

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Cosentyx 150 mg/ml, rastvor za injekciju u napunjenom penu

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni pen sadrži 150 mg sekukinumaba u 1 ml.

Sekukinumab je rekombinantno potpuno humano monoklonsko antitijelo koji se proizvodi u ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. Chinese Hamster Ovary, CHO).

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom penu (SensoReady pen).

Rastvor je bistar i bezbojan do žućkast.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Plak psorijaza kod odraslih

Cosentyx je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze kod odraslih osoba koje su kandidati za sistemsku terapiju.

##### Plak psorijaza kod djece

Cosentyx je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze kod djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina koji su kandidati za sistemsku terapiju.

##### Gnojni hidradenitis (*hidradenitis suppurativa*, HS)

Cosentyx je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) kod odraslih kod kojih je odgovor na konvencionalno sistemsko liječenje gnojnog hidradenitisa bio neodgovarajući (vidjeti dio 5.1).

##### Psorijatični artritis

Cosentyx, sam ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih bolesnika kada je odgovor na prethodnu terapiju antireumatskim lijekom koji modificira tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) bio neodgovarajući (vidjeti dio 5.1).

##### Aksijalni spondiloartritis (*engl. axial spondyloarthritis, axSpA*)

##### Ankilozantni spondilitis (*AS, radiografski aksijalni spondiloartritis*)

Cosentyx je indiciran za liječenje aktivnog ankilozantnog spondilitisa kod odraslih osoba koje su imale neodgovarajući odgovor na konvencionalno liječenje.

*Neradiografski aksijalni spondiloartritis (engl. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)*

Cosentyx je indiciran za liječenje aktivnog neradiografskog aksijalnog spondiloaritisa s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili slikovna pretraga magnetskom rezonancijom (MRI) kod odraslih osoba koje su imale neodgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

*Artritis pridružen entezitisu (engl. enthesitis-related arthritis, ERA)*

Cosentyx, sam ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indiciran je za liječenje aktivnog artritisa pridruženog entezitisu kod bolesnika u dobi od 6 i više godina koji imaju neodgovarajući odgovor na konvencionalno liječenje ili ga ne podnose (vidjeti dio 5.1).

*Juvenilni psorijatični artritis (JPsA)*

Cosentyx, sam ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indiciran je za liječenje aktivnog juvenilnog psorijatičnog artritisa kod bolesnika u dobi od 6 i više godina koji imaju neodgovarajući odgovor na konvencionalno liječenje ili ga ne podnose (vidjeti dio 5.1).

## 4.2 Doziranje i način primjene

Cosentyx je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom ljekara s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Cosentyx indiciran.

### Doziranje

*Plak psorijaza kod odraslih*

Preporučena doza je 300 mg sekukinumaba subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Bazirano na kliničkom odgovoru, doza održavanja od 300 mg svake 2 sedmice može obezbijediti dodatni benefit za pacijente sa tjelesnom težinom od 90 kg i više. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku dvije subkutane injekcije od 150 mg.

*Plak psorijaza kod djece (adolescenti i djeca u dobi od 6 i više godina)*

Preporučena doza temelji se na tjelesnoj težini (Tabela 1) i primjenjuje se subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Svaka doza od 150 mg daje se u obliku jedne subkutane injekcije od 150 mg. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku dvije subkutane injekcije od 150 mg.

**Tabela 1** Preporučena doza za pedijatrijsku plak psorijazu

Tjelesna težina u vrijeme doziranja	Preporučena doza
≥50 kg	150 mg (*može se povećati do 300 mg)

\*Neki bi bolesnici mogli imati dodatne koristi od veće doze.

150 mg rastvor za injekciju u napunjenom penu nije indiciran za primjenu kod pedijatrijskih bolesnika težine <50 kg. Cosentyx 150 mg prašak za otopinu za injekciju odgovarajući je farmaceutski oblik za primjenu u ovoj populaciji.

*Gnojni hidradenitis (HS)*

Preporučena doza je 300 mg sekukinumaba subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Na temelju kliničkog odgovora, doza održavanja se može povećati na primjenu 300 mg svake 2 sedmice. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku dvije subkutane injekcije od 150 mg.

### Psorijatični artritis

Za bolesnike s istodobnom umjerenom do teškom plak psorijazom, molimo pogledajte preporuke za plak psorijazu kod odraslih.

Za bolesnike koji imaju neodgovarajući odgovor (NO) na anti-TNF $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*), preporučena doza je 300 mg subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku dvije subkutane injekcije od 150 mg.

Za ostale bolesnike preporučena doza je 150 mg subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Zasnivano na kliničkom odgovoru, doza se može povećati do 300 mg.

### Aksijalni spondiloartritis (axSpA)

#### *Ankilozantni spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)*

Preporučena doza je 150 mg subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Bazirano na kliničkom odgovoru, doza se može povećati na 300 mg. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku dvije subkutane injekcije od 150 mg.

#### *Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)*

Preporučena doza je 150 mg subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja.

### Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

#### *Artritis pridružen entezitisu (ERA) i juvenilni psorijatični artritis (JPsA)*

Preporučena doza zasniva se na tjelesnoj težini (Tabela 2) i primjenjuje se subkutanom injekcijom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Svaka doza od 150 mg daje se u obliku jedne subkutane injekcije od 150 mg.

**Tabela 2** Preporučena doza za juvenilni idiopatski artritis

Tjelesna težina u vrijeme doziranja	Preporučena doza
$\geq 50$ kg	150 mg

150 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici i napunjenom penu nisu indicirani za primjenu kod pedijatrijskih bolesnika težine <50 kg. Cosentyx može biti dostupan u drugim jačinama i/ili oblicima i veličinama pakovanja ovisno o individualnim potrebama liječenja.

Za sve prethodno navedene indikacije dostupni podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 16 sedmica liječenja. Potrebno je razmotriti prekid liječenja kod bolesnika kod kojih nije došlo do odgovora unutar 16 sedmica liječenja. Kod nekih bi se bolesnika s početnim djelimičnim odgovorom stanje moglo poboljšati uz nastavak liječenja i nakon 16 sedmica.

### Posebne populacije

#### Stariji bolesnici (u dobi od 65 godina i stariji)

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

#### Oštećenje bubrega / jetre

Cosentyx nije bio ispitan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Cosentyxa kod djece s plak psorijazom i kod ERA i JPsA oblicima juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene.

Sigurnost i djelotvornost Cosentyxa kod djece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni kod djece.

### Način primjene

Cosentyx treba primijeniti subkutanom injekcijom. Ako je moguće, površinu kože zahvaćenu psorijatičnim promjenama treba izbjegavati kao mjesto primjene injekcije. Rastvor/pen se ne smije tresti.

Nakon odgovarajuće obuke iz tehnike primjene subkutanih injekcija, bolesnici mogu sami sebi ubrizgavati Cosentyx ili im ga može ubrizgati njegovatelj ako ljekar utvrdi da je to primjereno. Međutim, ljekar mora osigurati odgovarajuće praćenje bolesnika. Bolesnike ili njegovatelje je potrebno uputiti da ubrizgaju cjelokupnu količinu Cosentyxa prema uputstvima navedenima u uputstvu za pacijenta. Opsežna uputstva za primjenu navedena su u uputstvu za pacijenta.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajna, aktivna infekcija, npr. aktivna tuberkuloza (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

#### Infekcije

Sekukinumab ima potencijal da poveća rizik od infekcija. Kod bolesnika koji su primali sekukinumab u periodu nakon stavljanja lijeka u promet bile su uočene ozbiljne infekcije. Potreban je oprez kada se razmatra primjena sekukinumaba kod bolesnika s hroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi.

Bolesnike je potrebno uputiti da traže savjet ljekara ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na pojavu infekcije. Ako se kod bolesnika razvije ozbiljna infekcija, bolesnika je potrebno pažljivo pratiti, a sekukinumab se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne povuče.

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika koji su primali sekukinumab bile su uočene infekcije (vidjeti dio 4.8). Većinom se radilo o blagim do umjerenim infekcijama gornjeg dijela respiratornog sistema, kao što je nazofaringitis, koje nisu zahtijevale prekid liječenja.

Povezano s mehanizmom djelovanja sekukinumaba, mukokutane infekcije kandidom koje nisu bile ozbiljne bile su češće prijavljene uz sekukinumab nego uz placebo u kliničkim ispitivanjima psorijaze (3,55 na 100 bolesnik-godina uz sekukinumab 300 mg u odnosu na 1,00 na 100 bolesnik-godina uz placebo) (vidjeti dio 4.8).

## Tuberkuloza

Tuberkuloza (aktivna i/ili latentna reaktivacija) je prijavljena u bolesnika liječenih sekukinumabom. Treba procijeniti infekciju tuberkulozom kod bolesnika prije početka liječenja sekukinumabom. Sekukinumab se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s latentnom tuberkulozom, potrebno je razmotriti anti-tuberkulostatsku terapiju prije početka primjene sekukinumaba prema kliničkim smjernicama. Bolesnike koji primaju sekukinumab potrebno je pratiti zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze.

## Upalna bolest crijeva (uključujući Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis)

Prijavljeni su novi slučajevi ili egzacerbacije upalne bolesti crijeva uz sekukinumab (vidjeti dio 4.8). Sekukinumab se ne preporučuje kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva. U slučaju da se kod bolesnika razviju znakovi i simptomi upalne bolesti crijeva ili dođe do egzacerbacije prethodno postojeće upalne bolesti crijeva, potrebno je prekinuti primjenu sekukinumaba te započeti odgovarajuće liječenje.

## Reakcije preosjetljivosti

Opaženi su rijetki slučajevi anafilaktičkih reakcija i angioedema kod bolesnika koji su primali sekukinumab. Ako dođe do anafilaktičke reakcije, angioedema ili nekih drugih ozbiljnih alergijskih reakcija, potrebno je odmah prekinuti primjenu sekukinumaba i započeti odgovarajuću terapiju.

## Pojedinci osjetljivi na lateks

Poklopac sekukinumab napunjenog pena sadrži derivat prirodnog gumenog lateksa. Do danas u poklopcu nije pronađen prirodni gumeni lateks. Međutim, primjena sekukinumab napunjenih penova kod pojedinaca osjetljivih na lateks nije bila ispitivana, pa stoga postoji potencijalni rizik od reakcija preosjetljivosti koji se ne može u potpunosti isključiti.

## Vakcinacija

Žive vakcine se ne smiju davati istovremeno sa sekukinumabom.

Bolesnici koji primaju sekukinumab mogu istovremeno primiti inaktivirane ili nežive vakcine. U jednom ispitivanju, nakon primjene vakcine protiv *meningokoka* i inaktivirane vakcine protiv *influenca*, sličan je udio zdravih dobrovoljaca liječenih sa 150 mg sekukinumaba i onih koji su primali placebo uspio postići odgovarajući imunološki odgovor od najmanje četverostrukog povećanja u titru antitijela na vakcinu protiv *meningokoka* i *influenca*. Podaci upućuju na to da sekukinumab ne potiskuje humoralni imunološki odgovor na vakcine protiv *meningokoka* i protiv *influenca*.

Prije započinjanja terapije Cosentyxom, preporučuje se prvo završiti imunizaciju pedijatrijskih bolesnika svim potrebnim vakcinama prema aktualnim smjernicama, u skladu sa njihovom dobi.

## Istovremena imunosupresivna terapija

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost sekukinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, što uključuje i biološke lijekove, ili s fototerapijom nisu bile ocjenjivane. Sekukinumab se istovremeno primjenjivao s metotreksatom (MTX), sulfasalazinom i/ili kortikosteroidima u ispitivanju artritisa (uključujući kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom). Potreban je oprez prilikom razmatranja istovremene primjene drugih imunosupresiva i sekukinumaba (vidjeti također dio 4.5).

## Reaktivacija hepatitisa B

U bolesnika liječenih sekukinumabom može doći do reaktivacije virusa hepatitisa B. U skladu s kliničkim smjernicama za imunosupresive, potrebno je razmotriti testiranje bolesnika na HBV infekciju prije početka liječenja sekukinumabom. Bolesnici s dokazima pozitivne serologije na HBV trebaju se pratiti zbog moguće pojave kliničkih i laboratorijskih znakova reaktivacije HBV-a tokom liječenja sekukinumabom. Ako dođe do reaktivacije HBV-a tokom liječenja sekukinumabom, potrebno je razmotriti prekid terapije, a bolesnike treba liječiti prema kliničkim smjernicama.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Žive vakcine ne smiju se davati istovremeno sa sekukinumabom (vidjeti također dio 4.4).

U ispitivanju kod odraslih bolesnika s plak psorijazom nije uočena interakcija između sekukinumaba i midazolama (CYP3A4 supstrat).

Nisu opažene nikakve interakcije kada se sekukinumab primjenjivao istovremeno s metotreksatom (MTX) i/ili kortikosteroidima u ispitivanjima artritisa (koja su uključivala bolesnike s psorijatičnim artritisom i aksijalnim spondiloartritisom).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tokom liječenja i najmanje 20 sedmica nakon liječenja.

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni sekukinumaba kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan učinak na reprodukciju, (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu Cosentyxa tokom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sekukinumab u majčino mlijeko. Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko, a nije poznato da li se sekukinumab sistemski apsorbira nakon gutanja. Zbog potencijalnih neželjenih reakcija sekukinumaba kod dojenčadi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje tokom liječenja i do 20 sedmica nakon liječenja ili prekinuti terapiju Cosentyxom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Učinak sekukinumaba na plodnost kod ljudi nije bio ocjenjivan. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Cosentyx ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

## 4.8 Neželjena dejstva

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su infekcije gornjeg dijela respiratornog sistema (najčešće nazofaringitis, rinitis).

### Tabelarni popis neželjenih reakcija

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet (Tabela 1) navedene su prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sistema. Unutar svake klasifikacije organskog sistema neželjene reakcije su poredane po učestalosti, pri čemu su najučestalije neželjene reakcije navedene prve. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju se zasniva na sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Preko 20 000 bolesnika je bilo liječeno sekukinumabom u slijepim i otvorenim kliničkim ispitivanjima u raznim indikacijama (plak psorijaza, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, gnojni hidradenitis i druga autoimuna stanja), što predstavlja 34 908 bolesnik-godina izloženosti bolesnika. Od toga je 14 000 bolesnika bilo izloženo sekukinumabu najmanje godinu dana. Sigurnosni profil sekukinumaba je ujednačen u svim indikacijama.

