KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VERXANT 150 mg/1 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Secukinumab 150 mg

Secukinumab ; Çin Hamster Over (CHO) hücrelerinde üretilen bir rekombinant, tamamen insan monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Çözelti berrak ve renksiz ila hafif sarıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Plak psoriasis
VERXANT, siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da bu tür tedavilerin kontrendike olduğu erişkin hastalarda orta veya şiddetli derecede seyreden plak psoriasis tedavisinde endikedir.

Hidradenitis süpürativa (HS)
VERXANT, konvansiyonel sistemik HS tedavisine yetersiz yanıt veren erişkinlerde aktif orta ila şiddetli hidradenitis süpürativanın (akne inversa) tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Psoriatik artrit
VERXANT tek başına ya da metotreksat (MTX) ile kombinasyon halinde, önceki hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yanıtın yetersiz olduğu durumlarda aktif psoriatik artritli erişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Aksiyal spondiloartrit (axSpA)

- Ankilozan spondilit (AS, radyografik kanıtı olan aksiyal spondiloartrit)
  VERXANT erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren aktif ankilozan spondilitin tedavisinde endikedir.
- Radyografik kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA)
  VERXANT, steroid yapıda olmayan anti-enflamatuvar ilaçlara (NSAİİ'ler) yetersiz yanıt veren, aktif radyografik kanıtı olmayan, ancak yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi ile ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile kanıtlanan objektif enflamasyon belirtileri olan aksiyal spondiloartritli (nr-axSpA) yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VERXANT endike olduğu durumların tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekimin rehberliği ve gözetimi altında kullanılmalıdır.

Pozoloji:

Plak psoriasis
Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg secukinumab olup başlangıç dozları 0, 1, 2, 3 ve 4. haftada uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder. Klinik yanıta göre, her 2 haftada bir 300 mg'lık idame dozu, vücut ağırlığı 90 kg veya daha fazla olan hastalarda ek fayda sağlayabilir. Her 300 mg doz, 300mg'lık bir subkutan enjeksiyon veya 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde uygulanır.

Hidradenitis süpürativa (HS)
Önerilen doz subkutan enjeksiyonla 300 mg olup başlangıç dozları hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder. Klinik yanıta göre, idame dozu 2 haftada bir 300 mg'a çıkarılabilir. Her 300 mg doz, 300mg'lık bir subkutan enjeksiyon veya 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde uygulanır.

Psoriatik artrit
Eş zamanlı orta ila şiddetli plak psoriasisi olan hastalar için lütfen yetişkin plak psoriasisi önerisine bakın.
Anti-TNFα tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda (IR) önerilen doz subkutan enjeksiyon ile 300 mg olup başlangıç dozları hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder. Her 300 mg doz, 300 mg'lık bir subkutan enjeksiyon veya 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde uygulanır.

Diğer hastalarda önerilen doz subkutan enjeksiyon ile 150 mg olup başlangıç dozları hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder. Klinik yanıta göre doz 300 mg'a yükseltilebilir.

Aksiyal spondiloartrit (axSpA)

Ankilozan spondilit (AS, radyografik kanıtı olan aksiyal spondiloartrit)
Önerilen doz subkutan enjeksiyon ile 150 mg olup başlangıç dozları hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder. Klinik yanıta göre, doz 300 mg'a yükseltilebilir. Her 300 mg doz, 300 mg'lık bir subkutan enjeksiyon veya 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde uygulanır.

Radyografik kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA)
Önerilen doz subkutan enjeksiyon ile 150 mg olup başlangıç dozları hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder.

Yukarıdaki tüm endikasyonlar için mevcut veriler, klinik yanıta genellikle 16 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını göstermektedir. Tedavide 16. hafta itibarı ile yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Başlangıçta kısmi yanıtı olan hastalarda, 16 haftadan daha fazla süreyle devam eden tedavi ile birlikte sonradan düzelme olabilir.

Uygulama şekli:
VERXANT, subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Eğer mümkünse, psoriasis görülen deri alanlarının enjeksiyon bölgesi olarak kullanımından kaçınılmalıdır. Çözelti/kalem çalkalanmamalıdır.
Eğer hekim uygun olduğuna kanaat getirirse, subkutan enjeksiyon tekniği ile ilgili gerekli eğitimi aldıktan sonra hasta VERXANT'ı kendine uygulayabilir veya hasta bakıcı tarafından uygulanabilir. Ancak hekim, hastaların gerektiği gibi takip edildiğinden emin olmalıdır. Hastalara, VERXANT'ın tam miktarını, kullanma talimatında tanımlanan talimatlar doğrultusunda enjekte etme talimatı verilmelidir. Uygulamaya yönelik kapsamlı talimatlar, kullanma talimatında yer almaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği / karaciğer yetmezliği:
VERXANT, bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Herhangi bir doz önerisinde bulunulamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
VERXANT'ın 18 yaş altı pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililiği henüz saptanmamıştır. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listesi bulunan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Klinik olarak önemli, aktif enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir (örn. aktif tüberküloz; bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Takip edilebilirlik
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Enfeksiyonlar
Secukinumab, enfeksiyon riskini artırma potansiyeline sahiptir. Pazarlama sonrası dönemde secukinumab alan hastalarda ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir. Kronik enfeksiyonu ya da tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda secukinumab kullanımı planlanırken dikkatli olunmalıdır.

Enfeksiyona işaret edebilecek belirti ve semptomların ortaya çıkması durumunda hastalara tıbbi öneri almaları talimatı verilmelidir. Eğer hastada ciddi enfeksiyon gelişirse, yakından takip edilmelidir ve enfeksiyon düzelene kadar secukinumab uygulanmamalıdır.

Klinik çalışmalarda, secukinumab alan hastalarda enfeksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bunların çoğu nazofarenjit gibi hafif ila orta dereceli üst solunum yolu enfeksiyonları olmuştur ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmemiştir.

Secukinumabın etki mekanizması ile ilişkili olarak ciddi olmayan mukokutanöz kandida enfeksiyonları, psoriasis klinik çalışmalarında plasebo ile karşılaştırıldığında secukinumab için daha sık bildirilmiştir (secukinumab 300 mg için 3,55/100 hasta yılı karşısında plasebo için 1/100 hasta yılı) (bkz. Bölüm 4.8).

Tüberküloz:
Secukinumab ile tedavi edilen hastalarda tüberküloz (aktif ve/veya latent reaktivasyon) bildirilmiştir. Secukinumab tedavisine başlamadan önce hastalar tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Latent tüberkülozu olan hastalarda klinik kılavuzlara göre secukinumab tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavisi düşünülmelidir. Secukinumab ile tedavi edilen hastalar, aktif tüberküloz belirtileri ve semptomları açısından izlenmelidir.

Enflamatuar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit dahil)
Secukinumab ile yeni bağırsak hastalığı vakaları ya da alevlenmeler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Secukinumab, enflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalarda önerilmemektedir. Eğer bir hasta enflamatuar bağırsak hastalığı bulgu ve semptomları geliştirirse ya da daha önceden var olan enflamatuar bağırsak hastalığında bir alevlenme yaşarsa, secukinumab bırakılmalı ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Secukinumab alan hastalarda nadir anafilaktik reaksiyonlar ve anjiyoödem vakaları gözlenmiştir. Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon ortaya çıkarsa, secukinumab uygulaması derhal durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Latekse duyarlı kişiler

VERXANT kullanıma hazır enjeksiyon kaleminin çıkarılabilir kapağı, bir doğal kauçuk lateks türevi ihtiva eder. Çıkarılabilir kapakta doğal kauçuk lateks tespit edilmemiştir. Yine de VERXANT kullanıma hazır enjeksiyon kaleminin latekse duyarlı kişilerde güvenli kullanımı çalışılmamıştır ve dolayısıyla tamamen olasılık dışı bırakılamayan potansiyel bir aşırı duyarlılık reaksiyonu riski mevcuttur.

Aşılar
Canlı aşılar, secukinumab ile bir arada uygulanmamalıdır.

Secukinumab alan hastalar eş zamanlı olarak inaktif ya da canlı olmayan aşılar alabilir. Bir çalışmada, *meningokok* ve inaktif *grip* aşılamalarından sonra, 150 mg secukinumab uygulanan sağlıklı gönüllülerin, plasebo ile tedavi edilenlerle benzer oranı antikor titrelerinde en az 4 katlık artışlar göstererek *meningokok* ve *grip* aşılarına yeterli immün yanıtı verebilmiştir. Bu veriler, secukinumabın *meningokok* ve *grip* aşılarında humoral immün yanıtı baskılamadığına işaret etmektedir.

Eş zamanlı immün sistemi baskılayıcı tedavi
Psoriasis çalışmalarında, secukinumabın biyolojik ajanlar veya fototerapi dahil olmak üzere immün sistemi baskılayıcı tedaviler ile kombinasyon halinde uygulanması değerlendirilmemiştir. Secukinumab, artrit çalışmalarında (psoriatik artrit ve ankilozan spondiliti olan hastalarda yapılanlar dahil) metotreksat (MTX), sülfasalazin ve/veya kortikosteroidlerle eş zamanlı olarak uygulanmıştır. Diğer immünosüpresanlarla secukinumabın eş zamanlı kullanımı düşünüldüğünde dikkatli olunmalıdır. (Ayrıca bkz. Bölüm 4.5).

Hepatit B reaktivasyonu

Secukinumab ile tedavi edilen hastalarda Hepatit B virüsü reaktivasyonu meydana gelebilir. İmmünosupresanlar için klinik kılavuzlara uygun olarak, secukinumab ile tedaviye başlamadan önce hastaların HBV enfeksiyonu açısından test edilmesi düşünülmelidir. Pozitif HBV serolojisi kanıtı olan hastalar, secukinumab tedavisi sırasında HBV reaktivasyonunun klinik ve laboratuar bulguları açısından izlenmelidir. Secukinumab tedavisi sırasında HBV reaktivasyonu meydana gelirse, tedavinin kesilmesi düşünülmeli ve hastalar klinik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı aşılar, secukinumab ile eş zamanlı uygulanmamalıdır (Ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Plak psoriasisi olan yetişkin gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, secukinumab ve midazolam (CYP3A4 substratı) arasında etkileşim gözlenmemiştir.

Artrit çalışmalarında (psoriatik artrit ve aksiyal spondiloartriti olan hastalarda) secukinumab, metotreksat (MTX) ve/veya kortikosteroidler ile eş zamanlı uygulandığında herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi boyunca ve tedaviden sonra en az 20 hafta süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
VERXANT'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

VERXANT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Secukinumabın insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İmmünoglobulinler insan sütü ile atılır ve secukinumabın alındıktan sonra sistemik olarak emilip emilmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerde secukinumab kaynaklı advers reaksiyonlar potansiyeli nedeniyle, emzirmenin bebek için faydaları ve VERXANT tedavisinin anne için faydaları göz önünde bulundurularak, tedavi süresince ve tedaviden sonra 20 haftaya kadar süreyle emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya VERXANT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
VERXANT'ın insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmaları, fertilite açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
VERXANT'ın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir etkileri vardır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) üst solunum yolu enfeksiyonları (en sık olarak nazofarenjit, rinit) %17,1 olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlarda tespit edilen advers ilaç reaksiyonları (Tablo 1) MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde AİR'ler sıklığa göre sıralanmakta olup en sık reaksiyonlar başta listelenmektedir. Her bir sıklık grubu dahilinde advers ilaç reaksiyonları, azalan ciddilik derecesine göre gösterilmektedir. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonunun karşılık geldiği sıklık kategorisi, aşağıdaki sisteme göredir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Çeşitli endikasyonlara (plak psoriasis, psoriatik artrit, aksiyal spondiloartrit, hidradenitis süpürativa ve diğer otoimmün hastalıklar) yönelik toplam 34.908 hasta yılı maruziyete karşılık gelen kör ve açık etiketli klinik çalışmalarda, 20.000'den fazla hasta secukinumab ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 14.000'den fazlası en az bir yıl süreyle secukinumaba maruz kalmıştır. Secukinumabın güvenlilik profili tüm endikasyonlarda tutarlıdır.

