnosti ili zbog intolerancije (anti-TNFalfa-IR pacijenti).

AS studija 1 (MEASURE 1) je procenjivala 371 pacijenta, od kojih su 14,8% odnosno 33,4% istovremeno koristili MTX ili sulfasalazin. Pacijenti randomizovani da primaju sekukinumab su primali 10 mg/kg intravenski u 0, 2. i 4. nedelji, nakon čega su primali 75 mg ili 150 mg supkutano svakog meseca počevši od 8. nedelje. Pacijenti randomizovani na placebo kod kojih nije postignut terapijski odgovor u 16. nedelji (rana primena sekukinumaba radi uklanjanja simptoma) i svi ostali pacijenti u placebo grupi, u 24. nedelji su prevedeni na sekukinumab (bilo 75 mg ili 150 mg supkutano), nakon čega je sledila ista doza svakog meseca.

AS studija 2 (MEASURE 2) je procenjivala 219 pacijenta, od kojih su 11,9% odnosno 14,2% istovremeno koristili MTX ili sulfasalazin. Pacijenti randomizovani da primaju sekukinumab su primali 75 mg ili 150 mg supkutano u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega su primali istu dozu svakog meseca. U 16. nedelji su pacijenti koji su na početku bili randomizovani u placebo grupu ponovo bili randomizovani da primaju sekukinumab (bilo 75 mg ili 150 mg supkutano) svakog meseca.

AS studija 3 (MEASURE 3) je procenjivala 226 pacijenta, od kojih su 13,3% odnosno 23,5% istovremeno koristili MTX ili sulfasalazin. Pacijenti randomizovani da primaju sekukinumab su primali 10 mg/kg intravenski u 0, 2. i 4. nedelji, nakon čega su primali 150 mg ili 300 mg supkutano svakog meseca. U 16. nedelji, pacijenti koji su na početku bili randomizovani u placebo grupu su ponovo bili randomizovani na primenu sekukinumaba (bilo 150 mg ili 300 mg supkutano) svakog meseca. Primarni parametar praćenja studije je bio ASAS 20 u 16. nedelji. Pacijenti do 52. nedelje nisu znali koji režim lečenja primaju, a studija je nastavljena do 156. nedelje.

Znaci i simptomi:

U AS studiji 2, terapija sekukinumabom u dozi od 150 mg je imala za posledicu veće procenjeno poboljšanje aktivnosti bolesti u poređenju sa placebo u 16. nedelji (videti Tabelu 12).

Tabela 12 Klinički odgovor u AS Studiji 2 u 16. nedelji

Ishod (p-vrednost u odnosu na placebo)	Placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
Odgovor ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
Odgovor ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (odnos nakon PV-a/PV)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS delimična remisija, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP veliko poboljšanje	4,1	15,1*	25,0***

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; u odnosu na placebo

Sve p-vrednosti prilagođene za višestrukost testiranja na osnovu unapred definisane hijerarhije, osim BASDAI 50 i ASDAS-CRP

Imputacija pacijenata bez terapijskog odgovora upotrebljena je za binarni parametar efikasnosti koji nedostaje

ASAS: kriterijumi Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*); BASDAI: Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*); hsCRP: C-reaktivni protein visoke osetljivosti; ASDAS: Rezultat za aktivnost ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity score*); PV: početna vrednost

Početak dejstva sekukinumaba u dozi od 150 mg je nastupio već u 1. nedelji za ASAS 20 i u 2. nedelji za ASAS 40 (superiorniji u odnosu na placebo) u AS Studiji 2.

ASAS 20 odgovori su bili poboljšani u 16. nedelji i kod pacijenata koji nisu prethodno primali anti-TNFalfa terapiju (68,2% u odnosu na 31,1%; $p < 0,05$) i kod anti-TNFalfa IR pacijenata (50,0% u odnosu na 24,1%; $p < 0,05$) za sekukinumab u dozi od 150 mg u poređenju sa placebom.

U AS studiji 1 i AS studiji 2, kod pacijenata na terapiji sekukinumabom (150 mg u AS studiji 2 i oba režima u AS studiji 1) pokazano je značajno poboljšanje znakova i simptoma u 16. nedelji, sa uporedivom veličinom odgovora i efikasnosti održanom do 52. nedelje i kod pacijenata koji nisu prethodno primali anti-TNFalfa i kod anti-TNFalfa IR pacijenata. U AS studiji 2, od 72 pacijenta randomizovanih da primaju sekukinumab u dozi od 150 mg na početku, 61 (84,7%) pacijent je bio i dalje na lečenju u 52. nedelji. Od 72 pacijenta randomizovanih da primaju sekukinumab u dozi od 150 mg, 45 odnosno 35 su imali ASAS 20/40 odgovor.

U AS studiji 3, kod pacijenata na terapiji sekukinumabom (150 mg i 300 mg) je pokazano poboljšanje znakova i simptoma, i imali su uporedive odgovore u pogledu efikasnosti bez obzira na dozu, koji su bili superiorni u odnosu na placebo grupu u 16. nedelji za primarni parametar praćenja studije (ASAS 20). Generalno gledano, stope odgovora u pogledu efikasnosti u grupi koja je primala 300 mg su bile konzistentno veće u poređenju sa grupom koja je primala 150 mg za mere sekundarnih parametara praćenja. Tokom slepog perioda, odgovori ASAS 20 i ASAS 40 su bili 69,7% odnosno 47,6% za dozu od 150 mg, i 74,3% odnosno 57,4% za dozu od 300 mg u 52. nedelji. Odgovori ASAS 20 i ASAS 40 su se održali do 156. nedelje (69,5% i 47,6% za dozu od 150 mg, u odnosu na 74,8% i 55,6% za dozu od 300 mg). Veće stope odgovora u korist 300 mg, takođe su primećene i za ASAS odgovor delimične remisije (ASAS PR) (engl. *partial remission*, PR) u 16. nedelji i održale su se do 156. nedelje. Veće razlike u stopama odgovora u korist doze od 300 mg u odnosu na dozu od 150 mg su primećene kod anti-TNFalfa-IR pacijenata ($n=36$) u poređenju sa pacijentima koji nisu primali anti-TNFalfa ($n=114$).

