1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg secukinumab in 1 ml.

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 300 mg secukinumab in 2 ml.

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg secukinumab in 1 ml.

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 300 mg secukinumab in 2 ml.

Secukinumab is een recombinant, volledig humaan, monoklonaal antilichaam geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,20 mg polysorbaat 80 in elke ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

De oplossing is helder en kleurloos tot enigszins geel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaque psoriasis bij volwassen patiënten

Cosentyx is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

Cosentyx is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Cosentyx is geïndiceerd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (acne inversa) bij volwassenen met een inadequate respons op conventionele systemische HS-therapie (zie rubriek 5.1)

Arthritis psoriatica

Cosentyx, alleen of in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten die een inadequate respons vertoonden op eerdere behandeling met 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) (zie rubriek 5.1).

Axiale spondyloartritis (axSpA)

Spondylitis ankylopoetica (AS, röntgenologische axiale spondyloartritis)
Cosentyx is geïndiceerd voor de behandeling van actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele behandeling inadequaat was.

Niet-röntgenologische axiale spondyloartritis (nr-axSpA)
Cosentyx is geïndiceerd voor de behandeling van actieve niet-röntgenologische axiale spondyloartritis met objectieve tekenen van ontsteking in de vorm van verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of bewijs op Magnetic Resonance Imaging (MRI) bij volwassenen bij wie de respons op niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) inadequaat was.

Juveniele idiopathische artritis (JIA)

Enthesitis-gerelateerde artritis (ERA)
Cosentyx, alleen of in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten van 6 jaar en ouder bij wie de ziekte onvoldoende heeft gereageerd op conventionele therapie of die de conventionele therapie niet kunnen verdragen (zie rubriek 5.1).

Juveniele arthritis psoriatica (JPsA)
Cosentyx, alleen of in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve juveniele arthritis psoriatica bij patiënten van 6 jaar en ouder bij wie de ziekte onvoldoende heeft gereageerd op conventionele therapie of die de conventionele therapie niet kunnen verdragen (zie rubriek 5.1).

Polymyalgia rheumatica (PMR)

Cosentyx is geïndiceerd voor de behandeling van polymyalgia rheumatica bij volwassenen die onvoldoende hebben gereageerd op glucocorticoïden of bij wie een terugval optreedt tijdens het afbouwen van glucocorticoïden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cosentyx is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en toezicht van een arts met ervaring op het gebied van diagnostiek en behandeling van de aandoeningen waarvoor Cosentyx is geïndiceerd.

Dosering

Plaque psoriasis bij volwassen patiënten
De aanbevolen dosis is 300 mg secukinumab door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Op basis van klinische respons kan een onderhoudsdosering van 300 mg elke 2 weken mogelijk bijkomend voordeel bieden voor patiënten met een lichaamsgewicht van 90 kg of meer. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 300 mg of twee subcutane injecties van 150 mg.

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten (adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar)
De aanbevolen dosis is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 1) en wordt toegediend door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Elke dosis van 75 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 75 mg. Elke dosis van 150 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 150 mg. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 300 mg of twee subcutane injecties van 150 mg.

Tabel 1 Aanbevolen dosis voor plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

Lichaamsgewicht op het moment van toediening	**Aanbevolen dosis**
<25 kg	75 mg
25 tot <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*mag verhoogd worden tot 300 mg)

*Sommige patiënten kunnen bijkomend voordeel hebben van de hogere dosis.

De 150 mg en 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit en een voorgevulde pen zijn niet geïndiceerd voor toediening aan pediatrische patiënten met een gewicht <50 kg. Cosentyx is mogelijk beschikbaar in andere sterktes en/of presentaties afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Hidradenitis suppurativa (HS)
De aanbevolen dosis is 300 mg secukinumab door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Op basis van de klinische respons kan de onderhoudsdosering verhoogd worden naar 300 mg elke 2 weken. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 300 mg of twee subcutane injecties van 150 mg.

Arthritis psoriatica
Bij patiënten die tevens matige tot ernstige plaque psoriasis hebben, wordt verwezen naar de aanbeveling voor plaque psoriasis bij volwassen patiënten.

Bij patiënten die een inadequate respons vertonen op behandeling met anti-TNFα, is de aanbevolen dosis 300 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 300 mg of twee subcutane injecties van 150 mg.

Bij andere patiënten is de aanbevolen dosis 150 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Op basis van klinische respons kan de dosering worden verhoogd naar 300 mg.

Axiale spondyloartritis (axSpA)
Spondylitis ankylopoetica (AS, röntgenologische axiale spondyloartritis)
De aanbevolen dosis is 150 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Op basis van klinische respons kan de dosering worden verhoogd naar 300 mg. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 300 mg of twee subcutane injecties van 150 mg.

Niet-röntgenologische axiale spondyloartritis (nr-axSpA)
De aanbevolen dosis is 150 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering.

Juveniele idiopathische artritis (JIA)
Enthesitis-gerelateerde artritis (ERA) en juveniele arthritis psoriatica (JPsA)
De aanbevolen dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht (tabel 2) en wordt via subcutane injectie toegediend in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Elke dosis van

75 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 75 mg. Elke dosis van 150 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 150 mg.

Tabel 2 Aanbevolen dosis voor juveniele idiopathische artritis

Lichaamsgewicht op het moment van toediening	**Aanbevolen dosis**
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

De oplossingen voor injectie met 150 mg of 300 mg in een voorgevulde spuit of voorgevulde pen zijn niet geïndiceerd voor toediening aan pediatrische patiënten met een gewicht <50 kg. Cosentyx is mogelijk beschikbaar in andere sterktes en/of presentaties afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Uit beschikbare gegevens blijkt dat een klinische respons bij alle bovenstaande indicaties doorgaans wordt bereikt binnen 16 weken behandeling. Men dient te overwegen de behandeling te staken bij patiënten die na 16 weken behandeling geen respons vertonen. Bij sommige patiënten met een aanvankelijk partiële respons kan vervolgens een verbetering optreden wanneer de behandeling langer dan 16 weken wordt voortgezet.

Polymyalgia rheumatica (PMR)
De aanbevolen dosis is 150 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering, in combinatie met een afbouwkuur van glucocorticoïden, waarna secukinumab als monotherapie kan worden voortgezet. Elke dosis van 150 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 150 mg. Op basis van klinische respons kan de onderhoudsdosering worden verhoogd naar 300 mg. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als één subcutane injectie van 300 mg of twee subcutane injecties van 150 mg.

Er zijn gegevens beschikbaar over patiënten die maximaal 1 jaar werden behandeld. Daarom moet de behandeling na 52 weken worden geleid door ziekteactiviteit, het oordeel van de arts en de keuze van de patiënt.

Speciale populaties

Oudere patiënten (65 jaar en ouder)
Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis / leverfunctiestoornis
Cosentyx is niet in deze patiëntenpopulaties onderzocht. Er kan geen dosering worden aanbevolen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Cosentyx bij kinderen jonger dan 6 jaar met plaque psoriasis en in twee categorieën van juveniele idiopathische artritis (JIA), ERA en JPsA, zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van Cosentyx bij kinderen jonger dan 18 jaar voor andere indicaties zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing van Cosentyx bij pediatrische patiënten voor de indicatie van polymyalgia rheumatica.

Wijze van toediening

Cosentyx moet worden toegediend door middel van subcutane injectie. Indien mogelijk moeten delen van de huid met psoriasis als injectieplaats worden vermeden. De spuit of de pen niet schudden.

Na voldoende training van de subcutane injectietechniek kunnen patiënten Cosentyx zelf injecteren of geïnjecteerd worden door een verzorger als een arts vaststelt dat de patiënt hiervoor in aanmerking

komt. De arts moet echter zorgen voor een adequate follow-up van de patiënten. Patiënten of verzorgers moeten worden geïnstrueerd om de volledige hoeveelheid Cosentyx te injecteren volgens de instructies in de bijsluiter. De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve infectie van klinische betekenis, bijv. actieve tuberculose (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Secukinumab heeft de potentie om het risico op infecties te verhogen. Ernstige infecties zijn waargenomen bij patiënten die secukinumab kregen in de postmarketingsetting. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van secukinumab wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd een arts te raadplegen in geval van klachten en verschijnselen die duiden op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord en mag secukinumab pas weer worden toegediend zodra de infectie is verdwenen.

In klinische onderzoeken zijn bij patiënten die secukinumab kregen infecties waargenomen (zie rubriek 4.8). De meeste hiervan waren lichte tot matige bovensteluchtweginfecties, zoals nasofaryngitis, en vereisten geen stopzetting van de behandeling.

Gerelateerd aan het werkingsmechanisme van secukinumab werden in de klinische psoriasisonderzoeken voor secukinumab vaker niet-ernstige mucocutane candida-infecties gemeld dan voor placebo (3,55 per 100 patiëntjaren voor secukinumab 300 mg versus 1,00 per 100 patiëntjaren voor placebo) (zie rubriek 4.8).

Tuberculose

Tuberculose (actieve en/of latente reactivatie) werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met secukinumab. Patiënten moeten op tuberculose-infectie worden onderzocht voordat de behandeling met secukinumab wordt gestart. Secukinumab mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met latente tuberculose moet voorafgaand aan de start van een behandeling met secukinumab antituberculosetherapie worden overwogen volgens klinische richtlijnen. Patiënten die secukinumab krijgen, moeten worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van actieve tuberculose.

Inflammatoire darmziekte (waaronder de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis)

Nieuwe gevallen of exacerbaties van inflammatoire darmziekte zijn gemeld met secukinumab (zie rubriek 4.8). Secukinumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met inflammatoire darmziekte. Als een patiënt klachten of verschijnselen vertoont van inflammatoire darmziekte of een exacerbatie ervaart van een voorafbestaande inflammatoire darmziekte, moet secukinumab worden gestaakt en moet een passende medische behandeling worden opgestart.

Overgevoeligheidsreacties

Zeldzame gevallen van anafylactische reacties en angio-oedeem zijn waargenomen bij patiënten die secukinumab kregen. Als een anafylactische reactie, angio-oedeem of andere ernstige allergische reacties zich voordoen, moet de toediening van secukinumab onmiddellijk worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld.

Personen met latexgevoeligheid – Alleen van toepassing op Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit en 150 mg oplossing voor injectie een voorgevulde pen

De verwijderbare naalddop van Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit en Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen bevat een derivaat van natuurlijk rubberlatex. Er is tot op heden in de verwijderbare naalddop geen natuurlijk rubberlatex gedetecteerd. Desalniettemin is het gebruik van Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit en Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen bij latexgevoelige personen niet onderzocht en daarom bestaat er een potentieel risico op overgevoeligheidsreacties dat niet volledig kan worden uitgesloten.

Vaccinaties

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met secukinumab worden toegediend.

Aan patiënten die secukinumab krijgen, mogen gelijktijdig geïnactiveerde of niet-levende vaccins worden toegediend. In een onderzoek bereikte na *meningokokken*- en geïnactiveerde *influenza*-vaccinaties een vergelijkbaar deel van de met 150 mg secukinumab en van de met placebo behandelde gezonde vrijwilligers een adequate immuunrespons van ten minste een 4-voudige toename van de antilichaamtiters tegen *meningokokken*- en *influenza*-vaccins. De gegevens duiden erop dat secukinumab de humorale immuunrespons op de *meningokokken*- of *influenza*-vaccins niet onderdrukt.

Voordat de behandeling met Cosentyx wordt opgestart, wordt het aanbevolen om pediatrische patiënten alle voor de desbetreffende leeftijd toepasselijke immunisaties in lijn met de huidige immunisatierichtlijnen te geven.

Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva

In onderzoeken naar psoriasis zijn de veiligheid en werkzaamheid van secukinumab in combinatie met immunosuppressiva, waaronder biologicals, of fototherapie niet beoordeeld. Secukinumab werd gelijktijdig toegediend met methotrexaat (MTX), sulfasalazine en/of corticosteroïden tijdens onderzoeken naar artritis (evenals bij patiënten met arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica). Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppresiva en secukinumab wordt overwogen (zie ook rubriek 4.5).

Reactivatie van hepatitis B (HBV-reactivatie)

Reactivatie van het hepatitis B-virus kan optreden bij patiënten die worden behandeld met secukinumab. In overeenstemming met de klinische richtlijnen voor immunosuppressiva moet het testen van patiënten op HBV-infectie worden overwogen voordat de behandeling met secukinumab wordt gestart. Patiënten met bewijs van positieve HBV-serologie moeten tijdens de behandeling met secukinumab worden gecontroleerd op klinische en laboratoriumsymptomen van HBV-reactivatie. Indien HBV-reactivatie optreedt terwijl secukinumab wordt gebruikt, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen en moeten patiënten worden behandeld volgens klinische richtlijnen.

Hulpstof met bekend effect

Polysorbaat 80
Dit geneesmiddel bevat 0,20 mg polysorbaat 80 in elke ml oplossing. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met secukinumab worden toegediend (zie ook rubriek 4.4).

In een onderzoek bij volwassen patiënten met plaque psoriasis werd er geen interactie waargenomen tussen secukinumab en midazolam (CYP3A4-substraat).

In onderzoeken naar artritis (waaronder bij patiënten met arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis) werd geen interactie waargenomen wanneer secukinumab gelijktijdig werd toegediend met methotrexaat (MTX) en/of corticosteroïden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 20 weken na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van secukinumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Cosentyx te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of secukinumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Immunoglobulinen worden in de moedermelk uitgescheiden en het is niet bekend of secukinumab na het inslikken systemisch wordt geabsorbeerd. Vanwege het risico op bijwerkingen van secukinumab bij met moedermelk gevoede zuigelingen moet worden besloten of borstvoeding tijdens de behandeling en tot 20 weken na de behandeling moet worden gestaakt of dat behandeling met Cosentyx moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van secukinumab op de vruchtbaarheid bij mensen is niet beoordeeld. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cosentyx heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn bovensteluchtweginfecties (17,8%) (het meest nasofaryngitis, rinitis).

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en tevens uit postmarketingmeldingen (tabel 3) staan vermeld volgens MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt aan de hand van de frequentie, met de meest voorkomende eerst. Daarnaast is de bijbehorende frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In klinische geblindeerde en open-label onderzoeken met betrekking tot diverse indicaties (plaque psoriasis, arthritis psoriatica, axiale spondyloartritis, hidradenitis suppurativa, polymyalgia rheumatica en andere auto-immuunaandoeningen) zijn meer dan 20.000 patiënten behandeld met secukinumab; dit vertegenwoordigt 34.908 patiëntjaren aan blootstelling. Van deze patiënten werden er meer dan 14.000 ten minste één jaar aan secukinumab blootgesteld. Het veiligheidsprofiel van secukinumab is consistent binnen alle indicaties.

