

Cosentyx®

M R (F)

Novartis

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mg
(Lösningen är klar och ofärgad till svagt gul)

Immunosuppressiva medel, interleukinhämmare

Aktiv substans:

Sekukinumab

ATC-kod:

L04AC10

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Cosentyx® injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 150 mg; injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mg;

Cosentyx injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 mg; injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 300 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast vid plackpsoriasis, psoriasisartrit, axial spondylartrit, hidradenitis suppurativa och juvenil idiopatisk artrit när behandling med TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-29.

Indikationer

Plackpsoriasis hos vuxna patienter

Cosentyx är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Cosentyx är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som behöver systemisk behandling.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Cosentyx är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv hidradenitis suppurativa (acne inversa) hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell systemisk HS-behandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Psoriasisartrit

Cosentyx, som monoterapi eller i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna när svaret på tidigare sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD:s) har varit otillräckligt (se avsnitt Farmakodynamik).

Axial spondylartrit (axSpA)

Ankyloserande spondylit (AS, radiografisk axial spondylartrit)

Cosentyx är indicerat för behandling av aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell behandling.

Ikke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)

Cosentyx är indicerat för behandling av aktiv icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation påvisat med förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetresonanstomografi (MRT) hos vuxna som haft ett otillräckligt svar på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Entesitrelaterad artrit (ERA)

Cosentyx, som monoterapi eller i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för behandling av aktiv entesitrelaterad artrit hos patienter 6 år och äldre som har svarat otillräckligt på eller som inte kan tolerera konventionell behandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Juvenil psoriasisartrit (JPsA)

Cosentyx, som monoterapi eller i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för behandling av aktiv juvenil psoriasisartrit

hos patienter 6 år och äldre som har svarat otillräckligt på eller som inte kan tolerera konventionell behandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Kliniskt betydelsefull aktiv infektion, t. ex. aktiv tuberkulos (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Cosentyx är avsett för användning under vägledning och överinseende av en läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av de tillstånd för vilka Cosentyx är indicerat.

Dosering

Plackpsoriasis hos vuxna patienter

Rekommenderad dos är 300 mg sekukinumab, som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av månatlig underhållsdosering. Baserat på behandlingssvaret kan en underhållsdos på 300 mg varannan vecka ge ytterligare fördelar för patienter med en kroppsvikt på 90 kg eller högre. Dosen 300 mg ges som en subkutan injektion om 300 mg eller som två subkutana injektioner om 150 mg.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (ungdomar och barn från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är baserad på kroppsvikt (tabell 1), givet som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2, 3

och 4, följt av månatlig underhållsdosering. Dosen 75 mg ges som en subkutan injektion om 75 mg. Dosen 150 mg ges som en subkutan injektion om 150 mg. Dosen 300 mg ges som en subkutan injektion om 300 mg eller som två subkutana injektioner om 150 mg.

Tabell 1 Rekommenderad dos för plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Kroppsvikt vid doseringstillfället	Rekommenderad dos
<25 kg	75 mg
25 till <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*kan ökas till 300 mg)
*Vissa patienter kan få ytterligare fördelar av den högre dosen.	

150 mg och 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och i förfylld injektionspenna är inte indicerat för att ges till pediatrika patienter med en vikt <50 kg. Cosentyx kan finnas i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Rekommenderad dos är 300 mg sekukinumab, som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av månatlig underhållsdosering. Baserat på behandlingssvaret kan underhållsdosen ökas till 300 mg varannan vecka. Dosen 300 mg ges som en subkutan injektion om 300 mg eller som två subkutana injektioner om 150 mg.

Psoriasisartrit

För patienter med samtidig måttlig till svår plackpsoriasis, se rekommendationen för plackpsoriasis för vuxna.

För patienter som inte svarat adekvat på behandling med TNF α -hämmare är rekommenderad dos 300 mg, som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av månatlig underhållsdosering. Dosen 300 mg ges som en subkutan injektion om 300 mg eller som två subkutana injektioner om 150 mg.

För övriga patienter är rekommenderad dos 150 mg, som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av månatlig underhållsdosering. Baserat på behandlingssvaret kan dosen höjas till 300 mg.

Axial spondylartrit (axSpA)

Ankyloserande spondylit (AS, radiografisk axial spondylartrit)

Rekommenderad dos är 150 mg, som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av månatlig underhållsbehandling. Baserat på behandlingssvaret kan dosen höjas till 300 mg. Dosen 300 mg ges som en subkutan injektion om 300 mg eller som två subkutana injektioner om 150 mg.

Icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)

Rekommenderad dos är 150 mg, som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av månatlig underhållsbehandling.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Entesitrelaterad artrit (ERA) och juvenil psoriasisartrit (JPsA)

Den rekommenderade dosen baseras på kroppsvikt (tabell 2) och administreras som subkutan injektion i veckorna 0, 1, 2, 3 och 4,

följt av månatlig underhållsdosering. Varje 75 mg-dos ges som en subkutan injektion på 75 mg. Varje dos på 150 mg ges som en subkutan injektion på 150 mg.

Tabell 2 Rekommenderad dos för juvenil idiopatisk artrit

Kroppsvikt vid tidpunkten för dosering	Rekommenderad dos
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

150 mg och 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och i förfylld injektionspenna är inte indicerat för att ges till pediatrika patienter med en vikt <50 kg. Cosentyx kan finnas i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Tillgängliga data tyder på att ett behandlingssvar vanligen uppnås inom 16 veckor för samtliga ovanstående indikationer. Hos patienter som inte svarat inom 16 veckor, bör behandlingsavbrott övervägas. Hos patienter som inledningsvis svarar partiellt, kan förbättring ske efter 16 veckor vid fortsatt behandling.

Särskilda populationer

Äldre patienter (från 65 år)

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Cosentyx har inte studerats hos dessa patientpopulationer. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Cosentyx hos barn under 6 år med plackpsoriasis och i kategorierna juvenil idiopatisk artrit (JIA) av ERA och JPsA har inte fastställts.

Säkerhet och effekt för Cosentyx hos barn under 18 år med andra indikationer har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Cosentyx ska administreras som subkutan injektion. Om möjligt ska hudområden med psoriasis undvikas som injektionsställe. Sprutan eller injektionspennan får inte skakas.

Efter grundlig undervisning i tekniken att ge subkutana injektioner kan patienten själv injicera Cosentyx eller få injektionen av en vårdgivare, om läkaren anser detta lämpligt. Läkaren ska emellertid säkerställa att patienten följs upp på lämpligt sätt. Patienten eller vårdgivare ska instrueras att injicera hela mängden Cosentyx enligt anvisningarna i bipacksedeln. Detaljerade anvisningar om administrering finns i bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Sekukinumab kan öka infektionsrisken. Allvarliga infektioner har observerats hos patienter som fått sekukinumab efter marknadsgodkännandet. Försiktighet ska iakttas vid övervägande att använda sekukinumab till patienter med en kronisk infektion eller anamnes på återkommande infektion.

Patienter ska uppmanas att uppsöka läkare vid tecken eller symtom som tyder på en infektion. Om en allvarlig infektion utvecklas, ska patienten övervakas noga och sekukinumab ska inte administreras förrän infektionen har avklingat.

I kliniska studier har infektioner observerats hos patienter som har fått sekukinumab (se avsnitt Biverkningar). De flesta av dessa var milda eller måttliga övre luftvägsinfektioner, såsom nasofaryngit, och föranledde inte behandlingsavbrott.

I enlighet med verkningsmekanismen för sekukinumab rapporterades icke allvarliga, mukokutana candidainfektioner oftare för sekukinumab än placebo i kliniska psoriasisstudier (3,55 per 100 patientår för sekukinumab 300 mg, jämfört med 1,00 per 100 patientår för placebo) (se avsnitt Biverkningar).

Ingen ökad mottaglighet för tuberkulos har rapporterats från kliniska studier. Sekukinumab ska emellertid inte ges till patienter med aktiv tuberkulos. Behandling mot tuberkulos ska övervägas innan sekukinumab ges till patienter med latent tuberkulos.

Inflammatorisk tarmsjukdom (inklusive Crohns sjukdom och ulcerös kolit)

Fall av nyinsjuknande i eller exacerbationer av inflammatorisk tarmsjukdom har rapporterats med sekukinumab (se avsnitt Biverkningar). Sekukinumab rekommenderas inte till patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Om en patient utvecklar tecken och symtom på inflammatorisk tarmsjukdom eller upplever en försämring av befintlig inflammatorisk tarmsjukdom, ska behandling med sekukinumab sättas ut och lämplig medicinsk behandling sättas in.

Överkänslighetsreaktioner

I kliniska studier har sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner förekommit hos patienter som fått sekukinumab. Om en anafylaktisk eller annan allvarlig allergisk reaktion uppstår, ska administreringen av sekukinumab omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Latexkänsliga personer – Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Det avtagbara nålskyddet på Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna innehåller ett derivat av naturgummilatem. Inget naturgummilatem har hittills påvisats i det avtagbara nålskyddet. Användning av Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna hos latexkänsliga personer har emellertid inte studerats och en möjlig risk för överkänslighetsreaktioner kan därför inte helt uteslutas..

Vaccinationer

Levande vaccin ska inte ges samtidigt med sekukinumab.

Patienter som får sekukinumab kan ges inaktiverade eller icke-levande vaccin under behandlingen. I en studie med vaccination med meningokockvaccin och inaktiverat influensavaccin, utvecklade ungefär lika stor andel av friska frivilliga, behandlade med 150 mg sekukinumab respektive placebo, ett adekvat immunsvär i form av en minst 4-faldig ökning av antikroppstitrar mot meningokock- och influensavaccin. Dessa data tyder på att sekukinumab inte hämmar det humoral immunsvaret av meningokock- eller influensavaccin.

Innan behandling med Cosentyx påbörjas rekommenderas att pediatrika patienter får alla åldersanpassade vaccinationer enligt de rådande riktlinjerna för immunisering.

Samtidig immunsuppressiv behandling

Säkerheten och effekten för sekukinumab i kombination med immunsuppressiva medel, inklusive biologiska läkemedel och ljusbehandling, har inte utvärderats vid psoriasis. Sekukinumab administrerades samtidigt med metotrexat (MTX), sulfasalazin och/eller kortikosteroider i artritstudier (inklusive patienter med psoriasisartrit och ankyloserande spondylit). Försiktighet ska iakttas när samtidig behandling med andra immunsuppressiva medel och sekukinumab övervägs (se även avsnitt Interaktioner).

Interaktioner

Levande vaccin ska inte ges samtidigt med sekukinumab (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Ingen interaktion observerades mellan sekukinumab och midazolam (CYP3A4-substrat) i en studie på vuxna patienter med plackpsoriasis.

Ingen interaktion observerades när sekukinumab administrerades samtidigt med metotrexat och/eller kortikosteroider i artritstudier (inklusive patienter med psoriasisartrit och axial spondylartrit).

Graviditet

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 20 veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av sekukinumab hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Cosentyx undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt om sekukinumab utsöndras i bröstmjölk.

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjölk och det är inte känt om sekukinumab absorberas systemiskt efter intag. På grund av risken

för biverkningar av sekukinumab hos det ammade spädbarnet, måste ett beslut tas huruvida amningen ska avbrytas, upp till 20 veckor efter avslutad behandling, eller behandlingen med Cosentyx ska avbrytas med hänsyn taget till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av sekukinumab på fertiliteten har inte utvärderats. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på fertiliteten.

Trafik

Cosentyx har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är övre luftvägsinfektioner (17,1 %) (oftast nasofaryngit, rinit). De flesta biverkningarna var av mild eller måttlig svårighetsgrad.

Tabell över biverkningar

Biverkningar från kliniska studier och rapporter efter marknadsgodkännandet (tabell 3) anges enligt MedDRAs organsystemklass. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för varje biverkning på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$);

vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Över 20 000 patienter har behandlats med sekukinumab i blindade och öppna kliniska studier på olika indikationer (plackpsoriasis, psoriasisartrit, axial spondylartrit, hidradenitis suppurativa och andra autoimmuna sjukdomar), vilket motsvarar en exponering om 34 908 patientår. Av dessa har över 14 000 patienter exponerats för sekukinumab under minst ett år. Säkerhetsprofilen för sekukinumab är överensstämmande för alla indikationer.

Tabell 3 Förteckning över biverkningar i kliniska studier¹⁾ och efter marknadsgodkännande

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektioner
		Oral herpes
	Mindre vanliga	
		Oral candidos
		Extern otit
		Nedre luftvägsinfektioner
		Tinea pedis
	Ingen känd frekvens	Mukokutan candidos (inklusive esofageal candidiasis)
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni

Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Ögon	Mindre vanliga	Konjunktivit
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Vanliga	Rinorré
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré
	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Inflammatorisk tarmsjukdom
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Urtikaria
		Dyshidrotiskt eksem
	Sällsynta	Exfoliativ dermatit ²⁾
		Överkänslighetsvaskulit
	Ingen känd frekvens	Pyoderma gangrenosum
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
¹⁾ Placebokontrollerade kliniska studier (fas III) hos patienter med plackpsoriasis, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och hidradenitis suppurativa exponerade för 300 mg, 150 mg, 75 mg eller placebo i upp till 12 veckor (psoriasis) eller 16 veckor (psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och hidradenitis suppurativa).		

Beskrivning av vissa biverkningar

Infektioner

Under den placebokontrollerade perioden av kliniska studier av plackpsoriasis (totalt 1 382 patienter behandlade med sekukinumab och 694 patienter behandlade med placebo i upp till 12 veckor) rapporterades infektioner hos 28,7 % av patienterna behandlade med sekukinumab jämfört med 18,9 % av patienterna behandlade med placebo. De flesta infektionerna var icke allvarliga, milda till måttliga övre luftvägsinfektioner t.ex. nasofaryngit, som inte föranledde behandlingsavbrott. I enlighet med verkningsmekanismen ökade frekvensen av candidos i slemhinnor eller hud, men fallen var av mild eller måttlig svårighetsgrad, icke allvarliga, svarade på standardbehandling och föranledde inte behandlingsavbrott. Allvarliga infektioner uppstod hos 0,14 % av patienterna behandlade med sekukinumab och hos 0,3 % av patienterna behandlade med placebo (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Under hela behandlingsperioden (totalt 3 430 patienter behandlade med sekukinumab varav flertalet behandlades i upp till 52 veckor) rapporterades infektioner hos 47,5 % av patienterna behandlade med sekukinumab (0,9 per patientårs uppföljning). Allvarliga infektioner rapporterades hos 1,2 % av patienterna behandlade med sekukinumab (0,015 per patientårs uppföljning).