Spinalna pokretljivost

Kod pacijenata na terapiji sekukinumabom u dozi od 150 mg je pokazano poboljšanje u spinalnoj pokretljivosti merenoj promenom u odnosu na početne vrednosti u BASMI u 16. nedelji i u AS studiji 1 (-0,40 u odnosu na -0,12 za placebo; $p=0,0114$) i u AS Studiji 2 (-0,51 u odnosu na -0,22 za placebo; $p=0,0533$). Ova poboljšanja su se održala do 52. nedelje.

Fizičke funkcije i kvalitet života povezan sa zdravljem

U AS studiji 1 i studiji 2, kod pacijenata na terapiji sekukinumabom u dozi od 150 mg su pokazana poboljšanja u kvalitetu života povezanim sa zdravljem mereno putem AS Upitnika za kvalitet života (engl. *AS Quality of Life Questionnaire*, ASQoL) ($p=0,001$) i SF 36 Upitnika ukupne komponente fizičkog zdravlja (engl. *SF-36 Physical Component Summary*, SF-36PCS) ($p < 0,001$). Pacijenti na terapiji sekukinumabom 150 mg su takođe pokazali statistički značajna poboljšanja eksploratornih parametara praćenja u fizičkoj funkciji ocenjenoj putem Bath-ovog funkcionalnog indeksa za ankilozirajući spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI), u poređenju sa placebom (-2,15 u odnosu na -0,68) i u umoru ocenjenom putem skale za funkcionalnu procenu umora u lečenju hroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-Fatigue) u poređenju sa placebom (8,10 u odnosu na 3,30). Ova poboljšanja su se održala do 52. nedelje.

Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

Bezbednost i efikasnost sekukinumaba je procenjena kod 555 pacijenata u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj kliničkoj studiji faze III (PREVENT), koja se sastojala od dvogodišnje osnovne faze i dvogodišnje faze produžetka, kod pacijenta sa aktivnim neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom (nr-axSpA), koji su ispunjavali kriterijum za klasifikaciju Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASAS) za aksijalni spondiloartritis (axSpA) bez radiografskih znakova promena u sakroilijačnim zglobovima prema modifikovanim New York kriterijumima za ankilozirajući spondilitis (AS). Pacijenti koji su učestvovali u studiji su imali aktivnu bolest, definisanu prema Bath indeksu aktivnosti bolesti za ankilozirajući spondilitis (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 , vizuelno analognom skalom (VAS) za bol u leđima ≥ 40 (na skali od 0 do 100 mm), uprkos postojećoj ili prethodnoj terapiji nesteroidnim antiinflamatornim lekom (NSAIL) i povišenim vrednostima C-reaktivnog proteina (CRP-om) i/ili potvrđenom sakroileitisu na magnetnoj

rezonanci (MR). Pacijenti koji su učestvovali u ovoj studiji su imali dijagnozu axSpA prosečno u trajanju od 2,1 do 3,0 godina, a 54% ispitanika su bile žene.

U studiji PREVENT 9,7% pacijenata je prethodno lečeno anti-TNFalfa lekom i prekinulo je primenu anti-TNFalfa leka ili zbog nedostatka efikasnosti ili zbog intolerancije (anti-TNFalfa-IR pacijenti).

U studiji PREVENT, 9,9% pacijenata je istovremeno uzimalo MTX, a 14,8% sulfasalazin. U dvostruko slepom periodu, pacijenti su primali ili placebo ili sekukinumab tokom 52 nedelje. Pacijenti koji su bili randomizirani da primaju sekukinumab, primali su 150 mg supkutano u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svakog meseca, ili injekciju sekukinumaba od 150 mg jednom mesečno. Primarni parametar praćenja je bilo poboljšanje od najmanje 40% prema kriterijumima Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa (ASAS 40) u 16. nedelji kod pacijenata koji ranije nisu primali anti-TNFalfa.

Znaci i simptomi:

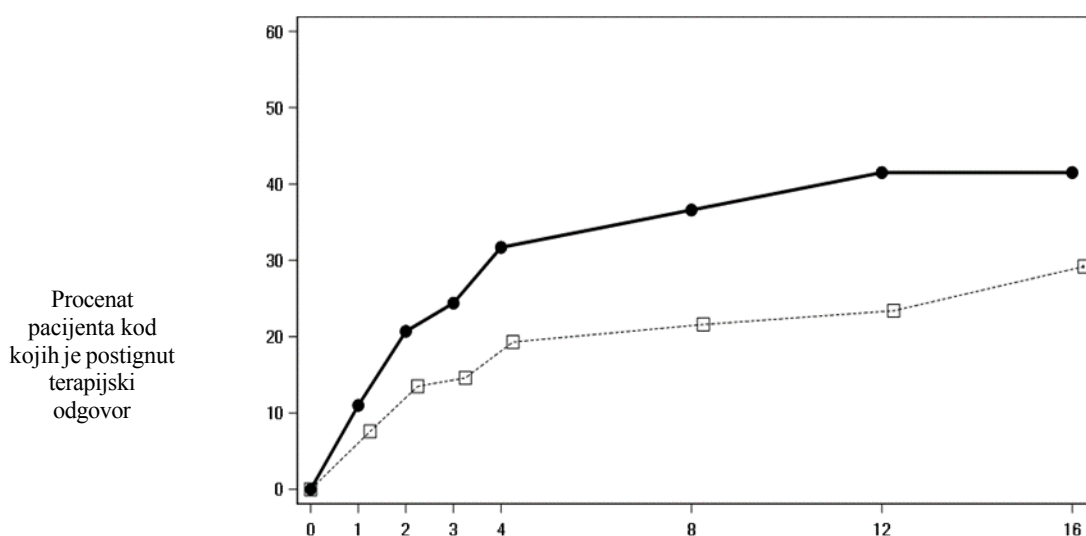
U PREVENT studiji, lečenje sekukinumabom u dozi od 150 mg je dovelo do značajnih procenjenih poboljšanja aktivnosti bolesti u poređenju sa placebom u 16. nedelji. Ove procene uključuju odgovor ASAS 40, ASAS 5/6, BASDAI rezultat, BASDAI 50, CRP test visoke osetljivosti (hsCRP), ASAS 20 i ASAS odgovor delimične remisije u poređenju sa placebom (Tabela 13). Odgovori su održani do 52. nedelje.