Tablo 1: Klinik çalışmalarda[1)] ve pazarlama sonrası deneyimde advers reaksiyonların listesi

Sistem organ sınıfı	**Sıklık**	**Advers reaksiyon**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonları
	Yaygın	Oral herpes
	Yaygın olmayan	Oral kandidiyazis
		Otitis eksterna
		Alt solunum yolu enfeksiyonları
		Tinea pedis
	Bilinmiyor	Mukozal ve kütanöz kandidiyazis (özofageal kandidiyazis dahil)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Anafilaktik reaksiyonlar
		Anjiyoödem
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı

Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Konjonktivit
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Rinore
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Diyare
		Bulantı
	Yaygın olmayan	Enflamatuar bağırsak hastalığı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Egzema
	Yaygın olmayan	Ürtiker
		Dishidrotik egzama
	Seyrek	Eksfoliyatif dermatit[2)]
		Aşırı duyarlılık vasküliti
	Bilinmiyor	Pyoderma gangrenosum
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk

[1)] Plak psoriasisteki plasebo kontrollü klinik çalışmalar (faz III), PsA, AS, nr-axSpA ve HS hastaları 12 hafta (psoriasis) veya 16 haftalık (PsA, AS, nr-axSpA ve HS) tedavi süreleriyle 300 mg, 150 mg ve 75 mg ya da plaseboya maruz kalmıştır.
[2)] Psoriasis tanısı olan hastalarda vakalar bildirilmiştir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Enfeksiyonlar
Plak psoriasis klinik çalışmalarının plasebo kontrollü döneminde (12 hafta süreyle toplam 1.382 hastaya secukinumab ve 694 hastaya plasebo uygulanmıştır) secukinumab ile tedavi edilen hastaların %28,7'sinde enfeksiyonlar bildirilirken aynı oran plasebo uygulanan hastalarda %18,9 olmuştur. Enfeksiyonların çoğu nazofarenjit gibi hafif ila orta dereceli üst solunum yolu enfeksiyonları olmuştur ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmemiştir. Etki mekanizması ile uyumlu olarak mukozal veya kutanöz kandidiyazis artış olmuştur ancak bu olgular hafif ila orta şiddetlidir, ciddi boyutta değildir ve standart tedaviye yanıt vermiş, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Ciddi enfeksiyonlar, secukinumab uygulanan hastaların %0,14'ünde ve plasebo uygulanan hastaların %0,3'ünde görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Çalışma döneminin tamamında (hastaların büyük çoğunluğu için 52 hafta süreyle toplamda 3.430 hastaya secukinumab uygulanmıştır), secukinumab ile tedavi edilen hastaların %47,5'inde enfeksiyonlar bildirilmiştir (hasta yılı başına 0,9'luk izlem). Secukinumab uygulanan hastaların %1,2'sinde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir (hasta yılı başına 0,015 izlem).

Psoriatik artrit ve aksiyal spondiloartrit (ankilozan spondilit ve radyografik kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit) klinik çalışmalarında gözlenen enfeksiyon oranı, psoriasis çalışmalarında gözlenenler ile benzerdir.

Hidradenitis süpürativalı hastalar enfeksiyonlara karşı daha hassastır. Hidradenitis süpürativa ile ilgili klinik çalışmaların plasebo kontrollü döneminde (16 haftaya kadar secukinumab ile tedavi edilen toplam 721 hasta ve plasebo verilen 363 hasta), enfeksiyonlar sayısal olarak psoriasis çalışmalarında gözlenenlere kıyasla daha yüksek olmuştur (secukinumab ile tedavi edilen hastaların %30,7'si ile karşılaştırıldığında plasebo ile tedavi edilen hastaların %31,7'si). Bunların çoğu ciddi değildir, hafif veya orta şiddettedir ve tedavinin kesilmesini veya tedaviye ara verilmesini gerektirmemiştir.

Nötropeni
Psoriasis faz III klinik çalışmalarında, nötropeni, plaseboya kıyasla secukinumab ile daha sık gözlenmiştir fakat olguların çoğu hafif, geçici ve geri dönüşümlü olmuştur. <l-0,5x10^9/L (CTCAE Derece 3) nötropeni, secukinumab tedavisindeki 3.430 hastanın 18'inde (%0,5) bildirilmiş olup 18 olgunun 15'inde doza bağımlılık veya enfeksiyonlar ile zamansal ilişki söz konusu olmamıştır. Bildirilmiş herhangi bir şiddetli nötropeni vakası bulunmamaktadır. Diğer üç olguda standart tedaviye normal yanıt veren ve secukinumab tedavisinin kesilmesini gerektirmeyen, ciddi olmayan enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Psoriatik artrit, aksiyal spondiloartrit (ankilozan spondilit ve radyografik kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit) ve hidradenitis süpürativadaki nötropeni sıklığı, psoriasisteki ile benzerdir.

Seyrek nötropeni <0,5x10^9/L (CTCAE Derece 4) olguları bildirilmiştir.

İmmünojenisite
Psoriasis, psoriatik artrit, aksiyal spondiloartrit (ankilozan spondilit ve radyografik kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit) ve hidradenitis süpürativa klinik çalışmalarında secukinumab ile tedavi edilen hastaların %1'inden azı, 52 haftaya kadarki tedavide secukinumaba antikorlar geliştirmiştir. Tedavi kaynaklı anti-ilaç antikorlarının yaklaşık yarısı nötralizan etkinliği gösteren antikorlardan oluşmuştur. Ancak bu durum, etkililik kaybı ya da farmakokinetik anormallikler ile ilişkilendirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Klinik çalışmalarda, 30 mg/kg'a kadarki dozlar (yaklaşık 2.000 ila 3.000 mg), doz sınırlayıcı toksisite olmaksızın intravenöz yolla uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda hastanın advers reaksiyonlara dair belirti ve işaretler açısından izlenmesi ve derhal uygun semptomatik tedavinin başlatılması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik, immünomodülatör ajanlar, immün sistemi baskılayıcı ajanlar, interlökin inhibitörleri

ATC kodu: L04AC10

Etki mekanizması:
Secukinumab; proenflamatuvar sitokin interlökin-17A'ya (IL-17A) selektif olarak bağlanan ve nötrleştiren IgG1/κ yapısında olan tamamen insan monoklonal antikorudur. Secukinumab, IL-17A'yı hedef alır ve IL-17A'nın keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan IL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. Bunun sonucu olarak secukinumab; proenflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı aracılarının salıverilmesini inhibe eder ve otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarda IL-17 aracılı etkileri azaltır. Klinik açıdan anlamlı sonuç elde edilecek düzeylerde secukinumab deriye ulaşır ve lokal enflamatuvar

belirteçleri azaltır. Bunun doğrudan sonucu olarak secukinumab tedavisi, plak psoriasis lezyonlarındaki eritemi, indurasyonu ve deskuamasyonu azaltır.

IL-17A; normal enflamatuvar ve immün yanıtlarında rol oynayan doğal bir sitokindir. IL-17A, plak psoriasis, hidradenitis süpürativa, psoriatik artrit ve aksiyal spondiloartrit (ankilozan spondilit ve radyografik kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit) patogenezinde önemli bir role sahiptir ve plak psoriasis hastalarının lezyonlu olmayan derileri ile karşılaştırıldığında lezyonlu derilerinde ve psoriatik artrit hastalarının sinoviyal dokusunda artmış düzeydedir. IL-17A, hidradenitis süpürativa lezyonlarında da yükselir ve etkilenen hastalarda artan IL-17A serum seviyeleri gözlenmiştir. IL-17 üreten hücrelerin sıklığı da ankilozan spondilit hastalarından alınan faset eklemlerinin subkondral kemik iliğinde anlamlı düzeyde daha yüksek olmuştur. Radyografik kanıtı olmayan aksiyal spondiloartritli hastalarda artmış sayıda IL-17A üreten lenfosit de bulunmuştur. IL-17A'nın inhibisyonunun ankilozan spondilit tedavisinde etkili olduğu gösterilerek bu sitokinin aksiyal spondiloartritte anahtar rolü olduğu netleştirilmiştir.

Farmakodinamik etkiler:
Secukinumab alan hastalarda başlangıçta toplam serum IL-17A (serbest ve secukinumaba bağlı IL-17A) serum düzeyleri yükselir. Bunu, secukinumaba bağlı IL-17A'nın klirensinin azalmasına bağlı olarak yavaş bir düşüş izler ve bu da secukinumabın, plak psoriasis patogenezinde kilit bir rol oynayan serbest IL-17A'yı selektif olarak yakaladığını gösterir.

Secukinumab ile yürütülen bir çalışmada epidermal nötrofil infiltrasyonuve plak psoriasis hastalarının lezyonlu derilerinde artmış olan nötrofil ilişkili çeşitli belirteçler, bir ila iki haftalık tedaviden sonra anlamlı düzeyde azalmıştır.

Secukinumabın, bir enflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (tedavinin 1 ila 2 haftası içinde).

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Plak psoriasis
Secukinumabın güvenliliği ve etkililiği, orta ila şiddetli derecede plak psoriasis hastası olup fototerapi ve sistemik tedavi adayı olan hastalardaki dört randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Secukinumab 150 mg ve 300 mg'ın güvenliliği ve etkililiği plasebo ya da etanersept karşısında incelenmiştir. Bunlara ek olarak, bir çalışmada 'gerektikçe yeniden tedavi' rejimi karşısında kronik tedavi rejimi değerlendirilmiştir [SCULPTURE].

Plasebo kontrollü çalışmalara dahil edilen 2.403 hastanın %79'u önceden biyolojik ürün kullanmamış, %45'inde biyolojik olmayan yaklaşımlar ile başarısız olunmuş, %8'inde biyolojik yaklaşımlar ile başarısız olunmuştur (%6'sında anti-TNF ile ve %2'sinde anti-p40 ile başarısız olunmuştur). Faz III çalışmalardaki hastaların yaklaşık %15 ila %25'inde başlangıçta psoriatik artrit (PsA) olduğu tespit edilmiştir.

Psoriasis Çalışması 1'de (ERASURE) 738 hasta değerlendirilmiştir. Secukinumab tedavisine randomize edilen hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 150 mg veya 300 mg dozları almış, ardından, aynı doz ayda bir uygulanmıştır. Psoriasis Çalışması 2'de (FIXTURE) 1.306 hasta değerlendirilmiştir. Secukinumaba randomize edilen hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 150 mg veya 300 mg dozları almış, ardından, aynı dozlar ayda bir uygulanmıştır. Etanersepte randomize edilen hastalar, 12 hafta süreyle haftada iki kez 50 mg dozları, ardından haftada bir 50 mg almışlardır. Gerek Çalışma 1 gerekse Çalışma 2'de 12. haftada yanıtsız olan ve plasebo alacakları gruplara randomize edilen hastalar daha sonra, 12, 13, 14 ve 15. haftalarda

secukinumab alacakları (150 mg ya da 300 mg), ardından, 16. haftada başlanarak her ay aynı dozu alacaklar secukinumab koluna aktarılmıştır. Tüm hastalar, çalışma ilacının ilk uygulamasını takiben 52 haftaya kadar takip edilmiştir.

Psoriasis Çalışması 3'te (FEATURE), kullanıma hazır enjektör ile secukinumabın hasta tarafından uygulanmasının güvenliliği, tolerabilitesi ve kullanılabilirliğini değerlendirmek üzere, 12 hafta sonrasında plasebo karşısında kullanıma hazır enjektörler kullanılarak 177 hasta değerlendirilmiştir. Psoriasis Çalışması 4'te (JUNCTURE), kullanıma hazır enjektör ile secukinumabın hasta tarafından uygulanmasının güvenliliği, tolerabilitesi ve kullanılabilirliğini değerlendirmek üzere, 12 hafta sonrasında plasebo karşısında kullanıma hazır enjektörler kullanılarak 182 hasta değerlendirilmiştir. Gerek Çalışma 3 gerekse Çalışma 4'te secukinumaba randomize edilen hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 150 mg veya 300 mg dozları almış, ardından, aynı dozlar ayda bir uygulanmıştır. Hastalar ayrıca 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda ve ardından, ayda bir aynı dozları alacakları plasebo koluna randomize edilmiştir.