Tabel 3 Overzicht van bijwerkingen in klinische onderzoeken[1)] en postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovensteluchtweginfecties
		Urineweginfecties[2)]
	Vaak	Orale herpes
	Soms	Orale candidiasis
		Otitis externa
		Ondersteluchtweginfecties
		Tinea pedis
	Niet bekend	Mucosale en cutane candidiasis (waaronder oesofageale candidiasis)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reacties
		Angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Soms	Conjunctivitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Rinorroe
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree
		Misselijkheid
	Soms	Inflammatoire darmziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Eczeem
		Urticaria
	Soms	
		Dyshidrotisch eczeem
	Zelden	Exfoliatieve dermatitis[3)]
		Overgevoeligheidsvasculitis
	Niet bekend	Pyoderma gangrenosum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid

[1)] Placebogecontroleerde klinische onderzoeken (fase III) bij patiënten met plaque psoriasis, PsA, AS, nr-axSpA, HS en PMR die werden blootgesteld aan 300 mg, 150 mg, 75 mg of placebo gedurende maximaal 12 weken (psoriasis), 16 weken (PsA, AS, nr-axSpA en HS) of 52 weken (PMR) behandeling.
[2)] Geïdentificeerd als bijwerking in een PMR-onderzoek (fase III). Frequentie op basis van uitsluitend PMR-patiënten.
[3)] Er werden gevallen gemeld bij patiënten met de diagnose psoriasis.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties
In de placebogecontroleerde periode van klinische onderzoeken naar plaque psoriasis (in totaal werden 1.382 patiënten behandeld met secukinumab en 694 patiënten behandeld met placebo gedurende maximaal 12 weken) werden bij 28,7% van de met secukinumab behandelde patiënten infecties gemeld, vergeleken met 18,9% van de met placebo behandelde patiënten. De meeste infecties waren niet-ernstige bovensteluchtweginfecties en licht tot matig van aard, zoals nasofaryngitis, waardoor het staken van de behandeling niet noodzakelijk was. Er was een toename van mucosale of cutane candidiasis, overeenkomend met het werkingsmechanisme, maar de gevallen waren licht of matig van aard, niet-ernstig, reageerden op standaardbehandeling en vereisten geen stopzetting van de behandeling. Ernstige infecties deden zich voor bij 0,14% van de met secukinumab behandelde patiënten en bij 0,3% van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

Gedurende de gehele behandelperiode (in totaal werden 3.430 patiënten behandeld met secukinumab gedurende maximaal 52 weken voor de meeste patiënten) werden infecties gemeld bij 47,5% van de

met secukinumab behandelde patiënten (0,9 per patiëntjaar van follow-up). Ernstige infecties werden gemeld bij 1,2% van de met secukinumab behandelde patiënten (0,015 per patiëntjaar van follow-up).

De infectiepercentages die werden waargenomen in klinische onderzoeken naar arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis (spondylitis ankylopoetica en niet-röntgenologische axiale spondyloartritis) waren vergelijkbaar met die waargenomen in de onderzoeken naar psoriasis.

Patiënten met hidradenitis suppurativa zijn gevoeliger voor infecties. In de placebogecontroleerde periode van klinische onderzoeken bij hidradenitis suppurativa (in totaal 721 patiënten behandeld met secukinumab en 363 patiënten behandeld met placebo gedurende maximaal 16 weken) waren de infecties numeriek hoger dan de infecties die werden waargenomen in de psoriasisonderzoeken (30,7% van de HS-patiënten behandeld met secukinumab in vergelijking met 31,7% van de patiënten behandeld met placebo). De meeste gevallen waren niet ernstig, licht of matig ernstig en vereisten geen onderbreking of stopzetting van de behandeling.

Patiënten met polymyalgia rheumatica zijn vatbaarder voor infecties. In de placebogecontroleerde periode van een klinisch onderzoek werd secukinumab onderzocht bij volwassenen met polymyalgia rheumatica (in totaal 126 patiënten behandeld met 150 mg secukinumab, 126 patiënten met 300 mg secukinumab en 127 patiënten met placebo tot 52 weken) in combinatie met een glucocorticoïd-afbouwschema van 24 weken. De infecties waren numeriek hoger dan die waargenomen in de psoriasisonderzoeken (respectievelijk 61,1% en 57,9% van de PMR-patiënten behandeld met 150 mg en 300 mg secukinumab, in vergelijking met 53,5% van de patiënten die met placebo werden behandeld). De meeste gevallen waren niet ernstig, licht of matig ernstig en vereisten geen onderbreking of stopzetting van de behandeling. Ernstige infecties traden op bij 2,4% en 3,2% van de PMR-patiënten die werden behandeld met 150 mg en 300 mg secukinumab en bij 3,1% van de patiënten die met placebo werden behandeld.

Neutropenie
In klinische fase III-onderzoeken naar psoriasis werd neutropenie met secukinumab vaker waargenomen dan met placebo, maar de meeste gevallen waren licht, tijdelijk en reversibel van aard. Neutropenie <1,0-0,5x10^9/l (CTCAE graad 3) werd gemeld bij 18 van de 3.430 patiënten (0,5%) die werden behandeld met secukinumab, waarbij in 15 van de 18 gevallen geen sprake was van dosisafhankelijkheid en een tijdsgebonden verband met infecties. Er zijn geen gevallen van ernstiger neutropenie gemeld. In de overige 3 gevallen werden niet-ernstige infecties gemeld, met een normale respons op standaardzorg, die geen stopzetting van de behandeling met secukinumab vereisten.

De frequentie van neutropenie bij arthritis psoriatica, axiale spondyloartritis (spondylitis ankylopoetica en niet-röntgenologische axiale spondyloartritis) en hidradenitis suppurativa was vergelijkbaar met die bij psoriasis. Bij polymyalgia rheumatica werd neutropenie gerapporteerd bij 1 patiënt behandeld met secukinumab en bij 1 patiënt behandeld met placebo.

Zeldzame gevallen van neutropenie <0,5x10^9/l (CTCAE graad 4) werden gemeld.

Immunogeniciteit
In klinische onderzoeken naar psoriasis, arthritis psoriatica, axiale spondyloartritis (spondylitis ankylopoetica en niet-röntgenologische axiale spondyloartritis) en hidradenitis suppurativa ontwikkelde minder dan 1% van de met secukinumab behandelde patiënten antilichamen tegen secukinumab (aangeduid als anti-geneesmiddel-antilichamen [*Anti-Drug Antibodies* of ADA]) bij maximaal 52 weken behandeling. Ongeveer de helft van de tijdens de behandeling gevormde antilichamen tegen het geneesmiddel in deze klinische onderzoeken waren neutraliserende antilichamen, maar dit ging niet gepaard met verlies van werkzaamheid of met farmacokinetische afwijkingen. Bij volwassen patiënten met PMR was de incidentie van ADA-vorming tijdens de behandeling 1,2% en ontwikkelden zich geen neutraliserende antilichamen.

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis vanaf 6 jaar
De veiligheid van secukinumab werd beoordeeld in twee fase III-onderzoeken bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis. Het eerste onderzoek (pediatrisch onderzoek 1) was een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 162 patiënten van 6 jaar tot 18 jaar met ernstige plaque psoriasis. Het tweede onderzoek (pediatrisch onderzoek 2) was een open-label onderzoek met 84 patiënten van 6 jaar tot 18 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis. Het veiligheidsprofiel in beide onderzoeken was consistent met het veiligheidsprofiel gemeld bij volwassen patiënten met plaque psoriasis.

Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met JIA
De veiligheid van secukinumab werd ook beoordeeld in een fase III-onderzoek bij 86 JIA-patiënten met ERA en JPsA van 2 tot <18 jaar oud. Het veiligheidsprofiel dat in dit onderzoek werd gerapporteerd, kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat bij volwassen patiënten werd gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn doses tot maximaal 30 mg/kg (ongeveer 2.000 tot 3.000 mg) intraveneus toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en onmiddellijk een passende symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC10

Werkingsmechanisme

Secukinumab is een volledig humaan IgG1/κ-monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan de pro-inflammatoire cytokine interleukine-17A (IL-17A) en deze neutraliseert. Secukinumab is gericht tegen IL-17A en remt de interactie ervan met de IL-17-receptor; deze receptor komt op diverse celtypen tot expressie, waaronder keratinocyten. Hierdoor remt secukinumab de afgifte van pro-inflammatoire cytokines, chemokinen en mediatoren van weefselbeschadiging en vermindert het de IL-17A-gemedieerde bijdragen aan auto-immuunaandoeningen en inflammatoire ziekten. Klinisch relevante hoeveelheden secukinumab bereiken de huid en verlagen de lokale inflammatoire markers. Het directe gevolg van behandeling met secukinumab is een afname van erytheem, verharding en schilfering die aanwezig zijn in de laesies van plaque psoriasis.

IL-17A is een van nature voorkomende cytokine die betrokken is bij normale ontstekings- en immuunreacties. IL-17A speelt een sleutelrol bij de pathogenese van plaque psoriasis, hidradenitis suppurativa, arthritis psoriatica, polymyalgia rheumatica en axiale spondyloartritis (spondylitis ankylopoetica en niet-röntgenologische axiale spondyloartritis), en wordt bij patiënten met plaque psoriasis wel in de huidlaesies maar niet in niet-aangedane huid opgereguleerd en bij patiënten met arthritis psoriatica in het synoviale weefsel. IL-17A is ook opgereguleerd in hidradenitis suppurativa-laesies en er zijn verhoogde IL-17A serumspiegels waargenomen bij patiënten met deze aandoening.

Bij patiënten met polymyalgia rheumatica kan sprake zijn van verhoogde spiegels van IL-17A-producerende cellen en/of verhoogde IL-17A serumspiegels. Het aantal IL-17-producerende cellen was ook significant hoger in het subchondrale beenmerg van facetgewrichten van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Verhoogde aantallen IL-17A-producerende lymfocyten werden tevens gevonden bij patiënten met niet-röntgenologische axiale spondyloartritis. Van inhibitie van IL-17A werd aangetoond dat het effectief is in de behandeling van spondylitis ankylopoetica, en daarmee werd de sleutelrol van dit cytokine in axiale spondyloartritis vastgesteld.

Farmacodynamische effecten

In eerste instantie stijgen de serumspiegels van totaal IL-17A (vrij en aan secukinumab gebonden IL-17A) bij patiënten die secukinumab krijgen toegediend. Hierna volgt een langzame daling door de verminderde klaring van aan secukinumab gebonden IL-17A; dit wijst erop dat secukinumab selectief vrij IL-17A, dat een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van plaque psoriasis, wegvangt.

In een onderzoek met secukinumab werd na één tot twee weken behandeling een significante afname waargenomen van infiltrerende epidermale neutrofielen en diverse met neutrofielen geassocieerde markers die in huidlaesies van patiënten met plaque psoriasis verhoogd zijn.

Het is aangetoond dat secukinumab de gehaltes C-reactief proteïne, een ontstekingsmarker, verlaagt (binnen 1 tot 2 weken behandeling).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Plaque psoriasis bij volwassen patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van secukinumab werden beoordeeld in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking kwamen voor fototherapie of systemische behandeling [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. De werkzaamheid en veiligheid van secukinumab 150 mg en 300 mg werden beoordeeld versus placebo of etanercept. Daarnaast werd in één onderzoek een chronisch behandelingsregime beoordeeld versus een “herbehandeling indien nodig”-regime [SCULPTURE].

Van de 2.403 patiënten die in de placebogecontroleerde onderzoeken werden opgenomen, was 79% naïef voor biologicals, was bij 45% sprake van falen van non-biologicals en bij 8% van falen van biologicals (bij 6% falen van anti-TNF en bij 2% van anti-p40). Circa 15 tot 25% van de patiënten in de fase III-onderzoeken had bij aanvang arthritis psoriatica (PsA).

In psoriasisonderzoek 1 (ERASURE) werden 738 patiënten bestudeerd. De naar secukinumab gerandomiseerde patiënten kregen doses van 150 mg of 300 mg in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijks dezelfde dosis. In psoriasisonderzoek 2 (FIXTURE) werden 1.306 patiënten beoordeeld. De naar secukinumab gerandomiseerde patiënten kregen doses van 150 mg of 300 mg in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijks dezelfde dosis. Patiënten gerandomiseerd naar etanercept kregen tweemaal per week doses van 50 mg toegediend gedurende 12 weken gevolgd door wekelijks 50 mg. In zowel onderzoek 1 als onderzoek 2 werden patiënten die naar placebo waren gerandomiseerd en bij week 12 geen respons vertoonden, overgezet op secukinumab (150 mg of 300 mg) in week 12, 13, 14 en 15, gevolgd door maandelijks dezelfde dosis te beginnen in week 16. Alle patiënten werden na de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling gedurende maximaal 52 weken gevolgd.

In psoriasisonderzoek 3 (FEATURE) werden 177 patiënten die een voorgevulde spuit gebruikten na 12 weken behandeling beoordeeld en vergeleken met placebo wat betreft veiligheid, verdraagbaarheid en haalbaarheid van zelftoediening van secukinumab met de voorgevulde spuit. In psoriasisonderzoek 4 (JUNCTURE) werden 182 patiënten die een voorgevulde pen gebruikten na 12 weken behandeling beoordeeld en vergeleken met placebo wat betreft veiligheid, verdraagbaarheid en haalbaarheid van zelftoediening van secukinumab met de voorgevulde pen. In zowel onderzoek 3 als onderzoek 4 kregen de naar secukinumab gerandomiseerde patiënten doses van 150 mg of 300 mg in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijks dezelfde. Er werden ook patiënten gerandomiseerd

naar placebo die zij kregen toegediend in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijks dezelfde dosis.

In psoriasisonderzoek 5 (SCULPTURE) werden 966 patiënten beoordeeld. Alle patiënten kregen doses secukinumab van 150 mg of 300 mg in week 0, 1, 2, 3, 4, 8 en 12 en werden vervolgens gerandomiseerd naar ofwel een onderhoudsregime met maandelijks dezelfde dosis te beginnen in week 12, of een "herbehandeling indien nodig"-regime met dezelfde dosis. Patiënten gerandomiseerd naar "herbehandeling indien nodig" behielden geen voldoende respons en daarom wordt een regime met een vaste maandelijkse onderhoudsdosis aanbevolen.

De co-primaire eindpunten in de placebo- en actief-gecontroleerde onderzoeken waren het percentage patiënten dat een PASI 75-respons bereikte en een IGA mod 2011-respons "gaaf" of "bijna gaaf" versus placebo in week 12 (zie tabel 4 en 5). De 300 mg-dosis resulteerde in een verbetering van de huid met name van "gave" of "bijna gave" huid voor de werkzaamheidseindpunten PASI 90, PASI 100 en IGA mod 2011 0- of 1-respons voor alle onderzoeken met een maximaal effect in week 16; daarom wordt deze dosis aanbevolen.

Tabel 4 Samenvatting van PASI 50/75/90/100 & IGA*mod 2011 klinische respons "gaaf" of "bijna gaaf" in de psoriasisonderzoeken 1, 3 en 4 (ERASURE, FEATURE en JUNCTURE)

		Week 12		Week 16		Week 52	
	Placebo	**150 mg**	**300 mg**	**150 mg**	**300 mg**	**150 mg**	**300 mg**
Onderzoek 1							
Aantal patiënten	246	244	245	244	245	244	245
PASI 50-respons n (%)	22 (8,9%)	203 (83,5%)	222 (90,6%)	212 (87,2%)	224 (91,4%)	187 (77%)	207 (84,5%)
PASI 75-respons n (%)	11 (4,5%)	174 (71,6%)**	200 (81,6%)**	188 (77,4%)	211 (86,1%)	146 (60,1%)	182 (74,3%)
PASI 90-respons n (%)	3 (1,2%)	95 (39,1%)**	145 (59,2%)**	130 (53,5%)	171 (69,8%)	88 (36,2%)	147 (60,0%)
PASI 100-respons n (%)	2 (0,8%)	31 (12,8%)	70 (28,6%)	51 (21,0%)	102 (41,6%)	49 (20,2%)	96 (39,2%)
IGA mod 2011-respons "gaaf" of "bijna gaaf" n (%)	6 (2,40%)	125 (51,2%)**	160 (65,3%)**	142 (58,2%)	180 (73,5%)	101 (41,4%)	148 (60,4%)
Onderzoek 3							
Aantal patiënten	59	59	58	-	-	-	-
PASI 50-respons n (%)	3 (5,1%)	51 (86,4%)	51 (87,9%)	-	-	-	-
PASI 75-respons n (%)	0 (0,0%)	41 (69,5%)**	44 (75,9%)**	-	-	-	-
PASI 90-respons n (%)	0 (0,0%)	27 (45,8%)	35 (60,3%)	-	-	-	-
PASI 100-respons n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	25 (43,1%)	-	-	-	-
IGA mod 2011-respons "gaaf" of "bijna gaaf" n (%)	0 (0,0%)	31 (52,5%)**	40 (69,0%)**	-	-	-	-

Onderzoek 4							
Aantal patiënten	61	60	60	-	-	-	-
PASI 50-respons n (%)	5 (8,2%)	48 (80,0%)	58 (96,7%)	-	-	-	-
PASI 75-respons n (%)	2 (3,3%)	43 (71,7%)**	52 (86,7%)**	-	-	-	-
PASI 90-respons n (%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	33 (55,0%)	-	-	-	-
PASI 100-respons n (%)	0 (0,0%)	10 (16,7%)	16 (26,7%)	-	-	-	-
IGA mod 2011-respons "gaaf" of "bijna gaaf" n (%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)**	44 (73,3%)**	-	-	-	-

* De IGA mod 2011 is een schaal met 5 categorieën, te weten "0 = gaaf", "1 = bijna gaaf", "2 = licht", "3 = matig" of "4 = ernstig", die de algehele beoordeling van de arts weergeeft van de ernst van psoriasis met de nadruk op verharding, erytheem en schilfering. Bij het behandelsucces "gaaf" of "bijna gaaf" waren er geen verschijnselen van psoriasis of normale tot roze verkleuring van de laesies, geen verdikking van de plaque en geen tot minimale focale schilfering.
** p-waarden versus placebo en gecorrigeerd voor multipliciteit: p<0,0001.