Tabela 13 Klinički odgovor u PREVENT studiji u 16. nedelji

Ishod (p-vrednost u odnosu na placebo)	Placebo	150 mg ¹
Broj randomizovanih pacijenata koji ranije nisu uzimali anti-TNFalfa	171	164
Odgovor ASAS 40, %	29,2	41,5*
Ukupni broj randomizovanih pacijenata	186	185
Odgovor ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, LS srednja vrednost promene od početnog rezultata	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP, (odnos nakon PV-a/PV)	0,91	0,64*
Odgovor ASAS 20, %	45,7	56,8*
ASAS delimična remisija, %	7,0	21,6*
*p < 0,05 u odnosu na placebo Sve p-vrednosti prilagođene za višestrukost testiranja na osnovu prethodno definisane hijerarhije Imputacija pacijenata bez odgovora upotrebljena je za binarnu meru ishoda koja nedostaje ¹sekukinumab 150 mg s.c. u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji nakon čega sledi ista doza svakog meseca ASAS: kriterijumi Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa; BASDAI: <i>Bath</i> indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa; hsCRP: test visoke osetljivosti za C-reaktivni protein; PV: početna vrednost; LS (engl. <i>least square</i> - srednja vrednost dobijena metodom najmanjih kvadrata)		

Početak dejstva sekukinumaba u dozi od 150 mg se pojavio već u 3. nedelji za ASAS 40 kod pacijenata koji nisu ranije uzimali anti-TNFalfa (superioran u odnosu na placebo) u PREVENT studiji. Procenat pacijenata koji su postigli ASAS 40 odgovor među pacijentima koji nisu ranije uzimali anti-TNFalfa prikazan je prema poseti na Slici 3.

Slika 3 ASAS 40 odgovori kod pacijenata koji nisu ranije uzimali anti-TNFalfa u PREVENT studiji tokom vremena do 16. nedelje



Vreme (nedelje)

● Sekukinumab 150 mg uz udarnu dozu □ Placebo

ASAS 40 odgovori su se takođe poboljšali u 16. nedelji kod anti-TNFalfa-IR pacijenata za sekukinumab u dozi od 150 mg u poređenju sa placebo.

Fizičke funkcije i kvalitet života povezan sa zdravljem

Pacijenti lečeni sekukinumabom u dozi od 150 mg, pokazali su statistički značajna poboljšanja u kvalitetu života do 16. nedelje u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, ocenjeno pomoću BASFI indeksa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) (16. nedelja: -1,75 u odnosu na -1,01, $p < 0,05$). Pacijenti lečeni sekukinumabom prijavili su značajna poboljšanja u kvalitetu života povezanom sa zdravljem u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo do 16. nedelje, ocenjeno pomoću ASQoL-a (LS srednja vrednost promene: 16. nedelja: -3,45 u odnosu na -1,84, $p < 0,05$) i zbirnog skora telesne komponente upitnika SF-36 (SF-36 PCS) (LS srednja vrednost promene: 16. nedelja: 5,71 u odnosu na 2,93, $p < 0,05$). Ova poboljšanja su se održala do 52. nedelje.

Spinalna mobilnost:

Spinalna mobilnost je bila procenjivana pomoću BASMI do 16. nedelje. Brojčano veća poboljšanja su pokazana kod pacijenata lečenih sekukinumabom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo u 4, 8, 12. i 16. nedelji.

Inhibicija zapaljenja na snimcima magnetnom rezonancom (MR):

Znaci zapaljenja procenjivani su pomoću MR na početku i u 16. nedelji i izraženi su kao promena od početka u rezultatu za edem u SI zglobovima prema Berlinskoj metodi za sakroilijačne zglobove, rezultatu za ASSpiMR i prema Berlinskoj metodi za kičmu. Inhibicija znakova zapaljenja u sakroilijačnim zglobovima i kičmi je bila zabeležena kod pacijenata lečenih sekukinumabom. Srednja vrednost promene od početne vrednosti u rezultatu za edem u SI zglobovima prema Berlinskoj metodi je bila -1,68 za pacijente lečene sekukinumabom u dozi od 150 mg ($n=180$) u odnosu na -0,39 za pacijente koji su primali placebo ($n=174$) ($p < 0,05$).

Pedijatrijska populacija

Plak psorijaza kod dece

Pokazalo se da sekukinumab poboljšava znake i simptome kao i kvalitet života povezan sa zdravljem kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 i više godina sa plak psorijazom (videti Tabele 15 i 17).

Teška plak psorijaza

Bezbednost i efikasnost sekukinumaba su procenjeni u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo i etanerceptom kontrolisanoj studiji faze III kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do < 18 godina sa teškom plak psorijazom, koja je definisana PASI skorom ≥ 20 , IGA mod 2011 skorom od 4 i zahvaćenošću $\geq 10\%$ telesne površine, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju. Otprilike 43% pacijenata je prethodno bilo izloženo fototerapiji, 53% konvencionalnoj sistemskoj terapiji, 3% biološkim lekovima, a 9% je istovremeno imalo psorijazni artritis.

Studija 1 sprovedena kod dece sa psorijazom procenjivala je 162 pacijenata koji su bili randomizovani da primaju nisku dozu sekukinumaba (75 mg kod dece telesne mase < 50 kg ili 150 mg kod dece telesne mase ≥ 50 kg), visoku dozu sekukinumaba (75 mg kod dece telesne mase < 25 kg, 150 mg kod dece telesne mase ≥ 25 kg i < 50 kg, ili 300 mg kod dece telesne mase ≥ 50 kg), ili placebo u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji nakon čega je sledila ista doza svake 4 nedelje, ili etanercept. Pacijenti randomizovani da primaju etanercept su primali 0,8 mg/kg nedeljno (do maksimalno 50 mg). Raspodela pacijenata prema masi i uzrastu kod randomizacije opisana je u Tabeli 14.