Psoriasis Çalışması 5'te (SCULPTURE) 966 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalar 0, 1, 2, 3, 4, 8 ve 12. haftalarda secukinumab 150 mg veya 300 mg almış, ardından, 12. haftadan başlayarak her ay aynı dozun uygulanacağı idame rejimi alacakları ya da aynı dozun 'gerektikçe yeniden tedavi' rejimini alacakları gruplara randomize edilmiştir. 'Gerektikçe yeniden tedavi' rejimine randomize edilen hastalarda yeterli yanıtın devamlılığı sağlanamamıştır ve dolayısıyla sabit aylık idame rejimi önerilmektedir.

Plasebo kontrollü ve aktif kontrollü çalışmalarda eş birincil sonlanma noktaları 12. haftada plasebo karşısında PASI 75 (Psoriasis Alanı ve Şiddeti İndeksi) yanıtına ve IGA (Investigator Global Assessment- Araştırıcı Global Değerlendirmesi) mod 2011 'temiz' ya da 'neredeyse temiz' yanıtlarına ulaşan hastaların oranı olmuştur (bkz. Tablo 2 ve 3). 300 mg dozu ile tüm çalışmalarda PASI 75/90/100, ve IGA mod 2011 'temiz' ya da 'neredeyse temiz' yanıtları olarak belirlenen etkililik sonlanma noktalarının tümünde daha iyi cilt düzelmesi elde edilmiş, pik etkiler 16. haftada görülmüştür: bu nedenle bu doz önerilmektedir.

Tablo 2 : Psoriasis Çalışmaları 1, 3 ve 4'te (ERASURE, FEATURE ve JUNCTURE) PASI 50/75/90/100 & IGA* mod 2011 'temiz' 'nerdeyse temiz' klinik yanıt özeti

	12. Hafta			16. Hafta		52. Hafta	
Çalışma 1	**Plasebo**	**150 mg**	**300 mg**	**150 mg**	**300 mg**	**150 mg**	**300 mg**
Hasta sayısı	246	244	245	244	245	244	245
PASI 50 yanıtı n (%)	22 (%8,9)	203 (%83,5)	222 (%90,6)	212 (%87,2)	224 (%91,4)	187 (%77)	207 (%84,5)
PASI 75 yanıtı n (%)	11 (%4,5)	174 (%71,6)**	200 (%81,6)**	188 (%77,4)	211 (%86,1)	146 (%60,1)	182 (%74,3)
PASI 90 yanıtı n (%)	3 (%1,2)	95 (%39,1)**	145 (%59,2)**	130 (%53,5)	171 (%69,8)	88 (%36,2)	147 (%60)
PASI 100 yanıtı n (%)	2 (%0,8)	31 (%12,8)	70 (%28,6)	51 (%21)	102 (%41,6)	49 (%20,2)	96 (%39,2)
IGA mod 2011 "temiz" veya "neredeyse temiz" yanıtı n (%)	6 (%2,4)	125 (%51,2)**	160 (%65,3)**	142 (%58,2)	180 (%73,5)	101 (%41,4)	148 (%60,4)
Çalışma 3							
Hasta sayısı	59	59	58	-	-	-	-
PASI 50 yanıtı n (%)	3 (%5,1)	51 (%86,4)	51 (%87,9)	-	-	-	-
PASI 75 yanıtı n (%)	0 (%0)	41	44	-	-	-	-

		(%69,5)**	(%75,9)**				
PASI 90 yanıtı n (%)	0 (%0)	27 (%45,8)	35 (%60,3)	-	-	-	-
PASI 100 yanıtı n (%)	0 (%0)	5 (%8,5)	25 (%43,1)	-	-	-	-
IGA mod 2011 "temiz" veya "neredeyse temiz" yanıtı n (%)	0 (%0)	31 (%52,5)**	40 (%69)**	-	-	-	-
Çalışma 4							
Hasta sayısı	61	60	60	-	-	-	-
PASI 50 yanıtı n (%)	5 (%8,2)	48 (%80)	58 (%96,7)	-	-	-	-
PASI 75 yanıtı n (%)	2 (%3,3)	43 (%71,7)**	52 (%86,7)**	-	-	-	-
PASI 90 yanıtı n (%)	0 (%0)	24 (%40)	33 (%55)	-	-	-	-
PASI 100 yanıtı n (%)	0 (%0)	10 (%16,7)	16 (%26,7)	-	-	-	-
IGA mod 2011 "temiz" veya "neredeyse temiz" yanıtı n (%)	0 (%0)	32 (%53,3)**	44 (%73,3)**	-	-	-	-

*IGA mod 2011, beş kategorili bir ölçek olup "0 = temiz", "1 = neredeyse temiz", "2 = hafif", "3 = orta" ve "4 = şiddetli" kategorilerini içerir: bu kategoriler, hekimin, indurasyon, eritem ve pullanmaya odaklı genel psoriasis şiddeti değerlendirmesini yansıtır. "Temiz" veya "neredeyse temiz" şeklindeki tedavi başarısı psoriasis belirtisi olmaması, normal veya pembe renkli lezyon rengi, plakta kalınlaşma olmaması ve fokal pullanmanın olmaması veya minimal olmasını içerir.

** p-değerleri plaseboya karşıdır ve multiplisite (çeşitlilik) için düzeltilmiştir: p<0,0001

Tablo 3 : Psoriasis Çalışması 2'de klinik yanıt özeti (FIXTURE)

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

** p-değerleri etanersepte karşıdır: p=0,0250

Yapılan ilave bir psoriasis çalışmasında (CLEAR) 676 hasta değerlendirilmiştir. Secukinumab 300 mg, 16. haftada PASI 90 yanıtı (birincil sonlanım noktası), 4. haftada PASI 75 yanıtının ortaya çıkma hızı ve 52. haftada uzun süreli PASI 90 yanıtına dayalı olarak, ustekinumaba göre

üstünlük sergileyerek birincil ve ikincil sonlanım noktalarını sağlamıştır. Çalışmanın başlarında PASI 75/90/100 ve IGA mod 2011 0 ya da 1 yanıtı ("temiz" veya "neredeyse temiz") sonlanım noktalarına göre, ustekinumabla karşılaştırıldığında secukinumab için daha yüksek bir etkililik gözlenmiş ve bu durum 52. haftaya kadar sürdürülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4: CLEAR çalışmasında gözlenen klinik yanıtın özeti

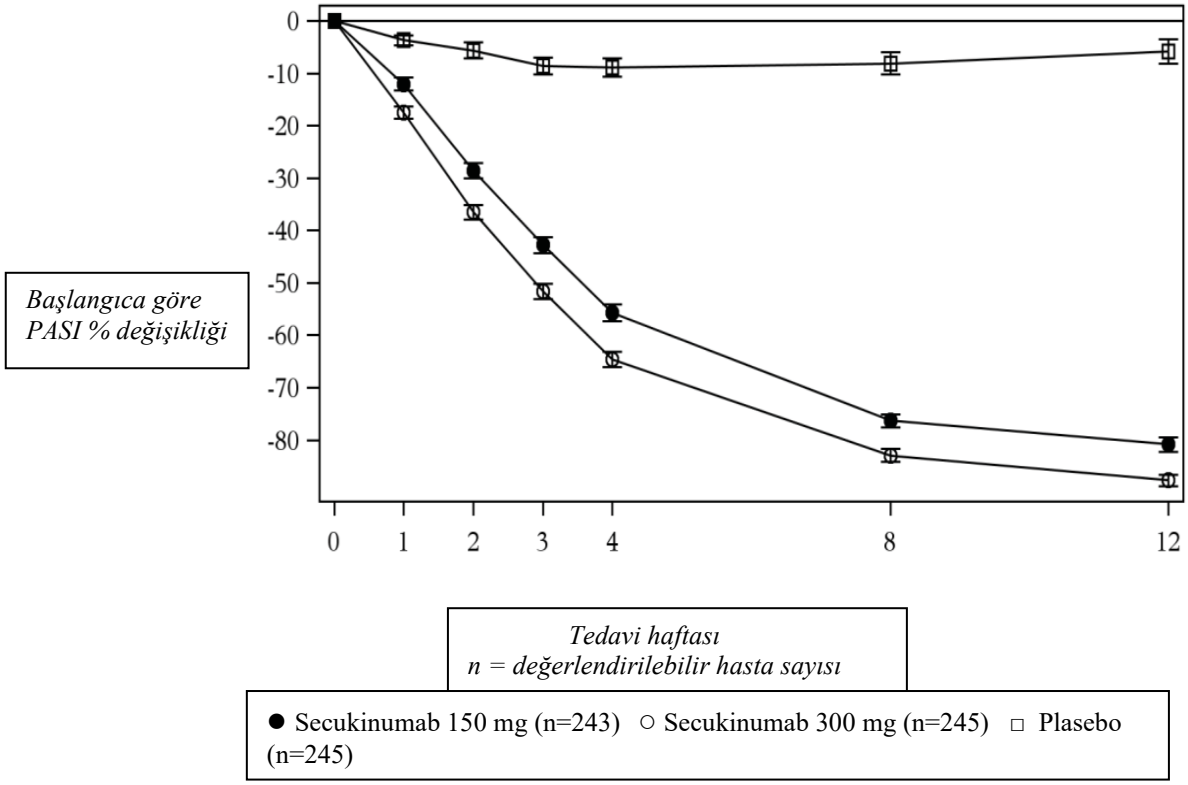
	4. Hafta		**16. Hafta**		**52. Hafta**	
	Secukinumab 300 mg	**Ustekinumab***	**Secukinumab 300 mg**	**Ustekinumab***	**Secukinumab 300 mg**	**Ustekinumab***
Hastaların sayısı	334	335	334	335	334	335
PASI 75 yanıtı n (%)	166 (%49,7)**	69 (%20,6)	311 (%93,1)	276 (%82,4)	306 (%91,6)	262 (%78,2)
PASI 90 yanıtı n (%)	70 (%21)	18 (%5,4)	264 (%79)**	192 (%57,3)	250 (%74,9)***	203 (%60,6)
PASI 100 yanıtı n (%)	14 (%4,2)	3 (%0,9)	148 (%44,3)	95 (%28,4)	150 (%44,9)	123 (%36,7)
IGA mod 2011 "temiz" veya "neredeyse temiz" yanıt n (%)	128 (%38,3)	41 (%12,2)	278 (%83,2)	226 (%67,5)	261 (%78,1)	213 (%63,6)

* Secukinumabla tedavi edilen hastalar 0., 1., 2. ve 3 ve 4. haftalarda 300 mg dozunu, ardından 52. haftaya kadar her 4 haftada bir aynı dozu almışlardır. Ustekinumabla tedavi edilen hastalar, 0. ve 4. haftalarda ve ardından 52. haftaya kadar 12 haftada bir 45 mg ya da 90 mg ilaç almıştır (onaylanmış pozolojiye uygun olarak kiloya göre doz uygulaması yapılmıştır).
** Ustekinumabla karşılaştırıldığında p-değerleri; Hafta 16'da PASI 90 birincil sonlanım noktası için ve Hafta 4'te PASI 75 ikincil sonlanım noktası için $p < 0,0001$
*** Ustekinumab karşısında p-değerleri; Hafta 52'de PASI 90 ikincil sonlanım noktası için $p=0,0001$

Secukinumab önceden biyolojik ajan kullanılmamış, biyolojik ajanlara/anti-TNF'e maruz kalmış ve biyolojik ajanlar/anti-TNF ile başarısız olunmuş hastalarda etkili olmuştur. Başlangıçta eş zamanlı psoriatik artriti olan hastalarda PASI 75 düzelmeleri, genel plak psoriasis popülasyonundaki ile benzer olmuştur.

Secukinumab, 300 mg dozunda 3. hafta itibariyle ortalama PASI skorunda %50 düşüş görülmüş ve bu durum hızlı etkililik başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir.