**Tabela 3 Popis neželjenih reakcija u kliničkim ispitivanjima<sup>1)</sup> i iz perioda nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasa organskih sistema	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcije gornjeg dijela respiratornog sistema
	često	oralni herpes
	manje često	oralna kandidijaza
		upala vanjskog uha
		Infekcije donjeg respiratornog sistema
nepoznato	tinea pedis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	manje često	mukozna i kožna kandidijaza (uključujući ezofagealnu kandidijazu)
		neutropenija
Poremećaji nervnog sistema	često	glavobolja
Poremećaji imunološkog sistema	rijetko	anafilaktičke reakcije
		angioedem
Poremećaji oka	manje često	konjunktivitis
Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i medijastinuma	često	rinoreja
Poremećaji probavnog sistema	često	proljevi
	manje često	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	ekcem
		urtikarija
	manje često	dishidrotični ekcem
		eksfoliativni dermatitis <sup>2)</sup>
rijetko	hipersenzitivni vaskulitis	
nepoznato	pyoderma gangrenosum	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

<sup>1)</sup>Placebom kontrolisana klinička ispitivanja (faze III) kod bolesnika s plak psorijazom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom, neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom i gnojnim hidradenitisom izloženih dozama od 300 mg, 150 mg, 75 mg ili placebo do 12 sedmica (psorijaza) ili 16 sedmica (psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom i gnojnim hidradenitisom) trajanja liječenja

<sup>2)</sup>Prijavljeni su slučajevi kod pacijenata sa dijagnosticiranom psorijazom

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### *Infekcije*

U placebo kontrolisanom razdoblju kliničkih ispitivanja plak psorijaze (ukupno 1382 bolesnika liječenih sekukinumabom i 694 bolesnika koji su primali placebo do 12 sedmica), infekcije su bile zabilježene kod 28,7% bolesnika liječenih sekukinumabom u poređenju s 18,9% bolesnika koji su primali placebo. Većina infekcija sastojala se od blagih do umjerenih infekcija gornjeg dijela respiratornog sistema koje nisu bile ozbiljne, kao što je nazofaringitis, zbog kojih nije bilo potrebno prekinuti liječenje. Uočeno je povećanje broja slučajeva mukozne ili kožne kandidijaze, što je u skladu s mehanizmom djelovanja, ali slučajevi su bili blage ili umjerene težine, nisu bili ozbiljni, odgovarali su na standardno liječenje te nisu zahtijevali

prekid liječenja.

Ozbiljne infekcije pojavile su se kod 0,14% bolesnika liječenih sekukinumabom te kod 0,3% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Tokom cijelog perioda liječenja (ukupno 3430 bolesnika liječenih sekukinumabom do 52 sedmice za većinu bolesnika), infekcije su bile zabilježene u 47,5% bolesnika liječenih sekukinumabom (0,9 po bolesnik-godini naknadnog praćenja). Ozbiljne infekcije bile su zabilježene kod 1,2% bolesnika liječenih sekukinumabom (0,015 po bolesnik-godini naknadnog praćenja).

Stope infekcije opažene u kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa (ankilozantnog spondilitisa i neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa) bile su slične stopama opaženima u ispitivanjima psorijaze.

Bolesnici s gnojnim hidradenitisom su podložniji infekcijama. U placebom kontrolisanom razdoblju kliničkih ispitivanja gnojnog hidradenitisa (ukupno 721 bolesnika liječenih sekukinumabom i 363 bolesnika koji su primali placebo do 16 sedmica), infekcije su bile brojčano veće u odnosu na one opažene u ispitivanjima psorijaze (30,7% bolesnika liječenih sekukinumabom naspram 31,7% bolesnika koji su primali placebo). Većina njih nije bila ozbiljna, bila je blage ili umjerene težine te nije zahtijevala privremeni prekid ili obustavu liječenja.

#### Neutropenija

U kliničkim ispitivanjima psorijaze faze III, neutropenija je učestalije bila uočena uz sekukinumab nego uz placebo, ali slučajevi su većinom bili blagi, prolazni i reverzibilni. Neutropenija  $<1,0-0,5 \times 10^9/l$  (CTCAE stepen 3) bila je prijavljena kod 18 od 3430 (0,5%) bolesnika koji su uzimali sekukinumab, bez ovisnosti o dozi i bez vremenske povezanosti s infekcijama u 15 od 18 slučajeva. Nije bilo zabilježenih slučajeva teže neutropenije. U preostala 3 slučaja zabilježene infekcije nisu bile ozbiljne, odgovarale su na uobičajeno standardno liječenje i nisu zahtijevale prekid liječenja sekukinumabom.

Učestalost neutropenije kod psorijatičnog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa (ankilozantnog spondilitisa i neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa) i gnojnog hidradenitisa bila je slična kao i kod psorijaze.

Prijavljeni su rijetki slučajevi neutropenije  $<0,5 \times 10^9/l$  (stepen 4 prema CTCAE-u).

#### Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima psorijaze, psorijatičnog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa (ankilozantnog spondilitisa i neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa) i gnojnog hidradenitisa, manje od 1% bolesnika liječenih sekukinumabom razvilo je antitijela na sekukinumab do 52. sedmice liječenja. Oko polovine od one količine antitijela koja su se javila tokom liječenja bila su neutralizirajuća, ali to nije bilo povezano s gubitkom djelotvornosti ili farmakokinetičkim nepravilnostima.

#### Pedijatrijska populacija

##### Neželjene reakcije kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina s plak psorijazom

Sigurnost sekukinumaba procjenjivala se u dva ispitivanja faze III kod pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom. Prvo ispitivanje (pedijatrijsko ispitivanje 1) bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje 162 bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina s teškom plak psorijazom. Drugo ispitivanje (pedijatrijsko ispitivanje 2) otvoreno je ispitivanje s 84 bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom. Sigurnosni profil prijavljen u ta dva ispitivanja bio je u skladu sa sigurnosnim profilom prijavljenim kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

##### Neželjene reakcije kod pedijatrijskih bolesnika s JIA

Sigurnost sekukinumaba procjenjivala se i u ispitivanju faze III kod 86 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom s ERA i JPsA u dobi od 2 do manje od 18 godina. Sigurnosni profil prijavljen u tom ispitivanju bio je u skladu sa sigurnosnim profilom prijavljenim kod odraslih bolesnika.

## Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9 Predoziranje**

Doze do 30 mg/kg (otprilike 2000 do 3000 mg) primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se pratiti bolesnika na eventualnu pojavu znakova ili simptoma neželjenih reakcija, te odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATC oznaka: L04AC10  
Cosentyx je biološki lijek.

#### Mehanizam djelovanja

Sekukinumab je potpuno humano IgG1/κ monoklonsko antitijelo koje se selektivno veže za proinflamatorni citokin interleukin-17A (IL-17A) i neutralizira ga. Sekukinumab djeluje tako da se usmjerava na IL-17A i inhibira njegovu interakciju s IL-17 receptorom, koji je prisutan na raznim vrstama ćelija, uključujući keratinocite. Kao rezultat toga, sekukinumab inhibira otpuštanje proinflamatornih citokina, hemokina i medijatora oštećenja tkiva, te smanjuje nastanak autoimunih i upalnih bolesti kojima posreduje IL-17A. Klinički relevantne razine sekukinumaba dopiru do kože i smanjuju lokalne upalne markere. Direktna je posljedica da liječenje sekukinumabom smanjuje eritem, zadebljanja i ljuštenje koji su prisutni kod lezija plak psorijaze.

IL-17A je citokin koji se prirodno javlja i uključen je u normalne upalne i imune odgovore. IL-17A ima ključnu ulogu u patogenezi plak psorijaze, gnojnog hidradenitisa, psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa (ankilozantnog spondilitisa i neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa) te mu je nivo povećan u koži s lezijama za razliku od kože bez lezija kod bolesnika s plak psorijazom i u sinovijalnom tkivu bolesnika s psorijatičnim artritisom. Razina IL-17A je također povećana u lezijama uzrokovanim gnojnim hidradenitisom te su opaženi povišeni nivoi IL-17A u serumu oboljelih. Učestalost ćelija koje proizvode IL-17 bila je isto tako značajno viša u subhondralnoj koštanoj srži fasetnih zglobova bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Povišeni broj limfocita koji proizvode IL-17A također je nađen kod bolesnika s neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom. Pokazalo se da je inhibicija IL-17A učinkovita u liječenju ankilozantnog spondilitisa, čime je utvrđena ključna uloga tog citokina kod aksijalnog spondiloartritisa.

### Farmakodinamički učinci

Nivoi ukupnog IL-17A (slobodnog IL-17A i onog vezanog za sekukinumab) u serumu u početku su povećane kod bolesnika koji primaju sekukinumab. Nakon toga slijedi polagano smanjivanje zbog smanjenog klirensa IL-17A vezanog za sekukinumab, što ukazuje na to da sekukinumab selektivno hvata slobodni IL-17A, koji igra ključnu ulogu u patogenezi plak psorijaze.

U jednom ispitivanju sa sekukinumabom, infiltrirajući epidermalni neutrofilni i razni markeri povezani s neutrofilima koji su povišeni kod kože s lezijama kod bolesnika s plak psorijazom bili su značajno sniženi nakon jedne do dvije sedmice liječenja.

Pokazalo se da sekukinumab snižava (unutar 1 do 2 sedmice liječenja) nivo C-reaktivnog proteina, koji je marker upale.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Plak psorijaza kod odraslih*

Sigurnost i djelotvornost sekukinumaba ocjenjivali su se u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja faze III kod bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Djelotvornost i sigurnost sekukinumaba od 150 mg i 300 mg ocjenjivale su se u poređenju ili s placebom ili s etanerceptom. Uz to, jednim se ispitivanjem ocjenjivao režim hroničnog liječenja naspram režima „liječenja prema potrebi“ [SCULPTURE].

Od 2403 bolesnika koji su bili uključeni u placebom kontrolisana ispitivanja, 79% nije ranije primalo biološke lijekove, u 45% je terapija nebiološkim lijekovima bila neuspješna, a u 8% je terapija biološkim lijekovima bila neuspješna (u 6% je terapija anti-TNF-om bila neuspješna, a u 2% terapija s anti-p40). Otprilike 15 do 25% bolesnika u ispitivanjima faze III imalo je psorijatični artritis (PsA) na početku.

Ispitivanje 1 za psorijazu (ERASURE) ocjenjivalo je 738 bolesnika. Bolesnici randomizirani na sekukinumab primali su doze od 150 mg ili 300 mg u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svakog mjeseca. Ispitivanje 2 za psorijazu (FIXTURE) ocjenjivalo je 1306 bolesnika. Bolesnici randomizirani na sekukinumab primali su doze od 150 mg ili 300 mg u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svakog mjeseca. Bolesnici randomizirani na etanercept primali su doze od 50 mg dva puta sedmično tokom 12 sedmica, a nakon toga 50 mg svaku sedmicu. I u prvom i u drugom ispitivanju bolesnici randomizirani na primanje placeba koji nisu imali odgovor u 12. sedmici su prešli u skupinu koja je primala sekukinumab (ili 150 mg ili 300 mg) u 12., 13., 14. i 15. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svakoga mjeseca počevši od 16. sedmice. Svi bolesnici bili su praćeni do 52 sedmice nakon prve primjene ispitivane terapije.

Ispitivanje 3 za psorijazu (FEATURE) ocjenjivalo je 177 bolesnika uz korištenje napunjene šprice u poređenju s placebom nakon 12 sedmica liječenja da bi se ocijenile sigurnost, podnošljivost i mogućnost samoprimjene sekukinumaba pomoću napunjene šprice. Ispitivanje 4 za psorijazu (JUNCTURE) ocjenjivalo je 182 bolesnika uz korištenje napunjenog pena u poređenju s placebom nakon 12 sedmica liječenja da bi se ocijenile sigurnost, podnošljivost i mogućnost samoprimjene sekukinumaba pomoću napunjenog pena. I u trećem i u četvrtom ispitivanju bolesnici randomizirani na sekukinumab primali su doze od 150 mg ili 300 mg u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svakog mjeseca. Bolesnici su također bili randomizirani na primanje placeba u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svakoga mjeseca.

Ispitivanje 5 za psorijazu (SCULPTURE) ocjenjivalo je 966 bolesnika. Svi su bolesnici primali doze sekukinumaba od 150 mg ili 300 mg u 0., 1., 2., 3., 4., 8. i 12. sedmici, a zatim su bili randomizirani na primanje ili režima održavanja u istoj dozi svakoga mjeseca počevši od 12. sedmice ili režima „ponovnog liječenja prema potrebi“ u istoj dozi.

Bolesnici randomizirani na „ponovno liječenje prema potrebi“ nisu postigli odgovarajuće održavanje odgovora, pa se stoga preporučuje fiksni mjesečni režim održavanja.

Ko-primarne mjere ishoda u placebo i aktivno kontrolisanim ispitivanjima bile su udjeli bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 i IGA mod 2011 odgovor „čista“ ili „gotovo čista“ u poređenju s placebo u 12. sedmici (vidjeti Tabele 4 i 5). Doza od 300 mg omogućila je značajno čišćenje kože naročito za „čistu“ ili „gotovo čistu“ kožu za mjere ishoda djelotvornosti tj. odgovore PASI 90, PASI 100 i IGA mod 2011 0 ili 1 u svim ispitivanjima, pri čemu su najveći učinci uočeni u 16. sedmici, pa se stoga preporučuje ova doza.

**Tabela 4 Sažetak kliničkih odgovora PASI 50/75/90/100 i IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ u ispitivanju 1, 3 i 4 za psorijazu (ERASURE, FEATURE i JUNCTURE)**

	12. sedmica			16. sedmica		52. sedmica	
	Placeb o	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
<b>1. ispitivanje</b>							
Broj bolesnika	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%)
<b>3. ispitivanje</b>							
Broj bolesnika	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%) **	-	-	-	-
<b>4. ispitivanje</b>							
Broj bolesnika	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 ljestvica od 5 kategorija koja uključuje ocjene „0 = čista“, „1 = gotovo čista“, „2 = blaga“, „3 = umjerena“ ili „4 = teška“ te označava ljekarovu cjelokupnu procjenu težine psorijaze s fokusom na zadebljanja, eritem i ljuštenje. Uspjeh liječenja „čista“ ili „gotovo čista“ značio je da nema znakova psorijaze ili normalnu do ružičastu boju lezija, bez zadebljanja plaka te bez ili s minimalnim fokalnim ljuštenjem.

\*\* p vrijednosti u odnosu na placebo i prilagođeno za višestrukost: p<0,0001.