I kliniska studier var infektionsfrekvensen vid psoriasisartrit och axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) jämförbar med den som observerades i psoriasisstudier.

Patienter med hidradenitis suppurativa är mer känsliga för infektioner. Under den placebokontrollerade perioden av kliniska studier av hidradenitis suppurativa (totalt 721 patienter behandlade med sekukinumab och 363 patienter behandlade med placebo i upp till 16 veckor) var infektionerna numeriskt högre jämfört med de som observerades i psoriasisstudierna (30,7 % av patienterna som behandlades med sekukinumab jämfört med 31,7 % hos patienter som behandlades med placebo). De flesta av dessa var icke allvarliga, milda eller måttliga i svårighetsgrad och krävde inte utsättning eller avbrott i behandlingen.

Neutropeni

I fas III-studier på psoriasis sågs neutropeni oftare med sekukinumab än med placebo, men de flesta fallen var milda, övergående och reversibla. Neutropeni $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE grad 3) rapporterades hos 18 av 3 430 (0,5 %) patienter behandlade med sekukinumab, vilka inte var dosberoende och utan tidsmässigt samband med infektioner i 15 av 18 fall. Det finns inga rapporterade fall av mer allvarlig neutropeni. I de 3 återstående fallen rapporterades icke allvarliga infektioner, som svarade på standardbehandling och som inte föranledde behandlingsavbrott med sekukinumab.

Förekomst av neutropeni vid psoriasisartrit, axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) och hidradenitis suppurativa var jämförbar med den vid psoriasis.

Sällsynta fall av neutropeni $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE-grad 4) har rapporterats.

Överkänslighetsreaktioner

I kliniska studier observerades urtikaria och sällsynta fall av anafylaktisk reaktion mot sekukinumab (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Immunogenicitet

I kliniska studier av psoriasis, psoriasisartrit, axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) och hidradenitis suppurativa utvecklade färre än 1 % av patienterna behandlade med sekukinumab antikroppar mot sekukinumab vid upp till 52 veckors behandling. Ungefär hälften av de antikroppar mot sekukinumab som uppstod under behandling var neutraliserande, men associerades inte med minskad effekt eller farmakokinetiska avvikelser.

Pediatrik population

Biverkningar hos pediatrika patienter från 6 år med plackpsoriasis

Säkerheten för sekukinumab bedömdes i två fas III-studier på pediatrika patienter med plackpsoriasis. Den första studien (pediatrik studie 1) var en dubbelblind, placebokontrollerad studie av 162 patienter från 6 till under 18 år med svår plackpsoriasis. Den andra studien (pediatrik studie 2) är en öppen studie av 84 patienter från 6 till under 18 år med måttlig till svår plackpsoriasis. Säkerhetsprofilen som rapporterades i dessa två studier var förenlig med säkerhetsprofilen som rapporterades hos vuxna plackpsoriasispatienter.

Biverkningar hos pediatrika patienter med JIA

Säkerheten för sekukinumab utvärderades också i en fas III-studie hos 86 patienter med juvenil idiopatisk artrit med ERA och JPsA från 2 till yngre än 18 år. Säkerhetsprofilen som rapporterades i denna studie överensstämde med säkerhetsprofilen som rapporterades hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Doser på upp till 30 mg/kg (cirka 2 000 till 3 000 mg) har givits intravenöst i kliniska studier utan dosbegränsad toxicitet. I händelse av överdosering rekommenderas att patienten övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omedelbart.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Sekukinumab är en helt human IgG1/k monoklonal antikropp, som selektivt binder till och neutraliserar det proinflammatoriska cytokinet interleukin-17A (IL-17A). Sekukinumab verkar genom att binda IL-17A och hämma dess interaktion med IL-17-receptorn, som uttrycks på olika celltyper däribland keratinocyter. Därmed hämmar sekukinumab frisättningen av proinflammatoriska cytokiner, kemokiner och mediatorer för vävnadsskada och minskar IL-17A-medierade bidrag till autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar. Kliniskt relevanta nivåer av sekukinumab når huden och reducerar lokala inflammatoriska markörer. Som en direkt följd minskar sekukinumabbehandling rodnad, tjocklek och fjällning av psoriasisplack.

IL-17A är ett naturligt förekommande cytokin, som deltar i normala inflammatoriska och immunologiska svar. IL-17A spelar en nyckelroll i patogenesen för plackpsoriasis, hidradenitis suppurativa, psoriasisartrit och axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit) och är uppreglerat i hud med lesioner, men inte i lesionsfri hud hos patienter med plackpsoriasis, samt i synovialvävnad hos patienter med psoriasisartrit. IL-17A är också uppreglerad i hidradenitis suppurativa-lesioner och ökade IL-17A-serumnivåer har observerats hos drabbade patienter. Frekvensen IL-17-producerade celler var även signifikant högre i subkondral benmärg i fasettlederna hos patienter med ankyloserande spondylit. Ökat antal IL-17A-producerande lymfocyter har också hittats hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit. Hämning av IL-17A visade sig vara effektiv vid behandling av ankyloserande spondylit, vilket sålunda fastställer nyckelrollen för detta cytokin vid axial spondylartrit.

Farmakodynamisk effekt

Serumnivåerna av totalt IL-17A (fritt och sekukinumabbundet IL-17A) ökar initialt hos patienter som får sekukinumab. Detta åtföljs av en långsam minskning på grund av minskad clearance av sekukinumabbundet IL-17A, vilket tyder på att sekukinumab selektivt fångar upp fritt IL-17A, som spelar en nyckelroll i patogenesen för plackpsoriasis.

Infiltrerande epidermala neutrofiler och olika neutrofilassocierade markörer, vilka är förhöjda vid hudlesioner hos patienter med plackpsoriasis, minskade signifikant efter en till två veckors behandling i en studie med sekukinumab.

Sekukinumab har visats sänka nivån av inflammationsmarkören C-reaktivt protein (inom en till två veckors behandling).

Klinisk effekt och säkerhet

Plackpsoriasis hos vuxna patienter

Säkerhet och effekt för sekukinumab utvärderades i fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier på patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, som var kvalificerade för ljusbehandling eller systemisk behandling [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Effekt och säkerhet för sekukinumab 150 mg och 300 mg utvärderades mot antingen placebo eller etanercept. I en studie utvärderades dessutom en regim med kronisk behandling mot en regim med vidbehovsbehandling [SCULPTURE].

Av de 2 403 patienter som deltog i de placebokontrollerade studierna var 79 % behandlingsnaiva för biologiska läkemedel, 45 % hade sviktat på icke-biologisk behandling och 8 % hade sviktat på biologisk behandling (6 % hade sviktat på TNF-hämmare och 2 % hade sviktat på anti-p40). Cirka 15 till 25 % av patienterna i fas III-studierna hade psoriasisartrit (PsA) vid studiestart.

I psoriasisstudie 1 (ERASURE) utvärderades 738 patienter. Patienterna som randomiserades till sekukinumab fick dosen 150 mg eller 300 mg vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av samma dos varje månad. I psoriasisstudie 2 (FIXTURE) utvärderades 1 306 patienter. Patienterna som randomiserades till sekukinumab fick dosen 150 mg eller 300 mg vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av samma dos varje månad. Patienterna som randomiserades till etanercept fick 50 mg två gånger per vecka i 12 veckor, följt av 50 mg varje vecka. I både studie 1 och studie 2 fick de patienter som randomiserats till att få placebo och som inte hade svarat på behandlingen vecka 12 gå över till att få sekukinumab (antingen 150 mg eller 300 mg) vecka 12, 13, 14 och 15, följt av samma dos varje månad från och med vecka 16. Alla patienter följdes i upp till 52 veckor efter den första dosen av studiebehandlingen.

I psoriasisstudie 3 (FEATURE) utvärderades 177 patienter med användning av en förfylld spruta jämfört med placebo efter 12 veckors behandling för att bedöma säkerhet, tolerabilitet och användbarhet för självadministrering av sekukinumab med den förfyllda sprutan. I psoriasisstudie 4 (JUNCTURE) utvärderades 182 patienter med användning av en förfylld injektionspenna, jämfört med placebo efter 12 veckors behandling för att bedöma säkerhet, tolerabilitet och användbarhet för självadministrering av sekukinumab med den förfyllda injektionspennan. I både studie 3

och studie 4 fick patienter som randomiserades till sekukinumab dosen 150 mg eller 300 mg vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av samma dos varje månad. Patienter randomiserades också till att få placebo vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av samma dosering varje månad.

I psoriasisstudie 5 (SCULPTURE) utvärderades 966 patienter. Alla patienter fick sekukinumab i dosen 150 mg eller 300 mg vecka 0, 1, 2, 3, 4, 8 och 12 och randomiserades sedan till att antingen få underhållsbehandling med samma dos varje månad från och med vecka 12 eller vidbehovsbehandling med samma dos. Patienter som randomiserades till vidbehovsbehandling uppnådde otillräckligt långsiktigt behandlingssvar och därför rekommenderas en fast månatlig underhållsregim.

De primära effektmåten i de placebokontrollerade och aktivt kontrollerade studierna var andelen patienter som uppnådde ett PASI 75-svar och svaret "läkt" eller "nästan läkt" enligt IGA mod 2011, jämfört med placebo vecka 12 (se tabell 4 och 5). I samtliga studier gav dosen 300 mg förbättrad läkning, särskilt i form av "läkt" eller "nästan läkt" hud enligt effektmåten PASI 90, PASI 100 och 0/1-svar enligt IGA mod 2011, med maximala effekter observerade vecka 16, varför denna dos rekommenderas.

Tabell 4 Sammanfattning av de kliniska svaren PASI 50/75/90/100 & "läkt" eller "nästan läkt" enligt IGA mod 2011 i psoriasisstudie 1, 3 och 4 (ERASURE, FEATURE och JUNCTURE)

	Vecka 12			Vecka 16		Vecka 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Studie 1							
	246	244	245	244	245	244	245

Antal patienter							
PASI 50-svar n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77 %)	207 (84,5%)
PASI 75-svar n (%)	11 (4,5 %)	174 (71,6 %)**	200 (81,6 %)**	188 (77,4 %)	211 (86,1 %)	146 (60,1 %)	182 (74,3 %)
PASI 90-svar n (%)	3 (1,2 %)	95 (39,1 %)**	145 (59,2 %)**	130 (53,5 %)	171 (69,8 %)	88 (36,2 %)	147 (60,0 %)
PASI 100-svar n (%)	2 (0,8 %)	31 (12,8 %)	70 (28,6 %)	51 (21,0 %)	102 (41,6 %)	49 (20,2 %)	96 (39,2 %)
Svaren "läkt" eller "nästan läkt" enligt I GA mod 2011 n (%)	6 (2,40 %)	125 (51,2 %)**	160 (65,3 %)**	142 (58,2 %)	180 (73,5 %)	101 (41,4 %)	148 (60,4 %)
Studie 3							
Antal patienter	59	59	58	-	-	-	-
	3 (5,1 %)	51	51	-	-	-	-

PASI 50-svar n (%)		(86,4 %)	(87,9 %)				
PASI 75-svar n (%)	0 (0,0 %)	41 (69,5 %)*	44 (75,9 %)*	-	-	-	-
PASI 90-svar n (%)	0 (0,0 %)	27 (45,8 %)	35 (60,3 %)	-	-	-	-
PASI 100-svar n (%)	0 (0,0 %)	5 (8,5 %)	25 (43,1 %)	-	-	-	-
Svaren "läkt" eller "nästan läkt" enligt I GA mod 2011 n (%)	0 (0,0 %)	31 (52,5 %)*	40 (69,0 %)*	-	-	-	-
Studie 4							
Antal patient er	61	60	60	-	-	-	-
PASI 50-svar n (%)	5 (8,2 %)	48 (80,0 %)	58 (96,7 %)	-	-	-	-
	2 (3,3 %)	43	52	-	-	-	-

PASI 75-svar n (%)		(71,7 %)*	(86,7 %)*				
PASI 90-svar n (%)	0 (0,0 %)	24 (40,0 %)	33 (55,0 %)	-	-	-	-
PASI 100-svar n (%)	0 (0,0 %)	10 (16,7 %)	16 (26,7 %)	-	-	-	-
Svaren "läkt" eller "nästan läkt" enligt I GA mod 2011 n (%)	0 (0,0 %)	32 (53,3 %)*	44 (73,3 %)*	-	-	-	-

* IGA mod 2011 är en skala med 5 kategorier: 0 = läkt, 1= nästan läkt, 2 = mild, 3 = måttlig eller 4 = svår, som visar läkarens samlade bedömning av allvarlighetsgraden av psoriasis med fokus på induration, erytem och fjällning. Framgångsrik behandling med svaren "läkt" eller "nästan läkt" innebär inga tecken på psoriasis eller normal till rosa färg på lesioner, ingen förtjockning av placket och ingen till minimal fokal fjällning.

** p-värden mot placebo och justerade för multiplicitet: $p < 0,0001$.

Tabell 5 Sammanfattning av kliniskt svar i psoriasisstudie 2 (FIXTURE)

	Vecka 12	Vecka 16	Vecka 52
--	-----------------	-----------------	-----------------

	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Antal patienter	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
PASI 50-svar (%)	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-svar (%)	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-svar (%)	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-svar (%)	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 %)
Svar "läkt" eller "nästan läkt" enligt IGA-mod	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 %)

2011 n (%)										
** p-värden mot etanercept: p=0,0250										

I ytterligare en psoriasisstudie (CLEAR) utvärderades 676 patienter. Det primära och de sekundära effektmåten uppnåddes för 300 mg sekukinumab med ett bättre PASI 90-svar vid vecka 16 (primärt effektmått), snabbare PASI 75-svar vid vecka 4 och bättre långtidssvar avseende PASI 90 vid vecka 52 jämfört med ustekinumab. Den högre effekten för sekukinumab jämfört med ustekinumab för effektmåten PASI 75/90/100 och 0/1-svar enligt IGA mod 2011 ("läkt" eller "nästan läkt" hud) observerades tidigt och kvarstod upp till vecka 52 (tabell 6).