Tabel 5 Samenvatting van de klinische respons in psoriasisonderzoek 2 (FIXTURE)

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

** p-waarden versus etanercept: p=0,0250

In een additioneel psoriasisonderzoek (CLEAR) werden 676 patiënten beoordeeld. Secukinumab 300 mg bereikte de primaire en secundaire eindpunten door superioriteit aan te tonen ten opzichte van ustekinumab gebaseerd op de PASI 90-respons in week 16 (primaire eindpunt), de snel intredende PASI 75-respons in week 4 en de langetermijn PASI 90-respons in week 52. Een grotere effectiviteit van secukinumab vergeleken met ustekinumab werd vroeg waargenomen voor de eindpunten PASI 75/90/100 en IGA mod 2011 0- of 1-respons ("gaaf" of "bijna gaaf") en zette zich voort tot week 52 (tabel 6).

Tabel 6 Samenvatting van de klinische respons in het CLEAR-onderzoek

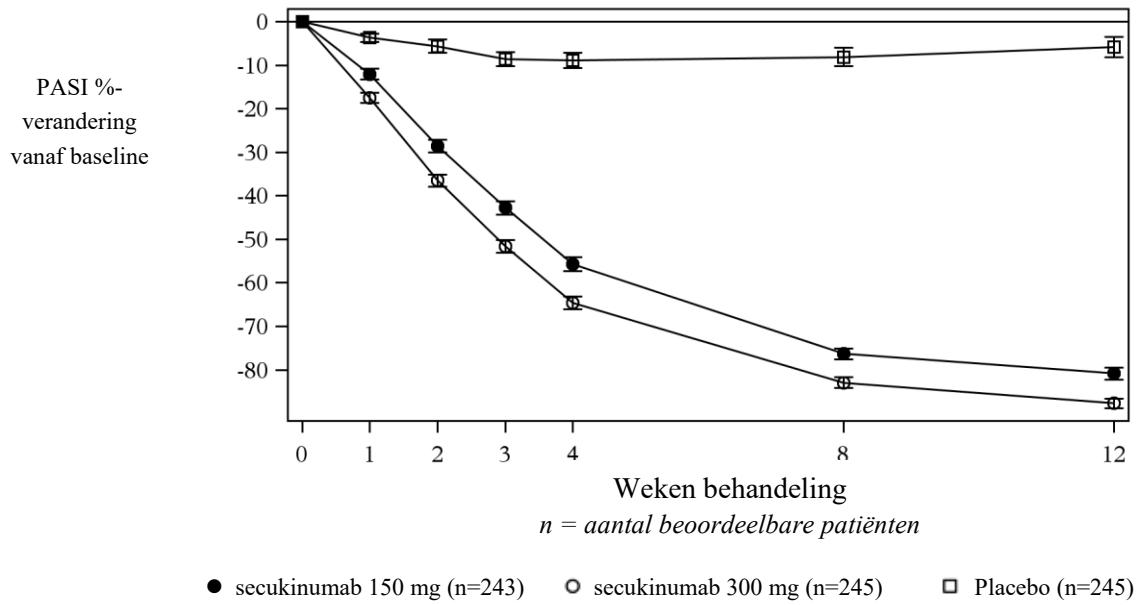
	Week 4		Week 16		Week 52	
	Secukinumab 300 mg	**Ustekinumab***	**Secukinumab 300 mg**	**Ustekinumab***	**Secukinumab 300 mg**	**Ustekinumab***
Aantal patiënten	334	335	334	335	334	335
PASI 75-respons n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
PASI 90-respons n (%)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

* Patiënten behandeld met secukinumab kregen 300 mg doses in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken tot week 52. Patiënten behandeld met ustekinumab kregen 45 mg of 90 mg in week 0 en 4, en dan elke 12 weken tot week 52 (gedoseerd op basis van gewicht in lijn met de goedgekeurde dosering)
** p-waarden versus ustekinumab: p<0,0001 voor het primaire eindpunt van PASI 90 in week 16 en het secundaire eindpunt van PASI 75 in week 4
*** p-waarden versus ustekinumab: p=0,0001 voor het secundaire eindpunt van PASI 90 in week 52

Secukinumab was werkzaam bij systemische behandeling-naïeve patiënten, biologicals-naïeve patiënten, aan biologicals/anti-TNF blootgestelde patiënten en patiënten bij wie sprake was van falen van biologicals/anti-TNF. De verbeteringen in PASI 75 bij patiënten die bij aanvang ook arthritis psoriatica hadden, kwamen overeen met die in de gehele populatie met plaque psoriasis.

Secukinumab ging gepaard met een snel intredende werkzaamheid met een afname van 50% in de gemiddelde PASI in week 3 voor de dosis van 300 mg.

Figuur 1 Tijdsverloop van de percentuele verandering vanaf baseline in de gemiddelde PASI-score in onderzoek 1 (ERASURE)



Specifieke plaatsen/vormen van plaque psoriasis
In twee additionele placebo-gecontroleerde onderzoeken werd een verbetering gezien bij zowel nagel-psoriasis (TRANSFIGURE, 198 patiënten) als palmoplantaire plaque psoriasis (GESTURE, 205 patiënten). In het TRANSFIGURE-onderzoek was secukinumab superieur aan placebo in week 16 (46,1% voor 300 mg, 38,4% voor 150 mg en 11,7% voor placebo) gemeten middels een significante verbetering vanaf baseline in de *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI %) bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis bij wie ook de nagels zijn aangedaan. In het GESTURE-onderzoek was secukinumab superieur aan placebo in week 16 (33,3% voor 300 mg, 22,1% voor 150 mg, en 1,5%

voor placebo) gemeten middels een significante verbetering van ppIGA 0- of 1-respons (“gaaf” of “bijna gaaf”) bij patiënten met matige tot ernstige palmoplantaire plaque psoriasis.

In een placebo-gecontroleerd onderzoek werden 102 patiënten onderzocht met matige tot ernstige hoofdhuidpsoriasis, gedefinieerd als een *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI-)score van ≥12, een IGA mod 2011-score voor alleen de hoofdhuid van 3 of hoger en ten minste 30% van de hoofdhuidoppervlakte aangedaan. Secukinumab 300 mg was superieur aan placebo in week 12 gemeten middels een significante verbetering vanaf baseline van zowel PSSI 90 respons (52,9% versus 2,0%) als IGA mod 2011 0- of 1-respons voor alleen de hoofdhuid (56,9% versus 5,9%). Verbetering van beide eindpunten werd behouden voor patiënten op secukinumab die met de behandeling doorgingen tot week 24.

Kwaliteit van leven/patiënt-gerapporteerde uitkomsten
In de DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) werden in week 12 vanaf baseline (onderzoeken 1-4) statistisch significante verbeteringen aangetoond ten opzichte van placebo. De gemiddelde afnamen (verbeteringen) in de DLQI vanaf baseline varieerden van -10,4 tot -11,6 met secukinumab 300 mg, van -7,7 tot -10,1 met secukinumab 150 mg, versus -1,1 tot -1,9 voor placebo in week 12. Deze verbeteringen werden gedurende 52 weken behouden (onderzoeken 1 en 2).

Veertig procent van de deelnemers in onderzoek 1 en 2 vulde het *Psoriasis Symptom Diary*© in. Voor de deelnemers in deze onderzoeken die het dagboek invulden, werden in vergelijking met placebo statistisch significante verbeteringen in week 12 vanaf baseline aangetoond voor door patiënten gemelde klachten en symptomen van jeuk, pijn en schilfering.

Statistisch significante verbeteringen in week 4 vanaf baseline werden aangetoond in de DLQI bij patiënten behandeld met secukinumab vergeleken met patiënten behandeld met ustekinumab (CLEAR) en deze verbeteringen werden behouden tot 52 weken.

Statistisch significante verbeteringen in verschijnselen en klachten van jeuk, pijn en schilfering die door patiënten werden gemeld in week 16 en week 52 (CLEAR) werden aangetoond in de *Psoriasis Symptom Diary*© bij patiënten behandeld met secukinumab vergeleken met patiënten behandeld met ustekinumab.

Statistisch significante verbeteringen (verminderingen) in week 12 vanaf baseline in het onderzoek bij hoofdhuidpsoriasis werden aangetoond in verschijnselen en klachten van jeuk op de hoofdhuid, pijn en schilfering die door patiënten werden gemeld vergeleken met placebo.

Dosisflexibiliteit bij plaque psoriasis
Een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek onderzocht twee onderhoudsdoseringsschema’s (300 mg elke 2 weken [Q2W] en 300 mg elke 4 weken [Q4W]) toegediend met een voorgevulde spuit van 150 mg bij 331 patiënten met een lichaamsgewicht ≥90 kg met matige tot ernstige psoriasis. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd als volgt:

- secukinumab 300 mg in weken 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door dezelfde dosis elke 2 weken (Q2W) tot week 52 (n=165).
- secukinumab 300 mg in weken 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken (Q4W) tot week 16 (n=166).
    - Patiënten gerandomiseerd naar secukinumab 300 mg Q4W die PASI 90-responders waren in week 16 kregen hetzelfde doseringsschema tot week 52. Patiënten gerandomiseerd naar secukinumab 300 mg Q4W die PASI 90 non-responders waren in week 16 gingen ofwel door met hetzelfde doseringsschema of werden toegewezen aan secukinumab 300 mg Q2W tot week 52.

Over het geheel genomen waren de werkzaamheidsresponsen in de groep die met het tweewekelijkse schema werd behandeld hoger dan in de groep die met het vierwekelijkse schema werd behandeld (tabel 7).

Tabel 7 Samenvatting van de klinische respons in de dosisflexibiliteitsstudie bij plaque psoriasis*

	Week 16		Week 52	
	secukinumab 300 mg Q2W	**secukinumab 300 mg Q4W**	**secukinumab 300 mg Q2W**	**secukinumab 300 mg Q4W**[1]
Aantal patiënten	165	166	165	83
PASI 90-respons n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
IGA mod 2011-respons "gaaf" of "bijna gaaf" n (%)	122 (74,2%)[2]	109 (65,9%)[2]	125 (75,9%)	46 (55,6%)

* Meervoudige imputatie
[1] 300 mg Q4W:patiënten voortdurend behandeld met 300 mg Q4W ongeacht de PASI 90-responsstatus in week 16; 43 patiënten waren PASI 90-responder in week 16 en 40 patiënten waren PASI 90 non-responders in week 16
** Eenzijdige p-waarde = 0,0003 voor het primaire eindpunt van PASI 90 in week 16
[2] Niet statistisch significant

Bij de PASI 90 non-responders in week 16 die opgetitreerd waren tot secukinumab 300 mg Q2W, verbeterden de PASI 90-responspercentages in vergelijking met deze die op het secukinumab 300 mg Q4W doseringsschema bleven, terwijl de IGA mod 2011-responspercentages in beide behandelingsgroepen stabiel bleven in de tijd.

De veiligheidsprofielen van de twee doseringsschema's, Cosentyx 300 mg toegediend elke 4 weken en Cosentyx 300 mg toegediend elke 2 weken bij patiënten met een lichaamsgewicht ≥90 kg, waren vergelijkbaar en in lijn met het veiligheidsprofiel dat gemeld werd bij patiënten met psoriasis.

Hidradenitis suppurativa
De veiligheid en werkzaamheid van secukinumab werden beoordeeld bij 1.084 patiënten in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bij volwassen patiënten met matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (HS) die in aanmerking kwamen voor systemische therapie met een biological. De patiënten moesten bij de baseline ten minste vijf inflammatoire laesies hebben op ten minste twee anatomische gebieden. In HS-onderzoek 1 (SUNSHINE) en HS-onderzoek 2 (SUNRISE) had respectievelijk 4,6% en 2,8% van de patiënten Hurley stadium I; 61,4% en 56,7% Hurley stadium II en 34,0% en 40,5% Hurley stadium III. Het deel patiënten met een gewicht van ≥90 kg bedroeg 54,7% in HS-onderzoek 1 en 50,8% in HS-onderzoek 2. De patiënten in deze onderzoeken hadden een diagnose van matige tot ernstige HS van gemiddeld 7,3 jaar en 56,3% van de deelnemers aan het onderzoek waren vrouwen.

In HS-onderzoek 1 en HS-onderzoek 2 werd respectievelijk 23,8% en 23,2% van de patiënten eerder behandeld met een biological. Respectievelijk 82,3% en 83,6% van de patiënten werd eerder behandeld met systemische antibiotica.

In HS-onderzoek 1 werden 541 patiënten geëvalueerd en in HS-onderzoek 2 werden 543 patiënten geëvalueerd, waarvan respectievelijk 12,8% en 10,7% gelijktijdig een stabiele dosis antibiotica kregen. In beide onderzoeken kregen de patiënten die werden gerandomiseerd naar secukinumab 300 mg subcutaan op week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door 300 mg om de 2 weken (Q2W) of om de 4 weken (Q4W). Op week 16 werd aan de patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo secukinumab 300 mg toegewezen op week 16, 17, 18, 19 en 20, gevolgd door secukinumab 300 mg Q2W of secukinumab 300 mg Q4W.

Het primaire eindpunt in beide onderzoeken (HS-onderzoek 1 en HS-onderzoek 2) was het percentage patiënten dat een *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* bereikte, gedefinieerd als een afname van ten minste 50% van het aantal abcessen en inflammatoire noduli zonder toename van het aantal abcessen en/of het aantal drainerende fistels ten opzichte van de baseline (HiSCR50) op week 16. Vermindering van HS-gerelateerde huidpijn werd beoordeeld als secundair eindpunt op de gepoolde gegevens van HS-onderzoek 1 en HS-onderzoek 2 met behulp van een numerieke beoordelingsschaal

(*Numerical Rating Scale*, NRS) bij patiënten die aan de onderzoeken deelnamen met een initiële baselinescore van 3 of hoger.

