

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 SC enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Secukinumab 150 mg

Secukinumab ; interlökin-17A'ya selektif bir rekombinant, tamamen insan monoklonal antikordur. Secukinumab, Çin Hamster Over (CHO) hücrelerinde üretilen IgG1/κ sınıfı üyesidir.

Yardımcı maddeler:

Sukroz 92,43 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz

Toz beyaz, katı liyofilizattır.

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.

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).

Ankilozan spondilit

VERXANT erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren aktif ankilozan spondilitin 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 hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder. Her 300 mg doz, 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde verilir.

Bazı hastalarda 150 mg da kullanılabilir.

Psoriatik artrit

Eşzamanlı orta ila şiddetli plak psoriasis olan ya da anti-TNF α 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 bir 300 mg'lık doz, 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon şeklinde yapılır.

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 yanıtı göre doz 300 mg'a yükseltilebilir.

Ankilozan spondilit

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 yanıtı 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 tozu, kullanılmadan önce sulandırılarak kullanıma hazırlanmalıdır. Ürünün uygulama öncesinde sulandırılarak kullanıma hazırlanmasına yönelik ayrıntılı açıklamalar, bölüm 6.6 ve 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.

Geriatrik 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

Enfeksiyonlar

VERXANT, enfeksiyon riskini artırma potansiyeline sahiptir. Pazarlama sonrası dönemde VERXANT alan hastalarda ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir. Kronik enfeksiyonu ya da tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda VERXANT kullanımını 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 VERXANT uygulanmamalıdır.

Klinik çalışmalarda, VERXANT 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.

VERXANT'ın 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 1.00/100 hasta yılı) (bkz. Bölüm 4.8).

Klinik çalışmalardan, tüberküloza artmış duyarlılık bildirilmemiştir. Yine de, aktif tüberkülozu olan hastalara VERXANT verilmemelidir. Latent tüberkülozu olan hastalarda VERXANT tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavisi düşünülmelidir.

Enflamatuar bağırsak hastalığı

Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin yeni teşhis edildiği ya da semptomlarının kötüleştiği vakalar bildirilmiştir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit dahil enflamatuar bağırsak hastalığı olan kişilere VERXANT reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Hastalar yakından izlenmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Klinik çalışmalarda, VERXANT alan hastalarda nadir anafilaktik reaksiyon vakaları gözlenmiştir. Anafilaktik ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon ortaya çıkarsa, VERXANT uygulaması derhal durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Aşılar

Canlı aşılar, VERXANT ile bir arada uygulanmamalıdır.

VERXANT alan hastalar eşzamanlı 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 bir oranı *meningokok* ve *grip* aşılama antikor titrelerinde en az 4 katlık artışlar ile yeterli immün yanıtı verebilmiştir. Bu veriler, VERXANT'ın *meningokok* ve *grip* aşılama humoral immün yanıtı baskılamadığına işaret etmektedir.

Eşzamanlı immün sistemi baskılayıcı tedavi

Psoriasis çalışmalarında, VERXANT'ın biyolojik ajanlar veya fototerapi dahil olmak üzere immün sistemi baskılayıcı tedaviler ile kombinasyon halinde uygulanması değerlendirilmemiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5).

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı aşilar, VERXANT ile eşzamanlı uygulanmamalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

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

Artrit çalışmalarında VERXANT, metotreksat (MTX) ve/veya kortikosteroidler ile eşzamanlı uygulandığında herhangi bir etkileşim görülmemiştir (psoriatik artrit ve ankilozan spondilit hastaları da dahil).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Gebe kadınlarda secukinumab kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonik/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerinde dolaylı ya da doğrudan zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Tedbir olarak gebelikte VERXANT kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi

Secukinumabın insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İmmüoglobulinler 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, fertilité açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

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

Çeşitli endikasyonlara (plak psoriasis, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve diğer otoimmün hastalıklar) yönelik toplam 20.995 hasta yılı maruziyete karşılık gelen kör ve açık etiketli klinik çalışmalarda, 11900'den fazla hasta VERXANT ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 7100'den fazlası en az bir yıl süreyle VERXANT'a maruz kalmıştır.

Plak psoriasisde advers reaksiyonlar

Tedavi başlangıcından sonra 12 haftaya kadar VERXANT'ın güvenliliğini plasebo ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmek üzere, dört plasebo kontrollü faz III plak psoriasis çalışmasının sonuçları birleştirilmiştir. Toplamda 2076 hasta değerlendirilmiştir (692 hasta 150 mg dozunda, 690 hasta 300 mg dozunda ve 694 hasta plasebo uygulamasında).

En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) üst solunum yolu enfeksiyonları (en sık olarak nazofarenjit, rinit) olmuştur. Bu olayların çoğunun hafif ila orta dereceli olduğu görülmüştür.