Tabela 14 Raspodela pacijenata prema telesnoj masi i uzrastu u studiji 1 sprovedenoj kod dece sa psorijazom

Nivoi randomizacije	Opis	Niska doza sekukinumaba n=40	Visoka doza sekukinumaba n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Ukupno N=162
Uzrast	6-<12 godina	8	9	10	10	37
	≥12-<18 godina	32	31	31	31	125
Telesna masa	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥25-<50 kg	17	15	17	16	65
	≥50 kg	21	22	21	21	85

Pacijenti randomizovani da primaju placebo, koji nisu imali odgovor u 12. nedelji, prevedeni su ili u grupu s niskom dozom sekukinumaba ili u onu s visokom dozom (doza prema pripadajućoj grupi na osnovu telesne mase) pa su primili ispitivani lek u 12, 13, 14. i 15. nedelji, nakon čega je sledila ista doza svake 4 nedelje počevši od 16. nedelje. Koprimaryni parametri praćenja ishoda bili su udeo pacijenata koji su postigli odgovor PASI 75 i odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ (0 ili 1) u 12. nedelji.

Tokom 12-nedeljnog placebo kontrolisanog perioda, efikasnost i niske i visoke doze sekukinumaba bila je uporediva za koprimaryne parametre praćenja ishoda. Procene odnosa verovatnoće (engl. *odds ratio*) u korist obe doze sekukinumaba su bile statistički značajne i za odgovor PASI 75 i za odgovor IGA mod 2011 0 ili 1.

Svi pacijenti su bili praćeni u cilju utvrđivanja efikasnosti i bezbednosti tokom 52 nedelje nakon prve doze. Udeo pacijenata koji su postigli odgovore PASI 75 i IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ (0 ili 1) pokazao je razdvajanje između terapijskih grupa sa sekukinumabom i placebo u prvoj poseti nakon početne, u 4. nedelji, a ta razlika je postala izraženija u 12. nedelji. Odgovor je održan tokom celog 52-nedeljnog perioda (videti Tabelu 15). Pобољшanje stopa odgovora PASI 50, 90, 100 i rezultati indeksa dermatološkog kvaliteta života dece (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) vrednosti 0 ili 1 takođe su se održali tokom 52-nedeljnog perioda.

Uz to, stope odgovora PASI 75, IGA 0 ili 1, PASI 90 u 12. i 52. nedelji za obe grupe pacijenata koji su primali sekukinumab, u niskoj i visokoj dozi, bile su veće od stopa kod pacijenata lečenih etanerceptom (videti Tabelu 15).

Nakon 12. nedelje efikasnost i niske i visoke doze sekukinumaba je bila uporediva iako je efikasnost visoke doze bila veća za pacijente ≥ 50 kg. Bezbednosni profili niske doze i visoke doze su bili uporedivi i u skladu sa bezbednosnim profilom kod odraslih.

Tabela 15 Sažetak kliničkog odgovora kod teške pedijatrijske psorijaze u 12. i 52. nedelji (studija 1 sprovedena kod dece sa psorijazom)*

Kriterijum odgovora	Poređenje lečenja			'ispitivana'	'kontrolna'	odnosi (engl. <i>odds ratio</i>) ishoda (95% CI)	p-vrednost
	'ispitivana' naspram 'kontrolna'			n**/m (%)	n**/m (%)		
U 12. nedelji***							
PASI 75	niska doza	sekukinumaba	naspram	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	placeba						
	visoka doza	sekukinumaba	naspram	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	placeba						
	niska doza	sekukinumaba	naspram	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
IGA 0/1	etanercepta						
	visoka doza	sekukinumaba	naspram	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
	etanercepta						
	niska doza	sekukinumaba	naspram	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	placeba						
PASI 90	visoka doza	sekukinumaba	naspram	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	placeba						
	niska doza	sekukinumaba	naspram	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	etanercepta						
	visoka doza	sekukinumaba	naspram	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	etanercepta						
	niska doza	sekukinumaba	naspram	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	placeba						
	visoka doza	sekukinumaba	naspram	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	placeba						
IGA 0/1	niska doza	sekukinumaba	naspram	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	etanercepta						
	visoka doza	sekukinumaba	naspram	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
	etanercepta						
U 52. nedelji							
PASI 75	niska doza	sekukinumaba	naspram	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	etanercepta						
	visoka doza	sekukinumaba	naspram	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	etanercepta						
	niska doza	sekukinumaba	naspram	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	visoka doza	sekukinumaba	naspram	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	etanercepta						
	niska doza	sekukinumaba	naspram	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	visoka doza	sekukinumaba	naspram	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	
etanercepta							
* za vrednosti koje nedostaju koristila se imputacija pacijenata kod kojih nije postignut odgovor ** n je broj pacijenata s odgovorom, m = broj pacijenata koji se mogu proceniti *** produženo vreme u kojem je moguće obaviti posete u 12. nedelji Odnosi verovatnoće (engl. <i>odds ratio</i>), 95% interval pouzdanosti i p-vrednost su iz egzaktnog modela logističke regresije s terapijskom grupom, kategorijom početne telesne mase i kategorijom uzrasta kao faktorima							

Veći procenat pedijatrijskih pacijenata lečenih sekukinumabom prijavio je poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem, merene vrednošću za CDLQI od 0 ili 1 u poređenju s placebom u 12. nedelji (niska doza 44,7%, visoka doza 50%, placebo 15%). Tokom vremena do i uključujući 52. nedelju obe grupe prema dozi sekukinumaba su bile brojčano veće od etanercept grupe (niska doza 60,6%, visoka doza 66,7%, etanercept 44,4%).