Tabell 6 Sammanfattning av kliniskt svar i psoriasisstudie CLEAR

	Vecka 4		Vecka 16		Vecka 52	
	sekukinu mab 300 mg	ustekinu mab*	sekukinu mab 300 mg	ustekinu mab*	sekukinu mab 300 mg	ustekinu mab
Antal patienter	334	335	334	335	334	335
PASI 75-svar n (%)	166 (49,7 %)**	69 (20,6 %)	311 (93,1 %)	276 (82,4 %)	306 (91,6 %)	262 (78,2 %)
PASI 90-svar n (%)	70 (21,0 %)	18 (5,4 %)	264 (79,0 %)**	192 (57,3 %)	250 (74,9 %)***	203 (60,6 %)
PASI 100-svar n (%)	14 (4,2 %)	3 (0,9 %)	148 (44,3 %)	95 (28,4 %)	150 (44,9 %)	123 (36,7 %)

Svaren "läkt" eller "nästan läkt" enligt IG A mod 2011 n (%)	128 (38,3 %)	41 (12,2 %)	278 (83,2 %)	226 (67,5 %)	261 (78,1 %)	213 (63,6 %)
--	-----------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

* Patienter som behandlades med sekukinumab fick 300 mg vid vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av samma dos var 4:e vecka upp till vecka 52. Patienter som behandlades med ustekinumab fick 45 mg eller 90 mg vid vecka 0 och 4, därefter var 12:e vecka upp till vecka 52 (utifrån kroppsvikt enligt godkänd doseringsanvisning).

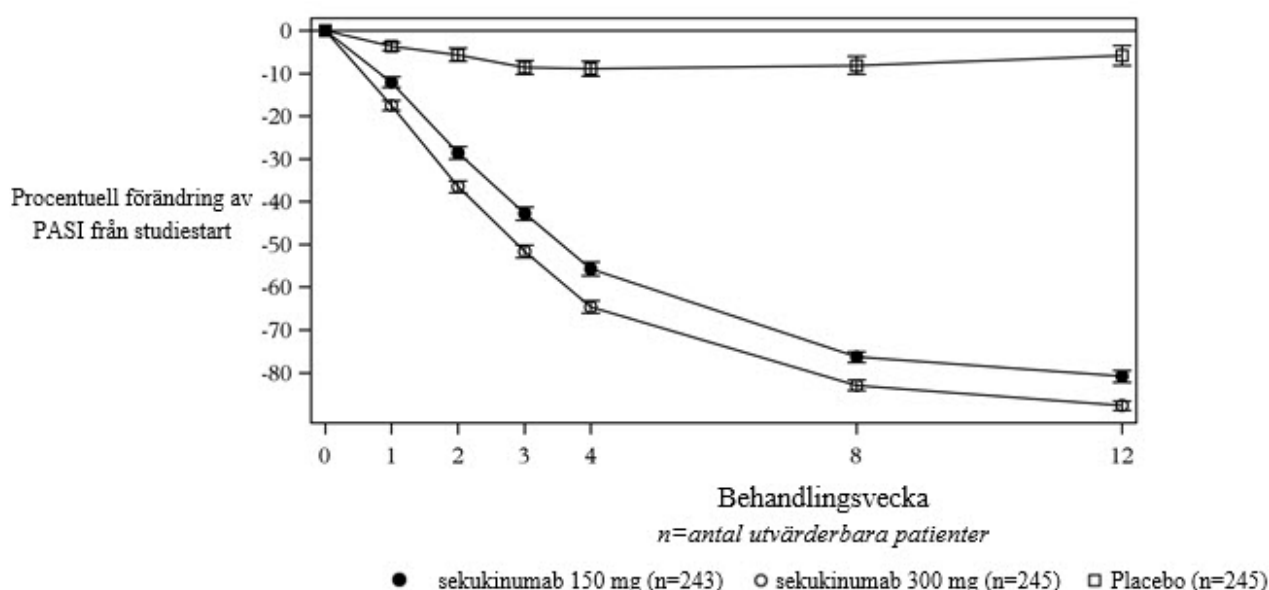
** p-värden mot ustekinumab: $p < 0,0001$ för primärt effektmått PASI 90 vid vecka 16 och sekundärt effektmått PASI 75 vid vecka 4.

*** p-värden mot ustekinumab: $p = 0,0001$ för sekundärt effektmått PASI 90 vid vecka 52.

Sekukinumab var effektivt hos patienter som var behandlingsnaiva för systemiska och biologiska läkemedel liksom hos patienter som exponerats för biologiska/TNF-hämmande läkemedel och patienter som sviktat på behandling med biologiska/TNF-hämmande läkemedel. Hos patienter med samtidig psoriasisartrit vid studiestart, var förbättring i PASI 75 jämförbar med den totala populationen med plackpsoriasis.

Sekukinumab var associerat med snabb effekt; med 50 % sänkning av genomsnittligt PASI vid vecka 3 med dosen 300 mg.

Figur 1 Tidsförlopp för procentuell förändring från studiestart av genomsnittlig PASI-poäng i studie 1 (ERASURE)



Specifika lokaliseringar/former av plackpsoriasis

I ytterligare två placebokontrollerade studier sågs förbättringar både vid nagelpsoriasis (TRANSFIGURE, 198 patienter) och palmopantar plackpsoriasis (GESTURE, 205 patienter). I TRANSFIGURE var sekukinumab bättre än placebo vid vecka 16 (46,1 % för 300 mg, 38,4 % för 150 mg och 11,7 % för placebo), vilket utvärderades som signifikant förbättring från studiestart enligt Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI %) hos patienter med måttlig till svår plackpsoriasis med nagelengagemang. I GESTURE var sekukinumab bättre än placebo vid vecka 16 (33,3 % för 300 mg, 22,1 % för 150 mg, och 1,5 % för placebo), vilket utvärderades som signifikant förbättring av 0/1-svar enligt pplGA ("läkt" eller "nästan läkt" hud) för patienter med måttlig till svår palmopantar plackpsoriasis.

En placebokontrollerad studie utvärderade 102 patienter med måttlig till svår psoriasis i hårbotten, definierad som PSSI ≥ 12 (Psoriasis Scalp Severity Index), ≥ 3 poäng enligt IGA mod 2011 avseende hårbotten enbart och ≥ 30 % av hårbottens yta

involverad. Vid vecka 12 var sekukinumab 300 mg signifikant bättre än placebo, utvärderat som signifikant förbättring jämfört med utgångsvärdet för såväl PSSI 90-svar (52,9 % mot 2,0 %) som 0 eller 1 poäng enligt IGA mod 2011 avseende hårbotten enbart (56,9 % mot 5,9 %). Förbättringen av de båda effektmåten bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen med sekukinumab upp till vecka 24.

Livskvalitets-/patientrapporterade resultat

Statistiskt signifikanta förbättringar vecka 12 (studie1-4) från studiestart påvisades i DLQI (Dermatology Life Quality Index). Genomsnittliga sänkningar (förbättringar) av DLQI från studiestart varierade från -10,4 till -11,6 med sekukinumab 300 mg, från -7,7 till -10,1 med sekukinumab 150 mg, jämfört med -1,1 till -1,9 för placebo vecka 12. Dessa förbättringar kvarstod i 52 veckor (studie 1 och 2).

Fyrtio procent av deltagarna i studie 1 och 2 fyllde i Psoriasis Symptom Diary[©]. För deltagarna som fyllde i dagboken i var och en av dessa studier visades statistiskt signifikanta förbättringar från studiestart till vecka 12 jämfört med placebo vad gäller patientrapporterade tecken och symtom i form av klåda, smärta och fjällning.

Statistiskt signifikanta förbättringar i DLQI rapporterades vid vecka 4 hos patienter som behandlades med sekukinumab jämfört med ustekinumab (CLEAR) och dessa förbättringar kvarstod i upp till 52 veckor.

Statistiskt signifikanta förbättringar i Psoriasis Symptom Diary[©] för patientrapporterade tecken och symtom på klåda, smärta och

fjällning rapporterades vid vecka 16 och vecka 52 (CLEAR) hos patienter som behandlades med sekukinumab jämfört med ustekinumab.

I studien av psoriasis i hårbotten rapporterades statistiskt signifikanta förbättringar (sänkningar) för patientrapporterade tecken och symtom på klåda, smärta och fjällning i hårbotten vid vecka 12 i förhållande till utgångsvärdet jämfört med placebo.

Dosflexibilitet för plackpsoriasis

En randomiserad, dubbelblind multicenterstudie utvärderade två underhållsdoseringsregimer (300 mg varannan vecka [Q2W] och 300 mg var fjärde vecka [Q4W]) administrerade med 150 mg förfylld spruta till 331 patienter som vägde ≥ 90 kg med måttlig till svår psoriasis. Patienterna randomiserades 1:1 enligt följande:

- sekukinumab 300 mg vid vecka 0, 1, 2, 3 och 4 följt av samma dos varannan vecka (Q2W) upp till vecka 52 (n=165).
- sekukinumab 300 mg vid vecka 0, 1, 2, 3 och 4 följt av samma dos var fjärde vecka (Q4W) upp till vecka 16 (n=166).
 - Patienter randomiserade att få sekukinumab 300 mg Q4W, som svarade på PASI 90 vid vecka 16, fortsatte att få samma doseringsregim fram till vecka 52. Patienter som randomiserades till att få sekukinumab 300 mg Q4W, som var PASI 90 icke-responders vid vecka 16, fortsatte antingen på samma doseringsregim eller omfördelades för att få sekukinumab 300 mg Q2W upp till vecka 52.

Totalt sett var effektsvarsfrekvenserna för gruppen som behandlades med regimen varannan vecka högre jämfört med gruppen som behandlades med regimen var fjärde vecka (tabell 7).

Tabell 7 Sammanfattning av kliniskt svar i dosflexibilitetsstudien för plackpsoriasis*

	Vecka 16		Vecka 52	
	sekukinumab 300 mg Q2W	sekukinumab 300 mg Q4W	sekukinumab 300 mg Q2W	sekukinumab 300 mg Q4W ¹
Antal patienter	165	166	165	83
PASI 90-svar n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
Svaren "läkt" eller "nästan läkt" enligt IGA metod 2011 n (%)	122 (74,2%) 2	109 (65,9%) 2	125 (75,9%)	46 (55,6%)

* Multipel imputation

¹ 300 mg Q4W: patienter som kontinuerligt behandlas med 300 mg Q4W oavsett PASI 90-svarsstatus vid vecka 16; 43 patienter svarade på PASI 90 vid vecka 16 och 40 patienter var icke-responders på PASI 90 vid vecka 16

** Ensidigt p-värde = 0,0003 för primärt effektmått av PASI 90 vid vecka 16

² Ej statistiskt signifikant

Hos PASI 90 icke-responders vid vecka 16, som upptitrerades till sekukinumab 300 mg Q2W, förbättrades andelen patienter med PASI 90-svar jämfört med de som stannade kvar på sekukinumab

300 mg Q4W-doseringsregimen, medan andelen patienter med IGA mod 2011 0/1-svar förblev stabila över tiden i båda behandlingsgrupperna.

Säkerhetsprofilerna för de två doseringsregimerna, Cosentyx 300 mg administrerat var fjärde vecka och Cosentyx 300 mg administrerat varannan vecka, hos patienter som vägde ≥ 90 kg var jämförbara och överensstämde med säkerhetsprofilen som rapporterats hos psoriasispatienter.

Hidradenitis suppurativa

Säkerheten och effekten av sekukinumab utvärderades hos 1 084 patienter i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier på vuxna patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa (HS) som var kandidater för systemisk biologisk behandling. Patienterna skulle ha minst fem inflammatoriska lesioner som påverkade minst två anatomiska områden vid studiestart. I HS-studie 1 (SUNSHINE) och HS-studie 2 (SUNRISE) hade 4,6 % respektive 2,8 % av patienterna Hurley grad I, 61,4 % respektive 56,7 % hade Hurley grad II och 34,0 % respektive 40,5 % hade Hurley grad III. Andelen patienter som vägde ≥ 90 kg var 54,7 % i HS-studie 1 och 50,8 % i HS-studie 2. Patienterna i dessa studier hade diagnosen måttlig till svår HS under i genomsnitt 7,3 år och 56,3 % av studiedeltagarna var kvinnor.

I HS-studie 1 och 2 hade 23,8 % respektive 23,2 % av patienterna tidigare behandlats med ett biologiskt läkemedel. 82,3 % respektive 83,6 % av patienterna hade sedan tidigare behandlats med systemisk antibiotika.

HS-studie 1 utvärderade 541 patienter och HS-studie 2 utvärderade 543 patienter, varav 12,8 % respektive 10,7 % samtidigt fick underhållsbehandling med antibiotika. I båda studierna fick patienter randomiserade till placebo eller sekukinumab, 300 mg subkutan vid vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av 300 mg varannan vecka (Q2W) eller var fjärde vecka (Q4W). Vid vecka 16 re-randomiserades placebogrupperna till att få sekukinumab 300 mg vid veckorna 16, 17, 18, 19 och 20 följt av antingen sekukinumab 300 mg Q2W eller sekukinumab 300 mg var Q4W.

Det primära effektmåttet i båda studierna (HS-studie 1 och 2) var andelen patienter som uppnådde Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50 (HiSCR50) vecka 16 jämfört med placebo. HiSCR50 är definierad som minst 50 % minskning av antalet abscesser och inflammatoriska noduli utan ökning av antalet abscesser och/eller i antalet vätskande fistlar i förhållande till utgångsvärdet. Minskning av HS-relaterad hudsmärta bedömdes som ett sekundärt effektmått med hjälp av Numerical Rating Scale (NRS) hos patienter som gick in i studierna med ett initialt basvärde på 3 eller högre (poolade data från HS-studie 1 och 2).