Psoriatik artritde advers reaksiyonlar

VERXANT'ın, plasebo kontrollü psoriatik artrit çalışmalarında, VERXANT tedavisinde 4478 hasta yılı maruziyetiyle 2754 hasta yer almıştır (1871 hastaya VERXANT, 883 hastaya plasebo uygulanmıştır). VERXANT ile tedavi edilen psoriatik artrit hastalarındaki güvenlilik profili, psoriasisdeki güvenlilik profili ile uyumludur.

Ankilozan spondilitte advers reaksiyonlar

VERXANT iki plasebo kontrollü ankilozan spondilit çalışmasında 590 hastada (394 hastaya VERXANT ve 196 hastaya plasebo uygulanmıştır) incelenmiş olup bu da toplamda 755 hasta yılı çalışma maruziyetine karşılık gelmektedir (secukinumab ile tedavi edilen hastalarda ortalama maruziyet süresi: AS Çalışma 1'de 469 gün ve AS Çalışma 2'de 460 gün). VERXANT ile tedavi edilen ankilozan spondilit hastalarındaki güvenlilik profili, psoriasisdeki güvenlilik profili ile uyumludur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Psoriasis, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit klinik çalışmalarında ve ayrıca pazarlama sonrası deneyimde tespit edilen advers ilaç reaksiyonları (Tablo 1) MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde ADR'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 göre:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Klinik çalışmalarda¹⁾ 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 Tinea pedis Otitis externa
	Bilinmiyor	Mukozal ve kütanöz kandidiyazis (özofageal kandidiyazis dahil)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Anafilaktik reaksiyon
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Konjunktivit
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Rinore
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Diyare
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Ürtiker
¹⁾ Plak psoriasisdeki plasebo kontrollü klinik çalışmalar (faz III), PsA ve AS hastaları 12 hafta (psoriasis) veya 16 haftalık (PsA ve AS) tedavi süreleriyle 300 mg, 150 mg ve 75 mg ya da plaseboya maruz kalmıştır.		

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Enfeksiyonlar

Plak psoriasis klinik çalışmalarının plasebo kontrollü döneminde (12 hafta süreyle toplam 1382 hastaya VERXANT ve 694 hastaya plasebo uygulanmıştır) VERXANT 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 kütanöz kandidiyazda artış olmuştur ancak bu olgular hafif ila orta şiddetlidir, ciddi boyutta değildir ve standart tedaviye yanıt vermiş, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Ciddi enfeksiyonlar, VERXANT 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 3430 hastaya VERXANT uygulanmıştır), VERXANT ile tedavi edilen hastaların %47,5'inde enfeksiyonlar bildirilmiştir (hasta yılı başına 0,9'luk izlem). VERXANT uygulanan hastaların %1,2'sinde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir (hasta yılı başına 0,015 izlem).

Psoriatik artrit ve ankilozan spondilit klinik çalışmalarında gözlenen enfeksiyon oranı, psoriasis çalışmalarında gözlenenler ile benzerdir.

Nötropeni

Psoriasis faz III klinik çalışmalarında, nötropeni, plaseboya kıyasla secukinumab ile daha sık gözlenmiştir fakat olguların çoğu hafif, geçici ve geri dönüşlü olmuştur. $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (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 VERXANT tedavisinin kesilmesini gerektirmeyen, ciddi olmayan enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Psoriatik artrit ve ankilozan spondilitteki nötropeni sıklığı, psoriasisteki ile benzerdir.

Seyrek nötropeni $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Derece 4) olguları bildirilmiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

VERXANT'la yapılan klinik çalışmalarda, ürtiker ve nadir olarak anaflaktik reaksiyon vakaları gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

İmmünojenisite

Psoriasis, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit klinik çalışmalarında VERXANT ile tedavi edilen hastaların %1'inden azı, 52 haftaya kadarki tedavide secukinumaba antikorlar geliştirmiştir. Tedavi kaynaklı anti-ilaç antikorlarının yaklaşık yarısı nötralizan olmuştur 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 herhangi bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda, 30 mg/kg'a kadarki dozlar (yaklaşık 2000 ila 3000 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: İmmün sistemi baskılayıcı ajanlar, interlökin inhibitörleri

ATC kodu: L04AC10

Etki mekanizması:

Secukinumab; proenflamatuvar sitokin interlökin-17A'ya (IL-17A) selektif olarak bağlanan ve nötrleştirilen 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 araçlarının 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, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit patojenezinde önemli bir role sahiptir ve plak psoriasis hastalarının lezyonlu olmayan derileri ile karşılaştırıldığında lezyonlu derilerinde ve psoriatik artrit hastalarının sinoviyal dokusunda artmış düzeydedir. IL-17 üreten hücrelerin sıklığı da ankilozan spondilit hastalarından alınan faset eklemlerinin subkondral kemik iliğinde anlamlı düzeyde daha yüksek olmuştur.