**Tabela 5 Sažetak kliničkih odgovora u ispitivanju 2 za psorijazu (FIXTURE)**

	12. sedmica			Etanerc ept	16. sedmica			Etanerce pt	52. sedmica		
	Place bo	150 mg	300 mg		150 mg	300 mg	150 mg		300 mg	Etanerce pt	
Broj bolesnika	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323	
Odgovor	49	266	296	226	290	302	257	249	274	234	
PASI 50 n (%)	(15,1 %)	(81,3 %)	(91,6 %)	(70,0%)	(88,7 %)	(93,5 %)	(79,6%)	(76,1 %)	(84,8 %)	(72,4%)	
Odgovor	16	219	249	142	247	280	189	215	254	179	
PASI 75 n (%)	(4,9%)	(67,0 %)**	(77,1 %)**	(44,0%)	(75,5 %)	(86,7 %)	(58,5%)	(65,7 %)	(78,6 %)	(55,4%)	
Odgovor	5	137	175	67	176	234	101	147	210	108	
PASI 90 n (%)	(1,5%)	(41,9 %)	(54,2 %)	(20,7%)	(53,8 %)	(72,4 %)	(31,3%)	(45,0 %)	(65,0 %)	(33,4%)	
Odgovor	0 (0%)	47	78	14	84	119	24	65	117	32	
PASI 100 n (%)		(14,4 %)	(24,1 %)	(4,3%)	(25,7 %)	(36,8 %)	(7,4%)	(19,9 %)	(36,2 %)	(9,9%)	
Odgovor	9	167	202	88	200	244	127	168	219	120	
IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ n (%)	(2,8%)	(51,1 %)**	(62,5 %)**	(27,2%)	(61,2 %)	(75,5 %)	(39,3%)	(51,4 %)	(67,8 %)	(37,2%)	

\*\* p vrijednosti u odnosu na etanercept: p=0,0250

U dodatnom ispitivanju psorijaze (CLEAR) ocjenjivano je 676 bolesnika. Sekukinumab 300 mg je postigao primarne i sekundarne ishode pokazujući superiornost nad ustekinumabom na osnovu PASI 90 odgovora u 16. sedmici (primarna mjera ishoda), brzine pojave PASI 75 odgovora u 4. sedmici, te dugoročnog PASI 90 odgovora u 52. sedmici. Veća djelotvornost sekukinumaba u poređenju s ustekinumabom za ishode PASI 75/90/100 i IGA mod 2011 odgovor 0 ili 1 („čista“ ili „gotovo čista“) je uočena rano i trajala je do 52. sedmice (Tabela 6).

**Tabela 6 Sažetak kliničkog odgovora u CLEAR ispitivanju**

	4. sedmica		16. sedmica		52. sedmica	
	sekukinumab 300 mg	ustekinumab*	sekukinumab 300 mg	ustekinumab*	sekukinumab Ustekinumab* 300 mg	
Broj bolesnika	334	335	334	335	334	335
Odgovor PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	277 (82,7%)	306 (91.6%) (78.2%)	262
Odgovor PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	193 (57,6%)	250 (74.9%***) (60.6%)	203
Odgovor PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44.9%) (36.7%)	123
Odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78.1%) (63.6%)	213

\* Bolesnici liječeni sekukinumabom primili su doze od 300 mg u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega su primili iste doze svake 4 sedmice do 52. sedmice. Bolesnici liječeni ustekinumabom primili su 45 mg ili 90 mg u 0. i 4. sedmici, a potom svakih 12 sedmica do 52. sedmice (doziranje po tjelesnoj težini prema odobrenom doziranju)

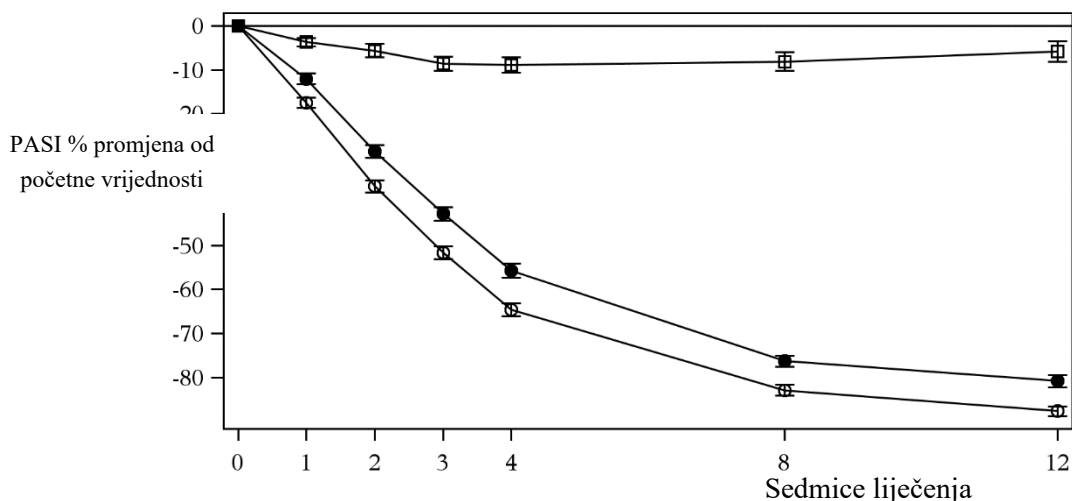
\*\* p vrijednosti u odnosu na ustekinumab:  $p < 0,0001$  za primarnu mjeru ishoda PASI 90 odgovor u 16. sedmici i sekundarnu mjeru ishoda PASI 75 odgovor u 4. sedmici

\*\*\* p vrijednosti u odnosu na ustekinumab:  $p = 0,0001$  za sekundarnu mjeru ishoda PASI 90 odgovor u 52. sedmici

Sekukinumab je bio učinkovit kod bolesnika koji nisu ranije primali sistemsku terapiju, nisu ranije primali biološke lijekove, kod onih koji su bili izloženi biološkim/anti-TNF lijekovima te u onih kod kojih je liječenje biološkim/anti-TNF lijekovima bilo neuspješno. Poboľšanja u odgovoru PASI 75 u bolesnika s istovremenim psorijatičnim artritisom na početku bila su slična onima u cjelokupnoj populaciji s plak psorijazom.

Sekukinumab je bio povezan s brzim nastupom djelotvornosti uz smanjenje od 50% u srednjem PASI-ju do 3. sedmice za dozu od 300 mg.

**Slika 1** Vremenski tok promjene postotka srednje vrijednosti PASI-ja u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanju 1 (ERASURE)



*n* = broj bolesnika koji se može procijeniti

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

### *Posebne lokacije/oblici plak psorijaze*

U dva dodatna placebo kontrolisana ispitivanja, poboljšanje je uočeno i u psorijazi noktiju (TRANSFIGURE, 198 bolesnika) i u palmoplantarnoj plak psorijazi (GESTURE, 205 bolesnika). U TRANSFIGURE ispitivanju, sekukinumab je bio superioran nad placebo u 16. sedmici (46,1% za 300 mg, 38,4% za 150 mg i 11,7% za placebo) što je pokazano značajnim poboljšanjem u odnosu na početnu vrijednost prema indeksu težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI %) za bolesnike s umjerenom do teškom plak psorijazom kod koje su zahvaćeni nokti. U GESTURE ispitivanju, sekukinumab je bio superioran nad placebo u 16. sedmici (33,3% za 300 mg, 22,1% za 150 mg, i 1,5% za placebo) što je pokazano značajnim poboljšanjem pPGA 0 ili 1 odgovora ("čista" ili "gotovo čista") za bolesnike s umjerenom do teškom palmoplantarnom plak psorijazom.

Placebo kontrolisanim ispitivanjem ocjenjivala su se 102 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom tjemena, koja je bila definisana kao indeks težine psorijaze tjemena (engl. *Psoriasis Scalp Severity Index*, PSSI) od  $\geq 12$ , rezultat za IGA mod 2011 samo za tjeme od 3 ili veći i zahvaćenost najmanje 30% površine tjemena. Sekukinumab 300 mg bio je superioran u odnosu na placebo u 12. sedmici, procijenjeno značajnim poboljšanjem od početne vrijednosti kako u odgovoru PSSI 90 (52,9% u odnosu na 2,0%), tako i u odgovoru IGA mod 2011 0 ili 1 samo za tjeme (56,9% u odnosu na 5,9%). Poboljšanje u obje mjere ishoda održalo se kod bolesnika na sekukinumabu koji su nastavili liječenje do 24. sedmice.

### *Kvaliteta života/ishodi prema izvještajima bolesnika*

Statistički značajna poboljšanja u 12. sedmici (1.-4. ispitivanje) od početka u poređenju s placebo bila su dokazana u DLQI-ju (Dermatološki indeks kvalitete života, engl. *Dermatology Life Quality Index*). Srednja smanjenja (poboljšanja) u DLQI-ju od početne vrijednosti bila su u rasponu od -10,4 do -11,6 uz sekukinumab 300 mg, od -7,7 do -10,1 uz sekukinumab 150 mg, u odnosu na -1,1 do -1,9 za placebo u 12. sedmici. Ta su se poboljšanja održala tokom 52 sedmice (ispitivanja 1 i 2).

Četrdeset posto ispitanika u ispitivanju 1 i 2 ispunjavalo je Dnevnik simptoma psorijaze<sup>®</sup>. Za ispitanike koji su ispunjavali dnevnik u svakom od ovih ispitivanja dokazana su statistički značajna poboljšanja u 12. sedmici u odnosu na početnu vrijednost u poređenju s placebo u znakovima i simptomima svrbeža, boli i ljuštenja koje su prijavili bolesnici.

Statistički značajna poboljšanja u 4. sedmici u odnosu na početnu vrijednost kod bolesnika liječenih sekukinumabom u poređenju sa bolesnicima liječenim ustekinumabom (CLEAR) dokazana su korištenjem DLQI-ja i održala su se do 52 sedmice.

Statistički značajna poboljšanja u znakovima i simptomima svrbeža, boli i ljuštenja prema izvještajima bolesnika u 16. i 52. sedmici (CLEAR) dokazana su u Dnevniku simptoma psorijaze<sup>®</sup> kod bolesnika liječenih sekukinumabom u poređenju s bolesnicima liječenim ustekinumabom.

Statistički značajna poboljšanja (smanjenja) u 12. sedmici u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanju psorijaze tjemena dokazana su za znakove i simptome svrbeža, boli i ljuštenja tjemena prema izvještajima bolesnika, u poređenju s placebo.

### *Fleksibilnost doziranja kod plak psorijaze*

Randomiziranim, dvostruko slijepim, multicentričnim ispitivanjem ocjenjivala su se dva režima doziranja doze održavanja (300 mg svake 2 sedmice [Q2W] i 300 mg svake 4 sedmice [Q4W]), primijenjene pomoću 150 mg napunjene šprice u 331 bolesnika tjelesne težine  $\geq 90$  kg s umjerenom do teškom plak psorijazom. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako slijedi:

- sekukinumab 300 mg u 0., 1., 2., 3., i 4. sedmici nakon čega slijedi ista doza svake 2 sedmice (Q2W) do 52. sedmice (n=165).
- sekukinumab 300 mg u 0., 1., 2., 3., i 4. sedmici nakon čega slijedi ista doza svaka 4 sedmice (Q4W) do 16. sedmice (n=166).
  - Bolesnici randomizirani na primanje sekukinumaba 300 mg Q4W koji su imali odgovor PASI 90 u 16. sedmici nastavili su primati isti režim doziranja do 52. sedmice. Bolesnici

randomizirani na primanje sekukinumaba 300 mg Q4W koji nisu imali odgovor PASI 90 u 16. sedmici su ili nastavili primati isti režim doziranja, ili su bili preraspodijeljeni na primanje sekukinumaba 300 mg Q2W do 52. sedmice.

Općenito su stope odgovora u pogledu djelotvornosti za skupinu liječenu svake 2 sedmice bile više nego za skupinu koja je liječena svake 4 sedmice (Tabela 7).

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

	16. sedmica		52. sedmica	
	sekukinumab 300 mg Q2W	sekukinumab 300 mg Q4W	sekukinumab 300 mg Q2W	sekukinumab 300 mg Q4W <sup>1</sup>
Broj bolesnika	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%) <sup>2</sup>	109 (65,9%) <sup>2</sup>	125 (75,9%)	46 (55,6%)

\* Višestruka imputacija  
<sup>1</sup> 300 mg Q4W: bolesnici kontinuirano liječeni s 300 mg Q4W bez obzira na status odgovora PASI 90 u 16. sedmici; 43 bolesnika imala su odgovor PASI 90 u 16. sedmici i 40 bolesnika nije imalo odgovor PASI 90 u 16. sedmici  
\*\* Jednostrana p vrijednost = 0,0003 za mjeru primarnog ishoda PASI 90 u 16. sedmici  
<sup>2</sup> Nije statistički značajno

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor PASI 90 u 16. sedmici, a kojima je povećana doza na sekukinumab 300 mg Q2W, stope odgovora PASI 90 bile su bolje u odnosu na one koji su ostali na režimu doziranja sekukinumab 300 mg Q4W, dok su stope odgovora IGA mod 2011 0/1 ostale stabilne tokom vremena u obje terapijske skupine.

Sigurnosni profili dva režima doziranja, Cosentyx 300 mg primijenjen svake 4 sedmice i Cosentyx 300 mg primijenjen svake 2 sedmice, kod bolesnika tjelesne težine ≥90 kg bili su usporedivi i konzistentni sa sigurnosnim profilom prijavljenim kod bolesnika sa psorijazom.

#### Gnojni hidradenitis (HS)

Sigurnost i djelotvornost sekukinumaba procijenjene su u 1 084 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja faze III kod odraslih bolesnika sa umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom (HS) koji su bili kandidati za sistemsku biološku terapiju. Bolesnici su na početku morali imati najmanje pet upalnih lezija koje zahvaćaju najmanja dva anatomska područja. U 1. ispitivanju HS-a (SUNSHINE), 4,6% bolesnika je imalo Hurley stadij I, 61,4% Hurley stadij II i 34,0% Hurley stadij III, a u 2. ispitivanju HS-a (SUNRISE), 2,8% bolesnika je imalo Hurley stadij I, 56,7% Hurley stadij II i 40,5% Hurley stadij III. Udio bolesnika tjelesne težine ≥90 kg bio je 54,7% u 1. ispitivanju HS-a i 50,8% u 2. ispitivanju HS-a. Bolesnici u tim ispitivanjima imali su dijagnozu umjerenog do teškog HS-a u prosjeku 7,3 godine i 56,3% sudionika u ispitivanjima su bile žene.

U 1. ispitivanju HS-a je 23,8% bolesnika bilo prethodno liječeno biološkim lijekom, a u 2. ispitivanju HS-a 23,2%. U 1. ispitivanju HS-a, 82,3% bolesnika je prethodno bilo liječeno sistemskim antibiotikom, a u 2. ispitivanju HS-a 83,6%.

1. ispitivanje HS-a je procjenjivalo 541 bolesnika, a 2. ispitivanje HS-a 543 bolesnika, od kojih je 12,8%, odnosno 10,7% istodobno primalo stabilnu dozu antibiotika. U oba ispitivanja, bolesnici randomizirani na sekukinumab primali su 300 mg subkutano u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega je uslijedilo 300 mg svake 2 sedmice (Q2W) ili svake 4 sedmice (Q4W). U 16. sedmici, bolesnici koji su bili randomizirani na

primanje placeba prešli su na sekukinumab 300 mg u 16., 17., 18., 19. i 20. sedmici, nakon čega je uslijedio ili sekukinumab 300 mg Q2W ili sekukinumab 300 mg Q4W.