In HS-onderzoek 1 en HS-onderzoek 2 bereikte een groter deel van de patiënten behandeld met secukinumab 300 mg Q2W een HiSCR50-respons met een afname van het aantal abcessen en inflammatoire noduli (AN) in vergelijking met placebo op week 16. In HS-onderzoek 2 werd ook een verschil in HiSCR50-respons en aantal AN waargenomen met het secukinumab 300 mg Q4W-regime. In de secukinumab 300 mg Q2W-groep in HS-onderzoek 1 en in de secukinumab 300 mg Q4W-groep in HS-onderzoek 2 ondervond een lager percentage patiënten opflakkeringen in vergelijking met placebo tot week 16. Een groter deel van de patiënten behandeld met secukinumab 300 mg Q2W (gepoolde gegevens) ondervond een klinisch relevante afname van HS-gerelateerde huidpijn in vergelijking met placebo op week 16 (tabel 8).

Tabel 8 Klinische respons in HS-onderzoek 1 en HS-onderzoek 2 op week 16[1]

	HS-onderzoek 1			**HS-onderzoek 2**		
	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
Aantal gerandomiseerde patiënten	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*)
Aantal AN, gemiddelde % verandering ten opzichte van baseline	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Opflakkeringen, n (%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
	Gepoolde gegevens (HS-onderzoek 1 en HS-onderzoek 2)					
	Placebo		300 mg Q4W		300 mg Q2W	
Aantal patiënten met NRS ≥3 bij baseline	251		252		266	
≥30% vermindering in huidpijn, NRS30-respons, n (%)	58 (23,0)		84 (33,5)		97 (36,6)*	

[1] Voor het omgaan met ontbrekende gegevens is meervoudige imputatie toegepast
n: Afgerond gemiddeld aantal proefpersonen met responsen in 100 imputaties
*Statistisch significant versus placebo op basis van de vooraf bepaalde hiërarchie met algemene alfa=0,05
AN: Abcessen en inflammatoire noduli; HiSCR: *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*; NRS: Numerieke beoordelingsschaal

In beide onderzoeken trad de werking van secukinumab al in week 2 in, nam de werkzaamheid gestaag toe tot week 16 en bleef deze behouden tot week 52.

Er werden verbeteringen gezien voor de primaire en belangrijke secundaire eindpunten bij HS-patiënten, ongeacht eerdere of gelijktijdige behandeling met antibiotica.

HiSCR50-responsen waren verbeterd op week 16 bij zowel biological-naïeve als eerder aan een biological blootgestelde patiënten.

Grotere verbeteringen op week 16 ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo werden aangetoond in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals gemeten met de *Dermatology Life Quality Index.*

Arthritis psoriatica
De veiligheid en werkzaamheid van secukinumab werden beoordeeld in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bij 1.999 patiënten met actieve arthritis psoriatica (≥3 gezwollen gewrichten en ≥3 pijnlijke gewrichten) ondanks behandeling met niet-steroïde, anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), corticosteroïden of 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's). Patiënten met PsA, ongeacht het subtype, werden in deze onderzoeken opgenomen, waaronder polyarticulaire artritis zonder aanwijzingen voor reumatoïde noduli, spondylitis met perifere artritis, asymmetrische perifere artritis, distale interfalangeale betrokkenheid en arthritis mutilans. De tijd sinds de diagnose van PsA bedroeg bij de patiënten in deze onderzoeken ten minste vijf jaar. De meerderheid van de patiënten had ook huidlaesies door actieve psoriasis of een gedocumenteerde voorgeschiedenis van psoriasis. Bij aanvang had meer dan 61% van de patiënten met PsA enthesitis en meer dan 42% dactylitis. Voor alle onderzoeken was het primaire eindpunt een *American College of Rheumatology* (ACR) 20-respons. Voor onderzoek 1 naar arthritis psoriatica (PsA-onderzoek 1) en onderzoek 2 naar arthritis psoriatica (PsA-onderzoek 2), was het primaire eindpunt in week 24. Voor onderzoek 3 naar arthritis psoriatica (PsA-onderzoek 3), was het primaire eindpunt in week 16 met het belangrijkste secundaire eindpunt, de verandering ten opzichte van baseline in gemodificeerde Total Sharp Score (mTSS), in week 24.

In PsA-onderzoek 1, PsA-onderzoek 2 en PsA-onderzoek 3 was respectievelijk 29%, 35% en 30% van de patiënten eerder behandeld met een TNFα-blokkerend middel en daarmee gestopt vanwege onvoldoende werkzaamheid of vanwege onverdraagbaarheid (patiënten met een inadequate respons op anti-TNFα-behandeling (anti-TNFα-IR-patiënten)).

In PsA-onderzoek 1 (FUTURE 1) werden 606 patiënten beoordeeld, van wie 60,7% gelijktijdig MTX kreeg. De naar secukinumab gerandomiseerde patiënten kregen intraveneus 10 mg/kg toegediend in week 0, 2 en 4, gevolgd door maandelijks subcutaan 75 mg of 150 mg te beginnen in week 8. De naar placebo gerandomiseerde patiënten, die na 16 weken geen respons vertoonden (early rescue) en andere placebopatiënten na 24 weken, werden overgezet op secukinumab (subcutaan 75 mg of 150 mg), gevolgd door maandelijks dezelfde dosis.

In PsA-onderzoek 2 (FUTURE 2) werden 397 patiënten beoordeeld, van wie 46,6% gelijktijdig MTX kreeg. De naar secukinumab gerandomiseerde patiënten kregen subcutaan 75 mg, 150 mg of 300 mg toegediend in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijks dezelfde dosis. De naar placebo gerandomiseerde patiënten die na 16 weken geen respons vertoonden (early rescue), werden in week 16 overgezet op secukinumab (subcutaan 150 mg of 300 mg), gevolgd door maandelijks dezelfde dosis. De naar placebo gerandomiseerde patiënten die na 16 weken wel een respons hadden, werden in week 24 overgezet op secukinumab (subcutaan 150 mg of 300 mg), gevolgd door maandelijks dezelfde dosis.

In PsA-onderzoek 3 (FUTURE 5) werden 996 patiënten beoordeeld, van wie 50,1% gelijktijdig MTX kreeg. De patiënten werden gerandomiseerd naar secukinumab 150 mg, 300 mg of placebo dat subcutaan werd toegediend in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijks dezelfde dosis, of een maandelijkse injectie met 150 mg secukinumab (zonder oplaaddosering). De naar placebo gerandomiseerde patiënten die na 16 weken geen respons vertoonden (early rescue), werden in week 16 overgezet op secukinumab (subcutaan 150 mg of 300 mg), gevolgd door maandelijks dezelfde dosis. De naar placebo gerandomiseerde patiënten die na 16 weken wel een respons hadden, werden in week 24 overgezet op secukinumab (subcutaan 150 mg of 300 mg), gevolgd door maandelijks dezelfde dosis.

Klachten en verschijnselen
Behandeling met secukinumab resulteerde in week 16 en 24 in een significante verbetering in uitkomstmaten van de ziekteactiviteit in vergelijking met placebo (zie tabel 9).

Tabel 9 Klinische respons in PsA-onderzoek 2 en PsA-onderzoek 3 op week 16 en 24

	PsA-onderzoek 2			PsA-onderzoek 3		
	Placebo	150 mg[1]	300 mg[1]	Placebo	150 mg[1]	300 mg[1]
Aantal gerandomiseerde patiënten	98	100	100	332	220	222
ACR20-respons n (%)						
Week 16	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91◊ (27,4%)	122◊ (55,5%***)	139◊ (62,6%***)
Week 24	15◊ (15,3%)	51◊ (51,0%***)	54◊ (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
ACR50-respons n (%)						
Week 16	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
Week 24	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
ACR70-respons n (%)						
Week 16	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
Week 24	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)
DAS28-CRP						
Week 16	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Week 24	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Aantal patiënten bij wie ≥3% van de BSA bij baseline was aangedaan door psoriasis	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
PASI 75-respons n (%)						
Week 16	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
Week 24	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
PASI 90-respons n (%)						
Week 16	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
Week 24	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
Dactylitis verdwenen n (%) †						
Week 16	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
Week 24	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)

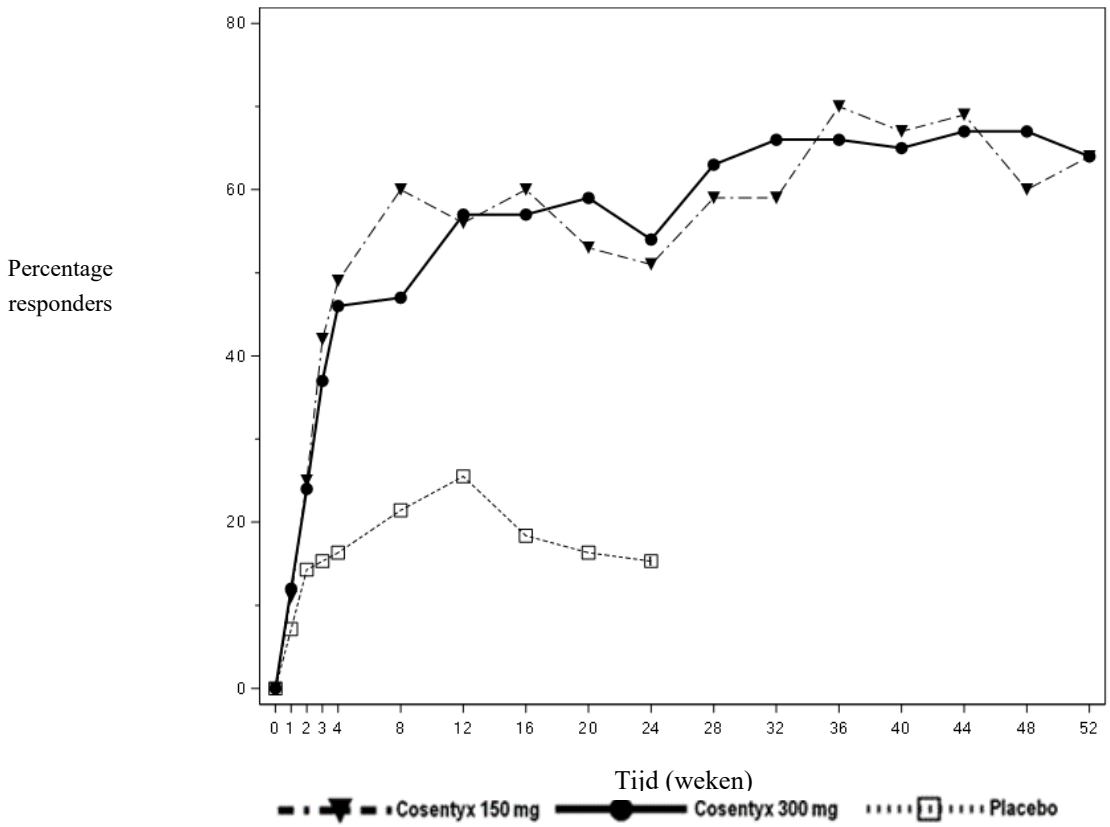
Enthesitis verdwenen n (%) ‡						
Week 16	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
Week 24	14 (21,5%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**)	66 (34,4%)	77 (54,6%***)	86 (61,4%***)

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; versus placebo
Alle p-waarden zijn gecorrigeerd voor multipliciteit van testen op basis van een vooraf gedefinieerde hiërarchie in week 24 voor PsA-onderzoek 2, behalve voor ACR70, dactylitis en enthesitis, die verkennende eindpunten waren en alle eindpunten in week 16.
Alle p-waarden zijn gecorrigeerd voor multipliciteit van testen op basis van een vooraf gedefinieerde hiërarchie in week 16 voor PsA-onderzoek 3, behalve voor ACR70, wat een verkennend eindpunt was en alle eindpunten in week 24.
Non-responder imputatie is gebruikt in geval van ontbrekend binair eindpunt.
ACR: *American College of Rheumatology*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; DAS: *Disease Activity Score*; BSA: *Body Surface Area*
◊Primaire eindpunt
[1]Secukinumab 150 mg of 300 mg s.c. in week 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door maandelijks dezelfde dosis
† Bij patiënten met dactylitis op baseline (n=27, 32, 46, respectievelijk voor PsA-onderzoek 2 en n=124, 80, 82, respectievelijk voor PsA-onderzoek 3)
‡ Bij patiënten met enthesitis op baseline (n=65, 64, 56, respectievelijk voor PsA-onderzoek 2 en n=192, 141, 140, respectievelijk voor PsA-onderzoek 3)

De werking van secukinumab trad al na 2 weken behandeling op. Een statistisch significant verschil in ACR20 versus placebo werd bereikt op week 3.

Figuur 2 laat het percentage patiënten dat een ACR20-respons bereikte zien per visite.

Figuur 2 ACR20-respons in PsA-onderzoek 2 in de tijd tot en met week 52



Voor primaire eindpunten en de belangrijkste secundaire eindpunten werden bij PsA-patiënten vergelijkbare responsen waargenomen, ongeacht of ze wel of niet gelijktijdige behandeling met MTX kregen. In PsA-onderzoek 2, in week 24, hadden met secukinumab behandelde patiënten die gelijktijdig MTX gebruikten een hogere ACR20-respons (47,7% en 54,4% voor respectievelijk 150 mg en 300 mg, vergeleken met 20% voor placebo) en ACR50-respons (31,8% en 38,6% voor respectievelijk 150 mg en 300 mg, vergeleken met 8,0% voor placebo). Patiënten behandeld met secukinumab die niet gelijktijdig MTX gebruikten, hadden een hogere ACR20-respons (53,6% en 53,6% voor respectievelijk 150 mg en 300 mg, vergeleken met 10,4% voor placebo) en ACR50-respons (37,5% en 32,1% voor respectievelijk 150 mg en 300 mg, vergeleken met 6,3% voor placebo).

In PsA-onderzoek 2 hadden zowel anti-TNFα-naïeve patiënten als anti-TNFα-IR-patiënten behandeld met secukinumab een significant hogere ACR20-respons in vergelijking met placebo in week 24, waarbij de respons in de anti-TNFα-naïeve groep enigszins hoger lag (anti-TNFα-naïef: 64% en 58% met respectievelijk 150 mg en 300 mg, vergeleken met 15,9% met placebo; anti-TNFα-IR: 30% en 46% met respectievelijk 150 mg en 300 mg, vergeleken met 14,3% met placebo). In de subgroep met anti-TNFα-IR-patiënten liet alleen de dosis van 300 mg een significant hoger responspercentage voor de ACR20 zien in vergelijking met placebo ($p<0,05$) en werd een klinisch relevant voordeel ten opzichte van de dosis van 150 mg voor meerdere secundaire eindpunten aangetoond. Verbeteringen in de PASI 75-respons werden waargenomen in beide subgroepen en de dosis van 300 mg liet een statistisch significant voordeel bij de anti-TNFα-IR-patiënten zien.

Voor alle componenten van de ACR-scores werden verbeteringen waargenomen, waaronder door de patiënt beoordeelde pijn. In PsA-onderzoek 2 was het percentage patiënten dat een modified PsA Response Criteria (PsARC)-respons had bereikt in week 24 groter bij de met secukinumab behandelde patiënten (59,0% en 61,0% met respectievelijk 150 mg en 300 mg) dan met placebo (26,5%).

In PsA-onderzoek 1 en PsA-onderzoek 2 hield de werkzaamheid aan tot week 104. Van de 200 patiënten die in PsA-onderzoek 2 oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar secukinumab 150 mg en 300 mg, waren 178 patiënten (89%) nog steeds onder behandeling op week 52. Van de 100 patiënten die gerandomiseerd waren naar secukinumab 150 mg, hadden er 64 een ACR20-respons, 39 een ACR50-respons en 20 een ACR70-respons. Van de 100 patiënten die gerandomiseerd waren naar secukinumab 300 mg, hadden er 64 een ACR20-respons, 44 een ACR50-respons en 24 een ACR70-respons.