Farmakodinamik etkiler:

Secukinumab alan hastalarda 2 ila 7 gün içinde, toplam IL-17A (serbest ve secukinumaba bağlı IL-17A) serum düzeyleri ilk olarak, secukinumaba bağlı IL-17A'nın azalmış klirensi nedeniyle artarak secukinumabın, plak psoriasis patojenezinde kilit bir rol oynayan serbest IL-17A'yı selektif olarak yakaladığını gösterir.

Secukinumab ile yürütülen bir çalışmada infiltre eden epidermal nötrofiller ve 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

VERXANT'ın 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]. VERXANT 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 2403 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. VERXANT 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) 1306 hasta değerlendirilmiştir. VERXANT'a randomize edilen hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 150 mg veya 300 mg dozları almış, ardından, aynı dozlar ayda bir uygulanmıştır. Etanersept 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 yanıtı olmayan ve plasebo alacakları gruplara randomize edilen hastalar daha sonra, 12, 13, 14 ve 15. haftalarda VERXANT alacakları (150 mg ya da 300 mg), ardından, 16. haftada başlanarak her ay aynı dozu alacakları VERXANT koluna aktarılmıştır. Tüm hastalar, çalışma ilacının ilk uygulamasını takiben 52 haftaya kadar takip edilmiştir.

Psoriasis Çalışması 3'te (FEATURE), kullanıma hazır enjektör ile VERXANT'ın 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 VERXANT'ın 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 VERXANT'a 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 VERXANT 150 mg veya 300 mg almış, ardından, 12. haftadan başlayarak her ay aynı dozun uygulanacağı idame rejimi alacakları ya da aynı dozun 'gereklikçe yeniden tedavi' rejimini alacakları gruplara randomize edilmiştir. 'Gereklikçe 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- Araştırmacı Global Değerlendirmesi) mod 2011 'temiz' ya da 'nerdeyse 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 'nerdeyse 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

Çalışma 1	12. Hafta			16. Hafta		52. Hafta	
	Placebo	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 (%60,0)
PASI 100 yanıtı n (%)	2 (%0,8)	31 (%12,8)	70 (%28,6)	51 (%21,0)	102 (%41,6)	49 (%20,2)	96 (%39,2)
IGA mod 2011 "temiz" veya "nerdeyse temiz" yanıtı n (%)	6 (%2,40)	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 (%0,0)	41 (%69,5)**	44 (%75,9)**	-	-	-	-
PASI 90 yanıtı n (%)	0 (%0,0)	27 (%45,8)	35 (%60,3)	-	-	-	-
PASI 100 yanıtı n (%)	0 (%0,0)	5 (%8,5)	25 (%43,1)	-	-	-	-
IGA mod 2011 "temiz"							

veya “neredeyse temiz” yanıt n (%)	0 (%0,0)	31 (%52,5)**	40 (%69,0)**	-	-	-	-
Çalışma 4							
Hasta sayısı	61	60	60	-	-	-	-
PASI 50 yanıt n (%)	5 (%8,2)	48 (%80,0)	58 (%96,7)	-	-	-	-
PASI 75 yanıt n (%)	2 (%3,3)	43 (%71,7)**	52 (%86,7)**	-	-	-	-
PASI 90 yanıt n (%)	0 (%0,0)	24 (%40,0)	33 (%55,0)	-	-	-	-
PASI 100 yanıt n (%)	0 (%0,0)	10 (%16,7)	16 (%26,7)	-	-	-	-
IGA mod 2011 “temiz” veya “neredeyse temiz” yanıt n (%)	0 (%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, hastanın, 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	Etaners ept	150 mg	300 mg	Etaners ept	150 mg	300 mg	Etaners ept
Hasta sayısı	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
PASI 50 yanıt n (%)	49 (%15,1)	266 (%81,3)	296 (%91,6)	226 (%70,0)	290 (%88,7)	302 (%93,5)	257 (%79,6)	249 (%76,1)	274 (%84,8)	234 (%72,4)
PASI 75 yanıt n (%)	16 (%4,9)	219 (%67,0)**	249 (%77,1)**	142 (%44,0)	247 (%75,5)	280 (%86,7)	189 (%58,5)	215 (%65,7)	254 (%78,6)	179 (%55,4)
PASI 90 yanıt n (%)	5 (%1,5)	137 (%41,9)	175 (%54,2)	67 (%20,7)	176 (%53,8)	234 (%72,4)	101 (%31,3)	147 (%45,0)	210 (%65,0)	108 (%33,4)
PASI 100 yanıt 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” yanıt 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 ve 4. haftada PASI 75 yanıtının ortaya çıkma hızına 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 16. haftaya kadar sürdürülmüştür.

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 yanıt n (%)	166 (%49,7)**	69 (%20,6)	311 (%93,1)	276 (%82,4)	306 (%91,6)	262 (%78,2)
PASI 90 yanıt n (%)	70 (%21,0)	18 (%5,4)	264 (%79,0)**	192 (%57,3)	250 (%74,9)***	203 (%60,6)
PASI 100 yanıt 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).