I HS-studie 1 och 2 uppnådde en högre andel patienter, som behandlades med sekukinumab 300 mg (Q2W) ett HiSCR50-svar med en minskning av antalet abscesser och inflammatoriska noduli (AN) jämfört med placebo vid vecka 16. I HS-studie 2 var en skillnad i HiSCR50-svar och antal AN också observerad med sekukinumab 300 mg doserat Q4W. Patienter i HS studie 1 som fick sekukinumab 300 mg Q2W samt patienter i studie 2 som fick 300 mg sekukinumab Q4W upplevde ett färre antal patienter skov jämfört med placebo upp till vecka 16. En högre andel patienter som behandlades med sekukinumab 300 mg Q2W (poolade data)

upplevde en kliniskt relevant minskning av HS-relaterad hudsmärta jämfört med placebo vid vecka 16 (tabell 8).

Tabell 8 Kliniskt svar i HS-studie 1 och HS-studie 2 vid vecka 16¹

	HS-studie 1			HS-studie 2		
	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
Antal patienter randomis erade	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, n (%)	61 (33,7)	75 (41,8)	82 (45,0*)	57 (31,2)	83 (46,1*)	76 (42,3*)
AN-antal, genomsn ittlig % förändrin g från utgångsv ärdet	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Skov, n (%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
	Poolade data (HS-studie 1 and HS-studie 2)					
	Placebo		300 mg Q4W	300 mg Q2W		
Antal patienter med NRS ≥3 vid studiestar t	251		252	266		

≥30 % minskning i hudsmärta (NRS30-svar), n (%)	58 (23,0)	84 (33,5)	97 (36,6*)
¹ Multipel imputation implementerades för att hantera saknade data n: Avrundat genomsnittligt antal försökspersoner med svar vid 100 imputationer *Statistiskt signifikant jämfört med placebo baserat på den fördefinierade hierarkin med totalt alfa=0,05 AN: Bölder och inflammatoriska knölar; HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; NRS: Numerisk värderingsskala			

I båda studierna sågs tid till effekt av sekukinumab så tidigt som vecka 2, effekten ökade progressivt till vecka 16 och bibehölls upp till vecka 52.

Förbättringar sågs för de primära och viktigare sekundära effektmåten hos HS-patienter oavsett tidigare eller samtidig antibiotikabehandling.

HiSCR50-svaren förbättrades vid vecka 16 hos både biologiskt naiva och biologiskt exponerade patienter.

Den hälsorelaterade livskvaliteten var förbättrad vid vecka 16 i relation till utgångsvärdet och jämfört med placebo, mätt med Dermatology Life Quality Index.

Psoriasisartrit

Säkerhet och effekt för sekukinumab har undersökts i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier hos 1 999 patienter med aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna och ≥ 3 ömma leder) trots behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kortikosteroider eller sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel. Patienter med olika subtyper av psoriasisartrit inkluderades i studierna, såsom polyartikulär artrit utan tecken på reumatiska noduli, spondylit med perifer artrit, asymmetrisk perifer artrit, patienter med påverkan på distala interfalangler eller arthrites mutilans. Patienterna i dessa studier hade haft psoriasisartrit i minst 5 år. Majoriteten av patienterna hade även aktiva psoriasislesioner i huden eller dokumenterad anamnes på psoriasis. Över 61 % av patienterna hade entesiter och över 42 % hade daktylitter vid studiestart. Primärt effektmått för alla studierna var ACR20-svar enligt American College of Rheumatology (ACR). I psoriasisartritstudie 1 (PsA-studie 1) och psoriasisartritstudie 2 (PsA-studie 2) avsåg det primära effektmåttet vecka 24. I psoriasisartritstudie 3 (PsA-studie 3) avsåg det primära effektmåttet vecka 16 och det huvudsakliga sekundära effektmåttet, förändring från studiestart av modifierat Total Sharp Score (mTSS), avsåg vecka 24.

I PsA-studie 1, 2 och 3 hade 29 %, 35 % respektive 30 % av patienterna tidigare behandlats med en TNF α -hämmare, men avbrutit behandlingen på grund av otillräcklig effekt eller intolerans (inadekvat respons, TNF α -IR).

I PsA-studie 1 (FUTURE 1) utvärderades 606 patienter, av vilka 60,7 % samtidigt behandlades med metotrexat. De patienter som

randomiserades till sekukinumab fick 10 mg/kg intravenöst vecka 0, 2 och 4, följt av antingen 75 mg eller 150 mg subkutant en gång i månaden från vecka 8. De patienter som randomiserades till placebo och som inte svarade på behandling vid vecka 16 fick övergå till behandling med sekukinumab (75 mg eller 150 mg subkutant) en gång i månaden från vecka 16, och övriga placebopatienter från vecka 24.

I PsA-studie 2 (FUTURE 2) utvärderades 397 patienter, av vilka 46,6 % samtidigt behandlades med metotrexat. De patienter som randomiserades till sekukinumab fick 75 mg, 150 mg eller 300 mg subkutant vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av samma dos en gång i månaden. De patienter som randomiserades till placebo och som inte svarade på behandling vid vecka 16 fick övergå till behandling med sekukinumab (150 mg eller 300 mg subkutant) en gång i månaden från vecka 16. Patienter som randomiserats till placebo och som svarade på behandling vid vecka 16 fick övergå till behandling med sekukinumab (150 mg eller 300 mg subkutant) en gång i månaden från vecka 24.

I PsA-studie 3 (FUTURE 5) utvärderades 996 patienter, av vilka 50,1 % samtidigt behandlades med metotrexat. Patienterna randomiserades till sekukinumab 150 mg, 300 mg eller placebo subkutant vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av samma dos en gång i månaden, eller sekukinumab 150 mg som injektion en gång i månaden (utan laddningsdos). De patienter som randomiserades till placebo och som inte svarade på behandling vid vecka 16 fick övergå till behandling med sekukinumab (150 mg eller 300 mg subkutant) en gång i månaden från vecka 16. Patienter som

randomiserats till placebo och som svarade på behandling vid vecka 16 fick övergå till behandling med sekukinumab (150 mg eller 300 mg subkutan) en gång i månaden från vecka 24.

Klinisk effekt

Behandling med sekukinumab resulterade i signifikant minskad sjukdomsaktivitet vid vecka 16 och 24, jämfört med placebo (se tabell 9).

Tabell 9 Kliniskt svar i PsA-studie 2 och PsA-studie 3 vid vecka 16 och vecka 24

	PsA-studie 2			PsA-studie 3		
	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	Placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
Antal randomiserade patienter	98	100	100	332	220	222
ACR20-svar n (%)						
Vecka 16	18 (18,4 %)	60 (60,0 % ^{***})	57 (57,0 % ^{***})	91 ^Δ (27,4 %)	122 ^Δ (55,5 % ^{***})	139 ^Δ (62,6 % ^{***})
Vecka 24	15 ^Δ (15,3 %)	51 ^Δ (51,0 % ^{***})	54 ^Δ (54,0 % ^{***})	78 (23,5 %)	117 (53,2 % ^{***})	141 (63,5 % ^{***})
ACR50-svar n (%)						

Vecka 16	6 (6,1 %)	37 (37,0 % ^{***})	35 (35,0 % ^{***})	27 (8,1 %)	79 (35,9 % [*])	88 (39,6 % [*])
Vecka 24	7 (7,1 %)	35 (35,0 %)	35 (35,0 % ^{**})	29 (8,7 %)	86 (39,1 % ^{***})	97 (43,7 % ^{***})
ACR70-svar n (%)						
Vecka 16	2 (2,0 %)	17 (17,0 % ^{**})	15 (15,0 % ^{**})	14 (4,2 %)	40 (18,2 % ^{***})	45 (20,3 % ^{***})
Vecka 24	1 (1,0 %)	21 (21,0 % ^{**})	20 (20,0 % ^{**})	13 (3,9 %)	53 (24,1 % ^{***})	57 (25,7 % ^{***})
DAS28-CRP						
Vecka 16	-0,50	-1,45 ^{***}	-1,51 ^{***}	-0,63	-1,29 [*]	-1,49 [*]
Vecka 24	-0,96	-1,58 ^{**}	-1,61 ^{**}	-0,84	-1,57 ^{***}	-1,68 ^{***}
Antal patienter med psoriasis-lesioner ≥3 % av kroppsytan (BSA) vid studiestart	43 (43,9 %)	58 (58,0 %)	41 (41,0 %)	162 (48,8 %)	125 (56,8 %)	110 (49,5 %)

PASI 75-svar n (%)						
Vecka 16	3 (7,0 %)	33 (56,9 %***)	27 (65,9 %***)	20 (12,3 %)	75 (60,0 %*)	77 (70,0 %*)
Vecka 24	7 (16,3 %)	28 (48,3 %**)	26 (63,4 %***)	29 (17,9 %)	80 (64,0 %***)	78 (70,9 %***)
PASI 90-svar n (%)						
Vecka 16	3 (7,0 %)	22 (37,9 %***)	18 (43,9 %***)	15 (9,3 %)	46 (36,8 %*)	59 (53,6 %*)
Vecka 24	4 (9,3 %)	19 (32,8 %**)	20 (48,8 %***)	19 (11,7 %)	51 (40,8 %***)	60 (54,5 %***)
Utläkta daktylite r n (%) †						
Vecka 16	10 (37 %)	21 (65,6 %*)	26 (56,5 %)	40 (32,3 %)	46 (57,5 %*)	54 (65,9 %*)
Vecka 24	4 (14,8 %)	16 (50,0 %**)	26 (56,5 %**)	42 (33,9 %)	51 (63,8 %***)	52 (63,4 %***)
Utläkta entesiter n (%) ‡						

Vecka 16	17 (26,2 %)	32 (50,0 % ^{**})	32 (57,1 % ^{***})	68 (35,4 %)	77 (54,6 % [*])	78 (55,7 % [*])
Vecka 24	14 (21,5 %)	27 (42,2 % [*])	27 (48,2 % ^{**})	66 (34,4 %)	77 (54,6 % ^{***})	86 (61,4 % ^{***})

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; mot placebo

Alla p-värden har justerats avseende multiplicitet baserat på en fördefinierad hierarki vid vecka 24 för PsA-studie 2, med undantag av ACR70, daktylit och entesit, vilka var explorativa effektmått och samtliga effektmått vid vecka 16.

Alla p-värden har justerats avseende multiplicitet baserat på en fördefinierad hierarki vid vecka 16 för PsA-studie 3, med undantag av ACR70 som var ett explorativt effektmått och samtliga effektmått vid vecka 24.

Non-responder-imputation har använts vid avsaknad av ett värde för binärt effektmått.

ACR: American College of Rheumatology; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DAS: Disease Activity Score; BSA: Body Surface Area

^ΔPrimärt effektmått

¹Sekukinumab 150 mg eller 300 mg s.c. vecka 0, 1, 2, 3 och 4 följt av samma dos en gång i månaden

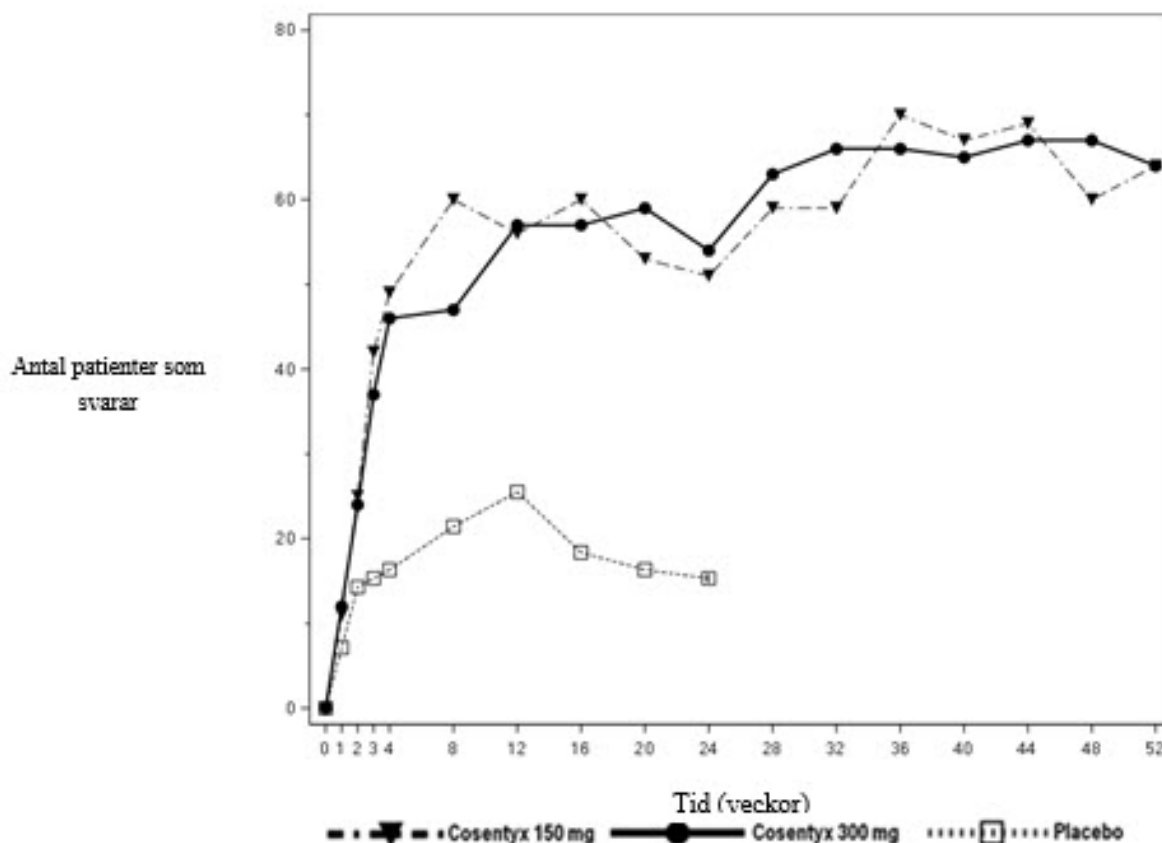
†Hos patienter med daktylit vid studiestart (n=27, 32 och 46 för PsA-studie 2 och n=124, 80 och 82 för PsA-studie 3)

‡Hos patienter med entesit vid studiestart (n=65, 64 och 56 för PsA-studie 2 och n=192, 141 och 140 för PsA-studie 3)

Effekten av sekukinumab uppmättes redan vecka 2. En statistiskt signifikant skillnad avseende ACR20, jämfört med placebo sågs vecka 3.