Radiografisch meetbare respons
In PsA-onderzoek 3, werd de remming van progressie van structurele schade radiografisch beoordeeld en uitgedrukt in de gemodificeerde Total Sharp Score (mTSS) en onderdelen hiervan, de erosiescore (ES) en de score voor gewrichtsspleetversmalling (*Joint Space Narrowing score*; JSN). Radiografieën van de handen, polsen, en voeten werden verkregen bij baseline, week 16 en/of week 24 en afzonderlijk gescoord door ten minste twee lezers die geblindeerd waren voor behandelingsgroep en visitenummer. Behandeling met secukinumab 150 mg en 300 mg remde significant de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade vergeleken met placebo zoals gemeten door de verandering vanaf baseline in mTSS in week 24 (tabel 10).

De remming van de progressie van structurele schade werd tevens bepaald in PsA-onderzoek 1 na 24 en 52 weken vergeleken met baseline. De gegevens voor week 24 zijn weergegeven in tabel 10.

Tabel 10 Verandering in modified Total Sharp Score bij arthritis psoriatica

	PsA-onderzoek 3			PsA-onderzoek 1	
	Placebo n=296	**secukinumab 150 mg[1] n=213**	**secukinumab 300 mg[1] n=217**	**Placebo n=179**	**secukinumab 150 mg[2] n=185**
Totale score					
Baseline (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
Gemiddelde verandering in week 24	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 gebaseerd op nominale, maar niet gecorrigeerde, p-waarde [1]secukinumab 150 mg of 300 mg s.c. in week 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door dezelfde maandelijkse dosis [2]10 mg/kg in week 0, 2 en 4 gevolgd door subcutane doses van 75 mg of 150 mg					

De remming van structurele schade hield in PsA-onderzoek 1bij behandeling met secukinumab aan tot week 52.

In PsA-onderzoek 3 was het percentage patiënten zonder ziekteprogressie van randomisatie tot week 24 (gedefinieerd als een verandering in mTSS ten opzichte van baseline van ≤0,5) respectievelijk 80,3%, 88,5% en 73,6% voor secukinumab 150 mg, 300 mg en placebo. Een effect van remming van structurele schade werd waargenomen bij anti-TNFα-naïeve en anti-TNFα-IR-patiënten en bij patiënten behandeld met en zonder gelijktijdig MTX.

In PsA-onderzoek 1 was het percentage patiënten zonder ziekteprogressie (gedefinieerd als een verandering in mTSS ten opzichte van baseline van ≤0,5) vanaf randomisatie tot week 24 82,3% bij secukinumab 10 mg/kg intraveneuze oplaaddosis - 150 mg subcutane onderhoudsdosis en 75,7% bij placebo. Het percentage patiënten zonder ziekteprogressie vanaf week 24 tot week 52 voor secukinumab 10 mg/kg intraveneuze oplaaddosis - gevolgd door 150 mg subcutane onderhoudsdosis en voor placebopatiënten die na 16 of 24 weken werden overgezet op 75 mg of 150 mg subcutaan iedere 4 weken, was respectievelijk 85,7% en 86,8%.

Axiale manifestaties in PsA
In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (MAXIMISE) is de werkzaamheid van secukinumab beoordeeld bij 485 patiënten met PsA met axiale manifestaties die naïef waren voor biologicals en bij wie de respons op NSAID's inadequaat was. De primaire variabele van minstens 20% verbetering in *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS 20)-criteria in week 12 werd behaald. Behandeling met secukinumab 300 mg en 150 mg vergeleken met placebo resulteerde tevens in een grotere verbetering van de klachten en verschijnselen (waaronder verminderingen in spinale pijn ten opzichte van baseline) en verbetering in lichamelijk functioneren (zie tabel 11).

Tabel 11 Klinische respons in het MAXIMISE-onderzoek in week 12

	Placebo (n=164)	**150 mg (n=157)**	**300 mg (n=164)**
ASAS 20-respons, % (95%-BI)	31,2 (24,6; 38.7)	66,3 (58,4; 73,3)*	62,9 (55,2; 70,0)*
ASAS 40-respons, % (95%-BI)	12,2 (7,8; 18,4)	39,5 (32,1; 47,4)**	43,6 (36,2; 51,3)**
BASDAI 50, % (95%-BI)	9,8 (5,9; 15,6)	32,7 (25,8; 40,5)**	37,4 (30,1; 45,4)**
Spinale pijn, VAS (95%-BI)	-13,6 (-17,2; -10,0)	-28,5 (-32,2; -24,8)**	-26,5 (-30,1; -22,9)**
Lichamelijk functioneren, HAQ-DI (95%-BI)	-0,155 (-0,224; -0,086)	-0,330 (-0,401; -0,259)**	-0,389 (-0,458; -0,320)**
* p<0.0001; versus placebo met meervoudige imputatie. ** Vergelijking t.o.v. placebo werd niet aangepast voor multipliciteit. 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*.			

Verbeteringen in ASAS 20 en ASAS 40 werden waargenomen vanaf week 4 en werden behouden tot 52 weken voor beide secukinumab doses.

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
In PsA-onderzoek 2 en PsA-onderzoek 3 lieten patiënten die behandeld werden met secukinumab 150 mg (p=0,0555 en p<0,0001) en 300 mg (p=0,0040 en p<0,0001) in respectievelijk week 24 en week 16 een verbetering in lichamelijk functioneren zien ten opzichte van patiënten die placebo kregen, zoals gemeten met de *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI). Verbeteringen in HAQ-DI-scores werden waargenomen ongeacht eerdere blootstelling aan anti-TNFα. In PsA-onderzoek 1 werden vergelijkbare responsen gezien.

De met secukinumab behandelde patiënten meldden significante verbeteringen van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten met de Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary (SF-36 PCS)-score (p<0,001). Er zijn ook statistisch significante verbeteringen aangetoond in verkennende eindpunten zoals gemeten met de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)-scores voor 150 mg en 300 mg in vergelijking met placebo (respectievelijk 7,97, 5,97 versus 1,63) en deze verbeteringen hielden aan tot week 104 in PsA-onderzoek 2.

Vergelijkbare responsen werden in PsA-onderzoek 1 waargenomen en de werkzaamheid hield aan tot week 52.

Axiale spondyloartritis (axSpA)
Spondylitis ankylopoetica (AS) / röntgenologische axiale spondyloartritis
De veiligheid en werkzaamheid van secukinumab werden beoordeeld in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bij 816 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica (AS) met een *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) van ≥4 ondanks behandeling met niet-steroïde, anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), corticosteroïden of 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's). De mediane tijd sinds de diagnose van AS bedroeg bij de patiënten in onderzoek 1 naar spondylitis ankylopoetica (AS-onderzoek 1) en onderzoek 2 naar spondylitis ankylopoetica (AS-onderzoek 2) 2,7 tot 5,8 jaar. Voor beide onderzoeken was het primaire eindpunt een verbetering van ten minste 20% van de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS 20)-criteria in week 16.

In onderzoek 1 naar spondylitis ankylopoetica (AS-onderzoek 1), onderzoek 2 naar spondylitis ankylopoetica (AS-onderzoek 2) en onderzoek 3 naar spondylitis ankylopoetica (AS-onderzoek 3) waren respectievelijk 27,0%, 38,8% en 23,5% van de patiënten eerder behandeld met een TNFα-blokkerend middel en daarmee gestopt vanwege onvoldoende werkzaamheid of vanwege onverdraagbaarheid (patiënten met een inadequate respons op anti-TNFα-behandeling (anti-TNFα-IR-patiënten)).

In AS-onderzoek 1 (MEASURE 1) werden 371 patiënten beoordeeld, van wie 14,8% gelijktijdig MTX gebruikte en 33,4% sulfasalazine. De naar secukinumab gerandomiseerde patiënten kregen intraveneus 10 mg/kg toegediend in week 0, 2 en 4, gevolgd door maandelijks subcutaan 75 mg of 150 mg te beginnen in week 8. De naar placebo gerandomiseerde patiënten die na 16 weken geen respons vertoonden (early rescue) en alle andere placebopatiënten na 24 weken, werden overgezet op secukinumab (subcutaan 75 mg of 150 mg), gevolgd door maandelijks dezelfde dosis.

In AS-onderzoek 2 (MEASURE 2) werden 219 patiënten beoordeeld, van wie 11,9% gelijktijdig MTX gebruikte en 14,2% sulfasalazine. De naar secukinumab gerandomiseerde patiënten kregen subcutaan 75 mg of 150 mg toegediend in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijks dezelfde dosis. In week 16 werden de patiënten die bij baseline naar placebo waren gerandomiseerd, opnieuw gerandomiseerd naar maandelijks secukinumab (subcutaan 75 mg of 150 mg).

In AS-onderzoek 3 (MEASURE 3) werden 226 patiënten beoordeeld, van wie 13,3% gelijktijdig MTX gebruikte en 23,5% sulfasalazine. De naar secukinumab gerandomiseerde patiënten kregen 10 mg/kg intraveneus toegediend in week 0, 2, en 4, gevolgd door maandelijks ofwel 150 mg ofwel 300 mg subcutaan. In week 16 werden de patiënten die bij baseline naar placebo waren gerandomiseerd, opnieuw gerandomiseerd naar maandelijks secukinumab (ofwel 150 mg ofwel 300 mg subcutaan). Het primaire eindpunt was ASAS 20 in week 16. Patiënten waren geblindeerd voor het behandelingsregime tot week 52, en het onderzoek ging voort tot week 156.

Klachten en verschijnselen:
In AS-onderzoek 2 resulteerde behandeling met secukinumab 150 mg op week 16 in een grotere verbetering in uitkomstmaten van ziekteactiviteit in vergelijking met placebo (zie tabel 12).

Tabel 12 Klinische respons in AS-onderzoek 2 op week 16

Uitkomst (p-waarde versus placebo)	**Placebo (n = 74)**	**75 mg (n = 73)**	**150 mg (n = 72)**
ASAS 20-respons, %	28,4	41,1	61,1***
ASAS 40-respons, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP, (post-BSL/BSL-ratio)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
ASAS gedeeltelijke remissie, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
ASDAS-CRP aanzienlijke verbetering	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; versus placebo
Alle p-waarden zijn gecorrigeerd voor multipliciteit van testen op basis van een vooraf gedefinieerde hiërarchie, behalve voor BASDAI 50 en ASDAS-CRP.
Non-responder imputatie is gebruikt in geval van ontbrekend binair eindpunt.

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*; ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BSL: baseline

De werking van secukinumab 150 mg op basis van de ASAS 20-score trad al na 1 week behandeling op en op basis van de ASAS 40-score na 2 weken behandeling in AS-onderzoek 2 (superieur ten opzichte van placebo).

De ASAS 20-responsen waren met secukinumab 150 mg in vergelijking met placebo in week 16 beter bij zowel anti-TNF- α-naïeve patiënten (68,2% versus 31,1%; p<0,05) als bij anti-TNFα-IR-patiënten (50,0% versus 24,1%; p<0,05).

In AS-onderzoek 1 en AS-onderzoek 2 werd in week 16 een significante verbetering van de klachten en verschijnselen aangetoond bij met secukinumab behandelde patiënten (150 mg in AS-onderzoek 2 en beide regimes in AS-onderzoek 1), waarbij een vergelijkbare grootte van respons en werkzaamheid werd behouden tot week 52 bij zowel anti-TNFα-naïeve patiënten als anti-TNFα-IR-patiënten. Van de 72 patiënten die in AS-onderzoek 2 oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar secukinumab 150 mg, waren 61 patiënten (84,7%) nog steeds onder behandeling op week 52. Van de 72 patiënten die gerandomiseerd waren naar secukinumab 150 mg, hadden er 45 een ASAS 20-respons en 35 een ASAS 40-respons.

In AS-onderzoek 3 werd een verbetering van de klachten en verschijnselen aangetoond bij met secukinumab behandelde patiënten (150 mg en 300 mg), waarbij vergelijkbare werkzaamheidsresponsen werden verkregen onafhankelijk van de dosis die superieur waren aan placebo in week 16 voor het primair eindpunt (ASAS20). Over het algemeen waren de werkzaamheidsresponspercentages in de groep met 300 mg consistent hoger dan in de groep met 150 mg voor de secundaire eindpunten. Tijdens de geblindeerde periode waren de ASAS 20 en ASAS 40 responsen respectievelijk 69,7% en 47,6% voor 150 mg en 74,3% en 57,4% voor 300 mg in week 52. De ASAS 20 en ASAS 40 responsen werden behouden tot week 156 (69,5% en 47,6% voor 150 mg versus 74,8% en 55,6% voor 300 mg). Hogere responspercentages in het voordeel van 300 mg werden ook waargenomen voor de ASAS partiële remissierespons (ASAS PR) in week 16 en werden behouden tot week 156. Grotere verschillen in responspercentages, waarbij 300 mg beter was dan 150 mg, werden gezien bij anti-TNFα-IR patiënten (n=36) in vergelijking tot anti-TNFα-naïeve patiënten (n=114).

Beweeglijkheid van de wervelkolom:
Patiënten die behandeld werden met secukinumab 150 mg, lieten verbeteringen zien in de beweeglijkheid van de wervelkolom zoals bepaald met de verandering vanaf baseline in BASMI op week 16 voor zowel AS-onderzoek 1(-0,40 versus -0,12 voor placebo; p=0,0114) als voor AS-onderzoek 2 (-0,51 versus -0,22 voor placebo; p=0,0533). Deze verbeteringen hielden aan tot week 52.

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:
In AS-onderzoeken 1 en 2 lieten patiënten die behandeld werden met secukinumab 150 mg verbeteringen zien in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten met de AS *Quality of Life Questionnaire* (ASQoL) (p=0,001) en de SF-36 Physical Component Summary (SF-36PCS) (p<0,001). Patiënten die behandeld werden met secukinumab 150 mg lieten ook statistisch significante verbeteringen zien van verkennende eindpunten wat betreft lichamelijk functioneren, zoals beoordeeld met de *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) in vergelijking met placebo (-2,15 versus -0,68) en wat betreft vermoeidheid, uitgedrukt als score op de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)-schaal in vergelijking met placebo (8,10 versus 3,30). Deze verbeteringen hielden aan tot week 52.

Niet-röntgenologische axiale spondyloartritis (nr-axSpA)
De veiligheid en werkzaamheid van secukinumab werden beoordeeld bij 555 patiënten in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek (PREVENT), bestaande uit een 2-jarige hoofdstudie en een 2-jarige extensiestudie. Patiënten werden geïncludeerd met actieve niet-röntgenologische axiale spondyloartritis (nr-axSpA) die voldeden aan de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) classificatiecriteria voor axiale spondyloartritis (axSpA) zonder röntgenologisch bewijs van veranderingen in de sacro-iliacale gewrichten volgens de modified New York criteria voor spondylitis ankylopoetica (AS). Geïncludeerde patiënten hadden actieve ziekte, gedefinieerd als een *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥4,

een Visueel Analoge Schaal (VAS) voor totale rugpijn van ≥40 (op een schaal van 0-100 mm), ondanks huidige of vroegere behandeling met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), en een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of bewijs van sacro-iliitis op Magnetic Resonance Imaging (MRI). Patiënten in dit onderzoek hadden een diagnose van axSpA gedurende gemiddeld 2,1 tot 3,0 jaar en 54% van de deelnemers aan het onderzoek was vrouw.