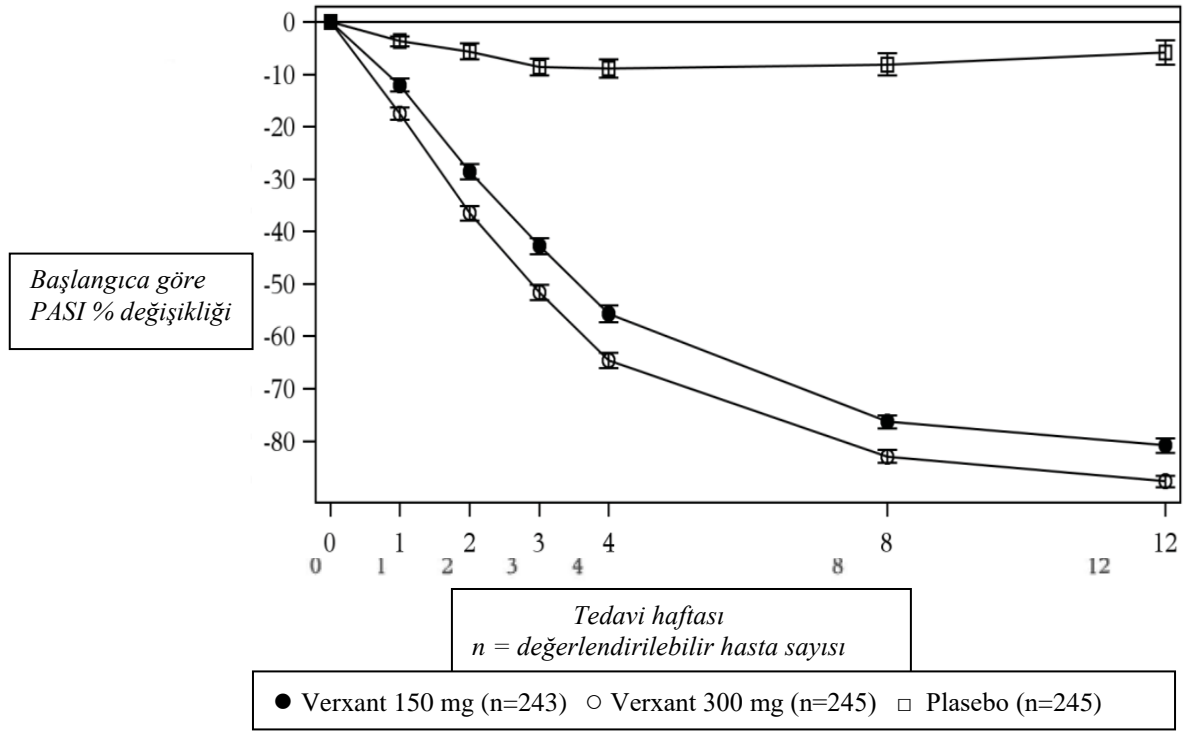
** Ustekinumabla karşılaştırıldığında p değerleri; Hafta 16’da PASI 90 birincil sonlanım noktası için ve Hafta 4’te PASI 75 ikincil sonlanım noktası için $p < 0,0001$

*** Ustekinumab karşısında p değerleri; Hafta 52’de PASI 90 ikincil sonlanım noktası için $p=0,0001$

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

VERXANT, 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 psoriasisın spesifik bölgeleri/formları

Yapılan iki ilave plasebo kontrollü çalışmada, hem tırnak psoriasisinde (TRANSFIGURE, 198 hasta) hem de palmoplantar plak psoriasisde (GESTURE, 205 hasta) iyileşme gözlenmiştir. TRANSFIGURE çalışmasında, tırnak tutulumu ile birlikte orta ila şiddetli plak psoriasis 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 psoriasis 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 psoriasis 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

DLQI'da (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi), 12. haftada (Çalışma 1-4), plasebo ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gösterilmiştir. 12. haftada DLQI'da 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 düzeltilmeler 12. 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 (Çalışma 1 ve 2), hasta tarafından bildirilen kaşıntı, ağrı ve pullanma belirti ve semptomlarında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler gösterilmiştir.

Dördüncü haftada ustekinumab (CLEAR) ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında secukinumab ile tedavi edilen hastalarda, DLQI'da 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 kabuklanmanın işaret ve belirtilerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir.

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

Psoriatik artrit

VERXANT'ın güvenliliği ve etkililiği, steroid yapıda olmayan anti-enflamatuvar ilaç (NSAID), kortikosteroid ya da hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine rağmen aktif psoriatik artrit (≥ 3 şiş ve ≥ 3 hassas eklem) olan hastalar ile yürütülen üç randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmada 1999 hastada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara romatoid nodül kanıtı olmaksızın poliartriküler artrit, periferik artrit 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-TNF α ajanı ile tedavi edilmiş ve etkisizlik ya da toleranssızlık nedeniyle anti-TNF α ajan ile tedaviyi bırakmıştır (anti-TNF α -IR hastalar).