Umerena do teška plak psorijaza

Bilo je predviđeno da će sekukinumab biti efikasan za lečenje pedijatrijskih pacijenata s umerenom plak psorijazom na osnovu pokazanog odnosa efikasnosti i odgovora na izloženost kod odraslih pacijenata sa umerenom do teškom plak psorijazom, sličnosti toka bolesti, patofiziologije i dejstva leka kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata pri istim nivoima izloženosti.

Nadalje, bezbednost i efikasnost sekukinumaba bile su procenjene u otvorenoj multicentričnoj studiji faze III s dve paralelne grupe pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do < 18 godina sa umerenom do teškom plak psorijazom, koja je definisana PASI skorom ≥ 12 , IGA mod 2011 skorom ≥ 3 i zahvaćenošću telesne površine $\geq 10\%$, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju.

Studija 2 sprovedena kod dece sa psorijazom procenjivala je 84 pacijenata koji su bili randomizovani da primaju nisku dozu sekukinumaba (75 mg kod dece telesne mase < 50 kg ili 150 mg kod dece telesne mase ≥ 50 kg) ili visoku dozu sekukinumaba (75 mg kod dece telesne mase < 25 kg, 150 mg kod dece telesne mase između ≥ 25 kg i < 50 kg, ili 300 mg kod dece telesne mase ≥ 50 kg) u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji, nakon čega sledi ista doza svake 4 nedelje. Raspodela pacijenata prema masi i uzrastu kod randomizacije opisana je u Tabeli 16.

Tabela 16 Raspodela pacijenata prema telesnoj masi i uzrastu za studiju 2 sprovedenu kod dece sa psorijazom

Podgrupe	Opis	Niska doza sekukinumaba n=42	Visoka doza sekukinumaba n=42	Ukupno N=84
Uzrast	6-<12 godina	17	16	33
	≥ 12 -<18 godina	25	26	51
Telesna masa	<25 kg	4	4	8
	≥ 25 -<50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Koprimaryni parametri praćenja ishoda bili su udeo pacijenata koji su postigli odgovor PASI 75 i odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ (0 ili 1) u 12. nedelji.

Efikasnost i niske i visoke doze sekukinumaba bila je uporediva i pokazala statistički značajno poboljšanje u poređenju s placebom za mere koprimarynih parametara praćenja ishoda. Procenjena posteriorna verovatnoća pozitivnog učinka lečenja je bila 100%.

Pacijenti su bili praćeni tokom 52 nedelje nakon prve primene radi utvrđivanja efikasnosti. Efikasnost (definisana kao odgovor PASI 75 i IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ [0 ili 1]) je bila primećena već u prvoj poseti nakon početka studije, u 2. nedelji, a udeo pacijenata koji su postigli odgovor PASI 75 i IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ (0 ili 1) povećao se do 24. nedelje i bio održan do 52. nedelje. Poboljšanja odgovora PASI 90 i PASI 100 su takođe bila primećena u 12. nedelji, povećala su se do 24. nedelje i bila održana do 52. nedelje (videti Tabelu 17).

Bezbednosni profili niske doze i visoke doze su bili uporedivi i u skladu sa bezbednosnim profilom kod odraslih.

Tabela 17 Sažetak kliničkih odgovora kod umerene do teške psorijaze kod dece u 12. i 52. nedelji (studija 2 sprovedena kod dece sa psorijazom)*

	12. nedelja		52. nedelja	
	Niska doza sekukinumaba	Visoka doza sekukinumaba	Niska doza sekukinumaba	Visoka doza sekukinumaba
Broj pacijenata	42	42	42	42
Odgovor PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
Odgovor PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
Odgovor PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)
* za vrednosti koje nedostaju koristila se imputacija pacijenata bez odgovora				

Ovi ishodi su u pedijatrijskoj populaciji sa umerenom do teškom plak psorijazom potvrdili prethodno navedene predviđene pretpostavke na osnovu odnosa efikasnosti i odgovora na izloženost kod odraslih pacijenata.

U grupi s niskom dozom, 50% pacijenata je postiglo CDLQI vrednost 0 ili 1 u 12. nedelji, a 70,7% u 52. nedelji. U grupi s visokom dozom, 61,9% pacijenata je postiglo CDLQI vrednost 0 ili 1 u 12. nedelji, a 70,3% u 52. nedelji.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Artritis povezan sa entezitisom (ERA) i juvenilni psorijazni artritis (JPsA)

Efikasnost i bezbednost sekukinumaba su procenjeni na 86 pacijenata u 3-nedeljoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj, događajima vođenoj, randomizovanoj studiji faze III sa pacijentima uzrasta od 2 do < 18 godina sa aktivnim ERA ili JPsA dijagnostifikovanim na osnovu modifikovanih kriterijuma Međunarodne lige reumatoloških udruženja (engl. *International League of Associations for Rheumatology*, ILAR) za klasifikaciju JIA. Studija se sastojala od otvorenog dela (1. deo) u kome su svi pacijenti primali sekukinumab do 12. nedelje. Pacijenti, koji su pokazali odgovor JIA ACR 30 u 12. nedelji, su ušli u 2. deo, dvostruko slepu fazu, gde su randomizovani u odnosu 1:1 na nastavak lečenja sekukinumabom ili na započinjanje lečenja placebo (randomizovani prekid terapije) do 104. nedelje ili do ponovne pojave znakova bolesti. Pacijenti kod kojih je došlo do pojave znakova bolesti su zatim ušli u otvoreno lečenje sekukinumabom do 104. nedelje (3. deo).