Şekil 1: Çalışma 1'de (ERASURE) ortalama PASI skoru başlangıç değerinden yüzde değişiklik için zaman içinde değerler



Plak psoriasisin spesifik bölgeleri/formları
Yapılan iki ilave plasebo kontrollü çalışmada, hem tırnak psoriasisinde (TRANSFIGURE, 198 hasta) hem de palmoplantar plak psoriasiste (GESTURE, 205 hasta) iyileşme gözlenmiştir. TRANSFIGURE çalışmasında, tırnak tutulumu ile birlikte orta ila şiddetli plak psoriasisi olan hastalar için Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi'nde (%NAPSI) başlangıca göre meydana gelen anlamlı iyileşme temel alınarak yapılan değerlendirmeye göre, secukinumabın 16. haftada plasebodan üstün olduğu görülmüştür (300 mg için %46,1, 150 mg için %38,4 ve plasebo için %11,7). GESTURE çalışmasında, orta ila şiddetli palmoplantar plak psoriasisi olan hastalar için ppIGA 0 ya da 1 ("temiz" veya "neredeyse temiz") yanıtı şeklindeki anlamlı iyileşme temel alınarak yapılan değerlendirmeye göre, secukinumabın 16. haftada plasebodan üstün olduğu görülmüştür (300 mg için %33,3, 150 mg için %22,1 ve plasebo için %1,5).

Plasebo kontrollü bir çalışmada Psoriasis Saçlı Deri Şiddet İndeksinin (PSSI) ≥12, IGA mod 2011 sadece saçlı deri skorunun 3 veya üzeri ve etkilenen saçlı deri yüzey alanının en az %30'u olması şeklinde tanımlanan orta ila şiddetli saçlı deri psoriasisi olan 102 hasta değerlendirilmiştir. Secukinumab 300 mg, 12. haftada gerek PSSI 90 yanıtında (%52,9 karşısında %2,0) gerekse IGA mod 2011 0 veya 1 sadece saçlı deri yanıtında (%56,9 karşısında %5,9) başlangıca göre değerlendirildiğinde plasebodan anlamlı olarak üstün bulunmuştur. 24. haftaya kadar tedaviye devam eden secukinumab hastalarında her iki sonlanım noktasındaki iyileşme sürdürülmüştür.

Yaşam kalitesi/hasta tarafından bildirilen sonuçlar
DYKİ'de (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi), 12. haftada (Çalışma 1-4), plasebo ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gösterilmiştir. 12. haftada DYKİ'de başlangıca göre ortalama düşüşler (düzelmeler) secukinumab 300 mg ile -

10,4 ila -11,6 aralığında, secukinumab 150 mg ile -7,7 ila -10,1 aralığında iken plasebo için -1,1 ila -1,9 aralığında olmuştur. Bu düzelmeler 52. haftaya kadar sürdürülmüştür (Çalışma 1 ve 2).

Çalışma 1 ve 2'deki katılımcıların %40'ı Psoriasis Semptom Günlüğünü© doldurmuştur. Bu çalışmaların her birinde günlüğü dolduran katılımcılar için 12. haftada, plasebo ile karşılaştırıldığında, hasta tarafından bildirilen kaşıntı, ağrı ve pullanma belirti ve semptomlarında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gösterilmiştir.

Dördüncü haftada ustekinumab (CLEAR) ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında secukinumab ile tedavi edilen hastalarda, DYKİ'de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterilmiş ve bu iyileşmeler 52. haftaya kadar korunmuştur.

Secukinumab ile tedavi edilen hastalarda, ustekinumab ile tedavi edilen hastalara göre, 16. ve 52. haftalarda (CLEAR) Psoriasis Semptom Günlüğünde© yer alan hasta tarafından bildirilen kaşıntı, ağrı ve pullanmanın işaret ve belirtilerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir.

Saçlı deri psoriasis çalışmasında hasta tarafından bildirilen saçlı derinin kaşıntı, ağrı ve pullanma işareti ve belirtilerinde başlangıca göre 12. haftada plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

Plak psoriasis doz esnekliği
Randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada, orta ila şiddetli psoriasisi olan ≥90 kg ağırlığındaki 331 hastada 150 mg kullanıma hazır dolu enjektörle uygulanan iki idame doz uygulaması rejimi (2 haftada bir 300 mg [Q2W] ve 4 haftada bir 300 mg [Q4W]) değerlendirilmiştir. Hastalar aşağıdaki gibi 1:1 oranında randomize edilmiştir:

- 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 300 mg secukinumab ve bunu takiben 52. haftaya kadar 2 haftada bir (Q2W) aynı doz (n=165).
- 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 300 mg secukinumab ve bunu takiben 16. haftaya kadar 4 haftada bir (Q4W) aynı doz (n=166).
    - 300 mg secukinumab Q4W almak üzere randomize edilmiş, 16. haftada PASI 90 yanıtı olan hastalar, 52. haftaya kadar aynı doz rejimini almaya devam etmiştir. 300 mg secukinumab Q4W almak üzere randomize edilmiş, 16. haftada PASI 90 yanıtı olmayan hastalar, 52. haftaya kadar ya aynı doz rejimine devam etmiş ya da secukinumab Q2W'ya yeniden atanmıştır.

Genel olarak, 2 haftada bir rejimi ile tedavi edilmiş grup için etkililik yanıt oranları, 4 haftada bir rejimi ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında daha yüksek olmuştur (Tablo 5).

Tablo 5 Plak psoriasis doz esneklik çalışmasında klinik yanıt özeti*

	16. Hafta		**52. Hafta**	
	Secukinumab 300 mg Q2W	**Secukinumab 300 mg Q4W**	**Secukinumab 300 mg Q2W**	**Secukinumab 300 mg Q4W[1]**
Hastaların sayısı	165	166	165	83
PASI 90 yanıtı n (%)	121 (%73,2) **	92 (%55,5)	126 (%76,4)	44 (%52,4)
IGA mod 2011 "tam temizlenme"	122 (%74,2)[2]	109 (%65,9)[2]	125 (%75,9)	46 (%55,6)

ya da "tama yakın temizlenme" yanıtı n (%)				
* Çoklu impütasyon [1] 300 mg Q4W: hastalar 16. haftadaki PASI 90 yanıt durumundan bağımsız olarak 300 mg Q4W ile sürekli olarak tedavi edilmiştir; 43 hasta 16. haftada PASI 90 yanıtına sahiptir ve 40 hastada 16. haftada PASI 90 yanıtı gözlenmemiştir. ** 16. haftada PASI 90 birincil sonlanım noktası için tek taraflı p değeri: 0,0003 [2] İstatistiksel olarak anlamlı değil.				

16. haftada PASI 90 yanıtı olmayan ve secukinumab 300 mg Q2W'ye yukarı titre edilmiş hastalarda PASI 90 yanıt oranlarında, secukinumab 300 mg Q4W doz rejimine devam eden hastalarla karşılaştırıldığında iyileşme olmuştur; diğer yandan IGA mod 2011 0/1 yanıt oranları her iki tedavi grubunda da zaman içinde stabil kalmıştır.

≥90 kg ağırlığındaki hastalarda iki doz rejiminin (4 haftada bir uygulanan secukinumab 300 mg ve 2 haftada bir uygulanan secukinumab 300 mg) güvenlilik profilleri benzerdir ve psoriasis hastalarında bildirilen güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Hidradenitis süpürativa

Secukinumabın güvenliliği ve etkililiği, sistemik biyolojik tedaviye aday olan orta ila şiddetli hidradenitis süpürativalı (HS) 1.084 erişkin hastada yapılan iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıçta en az iki anatomik alanı etkileyen en az beş enflamatuar lezyonu olması gerekmiştir. HS çalışması 1 (SUNSHINE) ve HS çalışması 2'de (SUNRISE), sırasıyla hastaların %4,6 ve %2,8'i Hurley evre I, %61,4'ü ve %56,7'si Hurley evre II ve %34 ve %40,5'i Hurley evre III'tür. ≥90 kg ağırlığındaki hastaların oranı HS çalışması 1'de %54,7 ve HS çalışması 2'de %50,8'dir. Bu çalışmalardaki hastalar ortalama 7,3 yıl önce orta ila şiddetli HS tanısı almıştır ve çalışma katılımcılarının %56,3'ü kadındır.

HS çalışması 1 ve HS çalışması 2'de sırasıyla hastaların %23,8'i ve %23,2'si daha önce bir biyolojik ile tedavi edilmiştir. Sırasıyla hastaların %82,3'ü ve %83,6'sı daha önce sistemik antibiyotik tedavisi almıştır.

HS çalışması 1' de 541 hasta ve HS çalışması 2' de 543 hasta değerlendirilmiştir ve sırasıyla bunların %12,8'i ve %10,7'si eş zamanlı stabil doz antibiyotik almıştır. Her iki çalışmada da secukinumaba randomize edilen hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda subkutan 300 mg, ardından her 2 haftada bir (Q2W) veya 4 haftada bir (Q4W) 300 mg almıştır. Plaseboya randomize edilen hastalar 16. haftada 16, 17, 18, 19 ve 20. haftalarda 300 mg secukinumab ve ardından secukinumab 300 mg Q2W veya secukinumab 300 mg Q4W alacak şekilde yeniden atanmıştır.

Her iki çalışmada da (HS çalışması 1 ve HS çalışması 2) birincil sonlanım noktası, 16. haftada başlangıca göre apse sayısında ve/veya drene fistül sayısında artış olmadan apse ve enflamatuar nodül sayısında en az %50 azalma olarak tanımlanan, Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtına (HiSCR50) ulaşan hastaların oranıdır. HS çalışması 1 ve HS çalışması 2'nin birleştirilmiş verilerinde HS ile ilişkili deri ağrısındaki azalma, çalışmalara başlangıç puanı 3 veya daha yüksek olarak giren hastalarda Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) kullanılarak ikincil bir sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir.

HS çalışması 1 ve HS çalışması 2'de, secukinumab 300 mg Q2W ile tedavi edilen hastaların daha yüksek bir oranı, 16. haftada plaseboya kıyasla apse ve enflamatuar nodül (AN) sayısında

azalma ile bir HiSCR50 yanıtı elde etmiştir. HS çalışması 2'de, secukinumab 300 mg Q4W rejimi ile HiSCR50 yanıtında ve AN sayısında da bir fark gözlemlenmiştir. HS çalışması 1'de secukinumab 300 mg Q2W grubunda ve HS çalışması 2'de secukinumab 300 mg Q4W grubunda, plaseboya kıyasla daha düşük hasta oranı 16. haftaya kadar alevlenme yaşamıştır. Secukinumab 300 mg Q2W ile tedavi edilen hastaların daha yüksek bir oranı (birleştirilmiş veriler), 16. haftada plaseboya kıyasla HS ile ilişkili deri ağrısında klinik olarak anlamlı bir azalma yaşamıştır (Tablo 6).

Tablo 6 HS çalışması 1 ve HS çalışması 2'de 16. haftada klinik yanıt[1]

	HS çalışması 1			**HS çalışması 2**		
	Plasebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Plasebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
Randomize hasta sayısı	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, n (%)	61 (33,7)	75 (41,8)	82 (45*)	57 (31,2)	83 (46,1*)	76 (42,3*)
AN sayısı, başlangıçtan ortalama % değişim	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Alevlenmeler, n (%)	52 (29)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27)	28 (15,6*)	36 (20,1)
	Havuzlanmış veriler (HS çalışması 1 ve HS çalışması 2)					
	Plasebo		300 mg Q4W		300 mg Q2W	
Başlangıçta NRS ≥3 olan hasta sayısı	251		252		266	
Deri ağrısında ≥%30 azalma, NRS30 yanıtı, n (%)	58 (23)		84 (33,5)		97 (36,6*)	

[1] Eksik verileri tamamlamak için birden çok impütasyon uygulanmıştır
n: 100 impütasyonda yanıt veren gönüllülerin yuvarlanmış ortalama sayısı
*Genel alfa=0,05 ile önceden tanımlanmış hiyerarşiye dayalı olarak plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı
AN: Apseler ve enflamatuar Nodüller; HiSCR: Hidradenitis Süpürativa Klinik Yanıtı; NRS: Sayısal Derecelendirme Ölçeği

Her iki çalışmada da secukinumabın etkisi henüz 2. haftada başlamış, etkililik 16. haftaya kadar giderek yükselmiş ve 52. haftaya kadar korunmuştur.