PsA Çalışma 1'de (FUTURE 1), %60,7'si eşzamanlı MTX alan 606 hasta değerlendirilmiştir. VERXANT'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 VERXANT (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 eşzamanlı MTX alan 397 hasta değerlendirilmiştir. VERXANT’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 VERXANT (150 mg ya da 300 mg subkutan), ardından her ay aynı dozu almak üzere geçiş yapmıştır. Plasebo almak üzere randomize edilen, 16. haftada (erken kurtarma) yanıt vermiş olan hastalar 24. haftada VERXANT (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 eşzamanlı MTX alan 996 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda subkutan yolla VERXANT 150 mg, 300 mg veya plasebo, ardından her ay aynı dozu, ya da ayda bir VERXANT 150 mg enjeksiyonunu (yüklemesiz) almak üzere randomize edilmiştir. Plasebo almak üzere randomize edilen, Hafta 16’da yanıt vermeyen hastalar (erken kurtarma) 16. haftada VERXANT (150 mg ya da 300 mg subkutan), ardından her ay aynı dozu almak üzere geçiş yapmıştır. Plasebo almak üzere randomize edilen, 16. haftada (erken kurtarma) yanıt vermiş olan hastalar 24. haftada VERXANT (150 mg ya da 300 mg subkutan), ardından her ay aynı dozu almak üzere geçiş yapmıştır.

Belirtiler ve semptomlar

VERXANT tedavisi, 16. ve 24. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında hastalık aktivitesi ölçümlerinde anlamlı düzelme ile sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 5).

Tablo 5: 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 yanıt n (%)						
Hafta 16	18 (%18,4)	60 (%60,0***)	57 (%57,0***)	91 [◇] (%27,4)	122 [◇] (%55,5***)	139 [◇] (%62,6***)
Hafta 24	15 [◇] (%15,3)	51 [◇] (%51,0***)	54 [◇] (%54,0***)	78 (%23,5)	117 (%53,2***)	141 (%63,5***)
ACR50 yanıt n (%)						
Hafta 16	6 (%6,1)	37 (%37,0***)	35 (%35,0***)	27 (%8,1)	79 (%35,9*)	88 (%39,6*)
Hafta 24	7 (%7,1)	35 (%35,0)	35 (%35,0**)	29 (%8,7)	86 (%39,1***)	97 (%43,7***)
ACR70 yanıt n (%)						
Hafta 16	2 (%2,0)	17 (%17,0**)	15 (%15,0**)	14 (%4,2)	40 (%18,2***)	45 (%20,3***)
Hafta 24	1 (%1,0)	21 (%21,0**)	20 (%20,0**)	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 BSA sedefli deri tutulumu olan hastaların sayısı	43 (%43,9)	58 (%58,0)	41 (%41,0)	162 (%48,8)	125 (%56,8)	110 (%49,5)
PASI 75 yanıtın (%)						
Hafta 16	3 (%7,0)	33 (%56,9***)	27 (%65,9***)	20 (%12,3)	75 (%60,0*)	77 (%70,0*)
Hafta 24	7 (%16,3)	28 (%48,3**)	26 (%63,4***)	29 (%17,9)	80 (%64,0***)	78 (%70,9***)
PASI 90 yanıtın (%)						
Hafta 16	3 (%7,0)	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 (%50,0**)	26 (%56,5**)	42 (%33,9)	51 (%63,8***)	52 (%63,4***)
Entezit iyileşmesi n (%) ‡						
Hafta 16	17 (%26,2)	32 (%50,0**)	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; BSA; Vücut Yüzey Alanı

◊ Birincil Sonlanım Noktası

¹VERXANT 150 mg ya da 300 mg s.c., Hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te, ardından her ay aynı dozda