Mjera primarnog ishoda u oba ispitivanja (1. i 2. ispitivanje HS-a) bila je udio bolesnika koji su postigli klinički odgovor gnojnog hidradenitisa (engl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR), definiran kao smanjenje broja apscesa i upalnih nodula za najmanje 50%, bez povećanja broja apscesa i/ili bez povećanja broja drenirajućih fistula u odnosu na početnu vrijednost (HiSCR50) u 16. sedmici. Smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom ocjenjivalo se kao mjera sekundarnog ishoda na objedinjenim podacima 1. i 2. ispitivanja HS-a korištenjem numeričke skale ocjenjivanja (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) kod bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali početni rezultat od 3 ili više.

U 1. i 2. ispitivanju HS-a, u 16. je sedmici veći udio bolesnika liječenih sekukinumabom 300 mg Q2W postigao odgovor HiSCR50 sa smanjenjem broja apscesa i upalnih nodula (AN) u usporedbi s placebom. U 2. ispitivanju HS-a, razlika između odgovora HiSCR50 i broja AN-a bila je uočena i pri režimu doziranja sekukinumaba 300 mg Q4W. U skupini koja je primala sekukinumab 300 mg Q2W u 1. ispitivanju HS-a i u skupini koja je primala sekukinumab 300 mg Q4W u 2. ispitivanju HS-a, niža stopa bolesnika doživjela je pogoršanje bolesti u usporedbi s placebom do 16. sedmice. Veći udio bolesnika liječenih sekukinumabom 300 mg Q2W (objedinjeni podaci) doživio je u 16. sedmici klinički relevantno smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom u usporedbi s placebom. (Tabela 8).

**Tabela 8 Klinički odgovor u 1. i 2. ispitivanju HS-a u 16. sedmici<sup>1</sup>**

	1. ispitivanje HS-a			2. ispitivanje HS-a		
	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
<b>Broj randomiziranih bolesnika</b>	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 vrijednost % promjene od početne vrijednosti	-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)
<b>Objedinjeni podaci (1. i 2. ispitivanje HS-a)</b>						
	Placebo		300 mg Q4W	300 mg Q2W		
<b>Broj bolesnika s NRS ≥3 na početku</b>	251		252	266		
Smanjenje kožne boli ≥30%, odgovor NRS30, n (%)	58 (23,0)		84 (33,5)	97 (36,6*)		
<sup>1</sup> Za rukovanje podacima koji nedostaju koristila se višestruka imputacija n: Zaokruženi prosječni broj ispitanika s odgovorima u 100 imputacija *Statistički značajno naspram placeba na temelju unaprijed definirane hijerarhije s ukupnim alfa=0,05 AN: apsces i upalni noduli; HiSCR: klinički odgovor gnojnog hidradenitisa; NRS: numerička skala ocjenjivanja						

U oba ispitivanja, do početka djelovanja sekukinumaba došlo je već u 2. sedmici, djelotvornost se progresivno povećavala do 16. sedmice i bila je održana do 52. sedmice.

Poboljšanja su zapažena za mjeru primarnog ishoda i ključne mjere sekundarnog ishoda kod bolesnika s HS-om neovisno o prethodnom ili istodobnom liječenju antibioticima.

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

U usporedbi sa placebom, u 16. sedmici dokazana su veća poboljšanja početnih vrijednosti za kvalitetu života povezanu sa zdravljem mjerenu Dermatološkim indeksom kvalitete života.

### *Psorijatični artritis*

Sigurnost i djelotvornost sekukinumaba ocijenjene su kod 1999 bolesnika u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja faze III kod bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom ( $\geq 3$  otečena i  $\geq 3$  osjetljiva zglobova) i pored terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kortikosteroidima ili antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti (DMARD). U ova ispitivanja bili su uključeni bolesnici sa svim podtipovima PsA, uključujući i s poliartikularnim artritismom bez dokaza reumatoidnih kvržica, spondilitisom s perifernim artritismom, asimetričnim perifernim artritismom, zahvaćenošću distalnih interfalangealnih zglobova i artritismom mutilansom. Bolesnici u tim ispitivanjima imali su dijagnozu PsA od najmanje pet godina. Većina bolesnika također je imala aktivne psorijatične kožne lezije ili dokumentiranu psorijazu u anamnezi. Više od 61% odnosno 42% bolesnika s PsA-om imalo je entezitis odnosno daktilitis. Za sva ispitivanja primarni ishod bio je odgovor prema Američkom koledžu za reumatologiju (ACR) 20. Za 1. ispitivanje psorijatičnog artritisa (PsA ispitivanje 1) i 2. ispitivanje psorijatičnog artritisa (PsA ispitivanje 2), mjera primarnog ishoda bila je u 24. sedmici. Za 3. ispitivanje psorijatičnog artritisa (PsA ispitivanje 3), mjera primarnog ishoda bila je u 16. sedmici uz ključnu mjeru sekundarnog ishoda, promjenu u modificiranom ukupnom rezultatu po Sharpu (mTSS) u 24. sedmici, u odnosu na početnu vrijednost.

U PsA ispitivanju 1, PsA ispitivanju 2 i PsA ispitivanju 3, 29%, 35% i 30% bolesnika prethodno je bilo liječeno anti-TNF $\alpha$  lijekom i prekinulo je primjenu anti-TNF $\alpha$  lijeka ili zbog nedostatka djelotvornosti ili zbog intolerancije (anti-TNF $\alpha$ -NO bolesnici).

PsA ispitivanje 1 (FUTURE 1) ocjenjivalo je 606 bolesnika, od kojih je 60,7% istovremeno primalo MTX. Bolesnici randomizirani na sekukinumab primali su 10 mg/kg intravenski u 0., 2. i 4. sedmici, nakon čega je slijedilo ili 75 mg ili 150 mg subkutano svaki mjesec počevši od 8. sedmice. Bolesnici randomizirani na placebo koji nisu imali odgovor u 16. sedmici (ranija primjena sekukinumaba) i drugi bolesnici na placebo u 24. sedmici su prebačeni na sekukinumab (75 mg ili 150 mg subkutano), nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec.

PsA ispitivanje 2 (FUTURE 2) ocjenjivalo je 397 bolesnika, od kojih je 46,6% istovremeno primalo MTX. Bolesnici randomizirani na sekukinumab primali su 75 mg, 150 mg ili 300 mg subkutano u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec. Bolesnici randomizirani na primanje placeba koji nisu imali odgovor u 16. sedmici prebačeni su na sekukinumab (150 mg ili 300 mg subkutano) u 16. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec. Bolesnici randomizirani na primanje placeba, a koji su imali odgovor u 16. sedmici prešli su na primanje sekukinumaba (150 mg ili 300 mg subkutano) u 24. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec.

PsA ispitivanje 3 (FUTURE 5) ocjenjivalo je 996 bolesnika, od kojih je 50,1% istovremeno primalo MTX. Bolesnici su bili randomizirani na primanje sekukinumaba 150 mg, 300 mg ili placeba subkutano u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec, ili injekcija sekukinumaba 150 mg jedanput mjesečno (bez početne faze sa sedmičnom primjenom lijeka). Bolesnici randomizirani na primanje placeba koji nisu imali odgovor u 16. sedmici prebačeni su na sekukinumab (150 mg ili 300 mg subkutano) u 16. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec. Bolesnici randomizirani na primanje placeba, a koji su imali odgovor u 16. sedmici prešli su na primanje sekukinumaba (150 mg ili 300 mg subkutano) u 24. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec.

### *Znakovi i simptomi*

Liječenje sekukinumabom rezultiralo je značajnim poboljšanjem u mjerama aktivnosti bolesti u poređenju s placebom u 16. i 24. sedmici (vidjeti Tabelu 9).

**Tabela 9 Klinički odgovor u PsA ispitivanju 2 i PsA ispitivanju 3 u 16. i 24. sedmici**

	PsA ispitivanje 2	PsA ispitivanje 3
--	-------------------	-------------------

	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>	Placebo	150 mg <sup>1</sup>	300 mg <sup>1</sup>
<b>Broj randomiziranih bolesnika</b>	98	100	100	332	220	222
<b>ACR20 odgovor n (%)</b>						
16. sedmica	18 (18,4%)	60 (60,0% <sup>***</sup> )	57 (57,0% <sup>***</sup> )	91 <sup>◊</sup> (27,4%)	122 <sup>◊</sup> (55,5% <sup>***</sup> )	139 <sup>◊</sup> (62,6% <sup>***</sup> )
24. sedmica	15 <sup>◊</sup> (15,3%)	51 <sup>◊</sup> (51,0% <sup>***</sup> )	54 <sup>◊</sup> (54,0% <sup>***</sup> )	78 (23,5%)	117 (53,2% <sup>***</sup> )	141 (63,5% <sup>***</sup> )
<b>ACR50 odgovor n (%)</b>						
16. sedmica	6 (6,1%)	37 (37,0% <sup>***</sup> )	35 (35,0% <sup>***</sup> )	27 (8,1%)	79 (35,9% <sup>*</sup> )	88 (39,6% <sup>*</sup> )
24. sedmica	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0% <sup>**</sup> )	29 (8,7%)	86 (39,1% <sup>***</sup> )	97 (43,7% <sup>***</sup> )
<b>ACR70 odgovor n (%)</b>						
16. sedmica	2 (2,0%)	17 (17,0% <sup>**</sup> )	15 (15,0% <sup>**</sup> )	14 (4,2%)	40 (18,2% <sup>***</sup> )	45 (20,3% <sup>***</sup> )
24. sedmica	1 (1,0%)	21 (21,0% <sup>**</sup> )	20 (20,0% <sup>**</sup> )	13 (3,9%)	53 (24,1% <sup>***</sup> )	57 (25,7% <sup>***</sup> )
<b>DAS28-CRP</b>						
16. sedmica	-0,50	-1,45 <sup>***</sup>	-1,51 <sup>***</sup>	-0,63	-1,29 <sup>*</sup>	-1,49 <sup>*</sup>
24. sedmica	-0,96	-1,58 <sup>**</sup>	-1,61 <sup>**</sup>	-0,84	-1,57 <sup>***</sup>	-1,68 <sup>***</sup>
<b>Broj bolesnika sa ≥3% BSA zahvaćenosti psorijazom na početku</b>	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
<b>PASI 75 odgovor n (%)</b>						
16. sedmica	3 (7,0%)	33 (56,9% <sup>***</sup> )	27 (65,9% <sup>***</sup> )	20 (12,3%)	75 (60,0% <sup>*</sup> )	77 (70,0% <sup>*</sup> )
24. sedmica	7 (16,3%)	28 (48,3% <sup>**</sup> )	26 (63,4% <sup>***</sup> )	29 (17,9%)	80 (64,0% <sup>***</sup> )	78 (70,9% <sup>***</sup> )
<b>PASI 90 odgovor n (%)</b>						
16. sedmica	3 (7,0%)	22 (37,9% <sup>***</sup> )	18 (43,9% <sup>***</sup> )	15 (9,3%)	46 (36,8% <sup>*</sup> )	59 (53,6% <sup>*</sup> )
24. sedmica	4 (9,3%)	19 (32,8% <sup>**</sup> )	20 (48,8% <sup>***</sup> )	19 (11,7%)	51 (40,8% <sup>***</sup> )	60 (54,5% <sup>***</sup> )
<b>Povlačenje daktilitisa n (%) †</b>						
16. sedmica	10 (37%)	21 (65,6% <sup>*</sup> )	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5% <sup>*</sup> )	54 (65,9% <sup>*</sup> )
24. sedmica	4 (14,8%)	16 (50,0% <sup>**</sup> )	26 (56,5% <sup>**</sup> )	42 (33,9%)	51 (63,8% <sup>***</sup> )	52 (63,4% <sup>***</sup> )
<b>Povlačenje entezitisa n (%) ‡</b>						
16. sedmica	17 (26,2%)	32 (50,0% <sup>**</sup> )	32 (57,1% <sup>***</sup> )	68 (35,4%)	77 (54,6% <sup>*</sup> )	78 (55,7% <sup>*</sup> )
24. sedmica	14 (21,5%)	27 (42,2% <sup>*</sup> )	27 (48,2% <sup>**</sup> )	66 (34,4%)	77 (54,6% <sup>***</sup> )	86 (61,4% <sup>***</sup> )

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

Sve p-vrijednosti prilagođene su za višestrukost testiranja na temelju unaprijed definisane hijerarhije u

24. sedmici za PsA ispitivanje 2, osim za ACR70, daktilitis i entezitis, koji su bili eksploratorne mjere ishoda te za sve mjere ishoda u 16. sedmici.

Sve p-vrijednosti prilagođene su za višestrukost testiranja na temelju unaprijed definisane hijerarhije u 16. sedmici za PsA ispitivanje 3, osim za ACR70 koji je bio eksploratorna mjera ishoda te za sve mjere ishoda u 24. sedmici.

Imputacija bolesnika bez odgovora upotrijebljena je za binarnu mjeru ishoda koja nedostaje.