Önceki veya eş zamanlı antibiyotik tedavisinden bağımsız olarak HS hastalarında birincil ve önemli ikincil sonlanım noktalarında iyileşmeler görülmüştür.

HiSCR50 yanıtları, hem önceden biyolojik kullanmamış hem de önceden biyolojik maruziyeti olan hastalarda 16. haftada iyileşmiştir.

Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde plaseboya kıyasla başlangıca göre 16. haftada daha büyük iyileşmeler gösterilmiştir.

Psoriatik artrit

Secukinumabın güvenliliği ve etkililiği, steroid yapıda olmayan anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ), kortikosteroid ya da hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine rağmen aktif psoriatik artriti (≥3 şiş ve ≥3 hassas eklem) olan hastalar ile yürütülen üç randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmada 1.999 hastada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara romatoid nodül kanıtı olmaksızın poliartiküler artrit, periferik artritin eşlik ettiği spondilit, asimetrik periferik artrit, distal interfalanksiyal tutulum ve artrit mutilans dahil her bir PsA alt tipi olan hastalar kaydedilmiştir. Bu çalışmalardaki hastalar en az 5 yıldır PsA tanısına sahiptir. Hastaların büyük çoğunluğunda aktif psoriasis deri lezyonları ya da belgeli psoriasis öyküsü mevcuttur. PsA hastalarının sırasıyla %61 ve %42'sinde çalışma başlangıcında entezit ve daktilit olduğu belirlenmiştir. Tüm çalışmalarda birincil sonlanma noktası, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 20 yanıtı olmuştur. Psoriatik Artrit çalışması 1 (PsA Çalışması 1) ve Psoriatik Artrit çalışması 2'de (PsA Çalışması 2) birincil sonlanım noktası 24. haftadadır. Psoriatik Artrit çalışması 3'te (PsA Çalışması 3) birincil sonlanım noktası 16. haftada, Modifiye Toplam Sharp Skorunda (mTSS) başlangıca göre değişiklik olan ikincil sonlanım noktası ise 24. haftadadır.

PsA Çalışması 1, PsA Çalışması 2 ve PsA Çalışması 3'te hastaların sırasıyla %29, %35 ve %30'u önceden bir anti-TNFα ajanı ile tedavi edilmiş ve etkisizlik ya da toleranssızlık nedeniyle anti-TNFα ajan ile tedaviyi bırakmıştır (anti-TNFα-IR hastalar).

PsA Çalışma 1'de (FUTURE 1), %60,7'si eş zamanlı MTX alan 606 hasta değerlendirilmiştir. Secukinumab'a randomize edilen hastalar 0, 2 ve 4. haftalarda intravenöz 10 mg/kg almış, ardından 8. haftadan başlayarak ayda bir subkutan 75 mg ya da 150 mg ile tedavi edilmişlerdir. Plaseboya randomize edilen, Hafta 16'da (erken kurtarma) yanıt vermemiş olan hastalar veya 24. haftadaki diğer plasebo hastaları secukinumab (75 mg ya da 150 mg subkutan), ardından her ay aynı dozu almak üzere tedavi geçişi yapmıştır.

PsA Çalışma 2'de (FUTURE 2), %46,6'sı eş zamanlı MTX alan 397 hasta değerlendirilmiştir. Secukinumab'a randomize edilen hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda subkutan 75 mg, 150 mg 300 mg almış, ardından her ay aynı doz ile tedavi edilmişlerdir. Plasebo almak üzere randomize edilen, Hafta 16'da (erken kurtarma) yanıt vermemiş olan hastalar 16. haftada secukinumab (150 mg ya da 300 mg subkutan), ardından her ay aynı dozu almak üzere geçiş yapmıştır. Plasebo almak üzere randomize edilen, 16. haftada yanıt vermiş olan hastalar 24. haftada secukinumab (150 mg ya da 300 mg subkutan), ardından her ay aynı dozu almak üzere geçiş yapmıştır.

PsA Çalışma 3'te (FUTURE 5), %50,1'i eş zamanlı MTX alan 996 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda subkutan yolla secukinumab 150 mg, 300 mg veya plasebo, ardından her ay aynı dozu, ya da ayda bir secukinumab 150 mg enjeksiyonunu (yüklemesiz) almak üzere randomize edilmiştir. Plasebo almak üzere randomize edilen, Hafta 16'da yanıt vermeyen hastalar (erken kurtarma) 16. haftada secukinumab (150 mg ya da 300 mg subkutan), ardından her ay aynı dozu almak üzere geçiş yapmıştır. Plasebo almak üzere randomize edilen, 16. haftada yanıt vermiş olan hastalar 24. haftada secukinumab (150 mg ya da 300 mg subkutan), ardından her ay aynı dozu almak üzere geçiş yapmıştır.

Belirtiler ve semptomlar

Secukinumab tedavisi, 16. ve 24. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında hastalık aktivitesi ölçümlerinde anlamlı düzelme ile sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 7).

Tablo 7: PsA Çalışma 2 ve PsA Çalışma 3'te 16. Haftada ve 24. Haftada Klinik Yanıt

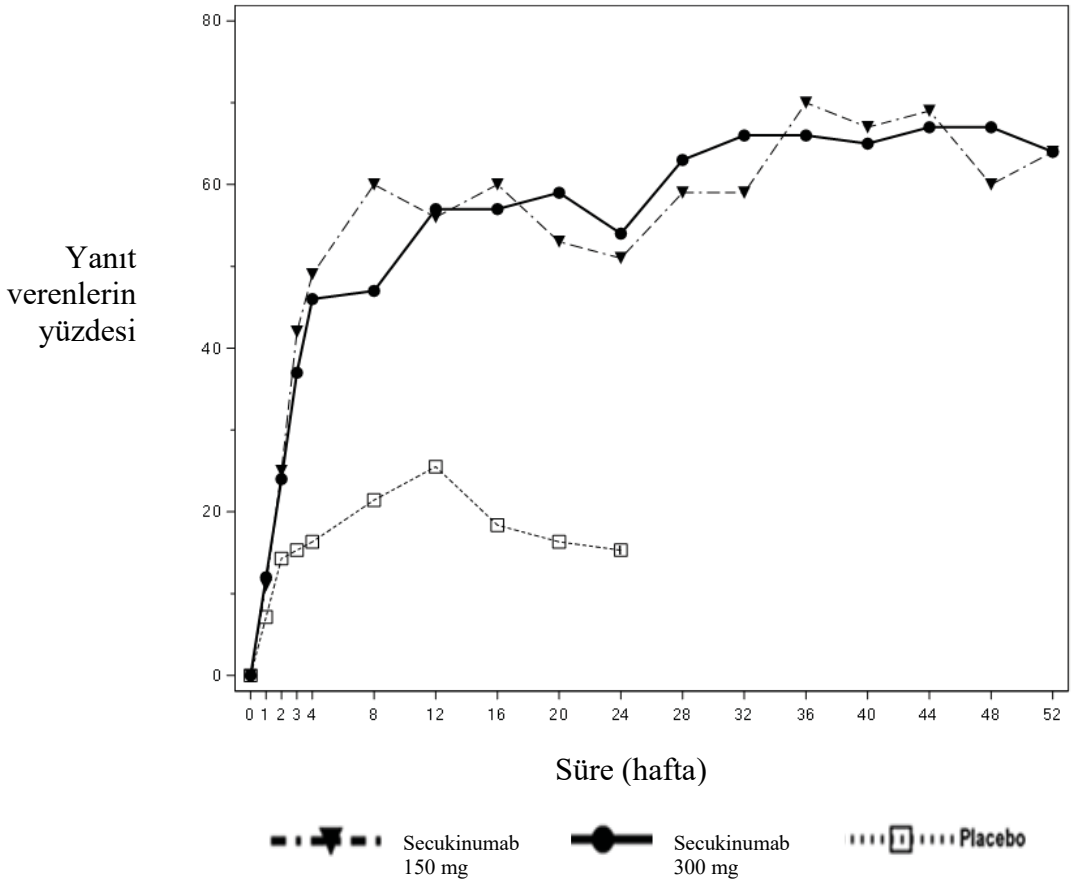
	PsA Çalışma 2			PsA Çalışma 3		
	Plasebo	150 mg[1]	300 mg[1]	Plasebo	150 mg[1]	300 mg[1]
Randomize edilen hasta sayısı	98	100	100	332	220	222
ACR20 yanıtı n (%)						
Hafta 16	18 (%18,4)	60 (%60***)	57 (%57***)	91◊ (%27,4)	122◊ (%55,5***)	139◊ (%62,6***)
Hafta 24	15◊ (%15,3)	51◊ (%51***)	54◊ (%54***)	78 (%23,5)	117 (%53,2***)	141 (%63,5***)
ACR50 yanıtı n (%)						
Hafta 16	6 (%6,1)	37 (%37***)	35 (%35***)	27 (%8,1)	79 (%35,9*)	88 (%39,6*)
Hafta 24	7 (%7,1)	35 (%35)	35 (%35**)	29 (%8,7)	86 (%39,1***)	97 (%43,7***)
ACR70 yanıtı n (%)						
Hafta 16	2 (%2)	17 (%17**)	15 (%15**)	14 (%4,2)	40 (%18,2***)	45 (%20,3***)
Hafta 24	1 (%1)	21 (%21**)	20 (%20**)	13 (%3,9)	53 (%24,1***)	57 (%25,7***)
DAS28-CRP						
Hafta 16	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Hafta 24	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Başlangıçta ≥ %3 VYA psoriasis deri tutulumu olan hastaların sayısı	43 (%43,9)	58 (%58)	41 (%41)	162 (%48,8)	125 (%56,8)	110 (%49,5)
PASI 75 yanıtı n (%)						
Hafta 16	3 (%7)	33 (%56,9***)	27 (%65,9***)	20 (%12,3)	75 (%60*)	77 (%70*)
Hafta 24	7 (%16,3)	28 (%48,3**)	26 (%63,4***)	29 (%17,9)	80 (%64***)	78 (%70,9***)
PASI 90 yanıtı n (%)						
Hafta 16	3 (%7)	22 (%37,9***)	18 (%43,9***)	15 (%9,3)	46 (%36,8*)	59 (%53,6*)
Hafta 24	4 (%9,3)	19 (%32,8**)	20 (%48,8***)	19 (%11,7)	51 (%40,8***)	60 (%54,5***)
Daktilit iyileşmesi n (%) †						
Hafta 16	10 (%37)	21 (%65,6*)	26 (%56,5)	40 (%32,3)	46 (%57,5*)	54 (%65,9*)
Hafta 24	4 (%14,8)	16 (%50**)	26 (%56,5**)	42 (%33,9)	51 (%63,8***)	52 (%63,4***)
Entezit iyileşmesi n (%)‡						

Hafta 16	17 (%26,2)	32 (%50**)	32 (%57,1***)	68 (%35,4)	77 (%54,6*)	78 (%55,7*)
Hafta 24	14 (%21,5)	27 (%42,2*)	27 (%48,2**)	66 (%34,4)	77 (%54,6***)	86 (%61,4***)

* p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001, plasebo karşısında
PsA Çalışma 2 için tüm p-değerleri, açıklayıcı sonlanım noktaları olan ACR70, daktilit ve entezit ve Hafta 16'da yer alan tüm sonlanım noktaları hariç Hafta 24'te önceden tanımlanmış hiyerarşiye dayalı test multiplisitesi (çeşitliliği) için düzeltilmiştir.
PsA Çalışma 3 için tüm p-değerleri, açıklayıcı sonlanım noktası olan ACR70 ve Hafta 24'te yer alan tüm sonlanım noktaları hariç Hafta 16'da önceden belirlenmiş olan çok katlı hiyerarşik teste göre düzeltilmiştir.
Eksik sonlanım noktaları için yanıt vermeyen hasta imputasyonu kullanılmıştır.
ACR: Amerikan Romatoloji Koleji, PASI: Psoriasis Alanı ve Şiddeti İndeksi; DAS: Hastalık Aktivitesi Skoru; VYA; Vücut Yüzey Alanı
◊ Birincil Sonlanım Noktası
[1]-Secukinumab 150 mg ya da 300 mg s.c., Hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te, ardından her ay aynı dozda
† Başlangıçta daktiliti olan hastalarda (PsA Çalışma 2 için sırasıyla n= 27, 32, 46 ve PsA Çalışma 3 için sırasıyla n= 124, 80, 82)
‡ Başlangıçta enteziti olan hastalarda (PsA Çalışma 2 için sırasıyla n= 65, 64, 56 ve PsA Çalışma 3 için sırasıyla n= 192, 141, 140)

Secukinumab etki başlangıcı daha 2. haftada görülmüştür. 3. haftada ACR 20'de plasebo karşısında istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşılmıştır.
Vizite göre ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi Şekil 2'de gösterilmektedir.