Andelen patienter som uppnådde ACR20-svar vid respektive besök visas i figur 2.

Figur 2 ACR20-svar i PsA-studie 2 över tid upp till vecka 52



För de primära och de viktigaste sekundära effektmått sågs jämförbara svar oavsett samtidig behandling med metotrexat eller inte. I PsA-studie 2 hade sekukinumabbehandlade patienter som samtidigt fick metotrexat ett högre ACR20-svar vid vecka 24 (47,7 % och 54,4 % för 150 mg respektive 300 mg, jämfört med placebo 20,0 %) och ett högre ACR50-svar (31,8 % och 38,6 % för 150 mg respektive 300 mg, jämfört med placebo 8,0 %).

Sekukinumabbehandlade patienter utan samtidig behandling med metotrexat hade ett högre ACR20-svar (53,6 % och 53,6 % för 150 mg respektive 300 mg, jämfört med placebo 10,4 %) och ett högre ACR50-svar (37,5 % och 32,1 % för 150 mg respektive 300 mg, jämfört med placebo 6,3 %).

I PsA-studie 2 hade både patienter naiva för behandling med TNF α -hämmare och TNF α -IR-patienter som behandlades med sekukinumab hade ett signifikant högre ACR20-svar vid vecka 24, jämfört med placebo, där något högre svar sågs i gruppen patienter naiva för behandling med TNF α -hämmare (TNF α -naiva: 64 % och 58 % för 150 mg respektive 300 mg, jämfört med placebo 15,9 %; TNF α -IR: 30 % och 46 % för 150 mg respektive 300 mg, jämfört med placebo 14,3 %). I gruppen TNF α -IR-patienter visade endast dosen 300 mg ett signifikant högre ACR20-svar, jämfört med placebo ($p < 0,05$), och var den dos som visade klinisk betydelsefull effekt avseende flera sekundära effektmått, jämfört med 150 mg. Förbättring med ett PASI 75-svar uppmättes i båda subgrupperna och dosen 300 mg visade en statistiskt signifikant effekt hos TNF α -IR-patienter.

Förbättring sågs för alla komponenter av ACR-svarskriterierna, även patienternas egen smärtbedömning. Andelen patienter i PsA-studie 2 som uppnådde svar enligt modifierad Psoriatic Arthritits Response Criteria (PsARC) var högre hos de sekukinumabbehandlade patienterna vid vecka 24 (59,0 % och 61,0 % för 150 mg respektive 300 mg), jämfört med placebo (26,5 %).

I PsA-studie 1 och 2 kvarstod effekten upp till vecka 104. Av de 200 patienterna i PsA-studie 2, som initialt randomiserades till sekukinumab 150 mg eller 300 mg, stod 178 patienter (89 %) fortfarande kvar på behandling vid vecka 52. Av de 100 patienterna som randomiserades till sekukinumab 150 mg

uppnådde 64, 39 respektive 20 patienter ACR20/50/70-svar. Av de 100 patienterna som randomiserades till sekukinumab 300 mg uppnådde 64, 44 respektive 24 patienter ACR20/50/70-svar.

Radiografisk effekt

I PsA-studie 3 undersöktes hämning av progression av strukturella skador radiografiskt och uttrycktes som förändring av modifierad Total Sharp Score (mTSS) och dess komponenter Erosion Score (erosion, ES) och Joint Space Narrowing score (minskad ledspalt, JSN). Händer, handleder och fötter röntgades vid studiestart, vecka 16 och/eller vecka 24 och poängsattes separat av minst två bedömare som var blindade för behandlingsgrupp och besökstillfälle. Sekukinumab 150 mg och 300 mg ledde till signifikant hämning av progressionshastigheten för perifer leddskada i jämförelse med placebo, mätt som förändring av mTSS från studiestart till vecka 24 (tabell 10).

Hämning av progression av strukturella skador undersöktes även i PsA-studie 1 vid vecka 24 och vecka 52, jämfört med studiestart. Data för vecka 24 redovisas i tabell 10.

Tabell 10 Förändring av mTSS vid psoriasisartrit

	PsA-studie 3			PsA-studie 1	
	Placebo n=296	sekukinumab 150 mg 1 n=213	sekukinumab 300 mg 1 n=217	Placebo n=179	sekukinumab 150 mg 2 n=185
Totalpoäng					
Studiestart	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)

(standarda vvikelse)					
Genomsnit tlig förändring vid vecka 24	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 baserat på nominellt men ej justerat p-värde ¹Sekukinumab 150 mg eller 300 mg s.c. vecka, 1, 2, 3, och 4 följt av samma dos en gång i månaden ²10 mg/kg vecka 0, 2 och 4 följt av subkutana doser om 75 mg eller 150 mg					

I PsA-studie 1 kvarstod hämning av strukturell skada vid sekukinumabbehandling upp till vecka 52.

I PsA-studie 3 var andelen patienter utan sjukdomsprogression (definierat som förändring av mTSS från studiestart med $\leq 0,5$ poäng) från randomisering till vecka 24 80,3 % för sekukinumab 150 mg, 88,5 % för sekukinumab 300 mg och 73,6 % för placebo. Hämning av strukturell skada sågs hos patienter som var TNF α -naiva och TNF α -IR och oavsett om patienterna samtidigt behandlades med metotrexat eller inte.

Andelen patienter utan sjukdomsprogression i PsA-studie 1 (definierat som förändring av mTSS från studiestart med $\leq 0,5$ poäng) från randomisering till vecka 24 var 82,3 % i gruppen som fick sekukinumab 10 mg/kg intravenöst som laddningsdos följt av 150 mg som subkutan underhållsdos; och 75,7 % i gruppen som fick placebo. Andelen patienter utan sjukdomsprogression från vecka 24 till vecka 52 var 85,7 % för gruppen som fick

sekukinumab 10 mg/kg intravenöst som laddningsdos följt av 150 mg som subkutan underhållsdos och 86,8 % för gruppen som fick placebo följt av 75 mg eller 150 mg som subkutan underhållsdos var fjärde vecka från vecka 16 eller vecka 24.

Axiala manifestationer vid PsA

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (MAXIMISE) utvärderade effekten av sekukinumab hos 485 PsA-patienter med axiala manifestationer som var naiva för biologisk behandling och som svarat otillräckligt på NSAID. Den primära utfallsvariabeln på minst 20 % förbättring i kriterierna från Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS 20) vid vecka 12 uppfylldes. Behandling med sekukinumab 300 mg och 150 mg jämfört med placebo resulterade också i större förbättring av tecken och symtom (inklusive minskning i ryggsmärta från studiestart) och förbättrad fysisk funktion (se tabell 11).

Tabell 11 Kliniskt svar i MAXIMISE-studien vid vecka 12

	Placebo (n=164)	150 mg (n=157)	300 mg (n=164)
ASAS 20-svar, % (95 % CI)	31,2 (24,6; 38,7)	66,3 (58,4; 73,3)*	62,9 (55,2; 70,0)*
ASAS 40-svar, % (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)**
Ryggsmärta, VAS (95 % CI)	-13,6 (-17,2; -10,0)	-28,5 (-32,2; -24,8)**	-26,5 (-30,1; -22,9)**

Fysisk funktion, HAQ-DI (95 % CI)	-0,155 (-0,224; -0,086)	-0,330 (-0,401; -0,259)**	-0,389 (-0,458; -0,320)**
* $p < 0,0001$; jämfört med placebo med användning av multipel imputation. ** Jämförelse mot placebo justerades inte för multiplicitet. ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VAS: Visual Analog Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index.			

Förbättring av ASAS 20 och ASAS 40 för båda sekukinumabdoserna observerades vid vecka 4 och bibehölls upp till 52 veckor.

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

I PsA-studie 2 och 3 uppvisade patienterna som behandlades med sekukinumab 150 mg ($p=0,0555$ och $p<0,0001$) och 300 mg ($p=0,0040$ och $p<0,0001$) förbättrad fysisk funktion enligt Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) vid vecka 24 respektive vecka 16, jämfört med patienter som fick placebo. Förbättring av HAQ-DI uppmättes oavsett tidigare behandling med TNF α -hämmare. Motsvarande resultat sågs i PsA-studie 1.

Sekukinumabbehandlade patienter rapporterade signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet enligt SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) ($p<0,001$). Statistiskt signifikanta förbättringar visades även för explorativa effektmått enligt FACIT-Fatigue för 150 mg och 300 mg, jämfört med placebo (7,97 respektive 5,97 mot 1,63) och dessa förbättringar kvarstod upp till vecka 104 i PsA-studie 2.

Motsvarande resultat sågs i PsA-studie 1 och effekten kvarstod upp till vecka 52.

Axial spondylartrit (axSpA)

Ankyloserande spondylit (AS)/Radiografisk axial spondylartrit

Säkerhet och effekt för sekukinumab undersöktes i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier hos 816 patienter med aktiv ankyloserande spondylit med ett Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) på ≥ 4 , trots behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kortikosteroider eller sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel. Tiden till diagnos av AS var i ankyloserande spondylitstudie 1 och 2 (AS-studie 1 och 2) i median 2,7 respektive 5,8 år. I båda studierna var det primära effektmåttet minst 20 % förbättring vid vecka 16 enligt ASAS 20-kriterierna (Assessment of SpondyloArthritis International Society).

I ankyloserande spondylitstudie 1, 2 och 3 (AS-studie 1, 2 och 3) hade 27,0 %, 38,8 % respektive 23,5 % av patienterna med ankyloserande spondylit tidigare behandlats med en TNF α -hämmare, men avbrutit behandlingen på grund av otillräcklig effekt eller intolerans (inadekvat respons, TNF α -IR).

I AS-studie 1 (MEASURE 1) utvärderades 371 patienter, av vilka 14,8 % samtidigt behandlades med metotrexat och 33,4 % med sulfasalazin. De patienter som randomiserades till sekukinumab fick 10 mg/kg intravenöst vecka 0, 2 och 4, följt av antingen 75 mg eller 150 mg subkutan en gång i månaden från vecka 8. De patienter som randomiserades till placebo och som inte svarade på behandling vid vecka 16 fick övergå till behandling med sekukinumab (75 mg eller 150 mg subkutan) en gång i

månaden från vecka 16, och övriga placebopatienter från vecka 24.

I AS-studie 2 (MEASURE 2) utvärderades 219 patienter, av vilka 11,9 % fick samtidig behandling med metotrexat och 14,2 % med sulfasalazin. De patienter som randomiserades till sekukinumab fick 75 mg eller 150 mg subkutant vecka 0, 1, 2, 3 och 4, följt av samma dos en gång i månaden. De patienter som randomiserades till placebo och inte svarade på behandling vid vecka 16 fick övergå till behandling med sekukinumab (75 mg eller 150 mg subkutant) en gång i månaden.

I AS-studie 3 (MEASURE 3) utvärderades 226 patienter, av vilka 13,3 % fick samtidig behandling med metotrexat och 23,5 % med sulfasalazin. De patienter som randomiserades till sekukinumab fick 10 mg/kg intravenöst vecka 0, 2 och 4, följt av antingen 150 mg eller 300 mg subkutant en gång i månaden. Vid vecka 16 randomiserades åter de patienter som randomiserats till placebo vid behandlingsstart till att få sekukinumab (antingen 150 mg eller 300 mg subkutant) varje månad. Det primära effektmåttet var ASAS 20 vid vecka 16. Patienterna var blindade avseende behandlingsregimen fram till vecka 52 och studien fortsatte till vecka 156.

Klinisk effekt:

I AS-studie 2 resulterade behandling med sekukinumab 150 mg i minskad sjukdomsaktivitet vid vecka 16, jämfört med placebo (se tabell 12).

Tabell 12 Kliniskt svar i AS-studie 2 vid vecka 16

	Placebo	75 mg	150 mg
--	----------------	--------------	---------------

Resultat (p-värde mot placebo)	(n=74)	(n=73)	(n=72)
ASAS 20-svar, %	28,4	41,1	61,1***
ASAS 40-svar, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (kvot post-BSL/BSL)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS partiell remission, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP uttalad förbättring	4,1	15,1*	25,0***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; mot placebo

Alla p-värden har justerats avseende multiplicitet baserat på en fördefinierad hierarki, med undantag av BASDAI 50 och ASDAS-CRP.

Non-responder imputation (NRI) har använts vid avsaknad av ett värde för binärt effektmått.

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; hsCRP: högkänsligt C-reaktivt protein; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BSL: baseline (studiestart)

Effekten av sekukinumab 150 mg uppmättes redan vecka 1 avseende ASAS 20 och vecka 2 avseende ASAS 40 (bättre än placebo) i AS-studie 2.

ASAS 20-svar var vid vecka 16 högre hos både TNF α -naiva patienter (68,2 % mot 31,1 %; $p < 0,05$) och TNF α IR-patienter (50,0 % mot 24,1 %; $p < 0,05$) för sekukinumab 150 mg, jämfört med placebo.

I AS-studie 1 och 2 uppvisade sekukinumabbehandlade patienter (150 mg i AS-studie 2 och båda regimerna i AS-studie 1) signifikanta förbättringar avseende klinisk effekt vid vecka 16, med jämförbar bibehållen effekt vid vecka 52 hos både TNF α -naiva och TNF α -IR-patienter. Av de 72 patienter som initialt randomiserades till sekukinumab 150 mg i AS-studie 2 stod 61 patienter (84,7 %) kvar på behandling vid vecka 52. Av de 72 patienter som randomiserades till sekukinumab 150 mg uppnådde 45 patienter ett ASAS 20-svar och 35 patienter ett ASAS 40-svar.