ACR: Američki koledž za reumatologiju; PASI: indeks zahvaćenosti kože psorijazom i težine psorijaze; DAS: indeks aktivnosti bolesti; BSA: tjelesna površina

◊Mjera primarnog ishoda

<sup>1</sup>Sekukinumab 150 mg ili 300 mg s.c. u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici nakon čega slijedi ista doza svaki mjesec

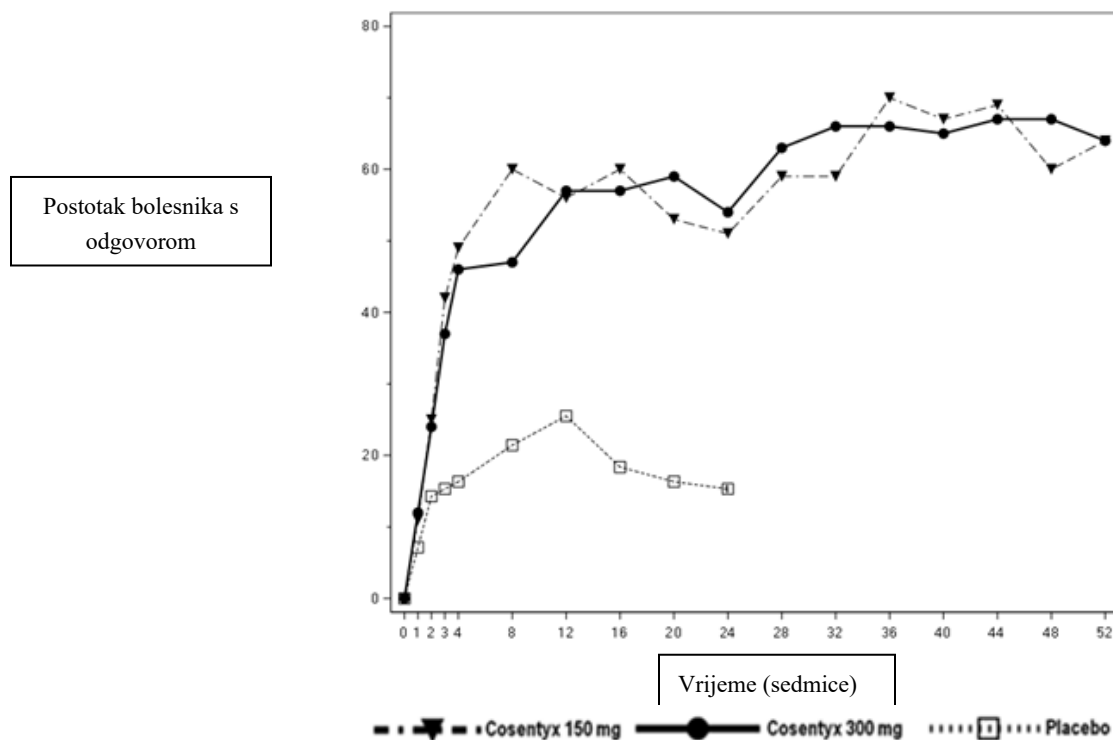
†Kod bolesnika s daktilitisom na početku (n=27, 32, 46 redom za PsA ispitivanje 2 te n=124, 80, 82 redom za PsA ispitivanje 3)

‡Kod bolesnika s entezitisom na početku (n=65, 64, 56 redom za PsA ispitivanje 2 te n=192, 141, 140 redom za PsA ispitivanje 3)

Do nastupa djelovanja sekukinumaba došlo je već u 2. sedmici. Statistički značajna razlika u ACR 20 u odnosu na placebo postignuta je u 3. sedmici.

Postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 prikazan je na Slici 2.

**Slika 2** Odgovor ACR20 u PsA ispitivanju 2 tokom vremena do 52. sedmice



Slični odgovori za primarni i ključne sekundarne ishode bili su opaženi kod bolesnika s PsA-om bez obzira na to jesu li istovremeno liječeni MTX-om ili ne. U PsA ispitivanju 2, u 24. sedmici bolesnici liječeni sekukinumabom uz istovremenu primjenu MTX-a imali su viši odgovor ACR 20 (47,7% i 54,4% za 150 mg odnosno 300 mg, u poređenju s placebom 20,0%) i odgovor ACR 50 (31,8% i 38,6% za 150 mg odnosno

300 mg, u poređenju s placebom 8,0%). Bolesnici liječeni sekukinumabom bez istovremene primjene MTX-a imali su viši odgovor ACR 20 (53,6% i 53,6% za 150 mg odnosno 300 mg, u poređenju s placebom 10,4%) i odgovor ACR 50 (37,5% i 32,1% za 150 mg odnosno 300 mg, u poređenju s placebom 6,3%).

U PsA ispitivanju 2 i bolesnici koji nisu ranije primali anti-TNF $\alpha$  i anti-TNF $\alpha$ -NO bolesnici liječeni sekukinumabom imali su značajno viši odgovor ACR 20 u poređenju s placebom u 24. sedmici, uz nešto viši odgovor u grupi koja nije ranije primala anti-TNF $\alpha$  (bez prethodnog primanja anti-TNF $\alpha$ : 64% odnosno 58% za 150 mg odnosno 300 mg, u poređenju s placebom 15,9%; s neodgovarajućim odgovorom na anti-TNF $\alpha$ : 30% i 46% za 150 mg odnosno 300 mg, u poređenju s placebom 14,3%). U podgrupi bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na anti-TNF $\alpha$ , samo je doza od 300 mg pokazala značajno višu stopu odgovora za ACR 20 u poređenju s placebom ( $p < 0,05$ ) i pokazala klinički značajnu korist u odnosu na 150 mg s obzirom na više sekundarnih ishoda. Poboljšanja u odgovoru PASI 75 bila su opažena u obje podskupine, a doza od 300 mg je pokazala statistički značajnu korist u anti-TNF $\alpha$ -NO bolesnika.

Poboljšanja su se pokazala u svim komponentama ACR rezultata, uključujući bolesnikovu procjenu boli. U PsA ispitivanju 2 udio bolesnika koji su postigli odgovor prema modificiranim kriterijima odgovora kod PsA (PsARC) bio je veći među bolesnicima liječenim sekukinumabom (59,0% odnosno 61,0% za 150 mg odnosno 300 mg) u poređenju s placebom (26,5%) u 24. sedmici.

U PsA ispitivanju 1 i 2 djelotvornost se održala do 104. sedmice. U PsA ispitivanju 2 među 200 bolesnika prvobitno randomiziranih na sekukinumab 150 mg i 300 mg, 178 (89%) bolesnika bilo je još uvijek na terapiji u 52. sedmici. Od 100 bolesnika randomiziranih na sekukinumab 150 mg, 64, 39 odnosno 20 imalo je odgovor ACR 20/50/70. Od 100 bolesnika randomiziranih na sekukinumab 300 mg, 64, 44 odnosno 24 imalo je odgovor ACR 20/50/70.

#### *Radiografski odgovor*

U PsA ispitivanju 3, inhibicija progresije strukturalnog oštećenja ocijenjena je radiografski i izražena kao promjena u modificiranom ukupnom rezultatu po Sharpu (mTSS) i njegovim komponentama, rezultatu za eroziju (engl. *Erosion Score*, ES) i rezultatu za sužavanje zglobnog prostora (engl. *Joint Space Narrowing Score*, JSN). Radiografske snimke šaka, ručnih zglobova i stopala napravljene su na početku, u 16. i/ili 24. sedmici te neovisno ocijenjene od strane barem dva ocjenjivača koji su bili zaslijepljeni za terapijsku skupinu i broj posjeta. Liječenje sekukinumabom 150 mg i 300 mg značajno je inhibiralo stopu progresije oštećenja perifernih zglobova u usporedbi s placebom, mjereno promjenom u mTSS-u nakon 24. sedmice, u odnosu na početni (Tabela 10).

Inhibicija progresije strukturalnog oštećenja ocijenjena je i u PsA ispitivanju 1 u 24. i 52. sedmici, u poređenju s početnim vrijednostima. Podaci iz 24. sedmice prikazani su u Tabeli 10.

**Tabela 10** Promjena u modificiranom ukupnom rezultatu po Sharpu kod psorijatičnog artritisa

	PsA ispitivanje 3			PsA ispitivanje 1	
	Placebo n=296	sekukinumab 150 mg <sup>1</sup> n=213	sekukinumab 300 mg <sup>1</sup> n=217	Placebo n=179	sekukinumab 150 mg <sup>2</sup> n=185
<b>Ukupni rezultat</b>					
Početna vrijednost (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Srednja vrijednost promjene u 24. sedmici	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 temeljeno na nominalnoj, ali neprilagođenoj, p-vrijednosti <sup>1</sup> Sekukinumab 150 mg ili 300 mg s.c. u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec <sup>2</sup> 10 mg/kg u 0., 2. i 4. sedmici nakon čega su uslijedile subkutane doze od 75 mg ili 150 mg					

U PsA ispitivanju 1, inhibicija strukturalnog oštećenja održala se uz liječenje sekukinumabom do 52. sedmice.

U PsA ispitivanju 3, postotak bolesnika bez progresije bolesti (definisano kao promjena u odnosu na početni mTSS od  $\leq 0,5$ ) od randomizacije do 24. sedmice bio je 80,3%, 88,5% i 73,6% za redom sekukinumab 150 mg, 300 mg i placebo. Učinak inhibicije strukturalnog oštećenja bio je opažen kod bolesnika koji ranije nisu primali anti TNF $\alpha$  te u anti TNF $\alpha$  NO bolesnika i bolesnika koji su istovremeno primali ili nisu primali MTX.

U PsA ispitivanju 1, postotak bolesnika bez progresije bolesti (definisano kao promjena u odnosu na početnu vrijednost mTSS-a  $\leq 0,5$ ) od randomizacije do 24. sedmice bio je 82,3% uz sekukinumab 10 mg/kg intravensku fazu - 150 mg subkutano održavanje i 75,7% kod placeba. Postotak bolesnika bez progresije bolesti od 24. sedmice do 52. sedmice uz sekukinumab 10 mg/kg intravensku fazu - nakon koje je slijedilo 150 mg subkutano održavanje te za bolesnike na placebo koji su se prebacili na 75 mg ili 150 mg subkutane primjene svaka 4 sedmice u 16. sedmici ili 24. sedmici bio je 85,7% odnosno 86,8%.

#### Aksijalne manifestacije u PsA

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolisano ispitivanje (MAXIMISE) procjenjivalo je djelotvornost sekukinumaba u 485 PsA bolesnika s aksijalnim manifestacijama koji prethodno nisu primali biološku terapiju i koji su neodgovarajuće odgovorili na NSAIL-e. Primarni ishod koji je bio poboljšanje od najmanje 20% u kriterijima Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS 20) u 12. sedmici je postignut. Liječenje sekukinumabom od 300 mg i 150 mg u poređenju s placebom također je rezultiralo većim poboljšanjem znakova i simptoma (uključujući smanjenje spinalne boli u odnosu na početnu razinu) i poboljšanje tjelesne funkcije (vidjeti Tabelu 11).

**Tabela 11 Klinički odgovor u MAXIMISE ispitivanju u 12. sedmici**

	<b>Placebo (n=164)</b>	<b>150 mg (n=157)</b>	<b>300 mg (n=164)</b>
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)**
Tjelesna 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.  
\*\* Usporedba u odnosu na placebo nije bila prilagođena za višestrukost.  
ASAS: kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa; BASDAI: Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; VAS: vizualno analogna skala; HAQ-DI: Upitnik za procjenu zdravlja - Indeks onesposobljenosti.

Poboljšanja u ASAS 20 i ASAS 40 za obje sekukinumab doze uočene su do 4. sedmice te su se održale do 52. sedmice.

#### *Tjelesna funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem*

U PsA ispitivanju 2 i PsA ispitivanju 3, bolesnici liječeni sekukinumabom 150 mg (p=0,0555 i p<0.0001) i 300 mg (p=0,0040 i p<0.0001) imali su poboljšanje tjelesne funkcije u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo, što je procijenjeno Upitnikom za procjenu zdravlja - Indeksom onesposobljenosti (engl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI) u 16. i 24. sedmici. Poboljšanja u rezultatima HAQ-DI-ja bila su opažena bez obzira na prethodnu izloženost anti-TNF $\alpha$ . Slični odgovori bili su opaženi u PsA ispitivanju 1.

Bolesnici liječeni sekukinumabom prijavili su značajna poboljšanja kvalitete života povezane sa zdravljem mjerene rezultatom za zbirnu komponentu tjelesnog zdravlja u upitniku za procjenu zdravlja (engl. *Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary*, SF-36 PCS) (p<0,001). Isto tako je došlo do statistički značajnih poboljšanja eksploratornih mjera ishoda ocijenjenih putem rezultata za funkcionalnu procjenu umora u hroničnim bolestima (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*, FACIT-F) za 150 mg i 300 mg u poređenju s placebom (7,97, odnosno 5,97 u odnosu na 1,63) i ova poboljšanja su se održala do 104. sedmice u PsA ispitivanju 2.

Slični odgovori su uočeni u PsA ispitivanju 1, a djelotvornost se održala do 52. sedmice.

#### *Aksijalni spondiloarthritis (axSpA)*

##### *Ankilozantni spondilitis (AS) / radiografski aksijalni spondiloarthritis*

Sigurnost i djelotvornost sekukinumaba bile su procijenjene kod 816 bolesnika u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze III u bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (AS) koji su imali Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI)  $\geq 4$  unatoč terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kortikosteroidima ili antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti (DMARD). Bolesnici u ispitivanju 1 ankilozantnog spondilitisa (AS ispitivanje 1) i ispitivanju 2 ankilozantnog spondilitisa (AS ispitivanje 2) imali su dijagnozu AS-a tokom medijana od 2,7 do 5,8 godina. Za oba ispitivanja primarni ishod bio je poboljšanje od najmanje 20% u kriterijima Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS 20) u 16. sedmici.

U prvom ispitivanju ankilozantnog spondilitisa (AS ispitivanje 1), drugom ispitivanju ankilozantnog spondilitisa (AS ispitivanje 2), odnosno trećem ispitivanju ankilozantnog spondilitisa (AS ispitivanje 3),

27,0%, 38,8%, odnosno 23,5%, bolesnika bilo je prethodno liječeno anti-TNF $\alpha$  lijekom i prekinulo je primjenu anti-TNF $\alpha$  ili zbog nedostatka djelotvornosti ili zbog intolerancije (anti-TNF $\alpha$ -NO bolesnici).

AS ispitivanje 1 (MEASURE 1) ocjenjivalo je 371 bolesnika, od kojih je 14,8% odnosno 33,4% istovremeno koristilo MTX odnosno sulfasalazin. Bolesnici randomizirani na sekukinumab primali su 10 mg/kg intravenski u 0., 2. i 4. sedmici, nakon čega je slijedilo ili 75 mg ili 150 mg subkutano svaki mjesec počevši od 8. sedmice. Bolesnici randomizirani na placebo kod kojih nije bilo odgovora u 16. sedmici i svi drugi bolesnici na placebo u 24. sedmici prebačeni su na primanje sekukinumaba (75 mg ili 150 mg subkutano), nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec.

AS ispitivanje 2 (MEASURE 2) ocjenjivalo je 219 bolesnika, od kojih je 11,9% odnosno 14,2% istovremeno uzimalo MTX odnosno sulfasalazin. Bolesnici randomizirani na sekukinumab primali su 75 mg ili 150 mg subkutano u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svakoga mjeseca. U 16. sedmici su bolesnici koji su na početku randomizirani na primanje placeba ponovno bili randomizirani na primanje sekukinumaba (75 mg ili 150 mg subkutano) svakoga mjeseca.

AS ispitivanje 3 (MEASURE 3) ocjenjivalo je 226 bolesnika, od kojih je 13,3%, odnosno 23,5%, istovremeno koristilo MTX, odnosno sulfasalazin. Bolesnici randomizirani na sekukinumab su primali 10mg/kg intravenski u 0., 2. i 4. sedmici, nakon čega je slijedila subkutana doza od 150 mg ili 300 mg svakog mjeseca. U 16. sedmici su bolesnici randomizirani na primanje placeba na početku ponovo bili randomizirani na primanje sekukinumaba (150 mg ili 300 mg subkutano) svakoga mjeseca. Mjera primarnog ishoda bila je ASAS 20 u 16. sedmici. Bolesnici do 52. sedmice nisu znali koji režim liječenja primaju (maskirano razdoblje), a ispitivanje se nastavilo do 156. sedmice.