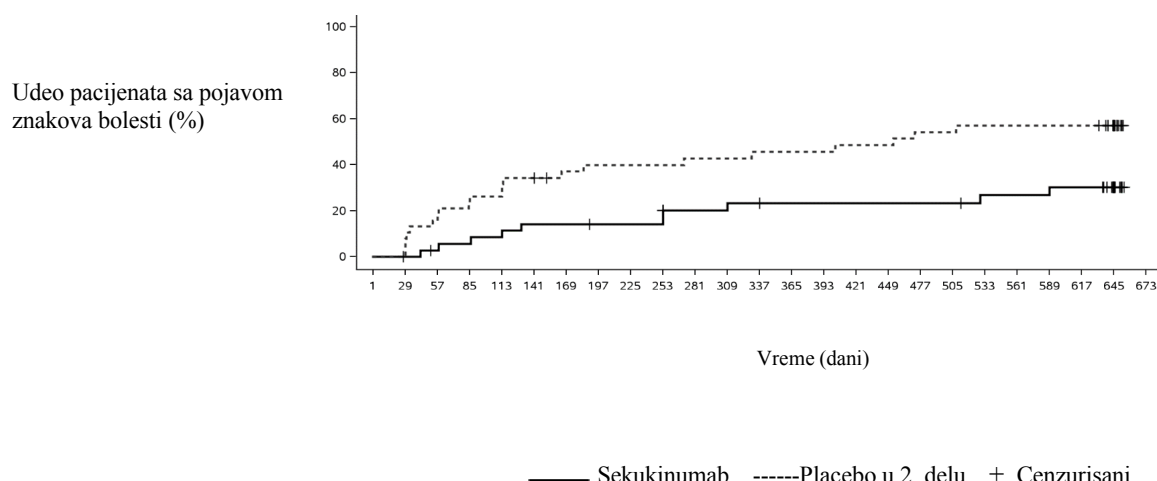
Podtipovi JIA pacijenata su u trenutku ulaska u ispitivanje bili: 60,5% ERA i 39,5% JPsA, koji su ili imali neadekvatan odgovor ili su bili netolerantni na ≥ 1 antireumatski lek koji modifikuje tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) i ≥ 1 nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL). Na početku, upotreba MTX je prijavljena kod 65,1% pacijenata; (63,5% [33/52] pacijenata sa ERA i 67,6% [23/34] pacijenata sa JPsA). 12 od 52 pacijenta sa ERA je istovremeno lečeno sulfasalazinom (23,1%). Pacijentima telesne mase < 50 kg je na početku (n=30) primenjena doza od 75 mg i pacijentima telesne mase ≥ 50 kg je na početku (n=56) primenjena doza od 150 mg. Starost na početku je bila u rasponu od 2 do 17 godina, sa 3 pacijenta između 2 i < 6 godina, 22 pacijenta između 6 i < 12 godina i 61 pacijentom između 12 i < 18 godina. Na početku, rezultat aktivnosti bolesti juvenilnog artritisa JADAS-27 (engl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) je bio 15,1 (SD:7,1).

Mera primarnog ishoda je bilo vreme do ponovne pojave znakova bolesti u randomizovanom periodu prekida terapije (2. deo). Ponovna pojava znakova bolesti je bila definisana kao pogoršanje od $\geq 30\%$ u najmanje tri od šest kriterijuma odgovora prema JIA ACR i poboljšanje od $\geq 30\%$ u ne više od jednom od šest kriterijuma odgovora prema JIA ACR i minimalno dva zahvaćena zglobova.

Na kraju 1. dela, 75 od 86 (87,2%) pacijenata je pokazalo odgovor JIA ACR 30 i ušlo u 2. deo ispitivanja.

Studija je ispunila svoju meru primarnog ishoda pokazujući statistički značajno produženje vremena do ponovne pojave znakova bolesti kod pacijenata lečenih sekukinumabom u poređenju sa placebo u 2. delu. Rizik od ponovne pojave znakova bolesti je bio smanjen za 72% kod pacijenata koji su primali sekukinumab u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo u 2. delu (*Hazard ratio*=0,28; 95% CI: 0,13 do 0,63; $p < 0,001$) (Slika 4 i Tabela 18). Tokom 2. dela, ukupno 21 pacijent u grupi koja je primala placebo je doživeo događaj ponovnog javljanja simptoma bolesti (11 JPsA i 10 ERA) u poređenju sa 10 pacijenata u grupi koja je primala sekukinumab (4 JPsA i 6 ERA).

Slika 4 Kaplan-Meier-ove procene vremena do ponovne pojave znakova bolesti u 2. delu



Broj pacijenata pod rizikom

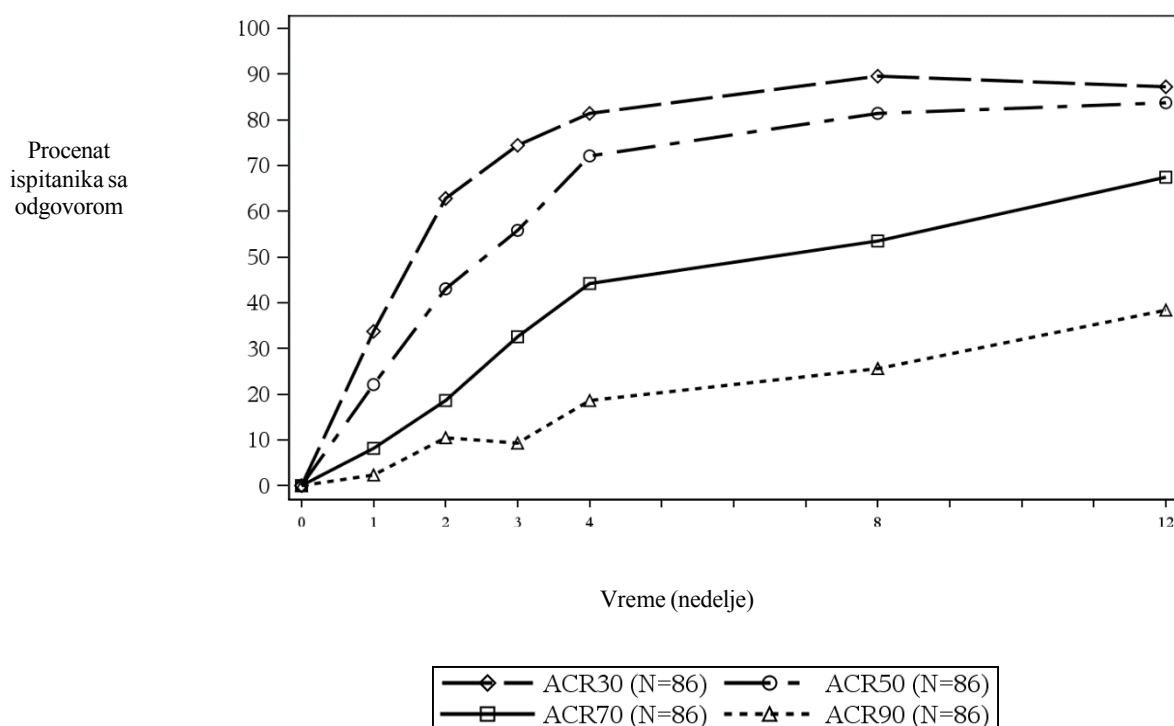
Sekukinumab	37	36	34	33	32	30	30	29	29	29	25	25	24	23	23	23	23	23	21	21	21	20	14	0
Placebo u 2. delu	38	38	32	29	28	25	22	21	21	21	20	20	19	19	19	18	18	16	16	15	15	15	10	0