Şekil 2: PsA Çalışma 2'de 52. Haftaya kadar zaman içerisinde ACR20 yanıtı



Eş zamanlı MTX tedavisinde olup olmamaları fark etmeksizin PsA hastalarında birincil ve ikincil sonlanma noktalarında benzer yanıtlar görülmüştür. PsA Çalışma 2'de 24. haftada secukinumab ile tedavi edilen ve eş zamanlı MTX kullanımı olan hastalarda daha yüksek ACR 20 yanıtı (plasebo için %20 karşısında 150 mg ve 300 mg için sırasıyla %47,7 ve %54,4) ve ACR 50 yanıtı (plasebo için %8,0 karşısında 150 mg ve 300 mg için sırasıyla %31,8 ve %38,6) daha yüksek olmuştur. Eş zamanlı MTX kullanımı olmayan secukinumab ile tedavi edilen hastalarda ACR 20 yanıtı (plasebo için %10,4 karşısında 150 mg ve 300 mg için sırasıyla %53,6 ve %53,6) ve ACR 50 yanıtı (plasebo için %6,3 karşısında 150 mg ve 300 mg için sırasıyla %37,5 ve %32,1) daha yüksek bulunmuştur.

PsA Çalışma 2'de gerek önceden hiç anti-TNFα kullanmamış hastalar, gerekse anti-TNFα-IR hastalarda secukinumab ile 24. haftada ACR 20 yanıtı, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek olmuş, önceden hiç anti-TNFα kullanmamış hastalarda ise yanıt biraz daha yüksek bulunmuştur (önceden hiç anti-TNFα kullanmamış hastalar: plasebo için %15,9 karşısında 150 mg ve 300 mg için sırasıyla %64 ve %58; anti-TNFα-IR hastaları: plasebo için %14,3 karşısında 150 mg ve 300 mg için sırasıyla %30 ve %46). Anti-TNFα-IR hastalarından oluşan alt grupta sadece 300 mg dozu, plasebo karşısında ACR 20 için daha yüksek yanıt oranı göstermiştir ($p<0,05$) ve çoklu ikincil sonlanma noktalarında 150 mg'a kıyasla klinik anlamlı fayda ortaya koymuştur. İki alt grupta da PASI 75 yanıtında düzelmeler görülmüştür ve 300 mg dozu, anti-TNFα-IR hastalarında istatistiksel olarak anlamlı fayda göstermiştir.

Hastanın ağrı değerlendirmesi dahil ACR skorlarının tüm bileşenlerinde düzelmeler gösterilmiştir. PsA Çalışma 2'de 24. haftada Modifiye PsA Yanıt Kriteri (PsARC) yanıtı olan hastaların oranı, plasebo (%26,5) ile karşılaştırıldığında secukinumab ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek olmuştur (150 mg ve 300 mg için sırasıyla %59 ve %61).

PsA Çalışma 1 ve PsA Çalışma 2'de, etkililik 104. haftaya kadar sürdürülmüştür. PsA Çalışma 2'de, ilk olarak secukinumab 150 mg ve 300 mg'a randomize edilen 200 hasta arasında, 178 (%89) hasta 52. haftada tedaviyi sürdürmekteydi. Secukinumab 150 mg'a randomize edilen 100 hastanın sırasıyla 64, 39 ve 20'si ACR 20/50/70 yanıtı elde etmiştir. Secukinumab 300 mg'a randomize edilen 100 hastanın sırasıyla 64, 44 ve 24'ü ACR 20/50/70 yanıtı vermiştir.

Radyografik yanıt
PsA Çalışma 3'te yapısal hasar progresyonunun inhibisyonu radyografiyle değerlendirilmiş ve modifiye Toplam Sharp Skoru (mTSS) ve bileşenleri, Erozyon Skoru (ES) ve Eklem Boşluğu Daralma Skoru (JSN) ile ifade edilmiştir. Başlangıçta, 16. ve/veya 24. haftada ellerin, el bileklerinin ve ayakların röntgenleri çekilmiş ve tedavi grubu ve vizit numarası körlenen en az iki okuyucu tarafından bağımsız olarak puanlanmıştır. Secukinumab 150 mg ve 300 mg tedavisi, plasebo tedavisi ile karşılaştırıldığında, 24. haftada mTSS'de başlangıca göre değişiklik şeklinde ölçülen periferik eklem hasarının progresyon oranını anlamlı ölçüde inhibe etmiştir (Tablo 8).

Yapısal hasar progresyonunun inhibisyonu PsA Çalışma 1'de de 24. ve 52. haftalarda başlangıçla karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. 24. hafta verileri Tablo 8'da sunulmaktadır.

Tablo 8 : Psoriatik artritte modifiye Total Sharp Skorunda değişiklik

	PsA Çalışma 3			PsA Çalışma 1	
	Plasebo n=296	**Secukinumab 150 mg[1] n=213**	**Secukinumab 300 mg[1] n=217**	**Plasebo n=179**	**Secukinumab 150 mg[2] n=185**
Total skor					
Başlangıç (SD)	15 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48)
24. haftada ortalama değişiklik	0,5	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
* Nominal fakat düzeltme yapılmamış p değerine dayalı p<0,05 [1] Hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te subkutan secukinumab 150 mg veya 300 mg dozları, ardından her ay aynı doz [2] Hafta 0, 2 ve 4'te 10 mg/kg, ardından subkutan 75 mg veya 150 mg dozları					

PsA Çalışma 1'de yapısal hasar inhibisyonu secukinumab tedavisi ile 52. haftaya kadar korunmuştur.

PsA Çalışma 3'te randomizasyon zamanından 24. haftaya kadar hastalık progresyonu olmayan hastaların yüzdesi (mTSS'de başlangıca göre ≤ 0,5 değişiklik olarak tanımlanır) secukinumab 150 mg, 300 mg ve plasebo için sırasıyla %80,3, %88,5 ve %73,6 olmuştur. Daha önce anti-TNFα kullanmamış ve anti-TNFα-IR hastalarda ve eş zamanlı MTX ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda yapısal hasarın inhibisyonu etkisi gözlenmiştir.

PsA Çalışma 1'de randomizasyon zamanından 24. haftaya kadar hastalık progresyonu olmayan hastaların yüzdesi (mTSS'de başlangıca göre ≤ 0,5 değişiklik olarak tanımlanır), secukinumab 10 mg/kg intravenöz yükleme– 150 mg subkutan idame rejiminde %82,3 ve plasebo ile %75,7 olmuştur. 24. haftadan 52. haftaya hastalık progresyonu olmayan hastaların yüzdesi, secukinumab 10 mg/kg intravenöz yükleme–ardından 150 mg subkutan idame için ve 16. hafta veya 24. haftada 4 haftada bir 75 mg veya 150 mg subkutan rejimine geçen plasebo hastalarında sırasıyla %85,7 ve %86,8 olmuştur.

Psoriatik artritte aksiyal bulgular
Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (MAXIMISE), daha önce biyolojik tedavi görmemiş ve NSAİİ'lere yeterli yanıt vermemiş, aksiyal bulguların eşlik ettiği 485 PsA hastasında secukinumabın etkililiği değerlendirilmiştir. 12. haftada Uluslararası SpondiloArtrit Değerlendirmesi Birliği (ASAS 20) kriterlerinde en az %20 iyileşme olarak belirlenmiş birincil değişken sağlanmıştır. Plasebo karşısında secukinumab 300 mg ve 150 mg ile yapılan tedavi, bulgu ve semptomlarda daha yüksek bir iyileşme (omurga ağrısında başlangıca göre azalmalar dahil) ve fiziksel fonksiyonda iyileşme de sağlamıştır (bkz. Tablo 9).

Tablo 9 MAXIMISE çalışmasında 12. haftada klinik yanıt

	Plasebo (n=164)	**150 mg (n=157)**	**300 mg (n=164)**
ASAS 20 yanıtı, % (%95 CI)	31,2 (24,6 , 38,7)	66,3 (58,4, 73,3)*	62,9 (55,2 , 70)*
ASAS 40 yanıtı, % (%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)**

Omurga ağrısı, VAS (%95 CI)	-13,6 (-17,2, -10)	-28,5 (-32,2, -24,8)**	-26,5 (-30,1, -22,9)**
Fiziksel fonksiyon, HAQ-DI (%95 CI)	-0,155 (-0,224, -0,086)	-0,33 (-0,401, -0,259)**	-0,389 (-0,458, -0,32)**
* p<0,0001; çoklu impütasyon kullanılarak plasebo karşısında. ** Plasebo ile karşılaştırmada çokluluk için ayarlama yapılmamıştır. ASAS: Uluslararası SpondiloArtrit Değerlendirmesi Birliği Kriterleri; BASDAI: Bath Ankilozan Spondiloartrit Hastalık Aktivitesi İndeksi; VAS: Görsel Analog Ölçek; HAQ-DI: Hastalık Değerlendirme Anketi – Engellilik İndeksi.			

Her iki secukinumab dozu için ASAS 20 ve ASAS 40'taki iyileşmeler 4. haftada gözlenmiş ve 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Fiziksel işlev ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
PsA Çalışma 2'de ve PsA Çalışma 3'te secukinumab 150 mg (p=0,0555 ve p<0,0001) ve 300 mg (p=0,0040 ve p<0,0001) ile tedavi edilen hastalar, sırasıyla 24. ve 16. haftada Sağlık Değerlendirme Anketi-Disabilite İndeksi (HAQ-DI) ile değerlendirildiğinde, plasebo uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında fiziksel işlevde düzelme göstermiştir. HAQ-DI skorlarında iyileşmeler önceki anti-TNFα maruziyeti fark etmeksizin gözlenmiştir. PsA Çalışma 1'de benzer yanıtlar görülmüştür.

Secukinumab ile tedavi edilen hastalar sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde Kısa Form-36 Sağlık Anketi Fiziksel Bileşen Özeti (SF-36 PCS) skoru ile değerlendirildiğinde anlamlı iyileşmeler bildirmiştir (p<0,001). Ayrıca, Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi – Yorgunluk (FACIT-F) skorları ile değerlendirilen keşifsel sonlanma noktalarında da 150 mg ve 300 mg için plasebo karşısında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler de olmuştur (7,97, 5,97 karşısında 1,63) ve bu iyileşmeler PsA Çalışma 2'de 104. haftaya kadar sürdürülmüştür.

PsA Çalışma 1'de de benzer yanıtlar görülmüştür ve etkililik 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Aksiyal spondiloartrit (axSpA)
- *Ankilozan spondilit (AS, radyografik kanıtı olan aksiyal spondiloartrit)*

Secukinumabın güvenliliği ve etkililiği, steroid yapıda olmayan anti-enflamatuvar ilaç (NSAID), kortikosteroid ya da hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine rağmen Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksinden (BASDAI) ≥4 skoru olan aktif ankilozan spondilit (AS) hastaları ile yürütülen üç randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmada 816 hastada değerlendirilmiştir. Ankilozan Spondilit Çalışması 1 (AS Çalışma 1) ve Ankilozan Spondilit Çalışması 2'de (AS Çalışma 2) hastaların AS tanısı medyan 2,7 ila 5,8 yıl önce konmuştur. İki çalışmada da birincil sonlanma noktası 16. haftada Uluslararası SpondiloArtrit Değerlendirme Derneği (ASAS 20) kriterlerinde en az %20 düzelme olmuştur.