I AS-studie 3 uppvisade patienter som behandlades med sekukinumab (150 mg och 300 mg) förbättringar avseende tecken och symtom och hade jämförbara effektsvar oavsett dos, som var överlägsen placebo vid vecka 16 för det primära effektmåttet (ASAS 20). Sammantaget var effektsvaret för 300 mg-gruppen genomgående högre jämfört med 150 mg-gruppen för de sekundära effektmåtten. Under den blindade perioden var ASAS 20- och ASAS 40-svaren 69,7 % och 47,6 % för 150 mg respektive 74,3 % och 57,4 % för 300 mg vid vecka 52. ASAS 20- och ASAS 40-svaren bibehölls upp till vecka 156 (69,5 % och 47,6 % för 150 mg respektive 74,8 % och 55,6 % för 300 mg). Större svarsfrekvenser som gynnade 300 mg observerades också för ASAS-partiell remission (ASAS PR) -respons vid vecka 16 och bibehölls upp till vecka 156. Större skillnader i svarsfrekvens, som

gynnade 300 mg över 150 mg, observerades hos anti-TNF α -IR-patienter (n=36) jämfört med anti-TNF α -naiva patienter (n=114).

Rörlighet i ryggraden:

Patienter som behandlades med sekukinumab 150 mg uppvisade förbättringar avseende rörlighet i ryggraden, mätt som förändring enligt BASMI från studiestart till vecka 16, både i AS-studie 1 (-0,40 jämfört med -0,12 för placebo, p=0,0114) och AS-studie 2 (-0,51 jämfört med -0,22 för placebo, p=0,0533). Dessa förbättringar kvarstod upp till vecka 52.

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet:

I AS-studie 1 och 2 uppvisade patienter som behandlades med sekukinumab 150 mg förbättringar avseende hälsorelaterad livskvalitet, enligt ASQoL (p=0,001) och SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (p<0,001). Patienter som behandlades med sekukinumab 150 mg visade även statistiskt signifikanta förbättringar, jämfört med placebo, avseende explorativa effektmått såsom fysisk funktion enligt BASFI (-2,15 mot -0,68) och sjukdomsrelaterad trötthet enligt FACIT-Fatigue (8,10 mot 3,30). Förbättringarna kvarstod upp till vecka 52.

Icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)

Säkerheten och effekten av sekukinumab utvärderades hos 555 patienter i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (PREVENT), bestående av en 2-årig huvudstudie och en 2-årig förlängningsstudie, hos patienter med aktiv icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA) som uppfyller Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) klassifikationskriterier för axial spondylartrit (axSpA) utan

radiografiska tecken på förändringar i sakroiliakalederna som skulle uppfylla de modifierade New York-kriterierna för ankyloserande spondylit (AS). Deltagande patienter hade aktiv sjukdom, definierad som Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, (BASDAI) ≥ 4 , en visuell analog skala (VAS) för total ryggsmärta på ≥ 40 (på en skala 0-100 mm) trots nuvarande eller tidigare behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och ökat C-reaktivt protein (CRP) och/eller tecken på sakroilit vid magnetresonanstomografi (MRT). Patienter i denna studie hade en axSpA-diagnos i medelvärde 2,1 till 3,0 år och 54 % av deltagarna i studien var kvinnor.

I PREVENT-studien hade 9,7 % av patienterna tidigare behandlats med ett anti-TNF α -läkemedel och satt ut anti-TNF α -läkemedlet antingen på grund av brist på effekt eller intolerans (anti-TNF α -IR-patienter).

I PREVENT-studien använde 9,9 % respektive 14,8 % av patienterna samtidigt MTX eller sulfasalazin. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna antingen placebo eller sekukinumab under 52 veckor. Patienter som randomiserats till sekukinumab fick 150 mg subkutant vid veckorna 0, 1, 2, 3 och 4 följt av samma dos varje månad eller en månatlig injektion av sekukinumab 150 mg. Det primära utfallsmåttet var minst 40 % förbättring av Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS 40) vid vecka 16 hos anti-TNF α -naiva patienter.

Klinisk effekt:

I PREVENT-studien resulterade behandling med sekukinumab 150 mg i betydande förbättringar i måtten på sjukdomsaktivitet jämfört med placebo vid vecka 16. Dessa mått inkluderar ASAS 40,

ASAS 5/6, BASDAI, BASDAI 50, högkänsligt CRP (hsCRP), ASAS 20 och ASAS partiell remission jämfört med placebo (tabell 13). Svaren bibehölls fram till vecka 52.

Tabell 13 Kliniskt svar i PREVENT-studien vid vecka 16

Resultat (p-värde mot placebo)	Placebo	150 mg¹
Antalet randomiserade anti-TNFα-naiva patienter	171	164
ASAS 40-svar, %	29,2	41,5*
Totalt antal randomiserade patienter	186	185
ASAS 40-svar, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, genomsnittlig LS-förändring från poäng vid studiestart	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP, (kvot post-BSL/BSL)	0,91	0,64*
ASAS 20-svar, %	45,7	56,8*
ASAS partiell remission, %	7,0	21,6*
*p<0,05 mot placebo Alla p-värden har justerats avseende multiplicitet baserat på en fördefinierad hierarki.		

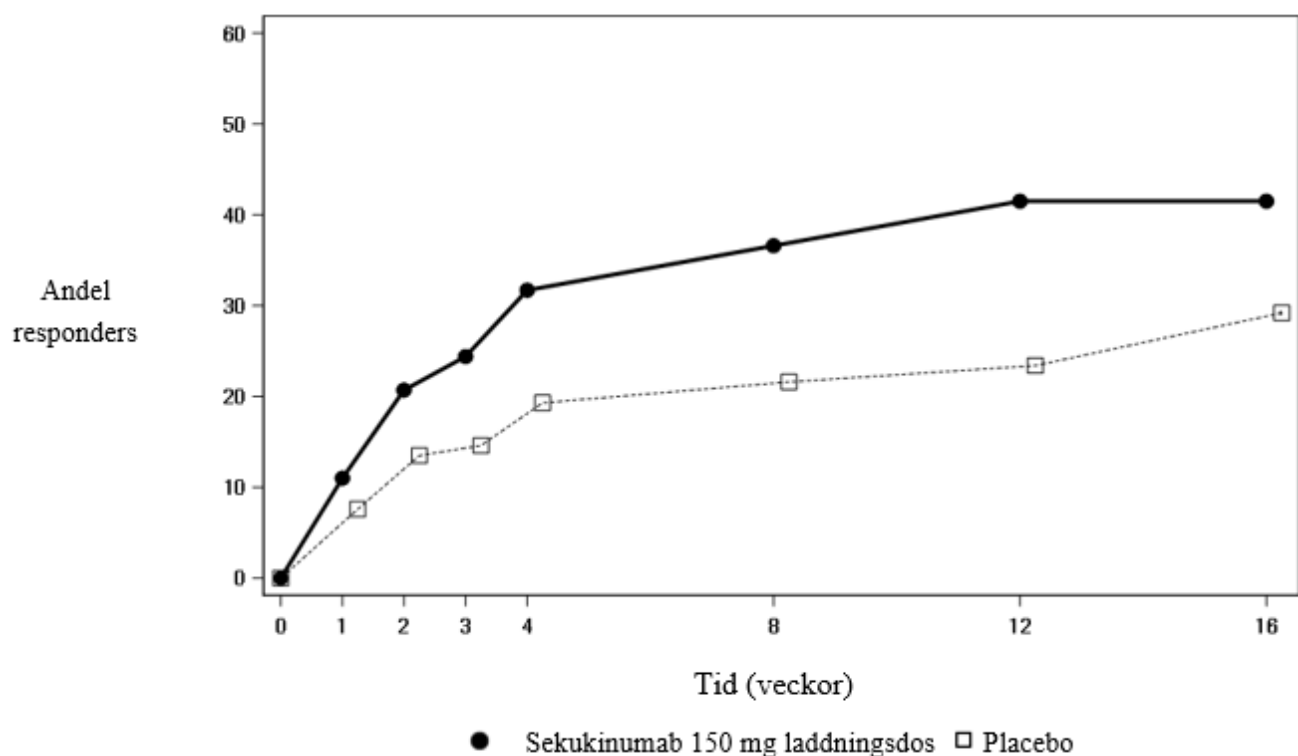
Non responder imputation (NRI) har använts vid avsaknad av ett värde för binärt effektmått.

¹sekukinumab 150 mg s.c. vid veckorna 0, 1, 2, 3 och 4 följt av samma dos varje månad.

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; hsCRP: högkänsligt C-reaktivt protein; BSL: baseline (studiestart); LS: Minsta kvadrat(-metoden).

Effekten av sekukinumab 150 mg uppmättes så tidigt som vecka 3 för ASAS 40 hos anti-TNF α -naiva patienter (överlägsen placebo) i PREVENT-studien. Procentandelen patienter som uppnådde ett ASAS 40-svar hos anti-TNF α -naiva patienter per besök visas i figur 3.

Figur 3 ASAS 40-svar hos anti-TNF α -naiva patienter i PREVENT-studien över tid fram till vecka 16



ASAS 40-svar förbättrades också vid vecka 16 hos anti-TNF α -IR-patienter för sekukinumab 150 mg jämfört med placebo.

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet:

Patienter behandlade med sekukinumab 150 mg uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar efter vecka 16 jämfört med placebobehandlade patienter i fysisk funktion som bedömdes med BASFI (vecka 16: -1,75 mot -1,01; $p < 0,05$). Patienter behandlade med sekukinumab rapporterade signifikanta förbättringar jämfört med placebobehandlade patienter efter vecka 16 i hälsorelaterad livskvalitet mätt med ASQoL (medeländring enligt LS: vecka 16: -3,45 mot -1,84; $p < 0,05$) och SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (medeländring enligt LS: vecka 16: 5,71 mot 2,93; $p < 0,05$). Dessa förbättringar bibehölls fram till vecka 52.

Rörlighet i ryggraden:

Rörlighet i ryggraden utvärderades med BASMI fram till vecka 16. Numeriskt större förbättringar visades hos patienter som behandlades med sekukinumab jämfört med placebobehandlade patienter vid veckorna 4, 8, 12 och 16.

Hämning av inflammation konstaterad med magnetresonanstomografi (MRT):

Tecken på inflammation bedömdes med MRT vid studiestart och vecka 16 och uttrycktes som förändring från studiestart i Berlin-sakroiliakaledödempöäng för sakroiliakalederna och ASSpiMRI-a-poäng och Berlin-rygggradspoäng för ryggraden. Hämning av inflammatoriska tecken i både sakroiliakaleder och ryggraden observerades hos patienter behandlade med sekukinumab. Genomsnittlig förändring från studiestart i

Berlin-sakroiliakaledödempöäng var -1,68 för patienter som behandlades med sekukinumab 150 mg (n=180) mot -0,39 för placebobehandlade patienter (n=174) ($p < 0,05$).

Pediatriisk population

Plackpsoriasis hos pediatriiska patienter

Sekukinumab har visat sig förbättra tecken och symtom och hälsorelaterad livskvalitet hos barn 6 år och äldre med plackpsoriasis (se tabellerna 15 och 17).

Svår plackpsoriasis

Säkerheten och effekten av sekukinumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebo- och etanerceptkontrollerad fas III-studie hos barn från 6 till <18 års ålder med svår plackpsoriasis, definierat av en PASI-poäng ≥ 20 , en IGA mod 2011-poäng på 4 och BSA-engagemang på ≥ 10 %, som behövde systemisk behandling. Ungefär 43 % av patienterna hade tidigare exponerats för fototerapi, 53 % för konventionell systemisk behandling, 3 % för biologiska läkemedel, och 9 % hade samtidig psoriasisartrit.

Den pediatriiska psoriasisstudien 1 utvärderade 162 patienter som randomiserades för att få låg dos sekukinumab (75 mg vid kroppsvikt <50 kg eller 150 mg vid kroppsvikt ≥ 50 kg), hög dos sekukinumab (75 mg vid kroppsvikt <25 kg, 150 mg vid kroppsvikt mellan ≥ 25 kg och <50 kg, eller 300 mg vid kroppsvikt ≥ 50 kg), eller placebo vid vecka 0, 1, 2, 3 och 4 följt av samma dos var fjärde vecka, eller etanercept. Patienter randomiserade till

etanercept fick 0,8 mg/kg varje vecka (upp till maximalt 50 mg). Patientfördelning efter vikt och ålder vid randomisering beskrivs i tabell 14.

Tabell 14 Patientfördelning efter vikt och ålder i pediatrik psoriasisstudie 1

Randomiseringsstrata	Beskrivning	Sekukinumab låg dos n=40	Sekukinumab hög dos n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Totalt n=162
Ålder	6-<12 år	8	9	10	10	37
	≥12-<18 år	32	31	31	31	125
Vikt	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥25-<50 kg	17	15	17	16	65
	≥50 kg	21	22	21	21	85

Patienter som randomiserades till att få placebo, som var icke-responders vid vecka 12 fick byta till sekukinumab, antingen låga eller höga dosgruppen (dos baserad på kroppsviktsgrupp) och erhöll studieläkemedel vid vecka 12, 13, 14, och 15, följt av samma dos var fjärde vecka med början vid vecka 16. De båda primära effektmått var andelen patienter som uppnådde ett PASI 75-svar och IGA mod 2011-svar "läkt" eller "nästan läkt" (0 eller 1) vid vecka 12.

Under den placebokontrollerade 12-veckorsperioden var effekten av både den låga och den höga dosen av sekukinumab jämförbar

för de båda effektmåten. Uppskattningarna av oddskvoten till förmån för båda sekukinumabdoserna var statistiskt signifikanta för både PASI 75 och IGA mod 2011 0 eller 1-svar.

Alla patienter följdes för effekt och säkerhet under 52 veckor efter den första dosen. Andelen patienter som uppnådde de primära effektmåten PASI 75 och IGA mod 2011 "läkt" eller "nästan läkt" (0 eller 1)-svar visade separering mellan behandlingsgrupperna med sekukinumab och placebo vid det första besöket efter behandlingsstart vid vecka 4, skillnaden blev mer framträdande vid vecka 12. Svaret bibehölls under hela 52-veckorsperioden (se tabell 15). Förbättringen av PASI 50, 90, 100-svar och livskvalitetsindex, Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) 0 eller 1-poäng bibehölls också under hela 52-veckorsperioden.

Dessutom var PASI 75, IGA 0 eller 1, PASI 90 vid vecka 12 och 52 för både låg- och högdosgrupperna av sekukinumab högre än för patienter som behandlades med etanercept (se tabell 15).