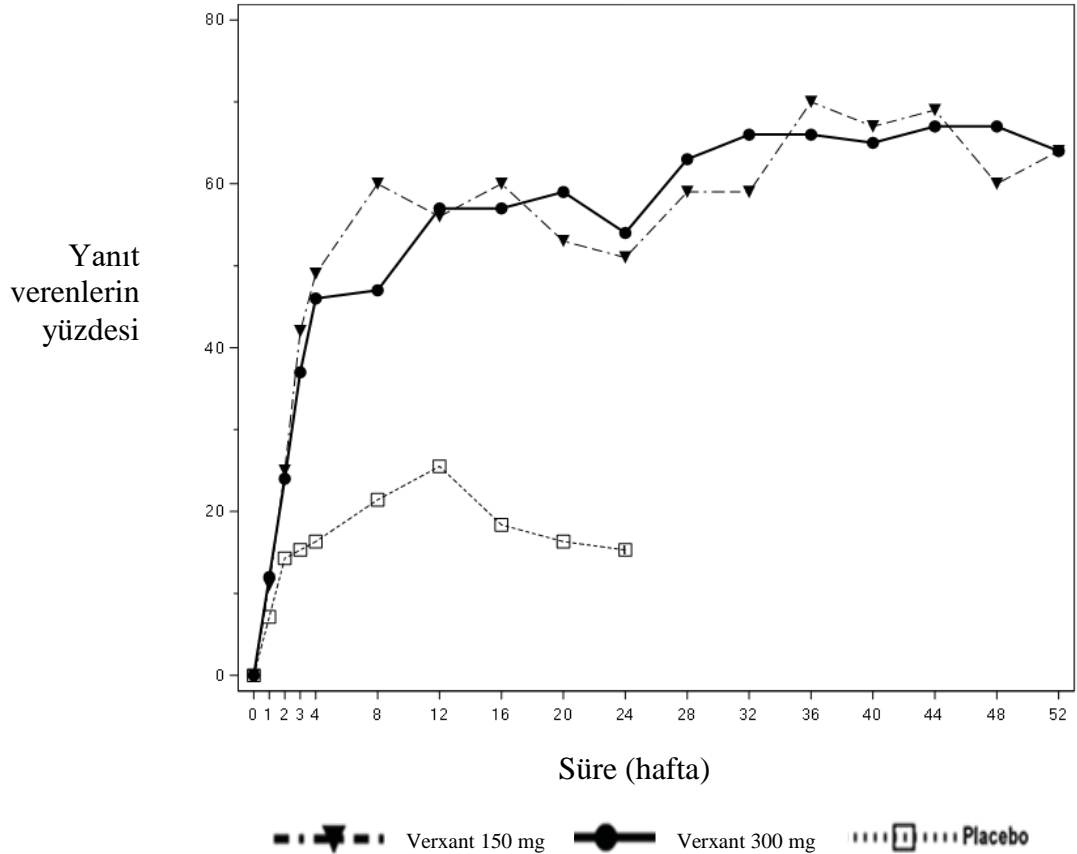
† Başlangıçta daktiliti olan hastalarda (PsA Çalışma 2 için sırasıyla n= 27, 32, 46 ve PsA Çalışma 3 için sırasıyla n= 124, 80, 82)

‡ Başlangıçta enteziti olan hastalarda (PsA Çalışma 2 için sırasıyla n= 65, 64, 56 ve PsA Çalışma 3 için sırasıyla n= 192, 141, 140)

VERXANT 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



Eşzamanlı MTX tedavisinde olup olmamaları fark etmeksizin PsA hastalarında birincil ve ikincil sonlanma noktalarında benzer yanıtlar görülmüştür. PsA Çalışma 2’de 24. haftada VERXANT ile tedavi edilen ve eşzamanlı MTX kullanımı olan hastalarda daha yüksek ACR 20 yanıtı (plasebo için %20,0 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. Eşzamanlı MTX kullanımı olmayan VERXANT 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-TNF α kullanmamış hastalar, gerekse anti-TNF α -IR hastalarda VERXANT ile 24. haftada ACR 20 yanıtı, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek olmuş, önceden hiç anti-TNF α kullanmamış hastalarda ise yanıt biraz daha yüksek bulunmuştur (önceden hiç anti-TNF α kullanmamış hastalar: plasebo için %15,9 karşısında 150 mg ve 300 mg için sırasıyla %64 ve %58; anti-TNF α -IR hastaları: plasebo için %14,3 karşısında 150 mg ve 300 mg için sırasıyla %30 ve %46). Anti-TNF α -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-TNF α -IR hastalarında istatistiksel olarak anlamlı fayda göstermiştir.

Aksiyal düzelmesi olan PsA hastalarını sayısı, anlamlı bir değerlendirmeye olanak tanımayacak kadar az olmuştur.

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 VERXANT ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek olmuştur (150 mg ve 300 mg için sırasıyla %59,0 ve %61,0).

PsA Çalışma 1 ve PsA Çalışma 2’de, etkililik 104. haftaya kadar sürdürülmüştür. PsA Çalışma 2’de, ilk olarak VERXANT 150 mg ve 300 mg’a randomize edilen 200 hasta arasında, 178 (%89) hasta 52. haftada tedaviyi sürdürmekteydi. VERXANT 150 mg’a randomize edilen 100 hastanın sırasıyla 64, 39 ve 20’si ACR 20/50/70 yanıtı elde etmiştir. VERXANT 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 körlen en az iki okuyucu tarafından bağımsız olarak puanlanmıştır. VERXANT 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 6).

Yapısal hasar progresyonunun inhibisyonu PsA Çalışma 1’de de 24. ve 52. haftalarda başlangıçla karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. 24. hafta verileri Tablo 6’da sunulmaktadır.