Znakovi i simptomi:

U AS ispitivanju 2 liječenje sekukinumabom 150 mg rezultiralo je većim poboljšanjem u mjerama aktivnosti bolesti u poređenju s placebo u 16. sedmici (vidjeti Tabelu 12).

**Tabela 12 Klinički odgovor u AS ispitivanju 2 u 16. sedmici**

Ishod (p-vrijednost 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, (omjer nakon PV-a/PV)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS djelomična 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>* p&lt;0,05, ** p&lt;0,01, *** p&lt;0,001; u odnosu na placebo            Sve p-vrijednosti prilagođene za višestrukost testiranja na osnovu unaprijed definirane hijerarhije, osim BASDAI 50 i ASDAS-CRP            Imputacija bolesnika bez odgovora upotrijebljena je za binarnu mjeru ishoda koja nedostaje</p> <p>ASAS: kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa; BASDAI: Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; hsCRP: C-reaktivni protein visoke osjetljivosti; ASDAS: Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa; PV: početna vrijednost</p>			

Djelovanje sekukinumaba 150 mg uočeno je već u 1. sedmici za ASAS 20 i 2. sedmici za ASAS 40 (superiorno u odnosu na placebo) u AS ispitivanju 2 .

Odgovori ASAS 20 bili su bolji u 16. sedmici i kod bolesnika koji nisu ranije primali anti-TNF $\alpha$  (68,2% u odnosu na 31,1%;  $p < 0,05$ ) i anti-TNF $\alpha$ -NO bolesnika (50,0% u odnosu na 24,1%;  $p < 0,05$ ) za sekukinumab 150 mg u poređenju s placebom.

U AS ispitivanju 1 i 2 bolesnici liječeni sekukinumabom (150 mg u AS ispitivanju 2 i oba režima u AS ispitivanju 1) imali su značajno ublažene znakove i simptome u 16. sedmici, s usporedivom veličinom odgovora i djelotvornošću održanom do 52. sedmice i kod bolesnika koji nisu ranije primali anti-TNF $\alpha$  i u anti-TNF $\alpha$ -NO bolesnika. U AS ispitivanju 2, od 72 bolesnika prvobitno randomiziranih na sekukinumab 150 mg, 61 (84,7%) bolesnik bio je još uvijek na terapiji u 52. sedmici. Od 72 bolesnika randomiziranih na sekukinumab 150 mg, 45 odnosno 35 imalo je odgovor ASAS 20/40.

U AS ispitivanju 3 bolesnici liječeni sekukinumabom (150 mg i 300 mg) imali su poboljšanja znakova i simptoma te usporedive odgovore u pogledu djelotvornosti bez obzira na dozu, koji su bili superiorni u odnosu na placebo u 16. sedmici za mjeru primarnog ishoda (ASAS 20). Općenito su stope odgovora u pogledu djelotvornosti za skupinu koja je primala 300 mg bile dosljedno veće u usporedbi sa skupinom koja je primala 150 mg za mjere sekundarnih ishoda. Tokom maskiranog razdoblja, odgovori ASAS 20 i ASAS 40 bili su 69,7%, odnosno 47,6%, za 150 mg te 74,3%, odnosno 57,4%, za 300 mg u 52. sedmici. Odgovori ASAS 20 i ASAS 40 održali su se do 156. sedmice (69,5% i 47,6% za 150 mg u odnosu na 74,8% i 55,6% za 300 mg). Veće stope odgovora u korist 300 mg bile su opažene i za ASAS odgovor djelomične remisije (ASAS PR) u 16. sedmici te su se održale do 156. sedmice. Veće razlike u stopama odgovora, u korist 300 mg u odnosu na 150 mg, bile su opažene u anti-TNF $\alpha$ -NO bolesnika ( $n=36$ ) u usporedbi s bolesnicima koji nisu ranije primali anti-TNF $\alpha$  ( $n=114$ ).

#### Spinalna mobilnost:

Bolesnici liječeni sekukinumabom 150 mg pokazali su poboljšanja u spinalnoj mobilnosti mjerenoj promjenom od početne vrijednosti u BASMI-ju u 16. sedmici i u AS ispitivanju 1 (-0,40 u odnosu na -0,12 za placebo;  $p=0,0114$ ) i u AS ispitivanju 2 (-0,51 u odnosu na -0,22 za placebo;  $p=0,0533$ ). Ta su se poboljšanja održala do 52. sedmice.

#### Tjelesna funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem:

U prvom i drugom ispitivanju AS-a bolesnici liječeni sekukinumabom 150 mg imali su poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem mjereno putem AS Upitnika za kvalitetu života (engl. *AS Quality of Life Questionnaire*, ASQoL) ( $p=0,001$ ) i SF-36 Upitnika zbirne komponente tjelesnog zdravlja (engl. *SF-36 Physical Component Summary*, SF-36 PCS) ( $p < 0,001$ ). Bolesnici liječeni sekukinumabom 150 mg također su pokazali statistički značajna poboljšanja eksploratornih mjera ishoda u tjelesnoj funkciji ocijenjenoj putem Bathovog funkcionalnog indeksa za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) u poređenju s placebom (-2,15 u odnosu na -0,68) i u umoru ocijenjenom putem ljestvice za funkcionalnu procjenu umora u hroničnim bolestima (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*, FACIT-Fatigue) u poređenju s placebom (8,10 u odnosu na 3,30). Ta su se poboljšanja održala do 52. sedmice.

#### *Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)*

Sigurnost i djelotvornost sekukinumaba procijenjene su kod 555 bolesnika u jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (PREVENT), koje se sastoji od 2 godišnje osnovne faze i 2 godišnje faze produžetka, kod bolesnika s aktivnim neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom (nr-axSpA) koji su zadovoljavali klasifikacijske kriterije Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS) za aksijalni spondiloartritis (axSpA) bez radiografskog dokaza promjena sakroilijakalnih zglobova koji bi zadovoljavali modificirane New York kriterije za ankilozantni spondilitis (AS). Uključeni bolesnici imali su aktivnu bolest, definiranu Bathovim indeksom aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI)  $\geq 4$ , vizualno analognom skalom (VAS) za ukupnu bol u leđima  $\geq 40$  (na ljestvici od 0 do 100 mm), u odnosu na aktuelnu ili prethodnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom (NSAIL) i povišenim vrijednostima C-reaktivnog proteina (CRP-om) i/ili potvrđenom sakroileitisu na magnetskoj rezonanciji (MR). Bolesnici u ovom ispitivanju imali su dijagnozu axSpA srednjeg trajanja od 2,1 do 3,0 godina, a 54% učesnika u ispitivanju bile su žene.

U ispitivanju PREVENT 9,7% bolesnika prethodno je bilo liječeno anti-TNF $\alpha$  lijekom i prekinulo je primjenu

anti-TNF $\alpha$  lijeka ili zbog nedostatka djelotvornosti ili zbog intolerancije (anti-TNF $\alpha$ -IR bolesnici).

U ispitivanju PREVENT, 9,9% i 14,8% bolesnika je istovremeno uzimalo MTX ili sulfasalazin. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali ili placebo ili sekukinumab tokom 52 sedmice. Bolesnici randomizirani na sekukinumab primali su 150 mg subkutano u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici nakon čega je slijedila ista doza svaki mjesec, ili injekciju sekukinumaba 150 mg jedanput mjesečno. Mjera primarnog ishoda bilo je poboljšanje od najmanje 40% u kriterijima Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa (ASAS 40) u 16. sedmici kod bolesnika koji ranije nisu uzimali anti-TNF $\alpha$ .

Znakovi i simptomi:

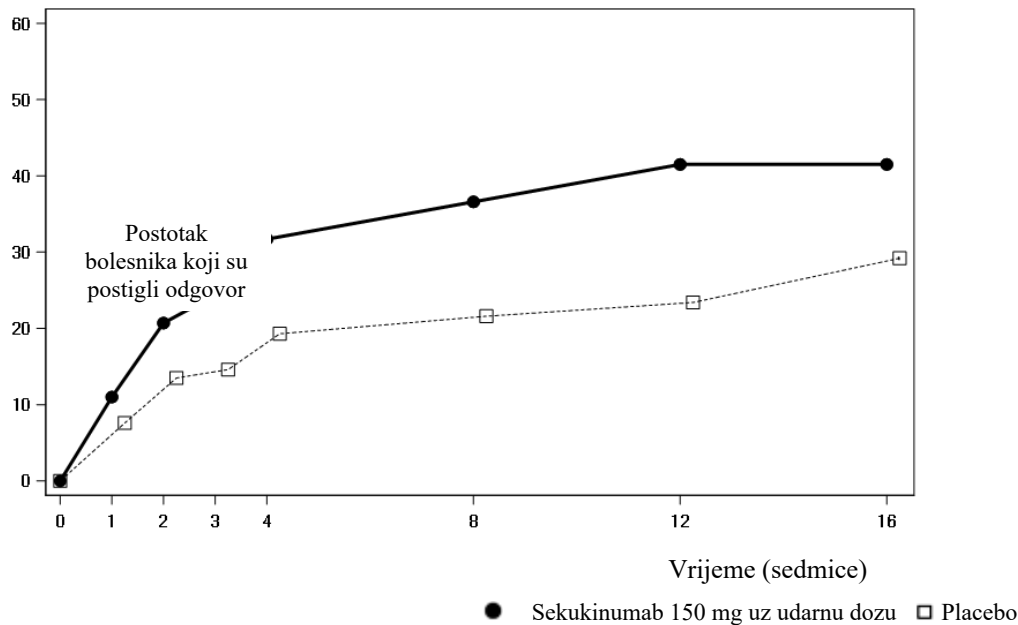
U ispitivanju PREVENT, liječenje sekukinumabom 150 mg dovelo je do značajnih poboljšanja u mjerama aktivnosti bolesti u poređenju sa placebo u 16. sedmici. Te mjere uključuju odgovor ASAS 40, ASAS 5/6, BASDAI rezultat, BASDAI 50, CRP test visoke osjetljivosti (hsCRP), ASAS 20 i ASAS odgovor djelomične remisije u poređenju s placebo (Tabela 13). Odgovori su bili održani do 52. sedmice.

**Tabela 13 Klinički odgovor u ispitivanju PREVENT u 16. sedmici**

Ishod (p-vrijednost u odnosu na placebo)	Placebo	150 mg <sup>1</sup>
<b>Broj randomiziranih bolesnika koji ranije nisu uzimali anti-TNF<math>\alpha</math></b>	<b>171</b>	<b>164</b>
Odgovor ASAS 40, %	29,2	41,5*
<b>Ukupni broj randomiziranih bolesnika</b>	<b>186</b>	<b>185</b>
Odgovor ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, LS srednja vrijednost promjene od početnog rezultata	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP, (omjer nakon PV-a/PV)	0,91	0,64*
Odgovor ASAS 20, %	45,7	56,8*
ASAS djelomična remisija, %	7,0	21,6*
<p>*p&lt;0,05 u odnosu na placebo Sve p-vrijednosti prilagođene za višestrukost testiranja na temelju unaprijed definirane hijerarhije Imputacija bolesnika bez odgovora upotrijebljena je za binarnu mjeru ishoda koja nedostaje <sup>1</sup>sekukinumab 150 mg s.c. u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici nakon čega slijedi ista doza svaki mjesec</p> <p>ASAS: kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa; BASDAI: Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; hsCRP: test visoke osjetljivosti za C-reaktivni protein; PV: početna vrijednost; LS (engl. <i>least square</i>) mean: srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata</p>		

Do nastupa djelovanja sekukinumaba 150 mg došlo je već u 3. sedmici za ASAS 40 kod bolesnika koji nisu ranije uzimali anti-TNF $\alpha$  (superioran u odnosu na placebo) u ispitivanju PREVENT. Postotak bolesnika koji su postigli odgovor ASAS 40 među bolesnicima koji nisu ranije uzimali anti-TNF $\alpha$  prikazan je prema posjetu na Slici 3.

**Slika 3**      **Odgovori ASAS 40 kod bolesnika koji nisu ranije uzimali anti-TNF $\alpha$  u ispitivanju PREVENT tokom vremena do 16. sedmice**



Odgovori ASAS 40 također su se poboljšali u 16. sedmici kod anti-TNF $\alpha$ -NO bolesnika za sekukinumab 150 mg u poređenju sa placebom.

Tjelesna funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem:

Bolesnici liječeni sekukinumabom 150 mg pokazali su statistički značajna poboljšanja u tjelesnoj funkciji do 16. sedmice u poređenju sa bolesnicima liječenim placebom, ocijenjeno putem BASFI-ja (16. sedmica: -1,75 u odnosu na -1,01,  $p < 0,05$ ).

Bolesnici liječeni sekukinumabom prijavili su značajna poboljšanja u poređenju sa bolesnicima liječenim placebom do 16. sedmice u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem ocijenjenoj s pomoću ASQoL-a (LS srednja vrijednost promjene: 16. sedmica: -3,45 u odnosu na -1,84,  $p < 0,05$ ) i zbirnog skora tjelesne komponente upitnika SF-36 (SF-36 PCS) (LS srednja vrijednost promjene: 16. sedmica: 5,71 u odnosu na 2,93,  $p < 0,05$ ). Ta su poboljšanja bila održana do 52. sedmice.

Spinalna mobilnost:

Spinalna mobilnost ocijenjena je pomoću BASMI-ja do 16. sedmice. Brojčano veća poboljšanja bila su zabilježena kod bolesnika liječenih sekukinumabom u poređenju sa bolesnicima liječenim placebom u 4., 8., 12. i 16. sedmici.

Inhibicija upale na slikovnoj pretrazi magnetskom rezonancijom (MR):

Znakovi upale ocjenjivani su MR-om na početku i u 16. sedmici te su izraženi kao promjena od početka u rezultatu za edem u SI zglobovima prema Berlinskoj metodi za sakroilijačne zglobove te rezultatu za ASspiMR i kičmu prema Berlinskoj metodi za kičmu. Inhibicija upalnih znakova u sakroilijačnim zglobovima i kičmi bila je primiječena kod bolesnika liječenih sekukinumabom. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u rezultatu za edem u SI zglobovima prema Berlinskoj metodi bila je 1,68 za bolesnike liječene sekukinumabom 150 mg ( $n=180$ ) u odnosu na 0,39 za bolesnike liječene placebom ( $n=174$ ) ( $p < 0,05$ ).

## Pedijatrijska populacija

### Plak psorijaza kod djece

Pokazalo se da sekukinumab poboljšava znakove i simptome te kvalitetu života povezanu sa zdravljem kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina s plak psorijazom (vidjeti Tabele 15 i 17).