Bortom vecka 12 var effekten av både den låga och den höga dos en av sekukinumab jämförbar även om effekten av den höga dosen var högre för patienter ≥ 50 kg. Säkerhetsprofilerna för låg dos och hög dos var jämförbara och överensstämde med säkerhetsprofilen hos vuxna.

Tabell 15 Sammanfattning av kliniskt svar vid svår pediatrik psoriasis vid vecka 12 och 52 (pediatrik psoriasisstudie 1)*

Svarskriterium	Behandlingsjämförelse	"test"	"kontroll"		p-värde
----------------	-----------------------	--------	------------	--	---------

	“test” mot “kontroll”	n**/m (%)	n**/m (%)	Uppskattning oddskv ot (95 % CI)	
Vid vecka 12***					
PASI 75	sekukinum	32/40	6/41	25,78	<0,0001
	ab låg dos	(80,0)	(14,6)	(7,08;	
	mot place	31/40	6/41	114,66)	<0,0001
	bo	(77,5)	(14,6)	22,65	
	sekukinum	32/40	26/41	(6,31;	
	ab hög do	(80,0)	(63,4)	98,93)	
	s mot plac	31/40	26/41	2,25 (0,73;	
	ebo	(77,5)	(63,4)	7,38)	
IGA 0/1	sekukinum			1,92 (0,64;	
	ab låg dos			6,07)	
	mot				
	etanercept				
	sekukinum				
	ab hög do				
	s mot				
	etanercept				
IGA 0/1	sekukinum	28/40	2/41 (4,9)	51,77	<0,0001
	ab låg dos	(70,0)		(10,02;	
	mot place	24/40	2/41 (4,9)	538,64)	<0,0001
	bo	(60,0)		32,52	
	sekukinum	28/40	14/41	(6,48;	
	ab hög do	(70,0)	(34,1)	329,52)	
	s mot plac	24/40	14/41	4,49 (1,60;	
	ebo	(60,0)	(34,1)	13,42)	
IGA 0/1	sekukinum			2,86 (1,05;	
	ab låg dos			8,13)	

	mot etanercept sekukinum ab hög do s mot etanercept				
PASI 90	sekukinum	29/40	1/41 (2,4)	133,67	<0,0001
	ab låg dos	(72,5)		(16,83;	
	mot place	27/40	1/41 (2,4)	6395,22)	<0,0001
	bo	(67,5)		102,86	
	sekukinum	29/40	12/41	(13,22;	
	ab hög do	(72,5)	(29,3)	4850,13)	
	s mot plac	27/40	12/41	7,03 (2,34;	
	ebo	(67,5)	(29,3)	23,19)	
	sekukinum			5,32 (1,82;	
	ab låg dos			16,75)	
	mot				
	etanercept				
Vid vecka 52					
PASI 75	sekukinum	35/40	28/41	3,12 (0,91;	
	ab låg dos	(87,5)	(68,3)	12,52)	
	mot	35/40	28/41	3,09 (0,90;	
	etanercept	(87,5)	(68,3)	12,39)	
	sekukinum				
	ab hög do				
	s mot				
	etanercept				

IGA 0/1	sekukinumab låg dos mot etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	sekukinumab hög dos mot etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	sekukinumab låg dos mot etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	sekukinumab hög dos mot etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	

* icke-responderimputation användes för att hantera saknade värden

** n är antalet responders, m = antalet patienter som kan utvärderas

*** utökat besöksfönster vid vecka 12

Oddsquot, 95 % konfidensintervall och p-värde kommer från en exakt logistisk regressionsmodell med behandlingsgrupp, kroppsviktsskategorier resp. ålderskategorier vid behandlingsstart som faktorer

En högre andel pediatrika patienter som behandlades med sekukinumab rapporterade förbättring i hälsorelaterad livskvalitet mätt med en CDLQI-poäng på 0 eller 1 jämfört med placebo vid vecka 12 (låg dos 44,7 %, hög dos 50 %, placebo 15 %). Under tiden fram till och med vecka 52 var båda dosgrupperna för

sekukinumab numeriskt högre än etanerceptgruppen (låg dos 60,6 %, hög dos 66,7 %, etanercept 44,4 %).

Måttlig till svår plackpsoriasis

Sekukinumab förutsågs vara effektivt för behandling av pediatrika patienter med måttlig plackpsoriasis baserat på det visade sambandet mellan effekt och exponeringsrespons hos vuxna patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, och likheten i sjukdomsförloppet, patofysiologi och läkemedelseffekt hos vuxna och pediatrika patienter med samma exponeringsnivåer.

Säkerheten och effekten av sekukinumab utvärderades dessutom i en öppen, tvåarmad, parallellgrupp, multicenter fas III-studie hos barn från 6 till <18 års ålder med måttlig till svår plackpsoriasis, enligt definitionen av en PASI-poäng ≥ 12 , en IGA mod 2011-poäng på ≥ 3 , och BSA-engagemang på ≥ 10 %, som behöver systemisk behandling.

Den pediatrika psoriasisstudien 2 utvärderade 84 patienter som randomiserades för att få låg dos sekukinumab (75 mg för kroppsvikt <50 kg eller 150 mg för kroppsvikt ≥ 50 kg) eller hög dos sekukinumab (75 mg för kroppsvikt <25 kg, 150 mg för kroppsvikt mellan ≥ 25 kg och <50 kg, eller 300 mg för kroppsvikt ≥ 50 kg) vid vecka 0, 1, 2, 3 och 4 följt av samma dos var fjärde vecka. Patientfördelning efter vikt och ålder vid randomisering beskrivs i tabell 16.

Tabell 16 Patientfördelning efter vikt och ålder i pediatrik psoriasisstudie 2

Undergrupp r	Beskrivning	Sekukinuma b	Sekukinuma b	Totalt n=84
-----------------	-------------	-----------------	-----------------	----------------

		låg dos n=42	hög dos n=42	
Ålder	6-<12 år	17	16	33
	≥12-<18 år	25	26	51
Vikt	<25 kg	4	4	8
	≥25-<50 kg	13	12	25
	≥50 kg	25	26	51

De båda primära effektmåttan var andelen patienter som uppnådde ett PASI 75-svar och IGA mod 2011 "läkt" eller "nästan läkt" (0 eller 1)-svar vid vecka 12.

Effekten av både den låga och den höga dosen av sekukinumab var jämförbar och visade statistisk och kliniskt meningsfull förbättring jämfört med historiskt placebo för de båda primära effektmåttan. Den uppskattade posteriorsannolikheten för en positiv behandlingseffekt var 100 %.

Patienterna följdes för effekt under en period av 52 veckor efter första administrering. Effekt (definierat som PASI 75-svar och IGA mod 2011 "läkt" eller "nästan läkt" [0 eller 1]) observerades redan vid det första besöket efter behandlingsstart vid vecka 2 och andelen patienter som uppnådde ett PASI 75-svar och IGA mod 2011 "läkt" eller "nästan läkt" (0 eller 1) ökade upp till vecka 24 och bibehölls till vecka 52. Förbättring av PASI 90 och PASI 100-svar observerades också vid vecka 12, och ökade upp till vecka 24 och bibehölls till vecka 52 (se tabell 17).

Säkerhetsprofilerna för den låga dosen och den höga dosen var jämförbara och överensstämde med säkerhetsprofilen hos vuxna.

Tabell 17 Sammanfattning av kliniskt svar vid måttlig till svår psoriasis vid vecka 12 och 52 (pediatrisk psoriasisstudie 2)*

	Vecka 12		Vecka 52	
	Sekukinuma b låg dos	Sekukinuma b hög dos	Sekukinuma b låg dos	Sekukinuma b hög dos
Antal patienter	42	42	42	42
PASI 75-svar n (%)	39 (92,9 %)	39 (92,9 %)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
IGA mod 2011 "läkt" eller "nästan läkt"-svar n (%)	33 (78,6 %)	35 (83,3 %)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
PASI 90-svar n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
PASI 100-svar n (%)	25 (59,5 %)	23 (54,8 %)	22 (52,4%)	29 (69,0%)
* icke-responderimputation användes för att hantera saknade värden				

Dessa resultat i en pediatrisk population med måttlig till svår plackpsoriasis bekräftade de prediktiva antagandena baserat på förhållandet mellan effekt och exponering hos vuxna patienter, som nämnts ovan.

I gruppen med låg dos uppnådde 50 % och 70,7 % av patienterna en CDLQI 0 eller 1-poäng vid vecka 12 respektive 52. I gruppen

med hög dos uppnådde 61,9 % och 70,3 % en CDLQI 0 eller 1-poäng vid vecka 12 respektive 52.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Entesitrelaterad artrit (ERA) och juvenil psoriasisartrit (JPsA)

Effekten och säkerheten för sekukinumab utvärderades hos 86 patienter i en 3-delad, dubbelblind, placebokontrollerad, händelsestyrd, randomiserad fas III-studie hos patienter 2 till <18 år med aktiv ERA eller JPsA, som diagnostiserats baserat på de modifierade International League of Associations for Rheumatology (ILAR) JIA-klassificeringskriterierna. Studien bestod av en öppen del (del 1) där alla patienter fick sekukinumab fram till vecka 12.

Patienter som visade ett JIA ACR 30-svar vid vecka 12 gick in i den dubbelblinda del 2-fasen och randomiserades 1:1 för att fortsätta behandlingen med sekukinumab eller för att påbörja behandling med placebo (randomiserad utsättning) fram till vecka 104 eller tills ett skov inträffade. Patienter som fick skov gick sedan in i öppen behandling med sekukinumab fram till vecka 104 (del 3).

Undergrupperna av JIA-patienter vid studiestart var: 60,5 % ERA och 39,5 % JPsA, som antingen hade otillräckligt svar eller var intoleranta mot ≥ 1 sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) och ≥ 1 icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Vid studiestart rapporterades MTX-användning för 65,1 % av patienterna; (63,5 % [33/52] av ERA-patienter och 67,6 % [23/34] av JPsA-patienter). Det var 12 av 52 ERA-patienter som samtidigt behandlades med sulfasalazin (23,1 %). Patienter med en kroppsvikt vid studiestart <50 kg (n=30) fick en dos på 75 mg och patienter med en kroppsvikt ≥ 50 kg (n=56) fick en dos på 150 mg. Ålder vid studiestart varierade från 2 till 17 år, med 3 patienter mellan 2 och <6 år, 22 patienter 6 till <12 år och

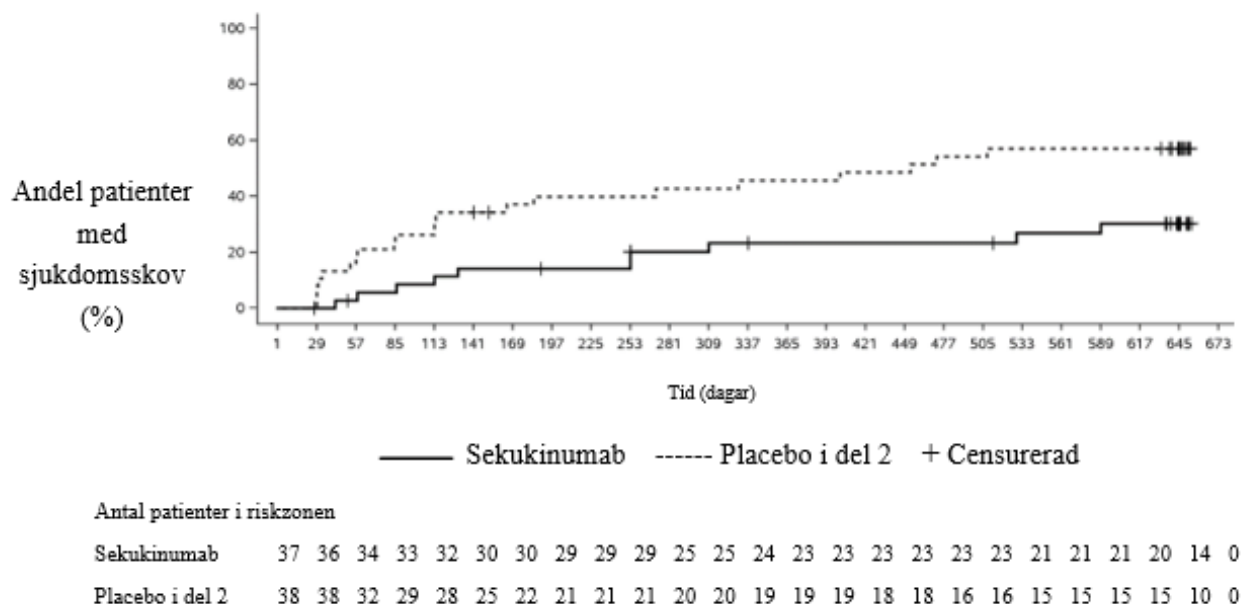
61 patienter 12 till <18 år. Vid studiestart var Juvenil Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27 15,1 (SD: 7,1).

Det primära effektmåttet var tid för att utveckla skov under den randomiserade utsättningsperioden (del 2). Sjukdomsskov definierades som en ≥ 30 % försämring i minst tre av de sex JIA ACR-responskriterierna och ≥ 30 % förbättring i högst ett av de sex JIA ACR-svarskriterierna och minst två aktiva leder.

I slutet av del 1 visade 75 av 86 (87,2 %) patienter ett JIA ACR 30-svar och gick in i del 2.

Studien uppnådde sitt primära effektmått genom att påvisa en statistiskt signifikant förlängning av tiden till att utveckla sjukdomsskov hos patienter som behandlades med sekukinumab jämfört med placebo i del 2. Risken för skov minskade med 72 % för patienter som fick sekukinumab jämfört med patienter som fick placebo i del 2 (Hazard ratio=0,28; 95 % CI: 0,13 till 0,63; $p<0,001$) (figur 4 och tabell 18). Under del 2 upplevde totalt 21 patienter i placebogrupperna ett skov (11 JPsA och 10 ERA) jämfört med 10 patienter i sekukinumabgruppen (4 JPsA och 6 ERA).