Tabela 18 Analiza preživljavanja za vreme do ponovne pojave znakova bolesti – 2. deo

	Sekukinumab (N=37)	Placebo u 2. delu (N=38)
Broj događaja ponovnog javljanja simptoma bolesti na kraju 2. dela, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Kaplan-Meier-ove procene:		
Medijana, u danima (95% CI)	NI (NI, NI)	453,0 (114,0; NI)
Stopa bez javljanja simptoma bolesti u 6. mesecu (95% CI)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Stopa bez javljanja simptoma bolesti u 12. mesecu (95% CI)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Stopa bez javljanja simptoma bolesti u 18. mesecu (95% CI)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard ratio prema placebo: Procena (95% CI)	0,28 (0,13; 0,63)	
p-vrednost iz stratifikovanog log-rank testa	<0,001**	
Analiza je sprovedena na svim randomizovanim pacijentima koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog leka u 2. delu.		
Sekukinumab: svi pacijenti koji nisu primili placebo. Placebo u 2. delu: svi pacijenti koji su primili placebo u 2. delu i sekukinumab u drugom delu/delovima. NR = Nije računljivo. ** = Statistički značajno na jednostranom nivou značajnosti 0.025		

U otvorenom 1. delu ispitivanja, svi pacijenti su primali sekukinumab do 12. nedelje. U 12. nedelji, 83,7% dece je bilo je sa odgovorom JIA ACR 50, 67,4% sa odgovorom JIA ACR 70, i 38,4% sa odgovorom JIA ACR 90 (Slika 5). Početak delovanja sekukinumaba je nastupio već u 1. nedelji. U 12. nedelji rezultat JADAS-27 je bio 4,64 (SD:4,73) i srednja vrednost smanjenja u JADAS-27 od početne vrednosti je bila -10,487 (SD:7,23).

Slika 5 Odgovor JIA ACR 30/50/70/90 za ispitanike do 12. nedelje u 1. delu*



*za vrednosti koje nedostaju koristila se imputacija pacijenata bez odgovora

Podaci u uzrasnoj grupi od 2 do < 6 godina nisu dovoljni za donošenje zaključka zbog malog broja pacijenata mlađih od 6 godina uključenih u studiju.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Cosentyx za plak psorijazu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od rođenja do 6 godina i za hronični idiopatski artritis za pedijatrijske pacijente uzrasta od rođenja do 2 godine (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Većina farmakokinetičkih svojstava uočenih kod pacijenata sa plak psorijazom, psorijaznim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom je bila slična.

Resorpcija

Nakon pojedinačne supkutane doze od 300 mg u tečnoj formulaciji kod zdravih dobrovoljaca, sekukinumab je dostigao maksimalne koncentracije u serumu od $43,2 \pm 10,4$ mikrograma/ml između 2. i 14. dana nakon primene doze.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, nakon primene pojedinačne supkutane doze od 150 mg ili 300 mg kod pacijenata sa plak psorijazom, sekukinumab je dostigao maksimalne koncentracije u serumu od $13,7 \pm 4,8$ mikrograma/ml odnosno $27,3 \pm 9,5$ mikrograma/ml, između 5. i 6. dana nakon primene doze.

Nakon početnog nedeljnog doziranja tokom prvog meseca, vreme do postizanja maksimalne koncentracije je bilo između 31. i 34. dana na osnovu populacione farmakokinetičke analize.

Na osnovu simuliranih podataka, maksimalne koncentracije u ravnotežnom stanju ($C_{max,ss}$) nakon supkutane primene doze od 150 mg ili 300 mg su bile 27,6 mikrograma/ml odnosno 55,2 mikrograma/ml. Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje na to da se ravnotežno stanje postiže nakon 20 nedelja uz mesečne režime doziranja.

U poređenju sa izloženošću nakon primene pojedinačne doze, populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da su pacijenti imali dvostruko povećanje maksimalnih koncentracija u serumu i površine ispod krive (PIK) nakon ponovljenog mesečnog doziranja tokom održavanja.

Populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da se sekukinumab resorbovao sa prosečnom apsolutnom bioraspoloživošću od 73% kod pacijenata sa plak psorijazom. U svim studijama su izračunate apsolutne bioraspoloživosti u rasponu od 60% do 77%.

Bioraspoloživost sekukinumaba kod pacijenata sa PsA je bila 85% na osnovu populacionog farmakokinetičkog modela.

Nakon primene pojedinačne supkutane injekcije od 300 mg rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu kod pacijenata sa plak psorijazom, sistemska izloženost sekukinumabu je bila slična onoj koja je prethodno zabeležena sa primenom 2 injekcije od 150 mg.

Nakon supkutane primene doze od 300 mg u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji nakon koje sledi 300 mg svake 2 nedelje, srednja vrednost $\pm$ SD najniže koncentracije sekukinumaba u stanju dinamičke ravnoteže u 16. nedelji je bila otprilike $55,1 \pm 26,7$ mikrograma/ml u 1. HS ispitivanju, odnosno $58,1 \pm 30,1$ mikrograma/ml u 2. HS ispitivanju.