### Teška plak psorijaza

Sigurnost i djelotvornost sekukinumaba bile su procijenjene u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom i etanerceptom kontroliranom ispitivanju faze III kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do <18 godina s teškom plak psorijazom definiranom odgovorom PASI  $\geq 20$ , rezultatom za IGA mod 2011 od 4 i zahvaćenošću tjelesne površine  $\geq 10\%$ , koji su bili kandidati za sistemsku terapiju. Otprilike 43% bolesnika bilo je prethodno izloženo fototerapiji, 53% konvencionalnoj sistemske terapiji, 3% biološkim lijekovima, a 9% je imalo konkomitantni psorijatični artritis.

Ispitivanje psorijaze kod djece 1 (engl. *paediatric psoriasis study 1*) ocjenjivalo je 162 bolesnika koji su bili randomizirani na primanje niske doze sekukinumaba (75 mg za tjelesnu težinu <50 kg ili 150 mg za tjelesnu težinu  $\geq 50$  kg), visoke doze sekukinumaba (75 mg za tjelesnu težinu <25 kg, 150 mg za tjelesnu težinu  $\geq 25$  kg i <50 kg, ili 300 mg za tjelesnu težinu  $\geq 50$  kg), ili placebo u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici nakon čega slijedi ista doza svake 4 sedmice, ili etanercept. Bolesnici randomizirani na etanercept primali su 0,8 mg/kg sedmično (do najviše 50 mg). Raspodjela bolesnika prema težini i dobi kod randomizacije opisana je u Tabeli 14.

**Tabela 14** Raspodjela bolesnika prema težini i dobi za ispitivanje psorijaze kod djece 1

Stratumi randomizacije	Opis	Niska doza sekukinumaba n=40	Visoka doza sekukinumaba n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Ukupno N=162
Dob	6-<12 godina	8	9	10	10	37
	$\geq 12$ -<18 godina	32	31	31	31	125
Težina	<25 kg	2	3	3	4	12
	$\geq 25$ -<50 kg	17	15	17	16	65
	$\geq 50$ kg	21	22	21	21	85

Bolesnici randomizirani na primanje placeba koji nisu imali odgovor u 12. sedmici prebačeni su ili u grupu s niskom dozom sekukinumaba ili u onu s visokom dozom (doza u skladu sa pripadajućom skupinom na temelju tjelesne težine) te su primili ispitivani lijek u 12., 13., 14. i 15. sedmici, nakon čega je slijedila ista doza svake 4 sedmice počevši od 16. sedmice. Mjere koprimarynih ishoda bile su udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 i odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ (0 ili 1) u 12. sedmici.

Tokom 12 sedmica placebom kontroliranog vremenskog perioda, djelotvornost i niske i visoke doze sekukinumaba bila je usporediva za mjere koprimarynih ishoda. Procjene omjera izgleda u korist obje doze sekukinumaba bile su statistički značajne i za odgovor PASI 75 i za odgovor IGA mod 2011 0 ili 1.

Svi su bolesnici bili praćeni radi utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti tokom 52 sedmice nakon prve doze. Udio bolesnika 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 placebom na prvoj posjeti nakon početne, u 4. sedmici, a ta je razlika postala istaknutija u 12. sedmici. Odgovor je održan tokom cijelog vremenskog perioda od 52 sedmice (vidjeti Tabelu 15). Poboljšanje stopa odgovora PASI 50, 90, 100 i rezultati indeksa dermatološke kvalitete života djece (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) 0 ili 1 također su se održali tokom vremenskog perioda od 52 sedmice.

Uz to, stope odgovora PASI 75, IGA 0 ili 1, PASI 90 u 12. i 52. sedmici za obje grupe sa sekukinumabom, u niskoj i visokoj dozi, bile su više od stopa za bolesnike liječene etanerceptom (vidjeti Tabelu 15).

Nakon 12. sedmica djelotvornost i niske i visoke doze sekukinumaba bila je usporediva iako je djelotvornost visoke doze bila viša za bolesnike  $\geq 50$  kg. Sigurnosni profili niske doze i visoke doze bili su usporedivi i u skladu sa sigurnosnim profilom kod odraslih.

**Tabela 15 Sažetak kliničkog odgovora kod teške pedijatrijske psorijaze u 12. i 52. sedmici (ispitivanje psorijaze kod djece 1)\***

Kriterij odgovora	Poređenje liječenja 'ispitivano' naspram 'kontrolno'	'ispitivano' n**/m (%)	'kontrolno' n**/m (%)	procjena omjera izgleda (95% CI)	p-vrijed.
<b>U 12. sedmici***</b>					
<b>PASI 75</b>	niska doza sekukinumaba naspram placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	visoka doza sekukinumaba naspram placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	niska doza sekukinumaba naspram etanercepta	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	visoka doza sekukinumaba naspram etanercepta	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
<b>IGA 0/1</b>	niska doza sekukinumaba naspram placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	visoka doza sekukinumaba naspram placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	niska doza sekukinumaba naspram etanercepta	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	visoka doza sekukinumaba naspram etanercepta	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
<b>PASI 90</b>	niska doza sekukinumaba naspram placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	visoka doza sekukinumaba naspram placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	niska doza sekukinumaba naspram etanercepta	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	visoka doza sekukinumaba naspram etanercepta	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	

**U 52. sedmici**

<b>PASI 75</b>	niska doza sekukinumaba naspram etanercepta	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	visoka doza sekukinumaba naspram etanercepta	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
<b>IGA 0/1</b>	niska doza sekukinumaba naspram etanercepta	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	visoka doza sekukinumaba naspram etanercepta	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
<b>PASI 90</b>	niska doza sekukinumaba naspram etanercepta	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	visoka doza sekukinumaba naspram etanercepta	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	

\* za vrijednosti koje nedostaju koristila se imputacija bolesnika bez odgovora

\*\* n je broj bolesnika s odgovorom, m = broj ocjenjivih bolesnika

\*\*\* produženo vrijeme u kojem je moguće obaviti posjet u 12. sedmici

Omjer izgleda, 95% interval pouzdanosti i p-vrijednost su iz egzaktnog modela logističke regresije s terapijskom grupom, kategorijom početne tjelesne težine i kategorijom dobi kao čimbenicima

Veći udio pedijatrijskih bolesnika liječenih sekukinumabom prijavio je poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem mjerene rezultatom za CDLQI od 0 ili 1 u poređenju s placebom u 12. sedmici (niska doza 44,7%, visoka doza 50%, placebo 15%). Tokom vremena do i uključujući 52. sedmice obje grupe prema dozi sekukinumaba bile su brojčano više od etanercept grupe (niska doza 60,6%, visoka doza 66,7%, etanercept 44,4%).

*Umjerena do teška plak psorijaza*

Bilo je predviđeno da će sekukinumab biti učinkovit za liječenje pedijatrijskih bolesnika s umjerenom plak psorijazom na temelju dokazanog odnosa djelotvornosti i odgovora na izloženost kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, te sličnosti toka bolesti, patofiziologije i učinka lijeka kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika pri istim razinama izloženosti.

Nadalje, sigurnost i djelotvornost sekukinumaba bile su procijenjene u otvorenom multicentričnom ispitivanju faze III s dvije paralelne grupe kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do <18 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom, definiranom odgovorom PASI  $\geq 12$ , rezultatom za IGA mod 2011  $\geq 3$  i zahvaćenošću tjelesne površine  $\geq 10\%$ , koji su bili kandidati za sistemsku terapiju.

Ispitivanje psorijaze kod djece 2 (engl. *paediatric psoriasis study 2*) ocjenjivalo je 84 bolesnika koji su bili randomizirani na primanje niske doze sekukinumaba (75 mg za tjelesnu težinu <50 kg ili 150 mg za tjelesnu težinu  $\geq 50$  kg) ili visoke doze sekukinumaba (75 mg za tjelesnu težinu <25 kg, 150 mg za tjelesnu težinu između  $\geq 25$  kg i <50 kg, ili 300 mg za tjelesnu težinu  $\geq 50$  kg) u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi ista doza svake 4 sedmice. Raspodjela bolesnika prema težini i dobi kod randomizacije opisana je u Tabeli 16.

**Tabela 16** Raspodjela bolesnika prema težini i dobi za ispitivanje psorijaze kod djece 2

Podskupine	Opis	Niska doza sekukinumaba n=42	Visoka doza sekukinumaba n=42	Ukupno N=84
Dob	6-<12 godina	17	16	33
	$\geq 12$ -<18 godina	25	26	51
Težina	<25 kg	4	4	8
	$\geq 25$ -<50 kg	13	12	25
	$\geq 50$ kg	25	26	51

Mjere koprimarnih ishoda bile su udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 i odgovor IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ (0 ili 1) u 12. sedmici.

Djelotvornost i niske i visoke doze sekukinumaba bila je usporediva i pokazala statistički značajno poboljšanje u usporedbi s historijom za placebo za mjere koprimarnih ishoda. Procijenjena posteriorna vjerojatnost pozitivnog učinka liječenja bila je 100%.

Bolesnici su bili praćeni radi utvrđivanja djelotvornosti tokom 52-sedmičnog vremenskog perioda nakon prve primjene. Djelotvornost (definirana kao odgovor PASI 75 i IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ [0 ili 1]) bila je opažena već na prvoj posjeti nakon početne u 2. sedmici, a udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75 i IGA mod 2011 „čista“ ili „gotovo čista“ (0 ili 1) povećao se do 24. sedmice i bio održan do 52. sedmice. Poboljšanja odgovora PASI 90 i PASI 100 također su bila opažena u 12. sedmici, povećala se do 24. sedmice, te su bila održana do 52. sedmice (vidjeti Tabelu 17).

Sigurnosni profili niske doze i visoke doze bili su usporedivi i u skladu sa sigurnosnim profilom kod odraslih.

**Tabela 17 Sažetak kliničkih odgovora kod umjerene do teške psorijaze kod djece u 12. i 52. sedmici (ispitivanje psorijaze kod djece 2)\***

	12. sedmica		52. sedmica	
	Niska doza sekukinumaba	Visoka doza sekukinumaba	Niska doza sekukinumaba	Visoka doza sekukinumaba
Broj bolesnika	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 vrijednosti koje nedostaju koristila se imputacija bolesnika bez odgovora

Ti su ishodi u pedijatrijskoj populaciji s umjerenom do teškom plak psorijazom potvrdili gore navedene predviđene pretpostavke na temelju odnosa djelotvornosti i odgovora na izloženost kod odraslih bolesnika.

U skupini s niskom dozom, 50% bolesnika postiglo je CDLQI 0 ili 1 u 12. sedmici, a 70,7% u 52. sedmici. U skupini s visokom dozom, 61,9% bolesnika postiglo je CDLQI 0 ili 1 u 12. sedmici, a 70,3% u 52. sedmici.

#### Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

##### *Artritis pridružen entezitisu (ERA) i juvenilni psorijatični artritis (JPsA)*

Djelotvornost i sigurnost sekukinumaba bile su procijenjene kod 86 bolesnika u 3 dijelnom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom, događajima vođenom, randomiziranom ispitivanju faze III kod bolesnika u dobi od 2 do <18 godina s aktivnim ERA-om ili JPsA-om dijagnosticiranim temeljem modificiranih kriterija Međunarodne lige reumatoloških udruženja (engl. *International League of Associations for Rheumatology*, ILAR) za klasifikaciju JIA. Ispitivanje se sastojalo od otvorenog dijela (1. dio) gdje su svi bolesnici primali sekukinumab do 12. sedmice. Bolesnici koji su imali odgovor JIA ACR 30 u 12. sedmici ušli su u 2. dio, dvostruko slijepu fazu, gdje su bili randomizirani u omjeru 1:1 za nastavak liječenja sekukinumabom ili na započinjanje liječenja placebo (randomizirano povlačenje) do 104. sedmice ili do pogoršanja bolesti. Bolesnici kod kojih je došlo do pogoršanja bolesti su zatim ušli u otvoreno liječenje sekukinumabom do 104. sedmice (3. dio).

Podtipovi JIA bolesnika u trenutku ulaska u ispitivanje bili su: 60,5% ERA i 39,5% JPsA, koji su ili imali neodgovarajući odgovor ili su bili intolerantni na  $\geq 1$  antireumatski lijek koji modificira tok bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drug*, DMARD) i  $\geq 1$  nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL). Na početku, upotreba MTX-a bila je prijavljena kod 65,1% bolesnika; (63,5% [33/52] ERA bolesnika i 67,6% [23/34]

JPsA bolesnika). 12 od 52 ERA bolesnika bilo je istovremeno liječeno sulfasalazinom (23,1%). Bolesnicima tjelesne težine <50 kg na početku (n=30) dana je doza od 75 mg i bolesnicima tjelesne težine ≥50 kg na početku (n=56) dana je doza od 150 mg.

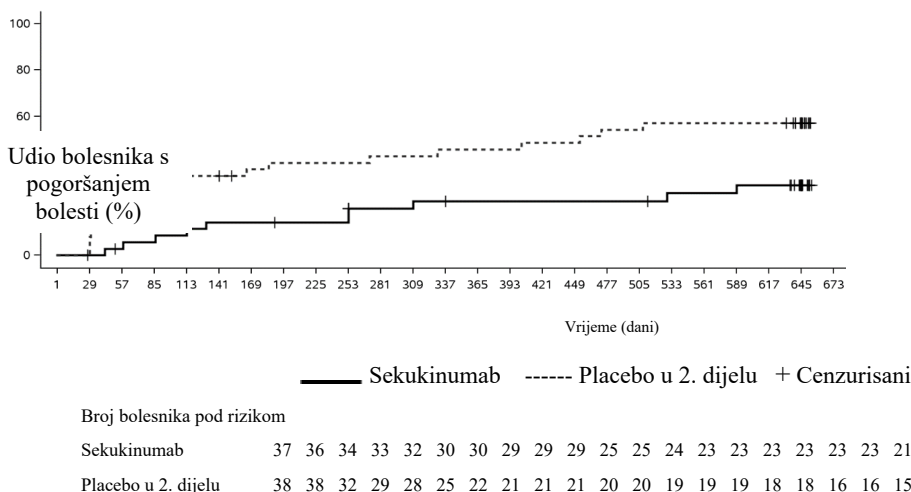
Dob na početku je bila u rasponu od 2 do 17 godina, s 3 bolesnika između 2 i <6 godina, 22 bolesnika između 6 i <12 godina i 61 bolesnika između 12 i <18 godina. Na početku, rezultat aktivnosti bolesti juvenilnog artritisa JADAS 27 (engl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) bio je 15,1 (SD:7,1).

Mjera primarnog ishoda bilo je vrijeme do pogoršanja bolesti u randomiziranom periodu povlačenja (2. dio). Pogoršanje bolesti bilo je definirano kao pogoršanje od ≥30% u najmanje tri od šest kriterija odgovora prema JIA ACR i poboljšanje od ≥30% u ne više od jednom od šest kriterija odgovora prema JIA ACR te minimalno dva zahvaćena zglobova.

Na kraju 1. dijela, 75 od 86 (87,2%) bolesnika pokazalo je odgovor JIA ACR 30 i ušlo u 2. dio ispitivanja.