Figur 4 Kaplan-Meier-uppskattningar av tiden till sjukdomsskov i del 2



Tabell 18 Överlevnadsanalys av tid till sjukdomsskov – del 2

	Sekukinumab (N=37)	Placebo i del 2 (N=38)
Antal skov i slutet av del 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Kaplan-Meier-uppskattningar:		
Median, i dagar (95 % CI)	NC (NC; NC)	453,0 (114,0; NC)
Skovfri takt vid 6 månader (95 % CI)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Skovfri takt vid 12 månader (95 % CI)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Skovfri takt vid 18 månader (95 % CI)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard ratio till placebo: Uppskattning (95 % CI)	0,28 (0,13; 0,63)	
	<0,001**	

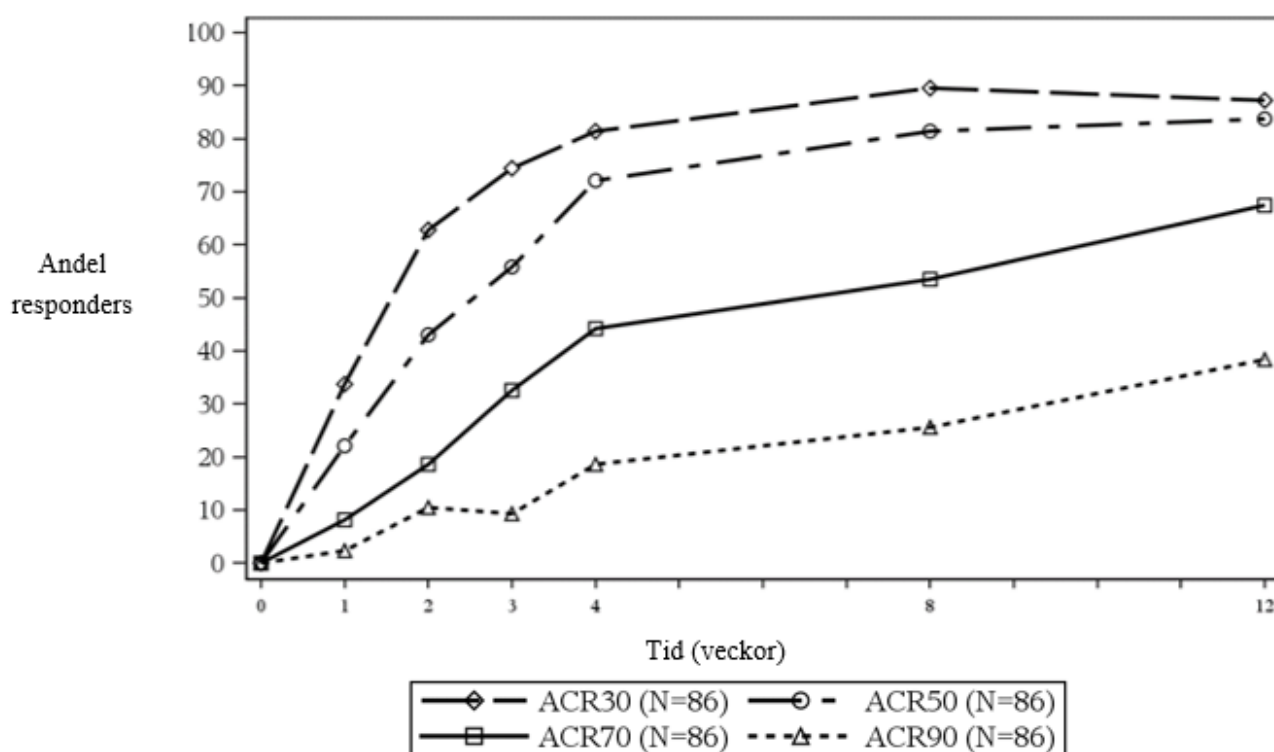
Stratifierat log-rank test p-värde

Analys utfördes på alla randomiserade patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet i del 2.

Sekukinumab: alla patienter som inte tog placebo. Placebo i del 2: alla patienter som fick placebo i del 2 och sekukinumab under andra perioder. NC = Ej beräkningsbar. ** = Statistiskt signifikant på ensidig signifikansnivå 0,025.

I den öppna del 1 fick alla patienter sekukinumab fram till vecka 12. Vid vecka 12 svarade 83,7 %, 67,4 % och 38,4 % av barnen på JIA ACR 50, 70 respektive 90 (figur 5). Effekten av sekukinumab inträdde så tidigt som i vecka 1. Vid vecka 12 var JADAS-27-poängen 4,64 (SD: 4,73) och den genomsnittliga minskningen från studiestart i JADAS-27 var -10,487 (SD: 7,23).

Figur 5 JIA ACR 30/50/70/90-svar för försökspersoner upp till vecka 12 i del 1*



*imputation av icke-responders användes för att hantera saknade värden

Uppgifterna i åldersgruppen 2 till <6 år var ofullständiga på grund av det låga antalet patienter under 6 år som ingick i studien.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Cosentyx för pediatrika patienter med plackpsoriasis i åldern 0 till under 6 år och för pediatrika patienter med kronisk idiopatisk artrit i åldern 0 till under 2 år (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

De flesta farmakokinetiska egenskaper som observerades hos patienter med plackpsoriasis, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit var likartade.

Absorption

Efter en subkutan dos på 300 mg, lösning, uppnåddes maximal serumkoncentration av sekukinumab på $43,2 \pm 10,4$ µg/ml, 2 till 14 dagar efter dosering hos friska frivilliga.

Efter en subkutan engångsdos på antingen 150 mg eller 300 mg till patienter med plackpsoriasis uppnåddes maximal serumkoncentration av sekukinumab på $13,7 \pm 4,8$ µg/ml respektive $27,3 \pm 9,5$ µg/ml, 5 till 6 dagar efter dosering baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Efter initial dosering en gång i veckan under den första månaden var tiden till maximal koncentration 31 till 34 dagar baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Baserat på simulerade data var maximal koncentration vid steady-state ($C_{max, ss}$) efter subkutan administrering av 150 mg eller 300 mg 27,6 µg/ml respektive 55,2 µg/ml.

Populationsfarmakokinetisk analys tyder på att steady-state uppnås efter 20 veckor vid dosering en gång i månaden.

Jämfört med exponering efter en engångsdos visade en populationsfarmakokinetisk analys att patienter uppvisade en 2-faldig ökning av maximal serumkoncentration och AUC efter upprepad månatlig underhållsdosering.

Populationsfarmakokinetisk analys visade att sekukinumab absorberades med en genomsnittlig absolut biologisk tillgänglighet på 73 % hos patienter med plackpsoriasis. I alla studier sammantagna beräknades den absoluta biotillgängligheten till mellan 60 och 77 %.

Biotillgängligheten av sekukinumab hos PsA-patienter var 85% baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen.

Efter en subkutan injektion om 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta hos patienter med plackpsoriasis, liknade den systemiska exponeringen för sekukinumab den som observerades tidigare med två injektioner om 150 mg.

Efter subkutan administrering av 300 mg vid vecka 0, 1, 2, 3 och 4 följt av 300 mg varannan vecka, var den genomsnittliga $\pm$ SD steady state-dalkoncentrationen av sekukinumab vid vecka 16

cirka $55,1 \pm 26,7$ µg/ml och $58,1 \pm 30,1$ µg/ml i HS-studie 1 respektive HS-studie 2.

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym under den terminala fasen (V_z) efter enstaka intravenös administrering var mellan 7,10 och 8,60 liter hos patienter med plackpsoriasis, vilket tyder på att sekukinumab genomgår begränsad distribution till perifera delar.

Metabolism

Eliminering av IgG sker huvudsakligen via intracellulär katabolism efter vätskefas- eller receptormedierad endocytos.

Eliminering

Genomsnittlig systemisk clearance (CL) efter enstaka intravenös administrering till patienter med plackpsoriasis var mellan 0,13 och 0,36 l/dag. I en populationsfarmakokinetisk analys var genomsnittlig systemisk clearance (CL) 0,19 l/dag hos patienter med plackpsoriasis. CL påverkades inte av kön. Clearance var oberoende av dos och tid.

Genomsnittlig halveringstid i eliminationsfasen, beräknad från en populationsfarmakokinetisk analys, var 27 dagar hos patienter med plackpsoriasis och varierade vid intravenös administrering mellan 18 och 46 dagar i psoriasisstudierna.

I en populationsfarmakokinetisk analys var den genomsnittliga systemiska CL 0,26 l/dag efter subkutan administrering av 300 mg

vid vecka 0, 1, 2, 3 och 4 följt av 300 mg varannan vecka till patienter med hidradenitis suppurativa.

Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering, beräknad från populationsfarmakokinetisk analys, var 23 dagar hos patienter med hidradenitis suppurativa.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för en- och flergångsdoser av sekukinumab hos patienter med plackpsoriasis fastställdes i flera studier med intravenösa doser från 1x 0,3 mg/kg till 3x 10 mg/kg och med subkutana doser från 1x 25 mg till flera doser på 300 mg. Exponeringen var proportionell till dosen för alla dosregimer.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys med ett begränsat antal äldre patienter (n=71 $\geq$ 65 år och n=7 $\geq$ 75 år) var clearance jämförbar hos äldre patienter och patienter under 65 år.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns inga tillgängliga farmakokinetiska data för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Renal eliminering av oförändrat sekukinumab, en IgG-monoklonal antikropp, förväntas vara låg och av mindre betydelse. IgG elimineras huvudsakligen via katabolism och nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka clearance av sekukinumab.

Effekten av kroppsvikt på farmakokinetiken

Sekukinumabs clearance och distributionsvolym ökar med ökad kroppsvikt.

Pediatriisk population

Plackpsoriasis

I en poolad analys av de två pediatriiska studierna fick patienter med måttlig till svår plackpsoriasis (6 till yngre än 18 år) sekukinumab vid den rekommenderade doseringsplanen för pediatriiska patienter. Vid vecka 24 hade patienter som vägde ≥ 25 och < 50 kg en steady-statekoncentration med ett medelvärde $\pm$ SD på $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=24$) efter 75 mg sekukinumab och patienter som vägde ≥ 50 kg hade en steady-statekoncentration med ett medelvärde $\pm$ SD på $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=36$) efter 150 mg sekukinumab. Steady-statekoncentrationen i medelvärde $\pm$ SD hos patienter som vägde < 25 kg ($n=8$) var $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ vid vecka 24 efter en 75 mg-dos.

Juvenil idiopatisk artrit

I en pediatriisk studie fick ERA- och JPsA-patienter (2 till yngre än 18 år) sekukinumab med den rekommenderade pediatriiska doseringen. Vid vecka 24 hade patienter som vägde < 50 kg respektive vägde ≥ 50 kg en genomsnittlig $\pm$ SD dalkoncentration vid steady-state på $25,2 \pm 5,45$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=10$) respektive $27,9 \pm 9,57$ $\mu\text{g/ml}$ ($n=19$).

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende, säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och reproduktionseffekter eller vävnadskorsreaktivitet visade inte några särskilda risker för människa (vuxna eller barn).

Djurstudier har inte utförts för att utvärdera sekukinumabs karcinogena risk.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 150 mg sekukinumab i 1 ml.

Cosentyx 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 300 mg sekukinumab i 2 ml.

Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld

injektionspenna

En förfylld injektionspenna innehåller 150 mg sekukinumab i 1 ml.

Cosentyx 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld

injektionspenna

En förfylld injektionspenna innehåller 300 mg sekukinumab i 2 ml.

Sekukinumab är en rekombinant, helt human, monoklonal antikropp som framställs i äggceller från kinesisk hamster.

Förteckning över hjälpämnen

Trehalosdihydrat

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

Metionin

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Sekukinumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

The use of amino acids/peptides/proteins has been considered to result in an insignificant environmental impact.

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

It is expected that any administered monoclonal antibody is completely metabolized and absorbed in the body. Any medicinal product that reaches water streams *via* spills during an application or after disposal of the unused drug, is expected to be very rapidly degraded and mineralized to CO₂ by microbial activity.

References

- EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. London, 01 June 2006.
- Environmental classification of pharmaceuticals at (www.fass.se)
- - Guidance for pharmaceutical companies 2012

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Cosentyx kan vid behov förvaras i rumstemperatur vid högst 30 °C vid ett tillfälle i upp till 4 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning, tillhandahålls i förfyllda engångssprutor för individuell användning. Sprutan ska tas ut ur kylskåpet 20 minuter före injicering för att uppnå rumstemperatur.

Cosentyx 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Cosentyx 300 mg injektionsvätska, lösning, tillhandahålls i förfyllda engångssprutor för individuell användning. Sprutan ska tas ut ur kylskåpet 30-45 minuter före injicering för att uppnå rumstemperatur.

Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Cosentyx 150 mg injektionsvätska, lösning, tillhandahålls i förfyllda engångsinjektionspennor för individuell användning.

Injektionspennan ska tas ut ur kylskåpet 20 minuter före injicering för att uppnå rumstemperatur.

Cosentyx 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Cosentyx 300 mg injektionsvätska, lösning, tillhandahålls i förfyllda engångsinjektionspennor för individuell användning.

Injektionspennan ska tas ut ur kylskåpet 30-45 minuter före injicering för att uppnå rumstemperatur.

Före användning rekommenderas en visuell inspektion av den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan. Vätskan ska vara klar. Färgen kan variera från ofärgad till svagt gul. Eventuellt syns en liten luftbubbla, vilket är normalt. Använd inte om vätskan innehåller lätt synliga partiklar, är grumlig eller tydligt brun. Detaljerade anvisningar om administrering återfinns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska)

Lösningen är klar och ofärgad till svagt gul.

Förpackningsinformation

COSENTYX®

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 150 mg

Lösningen är klar och ofärgad till svagt gul.

2 styck förfylld injektionspenna, 11733:25, (F)

1 styck förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

6 styck förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mg Lösningen är klar och ofärgad till svagt gul

2 styck förfylld spruta, 11733:25, (F)

COSENTYX

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 mg

Lösningen är klar och ofärgad till svagt gul.

1 styck förfylld injektionspenna, 10643:33, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 300 mg Lösningen är klar och ofärgad till svagt gul

förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 150 mg

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 mg