In het PREVENT-onderzoek was 9,7% van de patiënten eerder behandeld met een TNFα-blokkerend middel en stopte daarmee vanwege onvoldoende werkzaamheid of vanwege onverdraagbaarheid (patiënten met een inadequate respons op anti-TNFα-behandeling (anti-TNFα-IR-patiënten)).

In het PREVENT-onderzoek gebruikte respectievelijk 9,9% en 14,8% van de patiënten gelijktijdig MTX of sulfasalazine. Tijdens de dubbelblinde periode kregen de patiënten ofwel placebo ofwel secukinumab gedurende 52 weken. De patiënten gerandomiseerd naar secukinumab kregen 150 mg subcutaan in week 0, 1, 2, 3 en 4 gevolgd door dezelfde dosis elke maand, of een maandelijkse injectie van 150 mg secukinumab. Het primaire eindpunt was tenminste 40% verbetering in *Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria* (ASAS 40) op week 16 bij anti-TNFα-naïeve patiënten.

Klachten en verschijnselen:
In het PREVENT-onderzoek resulteerde behandeling met 150 mg secukinumab in significante verbeteringen in de metingen van ziekteactiviteit in vergelijking tot placebo op week 16. Deze metingen betroffen ASAS 40, ASAS 5/6, BASDAI-score, BASDAI 50, high-sensitivity CRP (hsCRP), ASAS 20 en ASAS partiële remissierespons in vergelijking tot placebo (tabel 13). Responsen werden behouden tot week 52.

Tabel 13 Klinische respons in het PREVENT-onderzoek op week 16

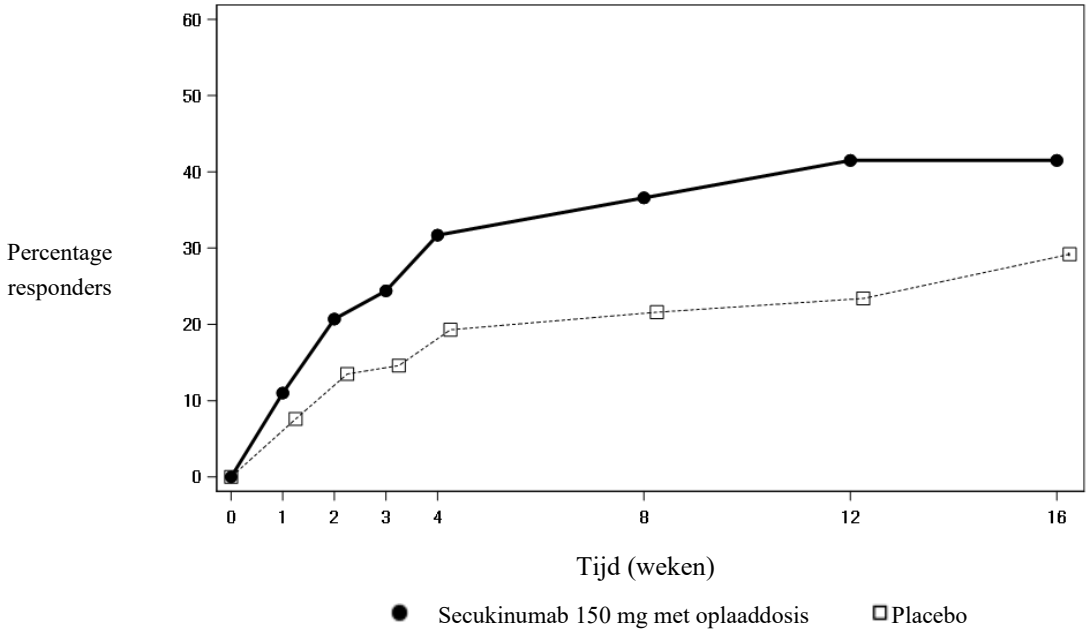
Uitkomst (p-waarde versus placebo)	**Placebo**	**150 mg[1]**
Aantal gerandomiseerde anti-TNFα-naïeve patiënten	**171**	**164**
ASAS 40-respons, %	29,2	41,5*
Totaal aantal gerandomiseerde patiënten	**186**	**185**
ASAS 40-respons, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de BSL-score	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP, (post-BSL/BSL-ratio)	0,91	0,64*
ASAS 20-respons, %	45,7	56,8*
ASAS partiële remissie, %	7,0	21,6*

*p<0,05 versus placebo
Alle p-waarden zijn gecorrigeerd voor multipliciteit van testen op basis van een vooraf gedefinieerde hiërarchie
Non-responder imputatie is gebruikt in geval van een ontbrekend binair eindpunt.
[1]secukinumab 150 mg s.c. in week 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door dezelfde dosis elke maand

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis International Society* Criteria; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BSL: baseline; hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*; LS: kleinste kwadraten (*least square*)

De werking van 150 mg secukinumab trad al in week 3 op voor ASAS 40 bij anti-TNFα-naïeve patiënten (superieur aan placebo) in het PREVENT-onderzoek. Het percentage patiënten dat een ASAS 40-respons bereikte in anti-TNFα-naïeve patiënten wordt per bezoek weergegeven in figuur 3.

Figuur 3 ASAS 40-responsen bij anti-TNFα-naïeve patiënten in het PREVENT-onderzoek in de tijd tot en met week 16



ASAS 40-responsen verbeterden ook in week 16 in anti-TNFα-IR-patiënten voor 150 mg secukinumab in vergelijking tot placebo.

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:
Behandeling met 150 mg secukinumab liet statistisch significante verbeteringen zien op week 16 in vergelijking met placebo-behandeling ten aanzien van lichamelijk functioneren, zoals beoordeeld door de BASFI (week 16: -1,75 versus -1,01, p<0,05). Behandeling met secukinumab liet significante verbeteringen zien in vergelijking met placebo-behandeling op week 16 ten aanzien van gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten door ASQoL (LS gemiddelde verandering: week 16: -3,45 versus -1,84, p<0,05) en SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (LS gemiddelde verandering: week 16: 5,71 versus 2,93, p<0,05). Deze verbeteringen hielden aan tot week 52.

Beweeglijkheid van de wervelkolom:
Beweeglijkheid van de wervelkolom werd beoordeeld met BASMI tot en met week 16. Numeriek grotere verbeteringen werden aangetoond in de groep patiënten behandeld met secukinumab in vergelijking tot de groep placebo-behandelde patiënten op week 4, 8, 12 en 16.

Remming van ontsteking op magnetic resonance imaging (MRI):
Ontsteking werd beoordeeld met MRI op baseline en week 16 en resultaten werden weergegeven als verandering ten opzichte van baseline in de Berlin SI-joint oedema score voor sacro-iliacale gewrichten, en in ASspiMRI-a score en Berlin spine score voor de wervelkolom. Remming van ontsteking in zowel sacro-iliacale gewrichten als de wervelkolom werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met secukinumab. De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in Berlin SI-joint oedema score was -1,68 voor patiënten die behandeld werden met 150 mg secukinumab (n=180) versus -0,39 voor patiënten die behandeld werden met placebo (n=174) (p<0,05).

Polymyalgia rheumatica
De veiligheid en werkzaamheid van secukinumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek bij volwassen patiënten met PMR. Het onderzoek sloot patiënten uit met bewijs of geschiedenis van reuscelarteriitis (*giant cell arteritis*, GCA). Patiënten (N=381) die ten minste één episode van PMR-terugval hadden tijdens het afbouwen

van glucocorticoïden, werden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar een van de drie behandelgroepen om secukinumab 150 mg, 300 mg of placebo gedurende 52 weken te krijgen. Elke groep volgde een door het protocol gespecificeerd prednisonafbouwschema van 24 weken (startdosis van 15 mg/dag of 10 mg/dag gebaseerd op de glucocorticoïddosis vóór baseline en door onderzoekers beoordeelde ziekteactiviteit). Patiënten met een verslechtering van PMR-klachten of -verschijnselen of met een nieuwe diagnose van GCA konden ontsnappings- of reddingsbehandeling krijgen. Ontsnappingsbehandeling werd gedefinieerd als een verhoging van de glucocorticoïddosis boven de door het protocol gespecificeerde afbouw of het herstarten van glucocorticoïden na voltooiing van de afbouw. Reddingsbehandeling werd gedefinieerd als het starten van alternatieve geneesmiddelen naast glucocorticoïden. Patiënten die gerandomiseerd werden naar secukinumab kregen 150 mg of 300 mg subcutaan in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door dezelfde dosis elke maand.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het aandeel patiënten dat in week 52 een aanhoudende remissie bereikte. Aanhoudende remissie werd gedefinieerd als het bereiken van remissie uiterlijk in week 12, afwezigheid van PMR-klachten of -verschijnselen die ontsnappings- of reddingsbehandeling vereisten van week 12 tot week 52 en geen nieuwe diagnose van GCA die ontsnappings- of reddingsbehandeling vereiste van week 12 tot week 52. Een belangrijk secundair eindpunt was het aandeel patiënten dat volledige aanhoudende remissie bereikte in week 52, gedefinieerd als het bereiken van aanhoudende remissie in week 52 zonder een verhoging van de erythrocytensedimentatiesnelheid tot ≥40 mm/uur of CRP tot ≥10 mg/l.

Behandeling met secukinumab (150 mg of 300 mg) met een 24-weken prednisonafbouw toonde superioriteit aan in het bereiken van glucocorticoïdvrije, aanhoudende remissie in week 52 vergeleken met placebo met een 24-weken prednisonafbouw (zie tabel 14).

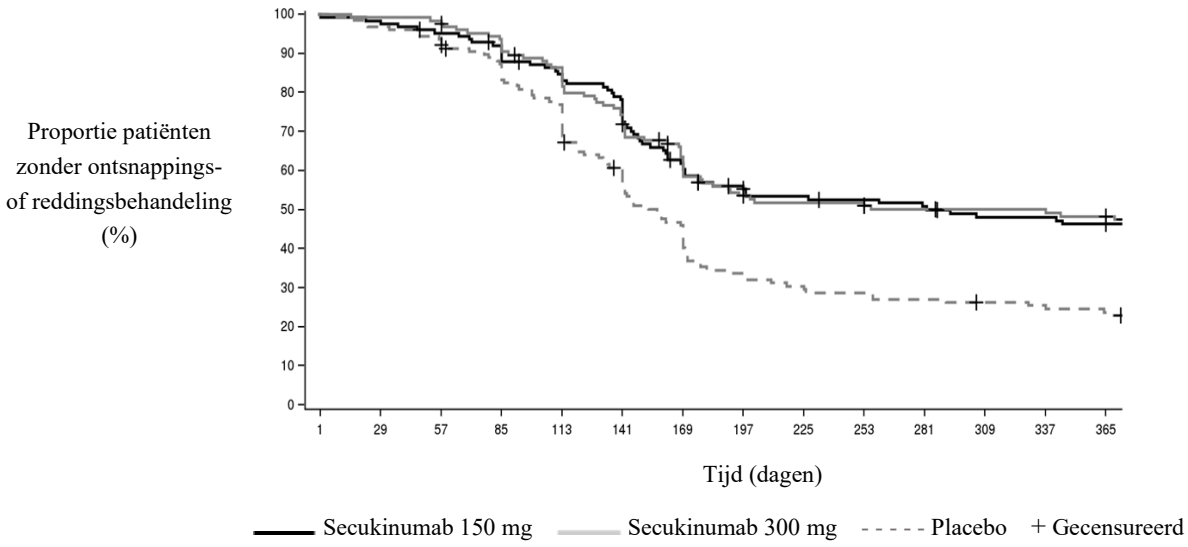
Tabel 14 Klinische respons in het REPLENISH-onderzoek

	Secukinumab 150 mg (N=126)	Secukinumab 300 mg (N=126)	Placebo (N=127)
Aanhoudende remissie in week 52			
Responders, n (%)	51 (40,5)	52 (41,3)	26 (20,5)
Proportieverschil vs. placebo (95%-BI)	20,2 (9,4; 31,0) p=0,0003	20,8 (10,0; 31,7) p=0,0002	n.v.t.
Onderdelen van aanhoudende remissie in week 52			
Remissie in week 12[a], n (%)	108 (85,7)	112 (88,9)	99 (78,0)
Afwezigheid van PMR-klachten of -verschijnselen[b] en geen nieuwe diagnose van GCA[b,c] van week 12 tot en met week 52, n (%)	54 (42,9)	54 (42,9)	31 (24,4)
Volledige aanhoudende remissie in week 52			
Responders, n (%)	31 (24,6)	35 (27,8)	6 (4,7)
Proportieverschil vs. placebo (95%-BI)	19,8 (11,5; 28.1) p=0,0003	23,5 (14,9; 32,1) p=0,0002	n.v.t.
Onderdelen van volledige aanhoudende remissie in week 52			
Aanhoudende remissie in week 52, n (%)	51 (40,5)	52 (41,3)	26 (20,5)
ESR <40 mm/u[d] van week 12 tot en met week 52, n (%)	85 (67,5)	82 (65,1)	64 (50,4)
Normaal CRP[e] van week 12 tot en met week 52, n (%)	83 (65,9)	86 (68,3)	58 (45,7)

[a] Afwezigheid van PMR-klachten of -verschijnselen of nieuwe diagnose van GCA die ontsnappings- of reddingsbehandeling vereisen
[b] Noodzaak tot ontsnappings- of reddingsbehandeling.
[c] Slechts 1 patiënt in de placebogroep had een nieuwe diagnose van GCA.
[d] ESR <40 mm/u zonder twee opeenvolgende verhogingen tot ≥40 mm/u.
[e] CRP <10 mg/l zonder twee opeenvolgende verhogingen tot ≥10 mg/l.
Eén patiënt in elke secukinumabgroep werd gerandomiseerd, maar niet behandeld.
Proportieverschil met 95%-BI op basis van een logistisch regressiemodel.
P-waarden worden aangepast voor multipliciteit met een totale alfa=0,05 (tweezijdig).
Patiënten die stopten met de onderzoeksbehandeling of protocol-gespecifieerde gelijktijdige geneesmiddelen gebruikten die de werkzaamheid zouden kunnen verstoren werden geclassificeerd als non-responders.
CRP: *C-reactive protein*; ESR: *erythrocyte sedimentation rate*; GCA: *giant cell arteritis*; n.v.t.: niet van toepassing; PMR: polymyalgia rheumatica.

De tijd om ontsnappings- of reddingsbehandeling voor PMR-klachten of -verschijnselen te starten was langer in de twee secukinumabgroepen vergeleken met placebo. In totaal had 75,6% van de patiënten in de placebogroep ontsnappings- of reddingsbehandeling nodig voor PMR, vergeleken met respectievelijk 51,6% en 50,8% van de patiënten in de secukinumab 150 mg- en 300 mg-groepen. De kans dat ontsnappings- of reddingsbehandeling nodig was voor PMR was significant verminderd met 50% bij patiënten die secukinumab 150 mg (Hazard Ratio [HR]=0,51, 95%-BI: 0,37 tot 0,70) en 300 mg (HR=0,51, 95%-BI: 0,37 tot 0,70) ontvingen vergeleken met placebo (figuur 4).

Figuur 4 Kaplan-Meier schattingen van de tijd tot starten van ontsnappings- of reddingsbehandeling voor PMR-klachten of -verschijnselen: REPLENISH-onderzoek



Aantal risicopatiënten														
Secukinumab 150 mg	126	124	119	114	104	96	75	65	61	59	57	53	53	51
Secukinumab 300 mg	126	125	124	117	107	92	76	64	61	61	57	56	56	54
Placebo	127	123	119	109	96	74	56	41	37	35	33	31	30	28

Cumulatieve dosis glucocorticoïden
De cumulatieve dosis glucocorticoïden tot week 52 (d.w.z. glucocorticoïden die om welke reden dan ook werden ingenomen) was significant lager in de twee secukinumabgroepen vergeleken met placebo. De gemiddelde cumulatieve dosis glucocorticoïden tot week 52 was 1501,2 mg, 1473,1 mg en 1875,5 mg in respectievelijk de secukinumab 150 mg, 300 mg en placebogroep.