Distribucija

Srednji volumen distribucije tokom završne faze (V_z) nakon pojedinačne intravenske primene je bio u opsegu od 7,10 do 8,60 l kod pacijenata sa plak psorijazom, što ukazuje na to da sekukinumab ima ograničenu distribuciju u perifernim prostorima.

Biotransformacija

Većina eliminacije IgG se odvija putem unutarćelijskog katabolizma, nakon fluidne faze endocitoze ili endocitoze posredovane receptorom.

Eliminacija

Srednji sistemski klirens (CL) nakon pojedinačne intravenske primene kod pacijenata sa plak psorijazom je bio u opsegu od 0,13 do 0,36 l/dan. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, srednji sistemski klirens (CL) je bio 0,19 l/dan kod pacijenata sa plak psorijazom. Pol nije imao uticaj na CL. Klirens je bio dozno i vremenski nezavisan.

Srednje poluvreme eliminacije, procenjeno iz populacione farmakokinetičke analize, je bilo 27 dana kod pacijenata sa plak psorijazom, u opsegu od 18 do 46 dana u studijama psorijaze sa intravenskom primenom.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednji sistemski CL nakon supkutane primene doze od 300 mg u 0, 1, 2, 3. i 4. nedelji nakon koje sledi 300 mg svake 2 nedelje kod pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*) je bio 0,26 l/dan.

Srednje poluvreme eliminacije, procenjeno iz populacione farmakokinetičke analize, je bilo 23 dana kod pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pojedinačnih i višestrukih doza sekukinumaba kod pacijenata sa plak psorijazom je bila utvrđena u nekoliko studija sa intravenskim dozama u opsegu od 1x 0,3 mg/kg do 3x 10 mg/kg i sa supkutanim dozama u rasponu od 1x 25 mg do višestrukih doza od 300 mg. Izloženost je bila proporcionalna dozi u svim režimima doziranja.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize sa ograničenim brojem starijih pacijenata (n=71 za uzrast ≥ 65 godina i n=7 za uzrast ≥ 75 godina), klirens je bio sličan kod starijih pacijenata i kod pacijenata mlađih od 65 godina.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka koji se odnose na pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Očekuje se da će eliminacija nepromenjenog sekukinumaba, koji je IgG monoklonsko antitelo, putem bubrega, biti slaba i od malog značaja. IgG se uglavnom eliminišu putem katabolizma i ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre uticati na klirens sekukinumaba.

Uticaj telesne mase na farmakokinetiku

Klirens i volumen distribucije sekukinumaba se povećavaju sa povećanjem telesne mase.

Pedijatrijska populacija

Plak psorijaza

U objedinjenim podacima dve pedijatrijske studije, pacijentima sa umerenom do teškom plak psorijazom (uzrasta od 6 do manje od 18 godina) bio je primenjen sekukinumab prema preporučenom režimu doziranja za pedijatrijske pacijente. U 24. nedelji pacijenti telesne mase ≥ 25 i < 50 kg su imali srednju vrednost $\pm$ SD najmanje koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od $19,8 \pm 6,96$ mikrograma/ml (n=24) nakon 75 mg sekukinumaba i pacijenti telesne mase ≥ 50 kg imali su srednju vrednost $\pm$ SD najmanje koncentracije od $27,3 \pm 10,1$ mikrograma/ml (n=36) nakon 150 mg sekukinumaba. Srednja vrednost $\pm$ SD najmanje koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata telesne mase < 25 kg (n=8) bila je $32,6 \pm 10,8$ mikrograma/ml u 24. nedelji nakon doze od 75 mg.

Juvenilni idiopatski artritis

U pedijatrijskom ispitivanju, sprovedenom kod pacijenata sa ERA i JPsA (uzrasta od 2 do manje od 18 godina), bio je primenjen sekukinumab prema preporučenom režimu doziranja za pedijatrijske pacijente. U 24. nedelji, pacijenti telesne mase < 50 kg i ≥ 50 kg su imali srednju vrednost $\pm$ SD najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od $25,2 \pm 5,45$ mikrograma/ml (n=10) odnosno $27,9 \pm 9,57$ mikrograma/ml (n=19).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci nisu otkrili nikakvu posebnu opasnost za ljude (odrasle ili pedijatrijske pacijente) na osnovu konvencionalnih ispitivanja, bezbednosne farmakologije, studija ponavljanih doza i reproduktivne toksičnosti ili ukrštene reaktivnosti tkiva.

Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama za procenu karcinogenog potencijala sekukinumaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Trehaloza, dihidrat
Histidin
Histidin-hidrohlorid, monohidrat
Metionin
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Ukoliko je neophodno, lek Cosentyx može da bude izvan frižidera u jednom periodu do 4 dana na sobnoj temperaturi, ali ne iznad 30 °C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric namenjen za pojedinačnu primenu, koji je postavljen u pen trougaonog oblika sa providnim kontrolnim prozorčićem i nalepnicom. Napunjeni injekcioni špric unutar pena je stakleni špric od 1 ml sa klipnim čepom od bromobutilne gume obloženim silikonom, pričvršćenom iglom 27G x ½" i čvrstim štitnikom igle od stiren-butadien gume.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 napunjena injekciona pena (2 x 1 ml) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Cosentyx, 150 mg, rastvor za injekciju je pakovan u napunjeni injekcioni pen za jednokratnu primenu namenjen za individualnu upotrebu. Pen treba izvaditi iz frižidera 20 minuta pre primene kako bi se omogućilo da dostigne sobnu temperaturu.

Pre upotrebe se preporučuje vizuelni pregled napunjenog injekcionog pena. Tečnost treba da bude bistra. Boja može da joj varira od bezbojne do svetložute. Možda ćete videti mehurić vazduha, što je normalno. Nemojte ga upotrebljavati ako tečnost sadrži lako vidljive čestice, ako je zamućena ili izrazito smeđa. Detaljna uputstva za upotrebu su navedena u Uputstvu za lek.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.03.2021.

Datum obnove dozvole:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

xxxxxx, 2026.