Ankilozan Spondilit Çalışması 1 (AS Çalışma 1), Ankilozan Spondilit Çalışması 2(AS Çalışma 2) ve Ankilozan Spondilit Çalışması 3'te (AS Çalışma 3) hastaların sırasıyla %27, %38,8 ve %23,5'i önceden bir anti-TNFα ajanı ile tedavi edilmiştir ve anti-TNFα ajan ile tedaviyi ya etkisizlik ya da toleranssızlık nedeniyle bırakmıştır (anti-TNFα-IR hastalar).

AS Çalışma 1'de (MEASURE 1) sırasıyla %14,8 ve %33,4'ü eş zamanlı MTX veya sulfasalazin kullanan 371 hasta değerlendirilmiştir. Secukinumaba randomize edilen hastalar 0, 2 ve 4. haftalarda intravenöz 10 mg/kg almış, ardından 8. haftadan başlayarak ayda bir subkutan 75 mg

ya da 150 mg ile tedavi edilmişlerdir. Plaseboya randomize edilen, 16. haftada (erken kurtarma) yanıt vermemiş olan hastalar veya 24. haftadaki diğer tüm plasebo hastaları secukinumab (75 mg ya da 150 mg subkutan), ardından her ay aynı dozu almak üzere geçiş yapmıştır.

AS Çalışma 2'de (MEASURE 2) sırasıyla %11,9 ve %14,2'si eş zamanlı MTX veya sulfasalazin kullanan 219 hasta değerlendirilmiştir. Secukinumaba randomize edilen hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda subkutan 75 mg veya 150 mg almış, ardından her ay aynı doz ile tedavi edilmişlerdir. On altıncı haftada, başlangıçta plaseboya randomize edilen hastalar her ay secukinumab almak üzere yeniden randomize edilmiştir (75 mg ya da 150 mg subkutan).

AS çalışma 3 (MEASURE 3), 226 hastayı değerlendirmiştir; bunların %13,3 ve %23,5'i sırasıyla eş zamanlı MTX ya da sülfasalazin kullanmıştır. Secukinumaba randomize edilmiş hastalara 0., 2. ve 4. haftalarda intravenöz yoldan 10 mg/kg dozu uygulanmış, bunu takiben ayda bir subkutan yoldan 150 mg ya da 300 mg dozu verilmiştir. On altıncı haftada, başlangıçta plaseboya randomize edilmiş hastalar her ay secukinumab (subkutan yoldan 150 mg ya da 300 mg) almak üzere yeniden randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, 16. haftada ASAS 20'dir. Hastalar 52. haftaya kadar tedavi rejimine karşı körlenmiştir ve çalışma 156. haftaya kadar sürmüştür.

Belirtiler ve semptomlar
AS Çalışma 2'de secukinumab 150 mg ile tedavi, 16. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında hastalık aktivitesi ölçümlerinde anlamlı düzelme ile sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 10).

Tablo 10 : AS Çalışma 2'de 16. haftada klinik yanıt

Sonuç (plasebo karşısında p değeri)	**Plasebo (n = 74)**	**75 mg (n = 73)**	**150 mg (n = 72)**
ASAS 20 yanıtı, %	28,4	41,1	61,1***
ASAS 40 yanıtı, %	10,8	26	36,1***
hsCRP, (BSL/BSL sonrası oran)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS kısmi remisyon, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP majör iyileşme	4,1	15,1*	25***

* p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001, plasebo karşısında
BASDAI 50 ve ASDAS-CRP hariç tüm p değerleri, önceden tanımlanmış hiyerarşiye dayalı test multiplisitesi (çeşitliliği) için düzeltilmiştir.
Eksik ikili sonlanma noktaları için yanıt vermeyen hasta imputasyonu kullanılmıştır.
ASAS: Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği Değerlendirmesi; BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi; hsCRP: yüksek sensitiviteli C-reaktif protein; ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi Skoru; BSL: başlangıç

AS Çalışma 2'de secukinumab 150 mg etki başlangıcı ASAS 20 için daha 1. haftada ve ASAS 40 için 2. haftada görülmüştür (plasebodan üstün).

Secukinumab 150 mg için ASAS 20 yanıtları 16. haftada hem önceden anti-TNFα kullanmamış hastalarda (%68,2 karşısında %31,1; p<0,05) hem de anti-TNFα-IR hastalarında (%50 karşısında %24,1; p<0,05) plasebo ile karşılaştırıldığında gelişme kaydetmiştir.

AS Çalışma 1 ve AS Çalışma 2'de, secukinumab ile tedavi edilen hastalar (AS Çalışma 2'de 150 mg ve AS Çalışma 1'de her iki rejim) 16. haftada anlamlı düzeyde düzelmiş belirti ve semptomlar göstermiş, benzer boyuttaki yanıt ve etkililik hem önceden anti-TNFα kullanmamış hastalarda hem de anti-TNFα-IR hastalarında 52. haftaya kadar sürdürülmüştür. AS Çalışma 2'de ilk olarak secukinumab 150 mg'a randomize edilen 72 hastanın 61'i (%84,7) 52. haftada tedaviye devam etmekteydi. Secukinumab 150 mg'a randomize edilen 72 hastanın sırasıyla 45 ve 35'inde bir ASAS 20/40 yanıtı vardı.
AS çalışma 3'te, secukinumab ile tedavi edilmiş hastalar (150 mg ve 300 mg) bulgu ve semptomlarda iyileşme göstermiştir ve birincil sonlanım noktası (ASAS20) için 16. haftada plaseboya göre üstün olan dozdan bağımsız olarak benzer etkililik yanıtları elde edilmiştir. Genel olarak, ikincil sonlanım noktaları için, 300 mg grubunda etkililik yanıt oranları tutarlı bir şekilde 150 mg grubundan yüksek olmuştur. Körlenmiş dönem sırasında, 52. haftada ASAS 20 ve ASAS 40 yanıtları, 150 mg için %69,7 ve %47,6 , 300 mg içinse %74,3 ve %57,4 olmuştur. ASAS 20 ve ASAS 40 yanıtları 156. haftaya kadar sürdürülmüştür (150 mg için %69,5 ve %47,6 karşısında 300 mg için %74,8 ve %55,6). 16. haftada ASAS kısmi remisyon (ASAS PR) yanıtı için 300 mg lehine daha yüksek yanıt oranları gözlenmiştir ve bunlar 156. haftaya kadar sürdürülmüştür. Anti-TNFα-naiv hastaları (n=114) ile karşılaştırıldığında anti-TNFα-IR hastalarında (n=36) 150 mg karşısında 300 mg lehine olmak üzere, yanıt oranlarında daha büyük farklılıklar gözlenmiştir.

Spinal mobilite
Secukinumab 150 mg ile tedavi edilen hastalar gerek AS Çalışma 1'de (plasebo için -0,40 karşısında -0,12; p=0,0114) gerekse AS Çalışma 2'de (plasebo için -0,51 karşısında -0,22; p=0,0533) 16. haftada BASMI'da başlangıca göre değişiklik ile ölçüldüğünde spinal mobilitede düzelmeler göstermiştir. Bu düzelmeler 52. haftaya kadar korunmuştur.

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
AS Çalışma 1 ve Çalışma 2'de secukinumab 150 mg ile tedavi edilen hastalar AS Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL) (p=0,001) ve SF-36 Fiziksel Bileşen Özeti (SF-36PCS) (p<0,001) ile ölçüldüğünde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde düzelmeler göstermiştir. Secukinumab 150 mg ile tedavi edilen hastalar ayrıca Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndekste (BASFI) plasebo ile karşılaştırıldığında (-2,15 karşısında -0,68) ve Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi – Yorgunluk (FACIT-F) ölçeği ile değerlendirilen yorgunlukta plasebo ile karşılaştırıldığında (8,10 karşısında 3,30) keşifsel sonlanma noktalarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. Bu azalmalar 52. haftaya dek korunmuştur.

o <u>*Radyografik kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA)*</u>
Secukinumabın güvenliliği ve etkililiği, aksiyal spondiloartrit (axSpA) için Uluslararası SpondiloArtrit Derneği Değerlendirmesi (ASAS) sınıflandırma kriterlerini karşılayan aktif, radyografik kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA) hastalarında 2 yıllık çekirdek faz ve 2 yıllık uzatma fazından oluşan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmada (PREVENT), ankilozan spondilit (AS) için değiştirilmiş New York kriterlerini karşılayacak sakroiliak eklemlerdeki değişikliklerine ilişkin radyografik kanıtı olmayan 555 hastada değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda, devam eden veya önceden alınmış olan steroid yapıda olmayan anti-enflamatuvar ilaç tedavisine (NSAID) rağmen Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Endeksi (BASDAI) ≥4, toplam sırt ağrısı için Görsel Analog Skala (VAS) skoru ≥40 (0-100 mm'lik bir ölçekte), C reaktif protein (CRP) artışı ve / veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile sakroileit kanıt olarak tanımlanan aktif hastalık mevcuttur. Bu çalışmadaki hastaların ortalama 2,1 ila 3 yıl boyunca axSpA tanısı vardır ve çalışma katılımcılarının% 54'ü kadındır.

PREVENT çalışmasında, hastaların %9,7'si daha önce bir anti-TNFa ajanı ile tedavi edilmiş ve

etkisizlik veya toleranssızlık (anti-TNFa-IR hastaları) nedeniyle anti-TNFa ajanı kesilmiştir.

PREVENT çalışmasında, hastaların sırasıyla %9,9 ve %14,8'i eş zamanlı MTX veya sulfasalazin kullanmıştır. Çift kör dönemde, hastalar 52 hafta boyunca plasebo veya secukinumab almıştır. Secukinumaba randomize edilen hastalara 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 150 mg s.c., ardından her ay aynı doz veya ayda bir kez secukinumab 150 mg enjeksiyonu verilmiştir. Birincil sonlanım noktası, önceden TNF kullanmamış hastalarda 16. haftada Uluslararası Spondiloartrit Derneği Değerlendirmesinde (ASAS 40) en az %40 iyileşme olmuştur.

Belirtiler ve semptomlar:
PREVENT çalışmasında, secukinumab 150 mg ile tedavi, 16. haftada plaseboya kıyasla hastalık aktivitesi ölçümlerinde önemli iyileşmeler sağlamıştır. Bu ölçümler arasında plaseboya kıyasla ASAS 40, ASAS 5/6, BASDAI skoru, BASDAI 50, yüksek hassasiyetli CRP (hsCRP), ASAS 20 ve ASAS kısmi remisyon yanıtı yer almıştır (Tablo 11). Yanıtlar 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Tablo 11 PREVENT çalışmasında 16. haftada klinik yanıt

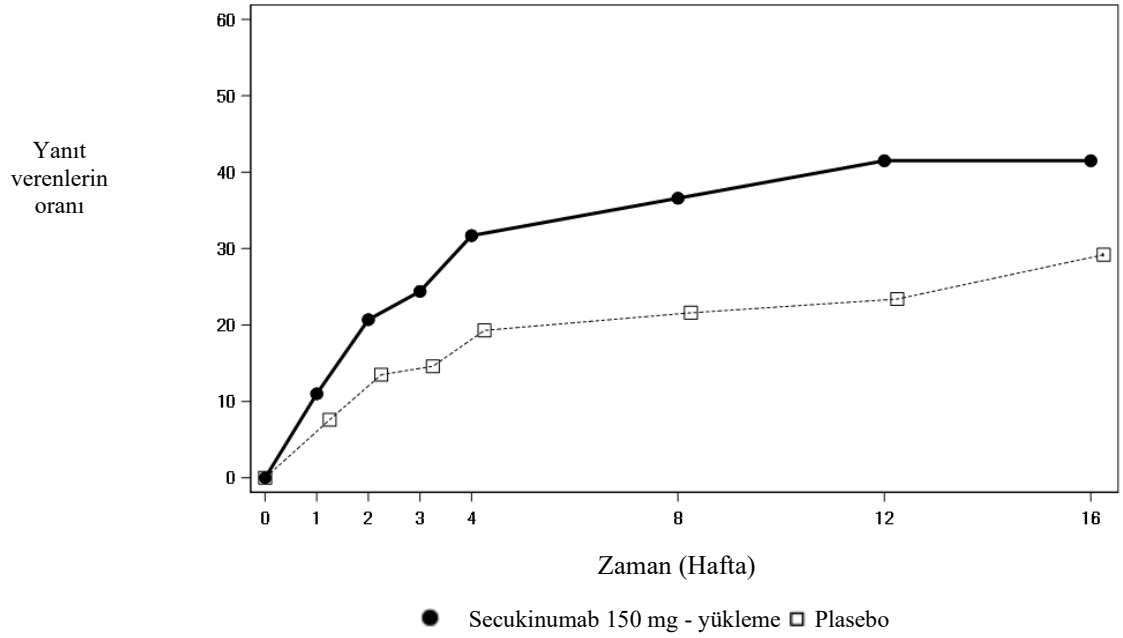
Sonuç (plasebo karşısında p değeri)	**Plasebo**	**150 mg[1]**
Randomize edilen önceden anti-TNFα kullanmamış hasta sayısı	**171**	**164**
ASAS 40 yanıtı, %	29,2	41,5*
Randomize edilen toplam hasta sayısı	**186**	**185**
ASAS 40 yanıtı, %	28	40*
ASAS 5/6, %	23,7	40*
BASDAI, başlangıç skorundan LS ortalama değişim	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21	37,3*
hsCRP, (BSL/BSL sonrası oran)	0,91	0,64*
ASAS 20 yanıtı, %	45,7	56,8*
ASAS kısmi remisyon, %	7	21,6*