Pediatrische patiënten

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten
Secukinumab heeft aangetoond klachten en verschijnselen te verbeteren, evenals de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis vanaf 6 jaar (zie tabellen 16 en 18).

Ernstige plaque psoriasis
De veiligheid en werkzaamheid van secukinumab werden onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo- en etanercept-gecontroleerd fase III-onderzoek bij pediatrische patiënten van 6 tot 18 jaar met ernstige plaque psoriasis, gedefinieerd als een PASI score ≥20, een IGA mod 2011 score van 4, en ≥10% van de BSA aangedaan door psoriasis, die in aanmerking kwamen voor systemische therapie. Ongeveer 43% van de patiënten had eerdere blootstelling aan fototherapie, 53% aan conventionele systemische therapie, 3% aan biologicals, en 9% had gelijktijdige arthritis psoriatica.

Het pediatrisch psoriasis-onderzoek 1 onderzocht 162 patiënten die gerandomiseerd werden naar een lage dosis secukinumab (75 mg voor een lichaamsgewicht <50 kg of 150 mg voor een lichaamsgewicht ≥50 kg), een hoge dosis secukinumab (75 mg voor een lichaamsgewicht <25 kg, 150 mg voor een lichaamsgewicht tussen ≥25 kg en <50 kg, of 300 mg voor een lichaamsgewicht ≥50 kg), of placebo in week 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken, of etanercept. Patiënten die werden gerandomiseerd naar etanercept kregen 0,8 mg/kg wekelijks (tot een maximum van 50 mg). Patiëntverdeling volgens gewicht en leeftijd bij randomisatie is weergegeven in tabel 15.

Tabel 15 Patiëntverdeling volgens gewicht en leeftijd voor pediatrisch psoriasis-onderzoek 1

Randomisatie strata	Beschrijving	Secukinumab lage dosis n=40	Secukinumab hoge dosis n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Totaal N=162
Leeftijd	6-<12 jaar	8	9	10	10	37
	≥12-<18 jaar	32	31	31	31	125
Gewicht	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥25-<50 kg	17	15	17	16	65
	≥50 kg	21	22	21	21	85

Patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo en non-responders waren in week 12 werden overgezet naar de groep met ofwel de lage dosis ofwel de hoge dosis secukinumab (dosis gebaseerd op lichaamsgewicht groep) en kregen onderzoeksmedicatie in week 12, 13, 14, en 15, gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken te beginnen in week 16. De co-primaire eindpunten waren het percentage patiënten die een PASI 75-respons en een IGA mod 2011-score 0 of 1 (‘gaaf’ of ‘bijna gaaf’) bereikten op week 12.

Tijdens de placebogecontroleerde periode van 12 weken was de werkzaamheid van zowel de lage als de hoge dosis secukinumab vergelijkbaar wat betreft de co-primaire eindpunten. De geschatte oddsratio’s in het voordeel van beide secukinumab-doseringen waren statistisch significant voor de PASI 75- en IGA mod 2011 0/1-scores.

Alle patiënten werden gevolgd voor werkzaamheid en veiligheid gedurende de 52 weken na de eerste dosis. Het percentage patiënten dat een PASI 75-respons en IGA mod 2011-score 0 of 1 (‘gaaf’ of ‘bijna gaaf’) bereikte toonde een scheiding tussen de secukinumab behandelingsgroepen en placebo bij het eerste post-baseline bezoek op week 4; het verschil werd steeds duidelijker op week 12. De respons bleef gedurende de gehele periode van 52 weken aanhouden (zie tabel 16). Verbetering in PASI 50-, 90-, 100-responspercentages en *Children’s Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)-scores 0 of 1 hielden eveneens aan gedurende de gehele periode van 52 weken.

Bovendien waren de PASI 75-, IGA 0- of 1-, PASI 90-responspercentages in weken 12 en 52 voor zowel de behandelingsgroepen met de lage dosis als de hoge dosis secukinumab hoger dan de percentages voor patiënten die behandeld werden met etanercept (zie tabel 16).

Na week 12 was de werkzaamheid van zowel de lage als de hoge dosis secukinumab vergelijkbaar hoewel de werkzaamheid van de hoge dosis hoger was bij patiënten ≥50 kg. De veiligheidsprofielen van de lage dosis en de hoge dosis waren vergelijkbaar en consistent met het veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten met plaque psoriasis.

Tabel 16 Samenvatting van de klinische respons bij ernstige pediatrische psoriasis in week 12 en 52 (pediatrisch psoriasis-onderzoek 1)*

Respons criterium	Vergelijking behandeling 'test' vs. 'controle'	'test' n**/m (%)	'controle' n**/m (%)	oddsratio schatting (95%-BI)	p-waarde
In week 12* **					
PASI 75	secukinumab lage dosis vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08-114,66)	<0,0001
	secukinumab hoge dosis vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31-98,93)	<0,0001
	secukinumab lage dosis vs. etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73-7,38)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64-6,07)	
IGA 0/1	secukinumab lage dosis vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02-538,64)	<0,0001
	secukinumab hoge dosis vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48-329,52)	<0,0001
	secukinumab lage dosis vs. etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60-13,42)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05-8,13)	
PASI 90	secukinumab lage dosis vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83-6395,22)	<0,0001
	secukinumab hoge dosis vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22-4850,13)	<0,0001
	secukinumab lage dosis vs. etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34-23,19)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82-16,75)	
In week 52					
PASI 75	secukinumab lage dosis vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91-12,52)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90-12,39)	
IGA 0/1	secukinumab lage dosis vs. etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73-5,77)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81-6,62)	
PASI 90	secukinumab lage dosis vs. etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02-8,38)	
	secukinumab hoge dosis vs. etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27-11,61)	

* non-responder imputatie werd gebruikt om ontbrekende waarden op te vangen
** n is het aantal responders, m = aantal evalueerbare patiënten
*** verlengd venster voor bezoek in week 12
Oddsratio, 95%-betrouwbaarheidsinterval en p-waarde zijn afkomstig van een exact logistisch regressiemodel met behandelingsgroep, baseline lichaamsgewichtscategorie en leeftijdscategorie als factoren

Een hoger percentage pediatrische patiënten die behandeld werden met secukinumab meldde verbetering in gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit zoals gemeten door een CDLQI-score van 0 of 1 vergeleken met placebo in week 12 (lage dosis 44,7%, hoge dosis 50%, placebo 15%). Over de gehele behandelperiode en tot en met week 52 scoorden de beide dosisgroepen met secukinumab numeriek hoger dan de groep met etanercept (lage dosis 60,6%, hoge dosis 66,7%, etanercept 44,4%).

Matige tot ernstige plaque psoriasis
Op basis van de aangetoonde werkzaamheid en blootstelling-responsrelatie bij volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis en de overeenkomst van het ziekteverloop, pathofysiologie en het geneesmiddeleffect bij volwassen en pediatrische patiënten bij dezelfde blootstellingsniveaus, werd secukinumab voorspeld werkzaam te zijn voor de behandeling van pediatrische patiënten met matige plaque psoriasis.

Daarbij werd de veiligheid en de werkzaamheid van secukinumab onderzocht in een open-label, twee-armig, multicenter fase III-onderzoek met parallelle groepen bij pediatrische patiënten van 6 tot 18 jaar oud met matige tot ernstige plaque psoriasis, gedefinieerd als een PASI-score ≥12, een IGA mod 2011-score van ≥3, en ≥10% van de BSA aangedaan door psoriasis, die in aanmerking kwamen voor systemische therapie.

Het pediatrisch psoriasis-onderzoek 2 onderzocht 84 patiënten die gerandomiseerd werden naar een lage dosis secukinumab (75 mg voor een lichaamsgewicht <50 kg or 150 mg voor een lichaamsgewicht ≥50 kg) of een hoge dosis secukinumab (75 mg voor een lichaamsgewicht <25 kg, 150 mg voor een lichaamsgewicht tussen ≥25 kg en <50 kg, of 300 mg voor een lichaamsgewicht ≥50 kg) in week 0, 1, 2, 3, en 4 gevolgd door dezelfde dosis elke 4 weken. Patiëntverdeling volgens gewicht en leeftijd bij randomisatie wordt weergegeven in tabel 17.

Tabel 17 Patiëntverdeling volgens gewicht en leeftijd voor pediatrisch psoriasis-onderzoek 2

Subgroepen	Beschrijving	Secukinumab lage dosis n=42	Secukinumab hoge dosis n=42	Totaal N=84
Leeftijd	6-<12 jaar	17	16	33
	≥12-<18 jaar	25	26	51
Gewicht	<25 kg	4	4	8
	≥25-<50 kg	13	12	25
	≥50 kg	25	26	51

De co-primaire eindpunten waren de percentages patiënten die een PASI 75-respons en een IGA mod 2011-score van 0 of 1 ('gaaf' of 'bijna gaaf') bereikten op week 12.

De werkzaamheid van zowel de lage als de hoge dosis secukinumab was vergelijkbaar en toonde een statistisch significante verbetering aan vergeleken met de historische placebogroep wat betreft de co-primaire eindpunten. De geschatte posterieure waarschijnlijkheid van een positief behandelingseffect was 100%.

Patiënten werden gevolgd voor werkzaamheid gedurende een periode van 52 weken na de eerste toediening. Werkzaamheid (gedefinieerd als een PASI 75-respons en een IGA mod 2011-score van 0 of 1 ('gaaf' of 'bijna gaaf') werd al waargenomen in het eerste post-baseline bezoek op week 2 en het aantal patiënten dat een PASI 75-respons en een IGA mod 2011-score van 0 of 1 ('gaaf' of 'bijna gaaf') bereikte, steeg tot week 24 en hield aan tot week 52. Verbetering in PASI 90 en PASI 100 werd tevens waargenomen in week 12, steeg tot week 24, en hield aan tot week 52 (zie tabel 18).

De veiligheidsprofielen van de lage dosis en de hoge dosis waren vergelijkbaar en consistent met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Tabel 18 Samenvatting van de klinische respons bij matige tot ernstige psoriasis bij pediatrische patiënten in week 12 en 52 (pediatrisch psoriasis-onderzoek 2)*

	Week 12		Week 52	
	Secukinumab lage dosis	Secukinumab hoge dosis	Secukinumab lage dosis	Secukinumab hoge dosis
Aantal patiënten	42	42	42	42
PASI 75-respons n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
IGA mod 2011 'gaaf' of 'bijna gaaf'-respons n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
PASI 90-respons n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
PASI 100-respons n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)
* non-responder imputatie werd gebruikt om ontbrekende waarden op te vangen				

Deze uitkomsten bij de matige tot ernstige plaque psoriasis pediatrische populatie bevestigden de hierboven vermelde predictieve aannames gebaseerd op werkzaamheid en blootstelling-responsrelatie bij volwassen patiënten.

In de groep met de lage dosis bereikte respectievelijk 50% en 70,7% van de patiënten een CDLQI 0- of 1-score op respectievelijk week 12 en 52. In de groep met de hoge dosis bereikte respectievelijk 61,9% en 70,3% een CDLQI 0- of 1-score op respectievelijk week 12 en 52.

Juveniele idiopathische artritis (JIA)

Enthesitis-gerelateerde artritis (ERA) en juveniele arthritis psoriatica (JPsA)
De werkzaamheid en veiligheid van secukinumab werden beoordeeld bij 86 patiënten in een 3-delig, dubbelblind, placebogecontroleerd, voorvalgestuurd, gerandomiseerd fase III-onderzoek bij patiënten

van 2 tot <18 jaar met actieve ERA of JPsA zoals gediagnosticeerd op basis van de gemodificeerde JIA-classificatiecriteria van de International League of Associations for Rheumatology (ILAR). Het onderzoek bestond uit een open-labelgedeelte (deel 1) waarin alle patiënten secukinumab kregen tot week 12. Patiënten bij wie in week 12 een JIA-ACR (*American College of Rheumatology*)30-respons werd vastgesteld, kwamen in de dubbelblinde fase van deel 2 terecht en werden 1:1 gerandomiseerd om de behandeling met secukinumab voort te zetten of om een behandeling met placebo te beginnen (gerandomiseerde onthouding) tot week 104 of tot een opflakkering optrad. Patiënten bij wie de ziekte opflakkerde, werden vervolgens open-label behandeld met secukinumab tot week 104 (deel 3).

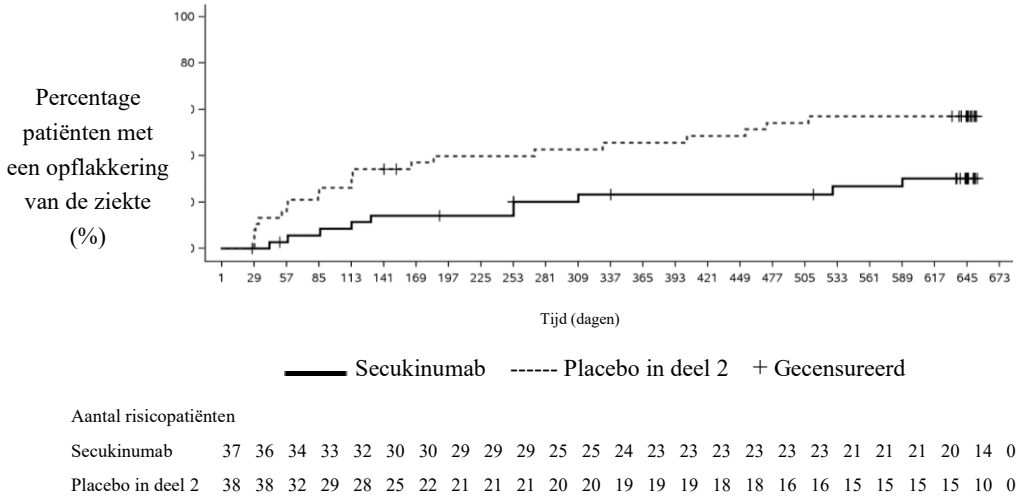
De subtypen JIA-patiënten bij aanvang van dit onderzoek waren: 60,5% ERA en 39,5% JPsA, met ofwel een inadequate respons op ofwel een intolerantie voor ≥1 ziektewijzigende antireumatische geneesmiddelen (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD's) en ≥1 niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Bij baseline werd gebruik van MTX gerapporteerd voor 65,1% van de patiënten; (63,5% [33/52] van de ERA-patiënten en 67,6% [23/34] van de JPsA-patiënten). 12 van de 52 ERA-patiënten werden gelijktijdig behandeld met sulfasalazine (23,1%). Patiënten met een lichaamsgewicht bij baseline van <50 kg (n=30) kregen een dosis van 75 mg en patiënten met een lichaamsgewicht ≥50 kg (n=56) kregen een dosis van 150 mg. De leeftijd bij baseline varieerde van 2 tot 17 jaar, met 3 patiënten van 2 tot <6 jaar, 22 patiënten van 6 tot <12 jaar en 61 patiënten van 12 tot <18 jaar. Bij baseline was de *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-27 15,1 (SD: 7,1).

Het primaire eindpunt was de tijd tot opflakkering in de gerandomiseerde onthoudingsperiode (deel 2). Opflakkering van de ziekte werd gedefinieerd als een verslechtering van ≥30% van minimaal drie van de zes JIA-ACR-responscriteria en een verbetering van ≥30% van maximaaléén van de zes JIA-ACR-responscriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

Aan het eind van deel 1 vertoonden 75 van de 86 (87,2%) patiënten een JIA-ACR30-respons en gingen over naar deel 2.