Tablo 6 : Psoriatik artritde modifiye Total Sharp Skorunda değişiklik

	PsA Çalışma 3			PsA Çalışma 1	
	Plasebo n=296	VERXANT 150 mg ¹ n=213	VERXANT 300 mg ¹ n=217	Plasebo n=179	VERXANT 150 mg ² n=185
Total skor					
Başlangıç (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
24. haftada ortalama değişiklik	0,50	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 VERXANT 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 VERXANT tedavisi ile 52. haftaya kadar korunmuştur.

PsA Çalışma 3'te randomizasyon zamanından 24. haftaya kadar hastalık progresyonu olmayan hastaların yüzdesi (mTSS'de başlangıca göre $\leq 0,5$ değişiklik olarak tanımlanır) secukinumab 150 mg, 300 mg ve plasebo için sırasıyla %80,3, %88,5 ve %73,6 olmuştur. Daha önce anti-TNF α kullanmamış ve anti-TNF α -IR hastalarda ve eşzamanlı 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 $\leq 0,5$ 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.

Fiziksel işlev ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

PsA Çalışma 2'de ve PsA Çalışma 3'te VERXANT 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-TNF α maruziyeti fark etmeksizin gözlenmiştir. PsA Çalışma 1'de benzer yanıtlar görülmüştür.

VERXANT 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 açıklayıcı 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.

Ankilozan spondilit

VERXANT’ın 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 iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmada 590 hastada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardaki 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) ve Ankilozan Spondilit Çalışması 2’de (AS Çalışma 2) hastaların sırasıyla %27,0 ve %38,8’i önceden bir anti-TNF α ajanı ile tedavi edilmiştir ve anti-TNF α ajan ile tedaviyi ya etkisizlik ya da toleranssızlık nedeniyle bırakmıştır (anti-TNF α -IR hastalar).

AS Çalışma 1’de (MEASURE 1) sırasıyla %14,8 ve %33,4’ü eşzamanlı MTX veya sulfasalazin kullanan 371 hasta değerlendirilmiştir. VERXANT’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, 16. haftada (erken kurtarma) yanıt vermemiş olan hastalar veya 24. haftadaki diğer tüm plasebo hastaları VERXANT (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 eşzamanlı MTX veya sulfasalazin kullanan 219 hasta değerlendirilmiştir. VERXANT’a 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. 16. haftada, başlangıçta plaseboya randomize edilen hastalar her ay VERXANT almak üzere yeniden randomize edilmiştir (75 mg ya da 150 mg subkutan).

Belirtiler ve semptomlar

AS Çalışma 2’de VERXANT 150 mg ile tedavi, 16. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında hastalık aktivitesi ölçümlerinde anlamlı düzelme ile sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 6).

Tablo 7 : 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	26,0	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*	25,0***
* 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 VERXANT 150 mg etki başlangıcı ASAS 20 için daha 1. haftada ve ASAS 40 için 2. haftada görülmüştür (plasebodan üstün).

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

Her iki AS çalışmasında da, VERXANT 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-TNF α kullanmamış hastalarda hem de anti-TNF α -IR hastalarında 52. haftaya kadar sürdürülmüştür. AS Çalışma 2’de ilk olarak VERXANT 150 mg’a randomize edilen 72 hastanın 61’i (%84,7) 52. haftada tedaviye devam etmekteydi. VERXANT 150 mg’a randomize edilen 72 hastanın sırasıyla 45 ve 35’inde bir ASAS 20/40 yanıtı vardı.

Spinal mobilite

VERXANT 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 VERXANT 150 mg ile tedavi edilen hastalar AS Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL) (p=0,001) ve SF-36 Fiziksel Bileşen Özeti (SF-36PCS) ile ölçüldüğünde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde düzelmeler göstermiştir. VERXANT 150 mg ile tedavi edilen hastalar ayrıca Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndekte (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) açıklayıcı sonlanma noktalarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. Bu azalmalar 52. haftaya dek korunmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Ajansı, doğumdan itibaren 6 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda ve doğumdan itibaren 2 yaşın altındaki kronik idiyopatik artritli pediyatrik hastalarda plak psoriasisite VERXANT ile çalışmaların sonuçlarını sunma mecburiyetini iptal etmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Ajansı, 6 yaştan itibaren 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda ve 2 yaştan itibaren 18 yaşın altındaki kronik idiyopatik artritli pediyatrik hastalarda plak psoriasisite VERXANT ile çalışmaların sonuçlarını sunma mecburiyetini ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Plak psoriasis

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde 300 mg'lık tek subkutan dozunun sıvı formülasyon halinde uygulanmasının ardından secukinumab, dozdan 2 ila 14 gün sonra $43,2 \pm 10,4$ µg/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 $13,7 \pm 4,8$ µg/ml ya da $27,3 \pm 9,5$ µg/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 µg/ml ve 55,2 µg/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.

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:

IgG 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 doza ve zamana bağlı 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.

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.