*p<0,05, plasebo karşısında
Tüm p değerleri, önceden tanımlanmış hiyerarşiye dayalı test çok katlılığı için düzeltilmiştir.
Eksik ikili sonlanım noktaları için yanıt vermeyen hasta imputasyonu kullanılmıştır.
[1] Hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te secukinumab 150 mg s.c. ardından her ay aynı doz

ASAS: Uluslararası Spondiloartrit Derneği Değerlendirme Kriterleri; BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi; hsCRP: yüksek hassasiyetli C-reaktif protein; BSL: başlangıç; LS: en düşük kare

PREVENT çalışmasında secukinumab 150 mg'ın etki başlangıcı, önceden anti-TNFα kullanmamış hastalarda ASAS 40 için 3. hafta kadar erken bir dönemde ortaya çıkmıştır (plaseboya üstün). Önceden anti-TNFα kullanmamış hastalarda vizite göre ASAS 40 yanıtı elde eden hastaların yüzdesi Şekil 3'te gösterilmektedir.

Şekil 3 PREVENT çalışmasında daha önce anti-TNFα kullanmamış hastalarda Hafta 16'ya kadar ASAS 40 yanıtları



Ayrıca ASAS 40 yanıtları anti-TNFα-IR hastalarında secukinumab 150 mg için plasebo karşısında daha iyi olmuştur.

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi:
16. hafta itibariyle secukinumab 150 mg ile tedavi edilen hastalar, BASFI ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda, plasebo uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli iyileşmeler göstermiştir (16. hafta: -1,75'e karşı -1,01, p <0,05). Secukinumab ile tedavi edilen hastalar, ASQoL ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde (LS ortalama değişim: Hafta 16: -3,45'e karşı -1,84, p <0,05) ve SF-36 Fiziksel Bileşen Özetinde (SF-36 PCS) (LS ortalama değişim: Hafta 16: 5,71 ve 2,93, p <0,05) 16. hafta itibariyle plasebo uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı iyileşmeler bildirmişlerdir. Bu gelişmeler 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Spinal mobilite:
Spinal mobilite BASMI ile 16. haftaya kadar değerlendirilmiştir. Dört, 8, 12 ve 16. haftalarda secukinumab ile tedavi edilen hastalarda, plasebo uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında sayısal olarak daha fazla iyileşme gösterilmiştir.

Manyetik rezonans görüntülemede (MRG) enflamasyonun inhibisyonu:
Enflamasyon belirtileri başlangıçta ve 16. haftada MRG ile değerlendirilmiş ve sakroiliak eklemler için Berlin SI eklem ödemi skoru ve ASspiMRG-a skoru ve omurga için Berlin omurga skorunda başlangıç değerinden gerçekleşen değişiklik olarak ifade edilmiştir. Secukinumab ile tedavi edilen hastalarda hem sakroiliak eklemler hem de omurgada enflamatuvar bulguların inhibisyonu gözlenmiştir. Berlin SI-eklem ödemi skorunda başlangıçtan ortalama değişim, secukinumab 150 mg (n = 180) ile tedavi edilen hastalarda -1,68 iken, plasebo uygulanan hastalarda (n = 174) -0,39 olmuştur (p<0,05).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Plak psoriasis, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit hastalarında gözlemlenen çoğu farmakokinetik özellik benzerdir.

Emilim:
Sağlıklı gönüllülerde 300 mg'lık tek subkutan dozunun sıvı formülasyon halinde uygulanmasının ardından secukinumab, dozdan 2 ila 14 gün sonra 43,2 ± 10,4 mcg/mL pik serum konsantrasyonlarına ulaşmıştır.

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayanılarak, plak psoriasis hastalarında 150 mg ya da 300 mg'lık tek subkutan dozunun ardından secukinumab, dozdan 5 ila 6 sün sonra sırasıyla 13,7 ± 4,8 mcg/mL ya da 27,3 ± 9,5 mcg/mL pik serum konsantrasyonlarına ulaşmıştır.

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayanılarak, ilk ay boyunca başlangıç haftalık dozlarından sonra maksimum konsantrasyona ulaşma için geçen süre 31 ile 34 gün arasında olmuştur.

Simüle verilere dayalı olarak, 150 mg ya da 300 mg dozlarının subkutan uygulanmasının ardından kararlı durumdaki pik konsantrasyonları ($C_{maks,ss}$) sırasıyla 27,6 mcg/mL ve 55,2 mcg/mL olmuştur. Popülasyon farmakokinetiği, aylık doz rejimleri ile kararlı duruma 20 hafta sonra ulaşıldığını göstermektedir.

Popülasyon farmakokinetiğinin gösterdiği üzere, tek doz sonrasındaki maruziyet ile karşılaştırıldığında, idame süresince tekrarlı aylık dozlardan sonra hastalar pik serum konsantrasyonlarında ve eğri altındaki alan (EAA) değerinde 2 kat artış sergilemiştir.

Popülasyon farmakokinetiği analizi, secukinumabın plak psoriasis hastalarında ortalama %73 mutlak biyoyararlanım ile emildiğini göstermiştir. Çalışmalar arasında %60 ile %77 aralığında mutlak biyoyararlanım değerleri hesaplanmıştır.

PsA hastalarında secukinumabın biyoyararlanımı, popülasyon farmakokinetik modeline göre %85 ölçülmüştür.

Plak psoriasis hastalarında kullanıma hazır enjektör içinde 300 mg enjeksiyonluk çözelti ile tek bir subkutan enjeksiyonu takiben, secukinumab'ın sistemik maruziyeti daha önce 150 mg'lık iki enjeksiyon ile gözlenene benzer olmuştur.

Sıfır, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 300 mg'ı takiben 2 haftada bir 300 mg'ın subkutan uygulamasından sonra, 16. haftadaki ortalama ± SS kararlı durum secukinumab çukur konsantrasyonu, HS çalışması 1 ve HS çalışması 2'de sırasıyla yaklaşık 55,1±26,7 mcg/mL ve 58,1±30,1 mcg/mL olmuştur.

Dağılım:
Plak psoriasis hastalarında tek intravenöz uygulamanın ardından terminal faz (V_z) süresinde ortalama dağılım hacmi 7,10 - 8,60 litre aralığında bulunmuş olup bu, secukinumabın periferik kompartmanlara dağılımının sınırlı olduğuna işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:
lgG eliminasyonunun büyük kısmı hücre içi katabolizma yoluyla, sıvı faz veya reseptör aracılı endositoz şeklinde gerçekleşmektedir.

Eliminasyon:
Plak psoriasis hastalarına tek intravenöz uygulama sonrasında ortalama sistemik klirens (CL) 0,13 ila 0,36 L/gün aralığında bulunmuştur. Bir popülasyon farmakokinetiği analizinde plak psoriasis hastalarında ortalama sistemik klirens (CL) 0,19 L/gün olmuştur. CL değeri cinsiyetten etkilenmemiştir. Klirens dozdan ve zamandan bağımsız olmuştur.

Bir popülasyon farmakokinetiği analizinde hesaplandığı üzere, intravenöz uygulamanın kullanıldığı psoriasis çalışmalarında plak psoriasis hastalarında ortalama eliminasyon yarı ömrü 27 gün olup 18 ile 46 gün arasında değişmektedir.

Bir popülasyon farmakokinetik analizinde, hidradenitis süpürativalı hastalara 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 300 mg'ı takiben 2 haftada bir 300 mg'ın subkutan uygulanmasından sonra ortalama sistemik CL 0,26 L/gün olmuştur.

Popülasyon farmakokinetik analizinden tahmin edilen ortalama eliminasyon yarılanma ömrü, hidradenitis süpürativa hastalarında 23 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Plak psoriasis hastalarında secukinumabın tek doz ve çoklu doz farmakokinetiği, 1 x 0,3 mg/kg ila 3 x 10 mg/kg aralığındaki intravenöz dozların ve 1 x 25 mg ila 300 mg'lık çoklu doz aralığındaki doz aralığının kullanıldığı çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir. Tüm doz rejimlerinde maruziyetin doz ile orantılı olduğu görülmüştür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Sınırlı sayıda yaşlı hastanın (≥ 65 yaş için n=71 ve ≥ 75 yaş için n=7) dahil olduğu popülasyon farmakokinetiği analizine dayanılarak, yaşlı hastalar ve 65 yaş altı hastalardaki klirensin benzer olduğu belirlenmiştir.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar:
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Bir IgG monoklonal antikoru olan değişmemiş secukinumabın renal eliminasyonunun düşük olması ve minör öneme sahip olması beklenir. IgG'ler temelde katabolizma yoluyla elimine olur ve karaciğer bozukluğunun secukinumab klirensini etkilemesi beklenmez.

Farmakokinetik üzerinde kilonun etkisi
Secukinumabın klirensi ve dağılım hacmi artan vücut ağırlığı ile artar.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, doku çapraz reaktivitesi, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz ve üreme toksisitesi konvansiyonel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Secukinumabın karsinojen potansiyelini değerlendiren hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Trehaloz dihidrat
Histidin
Histidin hidroklorür monohidrat
Metionin
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler
Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
Buzdolabında 2-8 ºC'de saklayınız. Dondurmayınız.
Işıktan korumak için enjeksiyon kalemlerini orijinal ambalajında saklayınız.

Gerekirse, bir kereye mahsus olarak, VERXANT buzdolabı dışında, 30ºC'yi geçmeyen oda sıcaklığında 4 güne kadar saklanabilir. VERXANT kalemlerinin buzdolabından çıkarıldığı tarihi karton üzerinde verilen alana yazınız. 4 günden daha az süre 30 ºC'nin altında buzdolabının dışında bekletilen ilaç tekrar buzdolabına koyulabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
VERXANT, saydam pencere ve etiketli üçgen şekilli bir enjeksiyon kalemi içinde tek kullanımlık, kullanıma hazır dolu enjektör içinde takdim edilir. Kalem içindeki kullanıma hazır dolu enjektör, silikon kaplı bromobütil kauçuk piston tıpalı, kesik 27G x ½" iğneli ve stiren butadien kauçuktan mamul sert iğne muhafazalı 1 mL'lik bir cam enjektördür.

VERXANT, 1 veya 2 kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içeren paketler halinde mevcuttur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Enjeksiyon kaleminin oda sıcaklığına gelmesi için, enjekte edilmesinden 20 dakika önce buzdolabından çıkarılmalıdır.

Kullanım öncesinde kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemin gözle incelenmesi önerilir. Sıvı berrak olmalıdır. Rengi, renksiz ile hafif sarı arasında değişebilir. Küçük bir hava kabarcığı görebilirsiniz; bu normaldir. Eğer sıvı gözle görülebilir partiküller içeriyorsa, bulanık ya da belirgin şekilde kahverengi ise kullanmayınız. Uygulamaya yönelik ayrıntılı açıklamalar kullanma talimatında yer almaktadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi

Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak

Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27

Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:
2023/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:
İlk ruhsat tarihi: 28.02.2023
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

27.04.2026