Het onderzoek voldeed aan het primaire eindpunt door in deel 2 een statistisch significante verlenging te vertonen van de tijd tot ziekteopflakkering bij patiënten behandeld met secukinumab in vergelijking met placebo. In deel 2 werd het risico van opflakkering voor patiënten op secukinumab met 72% verminderd vergeleken met patiënten op placebo (hazardratio=0,28, 95%-BI: 0,13 tot 0,63, p<0,001) (figuur 5 en tabel 19). Tijdens deel 2 kregen in totaal 21 patiënten in de placebogroep te maken met een voorval van opflakkering (11 JPsA en 10 ERA), vergeleken met 10 patiënten in de secukinumabgroep (4 JPsA en 6 ERA).

Figuur 5 Kaplan-Meier-schattingen van de tijd tot opflakkering van de ziekte in deel 2

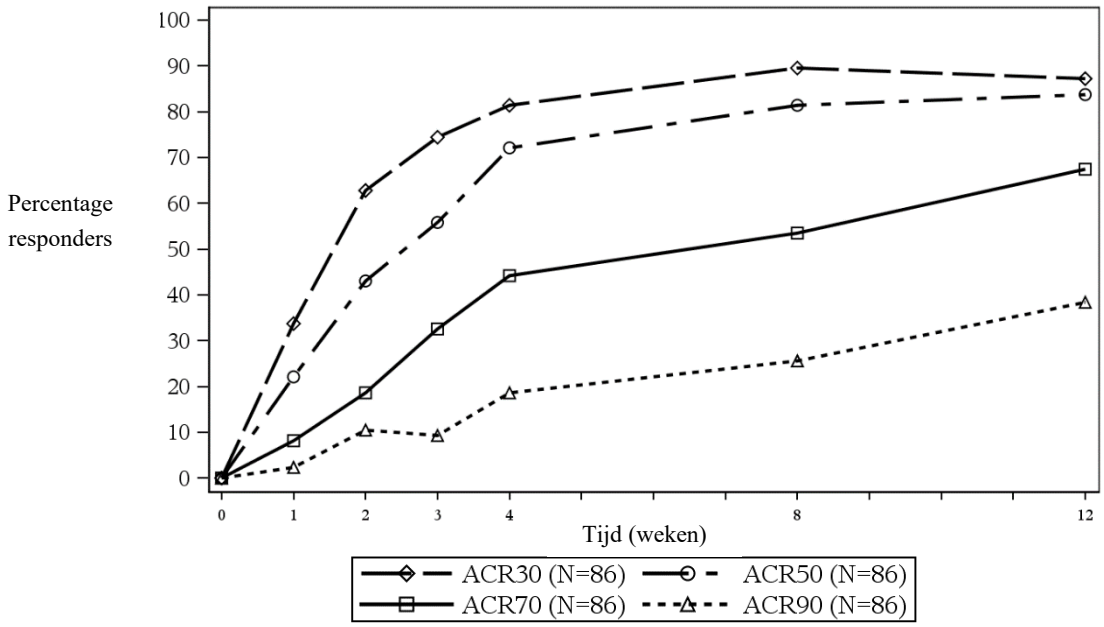


Tabel 19 Overlevingsanalyse van de tijd tot opflakkering van de ziekte - deel 2

	Secukinumab (N=37)	**Placebo in deel 2** (N=38)
Aantal opflakkeringsvoorvallen aan het eind van deel 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Kaplan-Meier-schattingen:		
Mediaan, in dagen (95%-BI)	NC (NC; NC)	453,0 (114,0; NC)
Zonder opflakkering na 6 maanden (95%-BI)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Zonder opflakkering na 12 maanden (95%-BI)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Zonder opflakkering na 18 maanden (95%-BI)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard-ratio ten opzichte van placebo: schatting (95%-BI)	0,28 (0,13; 0,63)	
p-waarde van de gestratificeerde log-rank test	<0,001**	
De analyse werd uitgevoerd op alle gerandomiseerde patiënten die in deel 2 ten minste één dosis van het onderzoeksgeneesmiddel kregen. Secukinumab: alle patiënten die geen placebo gebruikten. Placebo in deel 2: alle patiënten die in deel 2 placebo gebruikten en in andere periode(n) secukinumab. NC = niet berekenbaar. ** = statistisch significant met eenzijdig significantieniveau 0,025.		

In het open-labelgedeelte deel 1 kregen alle patiënten secukinumab tot week 12. In week 12 waren respectievelijk 83,7%, 67,4% en 38,4% van de kinderen JIA-ACR50, -70 en -90-responders (figuur 6). De aanvang van de werking van secukinumab trad al op in week 1. In week 12 was de JADAS-27-score 4,64 (SD: 4,73) en de gemiddelde afname ten opzichte van baseline in JADAS-27 was -10,487 (SD: 7,23).

Figuur 6 JIA-ACR30/50/70/90-respons voor proefpersonen tot week 12 in deel 1*



*non-responder imputatie werd gebruikt om ontbrekende waarden te verwerken

De gegevens in de leeftijdsgroep van 2 tot <6 waren niet eenduidig door het lage aantal patiënten onder de 6 jaar dat werd opgenomen in het onderzoek.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Cosentyx bij plaque psoriasis bij pediatrische patiënten in de leeftijd vanaf de geboorte tot 6 jaar en bij chronische idiopathische artritis bij pediatrische patiënten in de leeftijd vanaf de geboorte tot 2 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om onderzoeken met Cosentyx uit te voeren in alle subgroepen van pediatrische patiënten met polymyalgia rheumatica (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De meeste farmacokinetische eigenschappen waargenomen bij patiënten met plaque psoriasis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en polymyalgia rheumatica waren vergelijkbaar.

Absorptie

Na een enkelvoudige, subcutane dosis van 300 mg, als vloeistofformulering toegediend aan gezonde vrijwilligers, bereikte secukinumab tussen 2 en 14 dagen na toediening piekserumconcentraties van 43,2 ± 10,4 µg/ml.

Op grond van een farmacokinetische populatieanalyse bereikte secukinumab na een enkelvoudige, subcutane dosis van 150 mg of 300 mg bij patiënten met plaque psoriasis piekserumconcentraties van respectievelijk 13,7 ± 4,8 µg/ml of 27,3 ± 9,5 µg/ml tussen 5 en 6 dagen na dosistoediening.

Na initiële wekelijkse toediening gedurende de eerste maand bedroeg de periode om de maximale concentratie te bereiken 31 tot 34 dagen, op grond van een farmacokinetische populatieanalyse.

Op grond van simulatiegegevens waren de piekconcentraties bij steady-state ($C_{max, ss}$) na subcutane toediening van 150 mg of 300 mg respectievelijk 27,6 µg/ml en 55,2 µg/ml. Farmacokinetische

populatieanalyse duidt erop dat bij regimes met maandelijkse toediening na 20 weken steady-state wordt bereikt.

Vergeleken met de blootstelling na een enkelvoudige dosis liet de farmacokinetische populatieanalyse zien dat patiënten een 2-voudige toename in de piekserumconcentraties en AUC (*area under the curve*) vertoonden na herhaalde maandelijkse toediening tijdens onderhoudsbehandeling.

Farmacokinetische populatieanalyse toonde aan dat secukinumab werd geabsorbeerd met een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 73% bij patiënten met plaque psoriasis. Voor alle onderzoeken werd een absolute biologische beschikbaarheid tussen 60 en 77% berekend.

De biologische beschikbaarheid van secukinumab bij PsA-patiënten was 85% op basis van het farmacokinetische populatiemodel.

Na een enkelvoudige subcutane injectie van 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit bij patiënten met plaque psoriasis was de systemische blootstelling aan secukinumab vergelijkbaar met wat eerder werd waargenomen bij twee injecties van 150 mg.

Na subcutane toediening van 300 mg op week 0, 1, 2, 3 en 4 gevolgd door 300 mg elke 2 weken, was de gemiddelde ± SD steady-state secukinumab dalconcentratie op week 16 bij benadering 55,1±26,7 µg/ml en 58,1±30,1 µg/ml in respectievelijk HS-onderzoek 1 en HS-onderzoek 2.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume in de terminale fase (V_z) na een enkelvoudige intraveneuze toediening varieerde van 7,10 tot 8,60 liter bij patiënten met plaque psoriasis, wat erop duidt dat secukinumab beperkt wordt gedistribueerd naar perifere compartimenten.

Biotransformatie

IgG wordt grotendeels geëlimineerd via intracellulaire afbraak, na pinocytose of receptorgemedieerde endocytose.

Eliminatie

De gemiddelde systemische klaring (CL) na een enkelvoudige intraveneuze toediening aan patiënten met plaque psoriasis varieerde van 0,13 tot 0,36 l/dag. In een farmacokinetische populatieanalyse was bij patiënten met plaque psoriasis de gemiddelde systemische klaring (CL) 0,19 l/dag. Het geslacht was niet van invloed op de CL. De klaring was dosis- en tijdonafhankelijk.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd, zoals geschat aan de hand van farmacokinetische populatieanalyse, was bij patiënten met plaque psoriasis 27 dagen, variërend van 18 tot 46 dagen voor alle psoriasisonderzoeken met intraveneuze toediening.

In een farmacokinetische populatieanalyse bedroeg de gemiddelde systemische klaring na subcutane toediening van 300 mg op week 0, 1, 2, 3 en 4 gevolgd door 300 mg elke 2 weken aan patiënten met hidradenitis suppurativa 0,26 l/dag.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd, zoals geschat uit een farmacokinetische populatieanalyse, was 23 dagen bij patiënten met hidradenitis suppurativa.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van secukinumab na enkel- en meervoudige toediening bij patiënten met plaque psoriasis werd bepaald in diverse onderzoeken met intraveneuze doses variërend van 1 x 0,3 mg/kg tot 3 x 10 mg/kg en met subcutane doses variërend van 1 x 25 mg tot meerdere doses van 300 mg. De blootstelling was voor alle toedieningsregimes dosisevenredig.

Speciale populaties

Oudere patiënten
Op grond van farmacokinetische populatieanalyse met een beperkt aantal oudere patiënten (n=71 voor de leeftijd ≥ 65 jaar en n=7 voor de leeftijd ≥ 75 jaar) was de klaring bij oudere patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar vergelijkbaar.

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis
Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. De renale eliminatie van intact secukinumab, een monoklonaal IgG-antilichaam, is naar verwachting laag en van gering belang. IgG's worden voornamelijk geëlimineerd via afbraak en een leverfunctiestoornis heeft naar verwachting geen invloed op de klaring van secukinumab.

Invloed van het gewicht op de farmacokinetiek
De klaring en het distributievolume van secukinumab nemen toe wanneer het lichaamsgewicht toeneemt.

Pediatrische populatie

Plaque psoriasis
In een pool van twee pediatrische onderzoeken werd aan patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis (6 tot18 jaar oud) secukinumab toegediend volgens het aanbevolen pediatrische dosisregime. In week 24 hadden patiënten met een gewicht ≥25 en <50 kg een gemiddelde ± SD steady-state dalserumconcentratie van 19,8 ± 6,96 µg/ml (n=24) na 75 mg secukinumab en patiënten met een gewicht ≥50 kg een gemiddelde ± SD steady-state dalserumconcentratie van 27,3 ± 10,1 µg/ml (n=36) na 150 mg secukinumab. De gemiddelde ± SD steady-state dalserumconcentratie bij patiënten met een gewicht <25 kg (n=8) was 32,6 ± 10,8 µg/ml in week 24 na een dosis van 75 mg.

Juveniele idiopathische artritis
In een pediatrisch onderzoek kregen ERA- en JPsA-patiënten (2 tot <18 jaar oud) secukinumab toegediend volgens het aanbevolen pediatrische doseringsschema. In week 24 hadden patiënten met een gewicht van <50 kg, en patiënten met een gewicht van ≥50 kg een gemiddelde steady-state-dalconcentratie ± SD van respectievelijk 25,2 ± 5,45 µg/ml (n=10) en 27,9 ± 9,57 µg/ml (n=19).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen (volwassen of pediatrisch). Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit of weefselkruisreactiviteit.

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd voor beoordeling van het carcinogene potentieel van secukinumab.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trehalosedihydraat
Histidine
Histidinehydrochloride-monohydraat
Methionine
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Als het nodig is, mag Cosentyx buiten de koelkast bij kamertemperatuur, beneden 30°C, bewaard worden voor een eenmalige periode van maximaal 4 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd in een voorgevulde glazen 1ml-spuit met een silicone-gecoate bromobutylrubberen plunjerstop, een bevestigde naald van 27G x ½″ en een stugge naaldbescherming van styreen-butadieenrubber geassembleerd in een automatische naaldbeschermer van polycarbonaat.

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is beschikbaar in eenheidsverpakkingen met 1 of 2 voorgevulde spuiten en in multiverpakkingen met 6 (3 verpakkingen met 2) voorgevulde spuiten.

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd in een voorgevulde glazen 2,25ml-spuit met een silicone-gecoate bromobutylrubberen plunjerstop, een bevestigde naald van 27G x ½″ en een stugge naaldbescherming van synthetisch polyisopreenrubber geassembleerd in een automatische naaldbeschermer van polycarbonaat.

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is beschikbaar in eenheidsverpakkingen met 1 voorgevulde spuit en in multiverpakkingen met 3 (3 verpakkingen met 1) voorgevulde spuiten.

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik geassembleerd in een driehoekige pen met een doorzichtig venster en een etiket. De voorgevulde spuit in de pen is een glazen 1ml-spuit met een silicone-gecoate bromobutylrubberen plunjerstop, een bevestigde naald van 27G x ½″ en een stugge naaldbescherming van styreen-butadieenrubber.

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is beschikbaar in eenheidsverpakkingen met 1 of 2 voorgevulde pennen en in multiverpakkingen met 6 (3 verpakkingen met 2) voorgevulde pennen.

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik geassembleerd in een vierkantige pen met een doorzichtig venster en een etiket. De voorgevulde spuit in de pen is een glazen 2,25ml-spuit met een silicone-gecoate

bromobutylrubberen plunjerstop, een bevestigde naald van 27G x ½″ en een stugge naaldbescherming van synthetisch polyisopreenrubber.

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is beschikbaar in eenheidsverpakkingen met 1 voorgevulde pen en in multiverpakkingen met 3 (3 verpakkingen met 1) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig en individueel gebruik.
De spuit moet 20 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden genomen om het middel op kamertemperatuur te laten komen.

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig en individueel gebruik.
De spuit moet 30-45 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden genomen om het middel op kamertemperatuur te laten komen.

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie wordt geleverd in een voorgevulde pen voor eenmalig en individueel gebruik.
De pen moet 20 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden genomen om het middel op kamertemperatuur te laten komen.

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie wordt geleverd in een voorgevulde pen voor eenmalig en individueel gebruik.
De pen moet 30-45 minuten voor het injecteren uit de koelkast worden genomen om het middel op kamertemperatuur te laten komen.

Voorafgaand aan het gebruik wordt een visuele inspectie van de voorgevulde spuit of voorgevulde pen aanbevolen. De vloeistof moet helder zijn. De kleur kan variëren van kleurloos tot enigszins geel. Mogelijk ziet u een kleine luchtbel; dit is normaal. Niet gebruiken als de vloeistof duidelijk zichtbare deeltjes bevat, troebel is of onmiskenbaar bruin gekleurd. De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/14/980/002
EU/1/14/980/003
EU/1/14/980/006

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/14/980/008-009

Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/14/980/004
EU/1/14/980/005
EU/1/14/980/007

Cosentyx 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/14/980/010-011

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2015
Datum van laatste verlenging: 03 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19 oktober 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.