Psoriatik artrit

Secukinumabın psoriatik artrit hastalarında gözlenen farmakokinetik özellikleri, plak psoriasis hastalarında görülenler ile benzer olmuştur. Secukinumabın PsA hastalarındaki biyoyararlanımı, popülasyon farmakokinetiği modeline göre %85 bulunmuştur.

Ankilozan spondilit

Secukinumabın ankilozan spondilit hastalarında gözlenen farmakokinetik özellikleri, plak psoriasis hastalarında görülenler ile benzer olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Klinik çalışmalarda VERXANT uygulanan 3430 plak psoriasis hastasının toplamda 230'u 65 yaş ve üzeri ve 32'si 75 yaş ve üzeridir.

Klinik çalışmalarda VERXANT'a maruz kalan 2536 psoriatik artrit hastasından toplam 236'si 65 yaş ve üzeri, ve 25 hasta 75 yaş ve üzeridir.

Klinik çalışmalarda VERXANT'a maruz kalan 571 ankilozan spondilit hastasından toplam 24'ü 65 yaş ve üzeri ve 3 hasta 75 yaş ve üzeridir.

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 antikor olan değişmemiş VERXANT'ın renal eliminasyonunun düşük olması ve minör öneme sahip olması beklenir. IgG'ler temelde katabolizma yoluyla elimine olur ve karaciğer bozukluğunun VERXANT 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, secukinumab veya bir mürin anti-mürin IL-17A antikor ile gerçekleştirilen doku çapraz reaktivite testleri, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Secukinumab, Cynomolgus maymunu ve insan IL-17A'sına bağlandığından, güvenliliği cynomolgus maymununda çalışılmıştır. Cynomolgus maymunlarına 13 haftaya kadar subkutan uygulama ve 26 haftaya kadar intravenöz uygulama sonrasında secukinumabın herhangi bir istenmeyen etkisi görülmemiştir (farmakokinetik, farmakodinamik, immünojenisite ve immünotoksisite değerlendirmeleri dahil [örn. T hüresine bağımlı antikor yanıtı ve NK hücre aktivitesi]). 13 haftalık 150 mg/kg subkutan dozlardan sonra maymunlarda gözlenen ortalama serum konsantrasyonları, en yüksek klinik dozda psoriatik hastalarda beklenen, ortalama serum konsantrasyonunun önemli düzeyde üzerindedir. Secukinumaba antikorlar, maruz bırakılan sadece 1 hayvanda tespit edilmiştir. Secukinumab normal insan dokularına uygulandığında herhangi bir spesifik olmayan doku çapraz reaktivitesi gösterilmemiştir.

Secukinumabın karsinojen potansiyelini değerlendiren hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Cynomolgus maymunlarındaki bir embriyofetal gelişim çalışmasında, secukinumab, organojenez sırasında veya gestasyonun son dönemleri boyunca uygulandığında maternal toksisite, embriyotoksisite ya da teratojenisite göstermemiştir.

Farelerdeki fertilitate ve erken embriyonik gelişim ve prenatal ve postnatal gelişim çalışmalarında bir mürin anti-mürin IL-17A antikorunun herhangi bir istenmeyen etkisi görülmemiştir. Bu çalışmalarda kullanılan yüksek doz, IL-17A baskılanması ve aktivitesi açısından maksimum etkili dozun üzerindedir (bkz. Bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da bahsedilen tıbbi ürünler haricinde başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Sulandırılarak kullanıma hazırlandıktan sonra:

Çözelti hazırlandıktan sonra kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2°C-8°C'de 24 saat devam ettiği gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılarak kullanıma hazırlama metodu mikrobiyal kontaminasyona engel olmadığı takdirde, infüzyon çözeltisinin hemen kullanılması gerekir. Hemen kullanılmadığında, çözelti hazırlandıktan sonraki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2-8 °C'de saklayınız.

Sulandırılarak kullanıma hazırlanmış tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. bölüm 3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

VERXANT, gri kaplama kauçuk tıpalı ve beyaz flip-off bileşenli alüminyum kapaklı, 150 mg secukinumab içeren renksiz cam flakonda sunulmaktadır.

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon içeren kutu.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Tek kullanımlık flakonlar, steril enjeksiyonluk su ile sulandırılarak kullanıma hazırlanmak için 150 mg secukinumab içermektedir. Final çözelti, berrak ve renksiz ila hafif sarı olmalıdır. Liyofilize toz tamamen çözülmez ya da sıvı, gözle kolayca görülebilen partiküller içerirse, bulutlu bir görünümü olursa ya da belirgin biçimde kahverengi ise kullanmayınız. Uygulamaya yönelik ayrıntılı açıklamalar kullanma talimatında yer almaktadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi

Suryapı & Akel İş Merkezi

Rüzgarlıbahçe Mah.

Şehit Sinan Eroğlu Cad. No:6 34805

Kavacık – Beykoz / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

2017/293

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

25.04.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

28.05.2019