Ispitivanje je ispunilo svoju mjeru primarnog ishoda pokazujući statistički značajno produženje vremena do pogoršanja bolesti kod bolesnika liječenih sekukinumabom u poređenju s placebom u 2. dijelu. Rizik od pogoršanja bolesti bio je smanjen za 72% u bolesnika na sekukinumabu u poređenju s bolesnicima na placebo u 2. dijelu (omjer hazarda=0,28; 95% CI: 0,13 do 0,63; p<0,001) (Slika 4 i Tabela 18). Tokom 2. dijela, ukupno 21 bolesnik u skupini koja je primala placebo doživio je događaj pogoršanja (11 JPsa i 10 ERA) u poređenju s 10 bolesnika u skupini koja je primala sekukinumab (4 JPsa i 6 ERA).

**Slika 4 Kaplan-Meierove procjene vremena do pogoršanja bolesti u 2. dijelu**

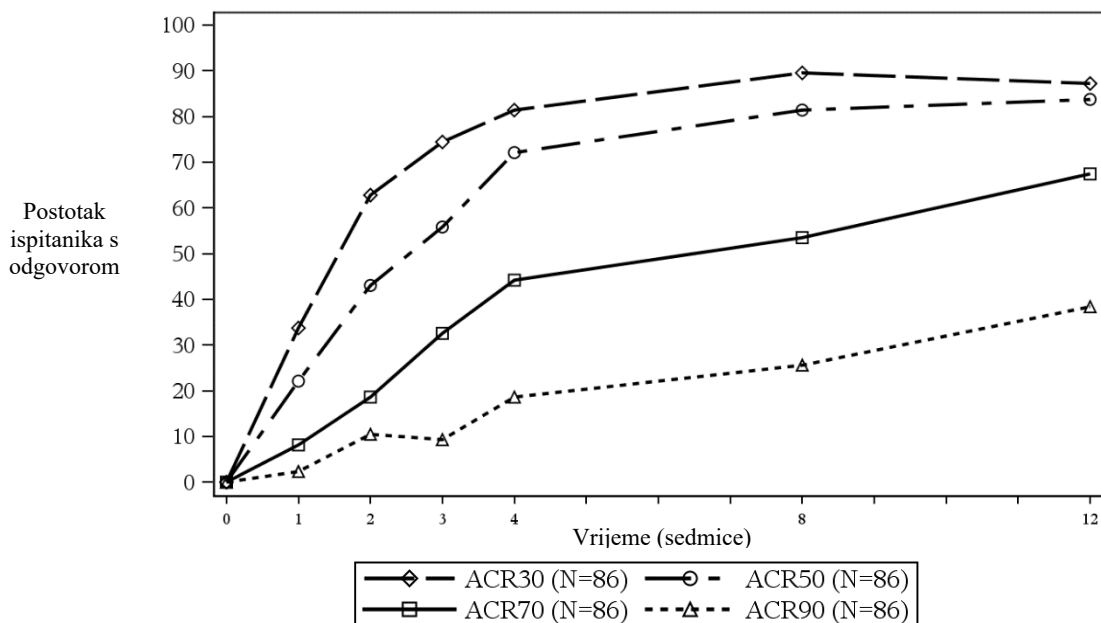


**Tabela 18 Analiza preživljenja za vrijeme do pogoršanja bolesti - 2. dio**

	Secukinumab (N=37)	Placebo u 2. dijelu (N=38)
Broj događaja pogoršanja na kraju 2. dijela, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
<b>Kaplan-Meierove procjene:</b>		
Medijan, u danima (95% CI)	NC (NC; NC)	453,0 (114,0; NC)
Stopa bez pogoršanja u 6. mjesecu (95% CI)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Stopa bez pogoršanja u 12. mjesecu (95% CI)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Stopa bez pogoršanja u 18. mjesecu (95% CI)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Omjer hazarda prema placebo: Procjena (95% CI)	0,28 (0,13; 0,63)	
p vrijednost iz stratificiranog log-rang testa	<0.001**	
Analiza je provedena na svim randomiziranim bolesnicima koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka u 2. dijelu. Sekukinumab: svi bolesnici koji nisu uzeli placebo. Placebo u 2. dijelu: svi bolesnici koji su uzeli placebo u 2. dijelu i sekukinumab u drugom razdoblju/ima.. NC = Nije izračunljivo. ** = Statistički značajno na jednostranoj razini značajnosti 0,025.		

U otvorenom 1. dijelu, svi bolesnici su primali sekukinumab do 12. sedmice. U 12. sedmici, 83,7% djece bilo je s odgovorom JIA ACR 50, 67,4% s odgovorom JIA ACR 70, i 38,4% s odgovorom JIA ACR 90 (Slika 5). Početak djelovanja sekukinumaba nastupio je već u 1. sedmici. U 12. sedmici rezultat JADAS-27 bio je 4,64 (SD:4,73) i srednja vrijednost smanjenja u JADAS-27 od početne vrijednosti bila je -10,487 (SD:7,23).

**Slika 5**      **Odgovor JIA ACR 30/50/70/90 za ispitanike do 12. sedmice u 1. dijelu\***



\*za vrijednosti koje nedostaju koristila se imputacija bolesnika bez odgovora

Podaci u dobnoj skupini od 2 do <6 godina nisu dovoljni za donošenje zaključka zbog malog broja bolesnika mlađih od 6 godina uključenih u ispitivanje.

Evropska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Cosentyx za plak psorijazu kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 6 godina i za hronični idiopatski

artritis za pedijatrijske bolesnike u dobi od rođenja do manje od 2 godine (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Većina farmakokinetičkih svojstava uočenih kod bolesnika sa plak psorijazom, psorijatičnim artritismom i ankilozantnim spondilitisom je bila slična.

### Apsorpcija

Nakon jednokratne subkutane doze od 300 mg u tečnoj formulaciji kod zdravih dobrovoljaca, sekukinumab je dostigao maksimalne koncentracije u serumu od  $43,2 \pm 10,4$   $\mu\text{g/ml}$  između 2. i 14. dana nakon doze.

Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, nakon jednokratne subkutane doze od 150 mg ili 300 mg kod bolesnika s plak psorijazom, sekukinumab je dostigao maksimalne koncentracije u serumu od  $13,7 \pm 4,8$   $\mu\text{g/ml}$  odnosno  $27,3 \pm 9,5$   $\mu\text{g/ml}$ , između 5 i 6 dana nakon doze.

Nakon početnog sedmičnog doziranja tokom prvog mjeseca, vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije bilo je između 31 i 34 dana na osnovu populacijske farmakokinetičke analize.

Na osnovu simuliranih podataka, maksimalne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže ( $\text{CRRR}_{\text{max,dr}}/\text{RRR}$ ) nakon subkutane primjene 150 mg ili 300 mg bile su  $27,6$   $\mu\text{g/ml}$  odnosno  $55,2$   $\mu\text{g/ml}$ . Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da se stanje dinamičke ravnoteže postiže nakon 20 sedmica uz mjesečne režime doziranja.

U poređenju s izloženošću nakon jednokratne doze, populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da su bolesnici imali dvostruko povećanje maksimalnih koncentracija u serumu i površine ispod krivulje (AUC) nakon ponovljenog mjesečnog doziranja tokom održavanja.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da se sekukinumab apsorbirao uz prosječnu apsolutnu bioraspoloživost od 73% kod bolesnika s plak psorijazom. U svim ispitivanjima su izračunate apsolutne bioraspoloživosti u rasponu od 60 do 77%.

Bioraspoloživost sekukinumaba kod bolesnika sa PsA-om je bila 85% na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela.

Nakon subkutane primjene 300 mg u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici nakon koje slijedi 300 mg svake 2 sedmice srednja vrijednost  $\pm$  SD najniže koncentracije sekukinumaba u stanju dinamičke ravnoteže u 16. sedmici bila je otprilike  $55,1 \pm 26,7$   $\mu\text{g/ml}$  u 1. ispitivanju HS-a odnosno  $58,1 \pm 30,1$   $\mu\text{g/ml}$  u 2. ispitivanju HS-a.

### Distribucija

Srednji volumen distribucije tokom terminalne faze ( $\text{VRRR}_z/\text{RRR}$ ) nakon jednokratne intravenske primjene bio je u rasponu od 7,10 do 8,60 litara kod bolesnika s plak psorijazom, što ukazuje na to da sekukinumab prolazi ograničenu distribuciju u periferne odjeljke.

### Biotransformacija

Većina eliminacije IgG-a događa se putem intracelularnog katabolizma, nakon fluidne faze endocitoze ili endocitoze posredovane receptorom.

### Eliminacija

Srednji sistemski klirens (CL) nakon jednokratne intravenske primjene kod bolesnika s plak psorijazom bio je u rasponu od 0,13 do 0,36 l/dan. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednji sistemski klirens (CL) bio je 0,19 l/dan kod bolesnika s plak psorijazom. Spol nije utjecao na CL. Klirens nije ovisio o dozi i o

vremenu.

Srednji poluživot eliminacije, procijenjen iz populacijske farmakokinetičke analize, bio je 27 dana kod bolesnika s plak psorijazom, u rasponu od 18 do 46 dana u ispitivanjima psorijaze s intravenskom primjenom.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednji sistemski CL nakon subkutane primjene 300 mg u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici nakon koje slijedi 300 mg svake 2 sedmice kod bolesnika s gnojnim hidradenitisom bio je 0,26 l/dan.

Srednje poluvrijeme eliminacije, procijenjeno iz populacijske farmakokinetičke analize, bilo je 23 dana kod bolesnika sa gnojnim hidradenitisom.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika jednokratnih i višestrukih doza sekukinumaba kod bolesnika s plak psorijazom bila je utvrđena u nekoliko ispitivanja s intravenskim dozama u rasponu od 1x 0,3 mg/kg do 3x 10 mg/kg te sa subkutanim 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 bolesnici

Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize s ograničenim brojem starijih bolesnika (n=71 za dob  $\geq 65$  godina i n=7 za dob  $\geq 75$  godina), klirens kod starijih bolesnika i kod bolesnika mlađih od 65 godina bio je sličan.

##### Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka kod bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre. Očekuje se da će bubrežna eliminacija nemetaboliziranog sekukinumaba, koji je IgG monoklonsko antitijelo, biti niska i male važnosti. IgG-i se uglavnom eliminiraju putem katabolizma te se ne očekuje da će oštećenje jetre utjecati na klirens sekukinumaba.

##### Učinak težine na farmakokinetiku

Klirens sekukinumaba i volumen distribucije rastu s povećanjem tjelesne težine.

##### Pedijatrijska populacija

###### Plak psorijaza

U objedinjenim podacima dva pedijatrijska ispitivanja, bolesnicima s umjerenom do teškom plak psorijazom (u dobi od 6 do manje od 18 godina) bio je primijenjen sekukinumab prema preporučenom režimu doziranja za pedijatrijske bolesnike. U 24. sedmici su bolesnici težine  $\geq 25$  i  $< 50$  kg imali srednju vrijednost  $\pm$  SD najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od  $19,8 \pm 6,96$   $\mu\text{g/ml}$  (n=24) nakon 75 mg sekukinumaba i bolesnici težine  $\geq 50$  kg imali su srednju vrijednost  $\pm$  SD najniže koncentracije od  $27,3 \pm 10,1$   $\mu\text{g/ml}$  (n=36) nakon 150 mg sekukinumaba. Srednja vrijednost  $\pm$  SD najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kod bolesnika težine  $< 25$  kg (n=8) bila je  $32,6 \pm 10,8$   $\mu\text{g/ml}$  u 24. sedmici nakon doze od 75 mg.

##### Juvenilni idiopatski artritis

U pedijatrijskom ispitivanju, bolesnicima s ERA-om i JPsA-om (u dobi od 2 do manje od 18 godina) bio je primijenjen sekukinumab prema preporučenom režimu doziranja za pedijatrijske bolesnike. U 24. sedmici su bolesnici težine  $< 50$  kg i  $\geq 50$  kg imali srednju vrijednost  $\pm$  SD najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od  $25,2 \pm 5,45$   $\mu\text{g/ml}$  (n=10) odnosno  $27,9 \pm 9,57$   $\mu\text{g/ml}$  (n=19).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude (odrasle ili pedijatrijske bolesnike) na osnovu konvencionalnih ispitivanja, sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne

toksičnosti ili testiranja unakrsne reaktivnosti tkiva.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama za ocjenjivanje karcinogenog potencijala sekukinumaba.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

Trehaloza dihidrat  
Histidin  
Histidinhlorid hidrat  
Metionin  
Polisorbat 80  
Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok trajanja**

2 godine.

Ako je potrebno, Cosentyx se može čuvati izvan hladnjaka tokom jednokratnog perioda od najviše 4 dana na sobnoj temperaturi, ne iznad 30 °C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

Penove čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Cosentyx se isporučuje u napunjenoj šprici za jednokratnu upotrebu postavljenoj u penu trokutastog oblika s prozirnim prozorčićem i naljepnicom. Napunjena šprica unutar pena je staklena šprica od 1 ml s čepom klipa od bromobutilne gume obložen silikonom, pričvršćenom iglom 27G x ½" i čvrstim štitnikom igle od stiren-butadien gume.

1 pen sadrži 1 ml rastvora za injekciju.

Pakovanje sadrži 1 ili 2 napunjena pena.

### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Cosentyx 150 mg rastvor za injekciju isporučuje se u napunjenom penu za jednokratnu primjenu namijenjen individualnoj upotrebi. Pen se treba izvaditi iz frižidera 20 minuta prije ubrizgavanja kako bi mogao doseći sobnu temperaturu.

Prije upotrebe preporučuje se vizuelno pregledati napunjeni pen. Tekućina treba biti bistra. Boja joj može varirati od bezbojne do žućkaste. Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno. Nemojte upotrebljavati ako tekućina sadrži lako vidljive čestice, ako je zamućena ili izrazito smeđa. Detaljna uputstva za upotrebu navedena su u uputstvu za pacijenta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu lokalnim propisima.

### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika samo na početku liječenja, a u nastavku liječenja se može primjenjivati od strane korisnika lijeka ili njegovatelja/staratelja istog (ZU/Rp).

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Novartis Pharma Services AG  
Lichtstrasse 35, Basel, Švicarska

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Novartis Pharma Stein AG  
Schaffhauserstrasse  
4332 Stein  
Švicarska

Novartis Pharma GmbH,  
Sophie-Germain-Strasse 10,  
Nuremberg 90443,  
Njemačka

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

#### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Novartis BA d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Cosentyx 1 x 1 ml (150mg/ml) rastvor za injekciju u napunjenom penu: 04-07.3-2-9404/20 od 05.10.2021.  
Cosentyx 2 x 1 ml (150mg/ml) rastvor za injekciju u napunjenom penu: 04-07.3-2-9405/20 od 05.10.2021.

#### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

15.01.2026.godine